

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第164回会合議事録

1. 日時 平成30年10月12日（金） 14:00～16:20

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（クロルピクリン、ジチアノン、セトキシジム、プロパニル、ペルメトリン）の食品健康影響評価について
- （2）農薬（チアクロプリド、プロチオホス）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
- （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、代田専門委員、清家専門委員、
長野専門委員、松本専門委員、森田専門委員

（専門参考人）

三枝専門参考人、林専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小平事務局次長、中山評価第一課長、橘評価調整官、濱砂課長補佐、横山課長補佐、
岩船係長、宮崎係長、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 | クロルピクリン農薬評価書（案） |
| 資料2 | ジチアノン農薬評価書（案） |
| 資料3 | セトキシジム農薬評価書（案） |
| 資料4 | プロパニル農薬評価書（案） |
| 資料5 | ペルメトリン農薬評価書（案） |
| 資料6－1 | チアクロプ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 6－2	チアクロプリド農薬評価書（案）
資料 7－1	プロチオホス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 7－2	プロチオホス農薬評価書（案）
資料 8	吸入毒性試験に係るコメント
資料 9	論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成30年 4 月農薬専門調査 会決定）
資料10	食品安全委員会での審議等の状況
机上配布資料	吸入毒性試験に係るコメントに関する参考資料（非公表）

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164回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中を御出席いただきまして、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先生方、専門委員の先生方 8 名、また、専門参考人として、三枝先生、林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して、佐藤委員長は遅れて出席の予定でございます。

以後の進行は西川座長にお願いしたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、議事を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 がクロルピクリンの農薬評価書（案）、初版のものでございます。

資料 2 としましてジチアノンの農薬評価書（案）、こちらは第 2 版のものでございます。

資料 3 はセトキシジムの農薬評価書（案）、初版のものでございます。

資料 4 としまして、プロパニルの農薬評価書（案）、こちらも初版のものでございます。

資料 5 がペルメトリンの農薬評価書（案）、初版のものでございます。

資料 6 は 2 点ありまして、資料 6－1 がチアクロプリドに係る食品健康影響評価に関する審議結果についての意見・情報の募集結果について（案）。

資料 6－2 が農薬評価書（案）のチアクロプリド。

資料 7 が 2 点ございまして、資料 7－1 がプロチオホスに係る食品健康影響評価に関する審議結果についての意見・情報の募集結果について（案）。

資料 7－2 がプロチオホスの農薬評価書（案）。

資料 8 としまして、吸入毒性試験に係るコメント。

資料 9 が論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制。

資料 10 としまして、食品安全委員会での審議等の状況でございます。

また、1 点、資料 8 の吸入毒性に係るコメントに関しまして、森田先生より GHS 分類に関する参考資料を机上にお配りしてございます。

これらの資料につきまして、机上配布資料以外は近日中にホームページに掲載する予定でございます。配布資料の不足等がございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。

また、農薬抄録であります、ドシエなどにつきましては、タブレットで御覧いただけますので、御活用いただければと思います。

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等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きまして、御報告いたします。

本日の議事につきまして、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）

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬（クロルピクリン）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 1、クロルピクリンでございます。

まず、経緯でございますが、3 ページをお願いいたします。2017 年に適用拡大に関連い

たしまして、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。評価第一部会で御議論いただきました。

6 ページにもコメントをいただいておりますが、全体を御覧いただいた後、食品健康影響評価のところで御確認いただければと思っております。

7 ページをお願いいたします。このものですが、土壌くん蒸で使われる殺菌剤、殺虫剤及び除草剤となっております。生体組織内のSH基を有する酵素を阻害することにより土壌病害虫、雑草等に効果を示すと考えられているものでございます。このものは土壌に直接施用いたしまして、全てガス化させた後、そのガスを放出して、土壌には何も残らない状態になってから作物を植えるというような使用方法をするものでございます。

今回は適用拡大、せり科葉菜類（セルリー、パセリを除く）及びパセリがなされていると記載をしております、8 ページですが、林先生からその記載ぶりについて御質問をいただいております。この記載ぶりですが、適用拡大のあったものについて、リスク管理機関から示された内容をそのまま記載させていただいております、せり科葉菜類はセルリーとパセリを本来含んでいるのですが、それとパセリの使用方法が違うので、別々の適用拡大になっているということで、このような記載を併記でさせていただいているものでございます。御確認いただければと思います。

9 ページは動物体内運命試験でございます。まず、血中濃度推移ですが、結果は表 1 のとおり、パラメータが算出されております。血漿中の C_{max} 、AUCは用量にほぼ比例しているという結果でございます。吸収率は、26行目から次のページにございますとおり、ほぼ90%が吸収されているという結果でございます。

10 ページは分布でございますが、 T_{max} 付近では肝臓とか腎臓、投与168時間後ですと被毛などに放射能が認められております。

11 ページ、代謝物でございますが、呼気中でD、これが二酸化炭素でして、ほかにC、これはニトロメタンになりますが、それらが検出されております。尿中では、尿素になりますが、代謝物Eが検出されております。

12 ページの 6 行目から、排泄の結果でございます。尿及び糞中排泄試験で、主に呼気中に排泄されたという結果が得られております。

14 ページの上のほうに胆汁中排泄の結果もございますが、胆汁中にも10%ぐらいまでの排出があるという結果が出されております。

14 ページの 3 行目からがマウスの試験でございます。パラメータは表 8、吸収率については15行目からありますとおり、80%が吸収されたという結果が出されております。

14 ページの19行目から15 ページに分布のデータがございまして、15 ページの表 9 のとおり、肝臓に主に認められております。

15 ページの10行目からが代謝でございますが、代謝物Cが認められておりまして、また、呼気中にはDが認められると推定されております。

20行目からが排泄でございまして、主に呼気及び尿中に排泄されたとされております。

16ページの2行目からは植物体内運命試験でございます。こちらは、このものの使用方法から見て、農作物を介して摂取される可能性が低いと考えられるため、植物体内運命試験の試験自体は実施されておらず、文献の情報を記載しております。抽出性画分及び結合性画分のいずれからも未変化のクロルピクリン及び代謝物Cは検出されなかったとおまとめいただいております。

20ページをお願いいたします。9行目に作物残留試験についての記載がございまして、残留値は全て定量限界未満とおまとめいただいております。

16行目からが一般薬理試験でございます。結果は表18のとおりで、静脈内とか腹腔内で試験が実施されておりますが、自発運動の亢進とか発生というような症状が認められております。

22ページは一般薬理の項目の続きでございますが、下のほうに西川先生からコメントをいただいております。表の一番下の行にございます肺に対する作用の所見でございますが、御指摘いただきまして確認しましたところ、水腫性肺腫大と水腫性変化というものが入っておりますが、原語のほうを確認しましたら同じ原語でございましたので、片方、最後の所見を削除する修正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。

23ページに急性毒性試験の結果がございます。結果は表19のとおりで、経口のLD₅₀は200前後ぐらいの値が出ております。

24ページは急性神経毒性試験でございまして、種々の所見が認められております。西川先生から、25ページのとおりコメントをいただいております。まず、①ですが、24ページの表20にお戻りいただきまして、中ほどに精巢の肉眼所見がございまして、病理の所見も認められておりますので、こちらの肉眼所見は記載整備として削除させていただきました。すみません。御確認いただければと思います。

また、コメントの②ですけれども、死亡例の所見が入っていますかというお問い合わせをいただきまして、表20の一番上の行に死亡例があるという記載がありまして、死亡例で認められた所見は、ほかの生存動物で認められた所見と共通でしたので、特に死亡例で認められた所見として記載することはしておりません。

3つ目は二重下線部についてのコメントで、肝臓や脾臓の被膜炎、横隔膜の炎症等は腹膜炎として記載可能ではないでしょうか。その原因についてはどのような議論があったのでしょうかというコメントです。表20の二重下線部の所見でございますが、これらについては認められた所見をそのまま記載していただいたというものでございまして、原因についての議論は特段なかったかと思っております。

25ページの13行目からが反復投与試験でございます。主に所見といたしましては、本剤の刺激性による前胃への影響、粘膜上皮過形成とか角化亢進などが認められております。

26ページの17行目からのイヌの試験です。おめくりいただき、7行目に西川先生からコメントをいただいております。表22の30 mg/kgの雌雄で認められました胃粘膜うっ血の所見です。粘膜のところですが、粘膜固有層のうっ血でしょうか。ほかの消化管

との違いはあるのでしょうかということで、胃での所見とそのほかの腸などに関する記載が2段に分かれてしまっているのも、胃だけ粘膜というように記載しているのも、そのような御指摘をいただいたのかと思います。胃のほうをまずは調べましたところ、【事務局より】にありますとおり、粘膜という記載がございました。また、ほかの十二指腸とか空腸ですが、それぞれの部位について、どこの部位かという記載はないのですが、腸では粘膜にうっ血があったというような記載が報告書では確認できました。記載ぶりについて御確認いただければと思います。

27ページの下の方からが長期の試験でございます。28ページの12行目からが併合試験ですけれども、19行目に「上皮」という追記を西川先生にいただいております。

23行目からが78週間マウスの発がん性試験でございます。おめくりいただきまして、この試験では、4行目から6行目に記載がありますとおり、肺の細気管支肺胞腺腫及び癌、ハーダー腺腫、今のものが雌雄ですね。雌で前胃の扁平上皮乳頭腫及び癌の発生頻度の増加が認められたと御判断いただいております。

表25の中の下線のある症状についてですけれども、西川先生から、長期毒性とはなじまないで、記載の仕方を工夫してはというコメント、また、死亡率増加ということで、有効動物数はどうなっていますかというコメントをいただきました。いずれもこの試験では、最初は60 mg/kgで試験を始めまして、28ページの脚注にございますように、途中で50、30と用量を下げて試験が実施されております。どの用量のときに症状が出たかというのがわかるようにということもありまして、急性参照用量も若干意識いたしまして、このような所見については記載をさせていただいたものでございます。また、有効動物数は、最終屠殺動物が雄で21匹、雌で29匹残っていました。

30ページの6行目から、前胃、肺、ハーダー腺腫瘍の発がん機序並びに種差についておまとめいただいております。マウスにおける前胃腫瘍の増加は、本剤の直接作用により生じた炎症の持続が関与していると考えられたという点、肺及びハーダー腺腫瘍については、機序は不明なのですけれども、クロルピクリンは生体内で代謝物C、ニトロメタンですが、これに代謝されると考えられておりまして、代謝物Cが関与している可能性が考えられたとおまとめいただいております。

30ページの下の方の23行目からが2世代繁殖試験でございます。繁殖能に対する影響は認められなかったと御評価いただいております。

31ページがラット、ウサギの催奇形性試験ですが、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

32ページを御覧ください。表29のとおり結果になっておりますが、一部の試験で陽性の結果が得られておりまして、全ての試験を総合的に御覧いただきまして、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとおまとめいただきました。また、16行目から18行目にありますとおり、生体において生体内チオールと速やかに反応し、核膜に覆われた哺乳動物細胞のDNAには到達しにくいものと考えられたというような記載もしてい

ただいたところでございます。

34ページの食品健康影響評価をお願いいたします。24行目の次のところですが、西川先生から、主な所見について、貧血も追記してはどうかという御意見です。このものについては、毒性試験も御覧いただいたかと思えますけれども、直接的な刺激による前胃への影響を中心に主な毒性と考えていただいて、このように記載していただいたものでございます。

暴露評価対象物質は31行目からのパラにございますが、クロルピクリン（親化合物のみ）と設定いただきました。

35ページにADI、ARfDの記載がございますが、ADIはイヌの1年間の試験の無毒性量0.1を100で除した0.001、急性参照用量はラットの急性神経毒性試験の無毒性量50を100で除した0.5 mg/kg体重と設定いただきました。

また、36ページの6行目、林先生からコメントをいただきまして、今、議論することを求めているわけではありませんが、土壌中に残留しない場合、どのように評価するのがよいか一度整理しておく必要があるように感じますというコメントをいただいております。その上に米国での状況が書いてございますが、米国では基準値は設定しないというようなリスク管理をしております、急性参照用量ですとか慢性の参照用量を設定しないというような評価がされているということで、そのようなコメントをいただきました。

日本では、まず、食品安全委員会のほうで、このものをどのような毒性で、残留性もどのようなデータが出ているかということを取りまとめ、ADIとか急性参照用量を設定可能かどうかということの評価した上で、厚生労働省はその結果を受けて最終的にリスク管理の方法を決めているということで、今回、食安委の評価書としましては、ADIと急性参照用量の値をお返しするというようなことで考えているところでございます。

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。

それでは、まず、8ページです。このボックスのコメントは林先生からいただいたもので、7ページの農薬登録申請、適用拡大というところで「せり科葉菜類（セルリー、パセリを除く）」とあって、続いて「及びパセリ」があるのが、なかなかわかりにくいということだったのですが、一応事務局から説明していただいたとおり、リスク管理機関から示された内容をそのまま記載しており、特段の問題はないのではないかとということだったのですけれども、林先生、いかがでしょうか。

○林専門参考人

特に問題にするものでもないのですけれども、一度除いた後でまた加えているというのが、ちょっと納得がいかなかったのですが、今、事務局の説明で、使用方法が違うとお答えいただいたのです。もしできたら、どのように違うのですか。両方とも、くん蒸剤として使っていると理解していたのですけれども、そのほかの使い方が何かあるのでしょうか。

○横山課長補佐

すみません。確認したものを忘れてしまったのですけれども、回数とか量とか、そういったものも場合によっては適用拡大になりますので。

○林専門参考人

了解しました。

○西川座長

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

次が22ページ。これは単なる誤記だと思うのですけれども、同じような内容の所見がありましたので、確認していただいたところ同じ原語であったということですので、一方を省略することにしたいと思います。

それから、24ページ、ラットの急性神経毒性試験におけるまとめの表20ですが、そこに精巢等の小型化という肉眼所見があって、その下に詳細な組織所見があるので、これは削除可能かということで、削除していただきました。

表20については、冒頭に死亡5例と雄雌であって、その下に所見がずらずら並んでいるのです。この中に死亡例における所見が入っているかどうかを確認していただいたのですが、一応入っているけれども、これらの所見は生存個体でもみられていたということです。これは問題ないかと思います。

あと、肝臓の被膜炎とか脾臓の被膜炎、横隔膜の炎症とあれば、恐らく腹膜炎があったのだろうと想像して、一括して腹膜炎と書いたらどうかというコメントを出したのですが、一応抄録の記載を採用して、このように記載してあるということで、間違いではないので、これはこのままでいきたいと思います。

27ページ、イヌの8週間の試験におけるまとめの表22ですが、消化管のうっ血について、胃、十二指腸、空腸、大腸とあるのですが、なぜか胃だけに粘膜がくっついているので、並べて書くと逆にわかりにくいというか、そういうことをちょっと感じたので確認してもらったのです。要は、胃だけに粘膜のうっ血が明記してあるけれども、その他の消化管にはなかったということですか。これも粘膜だったのでしょうか。そうであれば、同様に、例えば「十二指腸、空腸、結腸及び直腸粘膜うっ血」とかにしたほうが、並びがいいのかなという気はします。雌のほうについても、空腸も、これも粘膜なのですね。だから「空腸粘膜うっ血」と書いたほうが、多分、より正確かなと思います。よろしいでしょうか。大丈夫ですか。

次は28ページ、ラットの2年間の併合試験で、19行目に「前胃の」と続いて、「び慢性過形成」とあるのですが、どこの組織が過形成であるかがわからないので、他の試験から想像すれば上皮で間違いのないと思いますので、ここは「上皮過形成」としたほうがよいと思いました。

あとは特に29ページですね。マウスの78週間発がん性試験ですが、ARfDの設定を考慮して、いろいろな症状が書いてあります。その症状が発現した時期についても詳しく書かれていますが、これらの所見と他の組織学的な所見、これは恐らくどう考えても同じ動物

についてみているわけではないと思われたので、表としては2つに分けてはどうかというコメントを出しましたが、わからないでもないし、部会の結論を尊重するという意味からは、一応これでもよいかなと思いましたが、この点について何か御意見はございますか。特にないですね。そういうことで、一応これはこのままということにしたいと思います。

あとは36ページ、林先生からのコメントで、この剤のように土壌に残留しないようなものは、米国では作物中の基準値が設定されていないということを含めて、一度整理したほうがよいのではないかとということでしたが、事務局からは、リスク管理機関とも深くかわることもあるのではということだったのですが、林先生、追加はございますか。

○林専門参考人

ここに書いたように、今ここで議論したいというわけではないのですが、くん蒸剤で一度土にまいて、それが全部飛んでしまって、なくなったのを確認してから植えているのです。そのような場合に、今までと同じような評価のプロセスが本当に必要なのかどうか。その辺は考えておいたほうがいいのではないかと。今後、ますます再評価とかで剤が増えてきて、人手不足になるのは目に見えていますので、余分な作業は減らしていくというのが1つのポイントとして必要ではないかと思った次第です。

○西川座長

貴重な御意見をありがとうございました。

その点については事務局のほうで検討を進めていただきたいと思います。これで一応。

○横山課長補佐

34ページの中ほど。

○西川座長

主な影響ですね。これについて、前胃の変化もあるのですが、イヌとかマウスには貧血の所見がありましたので、これを加えてはどうかということですが、いかがでしょうか。よろしいですね。

それでは、これを追記することにはしたいと思います。ありがとうございました。

全体を通してよろしいですね。

ないようですので、本日の審議を踏まえまして、クロルピクリンの一日摂取許容量(ADI)につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である0.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.001 mg/kg体重/日とし、急性参照用量(ARfD)につきましては、ラットを用いた急性毒性試験の無毒性量である50 mg/kg体重を安全係数100で除した0.5 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。

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

評価書案のほうを整えまして、食品安全委員会に進めたいと思います。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。

続きまして、農薬（ジチアノン）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2、ジチアノンでございます。

経緯でございますが、3ページをお願いします。今回、第2版の御審議をいただいたものでございまして、2017年に適用拡大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あったものでございます。今の評価は第三部会で御評価いただいたものでございます。このものについては、今回は適用拡大でございまして、急性毒性試験、作物残留試験等が追加されまして、急性参照用量の設定を中心に御審議いただいたものでございます。

まずは9ページをお願いいたします。このものですけれども、キノン系の殺菌剤です。酵素のSH基と不可逆的に反応して、菌の代謝経路を阻害することによって殺菌作用を示すとされているものでございます。今回、御審議いただいたところを中心に御説明させていただきます。

まず、21ページの作物残留試験成績ですが、うめが今回、追加になりました。最大残留値自体には変更がございまして、国内はみかん（果皮）の12.4、海外ではとうがらしの葉の部分の25.0 mg/kgという結果でございます。

24ページをお願いいたします。急性参照用量を設定していただいたのですけれども、急性毒性ですが、LD₅₀が経口ですと500前後ぐらいの値となっております。

25ページの一番上のWistarラットを用いた試験が今回は追加されまして、こちらでは用量が少ないのですが、LD₅₀は約300という結果でございます。また、経皮の下から2つ目のWistarの結果、吸入の一番下のWistarラットの結果も今回追加されたものでございます。

26ページの7行目からの刺激感作の試験ですけれども、今回、感作性試験が追加されました。結果としましては27ページの4行目にありますとおり、軽度又は強い皮膚感作性が認められたという結果になっております。

本剤の反復投与による影響ですが、主に腎臓とか肝臓に認められております。

急性参照用量に関して、33ページをお願いいたします。ウサギの①②の発生毒性試験がございまして、①の25 mg/kg体重/日以上投与群の母動物、②の試験では30以上の投与量で体重増加抑制など、母動物に影響が認められまして、こちらを急性参照用量のエンドポイントと御判断いただきました。

また、ほかに追加されたデータとしまして、34ページの18行目からの遺伝毒性試験がございまして、おめくりいただいて36ページの一番下、コメット試験が追加されました。in vitroの試験で一部陽性の結果を示すものがございまして、コメット試験で最終的に確認がされているものでございます。

コメント試験は37ページにももう一個試験がありまして、これまでこちらで評価されていたのですけれども、もう一度見直しをいただきまして、この試験自体は結果の再現性が低いことから参考資料とされました。今回、36ページに記載のある試験はより高用量で試験が実施されたものでございます。

また、37ページの表25の原体混在物の試験ですけれども、これらも今回追加されまして、全て陰性の結果となっております。

42ページが食品健康影響評価でございますが、まず、暴露評価対象物質ですけれども、農産物中の暴露評価対象物質をジチアノン（親化合物のみ）ということで、こちらは変更がございませんでした。

ADIにつきましても、ラットの併合試験が根拠とされておりますが、こちらも変更なしで、43ページのとおり、ARfDにつきましてはウサギの発生毒性試験①②の無毒性量10 mg/kg体重/日を100で除した0.1 mg/kg体重と設定いただきました。

説明は以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

○横山課長補佐

失礼しました。本剤についてコメントはいただいております。

○西川座長

コメントはないのですね。何かこの場でお気づきの点があればお願いいたします。

第2版で急性参照用量の設定が主な評価の目的ですので、特に御意見がなければ結論にいきたいと思います。よろしいですね。

本日の審議を踏まえまして、ジチアノンの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1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.01 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①及び②の無毒性量である10 mg/kg体重/日を安全係数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。

続いて、農薬（セトキシジム）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、4ページをお願いいたします。2011年に魚介類の残留基準値設定と暫定基準の見直しに関しまして、厚生労働省から食品健康影響評価について要請があったものでございます。2012年に1回目の審議がありまして、その後、追加資料を受理して、2016年にさらに適用拡大がありまして、2018年に評価第一部会で御審議いただいたものでございます。

10ページですが、構造式は28行目にあるようなものでございまして、シクロヘキサンジオン系除草剤で、作用機構は植物体内での脂肪酸生合成を阻害することにより作用すると考えられているものでございます。與語先生から、もう少し記載ぶりを適切にということで御修正いただいております。

12ページは動物体内運命試験のラットでございます。結果については表1のとおりパラメータが算出されております。高用量投与群のAUCは低用量投与群に比べて用量比以上の増加が認められたとされております。

13ページの1行目からの記載ですけれども、吸収率はほぼ100%と考えられたとされております。

分布でございますが、9行目からの項目になりますが、肝臓、膀胱、腎臓、血漿及びカーカスでやや高い放射能が認められたとされております。

14ページは代謝物ですけれども、BとかEが主に認められております。

15ページの3行目からですが、排泄は主に尿中ではございました。表5につきまして、16ページの上のほうのとおり永田先生からコメントをいただいております。表5の尿中、糞中組織及びカーカスの放射能の量ですけれども、%TRRとされているのですが、TARではないかということで御質問をいただきました。再度確認いたしました。各ラットの尿とか糞中全体から回収された総放射能に対する割合から算出されているので、これらについては%TRRで間違いないと確認いたしました。なお、回収率、表5の一番下の項目だけは投与量に対する割合から算出されていたのでTARとなっておりまして、ここがちょっと違うので御質問があったのかなと思います。

16ページの3行目から、ヤギの試験でございます。ほかにニワトリでも試験が実施されておまして、ニワトリで代謝物B、Cが10%TRRを超えて検出されております。

19ページの18行目からが2. 植物体内運命試験でございまして、とうもろこしのほか、トマト、だいず、てんさい、わた、アルファルファで試験が実施されております。代謝物はE、Kというものと、B、C、Hのそれぞれ抱合体を含むものが10%TRRを超えて認められております。

20ページにとうもろこしの試験の記載ぶりについて、與語先生からコメントで、19ページの24行目の「皮試料」というところなのですが、とうもろこしの皮、実の周りのところですが「苞皮」のことですねというふうにあります。原語は“husk”で、“husk”とされている場合、「皮」と記載されている評価書が大変多いございまして、このままで

いかがかとは思っているのですけれども、御確認いただければと思います。

21ページをお願いいたします。とうもろこしの試験で、3行目の冒頭のセトキシジム耐性ハイブリッドとうもろこしのロット番号で品種が示されているところについて、與語先生からコメントですが、一般にセトキシジムに対して、とうもろこしを含むイネ科植物は感受性が高いということ、ロット番号から品種を調べることを試みていただいたのですができなかったということです。このものについては耐性を獲得したもので、代謝に質的・量的な変化はないと思います。とうもろこし①の試験も同様でしょうとコメントをいただいております。清家先生からも御指摘のとおりというように御意見をいただいております。

少し飛びまして、33ページをお願いいたします。作物等残留試験でございます。まず、4行目の作物残留試験ですけれども、親化合物と代謝物がグルーピングされて、6化合物群、2化合物群、M1系代謝物群と、評価書上でそのようにまとめておりますが、最大残留値がそれぞれ6化合物群でにら（茎葉）の8.92、2化合物群ではだいず（乾燥子実）の3.63、M1系代謝物群ではやはりだいず（乾燥子実）の0.05 mg/kgとなっております。

畜産物残留試験につきましても、15行目から18行目にあるものを分析対象として実施されております。

35ページの28行目から、魚介類における最大推定残留値がございまして、33行目にありますけれども、最大推定残留値は0.136 mg/kgとされております。

毒性でございますが、35ページの下の方から、まず、一般薬理でございますが、表29のとおり、腹腔内又は静脈内の投与で試験が実施されておまして、歩行失調とか自発運動低下などの影響が見られます。

38ページに急性毒性試験の結果がございまして、経口ですと約3,000からそれ以上のLD₅₀が得られております。

40ページの表31にございまして、代謝物についても急性経口毒性試験が実施されております。

42ページの5行目からは急性遅発性神経毒性試験がございまして、結論は、急性遅発性神経毒性は認められなかったとおまとめいただいているものでございますが、西川先生からコメントをいただきまして、11行目に「神経毒性試験徴候（歩行失調）」という記載がございまして、わざわざみられなかった症状を記載する必要がありますかということです。本試験では、神経毒性徴候を評価する項目として歩行失調の有無が検査されておりましたので、そのように記載されたものと考えられますが、修正することがお許しいただけるようでしたら「神経毒性徴候として歩行失調は認められなかった」というような修正をしたほうがわかりやすいのかなと思ひまして、御提案させていただきます。御確認をお願いできればと思います。

42ページの23行目から、反復の試験がございまして、主な毒性所見としましては、肝臓の重量増加とか体重増加抑制、あとはイヌの貧血などが認められております。

43ページ、13行目からのマウスの90日間亜急性毒性試験でございます。21行目からあり

ますとおり、肝重量増加及び肝細胞肥大が認められておりまして、これについて肝薬物代謝酵素誘導試験（マウス）の結果から、代謝酵素誘導による適応性変化と考えられたとおまとめいただいております。

これについて、西川先生から、肝薬物代謝酵素誘導があるということが適応性変化とするクライテリアになっていましたかという御意見をいただきました。これにつきましては、もちろんほかの肝毒性を示唆するパラメータが動いていないとか、その点については確認いただいた上で、特に本剤は肝薬物代謝酵素誘導を実施してきたということも踏まえて、このような記載ぶりで書きおろしていただいたものでございます。確認いただければと思います。

47ページの5行目から長期の試験がございまして、まず、6行目からのイヌの1年の試験ですけれども、こちらの試験がADIの設定根拠とされました。

25行目からラットの長期の試験がございしますが、いずれも発がん性は認められなかったという結果です。

49ページのマウスについても、発がん性は認められておりません。

50ページの3行目から、2世代繁殖試験がございまして、①の試験、次のページの②の試験と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ございまして。

51ページの12行目から、ラットの試験がございまして、①の試験は250 mg/kgまで試験が実施されていて、催奇形性は認められなかったという結果です。代田先生から、投与期間につきまして、投与開始が妊娠7日となっております、ほかの試験と比べて遅くなっていますが、この点について部会で御議論はありましたでしょうかという御意見です。これについて、特段の議論はなかったのですけれども、本剤は②の試験がより高用量で実施されていることもありまして、こちらとあわせて評価されております。

26行目からの②の試験が急性参照用量の設定根拠としていただいた試験で、最高用量で母動物の体重減少とか一般状態の変化、胎児で外表異常とか骨格異常が出ておりまして、これらがエンドポイントとされました。

代田先生から、52ページの中ほどにありますとおり、妊娠16日の帝王切開で何か所見は認められたのでしょうかという御意見をいただいております。51ページの一番下の行から記載がありますとおり、母動物毒性を確認するために衛星群10匹が設定されて、最高用量1,000まで試験が実施されておりまして、胎児は取り出していないという群が設けられていましたので、その結果を書く必要はないかという御意見です。母動物毒性に関しましては、本群というのですか、本来の試験群よりも追加で実施されたような項目がないことから、3行目から6行目のとおり、母動物毒性としてあわせて結果が記載されているものでございます。御確認いただければと思います。

52ページの16行目からウサギの試験がありまして、①は最高用量では催奇形性を評価するのに十分な胎児が得られなかったということで、②の試験も実施されておりまして、②の試験で催奇形性は認められなかったとされております。

53ページの13行目、代謝物Kの発生毒性試験です。代田先生から、最高用量が250で設定されておりまして、影響が何ら認められていないということで、用量設定について部会で御議論はありましたでしょうかという御意見をいただいております。このものにつきましては、特段に議論はなかったのですけれども、用量の設定を見ますと、ラットの発生毒性試験①と同じ用量で実施されておりまして、原体と毒性の出方を比べるために実施されたのではないかと思います。御確認いただければと思います。

53ページの22行目からが遺伝毒性試験でございます。*in vitro*の染色体異常試験で、細胞毒性の生じる最高濃度においてのみ染色体異常の出現頻度の僅かな増加が認められておりまして、*in vivo*の試験の結果とあわせ、問題ないと御判断いただいているものでございます。

54ページに代謝物の結果もございまして、Ames試験は全て陰性の結果でございます。

55ページの3行目から、その他の試験がございまして、肝薬物代謝酵素誘導試験ということでラットと、その次のページにマウスの試験、57ページをおめぐりいただきまして、イヌの肝細胞くもり硝子様変化については電顕による観察なども行われております。

59ページからが食品健康影響評価でございます。暴露評価対象物質に関しまして、60ページの6行目からありますとおり、農産物と畜産物中の暴露評価対象物質ですが、代謝物の生成の親化合物に対する割合なども考慮していただきまして、農産物中では親化合物のほか代謝物B、C、H、K、いずれも抱合体を含むもの、畜産物中につきましましては、セトキシジムと代謝物B、C、魚介類中では親化合物のみを暴露評価対象物質と御判断いただいております。

ADIにつきましては、イヌの1年間の試験の無毒性量8.86 mg/kg体重/日を100で除した0.088 mg/kg体重/日、急性参照用量につきましては、ラットの発生毒性試験②のほうの180 mg/kg体重/日を100で除した1.8 mg/kg体重と設定いただいております。

もう一つ、評価書の修正がありまして、66ページの影響のなかった量を記載する欄なのですが、最初、毒性量の用量が書いてありまして、長野先生の御指摘で修正をさせていただきました。ありがとうございました。

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。

まず、10ページからです。開発の経緯のところで33行目、「脂肪の生合成」とあったところを與語先生から「脂肪酸生合成」というように修正をいただきました。

清家先生、よろしいでしょうか。

○清家専門委員

脂肪酸生合成でよろしいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次が16ページ、冒頭のボックスですが、永田先生から、15ページの各排泄率などについての記載でTRRと書いてあるのですが、TARではないかということだったのですが、事務局から説明がありましたように、これはやはりTRRでよいということでしたので、このままとしたいと思います。

次が20ページ、9行目からのボックスで、與語先生から、この「皮」という言葉ですが、子実部の「苞皮」のことかと確認のコメントをいただいております。事務局からは“husk”ですか、そう言われてもますますわからないのですけれども、これは清家先生、いかがでしょうか。

○清家専門委員

お米で言ったらもみ殻とか、その辺の部分のことなのですから、過去の事例も「皮」が多いということなので、「皮」でいいのかなと思います。

○西川座長

では、ここはもう変更なしで「皮」ということで、ありがとうございます。

次は飛びまして42ページ、ニワトリの急性遅発性神経毒性で、このページの11行目です。「神経毒性徴候（歩行失調）は認められなかった」とあるのですが、認められなかった所見を特出ししているのがちょっと気になったので確認したのですが、歩行失調を目安として神経毒性徴候をみていたということで、多分、事務局から修正案がありました「神経毒性徴候として歩行失調は認められなかった」という修正が適切かと思いますが、よろしいですね。そのようにしたいと思います。

次が44ページ、マウスの90日試験ですが、1行目に肝重量増加、肝肥大が肝薬物代謝酵素誘導試験の結果から、代謝酵素誘導による適応性変化と考えられたということについて、多分、今までの記載とは少し異なっていて、この肝肥大が適応と考えられる場合は、病理組織変化及び血液生化学変化が伴っていないからということだったのですが、ここは少し違うので確認させていただいたのです。薬物代謝酵素誘導試験があって代謝酵素誘導による可能性があるということはいいいとして、通常、適応性変化と考えられる他の組織とか、血液生化学変化を伴っていないということを付記した上で書いていくべきかと思うのですが、この点について御意見をお願いします。

どうぞ。

○浅野専門委員

西川先生がおっしゃったように、毒性としてとらないという観点からは、代謝酵素誘導は認められた上での変化なので、今、おっしゃったように、病理組織学的所見又は生化学的所見、そういったものは変化が認められなかったという書き方が適切だと思います。

○西川座長

それを加えた上で、代謝酵素誘導誘導試験、これはこれで意味があるということだと思うのですが、これは残すということでよろしいでしょうか。

○浅野専門委員

はい。

○西川座長

では、組織変化等が肥大に加えていなかったということを追記していただきたいと思います。ありがとうございます。

次は51ページ、ラットの発生毒性試験①について、13行目の波線の部分で、代田先生から、これは妊娠7～17日とあるのですが、他の発生毒性試験と比べて1日遅くなっているのではないかと。この点について、部会で議論があったかどうかの確認でしたが、議論はなかったということです。

代田先生、いかがですか。

○代田専門委員

ガイドラインでは着床からというふうになっていましたので、ちょっと気になったのですが、事務局から、もう一つの②のほうでしっかりカバーされている試験があるということで、これでよろしいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

その次の試験、ラットの②の試験ですが、52ページに代田先生から、衛星群が設けられていて、妊娠16日の帝王切開で何か所見があったのかどうかということと絡めての話ですが、記載する必要があるかどうかということだったのですが、事務局からは、衛星群をあわせて主試験群として記録したということだと理解しております。

代田先生、いかがですか。

○代田専門委員

妊娠16日というのは最終投与の翌日になっていますので、休薬なしの状態を観察をされたものでありまして、妊娠20日になると休薬が入っているということになるので、どうだったのかなということがあったので、例えば「衛星群も含めて」といった言葉を一言入れていただくと、主群も含めてそうだったということがよくわかるのではないかと思います。その辺はいかがでしょうか。

○西川座長

ただいまの代田先生の御意見について、納屋先生、いかがですか。

○納屋座長代理

今、御指摘のように、52ページの3行、「母動物では」というところで、今おっしゃったように、「母動物では衛星群を含めて」と書けば、衛星群の結果もそこに示したということになりますので、とてもいい御提案ではなかったかなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの納屋先生の御修文について、代田先生、よろしいですね。

○代田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

では、そのように一部追記したいと思います。ありがとうございました。

あとは特になくて、66ページの表60について、これはある意味で重要なのですが、長野先生から、その数値が違っていた、それから、無毒性量が設定できなかったということを明記すべきというコメントをいただいております、そのように直っているかと思います。ありがとうございました。

一通り見てまいりましたけれども、何か。

○横山課長補佐

先生、21ページです。

○西川座長

失礼しました。まだ積み残しがあったようです。53ページですね。代謝物Kについてのラットの発生毒性試験ですが、代田先生から、この試験では最高用量でも何ら影響が認められていないが、用量設定について部会で議論があったかどうかということです。事務局からは、代謝物Kと原体の毒性を比較するために、原体と同じ用量で実施されたと思われということです。代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

それで了解させていただきたいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

21ページのコメントだけの部分なのですが、もし清家先生の補足などがございましたらと思ひまして、とうもろこしの品種のところでは。

○西川座長

これも飛ばしました。失礼しました。

清家先生、21ページの與語先生からのコメントについて、御意見をお願いいたします。

○清家専門委員

こちらのほうは與語先生から、意見とかコメントとかという形での情報提供という形でいただいたもので、そのまま文字どおりの話でありまして、私のほうからありがとうございますと言うのも変な話でもあるし、そのとおりですねというような感じの記載をさせていただいたということになります。

○西川座長

特に修正、追記等は必要ないということでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

多分、もう残っていないと思うのですが、一通り見てまいりましたので、何か全体を通してお気づきの点があればお願いいたします。

ないようですので、本日の審議を踏まえまして、セトキシジムの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8.86 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.088 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②の無毒性量である180 mg/kg体重/日を安全係数100で除した1.8 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、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います。ありがとうございました。

○西川座長

次に、農薬（プロパニル）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4をお願いいたします。プロパニルでございます。

経緯でございますが、3ページにございまして、2018年に新規申請と魚介類への基準値設定依頼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。

6ページをお願いいたします。このものですが、24行目にあるとおりの構造でございまして、アミド系の除草剤で、植物の光合成を阻害することにより除草効果を示すとされております。

7ページがまず、ラットの代謝でございます。血中濃度推移について、結果は表1のとおりパラメータが算出されております。高用量投与群における吸収は低用量投与群に比べて遅かったとおまとめいただいております。

吸収率は24行目からの記載にありますとおり、80%から90%程度と算出されております。

8ページは分布でございますが、肝臓、脾臓、腎臓、血液中に比較的高く認められております。

8ページの16行目から次のページになりますが、代謝物といたしまして、F、G、H、J、ほかにEなどが認められております。

10ページは排泄ですが、主に尿中に排泄されております。

16行目からヤギの試験がございます。ほかに家畜ではニワトリの代謝試験がございまして、10%TRRを超える代謝物が非常に多数ございまして、F、G、H、Iなどが認められております。ほかにも多数、10%TRRを超えて認められております。

13ページ、植物体内運命試験は稲で試験が実施されてございまして、10%TRRを超える代謝物として代謝物A、グルコース抱合体を含むものが認められております。

17ページは作物残留試験でございますが、プロパニルと代謝物Aを分析対象化合物として試験が実施されております。プロパニルは、いずれの試料でも定量限界未満、代謝物A

は稲わらで0.40、可食部の玄米では全て定量限界未満という結果でございました。

18ページが一番上の行ですけれども、魚介類における最大推定残留値が0.182 mg/kgと算出されております。

その下からが毒性でございまして、まずは一般薬理試験の概要が表10のとおりで、経口ですとラットの試験、一般状態が30 mg/kg体重ですと受動性低下などが認められたというような結果が得られております。

19ページの3行目、長野先生から、一般薬理試験の一般状態あるいは自発運動量を採用せずに、メトヘモグロビンに対する影響検討試験を採用した理由を教えてくださいとコメントをいただいております。一般薬理試験で今、御説明したところ、30でも影響が出ているというような結果が得られていることから御質問をいただいたものです。この評価書をざっと一番後ろまで御覧いただいてから御説明させていただければと思います。

19ページの5行目からの急性毒性試験に進めさせていただきます。経口のLD₅₀は1,000前後という結果でございます。

20ページの16行目からおまとめいただいておりますが、血液学的パラメータに関する評価について、本剤は血液、貧血に影響が出ることがございまして、このパラメータの評価に当たっての考え方をおまとめいただいております。統計学的な有意差のほかに変化の程度とか、値のばらつきとか、他の関連する所見の有無なども考慮して御判断いただいたということをおまとめいただいております。

21ページは反復投与の試験の結果でございしますが、本剤投与の主な影響といたしまして、メトヘモグロビン血症とか溶血性貧血などの血液への影響のほか、体重増加抑制とか肝臓の重量増加、腎臓への影響が認められております。

25ページの7行目から、ウサギの21日間経皮毒性試験がございまして、11行目のパラの中に、原虫感染によるものと考えられる病変についての説明があつて、評価可能と判断していただいているのですけれども、西川先生から、これらの重篤な病変が試験結果に影響しないことについて、どのような議論があつたかをお教えてくださいというコメントをいただいております。部会のほうでは、これらの所見は原虫感染に関連するものと考えられることから、毒性所見にしないことがまずは確認されまして、これ以外に変化がなかったこともありまして、本試験を評価可能と。剤の影響がこれによってみられなくなっているわけではないだろうと御判断いただきまして、問題ないと判断されたものでございます。

25ページの20行目からが長期の試験でございます。まず、(1)はイヌの1年の試験でございまして、これがADIの設定根拠と御判断いただいた試験でございます。

26ページの表20のとおり、最低用量の200 ppmのところ、赤血球の減少とか、雄ですと腎近位尿細管色素沈着が認められておりまして、無毒性量が得られておりませんので、この所見の程度を考慮して安全係数3を追加いただいたものでございます。

また、10行目からラットの併合試験がございしますが、こちらにつきましても27ページを御覧いただきまして、やはり最低用量で脾臓とか腎臓に影響が出ておりまして、無毒性量

が得られておりません。用量の関係については、後ほど食品健康影響評価のところで御説明させていただきます。また、腫瘍性病変といたしましては、精巣間細胞腫とか肝細胞腺腫が認められております。

28ページからマウスの試験がございますが、29ページの4行目からの試験で、腫瘍性病変といたしまして、主に脾臓の悪性リンパ腫の発生頻度増加が認められております。

30ページの8行目からが2世代繁殖試験でございますが、まず、ラットの試験でございます。31ページに結果がございますが、繁殖能に対する影響は認められなかったと御判断いただいております。

31ページから32ページにラットとウサギの発生毒性試験がございますが、催奇形性は認められなかったと御判断いただいております。

31ページの12行目のラットのほうの試験ですけれども、最高用量でも何ら影響が認められなかったことから、用量設定の妥当性について部会で随分御議論いただきまして、ほかのラットを用いた試験の結果も参照しつつ、メトヘモグロビン血症が出るような用量を考慮いただいて、この用量で問題ないだろうということで御判断いただいたことについて、本文中に記載いただいております。

32ページの14行目からが遺伝毒性試験になっております。表30のとおり、全て陰性の結果で遺伝毒性なしと御判断いただいております。

33ページをお願いいたします。その他の試験でございますが、4行目からの(1)のラットのメトヘモグロビンに対する影響検討試験が急性参照用量の設定根拠としていただいた試験になります。この試験ですけれども、最高用量700 ppm、57もしくは67 mg/kg体重/日という投与量になるのですけれども、そこまで試験が実施されておまして、結果は表32のとおりでございます。300 ppm以上投与群でメトヘモグロビンの増加の影響が出ていますが、投与1日での影響は最高用量であっても認められないというように御判断いただきまして、それは結果のばらつきとか、そういったものも御確認いただいた上で御判断いただいたのですが、その内容について34ページの4行目から7行目に、単回投与により生ずる毒性影響とは考えなかったとおまとめいただいております。

ただ、さらに用量を上げるとこの影響も1回で出る可能性がある。この剤のほかの試験なども御確認いただいて、剤のプロファイルをお考えいただいた上で、700 ppmよりも用量を上げた場合には、単回でメトヘモグロビンの増加が認められる可能性があるとして考えていただき、この試験の最高用量が無毒性量になるのですけれども、それを急性参照用量のエンドポイントとしていただいたというものでございます。

35ページの8行目からはラットの精巣毒性メカニズム試験が実施されておまして、結論は、メカニズムは明らかにはならなかったとおまとめいただいております。

食品健康影響評価が37ページからになりまして、暴露評価対象物質につきましては農産物、畜産物、魚介類中について、プロパニル（親化合物のみ）と設定いただいております。

ADIと急性参照用量について、まず、ADIについては40ページを御覧いただければと思

います。無毒性量が得られなかった試験といたしまして、表35のラットのところを御覧いただくと、2年間の併合試験で無毒性量が得られず、次の41ページのイヌの試験の1年のほうでも無毒性量が得られておりませんでした。イヌのほうの最小毒性量が5になるのですけれども、所見が軽微であったということを考えて、こちらからこの無毒性量を根拠に安全係数3を追加してADIを設定いただきました。

40ページにお戻りいただきまして、ラットの最小毒性量は9ということで、認められた所見も先ほどのイヌと同じような、同様の所見が得られているということで、イヌのほうでADIを設定することで安全性が担保できると御判断いただきました。

また、急性参照用量につきましては、42ページのとおりメトヘモグロビンに対する影響検討試験の最高用量を無毒性量として設定いただきました。値としましては、無毒性量が57になります。長野先生からいただきましたコメントに関して御説明させていただきます。

19ページにお戻りください。長野先生からは、一般薬理試験の一般状態あるいは自発運動量を採用せずに、このメトヘモグロビンに対する影響検討試験を採用した理由を教えてくださいということです。

18ページの一般状態の試験が特に最小作用量が30となっておりまして、今回、設定いただいた57より小さな数字ということで、疑問をお持ちいただいたのだと思うのですけれども、この30の用量で認められた所見については、いずれも各1例で認められたものであって再現性に欠けるということ。あとはこの試験自体雌の5例、片性の5例で実施された試験であるということも考慮していただきまして、この剤の主な毒性のプロファイルであるメトヘモグロビンへの影響のほうを採用していただいて、設定いただいたというものでございます。御確認いただければと思います。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

最初は、最後に説明していただいた19ページになりますね。長野先生からは、この一般薬理試験における最小作用量が30 mg/kg体重以上で認められているにもかかわらず、メトヘモグロビンに対する影響検討試験における、それよりも少し高い値を採用した理由を教えてくださいといったことだと思います。

事務局から説明がありましたように、薬理試験については各1匹で認められたものであるということ、それから、片性ですね。雌だけの試験であるということから、再現性に欠ける可能性があるという判断のもとにメトヘモグロビンに対する影響検討試験を採用したということでした。

長野先生、いかがでしょうか。

○長野専門委員

事務局の説明でよくわかりました。特に私が疑問に思ったのは、メトヘモグロビンがエンドポイントなので、単回投与による影響か、反復投与による影響か、本来慎重に検討す

べき項目であるにもかかわらず、メトヘモグロビンに対する影響試験は混餌投与で17日間の試験なので、簡単に使ってはいけないなと思ったのですが、急性毒性試験で、1回投与でチアノーゼが出ているという理由がついているので、よくわかりました。

○西川座長

結論的には了解ということでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

ただいまの点について、皆様、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

次が25ページ、ウサギの21日間経皮毒性試験で、原虫の感染があつて、複数の動物に肝臓、腎臓に軽いとは言えない病変があることについて気になったので、確認のためのコメントをしたのですが、事務局から説明がありましたように、それなりに部会で議論した上で評価可能という判断をされたということでしたので、これはこれ以上追及しないことにしたいと思います。

あとは特になかったかと思いますが、全体を通して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、プロパニルのADIにつきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量である5 mg/kg体重/日を安全係数300、これは無毒性量ではなくて最小毒性量を用いたことによる追加係数3、300で除した0.016 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ラットを用いたメトヘモグロビンに対する影響検討試験の無毒性量である57 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.57 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、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（ペルメトリン）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5をお願いいたします。ペルメトリンでございます。

4ページをお願いいたします。2012年に暫定基準の見直しと飼料中の残留基準の設定に関連いたしまして、それぞれ厚生労働大臣と農林水産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ございます。その後、適用拡大についての要請も受けております。評価第四部会で御審議いただきました。

10ページですが、構造につきましては28行目にあるとおりでございます。ピレスロイド系の殺虫剤です。末梢又は中枢神経の軸索またはシナプスに働き、反復興奮を起こし、痙攣及び麻痺を起こすと考えられているものでございます。

12ページをお願いいたします。まず、6行目から10行目を御覧いただければと思うのですが、ペルメトリンは4種の立体異性体から構成されております。暫定基準の設定されている剤ですので、海外の評価書も参照しながら評価いただいたのですが、JMPRで*cis*体と*trans*体の比が25：75～40：60のものに評価が行われておりまして、農業用途の農薬につきましてもその範囲のものが使用されているということで、本評価書では、農業用途のペルメトリンについて*cis*体と*trans*体の比がおおよそ25：75～40：60のものを対象として評価を行っていただいております。

動物体内運命試験でございますが、まず、ラット①の試験がございまして、吸収に関しまして、22行目から記載がありますとおり、吸収率は*cis*体で少なくとも37%、*trans*体で70%と算出されております。

13ページは分布でございますが、主に脂肪に高く認められております。

13ページの17行目は代謝でございますが、代謝物といたしまして、J、Oのほかに糞中でCなどが認められております。

15ページは排泄ですが、*trans*体では主に尿中に、*cis*体では尿及び糞中に同程度排出されたとあります。

16ページ、②の試験で、シクロプロパン環を標識したものも含めて高用量で試験が実施されております。結果としましては、やはり脂肪で放射能が高く認められております。

17ページにウシの試験がございまして、ほかにヤギ、ニワトリの試験が実施されておまして、10%TRRを超える代謝物といたしましては、D、H、JとO、P、Q、R、Sの混合物が認められております。

22ページは植物体内運命試験ですが、きゅうりのほかに、はくさい、りんごで試験が実施されておまして、10%TRRを超える代謝物としてOのグルコース抱合体が認められております。

29ページは作物残留試験でございますが、ペルメトリンと一部の試料では代謝物H、O、グルコース抱合体を含むものですが、こちらを分析対象として試験が実施されております。可食部におけるペルメトリンの最大残留値は、こまつなの12.5 mg/kg、代謝物H、O、グルコース抱合体を含むものですが、それぞれ0.90、0.117、0.264、最初の数字はペルメトリンです。失礼しました。ペルメトリンと代謝物ですが、それぞれこのような結果となっております。

14行目から毒性に入ります。一般薬理試験は、腹腔内若しくは静脈内投与で試験が実施されております。

急毒につきましては30ページの表22のとおり、LD₅₀が経口ですと500前後ぐらいの値でございます。

31ページの中ほど2行目からになりますが、*cis*体と*trans*体の比を変えた試験がございまして、こちらはJMPRからの情報を記載しておりますが、*cis*体の比が高まると、急性毒性が強くなるといった結果が得られております。

33ページをお願いします。急性神経毒性試験①が急性参照用量のエンドポイントとされたものでございます。200 mg/kg体重投与群では振戦ほかの症状が認められております。

35ページは反復投与の結果ですけれども、主に振戦などの神経系とか体重増加抑制、肝臓、副腎などに影響が認められております。

40ページにイヌの1年の試験がございますが、こちらがADIの設定根拠とされた試験でございます。

おめくりいただいて、41ページにラットの長期の試験がございますが、①、②、③と43ページまでございますが、発がん性は認められなかったという結果です。

続いて、43ページの32行目からマウスの長期の試験がございまして、44ページの23行目からの試験も含めて、発がん性は認められなかったという結果です。

一方、45ページの19行目からの試験ですけれども、肝細胞腺腫及び肺細気管支肺胞上皮腺腫の発生頻度の増加が認められております。

47ページは繁殖試験でございますが、ラット3世代の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御判断いただいております。

48ページにはマウスの試験もございまして、そちらも繁殖能に対する影響は認められておりません。

49ページの6行目、(5)の試験ですけれども、急性参照用量の設定根拠としていただいた試験です。母動物で振戦とか首振りが投与初期から認められまして、こちらをエンドポイントにさせていただきました。また、ほかに先ほど説明させていただきました急性神経毒性試験、ラットの試験ですが、そちらも同じ用量で無毒性量が得られておりまして、両方の試験が設定根拠とされております。ラットにつきまして、まず、①、②の試験がございまして、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。

ウサギについても50ページから51ページに記載がございまして、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

51ページは遺伝毒性試験でございますが、表45のとおり全て陰性の結果でございまして、遺伝毒性はないものと考えられたとおまとめいただきました。

52ページの下の方から代謝物の結果がございまして、結果は53ページの表46のとおりですが、Ames試験の結果、全て陰性とされております。

53ページの4行目から、その他の試験がございまして、5行目から(1)(2)の情報が海外評価書にございまして、そこに基づいて記載されております。肝臓に対する影響と神経毒性に関しまして、*cis*体のほうが若干影響は強いというような情報になっております。

55ページの15行目から、肺と肝腫瘍がマウスで認められましたので、発生機序検討試験が実施されております。

この内容につきましておまとめをいただいておりますが、72ページをお願いいたします。4行目からの記載になりますが、肝腫瘍につきましては、PPAR α の活性化を介した肝細胞増殖が初期に亢進して、肝腫瘍が増加したと考えられたとしていただいております。一方、

ラットでは認められておりませんで、PPAR α の活性化は認められず、CARの活性化が認められたが、細胞増殖の亢進は認められなかったとさせていただいております。ヒトの肝細胞を用いた結果もございまして、これらの結果を総合し、ヒトへは外挿されない可能性が高いというような考察をいただいております。

肺腫瘍に関しましては、17行目から内容がございまして、クララ細胞の増殖が初期に亢進し、クララ細胞過形成を経て、肺腫瘍の発生を促進した可能性が考えられたとおまとめいただきました。

73ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。3行目から7行目ですけれども、冒頭で御説明させていただきましたとおり、今回の評価対象について説明されております。73ページの下の方から74ページになりますが、暴露評価対象物質はペルメトリン（親化合物のみ）と設定いただきました、

74ページの5行目から説明がありますが、今回は25：75～40：60の異性体比のペルメトリンに対して、ADIと急性参照用量を設定いただいております。設定根拠といたしましては、ADIはイヌの1年の試験の無毒性量、5 mg/kg体重/日を100で除した0.05、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と、次のページになりますが、ラットの発生毒性試験①の無毒性量が50でございまして、これを100で除した0.5と設定いただいております。

評価書の修正がございまして、78ページの無毒性量の一覧ですけれども、長野先生に御修正いただきました。ありがとうございました。

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。

これも最後の長野先生の修正以外はコメントをいただいていないということですのでよろしいですか。そうですね。何かございましたら、お願いします。

1つだけ細かいことですが、72ページ、17行目からの文章ですが、18行目に「肺腫瘍の発生を促進した可能性が考えられた」とあるのですが、これは主語がないですね。

「肺腫瘍の発生が促進された可能性が考えられた」ということではないでしょうか。よろしいですね。

何かございますか。ないようですので、本日の審議を踏まえまして、ペルメトリンの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5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましてはラットを用いた急性神経毒性試験①及び発生毒性試験①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体重と設定することで、農薬専門調査会幹事会の審議結果といたします。

なお、本剤は動物用医薬品としての用途もあることから、動物用医薬品専門調査会でも審議の上、食品安全委員会へ報告いたしますので、よろしくお願いいたします。

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

ただいま座長から御紹介いただきましたが、本剤は動物用医薬品としての用途もありますので、次に動物用医薬品専門調査会で審議いただきます。もしそこで何かございましたら、まずは座長の先生に御相談させていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

その後、食品安全委員会のほうに進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いいたします

次に、農薬チアクロプリド、プロチオホス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です。

まずはチアクロプリドについて、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料6-1と6-2をお願いいたします。

農薬専門調査会で御審議いただきまして、食品安全委員会に報告いたしました評価書（案）につきましては、1か月間国民からの意見・情報の募集を行ってございます。

本日は、先ほど座長から御紹介をいただきました2剤につきまして、寄せられた意見・情報への回答案について、御審議をお願いできればと思います。

まず、チアクロプリドについて御説明申し上げます。チアクロプリドにつきましては、平成30年8月2日の第162回農薬専門調査会幹事会で御審議、8月の終わってから9月の終わりのほうまで意見募集の実施がございまして、今回、意見が1通出てきてございます。1通の中に意見が大きく分けて3つございますので、順番に紹介させていただきます。

意見の1つ目としまして、チアクロプリドが登録されたのが2001年であるにもかかわらず、食品安全委員会の評価の実施が遅過ぎるといったものでございます。理由の1つとしまして、厚生労働省が食品安全委員会に評価を求めたのが2010年4月であること、2つ目としまして、2011年4月に農薬抄録等の公開について尋ねたが、回答に関する情報は持ち合わせていないというものがあったといったことでございます。

こちらへの回答案でございますが、まず、食品安全委員会では、リスク管理機関から諮問を受けた農薬について、順次、評価を進めているということ。次のパラで、チアクロプリドにつきましては、2010年11月に厚生労働省から評価要請を受けた後、必要に応じてリスク管理機関に追加資料を要求しながら、審議を進めて、評価のほうを取りまとめたということ。企業申請に関するものは、標準処理期間を設けておりますので、本剤につきましては標準処理期間内に答申する見込みであるという旨です。その標準処理期間とはどういう意味で1年としているかというところで記載しておりましたが、林先生から、わかりやすく丁寧な記載をしたほうがいいということで、そのコメントに基づいて修文を行ってございます。

次のパラでございますが、食品安全委員会では、今後とも、標準処理期間等を考慮しな

がら、随時、評価を進めていくという旨。さらに、抄録の公開に関する御指摘がありましたので、そちらにつきましては、これまでも回答してございますが、同様に幹事会で審議された剤のうち、公開で審議されたものにつきましては幹事会の審議終了後に閲覧可能であるといった旨を記載する案としてございます。

意見の2つ目としまして、チアクロプリドの動物試験で、発がん性や繁殖試験、哺乳類に毒性がみられた。また、発達毒性試験の詳細なデータが提示されていない。このような農薬の登録を認めるべきではないといったものでございまして、こちらのほうは理由として4つ挙げられてございます。

1つ目ですが、ラットの発がん性試験で、雄や雌のマウスで各腫瘍の発生頻度増加が認められたが、非遺伝毒性メカニズムによるものとされ、ラットの繁殖試験で、ホルモン系への影響により死産及び難産が散見され、ラットの発生毒性試験で、母体毒性がみられる用量でラット胎児に骨格異常、変異の発現頻度増加が認められ、ウサギでは催奇形性は認められなかったとされているが、このような農薬が、ほかの発がん物質や放射能の影響下で、ヒトにどのような害を与えるか不明であるといったもの。

理由の2つ目ですが、発達神経毒性試験につきましては、SDラットの妊娠0日から哺育22日まで混餌投与をして、さらに児動物には離乳後基礎飼料を与え、75日まで観察して実施されているが、評価書の中で「無毒性量は母動物及び児動物とも50 ppm (4.4 mg/kg体重/日) であると考えられた。発達神経毒性は認められなかった」とあるだけで、その根拠となる試験データの詳細は不明であるといった点。

理由の3つ目としまして、チアクロプリドは、環境ホルモン作用が疑われる物質であるということで、ゼブラフィッシュを用いた試験が参照でURLが記載されてございます。

4つ目としまして、チアクロプリドは、ニコチン性アセチルコリン受容体に影響を与えるネオニコチノイド系であり、ほかの同系の農薬と統合した毒性評価が必要であるといったものでございました。

こちらへの回答案でございます。1つ目、事務局の初めの案でございますが、理由の1と3に関しまして、あわせて回答する案でどうかと思っております。まず、2パラ目のところですが、各発がん性の併合試験でありますとか、それぞれマウスの発がん試験でどのようなものが認められたかを書いた上で、遺伝毒性は認められず、これらの腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたいことから、閾値を設定することは可能であると考えた旨、また、本剤におきましては、機序検討試験が実施されておまして、子宮腺癌についてはチアクロプリドのアロマターゼ活性誘導作用によるエストロゲンの増加が子宮腺癌の発現に関連している可能性が示唆された旨、さらに、繁殖試験でありますとか発生毒性試験でそれぞれ死産及び難産であったりとか、発生毒性試験だと骨格異常や骨格変異の発生頻度が認められたが、いずれも無毒性量が得られている旨を書いて、最後ですが、ADIやARfDの設定に当たっては個体差も考慮されており、これらに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、食品を介した安全性は担保され则认为していますという旨にして

ございます。

理由3の横のところですけども、林先生から、理由3についてもう少し書いたほうがいいのかということで御提案をいただきまして、データの扱い、どのようなデータで評価したかという部分に関して、先ほどの2ページの理由1及び3についての書き出しのところで、これまでもこういったデータに基づいて評価を行っているかということに記載していることがありますので、そちらを追記してはどうかということで、記載する案を提示させていただきました。

また、小野先生からは、ゼブラフィッシュの試験なのですけども、環境影響に関するものなので、環境省に情報提供をしてはどうかという話だったのですが、いろいろと見ると、発生毒性も新しくみるような代替法で研究されているようなものなので、こちらは特にそれ以上は何か言う必要はないかなと考えてございます。

3ページの上のところですが、林先生から記載整備をいただいてございまして、「安全性の評価が可能であると考えました」というふうに修文いただいております、ちょっと事務局としても形式主義に陥りやすくて、その次のパラでまた「安全性は担保されと考えています」となっているので、そこをどうしたらいいかなと思ってございます。あわせて御検討いただければと思います。

理由の2つ目に対する回答案でございますが、こちらはこういったデータかということで、情報がないということで、先ほどの意見1についている中で述べたとおりという回答案にしてございます。

複合影響のところにつきまして、複合影響について国際的に確立した方法がなくて、その上でFAO/WHOの見解等を示す回答案にしてございます。林先生から、記載の中で「食品安全委員会農薬専門調査会においても上記の指針を基に評価を行っています」というように御修文いただいております。その中で、こちらの回答は、これまでも同様の回答をしてございまして、海外の評価状況等も見ながら、今後、検討していくことかなと思ってございまして、どのような修文がいいか御確認いただければと思ってございます。

最後ですが、こちらは農薬の登録を認めるべきではないという意見でございましたので、御指摘いただいた事項については農林水産省に情報提供をいたしますという回答案にしてございます。

意見の3つ目といたしまして、チアクロプリドにつきましては、チアクロプリドそのものだけではなくて、農作物には代謝物M2、M3、その抱合体でありますとか、畜産物のM8、M11及びM12が認められる。特に現行の残留基準が30と最も高い茶では、チアクロプリドが19.3、M3が22.0、浸出液でM2が0.10、それぞれppmで検出されていて、このような残留量の高い茶への適用はやめさせるべきであるということで、理由としましては、台湾や韓国の残留基準値の例が記載されているという意見が出てございました。

こちらへの回答でございますが、チアクロプリドにつきましては、今後、食品安全委員会の評価結果を踏まえて、厚労省において暫定基準値の見直しが行われる予定であること、

また、こちらの事項につきましては、基準値や指標に関するものですので、厚生労働省及び農林水産省に情報提供をいたしますといった回答案になってございます。

どのような回答にしたらよろしいか、御審議のほうをお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの説明について御意見がございましたら、お願いいたします。

繰り返しになりますけれども、まず、1 ページ目においては毒性評価が遅いということだったのですが、標準処理期間内に答申する見込みである。その期間について、もう少し具体的に林先生の御意見を踏まえて追記したということです。林先生、よろしいですね。

次に、2 ページ目が、発がん性等がみられていて、このような農薬の登録を認めるべきではないということが意見2ですが、きちんとした評価をした上でADIを設定しているという回答で、これも林先生からの御意見で、理由1及び3の冒頭にもう少しつけ加えたほうがよいということで追記がなされております。林先生、よろしいですね。

3 つ目の修正点が3 ページ、母動物に毒性が認められる高用量で胎児に骨格異常等の発生頻度増加が認められたが、いずれの試験も無毒性量が得られていますという、当初の事務局案だったのですが、林先生からは「無毒性量が得られており、安全性の評価が可能であると考えました」ということでしたが、事務局から少し説明があったように、その次の文章の最後が「安全性は担保されていると考えています」ということです。これはちょっと繰り返しになるような気がします、林先生、いかがですか。

○林専門参考人

繰り返しがあってもわかりやすいほうがいいのではないかと思います。

上のほうは「無毒性量が得られており」ということは、得られているのは確かなのですが、だからそれを食品安全委員会としてはどのように考えたのかということをおくべきではないかと思いましたので、一言つけ加えました。

○西川座長

どうしますか。このあたりは事務局の意見も重要かと思いますが、林先生の修正でよろしいですか。

○濱砂課長補佐

御指摘いただいた形で修文をさせていただければと思います。ありがとうございます。

○西川座長

よろしく願いします。

あとは4 ページ、この剤がネオニコチノイド系であるということについて、海外の評価を踏まえた評価を食品安全委員会農薬専門調査会でも行っているという旨の追記を、これも林先生の御意見を踏まえて修正がなされております。よろしいですね。特にこれは問題ないかと思います。

○濱砂課長補佐

この部分に関しまして、まず、FAOとWHOはゼネラルコンシダレーションの中で言っている話だったので、指針まではまだなかなかないということで、「上記の考え方」というように下のところを修正させていただければと事務局は思っていました、あと、複合影響は海外でありますとか国際機関でも議論されている最中で、今後の食品安全委員会の中長期的な課題になってくるのかなという部分もあるので、「上記の考え方を参考にしています」とか、そのようにもなるのかなとちょっと思っています。

○西川座長

ありがとうございます。

「上記の指針をもとに」ではなくて、もう少し正確な記載に改めるということですね。

林先生、よろしいですね。

○林専門参考人

それで結構です。

あと、食品安全委員会でも、添加物で複合汚染のガイダンスのようなものも出していますので、そのようなものも食品安全委員会とすれば引用していけばい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した。

そういうことで、そのほかに何か御意見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、いただいた御意見を踏まえて、事務局で進めていただければと思います。

次がプロチオホスの意見・情報の募集結果について、説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料7-1と7-2をお願いいたします。プロチオホスにつきましては、7月の幹事会で御審議いただいた後、7月の下旬から8月の下旬にかけて意見・情報の募集を行いました。こちらにつきまして、意見が2通寄せられてございます。順番に意見の概要とその回答案について御紹介させていただきまして、どのような回答案がよろしいか御審議いただければと思います。

まず、1通目のものでございますが、マウスの慢性毒性/発がん性併合試験の検体摂取量が高過ぎる。通常の2～4倍ほど高い値だと考えられる。生データや試験施設の摂餌量に関する背景データ等を検証し、正しい値であるか再確認が必要と思われる。ADIにも影響する可能性があるので、幹事会で指摘があった際にもっと慎重に審議すべき事項だったのではないかと。もしこの検体摂取量を正しい値と判断するのであれば、通常値と比べて異常であることから、正しいとする理由を評価書に記載すべきであるといったものでございます。

回答案でございますが、こちらは先の幹事会でも御審議のあった部分でございます、

この部分につきまして、平均検体摂取量につきまして、林先生から通常の2～4倍ほど高い値とありますが、どのようなデータとの比較なのかが不明です。ただ、この回答、事務局案だとちょっと不十分ではないかという御指摘をいただいております。比べる例として、同じ評価書の中ですと、マウスを用いた90日間の試験での値が平均検体摂取量に比べて高かったもののということで追記する案とさせていただきます。高かったものの、摂餌量のデータ、摂餌量の測定方法及び検体摂取量の算出方法を確認いただきまして、GLP試験であることも踏まえて、報告書に記載された値を採用するというように御判断いただきましたので、その旨を記載させていただきます。

2つ目の意見でございますが、こちらは当該物質の化学構造上、極めて危険な化学物質の原料になり得るので、市場での取り扱いに厳重な管理体制が必要と考えます。風上から風下までの当化学物質の流れをつかんでおく必要があると考えますといったものでございます。

回答案でございますが、いただいた御意見に関しまして、こちらはリスク管理に関するものと考えられることから、農林水産省に情報提供をいたしますということでございます。

與語先生から、こちらは大気中の挙動で環境省も関係するのでしょうかということなのですけれども、多分、物の流れのほうのことなのかなというように、事務局のほうですとそのように思っています、特段それ以上追記のほうはしてございません。どのような回答がよろしいか、御検討いただければと思います。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。

それでは、御意見をお願いいたします。2つ御意見をいただいております、1つ目はマウスの慢性毒性/発がん性併合試験の検体摂取量が高過ぎる。通常の2～4倍ほど高いという御指摘だったのですが、摂餌量の測定法等を確認した上で、GLP試験であることも踏まえて、報告書に記載された値を採用したということで、これについて林先生から、2～4倍という比較が、どの試験との比較であるのかが不明であるという御意見が出ておりましたので、90日間亜急性毒性試験と比べてという旨を追記したということです。

もう一つは、化学構造上極めて危険な化学物質の原料になり得るので、風上から風下、つまり、物質の動きについての表現かと思いますが、その流れをつかんでおく必要があるということについては、リスク管理機関に関係するものであるもので、当該リスク管理機関に情報提供をする。與語先生からは、風上から風下という言い方がちょっと誤解を招くような表現であったので、大気挙動中のことに関するのではないと理解されますので、このコメントは考慮しないということにしたいと思います。

全体を通してよろしいでしょうか。

これについては一部修正を加えた上で、事務局で進めたいと思います。

それでは、次の議事に移りたいと思います。まず、吸入毒性試験に係るコメントについて、事務局から説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料8をお願いいたします。先生方におかれましては、机上配布資料のほうも御用意いただければと思います。

今回、森田先生から、吸入毒性全般に係る評価書の記載の一般化についてコメントをいただきました。コメントを読み上げさせていただければと思います。

ほかの剤にもかかわる記述の一般化についてのコメントです。

今回のチアクロプリドの吸入急性毒性値(LD₅₀値)につきましては、ラットにて、>2.54あるいは1.22 mg/Lと記載されています。

急性毒性値はGHS分類において重要な情報ですが、この記載ですと、暴露時間並びに暴露状態が不明で、利用が困難です。

ガイドラインに従った試験でしょうから4時間暴露と推察しますが、一般の利用者には理解しづらく思います。

ほかの剤では、欄外に「4時間暴露」と記載されているケースもあったかと思われます。

つきましては、今後は、暴露時間の明記並びに可能であれば暴露状態（蒸気、ミスト、粉じん）の記載をしていただけないでしょうか。

よろしく御検討くださいといったものでございます。

事務局のほうで、これまでの評価書等を確認いたしまして、昔は多分、食品健康影響評価ということもあって、なかなかそういうものを記載していなくて、最近、今日とかもあれですが、記載があったり、なかったりとかもありますので、どのようなときにどういう記載をしたらよろしいか、御検討いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

これは森田先生からいただいたコメントに係ることです。

まず、森田先生はお見えですね。何か追加があればお願いいたします。

○森田専門委員

国のほうではGHS分類を基盤整備の一環として進めており、これまでに3,000物質を超える分類を行っていますが、分類の中では急性毒性も含まれています。

吸入急性毒性では、暴露時間がはっきりしないと評価データとして使いづらいのということです。まずがあります食安委の食品健康影響評価の評価書は信頼性の高いデータとして使われるべき資料の一つとなりますので、暴露時間をきちんと書いていただきたいと思っています。1時間暴露とか6時間暴露の場合には、急性毒性値を4時間暴露に換算しなければなりません。暴露時間をきちんと書いていただくと非常にありがたいということです。

次に、暴露状態です。机上にあります農薬のテストガイドラインの右下にある59ページを見ると、5 mg/Lを限度濃度とすると書かれているのですが、実際はミストあるいは粉じんの濃度限界なのです。最近のOECDのテストガイドラインですと、粉じんとかミストの場合は5 mg/L、蒸気の場合は20 mg/L、気体の場合は20,000 ppmというのが限度濃

度となっています。

限度濃度はGHSから来ているのですけれども、GHSの基準は、お配りいただいた机上配布資料を見ていただければいいのですが、それぞれ基準値でもって、毒性の区分が区分1から区分4あるいは5まで分かれています。区分1及び2は致死的な用量ということで、日本では毒物扱いになっています。区分3は有毒な用量ということで、日本では劇物扱いになっています。区分4以降はいわゆる普通物になります。

机上配布資料の蒸気とミストのところを見ていただきたいのですが、どちらも単位はmg/Lなのですが、濃度区域が違うわけです。例えば今回、コメントで書かせていただいたチアクロプリドは、急性毒性値で1.22 mg/Lとなっています、これが蒸気ですと、区分2の毒物扱いになってしまいます。ところが、実際は、固体であれば粉じん、液体であればミストですので、区分4の普通物に該当します。このことも考慮していただいて、実験条件が通常は書かれていますから、暴露状態を書いていただければ非常にありがたいと思います。

そういったミストあるいは蒸気の違いは、物質の固体/液体状態あるいは飽和蒸気濃度から推察もできますので、少なくとも暴露時間の記載だけはしていただければと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

多分、吸入暴露の情報は食品安全委員会の評価とは直接は絡まないのですが、絡む場合にはより正確に書くというやり方がいいのではないかと思います。事務局、何か御意見はございますか。

○横山課長補佐

すみません。評価書の書き方が今まちまちになっているのは、全て事務局の不徳のいたすところで申しわけないものでございますが、もともと座長のほうからお話しいただいたように、食品健康影響評価、食べ物に混じって入ってくるときに着目して評価していただいておりまして、去年ぐらいまでの評価書には一切条件を書いていなくて、特に評価いただく中で吸入の試験も参照しなくてはいけないとか、この試験結果はどうも使えないというときに粒径を書いていただいたりとか、そういった経験がありまして、それを踏まえて、若干条件も書いているような評価書もできている状態になっています。

森田先生から御説明いただいた情報の正確性、正確に書くとかほかの人も使いやすいという趣旨は十分理解申し上げたのですが、今、先生が御説明いただいた内容全てをクリアできるほど私のほうで案がつかれるかは、ちょっと不安を抱えて伺ったところでございます。

例えばしっかり評価しようと思うと、肺まで到達する粒子径になっているとか、濃度の設定が十分とか、いわゆる今、農水の使用時安全のほうでやっているような、その分野の専門家をお呼びして、十分な試験条件であったかとかをみていただく必要があると思ひまして、ちょっと不安に駆られた次第でございます。

○森田専門委員

そこまでは私も求めていません。少なくとも暴露時間を書いていただければと思っている次第です。

○西川座長

暴露時間と暴露の状態ですね。

○森田専門委員

暴露の状態を記載していただければもちろん非常にありがたいのですが、食品安全委員会という枠の中では不要かもしれません。しかし、暴露時間は要ると思うのです。

○横山課長補佐

御提案なのですが、暴露時間はガイドラインで決められていますので、大抵4時間でやっていると思います。

○森田専門委員

それも把握していますけれども、GHS分類のための利用者の多くは農薬のテストガイドラインを把握していないことも多いですから、そのあたりを書いていただければと思います。

○吉田（緑）委員

まさしく先ほど西川先生がおっしゃったことに尽きると私は考えております。これは農薬専門調査会だけの話ではございませんので、食品安全委員会は食品を介してのものということなので、今までの記載ぶりで御勘弁いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

どうぞ。

○長野専門委員

私は吸入が専門なので、評価書を読むときに、ここの急性毒性のところは大体チェックしているのですけれども、多くの仕事はちゃんと時間も書いてありますし、条件も書いてあります。したがって、それを書いていただけますと、私もほかの委員会で農薬評価書を使うことが多いのですが、そのときに大変助かるのですね。ということで、お願いで、できるだけ書いて、条件を書けばいいだけだと思います。

○西川座長

長野先生、ありがとうございました。

林先生、どうぞ。

○林専門参考人

私も今と同じなのですけれども、先ほど森田さんも言ったように、この食品安全委員会の資料は、非常にデータとしては有用で、いろいろなところで使われているのです。だから、そのときの情報発信として、できるだけやれる範囲で正確なものを出していくというのは、それが本筋ではないかと思います。もし食品健康影響評価としてインハレーション

のデータを使わないというのであれば、逆にもう書かないほうがいいのではないかと思います。

○西川座長

ですから、吸入のデータが必要な場合には、できるだけ正確に記載するというスタンスでいくしかないかなと思うのですけれども、無理ですか。

事務局どうぞ。

○横山課長補佐

もとの資料にあるものをそのまま書けばいいとおっしゃるレベルでしたら、すみません。でしたらというのは自信がないということだったのですけれども、その程度でございましたら可能。作業というものであればできますので、そこまでということをお願いしたいと思います。

○西川座長

わかる範囲でということでは仕方がないですね。そのようなことで御了承いただきたいと思うのですけれども、よろしいですね。ありがとうございました。

そのほか、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○納屋座長代理

今の趣旨に関連しての質問なのですが、眼や皮膚に対する刺激性とか感作性試験は食品を介した健康影響評価にどのように資するのでしょうか。私はいつもこれを疑問に思っているので、ちょっと教えていただければと思っています。

○横山課長補佐

まず、眼粘膜とか皮膚ですと、毒性所見が出たときに、刺激性があるものかどうかということで、眼粘膜と胃粘膜みたいな消化管を直接照らし合わせるのは難しいとは思うのですけれども、そういった御参考にしていただいた例があります。例えば皮膚感作性の試験は、皮膚にかゆみが出るような剤のときに、皮膚感作性の試験をやってみて、結果を見てさらに追加の試験をやってみるとか、そういったものもありまして、これまで食品健康影響評価の御参考としては使っていただいた経験がございますので、決して無駄なものではないと考えていたのです。

○濱砂課長補佐

今、御指摘いただいたところは、今後、将来的には農薬の指針をまた御議論いただくことになるかと思うしますので、そういったところで御議論をお願いすることもあるのかなと思っています。

○西川座長

納屋先生、よろしいでしょうか。

○納屋座長代理

ずっと疑問に思っていたことが今、非常にクリアになりました。私がいかに今まで不勉強

強だったかということがよくわかりました。どうもありがとうございます。

○西川座長

吉田先生、何かありますか。

○吉田（緑）委員

事務局に追加をいたしますと、たしかOECDのテストガイドラインで、ARfDのときにGastrointestinalのことが出されたのは納屋先生だったように私は理解して、納屋先生はよく理解していただいていると思いますので、今後とも皮膚刺激性、眼刺激性等も考慮してARfDも決めていただくということで。

○納屋座長代理

相打ちになりましたね。

○西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、続けて事務局から最後まで説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料10をお願いいたします。食品安全委員会での審議等の状況でございます。国民からの意見・情報の募集ですが、昨日まで1件行ってございました。また、リスク管理機関への通知でございますが、9月に御覧の5件、また、10月に入りまして御覧の1件をそれぞれ調整してございます。

今後の日程でございます。次の幹事会は11月9日の金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10月29日月曜日、評価第二部会が11月5日月曜日、評価第三部会が11月16日金曜日、評価第四部会が10月22日の月曜日にそれぞれ開催を予定してございます。

事務局からは以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

ただいまの事務局からの説明について、何か御意見等はございませんか。

ないようでしたら、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164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