

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第87回会合議事録

1. 日時 令和2年1月27日（月） 14:00～15:20

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）農薬及び添加物（1-メチルシクロプロペン）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、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、山手専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

（食品安全委員会）

川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、近藤評価第一課長、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、
海上技術参与

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 1-メチルシクロプロペン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 ベンズピリモキサン農薬評価書（案）（抜粋）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第87回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10名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席の予定ですが、川西委員は別の案件のため若干遅れて出席の予定でございます。

また、人事異動について御報告申し上げます。

1月1日付で評価第一課長の中山が異動いたしまして、後任として近藤が着任しておりますので、御紹介させていただきます。

○近藤評価第一課長

中山の後任として1月1日付で着任いたしました近藤でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

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（1-メチルシクロプロペン）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1-メチルシクロプロペン農薬評価書（案）、

資料3としてベンズピリモキサラン農薬評価書（案）（抜粋）。こちらは幹事会での議論について御報告させていただきます。

また、資料4として論点整理ペーパー。

そのほか、今日はこれから机上配布資料を1点配布させていただく予定でございます。ただ今準備中でございます。

資料につきましては以上です。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。

○松本座長

皆さん、よろしいでしょうか。

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（1-メチルシクロプロペン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、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。農薬評価書（案）1-メチルシクロプロペンでございます。

表紙のボックスに記載しておりますが、2018年12月に一度御審議いただき、その際、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験及びラットを用いた2世代繁殖試験を除き、食品健康影響評価の前まで御審議をいただき、1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体の経口投与の毒性学的意義についての考察が要求事項とされました。今般、回答が提出されましたので、引き続き御審議をお願いするところでございます。

また、今回、ボックスの下に記載させていただいていますラットを用いた動物体内運命試験、経口投与で行われたものです。また、これも経口投与で行われていますが、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験、ばれいしょの作物残留試験、こちらが新たに提出されております。

8ページをお願いいたします。本剤の概要です。2行目に用途が記載されておまして、本剤は植物成長調整剤として使用されております。構造式は24行目に記載のとおりです。

27行目から開発の経緯ですけれども、本剤は、エチレン受容体でエチレンと拮抗することにより、エチレンの生理活性を阻害し、劣化等を遅延させる作用を有すると考えられております。本剤は気体でございまして、粉状の製剤に水を加え、暴露室内に気体の1-MCPを発生させて使用するというものでございます。今回、適用拡大申請がすもも、バナナ等になされております。

10ページをお願いいたします。1行目以降、安全性に係る試験の概要でございます。

14行目から動物体内運命試験が記載されております。小澤先生から、特段のコメントはありませんとのコメントをいただいております。

11ページをお願いいたします。18行目から、今回新たに提出された経口投与で行われたラットを用いた動物体内運命試験でございます。

19行目から吸収についての記載です。全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表4に

記載のとおりで、吸収率は88.8%から94.9%であったとされております。

12ページの19行目から分布についての記載です。主要臓器及び組織における残留放射能は表5に記載のとおりで、肝臓、腎臓、甲状腺、脾臓、副腎等で比較的高く認められ、投与96時間後には顕著に減少したとされております。

13ページ、6行目から代謝についての記載でございます。尿中の主要代謝物は表6に記載のとおりで10%TARを超えるものはなく、また、糞中には0.3%TARを超えるものは認められなかったとされております。

14ページ、3行目のボックスに記載しておりますが、中島先生から、代謝のまとめの文章について追記してはということでコメントをいただいております。13ページの14行目に追記をさせていただいております。内容について御確認をいただければと思います。

また、代謝に関連しまして、中島先生からは34ページ、別紙1の代謝物M5の化学名につきまして御修正をいただいております。M5の最後の行、“propanoic acid”のpが重なっていたということで削除いただいております。

14ページにお戻りいただきまして、14ページの9行目から排泄についての記載でございます。いずれの投与群においても排泄は速やかで、主に呼気中に排泄されたとされております。

動物体内運命試験につきまして、事務局から以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

今、事務局から御説明がありましたように、この剤については一度審議をさせていただいておりますけれども、経口投与に関するデータが出されたので、今回は主に経口投与の結果について審議することになると思います。

まず、動物体内運命試験ですけれども、今日は中島先生がお休みですが、一応事前には小澤先生から特段代謝に関するコメントはございませんという御意見をいただいているのですけれども、主要臓器の残留放射能のところ、この剤は肝臓とか腎臓、脾臓、甲状腺などに比較的多く分布するという御説明がありました。

それと、13ページの下ですけれども、実は中島先生から代謝のまとめの文章があったほうがいいのではないかという御意見があって、ここに今、事務局から御説明の文章を13ページの14行目から16行目にまとめていただいておりますけれども、小澤先生、これについて御意見あるでしょうか。

○小澤専門委員

13行目から16行目ですけれども、確かに14ページの表6には尿中の主要代謝物として幾つも代謝物が検出されているわけですね。その中で、グルクロン酸そのものが検出されているのですね。M7はグルクロン酸そのものということが評価書に書かれているわけです。

ということは、どうしますかということなのですが、あまりこれが測定できたというデータは代謝物として、例えばグルクロン酸であるM7が何%TARで検出されたという

ふうにあるのみなので、ここをどうするかなのですけれども、14行目から「1-MCPのラットにおける主な代謝物は、主にグルタチオン抱合により生成すると考えられた」、ここはこれでいいと思うのです。

その後、このグルクロン酸なのですけれども、せいぜい書くとしたらですが、グルクロン酸がどうやってここから生成するのかというのはよく分からないわけですね。けれども、グルクロン酸がM7として検出されているということでもあるので、百歩も千歩も譲ってみたいな感じになるのですけれども、そのほかにグルクロン酸(M7)が検出され、1-MCPの代謝過程で生成すると考えられたぐらいにしかならないと思うのです。異化によって生成されると考えられたといったって、それは確かにそうなのですけれども、どうやってできてるかというのがはっきりとは分からないので、でも、検出されたことは間違いのないわけですから、そのほかにグルクロン酸(M7)が検出され、1-MCPの代謝過程で生成するものと考えられたぐらいにしておいてはいかがでしょうかと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

主にグルタチオン抱合により生成する。これはこれでよろしいということですか。

○小澤専門委員

それはそれでよろしいです。幾つも検出されていますので。

○松本座長

それで、今、グルクロン酸の話ですけれども、検出され、1-MCPに代謝される。

○小澤専門委員

いえ、そのほかにグルクロン酸(M7)が検出され、1-MCPの代謝過程で生成するものと考えられた。このぐらいしか評価書を見て言えることはないと思うので、そのぐらいにしたらどうでしょうか。

○松本座長

ありがとうございました。

事務局、よろしいでしょうか。特に先生方、よろしいですか。

では、今の小澤先生の御修文のとおりでよろしく願いいたします。

それと、34ページに飛びますけれども、M5の化学名のpが1つ多かったという修正をいただいています。

以上のことで動物代謝は、小澤先生、よろしいでしょうか。

○小澤専門委員

結構だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

では、特にないようですので、植物代謝のほうをお願いいたします。

○宮崎係長

15ページから17ページにかけまして、植物体内運命試験、水中運命試験、光分解試験及び作物残留試験について記載がなされております。本多先生、渡邊先生から、修正等はない旨、コメントをいただいております。

17ページをお願いいたします。8行目から作物残留試験について記載がなされておりますが、今回、ばれいしょの作物残留試験が追加されたため、37ページにございます別紙4にその結果を追記しております。追加された試験の結果は全て定量限界未満のため、本文中の記載は修正されております。

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す。

一部追加された試験がありましたけれども、植物体内運命試験については特に新しいことがなくて、本多先生、渡邊先生からも特にコメント等はございませんということですが、37ページの追記を含めまして、本多先生、何か御意見ありましたら。

○本多専門委員

特にはありません。

せっかくなので、細かいことで申し訳ないのですが、先ほどの34ページの化合物名のところなのですが、ここを修正されるのでしたら厳密に言うと、例えばM2の括弧のthioの後のハイフンは要らないのと、S、Rがイタリックになっていない部分もあるので、変えなくても大丈夫とは思いますが、変えられるならその辺も変えていただければと思います。

○松本座長

事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

thioの後のハイフンですか。

○本多専門委員

括弧の後のハイフン。要するに、命名法では括弧の後のハイフンは通常入れませんので。

○横山課長補佐

括弧の後ですね。失礼いたしました。

それと、斜体になっていないところがございましたので、確認して修正いたします。ありがとうございます。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、今の本多先生からの御意見で修正をお願いいたします。

それでよろしいですね。

○本多専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、次に一般薬理試験のほうをお願いします。

○宮崎係長

17ページをお願いいたします。31行目から一般薬理試験について記載されておりますが、前回審議済みの部分でございます。

18ページをお願いいたします。4行目から【事務局より】ボックスを設けております。要求事項に対する回答を記載させていただいております。

1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体経口投与の毒性学的意義について考察を求めたところ、記載の箇所としましては19ページのボックスの中の2段落目、「ガス体の」で始まるようになるかと思うのですが、吸入暴露による体内動態試験における吸収率は10%未満であった一方、経口投与による体内動態試験における吸収率は86%を超えており、分布及び代謝も広範であったことから、毒性評価には経口投与による試験が適切であると考えするという旨の回答が得られております。先生方から、追加のコメントはない旨のコメントをいただいております。

19ページ、1行目以降、急性毒性試験、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について記載されておりますが、前回審議済みの部分でございます。

急性毒性試験等につきまし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、御紹介いただいたとおりで、要求項目のデキストリン複合体の経口投与の毒性学的意義について尋ね、それに回答がなされて、大事な点は、ガス体の1-MCPは吸収率が10%未満だったけれども、経口投与による吸収率は86%以上であったと。そういうことで経口投与による試験が大事だという返事があったということで、特段回答書に対する意見はありませんでしたが、何か追加はございますか。よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、特になければ亜急性毒性のほうへ行きましょう。

○宮崎係長

では、20ページの18行目から亜急性毒性試験でございます。

19行目から今回追加されたラットを用いた90日間亜急性毒性試験です。本試験は、1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体を用いて混餌投与にて実施されております。本試験において20,000 ppm投与群の雌雄で赤脾髄のヘモジデリン沈着増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも7,500 ppmであると考えられたという案となっております。

21ページ、5行目に表15を記載しております。こちらにつきまして、松本先生から、20,000 ppm投与群の雌に記載しております「HDW」について、削除してはとのコメントをいただきまして、削除させていただいております。

9行目に【事務局より】ボックスを設けております。20,000 ppm投与群の雄で投与1週

から認められた体重増加抑制は摂餌量減少を伴っておりまして、摂餌忌避による可能性が考えられるため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという点と、また、同投与群の雌の投与1週から認められた体重増加抑制は、摂餌量の有意な変化を伴っておりませんが、投与初期に摂餌量減少が認められており、摂餌忌避による可能性が考えられるため、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、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

また、本試験につきまして、 α -シクロデキストリンのみの投与では毒性学的意義のある変化は認められなかった旨、表15の脚注に追記してはとの意見がございまして、経口で行われた試験、90日のラットの試験のほかにイヌの90日の試験、ラットを用いた2世代繁殖試験もございまして、それらの試験を含めまして、こちらの追記の可否につきましても御検討をいただければと思います。

また、この表15、脚注bについて、赤脾髄のヘモジデリン沈着増加につきまして、特殊染色を行っていない旨記載しておりましたけれども、こちらは記載せずとも分かるのではないかという御意見がありましたので、こちらの記載の可否につきましても御検討をお願いいたします。

21ページ、11行目からイヌを用いた90日間亜急性毒性試験でございまして。本試験は、1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体を用いた混餌投与にて実施されているものでございます。

本試験につきまして、7,500 ppm以上投与群の雌雄で肝細胞褐色色素沈着等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも2,500 ppmであると考えられたという案となっております。

表17をお願いいたします。脚注bにつきまして、こちらは肝炎症細胞浸潤というところにつきましてbで脚注を設けておりますけれども、こちら記載せずとも分かるのではないかという御意見がございましたので、こちらの記載の可否についても御検討をお願いいたします。

22ページ、23行目、【事務局より】ボックスを設けております。①といたしまして20,000 ppm投与群の雌雄で投与1週に認められた体重増加抑制は、摂餌量減少を伴っており、摂餌忌避による可能性が考えられるため、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といたしまして、精巣における精子細胞変性について、個体別表によりますと7,500及び20,000 ppm投与群の全例に認められましたが、中等度以上の変化は7,500 ppm投与群では4例中1例、20,000 ppm投与群では4例中3例であったこと及び7,500 ppm投与群では精巣重量に変化が認められなかったことから、重度の変化が多く認められました20,000 ppm投与群の毒性所見とした点につきまして、義澤先生、山手先生、久野先生からは御同意をいただいております。平林先生からは、用量依存性の変化が認められるということで7,500 ppm投与群から毒性としてもいいようにも思いますとのコメントをいただいております。

ます。

また、先ほど申し上げましたけれども、本試験につきましても α -シクロデキストリンのみの投与では毒性学的意義のある変化は認められなかった旨、表17の脚注に追記することについて御検討をお願いいたします。

23ページ、2行目からラットを用いました90日間亜急性吸入毒性試験ですけれども、こちらは前回審議済みのものでございます。

24ページの表19につきまして、脚注に赤脾髄のヘモジデリン沈着増加、こちらは特殊染色が行われていない旨、こちらにも追記をしておりますけれども、記載せずとも分かるのではないかという御意見がありましたので、こちらの記載の可否についても御検討をお願いいたします。

亜急性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。

今、御説明がありましたように、亜急性試験の経口投与の試験が追加されました。

まず1つ目が、90日のラットの亜急性毒性試験ですけれども、細かな点で恐縮ですが、私のほうから表15の雌の欄の「HDW」というものを削除してはどうかという意見を出させていただきました。こういう結果なので、ごく簡単に説明しますと、血液の測定というのはRBCとかヘモグロビンのようにそのものの数とか量を測定する項目と、例えばヘマトクリットもそうなのですが、ヘマトクリットは直接測っていませんで、赤血球数にMCVという赤血球の平均の大きさを掛けて算出する項目もあるし、今、話題にしていますHDWというのは、Hはヘモグロビン、Dはディストリビューション、分布、Wはワイズで、ヘモグロビンの分布幅というふうに訳すのですけれども、具体的にどういうことをしているかといいますと、赤血球ひとつあたりにどれぐらいのヘモグロビンがあるということは何個か測って、その分布曲線を描いて、例えば20パーセンタイルの値と80パーセンタイルの値の割り算をしてその比を求める訳です。

それはどういうことが分かるかといいますと、大小不同症のときに数字が大きくなるのです。HDWとよく似たものにRDWというのがあって、RDWは赤血球の大きさそのものの分布を見ているのですけれども、そういう分布の幅を数値化したものであって、これが増えたから、減ったからということで毒性云々というのはあまりないのですね。

ただし、大小不同があると数値は大きくなるので、測定値というよりも、臨床家が数字を見てこれは何かおかしいなと思う、そういう注意喚起をするような意味のある項目ですし、このような場合はRBCとヘマトクリットとヘモグロビンが減少するというのは分かっているので、こういうのは書かなくていいというふうに私は思いましたので、そのようにさせていただきました。

何かありますか。なければよろしいですか。

それと、【事務局より】というところで20,000 ppm投与群の雄で体重増加抑制があって、

摂餌量減少が伴っているのでARfDのエンドポイントにしませんでしたということと、もう一つは投与初期から摂餌量減少があって、摂餌の忌避がある。そういう可能性があるので、ARfDのエンドポイントにしなかったという説明がありました。

この点については、いずれの先生からも同意しましたということですが、特に御追加、気になるところがありますか。よろしいですか。

そうしましたら、そうさせていただきます。

次に、イヌの90日の試験ですけれども、簡単なほうからいきますと、表17の肝炎症細胞浸潤のところにbのマークがついていて、その意味として、リンパ球マクロファージ及び門脈付近に散在する好中球の浸潤という説明があったのですが、これは削除してもいいのかなという御説明だったと思うのですが、この点、いかがでしょうか。

○義澤座長代理

御指摘のように詳細に記載する必要はないと思いますので、削除していいと思います。

○松本座長

久野先生。

○久野専門委員

私も特に必要はないかなと。

○山手専門委員

どちらでもいいと思いますが、御意見に従います。

○松本座長

分かりました。では、ここは削除するということにさせていただきますけれども。

次に、精巣についてなのですが、事務局から、精巣の細胞変性という点を用量段階で見ますと、いずれも認められるのですが、中等度以上の変化は7,500 ppm投与群では4匹中1例だった。それに対して20,000 ppm投与群は4匹中3例あったということと、もう一つは、精巣重量に変化が認められなかったということで、程度の強い20,000 ppm投与群についての所見を毒性所見としましたという点についてなのですが、これは皆さん、これでよろしいでしょうか。

結果的には、平林先生からは7,500でも若干の変化があるので、用量依存性があるから毒性としてもいいのではないかという意見を出されていたのですが、この点について先生方から何か御意見はありますか。

○義澤座長代理

イヌの精巣を評価するときに気をつけなければいけない点は、5か月ぐらいの精巣の未熟な状態で投与を開始している件です。ストレス性の変化を非常に受けやすいということとかなりばらつくのが実際です。事務局では20,000 ppmで程度が強いところが影響とされています。私もそのように判断します。以前に数百例の精巣を見直したことがあって、かなり中等度の段階も認められますので、ここは慎重に評価して、トップドーズだけ影響というべきであると私は思いました。

○松本座長

ありがとうございます。

今の御説明は投与する時期ということも考慮して、影響を受けやすいのではないかと。
どうぞ。

○義澤座長代理

この剤自体は精巣毒性を引き起こすようなポテンシャルは多分ないと思います。生殖毒性も何も影響が出ていませんので、この点も加味しています。

○松本座長

ありがとうございます。

ほかに御意見はございますか。

どうぞ。

○山手専門委員

義澤先生が言われた観点から20,000 ppmで私も問題ないと思います。おっしゃるとおりで精巣は通常の対照群であっても、調べるといわゆる精子の形成不全みたいな、いわゆる合胞体のような変性細胞がよく出るといえるのは私も経験したことがあります。では、それでどの辺を基準に取るのかということで考えると、中等度以上かつ、やはり重量の変化があった、減少していたとか、そこら辺を明確に基準にして20,000 ppmで毒性にしたという判断基準はここで議論できていますので、私もこの解釈で、イヌ精巣の変性という観点ではそれでいいかなと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生もよろしいですか。

○久野専門委員

私もちょうど20,000 ppmのところはかなり重さに差が出ますし、ここでいいかなと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

生殖の先生方もよろしいでしょうか。

ということで、事務局の案のとおり、精巣の変性については20,000 ppmの群に影響とするというふうにさせていただこうと思います。

このイヌの亜急性について何か御追加ありますか。よろしいですか。

○吉田（緑）委員

剤のプロファイルの確認です。表17で7,500とLOAELで認められた肝細胞の褐色色素にいろいろなものが陽性なのですけれども、この剤は若干貧血傾向が出るので、ヘモジデリンについては問題ないと思うのですが、ビリルビンだったりシュモールだったりということで、ALTの増加は最高投与量群だけですか。それとも7,500。ちょっと私の見方が悪い

のかもしれないですけれども、あまり用量相関ではないけれども、7,500から3桁なのですが、大丈夫ですか。

○横山課長補佐

確認いたします。

○吉田（緑）委員

よろしくお願いします。

○松本座長

すぐ出ますか。

○横山課長補佐

すみません。確認しますので、進めてください。

○松本座長

そうしますと、これは審議済みですけれども、あとは亜急性では24ページの表19の脚注の特殊染色は行われていない。これは削除しますという御説明がありましたが、亜急性としては特にほかにはなかったと思いますけれども、何か気づかれた点とかはありますか。よろしいですか。

どうでしょうか。

○吉田（緑）委員

報告書を見る限り、1414分の225ページと245ページがALTのようなのですが、もし私の見方が間違っていたら御指摘ください。違うかな。私が勘違いしていたらごめんなさい。下のページ。

○横山課長補佐

右上のページが217ページというところにありまして、吉田委員の御指摘は、7,500から桁も違うし有意差もついているという御指摘ですね。失礼いたしました。

○吉田（緑）委員

雄だけではなくて雌でも同様の、あまり用量は変わらないのですが、ページ数で言うと238ぐらいになるのですかね。そこでも百幾つみたいな感じのように見えたものですから。そうするとイヌの方が若干毒性が、肝臓への影響が出ているのかなというのが見えて、1年がないのでそれ以上は分からないのですけれども。

○松本座長

ばらつきは非常に大きいみたいですけれども、ただ、平均値で3倍以上あるから、少なくとも2匹か3匹は高かったということは事実だと思うので、統計学的に有意差もあるしという、これを生かしたほうがいいと私は思います。ちょっと落ちていましたけれども、雌もそうだったのですかね。雄雌一緒ですか。

○宮崎係長

雌のALTの記載が1414分の245ページ、紙に書いてあるページ数ですと237になります。そちらでも7,500のところでは有意差がついているようです。

○松本座長

雌雄ともに同じぐらいの値ですね。よく似た値なので、これは雌雄とも追加してはどうかと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。数字を見るとこれは明らかなので、追加するという事でお願いします。

ちょっと時間をとってしまいました。すみません。

以上で亜急性はよろしいでしょうか。よろしければ、生殖発生毒性のほうをお願いします。

○宮崎係長

では、生殖発生毒性試験が24ページの18行目からです。

24ページの19行目からラットを用いた2世代繁殖試験でございます。本試験は1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体を用いて混餌投与で実施されているものでございます。

本試験につきまして、親動物では7,500 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少等が認められ、児動物ではいずれの投与群においても毒性所見が認められなかったことから、無毒性量は親動物の雌雄で1,500 ppm、児動物は本試験の最高用量20,000 ppmであると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかったとする案となっております。

25ページの15行目に【事務局より】ボックスを設けております。20,000 ppm投与群のP雄で投与1週から認められた体重増加抑制は摂餌量減少を伴っており、摂餌忌避による可能性が考えられるため、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。

また、本試験についても α -シクロデキストリンのみの投与では毒性学的意義のある変化は認められなかった旨を表21の脚注に追記することについて御検討をいただければと思います。

26ページ、2行目からラットを用いた発生毒性試験でございますが、こちらは前回審議済みの試験となっております。

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した。

追加資料要求がラットの2世代繁殖試験でありましたということで、内容的には親の無毒性量が雌雄で1,500 ppm、児動物で20,000 ppm、繁殖能に対する影響はないということなのですが、表21でまず20,000 ppmの雄で認められた体重増加抑制は摂餌量減少を伴っているので、ARfDのポイントとしませんでしたということについて、山本先生から違和感がありますというのは、これは、しないということでもよかったですか。事務局の案でいいというお二人の先生からの意見ですが、何か御追加ありますか。よろしいですか。

それと、事務局から1つ確認というのはどこでしたか。特にそれでよかったですか。表21の脚注のaでしょうか。

○宮崎係長

脚注に、本試験は α -シクロデキストリンとの複合体を投与しておりまして、コントロールの一つとして α -シクロデキストリンのみを投与した群がございました。その α -シクロデキストリンの投与によって何か毒性学的意義のある変化が認められていないということであれば、そちらはその旨を脚注に追記してはどうかという御意見がございまして、そちらについても御検討いただきたいと思いますと思っております。

この2世代の試験のほかに α -シクロデキストリン単体の投与群が設定された試験がラットの90日の試験とイヌの90日の試験がございまして、それらの試験についても追記が可能であれば追記させていただければと思ひまして、御検討をお願いしたいと思います。

関連する資料といたしまして、机上配付資料1としてお配りさせていただいております。で、 α -シクロデキストリンのみを投与した群に有意差がついた所見につきまして、机上配付資料1にまとめさせていただいております。

まず最初の1ページに90日間亜急性毒性試験、ラットを用いたものになりますけれども、こちらは尿量につきまして、1.4の後ろにaとついておりまして、少し量が多いということなのかと思います。

2ページ目も90日間のラットの試験ですけれども、こちらはヘマトクリットの値です。こちらにもヘマトクリットにaという有意差がついております。

3ページはイヌの90日の試験でございまして、こちらは α -シクロデキストリンの縦の列のところにaという有意差がついております。

4ページ以降は2世代繁殖試験のラットの試験でございまして、こちらは2番のグループが α -シクロデキストリンのみを投与した群になりますけれども、こちらの雌と雄を同居させてから交尾が確認されるまでの期間です。

それと、5ページには脳の重量、6ページには摂餌効率、14日から17日の摂餌効率がaという値で有意差がついております。

7ページを御覧いただきますと、こちらは子宮の拡張に関して有意差がついておりますけれども、対照群に比べて少ないということかかと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

α -シクロデキストリンの溶媒ではないですけれども、投与してその影響が有意差として現れる項目が幾つかあって、今、事務局から御説明いただきましたけれども、まず、机上配付資料1の1枚目の尿量です。グループの2番というのが α -シクロデキストリンの投与だと思いますけれども、若干高いのですが、これはどうでしょうか。4番のところの1.2というのがあるのですが、その辺のことを含めて影響をどのように考えましょうか。

義澤先生、どうでしょうか。

○義澤座長代理

この数値の単位は何でしょうか。1.4とか0.6とか。

○横山課長補佐

「NUMBER OF ANIMALS」と記載があります。

○義澤座長代理

これは排尿した動物の数なのですね。ラットはちょっと刺激を与えたら排尿しますので、有意差はついたけれども、影響ではないのではないかと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

ほかに何か影響だという意見がなければ、これはこうしておこうかなと思います。

次に行きましょうか。次が2枚目で、ヘマトクリット値が42.4で全ての群で有意差があったということです。パーセントで言うと大体5%ぐらいの減少ということになるかと思います。

随分微妙なのですけれども、先ほど私がHDWのところで御説明したのですが、ヘマトクリットはRBCとMCVの掛け算で出てくるのです。なので、少し高めになったり低めになったりするとこがあって、貧血を見るのだったら一番評価しやすいのはヘモグロビンだと思います。この場合、ヘモグロビンとRBCが動いていないので、ヘマトクリットの5%の変化はなかなか評価が難しいのですけれども、ぎりぎりのところで影響ないという見方もあるのかなというのが私の勝手な考え方なのですが、何か、いや、それはいかぬという意見があれば。

どうぞ。

○義澤座長代理

数値はちょっと低いかもしれませんが、赤血球数とヘモグロビンで有意差がついていないということも加味したら、このヘマトクリットは影響ととらなくていいのではないかなと思いました。

○松本座長

ありがとうございます。

○山手専門委員

ほかの血液系の項目が動いていませので、これだけということでしたら、特段これを毒性で挙げるほうがむしろ厳しいかなという印象を受けます。

○松本座長

ありがとうございます。

そういう感じでよろしいでしょうか。

次が胸腺の重量ですか。これもちょっと、なかなか微妙ですけれども、組織の変化というのはなかったのですよね。

○義澤座長代理

イヌの胸腺の重量は本当にばらつきます。小さいのもありますし、ちゃんと残っているのもありますので、判断を気をつけなければいけないと思います。組織学的に影響がない場合は、これは影響ととらないほうがいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

○山手専門委員

同意見です。

○松本座長

久野先生、よろしいですか。

○久野専門委員

それでいいと思います。

○松本座長

義澤先生の意見に従うことにします。

次が、これは繁殖のほうですね。お願いします。

○栞形専門委員

机上配布資料の4ページ目ですけれども、この2群のところ、「MEAN PRE-COITAL INTERVALS」は対照群が2.3日に対して4.3日ということで有意差がついていますが、山本先生と一緒にアペンディクスを確認したところ、この群で交配前日に性周期が発情期（estrus）だった動物が4匹いて、そのまま交配をしたので、その4匹がその後偽妊娠になり、その結果、3周期だから12日ぐらい、3回エストラスを見逃すと大体また復帰してくるのですけれども、この4匹がまた13日目に雄と交尾をして、この4例ともに妊娠しておりますので、これは偶然ということで剤の影響ではないと判断いたしました。

○松本座長

ありがとうございます。分かりやすかったと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございました。

次は脳重量なのですけれども、これもまた微妙な数字ですが、実重量だけ有意差があったということでしょうか。結構差が僅かなようにも思いますけれども、どうですか。

○栞形専門委員

座長がおっしゃったように、実重量だけに有意差がついていて、比体重値には有意差がなく、僅かな差だということで、私は剤の影響ではないと判断いたします。

○松本座長

山本先生、よろしいでしょうかね。

次はいかがでしょう。

○栞形専門委員

こちら2世代繁殖のF₁雌なのですけれども、14から17日の摂餌効率が48に対して41なのですが、この時期の体重を確認いたしましたところ、対照群と特に差がないので、私は偶発的かなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。

体重まで確認していただいているので、大丈夫かなと思います。

次、どうぞ。

○栗形専門委員

最後ですけれども、これは子宮の拡張が6例ということなのですが、一番下の解剖時の性周期の状態で子宮の管腔の拡張と依存しているのですが、発情前期（プロエストラス）の動物が6例と多いことから、発情前期で子宮角が膨大している動物がたまたま解剖時に多かったというリンクした所見ですので、これも剤の影響ではないと考えます。

○松本座長

ありがとうございます。

性周期に依存している変化だということだと思います。

発生毒性の関係はよろしいですか。

そうすると、 α -デキストリンの影響ははっきりしないというか、ないということになりますけれども、全体として何か抜けている部分とかはあるでしょうか。よろしいでしょうか。

○義澤座長代理

ないということで、脚注にないという旨を書いていただくということですね。

○松本座長

では、脚注に明記するということでよろしくお願いします。

そうしましたら、次は発生毒性試験に行ってくださいでしょうか。

○宮崎係長

ただいま2世代繁殖試験が終わりまして、発生毒性試験、26ページの2行目に記載しておりますけれども、こちらは前回審議済みのものでございます。

特段御意見はございませんで、続いて、遺伝毒性に入ってもよろしいでしょうか。

○松本座長

はい。

○宮崎係長

では、遺伝毒性試験、26ページの22行目からでございます。遺伝毒性試験につきまして前回審議済みでございまして、増村先生、若栗先生から、コメントがない旨、コメントをいただいております。

遺伝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した。

遺伝毒性について何か、せつくなので御追加がありましたら。よろしいですか。

ありがとうございます。では、特になんということですので、次をお願いします。

○宮崎係長

では、海外における評価ということで、27ページの8行目から記載がございまして。こち

らも前回審議済みでございます。

1点だけ事務局から記載の整備につきまして御提案をさせていただければと思います。21行目から、不純物が遺伝毒性発がん物質であるという記載がございますけれども、そちらの判断をしたのがEFSAであることが明確になるように修正してはどうかという意見がございます。口頭で修正を説明させていただければと思います。EFSAは、これらは遺伝毒性発がん物質であるが、既存の発がん性に関するデータにベンチマークドーズ法を適用した結果、という文章に修正させていただければと思いますので、御検討をいただければと思います。

海外における評価につきまして、事務局からは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

海外評価については審議済みなのですが、今、御説明がありました27ページの22行目からですね。EFSAがこういう判断をしたという主語が分かりやすいようにということで、EFSAは安全上の懸念は低いとしていると、そういうふうに主語をきっちりしましたという御説明ですけれども、これは特によろしいですね。

ありがとうございます。

それでは、次をお願いいたします。

○宮崎係長

28ページから食品健康影響評価でございます。14行目から動物体内運命試験についての記載です。今回新たに提出されました試験結果につきまして、17行目に追記をしております。

31行目をお願いいたします。松本先生から、「赤血球系指標の減少」という記載につきまして、これまでも使っていたでしょうかというコメントをいただきまして、「赤血球数減少等」へ修正いたしました。

また、脾肥大につきましては肉眼所見のため削除をしております。

29ページをお願いいたします。28行目に【事務局より】ボックスを設けております。今回、1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体を用いた経口投与試験が新たに提出されましたが、長期試験及びウサギを用いた発生毒性試験の提出はないことから、初版における判断を踏襲し、経口暴露による厳密な意味でのADI及びARfDを求めることはできないとする案といたしました。

一方、20行目のなお書きにつきましては、吸入暴露試験からあえてADI及びARfDを算出する記載がございます。こちらは回答書を踏まえまして、1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体で行われた試験、こちらを考慮する案としております。具体的には20行目を御覧ください。なお、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた90日間亜急性吸入毒性試験における0.95 mg/kg体重/日であったが、90日間亜急性毒性試験は1-MCP/ α -シクロデキストリン複合体を用いて経口投与により実施されており、当該試験における無

毒性量を90日間亜急性毒性試験における無毒性量とするのが妥当と考えられた。

各試験で得られた無毒性量の最小値はイヌを用いた90日間亜急性毒性試験及びラットを用いた2世代繁殖試験の4.1 mg/kg体重/日であり、あえてADIを算出するとすれば、安全係数1,000、種差10、個体差10、短期試験のため10で除した0.0041 mg/kg体重/日が得られる。また、1-MCP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いと考えられたとする案となっております。

先生方からのコメントをボックス内に記載しております。山手先生から、追加の安全係数につきまして、過去に短期試験のため10を用いた剤があるかどうかコメントをいただいております。過去にヨウ化メチルにつきまして、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験からADIを設定しておりまして、短期間の試験のため、追加の係数10が用いられた例がございます。

義澤先生、久野先生、松本先生、平林先生からは、御同意の旨、コメントをいただいております。

食品健康影響評価につきまして、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

今、御説明いただいたとおりで、特に先生方から意見はなかったのですが、私から28ページの31行目に赤血球系指標の減少という言葉があるのですけれども、そうであれば例えば網状赤血球とかMCVの値が高くなるのですね。かといって貧血と書くには影響がそう大きくない、赤血球数の減少とかの程度が弱いので、それなら、「数」を足して、赤血球数減少等ぐらいにしておけば、いいのかなという気がしました。それはよろしいでしょうか。

それと、今、全体的には御説明があったとおりで、1-MCPのシクロデキストリン複合体を用いた経口投与による試験が追加されたので、そのことを追記していただいて、1-MCP/シクロデキストリン複合体の経口投与の結果を踏まえて、イヌを用いた90日の亜急性毒性試験とラットを用いた2世代繁殖試験の4.1 mg/kg体重を無毒性量の最小値にしました。

それと、ADIをあえて算出するとすればということなのですが、慢性試験の結果がありませんので、従来の種差10、個体差10に加えて、期間が短期間のため、更に10を加えて1,000で除して、ADIを考えるといいですか、求めるのならそういうふうにしてはどうかという案にしましたということです。

この健康影響評価について、何か御追加とかお気づきの点はほかにあるでしょうか。

○久野専門委員

特にありません。

○松本座長

先ほどの10追加という点、義澤先生から御指摘いただいていたのですが、よろしかったでしょうか。

○義澤座長代理

安全係数の追加に関して過去どのようなことで用いられているかというのを踏襲したほうが良いと思い、情報をいただきました。了解しましたので、結構です。

○松本座長

ありがとうございました。

そうしますと、食品健康影響評価については特によろしいですか。まとめに行ってもよろしいですか。御審議ありがとうございました。

それでは、本日の審議を踏まえ、1-メチルシクロプロペンの許容一日摂取量（ADI）及び急性参照用量（ARfD）につきましては、経口暴露による厳密な意味でのADI及びARfDを求めることはできないと考えた。しかしながら、作物残留試験の結果、1-メチルシクロプロペンの残留量はごく微量であり、農薬登録申請における使用方法で適切に使用される限りにおいては、食品を通じてヒトの健康に影響を与える可能性は極めて低いと考えられたということが結論になりますということで、よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

それでは、どうも御審議ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より説明願います。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

評価書案を修正いたしまして、再度、先生方にお送りさせていただきますので、メールで記載内容などを御確認いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○松本座長

それでは、そのようにお願いいたします。

引き続きまして、ベンズピリモキサン評価書について、事務局より報告をお願いします。

○横山課長補佐

資料3をお願いいたします。ベンズピリモキサンですが、本部会で8月と10月の2回御審議いただきまして、11月の幹事会で審議された剤でございます。その幹事会の中で遺伝毒性のパートにつきまして記載の修正がございましたので、その内容について御報告させていただきます。

具体的に、資料3の2ページを御覧ください。染色体異常試験で数的染色体異常が認められたということから、結果を陽性としていただいて、その具体的な内容を脚注に記載していただいたものでございます。この部会では何らかの数的染色体異常が認められたことが分かるようにということでそういった記載ぶりをしていただいたものでございますが、幹事会のほうの議論では、明確な用量相関性がなく長時間処理で認められないこと、軽度の

誘発でございまして、細胞周期の乱れに起因して特段の懸念はないような変化ではないかというようなことが確認されました。そういった観点から、そういったケースではわざわざ数的染色体異常が認められたということを書かなくても、陰性という判断で評価書をまとめてよいのではないかとということで、評価書案の修正がなされたものでございます。

2 ページの上のほう、網掛けの部分です。数的染色体異常誘発が認められたという点、丁寧に記載していただいていた部分ではございますが、全て陰性の結果であったので、ベンズピリモキサンに遺伝毒性はないものと考えられたというふうに修正されたものでございます。

あわせてまして、遺伝毒性に関連した記載の部分、例えば4 ページの2 行目から3 行目にございますような部分ですね。関連する部分も記載ぶりを遺伝毒性は認められなかったというふうに修正がなされたものでございます。記載ぶりに関するものということで、部会のほうにフィードバックするようにということで御説明させていただきました。

以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

今の御説明に御質問ございますでしょうか。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、以上でよろしいでしょうか。そのほか事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。

本部会につきましては、次回は2 月19 日水曜日、幹事会につきましては、2 月7 日金曜日の開催を予定してございます。

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。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○小澤専門委員

ちょっと教えていただいていいでしょうか。動物体内運命試験のところでの説明で、グルクロン酸が出たということだったのですけれども、どうしてこれが出てくるのかというのがさっぱり分からないねという議論をしたのですけれども、先ほど、90 日亜急性毒性試験のところでも幾つもテーブルというか表を見せていただいて、今、出ますでしょうかね。先ほどはALT の件でiPad のほうの217 ページだったと思うのですけれども、この217 というのは紙のことですよ、事務局。

○横山課長補佐

右上ですか。

○小澤専門委員

右上のページ217と書いてある、これがALTですね。そこから3ページぐらい先、220に行くとグルコースが出てくるのですね。グルコースは特段の有意差もないし用量依存性もないのですけれども、こういうものを見る毒性学的な意義というのはどういうことを考えて見ているのですか。もし、こういう理由で見るのだというのがあれば教えていただければと思ったのです。

○横山課長補佐

小澤先生の御質問は、一般的に血液・生化学検査にグルコースの項目があるのは何を見るためかという御質問ですよね。一般論でよろしいのですよね。

○小澤専門委員

もちろん一般論です。

○横山課長補佐

お願いします。

○松本座長

例えば、たんぱくとか糖とかそういう栄養分の代謝といいますか、それが普通かどうかということを見ているのだと思います。動物なので人と違って、例えば糖を取り過ぎるとかそういうことはないわけですし、そういう意味では栄養の吸収とかそういう代謝を見ているのだと。代謝といっても、先生が考えられる代謝ではなくて、栄養学的なものです。

○小澤専門委員

そうですね。栄養学的な新陳代謝みたいなものですか。なるほど。

グルクロン酸ができるというのは、別に申請者に質問を投げかけるとかそういう気持ちはないのですけれども、先ほど動物体内運命試験のテーブルの中に書かれていたということは、これはラベル体で見つかったということですよ。当然そうですね。ということは、1-MCPの体内でのいろいろな代謝経路の中でグルクロン酸が出てきたわけで、だとすると1つ前の段階、グルコースか何かが体内で増えればグルクロン酸になる、グルクロン酸回路というのがあるので、グルクロン酸ができて不思議はないなと思って、ここにグルコースの量を量っているなというのを見て、用量依存的に増えているとかいうことがあれば、それかなというふうに思ったのですが、全然用量依存性も期間依存性もないので、これはそういうことから評価することはできないのだなと思ったのですが、どういう理由でこういう試験のバッテリーの中に組み入れられているのかというのを知りたくて質問したわけです。すみません。栄養学的な新陳代謝は納得します。

○松本座長

もちろん肝機能が落ちたりすると、血糖値が低下したりとか、そういうことになると思うのですけれども、そういうことだと思います。

○小澤専門委員

なるほど。すみません。ありがとうございました。

○松本座長

ほかによろしいですか。

よろしいようですので、それでは、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上