

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第86回会合議事録

1. 日時 令和元年11月11日（月） 14:00～15:17

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （１）農薬及び添加物（アゾキシストロビン）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）

松本座長、平林座長代理、義澤座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、
栗形専門委員、本多専門委員、増村専門委員、山本専門委員、若栗専門委員、
渡邊専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、
塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、内田係員、
沖山技術参与

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 アゾキシストロビン農薬・添加物評価書（案）（非公表）

資料３ 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 アゾキシストロビン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第86回食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。
本日は、評価第二部会の専門委員の先生方11名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、3名の委員が出席の予定です。佐藤委員長は遅れていらっしゃ

る予定です。

まず、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

11月1日付で係員の内田が着任しております。御挨拶申し上げます。

○内田係員

内田と申します。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬及び添加物（アゾキシストロビン）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、よろしくお願いします。

事務局より、資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2としてアゾキシストロビン農薬評価書（案）。

資料3として論点整理ペーパー。

また、机上配布資料といたしまして、今回主に審議いただく部分以外についてのコメントについて整理したものをお配りしております。

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、事務局までお申し付けいただければと思います。

○松本座長

続きまして、事務局から、食品安全委員会における調査審議方法等について（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、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の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

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。

○松本座長

先生方、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)

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、農薬及び添加物（アゾキシストロビン）の食品健康影響評価についてを始めたと思います。

経緯を含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○宮崎係長

それでは、資料2を御覧ください。

アゾキシストロビン（第6版）でございます。

5ページ、審議の経緯です。第6版関係のところですが、今回は、本年7月に厚生労働大臣から添加物の指定に関して、食品健康影響評価の要請があったものでございます。

12ページ、本剤の概要です。用途は殺菌剤で、添加物としては防かび剤です。構造式は27行目に記載のとおりでございます。

14ページ、1行目以降は安全性に係る試験の概要でございます。

11行目から動物体内運命試験が記載されております。今回は、ニワトリが新たに提出されておりますので、追記しております。そのほか、中島先生から記載整備をいただいているところです。

18ページの11行目から今回新たに提出されましたニワトリの試験でございます。結果は表6、7のとおりでございまして、可食部において10%TRRを超える代謝物は認められなかったとする結果となっております。

動物体内運命試験については、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

今、事務局から御説明がありましたように、第6版ということでございます。

御説明いただいたとおりで、17ページは事務局より記載整備をしていただいている、18ページの6行目に中島先生からスペースを入れるというコメントをいただきました。

11行目からのニワトリの新たに追加された試験ですが、この点については、特に御指摘いただいていませんが、ニワトリでは可食部において10%TRRを超える代謝物は認められなかったという結論でございます。

以上が、動物代謝についてですが、小澤先生、よろしいですか。

○小澤専門委員

結構でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、植物代謝のほうをお願いします。

○宮崎係長

19ページの9行目から植物体内運命試験です。

今回、新たに提出されたデータはございません。

20ページの下、24行目から記載させていただいていました主要代謝経路に関する記載は、最後の(4) らっかせいの後に移動させております。

22ページの13行目からただいま申し上げました主要代謝経路に関する記載でございます。本多先生から15行目の「エーテル結合」を「イミダート」へ、19行目の「エーテル結合」を「エノールエーテル」へ御修正いただいております。渡邊先生からは、13行目の「主要代謝反応」を「主要代謝経路」へ、14行目の「ピリミジン環の間の開裂」を「ピリミジン環の間のエーテル結合の開裂」へ、21行目の「無機化によるCO₂」を「無機化により生成したCO₂」へ、最後の「糖」を「糖及び脂肪酸」へ御修正いただいております。

27ページの4行目から作物等残留試験についての記載です。今回、添加物としてのばれいしょの試験とニワトリの試験が新たに提出されましたので、追記をしております。また、後作物残留試験は新たに提出されたものではございませんが、記載がありませんでしたので、追記しております。

5行目から作物残留試験です。結果は別紙の3及び4のとおりです。

9行目から最大残留値について記載しておりますが、最終散布1日後にしその52.4 mg/kgへ修正をしております。

21行目から今回追記しました後作物残留試験です。結果は別紙5のとおりでございますが、最終散布50日後に収穫したほうれんそうの茎葉に0.05 mg/kg及び最終散布162日後に収穫したかぶの葉に0.02 mg/kgのアゾキシストロビンが認められ、その他の作物については、全て定量限界未満であったという結果です。渡邊先生にほうれんそうの前作物のみょうが、かぶの前作物のしょうが、定量限界の値を追記いただいております。

28ページの25行目から今回追加されましたニワトリの試験でございます。本試験の報告年につきまして、本多先生に御修正をいただいております。卵及び組織中のアゾキシストロビンの残留値は全て定量限界未満であったという結果となっております。

29ページ1行目から推定摂取量についての記載でございます。表12のとおり計算し直させていただきます。

植物体内運命試験等につきまして、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

植物体内運命試験について、19ページから御説明いただきました。20ページ下の主要代謝反応の話ですけれども、この9行は22ページに移しましたということです。その22ページの13行目からの部分につきまして、本多先生と渡邊先生から字句の修正等をいただきました。

この部分は、先生方、大丈夫でしょうか。追加等ございますか。

○本多専門委員

ちょっとよろしいですか。

渡邊先生が追加くださった14行目の「エーテル結合」も、厳密にはエーテルではないイミダートの結合だと思いますので、入れるならエーテルではないほうがいいかなと思います。

○松本座長

渡邊先生、よろしいですか。

○渡邊専門委員

これで結構です。

○松本座長

「エーテル」ではなくて「イミダート」に直すということによろしいですか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

そうしますと、今の13行目から22行目までは、あと、特に追加等ございませんでしょうか。

○渡邊専門委員

大丈夫です。

○松本座長

ありがとうございます。

あと、今回新たに追加した試験が27ページからあるのですが、その前に作物等残留試験の中の作物残留試験で、事務局の修正が9行目10行目にありました。

それから、今回追記した試験、27ページの21行目からですが、後作物残留試験について、渡邊先生から字句の追記をいただきましたが、ここはこれでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

それから、畜産物残留試験の部分は事務局の修正という御説明がありました。今回追加された試験で、25行目からのニワトリの試験ですが、これは報告年の記載が違ったということで、これはこれでよろしいですね。

○本多専門委員

多分、事務局で確認いただいて直してくださっているということは、これでいいのだらうと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

以上が事務局及び新しい試験について先生方から追加していただいた部分で、29ページのアゾキシストロビンの推定摂取量というところの量がかなり増えて修正いただきました。

以上が、植物残留になります。特段、問題がないということではよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、次に、一般薬理試験をお願いします。

○宮崎係長

29ページの13行目から一般薬理試験についての記載です。

マウス、モルモット、イヌ及びラットを用いた試験が実施されておりまして、結果は表13のとおりでございます。

31ページ2行目から急性毒性試験についての記載でございます。ARfDの設定について、事務局よりボックスを設けております。本剤を強制経口投与又はカプセル経口投与した場合に、投与初期に摂餌量の減少、体重増加抑制のほか、イヌで流涎、嘔吐、液状便等、ラットで下痢、尿失禁、死亡、ウサギで下痢等が認められました。

EPAではストロビルリン系の他の農薬においても、下痢、軟便が認められることも考慮され、急性神経毒性試験で認められた下痢がエンドポイントとされております。

一方で、JMPRでは混餌投与では見られない所見ということで、消化管刺激の二次的な変化とされております。

本剤の急性経口毒性が弱いことも考慮いたしまして、事務局案ではこれらの所見をARfDのエンドポイントとしませんでした。扱いについて御検討をお願いしておりました。

山手先生、義澤先生、久野先生、平林先生から御同意をいただいております。松本先生からは留意点として回腸の収縮抑制作用を認める点。混餌投与の試験では下痢などの消化管に対する影響は認められていないが、強制経口投与では下痢が見られる点。ウサギの発生毒性試験に関連して、溶媒の比較試験が実施されており、コーン油の投与で下痢と体重増加抑制が認められている点。また、ウサギの眼及び皮膚に対して軽微な刺激性がある点を挙げていただいております。

3行目から急性毒性試験でございます。原体並びに代謝物B及びDを用いた急性毒性試験が実施されており、結果は表14のとおりで経口のLD₅₀は5,000 mg/kg超とされているところでございます。

32ページ8行目からラットを用いた急性神経毒性試験です。

33ページに事務局よりボックスを設けております。前版までの審議において、全投与群で観察された下痢は用量依存性がなく、毒性所見とされていませんが、ARfDの設定に当

たり、念のため御確認をお願いしていた点につきまして、いずれの先生方からも前版どおりとする旨のコメントをいただいています。

急性毒性試験等につきまして、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

今、御説明いただいたとおりでして、31ページに【事務局より】ARfDの設定についてということで意見を述べていただいています。毒性の先生方は既にお気づきだと思うのですが、急性影響として強制経口あるいはカプセル投与すると、投与初期に摂餌量の減少とか体重増加抑制があつて、イヌでは流涎とか嘔吐、液状便というのが見られるし、ラットでも下痢とか尿失禁、死亡が認められる。ウサギでも下痢等が認められる。こういう急性所見があるということが一つ。

それと、その所見の解釈といいますか、評価ですけれども、EPAは下痢をエンドポイントとしているけれども、JMPRは消化管刺激の二次的な変化だということで、毒性所見にはしていないというところがあります。

そういう点なのですけれども、先生方から幾つかARfDに関する意見をいただいています。一様に急性で認められる下痢とか嘔吐などはARfDのエンドポイントとしなくていい。急性参照用量の影響としてとらなくてもいいのではないかという意見をいただいていますし、山手先生からは通常の下痢と違って、消化管の運動刺激という言葉を使ったほうがいいのではないかという意見をいただいています。

急性の症状の捉え方のことですが、先生方、特にいただいた意見以外に追加等ございますか。よろしいですか。

次が32ページの急性神経毒性ですけれども、ここはラットで下痢が認められているけれども、下痢について用量依存性がないので、毒性所見とはしていませんということ。それと先ほどEPAはこれをエンドポイントとしているのですけれども、下痢の症状について先生方からは、いずれも急性参照用量のエンドポイントとしない、特に毒性所見としないという案でいいのではないかというコメントをいただいております。この点についても、特に追加等はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ということで、急性毒性に関する記載については、これで特に御意見がないということになります。

事務局、次をお願いします。

○宮崎係長

では、34ページ1行目から亜急性毒性試験です。

35ページ1行目からイヌを用いた90日間亜急性毒性試験です。事務局よりボックスを設けておりまして、投与1週以降に認められた吐き出し、嘔吐及び液状便について、混餌投与では認められず、刺激による可能性があると考え、ARfDのエンドポイントとしなかつ

た点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

37ページ5行目から、今回新たに提出されたラットを用いた21日間亜急性経皮毒性試験です。いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられたとする案となっております。

亜急性毒性試験について、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

ラットの亜急性毒性試験では、444 mg/kgという比較的高用量が投与されていまして、毒性所見は表16にまとめられたとおりですけれども、特に急性参照用量の設定にかかわる所見は見られなかったということです。

それと90日間のイヌの亜急性の試験がありますけれども、この試験について、投与1週以降に吐き出しとか嘔吐、液状便が認められたけれども、これをARfDのエンドポイントにするかどうかという事務局の問いかけがあって、いずれの先生方もエンドポイントにしないでいいのではないかという意見ですが、これも今、特によろしいですか。御追加等よろしいですか。

ありがとうございます。

次が、亜急性の神経毒性試験が行われていますが、これも特にコメントはございませんで、37ページの5行目からの21日間亜急性経皮毒性試験が今回追加されていますが、最高用量群の1,000 mg/kg体重/日の用量でいずれも毒性所見が認められなかったという結果で、これも特段の御意見はいただいております。

特に御指摘もないようですので、次をお願いします。

○宮崎係長

では、37ページ13行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

14行目からイヌを用いた1年間慢性毒性試験です。27行目に事務局よりボックスを設けております。投与1週以降に液状便並びに嘔吐及び吐き出しが認められましたが、混餌投与では認められず、刺激による可能性があると考え、ARfDのエンドポイントとはしなかった点につきまして、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきまして、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

慢性及び発がん性につきましては、まず、イヌの1年間慢性毒性試験が行われていまして、この中で投与1週以降に液状便とか嘔吐、吐き出しが認められた。これは先ほどの亜急性試験とよく似ていますけれども、こういう所見をARfDのエンドポイントにはしなかったことについて、山手先生、義澤先生、久野先生、平林先生からいずれも同意いたします、了解いたします、ということでした。この点も追加はよろしいですか。

ラットの発がん性及びマウスの2年間発がん性試験ですけれども、ここは特に急性参照

用量にかかわるコメント等はございませんでした。慢性試験と亜急性はもうよろしいですね。

それでは、生殖発生毒性のほうをお願いいたします。

○宮崎係長

それでは、39ページ19行目から生殖発生毒性試験でございます。

40ページの13行目からラットを用いた発生毒性試験でございます。28行目に事務局よりボックスを設けております。①の100 mg/kg体重/日以上投与分群で投与初期に下痢、尿失禁が認められましたが、強制経口投与により消化管刺激によるものと考え、ARfDのエンドポイントとしなかった点。

③の100 mg/kg体重/日投与群で、投与初期に体重増加抑制及び摂餌量減少が認められましたが、差は僅かと考えて、ARfDのエンドポイントとしなかった点について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

②の300 mg/kg体重/日で妊娠7日に切迫と殺1例、妊娠8日に死亡3例が認められましたが、予備試験の500 mg/kg体重/日投与群において、死亡が認められなかったことからARfDのエンドポイントとしなかった点につきまして、山本先生から御同意をいただいております。

栗形先生からは予備試験と本試験で検体調製に差があり、これが本試験との毒性発現の差である可能性がある」と記載されています。予備試験の最高用量500 mg/kg体重/日は懸濁状態不良により、毒性が発現しなかったことも考えられます。したがって、予備試験の結果に引きずられることなく、本試験300 mg/kg体重/日で認められた毒性所見はARfDの対象と考えましたとのコメントをいただいております。

続きまして、41ページ2行目からウサギを用いた発生毒性試験の①でございます。14行目に事務局よりボックスを設けています。①の50及び150 mg/kg体重/日投与群で投与初期に体重減少が認められましたが、差は僅かと考え、ARfDのエンドポイントとせず、一方、500 mg/kg体重/日投与群で投与初期に認められた体重減少はARfDのエンドポイントとしましたが、強制経口投与の刺激による可能性も考えられるため、扱いについて御検討をお願いしていた点。

②の50 mg/kg体重/日以上投与群で下痢が認められていますが、強制経口投与による消化管刺激によるものと考え、ARfDのエンドポイントとしなかった点につきまして、いずれの先生方からも御同意をいただいているところでございます。

42ページ2行目からウサギを用いた発生毒性試験の②でございます。こちらの15行目に事務局よりボックスを設けております。①の40及び150 mg/kg体重/日投与群において、投与初期に認められた体重減少につきまして、差は僅かと考え、ARfDのエンドポイントとしなかった点。

また、②としまして、50 mg/kg体重/日以上投与群で下痢が認められていますが、強制経口投与による消化管刺激によるものと考え、ARfDのエンドポイントとしなかった点に

つきまして、山本先生から御同意をいただいているところでございます。

生殖発生毒性試験につきまして、以上でございます

○松本座長

ありがとうございます。

39ページの19行目からですけれども、まず、生殖発生毒性試験の2世代繁殖試験のラットについては、特にコメント等はございませんでした。

(2)のラットによる発生毒性試験ですけれども、この試験については、事務局から3点ありまして、1つは100 mg/kg体重の妊娠7日以降に下痢とか尿失禁が認められたが、強制経口投与による消化管刺激によるものと考え、ARfDのエンドポイントにしませんでしたということ。

それと、300 mg/kg体重の投与群で、妊娠7日に切迫と殺の1例、妊娠8日に3例死亡した。そういうことが見られたが、予備試験の500 mg/kgで死亡がなかったので、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

3つ目が、100 mg/kg体重投与群の妊娠6から7日に体重増加抑制、妊娠6から9日に摂餌量減少があることと、その体重の変化量は僅かなので、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

この3点についてですけれども、まず、山本先生からはいずれも事務局の判断でいいのではないかということ。栗形先生からは①と③については、事務局案でいいけれども、②については、検体の調製に差があつて、予備試験の結果を持ち出して影響がなかったということは言えないので、本試験の300 mg/kgで認められた毒性所見は急性参照用量のエンドポイントになると考えましたということです。

つまり、①と③は事務局案でいいけれども、②の300 mg/kgで認められた切迫と殺1例、妊娠8日に死亡例3例という点については、エンドポイントにしないわけにはいかないのではないかという御指摘をいただきました。

この点について、山本先生はこの①から③については、これでよろしいですか。

○山本専門委員

はい。

ですが、栗形先生が色々きっちりと見てくださっているので、栗形先生の御意見でよいかと思います。

○松本座長

栗形先生、②についてなのですけれども、私も細かくすり潰していないというのは報告書に書かれていたし、それはわかっているのですが、何か御追加はありますか。

○栗形専門委員

ありません。

○松本座長

ということは、エンドポイントは予備試験の結果は関係なしに、300 mg/kgを急性参照

用量の所見とするということですね。

ありがとうございました。

毒性の先生方からで何か御追加等ありますか。よろしいですか。

○義澤座長代理

無毒性量は25 mg/kgということですね。

○栗形専門委員

そうですね。

○義澤座長代理

無毒性量は25 mg/kgですね。

○松本座長

300 mg/kgをエンドポイントとするということなので、100 mg/kg。

○義澤座長代理

100 mg/kgが無毒性量ですか。

○横山課長補佐

今、義澤先生の御質問というのは、事務局からの事前のお伺いですとか栗形先生の御意見ですと、300 mg/kgを急性参照用量のエンドポイントの所見として単回の影響の無毒性量100 mg/kgではないかという御意見をいただいているかと思うのですが、義澤先生からは100 mg/kgでも尿失禁等の所見が投与初期から出ているので、そこをどうするかということでの御質問かと思えますけれども、いかがでしょうか。

○吉田（緑）委員

1点、栗形先生にお伺いしたいのですが、この微粉化ということの差だと栗形先生はおっしゃるのですが、実を申しますと、混餌でも全部微粉化して、この試験実施施設は、2年とかが行われているものと同じ試験施設なのですから、それで行われた試験も全部微粉化しているのです。なので、確かに申請者はそう言っているかもしれない。でも、データからそれが見えてくるかということが1点。

あとは、栗形先生のエクスパティーズからお考えになって、なぜ妊娠ラットと普通の強制経口のラットでこれだけの差が出たとお考えになるかということについて、もし、コメントを伺えればありがたいと思います。

○栗形専門委員

ありがとうございます。

この総合考察を読まなければ事務局案でよかったのですが、若干、総合考察を読んでしまったので、事務局案のとおり500 mg/kgで死亡がなかったからという理由は使えないなと思って、切迫と殺、死亡という事象は重要だろうと思って、それをエンドポイントとしました。

非妊娠動物と妊娠動物なのですが、これは私も経験があるのですが、特に油を媒体にしたとき、生殖毒性で本当に死にます。一般毒性の試験で同じように5 mg/kg、10

mg/kgで同じ用量を打って全然平気だったのに、生殖試験で5 mg/kg、10 mg/kgにすると、これは際限があるのですけれども、出産、特に分娩時に死亡児が多いとか、ウサギでは妊娠維持がうまくいかないという経験は私もございましたので、この抄録を見て、ほかの施設でもそういうことが起きるのだなというふうに読んでまいりました。

○吉田（緑）委員

今回はARfDの設定ということで、毒性のことというよりも単回で、恐らく今回のディスカッションの重要なポイントは刺激性のものかどうかということになると思うのです。それに関しては、いかがなのでしょう。これは別の毒性が起きているのか、単回投与によって起き得るのかということが今回のディスカッションの重要なポイントではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○薬形専門委員

申し訳ありません。ちょっとずれました。

ARfDについては、私もすごく悩みました。ですから、特に報告書まで読んでも文章中には書いてあるのですけれども、データにはいつ死んだとか何時間で死んだとかいうことがなかったので、300 mg/kgをARfDのエンドポイントに絶対しなければいけないというふうにも正直考えておりません。

ただ、この理由はやめたほうがいいかなと思っています。刺激かどうかということに關すると迷うのですけれども、ほかの反復毒性の出方から考えると、300 mg/kgもARfDのエンドポイントにしないでいいのではないかというふうにも考えます。

○松本座長

1つ教えてください。

生殖発生毒性試験というか、妊娠した動物に油を媒体にして投与したときに、確かにこういう死亡したということが起こるというのは、そういうものだとも私も理解するのですけれども、そうだとすると、妊娠した動物に油を使って投与したときに、そのデータというのは、いわゆる死亡したということは、もちろん正常のアダルトな動物に投与したときは当然ほかの結果と同じように何も起こらないけれども、妊娠しているから起こる可能性がある。

ということは、もし、それをもとにARfDを設定するのだと、妊婦だけの用量みたいにするのか、それはラットのときだけでヒトには外挿されないという考察までするのか、教えていただけないでしょうか。

○薬形専門委員

私の印象ですと本当にラットとウサギも起こるので、動物実験だけと思っています。

また、コントロールも同じように用量を上げると起こるので、特に油の試験で結果を読むというのは、私はすごく注意しなければいけないと思っています。ARfDとはちょっと別の話。

○松本座長

ありがとうございます。

今の点で何か御意見のある人はいますか。

結局、この結果をどう使っていくかというところになるのですけれども、先にウサギをやってしまいませんか。それでもよろしいですか。

今のラットの発生毒性試験はちょっと途中で切らせていただいて、発生毒性試験のウサギを使った試験が2つあります。

その1つ目ですけれども、(3)の発生毒性試験で、【事務局より】、50及び150 mg/kg体重/日投与群で妊娠8日に体重減少が認められたけれども、対照群との差は僅かと考え、エンドポイントとしなかったという点が一つ。

一方、500 mg/kg体重で妊娠8日に認められた体重減少は、206グラムと減少量が多かったので、ARfDのエンドポイントとしたけれども、刺激による影響も考えられるのでどうしますかという点。

それと、50 mg/kg体重で認められた下痢は消化管の刺激によるものと考えて、ARfDのエンドポイントにしませんでしたという点について、まず、義澤先生から②の点については、局所の刺激性が関与した可能性があると思いますという意見。山本先生からは、①の500 mg/kg体重はエンドポイントとしてもいいという意見。②については、エンドポイントとしないということで了解です。栗形先生からは、①は150 mg/kg体重の部分。

○栗形専門委員

すみません、これは誤記です。500 mg/kg体重です。

最高用量だけと考えていたのですけれども、150 mg/kg体重にしてしまつて。

○松本座長

500 mg/kg体重ですか。

○栗形専門委員

はい。

○松本座長

500 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントにするということでよいと思います。

だから、お二人の先生とも500 mg/kg体重はARfDのエンドポイントとしてもよいという意見で、②については、50 mg/kgで下痢が認められたらこれはエンドポイントとしないということで了解をいただいています。

ということで、これについて、何か御追加はございますか。ウサギでは500 mg/kg体重をARfDのエンドポイントにしてはどうかということです。

次の(4)の発生毒性試験のウサギですけれども、これについては、40及び150 mg/kgで妊娠8日に体重減少が見られたが、コントロールとの差が僅かなので、エンドポイントとしませんでした。150 mg/kgでは、妊娠9日にも認められたけれども、これもエンドポイントとしませんでした。

②が500 mg/kgで下痢が見られたけれども、エンドポイントとしなかったことについて、

山本先生からはいずれも事務局の案のとおり、エンドポイントとしないということでもいい。
栗形先生はいかがですか。

○栗形専門委員

すみません、記載を忘れておりますが、事務局案でよろしいかと思います。

○松本座長

わかりました。ありがとうございます。

ということで、ウサギの2つの試験については、500 mg/kg体重を急性参照用量のエンドポイントにしたらいというお二人の結論ということで、よろしいですか。

このウサギの2つの発生毒性試験について、何か御意見はよろしいですか。

ウサギについては、私から少し意見を言わせていただきたいのですが、これはいずれもコーン油で投与してしまっていて、ウサギは、日中は丸い便をするのですが、彼らは夜になると柔らかい便を出して、それを全部食べてしまいますよね。

これを、反芻獣は胃でやるわけですが、ウサギのことを再摂食とか擬反芻とかいう表現があって、大腸で発酵したものをもう一回再利用するということがあって、そういう意味でコーン油を投与すると油の部分が未消化になると思うので、かなりの量を循環して摂取する。投与した分のみではなくて、どんどん循環して体に入れるという性質があるので、ウサギについては、私は個人的には、500 mg/kg体重もオイルの影響が結構あるのではないかなと。私は生殖のことはわからないけれども、糞食という意味では、オイルの影響が増強されていることを考慮する必要はないのかなと考えています。

それで、今、急性参照用量について、ウサギについては500 mg/kg体重をとるという話でいいかもしれないけれども、私はとらないかなという気もします。ちょっとそこまで話をさせていただいてから、さっきの発生毒性試験のラットの②に戻りたいのですが、これはどうでしょうか。

全体を通して、栗形先生から何か考えとかありますか。

○栗形専門委員

ラットの300 mg/kg体重はARfDにしなくてもいいのですが、油の試験は私もすごく苦労しているので、1回で起きるかな、油だけの影響なのではないのかなというのは常に思うのです。だから、単純に予備試験のほうに反応してしまって、いやいやと書き出したけれども、油による毒性と反復毒性の無毒性量が25 mg/kg体重というのは揺るぎない結果なので、それを考えると300 mg/kg体重をARfDにとる必要はないのではないかと考えます。

○松本座長

山本先生、いかがですか。私は生殖発生は専門外ですから。

○山本専門委員

栗形先生がおっしゃったところでいいのだと私は思っています。

○栗形専門委員

300 mg/kg体重はとらない。

○横山課長補佐

御質問させていただいてよろしいですか。

下痢については一般毒性の方でも出ていまして、一般毒性の試験については、これは刺激でよいのではないかと御了解いただいておりますが、この発生毒性試験でもそのような考えでよいかどうかというところ。

あと、一般毒性の強制経口投与では認められていなかった尿失禁というのが妊娠7日から出ていまして、投与の比較的初期から出ている症状をまず御確認いただくという観点では、この2つをどのように考えたらよろしいか、少し議論しておいていただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

下痢と尿失禁のような別の所見ということです。

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

ストロビルリン系については、幾つかのコンパウンドが評価されていて、今、調べたところ、ラットで尿失禁というのはずっと見ていないので、あまり使わない用語だと思いました。一つ、ピコキシストロビンというので、尿による被毛の汚れというのが所見として出てくるのがあります。また、単回でも急性毒性試験でも尿失禁というのは高用量で書いてあるので、不思議な一般状態の所見だなと私は感じたので、この用語が毒性学的にどう考えられるのかというのは、先生方に御議論をいただいたほうが私もありがたいかなと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

私も今まで報告書でも尿失禁という言葉が出てくるので、それは瀕死状態のときに見られる所見でしょうと思いながら見ていたのです。

義澤先生。

○義澤座長代理

毒性試験で動物の状態が悪くなったら、生殖周囲の被毛が汚れるのです。多分その状態なのかなと思ったのですけれども、私も今まで尿失禁という言葉あまり使ったことがないのです。もしかしたら、実施している機関がそういう用語の取り方をしているのかもしれない。同じ機関で毒性試験をやっていますので、そういう取り方をしているのかなと思いました。被毛の汚れではないかなと私は思っているのですけれども、この辺は申請者に確認してみなければわからないのかなという気はしました。

○松本座長

色々な取り方と症状があるということですね。

栗形先生。

○栗形専門委員

私も尿失禁というと、観察者が見ている間に尿漏れしているのかなと思いますが、そうではなくて、きっと被毛が下腹部の汚れで濡れている状態を尿失禁としているのだろうと考えています。

○義澤座長代理

あともう一点。

尿量が増えるような化学物質の場合は、よく漏れてびちょびちょになるのですけれども、ラットの2年間の試験で尿検査をしているのですが、特に尿量は増えていませんので、恐らく尿量を増やすような作用はないだろうなと思っています。

○松本座長

尿失禁について、何か確認しますか。確認するところまで行かないですか。別にいいですか。

○山本専門委員

一般状態として観察した結果なのでしょうね。

○義澤座長代理

データはこれなのですよ。だから、申請者がどう考えているかというのは確認したほうがいいかなと思うのですけれども、どうでしょうか。

○松本座長

報告書にはこう書いてあるので、こうなっているのだとは私も思っているのですけれども、何かお気づきの点はありますか。

久野先生、大丈夫ですか。尿失禁というのは確かに激しい言葉なので。

○久野専門委員

そうですね。

私も同じで汚れているのだろうと考えます。確認してもいいかなと思います。

○松本座長

ただ、これもこの言葉が評価書の中に出てきているので、聞くのかなとまで私は発言してしまったのですけれども、これはこれでおいておいてもいいのかな。今のようなお話だと生殖器の周囲の汚れをとったのでしょーうというのが、専門の先生方の一致した意見で、それはそれでいいと考えます。だから、この尿失禁についてあまり重篤な変化とは考えないという理解で進めるということによろしいですか。

尿失禁については、それでよろしいですか。

そうすると、②の発生毒性試験のエンドポイントはどうするのですでしたか。

今、数字として出てきているのは、ウサギの試験で500 mg/kgを1つとればどうかという意見が1つあって、それでラットの試験②に戻ったのですけれども、結局このラットの試験からは、一つもエンドポイントにしないということですか。

ですから、そうだとすると、所見としては下痢が認められているのと、ラットでは下痢と尿失禁が認められたけれども、この2つについては急性参照用量のエンドポイントとしない。

発生毒性試験の①のほうの500 mg/kg体重というのがエンドポイントとするということだったので、そうだとすると、150 mg/kg体重がNOAELということになります。500 mg/kg体重はなりますかね。

御専門のお二人の先生がウサギの①の（3）の発生毒性試験の結果から500 mg/kg体重を急性参照用量のエンドポイントにするということなので、そうしてもいい。

○山本専門委員

500 mg/kg体重でいいと思います。

○松本座長

ほかの先生方から、御異議等はありませんでしょうか。よろしいですか。

○吉田（緑）委員

エンドポイントの中身について御確認させてください。

これは体重減少と摂餌量ですね。

○山本専門委員

そうですね、ウサギは体重減少と摂餌量の減少です。

○松本座長

体重減少と摂餌量の減少をエンドポイントとする。500 mg/kg体重とする。そういうことでよろしいですか。

義澤先生、よろしいですか。

○義澤座長代理

はい。

○松本座長

そうしましたら、発生毒性試験のところはそういう結果にしようかなと思いますけれども、よろしいですか。

では、次の遺伝毒性のところをお願いします。

○宮崎係長

では、43ページ2行目から遺伝毒性試験でございます。

44ページの表22及び23につきまして、増村先生から試験の報告年を御修正いただいているのみでございます。

遺伝毒性試験については、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

増村先生から修正いただいていますけれども、これ以外には特によろしいでしょうか。

○増村専門委員

机上配布資料の説明はまた後でということですかね。

○宮崎係長

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

若栗先生はよろしいですか。

○若栗専門委員

内容に関しまして、コメント等はございません。

○松本座長

ありがとうございます。

以上、今回の部会の主な目的は急性参照用量の設定でしたが、植物、動物、代謝を含めまして、追加等はございますか。

○吉田（緑）委員

これは値のことではなくて、先ほどのラットの発生毒性試験なのですが、私もきくと評価に携わっていたのに、今回見直してみますと、40ページの16行目の12例と書いてあるのは、中身をよく読みますと、恐らく8日間に分けて12匹ずつ入ってきたので、1群当たり3匹ずつ割りつけていって、試験開始日が8回に分かれていて、そのうちの最初の12例のところで試験を中止したということなので、それがわかるような記載にさせていただくのはいかがでしょうか。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

確かに、これは変わった試験のやり方をしているので、今、御指摘のように中がわかるように追記していただくということでよろしいですか。

○横山課長補佐

まず、投与した12例の中で4例死亡するなど、非常に毒性が強かったので、残りの12例については投与していないということがわかるように、脚注も使って説明を入れるように記載いたします。

○栗形専門委員

4回に分けてやるのは割と一般的です。だから、割とパートを分けてやるので一般的です。

私の頭を整理するために、また意見が違ったら御指摘いただきたいのですが、ラットのARfDはなぜ300 mg/kg体重をとらなかったかという根拠として、今、先生方とお話をする中で整理ができてきたと思うのですが、300 mg/kg体重で最初に問題になったのは下痢と尿失禁をARfDの対象にするべきではないかということになると思うのですが、これはいずれも媒体が油であることや、1回で起きるというよりか反復投与だろうということや、尿失禁は下痢がひどいと下腹部がびちょびちょになることもよくあるので、一般状

態が悪いのだろうということから考えて300 mg/kg体重はARfDとしないというまとめでいいですか。

○松本座長

今の栗形先生の御説明でよろしいですね。

そうしますと、特に何か漏れている部分とか追加すべきところがありますか。よろしいですか。

よろしいようなので、次に進んでください。

○宮崎係長

では、45ページから食品健康影響評価でございます。

まず、16行目からヤギ及びニワトリの体内運命試験について記載がなされております。

また、26行目は先ほども申し上げましたけれども、アゾキシストロビンの作物残留試験の結果、最大残留値がその値になっているということで修正をさせていただいております。

31行目から各種毒性試験結果について記載がなされていますが、神経毒性が認められなかった旨の記載がありませんでしたので、追記をさせていただいております。

35行目から暴露評価対象物質についての記載です。ヤギを用いた体内運命試験の結果、代謝物AI及びAGがそれぞれ肝臓及び腎臓に10%TRRを超えて認められましたが、いずれの代謝物もラットにおいて検出されておられません。ただ、10%TRRを超えて認められたのはそれぞれの肝臓及び腎臓のみであったということ及び植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物は認められなかったことから、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質を前版と同様にアゾキシストロビンと設定する案となっております。

46ページのボックスですけれども、本多先生から親化合物のみで問題ないという旨のコメントをいただいております。

46ページの4行目、単回投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表25に示されているとおりでございます、51ページに記載されております。

51ページの表につきまして、松本先生から急性神経毒性試験の雄の無毒性量600 mg/kg体重は、僅かに500 mg/kg体重を超えている旨のコメントをいただいております。表25中のラットの中に発生毒性試験①の150 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.5 mg/kg体重/日を急性参照用量と設定するという案となっております。

46ページ17行目からARfDについての記載でございます。アゾキシストロビンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値はウサギを用いた発生毒性試験①の150 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1.5 mg/kg体重/日を急性参照用量と設定するという案となっております。

食品健康影響評価について、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

食品健康影響評価については、今、御説明があったとおりで、3、4行目ですが、今回、

ニワトリの体内運命試験と畜産物の残留試験が追加されたことと、21日間の亜急性経皮毒性試験が追加されたことを受けて、評価書の文章を修正していただいています。

特に大きなところはないのですが、33行目に神経毒性の試験が加わったので追加したということと、ヤギを用いた体内運命試験では代謝物のAIとAGが10%TRRを超えたけれども、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物はなかったということです。

本多先生からは、原案どおり親化合物のみを評価対象とするということでオーケーだと思いますというコメントをいただきました。

46ページの4行目ですが、今、御議論いただいたとおりで、単回投与により惹起されると考えられる毒性影響等は表25に示されているということですが、51ページの25でラットの発生毒性試験がなくなりますので、この中から500 mg/kg体重で影響が見られたので、無毒性量は150 mg/kg体重であるという結論になります。

私がコメントしたのですが、これは急性神経毒性の結果は非常に高い用量ですよ。無毒性量が高いですよ、というコメントのつもりでこんなことを書きました。

食品健康影響評価について、何か御追加等ありますか。足りなかった点とか、別にいいですか。

ということなので、結論にいてよろしいですか。

それでは、本日の審議を踏まえ、アゾキシストロビンの許容一日摂取量（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/発がん性併合試験における無毒性量である18.2 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.18 mg/kg 体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験①の無毒性量である150 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.15 mg/kg体重/日としたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございました。

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

評価書のほうは、大きな修正はなかったかと思いますが、事務局のほうで修正いたしまして、先生方にはお送りしなくてもよろしいでしょうか。

○松本座長

事務局にお任せでよろしいですか。

○横山課長補佐

不明なところがありましたら、個別に御相談させていただきます。よろしくお願いいたします。

それと、机上配布資料1の御説明をさせてください。

○宮崎係長

それでは、机上配布資料1をお願いいたします。

今回の審議対象以外に係るコメントにつきまして、事務局でまとめさせていただいております。

机上配布資料1の1行目、概要の化学名の記載につきまして、「メトキシアクリレート」と「メトキシアクリレート」と表記にぶれがございまして、渡邊先生に御指摘をいただいております。

次に2行目から5行目につきまして、こちらも渡邊先生に御指摘をいただいております。稲、小麦、ぶどう及びらっかせいにつきまして、CO₂が発生する表現について並びをとっていただいております。

6行目、ウシの残留試験につきまして、渡邊先生から表現を修正していただいております。

2ページの1行目は前のページからの続きでございまして、2行目からラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験について、山手先生から脳の幅等に関する記載について削除する修正をいただいております。

3行目につきまして、ラットを用いた発生毒性試験につきまして、栗形先生から「精子発見日」を「膣スメア中精子確認日」と修正をいただいております。

4行目は増村先生から、遺伝毒性試験のパートの「*in vivo/in vitro*UDS試験」との記載を「*in vivo*UDS試験」へ御修正いただいております。

また、5行目以降、増村先生、若栗先生から遺伝毒性試験の表22及び23の菌株の表記を修正いただいております。

3ページ目、最後のところでございますが、渡邊先生から食品健康影響評価の植物体内運命試験の記載につきまして、御修正いただいているところでございます。

以上でございます。

○横山課長補佐

これらにつきましては、主に評価書の記載の修正に関する御意見かと思いましたので、次に、再評価で審議いただく際の評価書を御用意する際に、事務局のほうで確認して修正などをさせていただきたいと考えているものでございますが、何か追加で御意見等あれば、よろしくお願いいたします。

○松本座長

先生方、何か今の事務局の話で御質問、御追加ありますか。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○松本座長

よろしいようですので、今後の日程でしょうか。

どうぞ。

○渡邊専門委員

文言の修正なのですけれども、評価書（案）の118ページの注が並んでいるところがあるのですが、下から2つ目のポツのところ「ピリダリル」となっておりますけれども、「アゾキシストロビン」の間違いです。

○宮崎係長

失礼いたしました。

確認して修正させていただきます。

○渡邊専門委員

もう一点ありまして、105ページから別紙4のところで、作物残留試験成績の一覧表が載っておりますけれども、真ん中のカラムのところで“Dip”処理というのと“Spray”処理というのが英語表記で書かれているのですが、Dipの場合は「浸漬」処理、Sprayの場合は「噴霧」処理という表記にしたほうがいいのではないかと思います。適宜、修正していただければよろしいかと思います。

以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

すみません、“Spray”のほうは、もとの資料がSprayになっておりまして、このままのほうよろしいかと思いますが。

○渡邊専門委員

そこら辺はお任せします。

○松本座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

ほかに何かございますか。よろしいですか。

そうしますと、今後の日程。

○横山課長補佐

日程でございます。

本部会でございますが、次回は1月27日月曜日、幹事会につきましては、11月15日金曜日、12月13日金曜日、1月17日金曜日の開催を予定しております。

どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長

ほかには何かございますでしょうか。よろしいですか。

ございませんでしたら、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