

# 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

## 第 107 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 6 月 18 日（水） 15:04～16:55

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（クロチアニジン、ピリフルキナゾン）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（ハロキシホップ）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬・動物用医薬品（ダイアジノン）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
- (4) その他

### 4. 出席者

（専門委員）

西川座長、納屋副座長、赤池専門委員、浅野専門委員、上路専門委員、三枝専門委員、  
永田専門委員、長野専門委員、林専門委員、松本専門委員、與語専門委員、  
吉田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、山添委員、三森委員、上安平委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、  
堀部課長補佐、横山課長補佐、丸野専門官、鈴木技術参与、星野技術参与、賀登係長、  
齋藤係長、木村専門職、小牟田専門職

### 5. 配布資料

- 資料 1 クロチアニジン農薬評価書（案）  
資料 2 ピリフルキナゾン農薬評価書（案）  
資料 3 ハロキシホップ農薬評価書（案）  
資料 4 - 1 ダイアジノン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（案）  
資料 4 - 2 ダイアジノン農薬評価書（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 26 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

## 6. 議事内容

### ○堀部課長補佐

それでは、ただいまから、第 107 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

本日は、第 106 回の幹事会が多少長引きましたものですから、スタートがお知らせしておりました時間よりも 5 分ほど遅れての開催となりました。傍聴の皆様、お待ちいただきまして、大変申しわけございませんでした。

専門委員の先生方におかれましては、お忙しい中、御出席をいただきまして、ありがとうございます。

内閣府におきましては、5 月 1 日よりクールビズの期間中となっております。御理解、御協力のほど、どうぞよろしく願いいたします。

本日は、農薬専門調査会幹事会に御所属いただいております専門委員の先生 12 名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは 4 名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を西川先生、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、本日のこの会議につきましては、公開で行いますので、よろしく願いいたします。

最初に、事務局より資料確認をお願いいたします。

### ○堀部課長補佐

それでは、資料確認をお願いいたします。

お手元でございますが、議事次第、座席表、農薬専門調査会幹事会の専門委員の先生方の名簿。

資料 1 「クロチアニジン農薬評価書（案）」。

資料 3 「ハロキシホップ農薬評価書（案）」。

資料 4－1 「ダイアジノン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（案）」、その関連といたしまして、資料 4－2、ダイアジノンの農薬及び動物用医薬品の評価書（案）。

資料 5 「論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制」。

資料 6 「食品安全委員会での審議等の状況」でございます。

資料 2 が抜けているとの御指摘があらうかと思えます。先ほど審議が終わった剤につきまして、現在評価書を増刷中でございますので、でき次第、先生方あるいは皆様方のお手

元にお届けできるかと思えます。今しばらくお時間をいただければと思えます。

これらの資料につきましては、近日中に食品安全委員会のホームページに掲載されます。

配布資料の不足等はありませんでしょうか。何かございましたら、事務局までお申し出ください。

○西川座長

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」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。

○堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します、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いたします。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認させていただきましたところ、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でした。

以上です。

○西川座長

御提出いただいた確認書について、相違はありませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。相違なしと認めます。

それでは、農薬クロチアニジンの食品健康影響評価についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、資料1を御覧ください。農薬評価書クロチアニジン（第6版）の案でございます。

審議の経緯は4ページにまとめさせていただいておりますので、4ページを御覧ください。一番下のほうに「第6版関係」と記載がございます。本年4月7日に厚生労働大臣から残留農薬基準設定に係る食品健康影響評価についての要請がございました。関連資料につきましても同日受領しております。

5ページ、食品安全委員会におきましては、4月15日の第511回委員会におきまして、要請事項の説明を受けております。

昨年5月27日の第105回農薬専門調査会幹事会におきまして、一度審議をいただきまして、本日6月18日の幹事会において審議をいただくものでございます。

10ページ、「I. 評価対象農薬の概要」をまとめさせていただいております。

構造式は10ページの26行目に記載されております。ネオニコチノイド系殺虫剤でござ

いまして、昆虫の中枢神経系ニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニストに作用すると考えられております。今回の諮問の内容でございますが、先ほど説明を飛ばしましたけれども、急性影響に対する食品健康影響評価ということで評価要請がなされ、あわせて神経発達に関する論文等が添付されてきたものでございます。

11 ページから「II. 安全性に係る試験の概要」がございます。動物体内運命試験につきましては、概要としては 13 ページからのラットの②の試験を使って御説明差し上げられればと思っております。

吸収でございます。血中濃度推移につきましては、13 ページの 23 行目からまとめさせていただきます。

血漿中薬物動態学的パラメータは 35 行目から表 3 にまとめさせていただきます。

投与 1.5 時間後に  $C_{max}$  に達するというので、速やかに吸収されることが示唆されております。

14 ページの 2 行目から吸収率が記載されておりますが、吸収率は少なくとも 89.2% と算出されております。

分布の試験結果は 6 行目からになります。表 4 に各組織における残留放射能濃度をまとめさせていただきますが、組織残留性はないという結果になっております。

15 ページの 3 行目から、代謝の試験でございます。代謝物につきましては、15 行目から表 5 にまとめさせていただきますが、尿中における主要代謝物としては、TZNG、MNG、MTCA でございます。糞中では TMG という結果になっております。

16 ページの 3 行目から、排泄の試験の結果でございます。表 6 に 72 時間の尿及び糞中排泄率が記載されておりますが、投与放射能は主に尿中に排泄されたという結果でございます。

16 ページの 15 行目から、マウスの試験結果がまとめられております。

18 ページの 2 行目から、ヤギの試験結果でございます。19 ページの 1 行目から、代謝物に関するプロファイルをもとめております。

12 行目の表 10 の中に、組織乳汁中の代謝物をまとめしておりますけれども、この中で腎臓、筋肉、脂肪で認められました ATMG-Pyr というものがヤギ固有の代謝物でございます。腎臓においては、この代謝物が 10%TRR を超えて認められているという状況でございます。

20 ページ、ニワトリの試験でございます。

14 行目に、こちらでも代謝物のプロファイルがまとめられておりますが、筋肉、脂肪において認められております ATG-Ac というものがニワトリで固有に認められた代謝物でございます。

21 ページの 10 行目から「2. 植物体内運命試験」の結果がございます。稲、トマト、お茶、りんご、てんさい、とうもろこしで試験が実施されております。代謝物のプロファイルでございますが、可食部において 10%TRR を超えて認められた代謝物として、TZMU、

MG、MNG という 3 種類、非食部位では TZMU と MG のほかに TMG という代謝物が認められたという結果でございます。

27 ページの 9 行目から、作物等残留試験の結果でございます。試験結果につきましては、後ろのほう、具体的に申し上げますと、52 ページからになりますけれども、それぞれのデータを記載させていただいておりますが、最大残留値につきましては、27 ページの 16 行目からにまとめさせていただいております。

クロチアニジンの最大残留値は、最終散布 7 日後に収穫した荒茶で 38.0 mg/kg でしたが、散布 14 日、21 日後には 7.93 あるいは 3.28 mg/kg へと減衰したということでございます。

また、代謝物 4 種類についても測定が実施されておりました、結果は 19 行目に記載されたとおりでございます。

28 ページの 1 行目から、泌乳牛に対する畜産物残留試験でございます。乳汁中のクロチアニジンの含量は 11 行目、表 18 にまとめさせていただいておりますが、最大で 0.012 µg/g 検出されたという結果でございます。また、代謝物に関しても測定が行われておりますが、代謝物は全て定量限界未満という結果でございます。

29 ページの一般薬理試験を御覧ください。結果は表 20 にまとめさせていただいております。

本剤の前回幹事会での御議論の中で、薬理試験の結果について、急性参照用量設定の際に考慮すべきではないのかという議論がございましたけれども、こちらは特に一般状態の試験でございますが、こちらは片性雄の 3 匹のみで行われた試験でございます、ほかにもたくさんの動物でやられた試験があるということから、今回の ARfD の設定の根拠にはなっていない試験でございます。

急性毒性試験の結果については、30 ページの表 21 に示したとおりでございます。

代謝物につきましては、31 ページの表 22 に LD<sub>50</sub> の値がまとめられております。

31 ページの 11 行目から、急性神経毒性試験でございます。

まず (2) のラット①の試験でございますけれども、結果は 32 ページの 3 行目からまとめられておりました、無毒性量につきましては 7 行目から記載されております。全動物の雄及び 200 mg/kg 体重以上投与群の雌で自発運動量の減少が認められておりました、この試験における無毒性量は雄で 100 mg/kg 体重未満、雌で 100 mg/kg 体重と考えられております。

雄のほうで無毒性量がとれなかったことから、12 行目からラット②の試験でございますが、用量を下げた試験で雄のみの急性神経毒性試験が行われました。この試験におきましては、最高用量が 60 mg/kg 体重で行われておりますが、いずれの投与群でもクロチアニジン投与に関連した影響は認められず、本試験における急性神経毒性に関する無毒性量は、雄で 60 mg/kg 体重であると考えられております。後ほど御紹介します ARfD の設定根拠となった試験は、この試験の雄の無毒性量でございます。

刺激性・感作性でございますが、眼に対しては軽度の刺激性、皮膚に対しては刺激性はなしでございます。また、皮膚感作性は認められなかったという結果です。

32 ページの 28 行目から「10. 亜急性毒性試験」、34 ページの 13 行目から「11. 慢性毒性及び発がん性試験」の結果がそれぞれ記載されております。本剤の投与による一般的な毒性プロファイルといたしましては、体重増加抑制が認められるほかに、いくつかの臓器重量の変化というのが認められたという結果でございました。

33 ページの 1 行目をお願いいたします。肝酵素に関しまして、増加が認められた旨を本文中に記載するというようにしていたのですけれども、当初御提案していた案では、どこのというのが抜けておりましたので、肝におけるというふうにはっきりと追記をさせていただいておりますので、御検討ください。

35 ページの 5 行目から「(2) 2 年間慢性毒性発がん性併合試験 (ラット)」でございます。こちらが従前お決めいただいております ADI の設定根拠となっている試験でございます。表 32 にございますが、36 ページのほうに 500 ppm 以上投与群の雌で認められております卵巣の間質腺過形成が認められておりますので、無毒性量として雌で 150 ppm、検体摂取量としては 9.7 mg/kg 体重/日であると考えられております。

表 33 には、甲状腺における腫瘍性病変についての表がございますけれども、こちらは C 細胞腺腫に関して用量相関性がなく、また、C 細胞の過形成、前癌病変ですけれども、こちらには有意な増加が認められなかったもので、腫瘍性病変の発生頻度は検体投与に起因した増加ではないと考えられております。したがって、ラットの試験において発がん性は認められなかったとまとめられております。

36 ページの 3 行目から、マウスの 18 か月間発がん性試験でございますが、こちらでも発がん性は認められなかったという結果でございました。

生殖発生毒性試験関係は 37 ページの 2 行目からでございます。

3 行目「12. 2 世代繁殖試験 (ラット)」の結果でございます。

毒性所見につきましては、23 行目からの表 37 にまとめさせていただいております。

親世代の所見でございますが、こちらは先ほどまで御紹介しました、亜急性あるいは慢性毒性試験といった、一般毒性の試験において認められた所見と類似のものでございます。また、児動物の所見でございますが、2,500 ppm 投与群において、F1 世代で膈開口の遅延、あるいは 500 ppm 以上投与群の F1 世代児動物で包皮分離の遅延が認められております。急性参照用量の設定に当たりまして、この点について慎重に御議論をいただいたところでございますが、同世代では 500 ppm 以上投与群で体重増加抑制が認められておりました。膈開口の遅延や包皮分離の遅延につきましては、子供の体重増加抑制に起因した発育の遅れに基づくものであって、臨界期暴露の影響ではないという御判断をいただいております。急性参照用量の設定に当たっては、重要なポイントでございますので、念のために御確認をいただければと思っております。

38 ページの 2 行目から、ラットの発生毒性試験でございます。ラットにおきましては、

母動物で体重増加抑制と摂餌量の減少が認められておりますが、胎児では検体投与に起因した変化は認められておりません。催奇形性もなしという御判断でございます。

38 ページの 12 行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。

まず、母動物でございますが、16～19 行目に記載されていますように、高い用量の投与群におきましては、いろいろな所見が出ておりますけれども、所見の発生時期等を考えますと、一般的に継続的な検体投与によって起こったものであって、急性の影響というのはないだろうという御判断をいただいたところでございます。

また、胎児の所見につきましては、20 行目以降に記載されております。幾つかの所見が出ておりますけれども、23～25 行目を御覧いただきますと、まず、腎臓の低形成については 1 母体に偏った発現であること。さらに肺中葉欠損あるいは尾椎椎体癒合の発現率は背景データの範囲内ということで、これらの 3 つの所見については、投与に関連した影響ではないと判断されております。

従いまして、胎児において認められた所見は、20 行目でございます低体重と、21 行目の骨化遅延の発現頻度増加ということになっております。催奇形性は認められないと判断されております。

39 ページ、ラットの発生毒性試験でございます。こちらの試験は GLP にのっとってやられた試験でございますが、9 行目でございますように、1,750 ppm の雌の形態計測におきまして、生後 12 日で海馬の歯状回、小脳の厚みの軽度な増加並びに小脳顆粒層の厚みの低下が観察されておりますが、生後 83～87 日の検査では、同様の変化は認められず、海馬歯状回及び尾状核皮殻の厚みが軽度に減少しております。これらの変化については、軽度であって、かつ連続性がなく、対応する病理組織学的変化も認められないということで、毒性学的に意義のある変動ではないと考えられております。本試験におきまして、発達神経毒性は認められなかったという御判断をいただいているところでございます。

40 ページ「13. 遺伝毒性試験」の結果でございます。結果は 15 行目からの表 40 に記載されております。一部の試験におきまして、陽性あるいは弱い陽性というのが出ておりますが、他の試験は陰性という結果でございます。マウスを用いた小核試験の結果が陰性であったこと。あるいはラットの初代培養肝細胞を用いた UDS の試験においても陰性であったことを考慮して、総合的に判断するとクロチアニジンに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ております。

41 ページには、代謝・分解物の遺伝毒性、Ames の試験結果がございまして、いずれも陰性の結果でございます。

42 ページ「14. その他の試験」でございます。

4 行目から、28 日の亜急性毒性と免疫毒性を一緒に見た試験でございますが、この試験におきまして、免疫毒性は認められておりません。

42 ページの 18 行目からは、発達免疫毒性試験が行われております。

結果は 43 ページの 17 行目の表 44 に記載されております。

その他、2行目からになりますが、ヒツジ赤血球に対する脾臓 IgM AFC 反応においては、高用量の投与群で胸腺と脾臓の絶対重量の 20%の減少が認められておりますが、体重増加抑制に起因するものと考えられております。また、同群では、20%程度の脾臓細胞数の減少や、雄では AFC 比活性及び AFC 総活性の増加が認められておりますが、これも体重増加抑制に伴う脾臓や胸腺の絶対重量低下に関連した変化と考えられております。DTH 反応では、投与による変化は認められておらず、結論といたしまして、次世代への免疫毒性は認められなかったとされております。

43 ページの 19 行目から、今回の評価要請に当たりまして、厚生労働省から 3 本の論文について評価をお願いしたいということで提出がなされたものでございます。1 本でございますけれども、検体として用いられたのが製剤 DANTOTSU という記載でございまして、製剤のスペック等が全くわからなかったことから、実際の検体摂取量等も把握できないということで、本評価書にも記載されておられません。

また、他の 2 試験でございまして、具体的には 43 ページの 19 行目からにまとめた試験、あるいは 44 ページの 7 行目からにまとめた試験の 2 本でございまして。こちらはいずれも被験物質の混餌飼料中の安定性等が不明のための参考資料という扱いになっております。

先生方には、これらの論文についても御覧をいただいたわけでございますが、2 本の試験につきまして、まず、1 本目の試験については、44 ページの 1 行目にございまして、兎動物において、構造観察等の検査項目に変化が認められておりますが、いずれも用量性・相関性がないか、あるいは群間での差が明確でなかったことから、いずれも専門調査会として検体投与の影響ではないと御判断いただきました。

同様に（4）に記載した試験につきましても、用量相関性がない、又は群間での差が明確ではなかったことから、専門調査会としては検体投与の影響ではないと御判断をいただいたところでございます。

食品健康影響評価でございまして、ここまで私が御説明をした内容が記載されております。

暴露評価対象物質につきましましては、26 行目以降ですが、クロチアニジン、親化合物のみと設定されております。

ADI の設定につきましましては、今回、特段に評価結果を変えるような試験成績はなかったことから、従前どおり、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量 9.7 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.097 mg/kg 体重/日を維持していただくということで御結論をいただいております。

また、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響につきましましては、49 ページの表 49 にまとめているとおりでございます。先ほど御紹介いたしました急性神経毒性試験におきまして、雄の 60 mg/kg 体重というのが最も低い急性経口投与による無毒性量と考えられますことから、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.60 mg/kg 体重を急性参照用量として御設定いただいたところでございます。



以上、審議の中身等もかいつまんで御説明をいたしました。特に急性参照用量の設定に関しまして、念のためにもう一度御確認をお願いしたいと思います。

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。

それでは、動物代謝のほうから行きたいと思います。永田先生、何か追加はございますか。

○永田専門委員

特にありません。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に、植物体内運命試験と環境を含めて、何かございますか。

○上路専門委員

本文のほうは問題ございません。先ほど事務局から説明がありましたけれども、10%TRRを超えたものという整理をしたのですが、食品健康影響評価の45ページの14行目にTZNGというが入っているのですが、これは10%を超えていないということで、45ページの14行目のTZNGを削除してほしいというお願いです。

○西川座長

ありがとうございます。

與語先生、それでよろしいでしょうか。

○與語専門委員

はい。今の上路専門委員の指摘どおりで結構です。

○西川座長

そうしますと、45ページの14行目、MG及びMNGということで、「及びTZNG」を削除ということにしたいと思います。ありがとうございます。

作物残留試験についてもよろしいでしょうか。

○上路専門委員

結構です。

○西川座長

それでは、次に、一般薬理試験から慢性毒性/発がん性試験までについて、何か御意見はございますか。つい先日審議したばかりなので、記憶にまだ新しいところかと思いますが、よろしいでしょうか。

ないようですので、続きまして、生殖発生毒性試験について、何か追加の御意見等がございましたら、お願いいたします。

○納屋専門委員

特にございません。

○西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、事務局案のとおりにしたいと思います。

遺伝毒性試験についてもよろしいですか。

○林専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

続きまして、その他の試験、免疫毒性試験と児動物への影響を見た試験があります。これについて何か御意見等がございましたら、お願いいたします。

特に追加の修正案等はございませんようですので、事務局案のとおりでいきたいと思えます。

そうしますと、結論ですが、ADI については 46 ページにありますように、特に変更なしということで、0.097 mg/kg 体重/日をそのまま変更なしで設定したいと思います。一方、急性参照用量については、ラットの急性神経毒性試験で求められた無毒性量 60 mg/kg 体重を安全係数 100 で除して、0.60 mg/kg 体重。

○堀部課長補佐

先生、すみません。今、読み上げてから気がついたのですけれども、45 ページの 35 行目からのところで、37 行目の急性参照用量は 0.6 となっていて、46 ページのまとめたほうでは 0.60 となっていて、ゼロが 1 つ、つくか、つかないかという話ですけれども、従前ですと最後の桁がゼロのときはつけておりませんので、本文が正しくて、46 ページの 0.60 の最後のゼロが余分でございますので、それでよろしいかだけ御確認いただければと思います。

○西川座長

細かい点ですけれども、取り決めですので、これまでどおり、46 ページの ARfD は 0.6 mg/kg 体重といたします。

全体を通じて何か御意見、御質問等はございますか。

もしもないようでしたら、以上でクロチアニジンの審議を終了いたします。事務局からの連絡事項を含め、何かございますでしょうか。

○堀部課長補佐

先ほどミスを発見いたしまして、その点等、適切に直ささせていただきまして、農薬専門調査会幹事会の結論として、食品安全委員会のほうに御報告させていただきます。

以上でございます。

○西川座長

次に行きたいと思いますが、評価書の準備の都合がありますので、先にダイアジノン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審議

することを提案いたします。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

では、そのようにいたします。

次は、農薬・動物用医薬品ダイアジノン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。事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、資料４－１並びに資料４－２を使って御説明させていただきたいと思えます。

農薬専門調査会幹事会におきましては、昨年 12 月 13 日の第 100 回幹事会において御審議をいただきましたダイアジノンという剤でございますけれども、4 月 22 日の第 512 回食品安全委員会に報告をいたしまして、翌 4 月 23 日～5 月 22 日までの 30 日間、国民の皆様からの意見・情報の募集手続を行いました。6 通と書いてありますけれども、当方のシステムの都合上なのですが、1 件を 6 分割して御意見を頂戴しておりまして、お一方より御意見をいただきました。

内容が評価にかかわる内容でございますので、先生方に回答の内容について御審議をいただきたく、本日、幹事会の議題として御提案させていただいたものでございます。

資料４－１を御覧ください。まず、御意見でございますが、総論といたしまして、ダイアジノンの ADI を 0.001 mg/kg 体重/日とすることに反対である。再考して、より低い値を設定すべきであるということでございます。

理由が幾つか述べられておりますが、理由の 1 は、無毒性量を 0.1 mg/kg 体重/日とした根拠の試験は、ラットの併合試験で最低投与群の投与量は 0.15 mg/kg 体重/日であるのに対して、表のように最低投与群 0.0032～0.02 mg/kg 体重/日での試験では、当委員会はラットの無毒性量を 0.02 mg/kg 体重/日、イヌの無毒性量を 0.015 mg/kg 体重/日としているということでございます。

表というのは資料４－１の一番後ろの 6 ページに別紙として、つけさせていただいております。こちらが御意見を頂戴した方におまとめをいただいた無毒性量の比較でございます。

また、同じ内容につきましては、資料４－２の評価書（案）でございますけれども、こちらの 62 ページからの表 63 でも数字等を御確認いただけたらと思います。

コンパクトにおまとめいただいておりますので、御意見をいただいた方からの表を使わせていただいて御説明を差し上げますが、今、ADI の設定根拠となっておりますのは、一番右側に食品安全委員会の無毒性量を書いていただいておりますが、その別紙の表の一番下でございます、ラットの併合試験における、雌の 0.10 を根拠にして ADI を設定いただいておりますが、御指摘のとおり、その上のラットの 90 日の亜急性試験性毒性試験、28

日の試験、98 週間の試験、あるいはイヌの試験におきましては、0.10 よりも低いところに NOAEL がついているのではないかと。0.10 ではなくて、もっと低い値が NOAEL になっているのに、なぜこの 0.10 が根拠になっているのですかというお尋ねかと思えます。

回答（案）でございますけれども、1 ページにお戻りいただきまして、確かに各試験で得られた無毒性量のうち、最小の値はイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における 0.015 mg/kg 体重/日でございますけれども、この試験における最小毒性量は 4.7 mg/kg 体重/日でございます。また、御指摘のありました 90 日間の亜急性毒性試験（イヌ）の無毒性量は 0.020 mg/kg 体重/日でございます、最小毒性量が 5.9 mg/kg 体重/日でございます。

一方、もう一本あります 90 日間のイヌの亜急性毒性試験でございますけれども、無毒性量 0.3、それに対しての最小毒性量は 3 mg ということで、先ほど申し上げましたイヌの慢性毒性試験と 90 日間亜急性毒性試験 2 本目の設定用量の真ん中に、この 0.3 と 3 というのがはまってくるという状況でございます。

この剤の審議の中でも、この点の取り扱いにつきましては御審議をいただいた結果として、有機リン剤の赤血球コリンエステラーゼ活性に対する阻害作用は 90 日間及びそれ以上の投与において変化するとは考えにくいことから、専門調査会としましては、ダイアジノンのイヌにおける無毒性量は 0.3 mg/kg 体重/日であると御判断いただいたところでございます。

また、ラットでございますが、こちらも 28 日間亜急性神経毒性試験、90 日間亜急性神経毒性試験の無毒性量と最小毒性量について幅があること。あるいは 98 週間の慢性毒性試験における無毒性量と最小毒性量の幅についても記載させていただいております、2 年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量と最小毒性量の幅が 0.1 と 1.5 ということから、それぞれの無毒性量と最小毒性量を比較検討した結果として、ラットにおける無毒性量はトータルで 0.1 mg/kg 体重/日と御判断をいただいたところでございます。

これらはイヌの総合評価、ラットの総合評価、マウスの試験、ウサギの試験を比較していただきまして、各試験で得られた無毒性量のうちの最小値が結果的にラットを用いた併合試験における無毒性量 0.1 mg/kg 体重/日でございますので、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.01 mg/kg 体重/日を ADI と設定していただいたところでございます。

この考え方につきましては、おっしゃるとおり、わかりにくい部分もございますが、食品健康影響評価の中にも同様の中身が記載されているところでございますので、このパブリックコメントの御意見を御覧いただいても、あるいは評価書を御覧いただいても、食品安全委員会の今回の無毒性量の考え方は御理解いただけるのではないかと考えております。具体的には、資料 4-2 の 60 ページの中ほどに記載がございます。

理由 2 でございます。先ほど御覧いただいております、御意見いただいた方におまともいただいた中では、アメリカの無毒性量との比較の表をおつけいただいております。

6 ページ、食品安全委員会は一番右側でございますが、その左側にアメリカでの無毒性

量を並べていただいております。御覧いただきますと、食品安全委員会の農薬専門調査会あるいは動物用医薬品専門調査会でお決めいただいた無毒性量よりも低いか、あるいは同じ値が取られているということで、さらに低いものがある、それをもとにして ADI が定められている。それから、EU での ADI も非常に低い値になっているということから、食品安全委員会農薬専門調査会等で御審議いただきました 0.001 という数字は高過ぎるのではないかとございます。

回答の 2 は、2 ページ目に戻っていただいて、理由 2 についてということです。米国は御審議の際にも御覧いただいておりますけれども、血漿のコリンエステラーゼの活性阻害についても評価基準に使っておりまして、食品安全委員会は赤血球と脳を使うということで、この考え方の違いによることをございます。

なぜ違うのかということですが、食品安全委員会農薬専門調査会においては、アセチルコリンエステラーゼの活性阻害の指標として、赤血球と脳の値をお使いいただいていると。血漿はブチリルコリンエステラーゼも含まれてくるということから、毒性所見として取るときに、より適切だということで、食品安全委員会としてはアセチルコリンエステラーゼ活性阻害の見られる指標を評価にお使いいただいているということをございます。判断基準を検討した結果としては、ADI を 0.001 とすることが妥当であると考えますという回答を用意させていただきました。

3 ページ理由 3 でございます。ダイアジノン是有機リン系剤でございますので、神経毒性を有しており、脳神経系への影響が懸念される。食品安全委員会がまとめた資料、これは 2011 年 4 月に公表されている「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」でございますが、この調査では「有機リン系など神経系に作用する農薬については、動物では観察できない影響がヒトに現れるのではないかとこの観点から疫学調査が行われている」というようなことで、ここに 10 行程度の引用をいただいておりますけれども、調査の趣旨の中にこのような記載があると。中には、体内に取り込まれた有機リン剤やその代謝物などと発達障害の関連を示す疫学調査結果が示されている。

また、環境省の「平成 24 年度化学物質の人へのばく露量モニタリング調査」によると、ダイアジノンの代謝物である M10 (DETP) や M11 (DEP) がヒトの尿中に検出されており、人体汚染が明らかになっている。ヒトの発達障害が疑われる有機リン剤ダイアジノンについて、発達神経毒性試験が実施されていないということをございます。

3 ページに回答を書いております。私どもが実施しました調査につきましては、あくまでも有機リン系農薬の暴露によって尿中代謝物として御指摘のような物質が認められたということであって、必ずしも発達障害との関連を示唆するものとはなっておりません。

また、私どもが評価に使うときの資料でございますけれども、リスク管理機関である農林水産省が農薬登録申請に当たって求めている試験成績を用いて行っておりますけれども、現段階では農林水産省が求める試験成績の中には、発達神経毒性試験は含まれていないということをございます。

また、胎児、児動物への影響については、発生毒性試験、繁殖試験等が実施されていて、適切に評価されていると考えますということです。

環境省の調査については、環境省のほうにお伝えするという回答を御用意させていただきました。

4 ページ、理由 4 でございます。ダイアジノンには、農薬や動物用医薬品として使用され、食品中にオクソン体として残る場合もある。また、飲料水の塩素処理でもオクソン体が生成するが、その毒性が明確になっていないので、この ADI をセットすることは不適切という御意見だと思われまます。

理由 4 に対する回答でございますが、M1 につきましては、植物体内運命試験、家畜体内運命試験において 10%TRR を超えておりませんので、暴露評価対象物質として親化合物のみを設定しているということを説明させていただいております。

最後、理由 5 でございます。4 ページの一番下からですが、ダイアジノンの農薬出荷量は年間 350 トン程度であり、有機リン系農薬 25 成分を合わせると年間約 2,400 トン、カーバメート系 10 成分で年間約 400 トンが出荷されているということでございます。

有機リン剤への感受性の高い人への影響解明、化学物質過敏症患者の発症防止を視野に置き、食品や水だけでなく、空気中からの吸収摂取について、詳細な健康影響評価が必要であり、同じ作用機構でアセチルコリンエステラーゼの活性を阻害する有機リン剤やカーバメート剤について総合的に毒性評価がなされていないという御意見でございます。

回答でございますけれども、私どもが行っている評価の範疇というのは、食品を介しての摂取に関するものでございまして、ADI に基づく管理が適切に行われれば、食品を介しての経口摂取による安全性というのは担保されるところと考えているということで、リスク管理に関連する部分については、厚生労働省、農林水産省、環境省に情報提供をさせていただければと考えております。

複合影響に関する評価の必要性についてですけれども、現段階では国際的にも評価手法として確立されたものはなく、まだ検討段階にあるということで総合的な評価が困難であるということです。

JMPR におきましては、100 倍の安全係数の中には複数の化合物の暴露を受けた場合に起こり得る相互作用も考慮されていること。また、相互作用については、農薬だけでなく、ヒトが暴露する可能性のある全ての化合物についての問題であり、その組み合わせは膨大となることから、非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用のみを特別の懸念として取り上げられる必要はないとされておりまして、この考え方は今もまだ生きていると考えております。

いろいろな方々、感受性の高い方などに対しての考慮をすべきということでございますが、ADI の設定に当たっては安全係数の中で個人差も考慮されているということを御回答してはどうかと思っております。

回答案について、御審議をお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの事務局からの説明につきまして、専門委員の先生方から御意見等をお願いいたします。

特にございませんか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ないようです。

○堀部課長補佐

評価書の準備ができ上がっておりますが、今後の進め方を御説明しないとイケないですね。申しわけございません。

こちらにつきましては、先生方の修正も入っていないということでございますので、これで農薬専門調査会としての回答(案)を確定させていただきます。本剤はリレー審議の剤でございますので、この回答(案)につきましては、この後、動物用医薬品専門調査会でも確認をいただいた後、うまくいけば、食品安全委員会のほうに御報告するという手順になろうかと思っております。

○西川座長

それでは、よろしく願いいたします。

ちょっと休憩しましょうか。あの時計で4時から再開ということにしたいと思っております。

(休 憩)

○西川座長

それでは、再開いたします。

次は、農薬ピリフルキナゾンの食品健康影響評価についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

資料2でございます。先ほどお配りしておりますけれども、お手元にはない方はいらっしゃいませんか。よろしいでしょうか。

それでは、ピリフルキナゾンについて御説明いたします。

表紙にございますように、本剤は第3版ということでございます。

まず、1ページの目次を見ていただきたいと思いますのでけれども、今回、適用拡大申請がございまして、作物残留試験の追加のほか、8の(1)急性毒性試験のうち代謝物等に関する試験、また、2ページにございますが、生殖器に観察された毒性変化に関する発生

機序のメカニズムの試験が一部追加をされております。重版の審議でございますので、追加された試験につきまして、順に御説明を差し上げられればと思います。

3 ページ、経緯でございます。第 3 版関係として、下のほうに網かけの記載がございます。適用拡大申請がございまして、第 509 回、3 月 31 日の食品安全委員会にて要請事項説明がなされ、本日、先ほどの幹事会にて御審議いただいた後、公開の幹事会でも御審議をいただくものでございます。

9 ページ、要約でございます。経緯等を記載しておりますけれども、申しわけありません。24 ページからのところが一部落ちております。後ほど食品健康影響評価を御説明する際に、あわせて御説明させていただければと思います。

10 ページ「I. 評価対象農薬の概要」が記載されております。

30 行目に「6. 構造式」が記載されておりますが、キナゾリン環を有する殺虫剤でございます。先ほど申し上げましたように、適用拡大申請がなされているというものでございます。

24 ページ「6. 作物残留試験」の結果でございます。別紙 3 に幾つかの作物について、作物残留試験の結果が追記されておりますけれども、最大残留値には変更はございませんでした。また、適用予定の作物が増えておりますので、推定摂取量の再計算をさせていただき、表 16 を修正させていただいております。

少し順番が前後しますが、毒性の中で、まず 26 ページをお願いいたします。表 19 に急性毒性試験結果の代謝物、原体混在物についての試験結果がございます。この中で代謝物 B、C、G、H、I、網かけした試験につきまして、今回追加提出されたものでございますが、LD<sub>50</sub> はいずれも 2,000 を超えるということでございます。

25 ページの表 17 で御覧いただければと思います。一般薬理試験の結果でございます。これは既に御審議をいただいていたものでございますが、今回、急性参照用量の設定に当たりまして、再度御確認をいただいたものでございます。

中枢神経系の一般状態 FOB あるいは自発運動量の測定がなされておまして、この試験を急性参照用量の設定根拠として使えるかどうかということについて御審議をいただきました。雌、片性の試験でございまして、所見の発生例数が少なかったということから、ほかの試験があれば、そちらで取ったほうがいいのではないかという御検討をいただきました。

そのほかの試験でございますけれども、1 つは 27 ページの 1 行目 (2) 急性神経毒性試験でございます。こちらでは FOB の所見が出ていない 100 mg までのところは 10 匹のラットが使われていて、しかも雌雄両性が使われていたということでございます。この試験におきましては、300 mg/kg 体重以上の投与群で切迫と殺例が発生しておりますが、このような用量での FOB の検査で投与 6 時間後の観察により、異常姿勢、運動失調、歩行異常、異常呼吸等、また自発運動量の低下や体重・摂餌量の減少等が認められておりました。



8行目、これらの変化は切迫と殺が認められなかった100 mg/kg体重以下の投与群では観察されなかったとされているのですが、1つだけ御検討いただきたいのが、切迫と殺を認めるという表現ですけれども、切迫と殺というのは人が行うものでして、認めるというは文章として変ではないかということが指摘されております。

5行目のところは、切迫と殺例が発生と書いてありますので、認めるではなくて、切迫と殺が生じなかったとか、切迫と殺が発生しなかったとか、何かそのような文章にしてはいかがかと思っております。急な御提案で恐縮ですけれども、御検討をいただければと思います。

本試験におけます無毒性量は、いずれにしましても、雌雄ともに100 mg/kg体重であると考えられ、急性神経毒性はなしという御判断でございます。FOBで変化が出ているではないかという御議論があらうかと思いますが、これが重篤な死亡例が出るようなところでございますと、神経毒性なのか一般的な状況の悪化によるものなのかというのは、なかなか判断しにくいけれども、恐らく神経毒性の症状ではないだろうという御判断だったと理解しておりますが、もし何かございましたら、補足をいただければと思います。

その後、亜急性毒性試験あるいは長期の試験に関しましては、出てくる所見等も御確認いただいておりますが、急性影響に起因するようなものはまずなかったのではないかと理解しております。本剤におきましては、通してですけれども、精巣への異常などが認められております。後ほどでメカニズム試験がなされております。

33ページの表31あるいは34ページの表34に、ラットとマウスの発がん性試験の結果で腫瘍の発生に関してまとめられておりますが、精巣間細胞腫が認められているという結果でございます。

急性参照用量の設定の関係がございまして、34ページの「12. 生殖発生毒性試験」以降を御覧いただきたいと思っております。ラット2世代繁殖試験の結果でございます。

35ページの9行目、表36に毒性所見がございすけれども、児動物の750 ppmにおきまして、雄の児動物で乳頭遺残、尿道下裂あるいは肛門生殖突起間の距離の短縮等が認められております。

35ページの13行目からのラットの発生毒性試験におきましても、36ページの3行目からになりますが、雄の胎児で肛門生殖突起間距離の有意な短縮が認められております。また、過剰肋骨からなる骨格変異な出現率の高値が認められたとされております。

この過剰肋骨についてですけれども、実は今、後ろの単回経口投与により生じる可能性のある毒性影響等という表の中には、エンドポイントとしては肛門生殖突起間の距離の短縮だけを記載してございまして、過剰肋骨については記載してございせんが、こちら急性参照用量の設定の際に根拠になり得る所見なのかどうかという点は、恐縮ですが、後ほど御確認をいただければと思っております。

ラットの試験における無毒性量については、胎児で5 mg/kg体重/日と考えられてございまして、ここは急性参照用量のエンドポイントになり得る用量でございます。

36 ページの 9 行目からは、ウサギの試験でございます。この試験におきましては、本試験の最高用量まで毒性所見が認められておりません。催奇形性も認められないという判断がされております。

追加された試験、その他の試験のところでございますが、40 ページから生殖器に観察された毒性変化に対する発生機序に関する試験の一部が追加されております。追加された試験だけではなくて、急性参照用量の判断に関連する特に重要な試験と思われるものについて、かいつまんで御紹介したいと思います。

まずは 14 行目からの②Hershberger 試験による抗アンドロゲン作用の検討でございます。100 mg/kg 以上投与群では、*in vivo* で抗アンドロゲン作用が認められるという結果がまとめられております。

43 ページまで飛んでいただきまして、36 行目から幼若ラットの子宮肥大試験がございます。この試験におきましては、44 ページの 8 行目からの結果がさらっと書いてありますけれども、体重低下は 200 mg/kg 体重/日で生じておりまして、このような高用量では弱い抗エストロゲン作用も示す可能性が考えられたとされております。

45 ページの 5 行目からの試験でございます。こちらが今回追加された試験でございます。既に 44 ページの⑩の試験で、ラットに対する黄体形成ホルモンの検討がなされていたのですが、今回 45 ページの 5 行目でマウスの黄体形成ホルモンに対して影響が検討されております。結果につきましては、表 48 にまとめられておりますが、ピリフルキナゾンはラットと同様にマウスにおいても LH の濃度の上昇を惹起し、精巣の肝細胞を刺激することで肝細胞の過形成あるいは肝細胞腫の発生頻度の増加を促す作用を有すると推察されております。

46 ページの 7 行目からに、毒性変化のメカニズムに関する考察が全体としてまとめられております。ピリフルキナゾンは抗アンドロゲン作用を有することが明らかとなり、高用量投与により、弱いながら抗エストロゲン作用を示す可能性も考えられております。

まず、精巣の重量の減少、精細管萎縮、精巣上体管腔内変性細胞増加等、精細管萎縮に関連する変化については、本剤の抗アンドロゲン作用による直接作用であると考えられております。

また、精巣間細胞過形成、精巣間細胞腫は、テストステロンの低下がもたらすネガティブフィードバック機構により、下垂体からの LH が増加した結果、間細胞過形成が惹起され、精巣間細胞が増殖して、腫瘍の発生が増加した二次的影響によるもの。下垂体の塩基性肥大についても本剤の抗アンドロゲン作用に関連する変化と考えられました。

さらに卵巣子宮重量の減少やマウスの発がん性試験での子宮内膜過形成の増加も抗アンドロゲン作用、抗エストロゲン作用が関連している可能性が示唆されておりますが、これらには閾値が存在しております。

また、繁殖試験、発生毒性試験において、雌化を示唆する乳頭遺残、尿道下裂、肛門生殖突起間距離の短縮が認められており、これらの所見は抗アンドロゲン作用によるものと

考えられたとまとめられております。

食品健康影響評価は、48 ページから記載されております。今回の経緯を記載するとともに、今回、急性参照用量について追記をいただいております。単回経口投与により生ずる可能性のある毒性所見については、52 ページ、53 ページに表 51-1 あるいは表 51-2 として記載させていただいております。

先に表 53 ページの表 51-2 のほうから御覧いただければと思いますが、今回の場合には、**offspring** に対する影響というものを注目して見るという御議論をいただきました。そのため、ほかの剤ですと、1 枚で単回経口投与の毒性影響をまとめておりますけれども、ここは 2 つのポピュレーションに分けた形でまとめはどうかという御提案に基づきまして、2 つに分けた形でまとめさせていただいております。

表 51-2 につきましては、妊婦さん、又は妊娠している可能性のある女性の方に対しての検討のためのエンドポイントをまとめたものでございます。

52 ページの表 51-1 は、一般の集団向けのエンドポイントとしてまとめさせていただいております。

お戻りいただいて、49 ページでございます。まず、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響のうちの最小値でございますが、これは発生毒性試験における 5 mg/kg 体重で、この際に認められた所見は肛門生殖突起間の距離の短縮でございましたので、こちらは妊婦さん、又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量の根拠として用いまして、安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重とさせていただいてはどうかということでございます。

一方、一般の集団に対しましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量 100 mg/kg 体重を根拠として、安全係数を 100 で除した 1 mg/kg 体重を ARfD として設定をするということでおまとめいただいたところでございます。

10 行目の所見のところ、今は AGD だけになっておりますが、先ほどの過剰肋骨の御判断によっては、ここにもう 1 つ付け加えることを考えてもいいかと思っております。

ARfD のまとめでございますが、49 ページの 16 行目以降に 2 段構えにして、まとめさせていただいているところでございます。御検討をよろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

本剤は第 3 版もので、急性参照用量の設定を中心に審議したいと思います。

24 ページに作物残留試験、これが今回追加された試験ですけれども、特によろしいでしょうか。

○上路専門委員

問題はありません。

○西川座長

ありがとうございます。

次に 27 ページ、急性神経毒性試験ですが、先ほど事務局から説明がありましたように、8 行目に「切迫と殺が認められなかった」というような記載があって、これを「切迫と殺が発生しなかった」というような表現に修正してはどうかという提案があったのですが、よろしいでしょうか。

○納屋専門委員

「切迫と殺が認められなかった」という文章を削除するのがスマートでいいのではないのでしょうか。だから、これらの変化は 100 mg 以下では認められなかったとつながったほうがいいのかと思います。

○西川座長

そのほうがすっきりすると思います。そのように修正したいと思います。

あとは亜急性、慢性毒性/発がん性試験については、特に修正はありませんので、特になければ、飛ばしたいと思います。

次に 34 ページからの生殖発生毒性試験についてです。これも 36 ページのところですが、事務局から説明がありましたように、4 行目、ラットの発生毒性試験ですが、1 つは過剰肋骨を急性参照用量のエンドポイントとしてよいかどうかという御質問があったのですが、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋専門委員

単回投与で過剰肋骨が起こる可能性は否定できません。ただし、肛門生殖突起間距離の短縮という所見のほうがより重篤ですので、こちらをポイントとして取っておけば、わざわざ急性参照用量のところの項目に骨格変異の出現増加をあえて入れる必要はないと考えております。

○西川座長

そうしますと、36 ページの記載はそのままとして、53 ページの表中にも特に過剰肋骨を追加する必要はないということですね。そのように取り扱いたいと思います。

その他の試験で、精巣の萎縮と精巣における間細胞腫瘍の発生メカニズムを追究する試験が追加されておりまして、抗アンドロゲン作用があるということがはっきりしたということなので、メカニズムについても明確になったというふうに考えられます。

これまでのところで何か御意見、御質問はございますか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員

46 ページの 20 行目、単に言葉だけの問題ですが、19 行目に「本剤の抗アンドロゲン作用による直接作用であると考えられた」というのは何か重なる意味があるので、「抗アンドロゲン作用によると考えられた」では、いけないでしょうか。

○西川座長

ごもっともだと思います。抗アンドロゲン作用によると考えられたということですね。そのようにしたいと思います。「直接作用である」とを削除するということですね。ありが

とうございました。

ほかにございますか。ないようでしたら、結論に行きたいと思いますが、49 ページです。ADI は変更なし。一般集団に対しての急性参照用量は、ラットの単回経口投与における無毒性量 100 mg/kg 体重を安全係数 100 で除して、1 mg/kg 体重と設定したいと思います。一方、妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性に対しては、ラットの発生毒性試験で求められた 5 mg/kg 体重を安全係数 100 で除して、0.05 mg/kg 体重と設定したいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

以上でピリフルキナゾンの審議は終了いたしました。

○吉田専門委員

非常にマイナーな点なのですが、先ほどの 46 ページの 32 行目、「雌化を示唆する乳頭遺残」で、今回は抗エストロゲン作用と抗アンドロゲン作用なので、「雌化を示唆する」は削除のほうがよろしいかと思えます。

○西川座長

「雌化を示唆する」を削除、どういう違いがあるのかがよくわかりませんが、納屋先生、いかがですか。

○納屋専門委員

御指摘はすごく妥当ですので、私は賛成いたします。

○西川座長

ありがとうございます。では、事務局はそのように修正をお願いいたします。

事務局からの連絡事項を含めて、何かございますでしょうか。

○堀部課長補佐

本剤につきましては、先ほど要約のところを後ほど御説明しますと言って飛ばしたのですけれども、実は妊婦さんに対する ARfD しか書き切れておりませんで、一般に対するものが落ちておりますので、申しわけございませんが、49 ページの 8~14 行目と同じ記載ぶりを 9 ページの要約の 24 行目以降に挿入させていただければと思っております。それをお認めいただいた上で、食品安全委員会に報告に向けて準備を進めたいと思っております。

以上です。

○西川座長

そのようをお願いいたします。

次は、農薬ハロキシホップの食品健康影響評価についてです。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 に基づき説明させていただきます。

まず、資料 3 の評価書（案）の 4 ページをお願いいたします。審議の経緯でございますが、2010 年に厚生労働大臣から食品中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請された剤でございます。

8 ページ、ハロキシホップですけれども、6 番に示すような構造の化合物でございます。R 体と S 体のラセミ体となっております、化学名が RS となっておりますが、ハロキシホップという場合には、このラセミ体を指してハロキシホップと呼ばせていただきます。

このハロキシホップですけれども、アシルオキシプロピオン酸エステル系の除草剤で、葉部及び根部に吸収され、分裂組織に作用し、成長を阻害するものと考えられております。

国内では登録されておりません。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているものでございます。

8 ページからの記載については、與語先生から御修文いただいております。

まず、この剤についてですけれども、10 ページの【事務局より】にも記載させていただいたのですが、本剤につきましては、JMPR と EFSA と豪州の評価資料がございまして、この評価書を参照して、この評価書（案）を作成させていただきました。特に毒性の部分について、今日は御意見をいただきたいと考えているのですが、毒性に関しまして、各試験で得られた所見がきちんと詳しく記載されているのが JMPR の 2006 年の評価書のみでございます。

ほかの EFSA、豪州のものに関しましては、豪州については ADI の記載、EFSA の資料につきましては各項目の NOAEL の記載はあって、ADI などについても言及はあるのですが、各試験でどのような影響が認められたかという詳しい記載がございませんでした。今回この評価書（案）を作るに当たって、参照できるだけの情報があるものが JMPR の 2006 年の情報だけでしたので、この資料に沿って 2006 年の JMPR の評価書に沿って評価書（案）を作成させていただいたところでございます。

JMPR の評価書ですけれども、2006 年が毒性部分、2009 年には残留の部分などがございまして、一とおりの試験についてはそろっているところでございますが、今回、毒性の部分について御意見をいただきたいと思ひまして、今回は動物代謝から残留までと、毒性に関しましては亜急性の部分についてのみ御用意させていただいてございます。

座長、すみません、今回、毒性の部分をメインでまず御意見をいただきたいと思ひまして、毒性のほうから御説明をさせていただいてもよろしいでしょうか。

○西川座長

そのようにお願いします。

○横山課長補佐

具体的には、34 ページ 22 行目からの（4）の試験を御覧いただくとわかりやすいかと思ひます。この試験はラットで 16 週間亜急性の試験が実施されたものでございますが、

28 行目からの記載を御覧いただきますと、0.2 mg/kg 体重/日以上投与群の雄と、2 mg/kg 体重/日投与群の雌で肝の絶対重量と比重量の増加、2 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で ALP の増加、小葉中心性肝細胞肥大（好酸性）のものが認められたとされております。

その一方で、31 行目からございますが、JMPR の判断ですけれども、これらの肝臓の変化については、ペルオキシゾームの増殖を介した肝細胞肥大と関連していることから、ヒトと関連しないと判断しているという記載がございまして、これは事務局の案としては、「食品安全委員会農薬専門調査会はこの判断を支持した」というのはあくまで案ですけれども、この JMPR の判断を尊重して記載するとすれば、このような内容になるのですが、一方、この用量で認められました肝臓の影響ですね、こちらについて、本当にヒトに関連する影響と考えないということではよろしいかどうか、御検討をいただく必要があると考えましたことから、今回御検討をお願いする次第でございます。

今、御紹介したのはラットの試験ですけれども、同様にげっ歯類の試験、マウスについても同様の判断がなされております。今日は記載したものを御用意してございませませんが、長期の試験に関してもげっ歯類については同様の判断がなされてございまして、繁殖試験もラットを用いたものにつきましては、母動物に認められた一般毒性に関しましても JMPR では、同様の判断をしているところでございます。

一方、EFSA のほうでは、げっ歯類以外の種においても肝臓への影響が認められているということで、JMPR の判断のようにペルオキシゾームの増殖のためということで影響としないというような判断はしておらず、影響と取っているというような内容が評価書中に記載されているところでございました。

この点に関しまして、先生方から既に御意見をいただいております、30 ページを御覧いただければと思います。上から御紹介させていただきますと、小澤先生からですけれども、JMPR の評価書では、本剤投与はマウスのアシル CoA 酸化酵素、CYP4A10 などの PPAR $\alpha$  作用の下流の遺伝子の誘導があり、ペルオキシゾーム増殖作用につながる所見はあるけれども、これはヒト肝発がんには外挿できないというようなことが書かれているということですが、近年の科学の進歩とともに PPAR $\alpha$  以外の核内受容体の作用も考慮すべきといった知見もあるということ。

ヒト型 PPAR $\alpha$  の発現マウスにジエチルヘキシルフタレート投与すると CYP4A 等のペルオキシゾーム増殖に関連するマーカーが強く誘導されるといったような知見があるかということに関しても検討が必要で、これについて PPAR $\alpha$  以外の核内受容体の関連について検討する必要があるのではないかといた御意見をいただいております。

また、長野先生から、肝臓の変化についてメカニズムをペルオキシゾーム増殖と断定しないで、他のメカニズムも存在する可能性を考慮して評価したほうがよいと考えるという御意見です。理由としまして、ペルオキシゾーム増殖作用を有するフタル酸ジエチルヘキシルの発がん性について、IARC で 2011 年にペルオキシゾーム増殖以外のメカニズムが存在する可能性があることから、発がん性分類を 3 から 2B に変更しているというような事

例があり、本剤についても慎重に評価をしたほうがよいという御意見でございます。

三枝先生から 31 ページになります。長野先生の御意見に賛成という御意見で、げっ歯類とサルで肝細胞への影響が見られていて、反応表現が異なっているということ、ペルオキシゾーム増殖以外の肝毒性機序も否定できないという御意見です。

浅野先生からも同様に、ハロキシホップの肝毒性はラット、マウスに特異的なものでなく、非げっ歯類においても明らかな毒性所見が認められています。また、種によって微妙に肝細胞の病理所見が異なっており、慎重な肝臓毒性メカニズムの議論が必要と考えますという御意見をいただいております。

また、今回、評価書（案）に載せてはいなかったのですが、本間先生からは本剤の遺伝毒性に関して問題はないというような御意見をいただいております。30 ページにもありますとおり、小澤先生から御意見をいただいております。本剤の発がんメカニズムは遺伝毒性メカニズムによるものとは判断できなくて、閾値は取れるのではないかと御意見も一方ではいただいております。

このようにペルオキシゾームの増殖に関するメカニズムを持っているということで、JMPR のほうでは肝毒性について、ヒトへのリスク評価に当たっては考慮していないのですが、このような JMPR の判断を採用して評価書（案）をまとめていってよろしいかどうか。今いただいている御意見では、ちょっと難しいといった御意見をいただいているかと思うのですが、その場合、ほかの評価機関、EFSA の評価書ですと十分な情報が得られません。ですので、この評価書の評価の進め方についても御意見をいただければと思います。すみませんが、どうぞよろしく願いいたします。

○西川座長

ペルオキシゾームの増殖を誘導する剤であって、食品安全委員会の器具・容器包装でも DHP の審議がかかっていたのではないかと思います。その資料はないですか。

○前田上席評価調整官

昨年 2 月に答申してございます。

○西川座長

その中でも結論として、ざっと読みですが、2011 年に IARC がその評価をグループ 3 から 2B、つまりヒトへの発がんの可能性があると評価に変えていますので、2009 年の JMPR の評価から、さらに少し考え方が変わっていると理解をすべきかと思いますが、そのあたりを含めて御意見を願います。

○吉田専門委員

すみません、JMPR は JMPR、IARC は IARC で観点が違いますから、それぞれ独立していると思います。

○西川座長

それはそうですけれども、JMPR が評価したその後に IARC が評価を変えているわけなので、そのあたりは JMPR は 2009 年に評価したものをそのままキープしていいかどうか



という判断は、まだしていないのではないかと思います。

○吉田専門委員

それはあくまで腫瘍のことに関してであって、今回は肝肥大のことになるのですね。どうなのでしょう。事務局からのディスカッションポイントがよくわからないというのが1点と、DHPを持ち出すのは適切ではないと私は思っておりまして、これは精巣毒性がある、あるいは抗エストロゲンの合成阻害があるということで有名な剤ですから、毒性メカニズムは非常に複雑ですので、それをPPARイコールとするのは、私は適切ではないと思います。

○西川座長

そのとおりだと思いますけれども、今回議論をしないといけないのは毒性評価において肝肥大ですね。肝肥大をペルオキシゾームの増殖だからヒトには外挿できないという判断でよいかどうかということを議論しないといけないと思います。がんとは関係ないといえども、ペルオキシゾームの増殖剤というのはPPAR以外の経路も考慮する必要があるから、ヒトへの発がん性は関係ないとは言えないというのがIARCの評価だと思います。

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

IARCのフタル酸エステルから出た問題ですが、やはり今回のハロキシホップも肝臓への毒性というのはフタル酸エステルと同じようなタイプだと思います。そういう意味で、簡単に最初からペルオキシゾームによる肝臓への影響ということで決めつけられない方が私はいいと思います。議論の結果、ペルオキシゾームの要因が大きいというならば、それはそれでいいと思いますが、まずはちゃんとデータ自体を確認したほうがいいと私は思っております。

○西川座長

データそのものを確認したほうがよいと。先ほど事務局から説明がありましたように、EFSAではあまり具体的なデータはないし、もし入手するとしたらJMPRのほうかなということになるのでしょうか。事務局、いかがでしょうか。

○堀部課長補佐

JMPRから生データを入手することはできませんので、何らかの形で別のルートを模索しない限りにおいては入手できません。JMPRはJMPRの評価用にデータを受け取っているものですので、それを第三者に転用することは不可能だと思います。

○西川座長

三枝先生、どうぞ。

○三枝専門委員

私はここに来るまでずっと思っていたのですがけれども、吉田先生はJMPRといろいろコンタクトがあると思うのですが、JMPRが急にペルオキシゾームで関係ないと言ったような印象がぬぐえないのですが、そのへんの経過をもし御存じだったら教えていただけます

か。

○吉田専門委員

これは 2006 年で、私は参加していないので、わかりません。ただ、JMPR はリスク評価なので、最終的には、これはヒトへの外挿性がありますかということにおいて、例えばそれが非常に高い用量の場合、あるいは肝肥大につきましては、既に 2006 年にガイダンスを出しております、肝肥大につきましては、どういう理由であれ、細胞障害等がない重量だけの増加については、これは適応の範囲であって、肝障害とは取らなくていいのではないかというようなガイダンスを出しています。

恐らくこのことは ESTP や STP や JSTP のワークショップでも同じようなことが出されていると思いますので、確かにこの剤はそういった作用もあるかもしれないけれども、別の作用もあるかもしれないというのは、多分 PPAR だけに特化しているわけではないので、事務局のフォーカスが申しわけないけれども、私の中ではよくわからなくなっています。

○西川座長

その点も大事ですけれども、げっ歯類であるイヌとかサルでも肝肥大は起こっています。そうするとげっ歯類特有の変化ではないですね。

○吉田専門委員

それはそうです。ただ、肝肥大については、毒性かどうかはまた別の問題です。

○西川座長

次に、PPAR だけで説明がつくかどうかというと、それも難しいと思います。したがって、PPAR だから肝肥大はヒトに外挿しないので無視するという判断ができるかどうかです。

○三森委員

PPAR $\alpha$  アゴニストは医薬品ではたくさんあります。過去においてはげっ歯類特異的という言い方をされていたのですが、かなり考え方が変わってきて、げっ歯類ではない霊長類でも生じており、PPAR $\alpha$  以外のメカニズムがあるということが明らかになってきております。今回も三枝先生から指摘があるように、サルの 13 週間亜急性毒性試験におきましても、単なる肝細胞肥大だけではないですね。fatty change のような脂肪浸潤の変化がありますので、単なる肝細胞肥大というメカニズム、それも PPAR に関連しているだけではない変化が生じている可能性はあると思います。

ですから、JMPR が全てこれはペルオキシゾーム増殖剤であるというような形で決めつけて、今回ヒトに外挿できないという結論に行くには、もう少し詳しく評価した上で結論を出されたほうがよいのではと思います。

○西川座長

そのとおりだと思います。そのためには本来そのデータに戻って評価しないといけないのですが、それが難しいということです。

林先生、どうぞ。

○林専門委員

幹事会での完全な評価書評価の決めごととして、とにかくその評価書を信じるか、信じていないかということ。あとはデータが生データというか、細かいデータが入手できなくて、ここで評価できないと判断した場合は規制当局にお返しをするという、その選択肢もあるということで少し議論されたらいかがでしょうか。多分このままでは評価できないという結論に到達してしまうのではないかと。それか、もしくは JMPR を信頼して、それを我々もその評価を全て認める。どちらかだと思います。

○西川座長

どちらかを選ぶのが一番簡単だと思いますけれども、どうぞ。

○堀部課長補佐

事務局のフォーカスが何だったのかということで、少しだけ補足をさせていただければと思います。事務局は今、林先生がおっしゃったとおりで、JMPR の評価で行くと全てペルオキシゾームとリンクさせて、ヒトには関係ないからということで無毒性量は全部上げていくという判断をしていました。

実は事務局のほうにはメカニズムがどうだからという議論をお願いしたというつもりはなくて、そういうふうに事務局が誘導してしまったのであれば、ミスリードになってしまっている可能性があるのですが、事務局としてはシンプルに JMPR の評価書によると、ラットの所見はここで取れているけれども、これはペルオキシゾームだからヒトの無毒性量はもっと高いところにありますよと全てが評価されてしまっていたので、その評価をそのままうちの評価書として受け入れられるものなのかどうか、無理なのであれば、この剤の評価をどうしたらいいのかということで、全ての評価書をその JMPR の方針に沿ってやったはいいけれども、食品安全委員会はそれでは無理という話になると、先生方にも私どももタイムコンシューミングになるだけだと考えたので、途中までで赤裸々に JMPR の書いてあることを評価書に落としてみたら、こうなるのですけれども、いかがでしょうかということをお話しただけならばと思ったところ、先生方からさらに詳しい考察をいただいたので、より深い議論になっているのだと思います。

すみません、事務局の説明不足で申しわけありませんが、そのような観点でこの剤はどう進めていくのか。あるいはもしかすると、それが発展して評価書評価はどうなのかという話になっていってしまうのかもしれないのですが、そのへんはせっかく幹事会ですので、大局的な観点に立った御議論をいただければありがたいと思って、この剤を御提案いたしました。

○西川座長

議論が進めば、評価書評価とは、というところに行ってしまうような気がしますけれども、とりあえず、この剤について JMPR の評価をそのまま受け入れ可能かどうかについて、御意見をお願いしたいと思います。どうぞ。

○吉田専門委員

食安委ルールで肝臓の重量の絶対と相対重量を今までコンサバティブに取ってきた以上、これはかなり難しいというのが私の結論です。

○西川座長

そうしますと、**JMPR** の評価をそのまま受け入れることが難しいということですね。

○吉田専門委員

ほかの剤との相違があまりに大きくなると思います。

○西川座長

ほかに何か御意見はございますが。

ないようでしたら、**JMPR** の評価はそのまま受け入れることはできないということになります。そうしますと、とりあえずこの剤については管理機関にお返しをするということになるのでしょうか。

○林専門委員

一応ルールとしては本来はそうですけれども、まずは今の我々が持っている疑問に答えられるようなデータの収集が可能かどうか。それを提供していただけるのかどうか。それをまず問い合わせて、それが無理だという返事が返ってくれば、そのときにはあきらめるということではないかと思います。

○西川座長

そうですね。**JMPR** からダイレクトにデータを入手することはできないけれども、別の経路ということですね。そのあたりは事務局、いかがですか。

○堀部課長補佐

**EFSA** の評価書の中に原体をお持ちのメーカーが明示されておりましたので、管理機関を通して、そちらのアクセスをしてみるとというのは一つの手法としてあるかと思います。もちろん日本の当局に対して何らアクションを予定していない者からデータが出てくるかどうかというのは未知数ですけれども、評価に必要なデータになってしまっているのに、きちんと出していただかないと評価ができないのではないかと聞いてみるというのが一番最初の手かと。アクセスの方法は全くゼロではないように感じます。

○西川座長

そうしますと、とりあえず可能かどうかは別として、データを入手する方向で動いていただいて、仮にうまくそのデータが入手できた場合には、改めて幹事会で審議する。入手できなければ、当然評価ができないという結論になると思いますが、よろしいですか。

○堀部課長補佐

先生、その際に、今はこの剤の議論としておまとめいただいたと思うのですが、恐らくほかの剤でも同じようなことは起こってくるのではないかと思うのですが、その際には幹事会で一度、そのへんの問題点を洗い出してデータ要求をしないとイケないとするのか。あるいはラットではこうだけれども、ヒトではこうだというようなことが評価されている

ような場合には、できればデータを出してくださいと総論的に言ってもいいものなのか。それとも逐一確認作業が必要になるのか。そのへんはどう考えたらいいでしょうか。

答えが出ないのであれば、まずこの剤だけ対応するという答えがいただければ、とりあえずはいいのですが、もし何か御意見をいただけるようであれば、うちも同じような状態のものをたくさん貯め切っているの、どれはどうしたものかというのは、次の悩みとしてありますので、もし何か御意見がいただけるようであれば、無理なお願いなのはわかっております。

○西川座長

全般的にルール化するというは結構難しいところがあると思います。個別の事案を網羅的に洗い出す作業というのは、結構大変なエネルギーが要るし、ある意味、不可能に近いような気がしますので、私としては個別にこの剤として対応するのがとりあえずはよいのかなと思います。

今の点について何か御意見がございましたら、お願いいたします。

○林専門委員

やはり個別の議論で、これは無理だという結論をこの場に出すのは必要だと思います。もう一つ、お願いベースになるのでしょうかけれども、厚生労働省のほうから資料が出るときに、可能であれば、もう少し元データに当たれるのかどうか。もし当たれるのであれば、そのデータの入手をした後にこちらへ出していただきたいというお願いベースでの話し合いというのは一度あってもいいのかなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

そのような方向で動いていただくのが多分一番いいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、今後も同じような壁にぶち当たったときには、幹事会に赤裸々にこんな実態がありますが、評価は進められますかということで御相談をさせていただいて、御判断をいただくということと同時に、別に当局ベースとしては可能性についての一般的な話をさせていただければと思います。ありがとうございました。

○西川座長

納屋先生、どうぞ。

○納屋専門委員

個々のケースはそれで結構だと思うのですが、わざわざこの評価書の形までまとめていただくエネルギーが大変なので、できましたら各部会に配るときのポイントがありますね。あの程度の簡略化したもので幹事会に提案していただくと、お互いに無駄なエネルギーを使わなくて済むのではないかと思います、いかがでしょうか。

○西川座長

論点整理ペーパーですね。その段階である程度、評価を進めるかどうかの判断をすべきという御意見です。どうぞ。

○林専門委員

それをやると非常に効率的だと思うのですが、事務局に負担がかかり過ぎるのではないかと。事務局で判断しないといけなくなるわけですね。そういう論点整理の部分はあっていいのだけれども、今日みたいに1つくらいは実際の評価書(案)をつけていただくのが、この幹事会としては的確に判断ができるのではないかと思います。いかがでしょうか。

○西川座長

作業量としては恐らく論点整理だけのほうが楽のような気がしますけれども、それもケース・バイ・ケースになると思います。

○堀部課長補佐

恐らく事務局の迷いの程度とか、そういうものによっても違ってくるのだと思いますので、やってみる中で海外評価書を少し読んでみて、どんなところに迷いが生じるのかということを確認した上で、この剤などだったら恐らく納屋先生がおっしゃっていただいたように論点でも、こういうふうに整理がされていて、全部それで貫き通されているのですが、どうしましょうかという御相談をすればいいのかもしれないし、あるいはもっといろいろな考察がされていて、わけがわからない場合には、少し評価書の形で出さなければいけないケースもあるかと思えます。

そこはすみませんが、常にプロトタイプでどちらかが出てくるということではないということさえ、お認めいただければ。先生方に読んでいただく御負担もなるだけ減らしつつ、事務局としても作業のしやすい方向性で、ケース・バイ・ケースで検討させていただくということをお認めいただければ、非常にありがたいです。

○西川座長

それでよいと思います。よろしいですね。

では、その方向で進めていただければと思います。

○横山課長補佐

今日御検討をいただいたのは毒性の部分でございまして、実は代謝や環境の部分を既に先生方に御覧いただいているのですけれども、動物体内運命試験につきましても、永田先生から切れの悪いデータという御指摘もいただいております。もしも詳細な情報がわかれば、何か補足できるかもしれないということと、與語先生からも疑問をいただいていた点について、評価書の内容からはお答えできないような部分もございましたので、このへんの全てのデータを含めて、詳細な情報に当たれないかということを確認させていただきたいと思えます。

○西川座長

せっかく見ていただいたので、できるだけそのように対応していただければと思います。よろしく申し上げます。

次の議題は「その他」ですが、事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、資料6をお願いいたします。前回の幹事会以降、間が短かったこともありまして、食品安全委員会での審議等の状況でございますが、6月3日にフェニトロチオンについて、ADIの通知を終了しております。来週以降、幾つか答申等を行う予定がございますけれども、とりあえず今回はこの1剤だけでございます。

あとは日程の確認だけになりますが、よろしいでしょうか。

それでは、次の会合の日程について御紹介させていただきます。

次回の幹事会でございますけれども、少し間が開きますが、次回は7月30日水曜日でございます。

また、各部会でございますが、6月は全ての部会が終わっておりますので、7月のスケジュールになります。部会順に申し上げます。評価第一部会は7月14日月曜日、評価第二部会は7月16日水曜日、評価第三部会は7月10日木曜日、評価第四部会は7月23日水曜日でございます。それぞれどうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上です。

○西川座長

それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、第107回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。御参集いただきまして、どうもありがとうございました。