

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第111回会合議事録

1. 日時 平成26年8月20日（水） 15:15～16:58

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（アシュラム）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（アセタミプリド）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬（メトコナゾール）の食品健康影響評価について
- (4) その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、納屋副座長、浅野専門委員、上路専門委員、三枝専門委員、
長野専門委員、林専門委員、本間専門委員、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、関野評価第一課長、高崎評価調整官、
堀部課長補佐、横山課長補佐、丸野専門官、進藤技術参与、鈴木技術参与、
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 | アシュラム農薬評価書（案） |
| 資料2 | アセタミプリド農薬評価書（案） |
| 資料3-1 | メトコナゾール農薬評価書（案） |
| 資料3-2 | トリアゾール共通代謝物 |
| 資料4 | 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5 | 食品安全委員会での審議等の状況 |
| 資料6 | 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について |

6. 議事内容

○堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただいまから、第111回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方には、お盆明けのお忙しい中、また、お暑い中をお集まりいただきまして、ありがとうございます。

内閣府におきましては、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、農薬専門調査会幹事会に所属する専門委員10名に御出席いただいております。お配りしている資料等で11名となっておりますけれども、小澤先生は急遽御欠席という連絡が先ほど入りましたので、申しわけございませんが、10名ということになります。ホームページ上に公開する資料では正しいものに差し替えさせていただければと思います。

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。

○堀部課長補佐

お手元でございますが、第111回幹事会の議事次第、座席表、専門委員の名簿。

資料1は、農薬アシュラムの評価書（案）。

資料2は、農薬アセタミプリド（第3版）の評価書（案）。

資料3-1、先ほどお配りしたので資料のセットからは外れているかもしれませんが、農薬メトコナゾールの評価書（案）（第5版）。

資料3-2として、関連でトリアゾールの共通代謝物のまとめ。

資料4は、論点整理ペーパーと農薬専門調査会の体制。

資料5といたしまして、食品安全委員会での審議等の状況。

資料6といたしまして、評価部会から幹事会に検討依頼された案件についてでございます。

これらは近日中に一部修正の上、ホームページに掲載をさせていただきます。

配布資料の過不足等はありませんでしょうか。何かございましたら途中でも結構でございますので、事務局までお申しつけください。

○西川座長

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」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

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が、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。

以上です。

○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

相違なしと判断いたします。

それでは、農薬アシュラム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

それでは、資料1に沿って説明させていただきます。

まず、経緯ですけれども、インポートラランス設定の要請がございまして、2010年8月に評価要請のあったものでございます。

9ページ、このものは「6. 構造式」のような構造をしているスルファニルアミド系/カーバメート系の除草剤となっております。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準も設定されているものでございます。

まず、このものについて少し御説明しますが、9ページの6. にございますように、アシュラムと言った場合はこのように酸の形になったものですがけれども、これから御覧いただきます毒性試験などにつきましては、酸のものを使ったものとNa塩を使ったものがございます。その点について第二部会で御審議いただいた際に、扱いについて、まず検討をいただきました。その内容が評価書の11ページをおめくりいただきますと記載されております。

11ページの11～15行目の記載となりますが、各試験はアシュラムNa塩とアシュラムを用いて実施されているのですけれども、生体内の動態は同様と考えて毒性評価を実施していただいたものでございます。

早速、試験の内容を御説明させていただきます。

11ページの17行目から1. 動物体内運命試験でございます。血中薬物動態学的パラメータですけれども、11ページの表1、12ページの表2のとおりとなっております。

吸収率ですけれども、12ページにございますとおり、投与後72時間における吸収率が

84.1%と算出されております。分布になりますけれども、結果はまず投与72時間後の結果が表3にございますが、72時間では残留放射能は一貫して低くなっております。

13ページの表4が T_{max} 付近も含めた結果になります。 T_{max} 付近では、腎臓、血漿、心臓内血液などに高い放射能が認められております。

14ページ、代謝になります。代謝物といたしましては表5のとおり、尿でM1、M2、M4、糞ですとM1が主に認められております。

15ページ、排泄です。投与72時間で尿及び糞中に97% TAR 以上が排泄されております。主に尿中に排泄されたとされております。

15ページの13行目から、ヤギの試験も実施されております。ヤギの試験では、結果が17ページの表8にございますけれども、各臓器、乳汁、尿での代謝物が検討されておりました、アシュラムのほか、M1、M2、M4が認められております。

お戻りいただきまして、16ページの23～25行目、代謝物M4ですけれども、ヤギの肝臓に認められております。これにつきまして、分析操作で生成されたものと考えられたと記載しているところですが、こちらについて永田先生から、分析操作で生成したM4という代謝物について、ここに記載する意味があるのか。意味があるとするれば、もともとの代謝物等が何であったかを明確にすべきという御意見をいただきました。

実は今日、小澤先生がいらっしゃる御予定だったので、御意見を伺いたいと考えていたのですが、急遽お休みということで、先ほど電話で少し御意見を伺ったのですが、M4の代謝物は分析操作で生成した可能性というのはもちろんあるということで部会のほうで御審議いただいたものですが、もう一度、永田先生の御意見を伺ってラットの試験などを見ると、M4というものも検出されているということもありましたので、もう一度、小澤先生と永田先生で対応について、どのように考えるかというのを御相談していただくということで御意見をいただいたところでございます。

動物についてはここまででございます。

17ページから2. 植物体内運命試験で、さとうきび、ライグラス、アルファルファ、ほうれんそうで試験が実施されております。これらの植物の代謝物といたしましては、10% TRR を超える代謝物は認められておりませんで、主な残留成分として未変化のアシュラムが認められております。

18ページの5行目からのライグラスの試験ですけれども、14行目、上路先生、與語先生から記載整備をいただいているところでございます。

21ページ、土壌中運命試験です。こちらは與語先生、上路先生から若干文章の記載整備をいただいております。

10～11行目、好氣的土壌における主要成分は未変化のアシュラムでありという記載をしているのですが、主に認められていたのが投与の初期のころであったということもありまして、もう少し正確に記載するのであれば、好氣的土壌においてアシュラムは速やかに減衰し、残留物が増加するというような文章でどうかと與語先生から御意見をいただいております。

ります。

また、15～16行目、こちらのアシュラムの残留放射能が20℃での試験に比べて、10℃での試験において高値であったというものなのですが、こちらは少し減衰の速度に着目して、アシュラムの減衰は20℃よりも10℃のほうが穏やかだったというような記載はどうかというものです。

19行目、網かけの部分がありますけれども、「残留放射能濃度は」という記載ですが、こちらは土壤結合物の残留物についての記載ですので、「残留物における」というような記載にしてはという御意見です。これは表14を御覧いただきますと、抽出液の横に残留物とございまして、こちらの内訳について記載したもののなので、そのような記載はどうかというものです。

また、上路先生から、フミン画分というところに補足の修正をいただいております。

23行目につきましても、19行目と同じように「残留物」と表現を合わせたほうが良いということで記載整備の御修文をいただいております。

24ページの28行目、捕集液とだけ記載していたのですが、具体的に何かわかるようにということで、揮発性分解生成物と修正させていただいております。こちらの意味の補足という意味での御修正の御意見をいただいております。

26ページ6. 作物残留試験が実施されておまして、アシュラムを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。結果といたしまして、散布4日後に収穫した牧草で242 mg/kgが最大残留値として認められております。また、可食部では、さとうきびの0.02 mg/kgという値が得られております。

31行目から、畜産物残留試験が実施されております。おめくりいただきまして、2本の試験が実施されておりますが、乳汁中では最大1.16 µg/mL、臓器では腎臓で最大で3.56 µg/g認められたという結果になっております。

続きまして、毒性試験になります。

まず、7. 一般薬理試験ですけれども、表21に結果が示されてございますが、マウスの一般症状の試験で鎮静の作用が認められております。

28ページの4行目からが8. 急性毒性試験で、表22に結果がまとめられてございます。ラット、マウスともLD₅₀は10,000以上で、症状としては自発運動の低下などが認められております。

29ページの6行目から表23ですけれども、代謝物M4の結果となります。こちらはLD₅₀が2,000超という結果で、症状や死亡例が認められないという結果が得られておまして、毒性は低いというような結果となっております。

30ページから10. 亜急性毒性試験になります。全体といたしまして、主な毒性といたしましては、甲状腺と体重増加抑制が認められております。甲状腺では、ろ胞上皮細胞肥大などが認められているという結果となっております。

先ほど少し、西川座長から字句の修正について御指摘をいただきました。30ページの24

行目、髄外造血という記載ですが、これは髄外造血亢進として、表25の中の記載と合わせたほうがよいのではないかという御指摘でした。

表25の30ページの一番下の行ですけれども、脾臓の絶対比重量及び対脳重量比増加というのですが、対脳重量というところに脚注のマークがついているのですが、対脳重量比の後に3という数字を入れるということで、すみません、これは記載ミスです。申しわけございませんでした。

もう一つ、同じ表25で31ページにまいりまして、腎盂/腎乳頭の鉱物沈着というもので、この鉱物はどういうものかと疑問をいただきまして、抄録をもう一度確認しましたところ、鉱物質沈着というような記載となっております、それをこのように記載いただいたというものでございます。

31ページの11行目からの記載についても座長から少し御提案をいただきまして、こちらは尿検査の結果を11行目から記載いただいております、ウロビリノーゲンの増加について、毒性所見ではないと判断したということをご記載いただいておりますが、11行目でウロビリノーゲンの増加が認められたがとして、最後に毒性所見ではないと判断したと記載すると、検体投与の影響であるのかどうか少しわかりにくいので、例えば、ウロビリノーゲンの陽性の結果が得られたが、検体を直接尿に添加しても同様の結果であるので、というふうにし少し修文してはどうかという御提案をいただきました。

続きまして、32ページの16行目から、慢性毒性試験になります。

(1)としまして、イヌの6カ月の試験がございまして、(2)としまして、イヌの1年の試験がございまして、この2本の試験が急性参照用量の設定根拠となった試験となります。

6カ月の試験では、最高用量の1,500 mg/kgで認められました嘔吐。同様に(2)の試験でも表30にお示しているとおおり、最高用量の600 mg/kgで嘔吐が認められまして、これをエンドポイントとしまして300 mgがARfDの設定に係るNOAELと判断されております。

34ページの(3)のラットの併合試験です。こちらがADIの設定根拠となった試験です。無毒性量は1,000 ppm、雄で36 mg/kg、こちらが設定根拠となっております。この試験では、腫瘍性病変といたしまして、雄の副腎髄質に褐色細胞腫の発生頻度の有意な増加が認められております。

34ページの24行目から始まるマウスの試験です。

35ページになりますが、このマウスの試験では表36を御覧いただきますと、雄の精巣でライディッヒ細胞腫の増加が認められました。マウスでは大変珍しい腫瘍ということで、慎重にこれを検体投与の影響と考えるかどうかという点を御議論いただきました。本試験では、過形成なども増えていないという点も議論をいただきました。ただ、背景データや統計学的な有意差が認められたことを勘案して、投与の影響と判断されたというものでございます。

続きまして、36ページからが12. 生殖発生毒性試験です。

1つ目の試験として、2世代繁殖試験になります。この試験では36ページの14行目から御覧いただければと思いますけれども、新生児数の減少が認められておりますが、この事象は単回投与により発現する可能性は低いと御判断いただいております、こちらはARfDのエンドポイントとしては考慮されなかったというものでございます。

37ページを御覧いただきますと、発生毒性試験の結果になります。ラットの試験では着床数の減少などが認められております。催奇形性は認められておりません。ウサギでも催奇形性は認められなかったという結果です。

38ページ、遺伝毒性試験の結果で表40のとおりとなりますが、全て陰性の結果となっております。

39ページの表41が代謝物の結果ですけれども、やはり全て陰性という結果です。

その他の試験としましては、細胞形質転換試験が実施されております、陰性という結果となっております。

40ページⅢ、食品健康影響評価になります、内容については各試験の中で御説明をさせていただきますとおります。

31行目からになりますが、暴露評価対象物質としては畜産物の結果、10%TRRを超える代謝物として、M1、M2が認められております、暴露評価対象物質をアシュラムと設定したと御判断いただいております。

ADIとARfDについてですけれども、まず、表43が各試験の無毒性量の表となっております、ADIの設定根拠といたしましては、ラットの2年間の併合試験の数字が一番小さい数字となっております。ADIの設定根拠となっております。

ARfDについて少し御説明させていただきます。47ページの表44を御覧いただければと思いますが、このようにイヌの試験の嘔吐をエンドポイントとして設定いただいております。これにつきまして、納屋先生から、設定根拠がイヌの慢性毒性試験ということで少し違和感があるという御意見で、この剤では急性神経毒性試験や急性遅発性神経毒性試験といった急性参照用量の設定に際して大変重要と考えられるデータがないということについて、納屋先生から御意見をいただいているところでございます。

これに対しまして、吉田先生から、第二部会での議論の状況について御説明いただいているところでございますが、イヌの投与1週目に観察された症状を単回投与で生ずる可能性があるとして、ARfDのエンドポイントとしていただいたということ。結果として、イヌの試験を採用していただいております。

繁殖試験で胎児の生産児数の減少などが認められておりましたので、そちらについても随分議論をいただいたということについても御紹介をいただいているところでございます。EFSAの評価の状況ですけれども、やはりイヌの1年の試験をエンドポイントにしているということで、考え方は大きく変わっていないのではないかと御意見です。

また、本剤の毒性のプロファイルからコリンエステラーゼの抑制や神経毒性を疑わせるような毒性は認められなかったということも御考慮いただいて、イヌで設定いただいたと

いうことを御説明いただいているところです。

さらに今回のARfDの値自体が高いところにあるので、設定の必要はなしということも検討の範囲にはあるかということですが、本部会では原則に従って設定をしたいということで御検討をいただいた旨を御説明いただいているところです。

その下に【事務局より】とありますのが、本剤で急性神経毒性試験や急性遅発性神経毒性が実施されなかった理由について、申請者に確認をした内容を記載させていただきました。農薬登録申請の際のガイドラインでは、90日の反復投与試験等で神経毒性に関する観察項目を検査しておりまして、神経毒性を示唆する所見がない場合や神経毒性を有する既知化合物との化学構造的な相関がない場合、試験を省略してもいいというガイドライン上の規定となっております。既に実施されている試験の情報から省略したというような回答となっております。

また、コリンエステラーゼの測定の結果なども一部提出されておりますけれども、こちらは既に御審議いただいていた毒性試験の内容から抜粋で出してきたものですが、特段の影響は認められないというような結果が示されているところでございます。

従いまして、食品健康影響評価に戻らせていただきますが、41ページ、ADIといたしましては、ラットの2年間の併合試験を根拠といたしまして、安全係数100で除した0.36 mg/kg 体重/日。ARfDといたしましては、イヌの慢性毒性試験を根拠といたしまして、安全係数100で除した3 mg/kg 体重ということで御提案いただいているところでございます。

なお、先ほどのヤギの代謝試験のところでも小澤先生が少し検討されるということで説明をしたのですが、説明不足のところがありました。内容的なものというよりは評価書の記載に係るものですので、この剤について今回ADIの設定などをしていただくことについては問題ないと考えます。ただ、記載ぶりについては永田先生と検討させていただきます。よろしく御意見をいただければと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、順番に行きたいと思えます。

最初は16ページの代謝物M4に関する、最後に事務局から説明があったところです。この部分はADIの設定等にはかかわらないところですので、本日御欠席の永田先生と小澤先生に調整していただいて、記載を最終化していただきたいと思えます。

細かい記載整備が18ページにもあります。18ページの與語先生の修正について、御指示のとおり修正されていると思えますが、上路先生はこれでよろしいでしょうか。

○上路専門委員

植物のところから環境のところまで、與語先生が直してくださったもので私は結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

21ページの環境のところにもいくつか與語先生の修正案が出ておりますけれども、この

とおりの修正としたいと思います。ありがとうございました。

24ページも同じですね。

それでは、毒性のところですが、30ページの90日のラットの亜急性毒性試験について。これは実は先ほどたまたま気づいたので、少し指摘をさせていただいたのですが、30ページの24行目、髄外造血としか書かれていないのですが、これは亢進を加えたいと思うのですが、よろしいですね。

○吉田専門委員

これは臓器は脾臓ですね。脾臓であれば、髄外造血亢進でお願いします。

○西川座長

貧血があるので、恐らく脾臓だと思うのですけれども、どちらにしても髄外造血亢進としないといけないので、表中にもそう書いてありますので。

○吉田専門委員

臓器名を加えてください。私は、髄外造血亢進でお願いいたします。

○西川座長

しかも脾臓にヘモジデリンの沈着とかがありますので、脾臓だと思います。

次に、25行目、鉍物沈着ということで、事務局からは鉍物質沈着がもともとの抄録の記載だったということです。どちらでもいいと思いますが、普通は鉍質沈着という言葉を使わないですか。

○吉田専門委員

そうですね。鉍質のほうがいいと思います。

○西川座長

細かいところですけども、その点を修正いただきたいと思います。

30ページの表25の一番最後の対脳重量、これは次のページの比までに3というスーパーSCRIPTがつくはずですので、そのように修正をお願いします。

31ページのラット、Na塩を用いた90日の試験ですが、ここで11行目にウロビリノーゲンの増加が認められたと言っているにもかかわらず、それは検体の影響で検査が妨害されたとあるので、結局ウロビリノーゲンが増加したわけではなくて、ウロビリノーゲンの検査で陽性の結果が出たから、このような記載になったと思います。先ほど事務局から説明していただいたとおり、10行目のウロビリノーゲンの陽性の結果が得られたが、というように形に修正していいですか。

○吉田専門委員

私もそのほうがいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは慢性毒性試験のイヌの試験。これが急性参照用量のエンドポイントになるということですが、納屋先生から少しコメントが出ておりまして、余り望ましくないというか、

違和感があるということで、もっと適切な試験データが必要ではないかというコメントが出ております。それに対して、部会の座長である吉田先生から、この試験での嘔吐をエンドポイントとしても、それほど間違いではないのではないかという、納屋先生のコメントに対する回答として提案されております。

このあたりを少しディスカッションしたいと思うのですが、納屋先生、吉田先生のコメント回答を御覧になっていかがですか。

○納屋副座長

急性参照用量を設定するときに、6カ月あるいは1年間ずっと反復投与した試験の中の初回投与の嘔吐が根拠となっているので、おかしいのではないかと申し上げました。もしもその嘔吐が毒性であるのであれば、しかも見過ごせない毒性であるのであれば、納得いたします。ただ、どう考えてもイヌしか出ないし、イヌの嘔吐は本当に毒性を示しているのかどうかはいつも疑問に思っていたので、こういうことを書きました。

なお、申し添えますけれども、この試験で急性の神経毒性試験をやりなさいと言っているわけではないのです。急性参照用量を設定するときに一番参考になるデータとしては、急性神経毒性試験がありますねと申し上げたということなので、誤解をなさいませんように申し添えます。

この剤の大体の毒性を見ると非常に毒性が弱いので、カットオフ値という概念もあるので、場合によっては急性参照用量を設定しなくてもいい化合物に該当するのではないかと個人的には思っておりますが、ことしの3月までの私の立ち位置、部会の御判断を最大限に尊重いたしますと言いつけた私としては、皆様方の御決定に従いますし、部会の判断は尊重させていただきます。

○西川座長

ありがとうございます。

カットオフ値が500と設定されておりますので、非常に高い用量ですけれども、この剤については急性参照用量を設定するということにしたいと思っております。どうもありがとうございました。

全体を通して何か御意見、コメント等がございましたら、お願いいたします。

○吉田専門委員

事務局からも御説明いただいたのですが、35ページのマウスの発がん性試験で前がん病変も出てこないのですが、やはりラットでは肝細胞腫がとてポピュラーなのですけれども、マウスでは余りポピュラーでないというものが有意差をもって増えたので、部会でも随分議論をしたのですが、否定しきれないということから、投与の影響といたしました。幹事会でもお認めいただければ、ありがたいと思っております。

○西川座長

マウスでライディッヒ細胞腫が有意に増えるということは余りないことですが、吉田先生の御意見のとおり、統計学的に有意なものであり、投与による発生を否定できないので、

そのような取り扱いをするということですのでよいと思いましたが、長野先生から御意見はありますか。

○長野専門委員

やはり投与による影響を否定できないと思います。

○西川座長

ということになりますので、特に反対意見はないと理解いたしました。

ほかになれば、この剤の評価に移りたいと思いますが、よろしいでしょうか。

41ページにありますように、まずADIの設定ですが、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験から求められた無毒性量36 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して、0.36 mg/kg 体重/日としたいと思います。

急性参照用量については、イヌの6カ月及び1年間の慢性毒性試験から得られた単回投与に関連した無毒性量300 mg/kg 体重/日を100で除して、3 mg/kg 体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、以上でアシュラムの審議は終了いたしました。事務局からの連絡事項を含め、ここまでで何かございますでしょうか。

○堀部課長補佐

事務局からは特にございません。食品安全委員会への報告に向けて進めさせていただきます。

○西川座長

続いて、農薬アセタミプリド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2をお願いいたします。農薬アセタミプリド（第3版）でございます。

審議の経緯につきまして、4ページを御覧ください。本剤につきましては、既に農薬専門調査会で2度の御審議をいただいております。今回は第3版ということになります。

下のほうにございますけれども、今般、はちみつに対する残留基準値の設定と、農薬登録申請に係る適用拡大、かんしょ、にんじん等への適用拡大申請がございましたことから、今回3回目の評価をお願いするものでございます。

普段の重版ですと、ADIしかついていなくて、ARfDはございませんというのが多いのですが、この剤につきましては、昔、参考という形でARfDをつけておりました。もう一度それを見直していただくような格好になろうかと思っております。いくつか論点になるところが

ございますので、今回少し剤のプロファイルも含めて、おさらいの説明をさせていただきながら御議論をいただければと思っております。

10ページ、I. 評価対象農薬の概要でございます。

28行目に示しておりますような構造をしたネオニコチノイド系の殺虫剤でございます。

作用機序につきましては、10ページの38行目に書いてございますように、昆虫神経のニコチン性アセチルコリン受容体に結合して、神経興奮とシナプス伝達遮断で殺虫活性を示すとされております。

II. 安全性に係る試験の概要につきましては、12ページからにまとめられております。

13行目から1. 動物体内運命試験がございます。ラットでの血中濃度推移につきましては、単回投与は表1、反復投与の結果は13ページの表2にまとめられておりますが、いずれもAUCのデータにつきまして、今回追記をさせていただいております。T_{max}は低用量群で0.5~2時間、高用量群でも3~7時間といったような値になっております。

吸収率につきましては、8割を超えるということで、高い吸収率を示すものと考えられます。分布に関しましては、ほとんどの組織で投与1時間後に最も高い放射能濃度を示しますが、その後、速やかに減少いたしまして、96時間後には、ほとんど0.2% TAR以下という結果になっております。肝臓、腎臓、甲状腺、副腎での濃度が高いということでございますが、こちらも96時間後までには減衰が起こっているというような状況でございました。

代謝のデータは14ページの24行目からになりますが、29行目以降、多種多様な代謝物が検出されているという状況でございます。

15ページの16行目から、排泄のデータです。単回投与における排泄率は投与後48時間で8割以上となっておりまして、尿中に主に排泄されているようでございます。胆汁中排泄試験は16ページの2行目にございますけれども、2割弱が投与後48時間で胆汁にも排泄されているという状況でございました。

16ページの9行目から、ヤギの試験がございます。こちらにつきましても、分布はラットと同じように肝臓や腎臓等で高い結果になっております。また、主要代謝物につきましても、ラットと同様でございます。

16ページの28行目、ニワトリの試験がございます。こちらにつきましても、卵中に排泄された放射能につきましては、35~36行目にございますが、1.3~1.4% TARということでございました。ただし、投与開始4~8日後には安定し、その後、増加する傾向はございませんので、卵白、卵黄中にアセタミプリドが蓄積する可能性は低いと考えられております。

17ページには、マウスの腹腔内投与の試験成績とアセチルコリン受容体への親和性についてのデータがございまして、いずれも参考資料として取りまとめさせていただいております。

18ページの4行目から2. 植物体内運命試験でございます。

なす、りんご、キャベツ、にんじん、わたの5種類の作物を使って試験が実施されてお

ります。いくつかの代謝物につきまして、10%TRRを超えて認められておりますが、これらでは後ほど出てきますが急性毒性試験が行われております。

21行目の表9でございますが、コメントは23ページの6行目でございます。與語先生から、わたの種については種子と書くほうが正確だということでございます。種子と修正させていただければと思っております。

23ページの8行目から(7)作物残留実態試験でございます。

17行目でございますように、與語先生から、農薬抄録の記載ページがわかりませんでしたというコメントをいただいております。以前評価した資料ですけれども、実は今回の農薬抄録の中から落ちているという状況でございます。状況を確認いたしまして、特に評価書に残すのが適切でない、ということさえなければ、既に御審議いただいたものでございますので、残しておいたほうがいいかなとも考えますので、後ほど取り扱いを植物代謝の先生と御相談させていただければと思っております。

また、この作物残留実態試験ですけれども、中身を読みますと、ホットを使った試験ではないです。代謝試験というよりは、むしろ残留のデータに近いような気がしますので、場合によっては作残試験のところに移して、そのまま掲載しておくのがいいかなと考えております。後ほど御相談させていただくことをお認めいただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

25ページから6.作物等残留試験の結果でございます。

28行目から(1)作物残留試験の結果でございます。こちらは25ページの最終行から26ページの1行目にかけてでございますが、一部の試験ではアセタミプリドといくつかの代謝物をメチル化しまして、1つの物質に含量にしまして分析がなされているというものでございまして、與語先生から、含量であることをもう少しわかりやすくしたほうがいいのではないかというコメントをいただきまして、3行目のところにアセタミプリド及び代謝物の最大残留値と御修文をいただいたところでございます。

8行目から(2)畜産物残留試験の結果でございます。

ウシ、ニワトリの試験につきましては既に審議済みでございまして、結果は9～15行目までにまとめさせていただいております。

先ほど申し上げましたように、今回の諮問に当たりまして、はちみつへの残留基準値の設定ということで、はちみつの試料につきまして、どちらかというとモニタリングデータに近いものでございますけれども、残留の実態のデータが提供されましたので、16～23行目に追記させていただいております。対象試料は608試料でございます。

はちみつにおけるアセタミプリドの最大残留値は0.19 µg/gでございました。5つの試料について代謝物IC-0の分析が行われておりますが、定量限界未満ということでございます。また、25試料について、代謝物IM-2-1を分析対象化合物に加えた残留試験が参考で実施されておりますけれども、11試料でアセタミプリドは0.0166～0.155 µg/g検出されておりますが、代謝物IM-2-1は定量限界未満という結果でございました。

25行目から(3) 推定摂取量でございます。従来は推定摂取量に関しましては、国内で登録のある農作物に対するものだけをカウントして、推定摂取量を計算しておりましたが、今回、はちみつに対する諮問があるということで、はちみつに対する摂取量、いわゆる畜産物の摂取量をカウントしないで、そのまま摂取量を出すのがいかなものかと事務局は勝手に考えまして、推定摂取量の欄に畜産物に関するデータを入れております。具体的には、詳細は評価書の96～99ページにわたりまして、それぞれの残留量とフードファクターを入れた形で計算をさせていただいております。

ただし、ここで御注意いただきたいのは、農作物の場合には、評価書の26ページの30行目から記載させていただいておりますが、登録されているあるいは申請された使用方法からアセタミプリドが最大の残留を示す使用条件で、全ての適用作物に使用され、加工・調理による残留農薬の増減が全くないという仮定ですので、使用の実態に即した形での作残試験の結果の最大値を入れているという条件がかなり厳しくついております。

一方で、畜産物に関しては、餌に一体どれくらい残るかというのはわからない。それを全体の餌の何%混ぜたかもわからないので、どの残留データを計算に用いるのが適切かということについて、精緻な計算ができませんので、一番ひどいケースを見積もった場合として、残留試験で一番高い値を示したものをそのまま入れました。

ですので、そもそも餌にこんなにたくさんの農薬が残るかというところ、その農薬の残った餌を全体の餌の中でどれだけ混ぜているのかというところについて、しかも最大残留値であるということから、農産物での推定摂取量の計算に比べ、畜産物の推定摂取量は相当にOverestimationになっている可能性があるかと事務局は考えておりますが、このような考え方でまとめることについて、後ほど、與語先生、上路先生から一言コメントを頂戴できればと思っております。

その先、毒性関係でございます。今回のメインはARfDを確認していただくことにございます。

27ページ7. 一般薬理試験の結果でございます。一般症状、マウスとウサギの試験におきましては、比較的低い用量で自発運動量の低下とか、筋緊張の低下など、神経症状様のものが見えているという状況でございます。

28ページの4行目から8. 急性毒性試験が記載されてございます。

18ページの5行目、表13が原体の試験成績、表14が代謝物についてでございます。先ほど、植物でいくつかの代謝物が出てきて、それらは急性毒性試験が後で出てきますと申し上げましたが、こちらの表14と表13のLD₅₀値をお比べいただきますと、代謝物の毒性は親化合物に比べれば弱いということが御確認いただけるかと思っております。

また、原体の急性毒性試験の結果でございますけれども、症状としましては、振戦、うずくまり、反応性の低下等が見えているという状況にございまして、LD₅₀は3桁台の比較的前半の数字が出ているということでございます。

31ページの2行目から(2) 急性神経毒性試験(ラット)の結果でございます。こちら

におきましては、30 mg/kg 体重以上の投与群で自発運動量の低下が認められております。また、高用量の群にいきますと、振戦や低体温、瞳孔の拡張など、あるいは円背位や後肢開脚幅の減少といったものが認められておりまして、神経毒性に対する無毒性量は雄で10 mg/kg 体重と設定されております。

32ページの1行目(3)急性遅発性神経毒性試験(ニワトリ)でございます。この試験におきまして、遅発性神経毒性は認められておりません。

刺激性・感作性ですけれども、刺激性も感作性もないという結果でございます。

32ページの19行目10. 亜急性毒性試験の結果、36ページの5行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験の結果がでございます。既に審議済みのところでございますので、長々と説明することは避けさせていただきますが、一般毒性に対するプロファイルは体重増加抑制と肝臓への影響、あと少し副腎の脂肪量の減少などといったことが評価書には記載されておりますけれども、急性神経毒性が強くなる割には長期になって、何かそういう神経系に関連するような特徴的な毒性があるとは読み取れませんでした。

発がん性試験におきまして、ラット、マウスともに発がん性はないという結果になっております。

37ページの21行目から12. 生殖発生毒性試験の結果でございます。2世代繁殖試験が2本やられておりまして、特に38ページの16行目から、具体の表は39ページの15行目の表31にございます。こちらでは兎動物におきまして、体重増加抑制の起きるところで包皮分離遅延、膣開口遅延、離乳率の低下、眼瞼開裂の遅延、耳介開展遅延傾向など、恐らく発育遅延に起因するのではないかと思われるような所見がいくつかとられておりました。

また、親動物におきましては、投与1週目から、体重増加抑制や摂餌量の減少が見えていたという所見がでございます。

39ページの17行目からは(3)発生毒性試験(ラット)の結果でございます。こちらでは、母動物では体重増加抑制、摂餌量の減少が投与の初期から認められております。胎児では13肋骨の短縮化という所見のみが出ているということでございました。催奇形性はなしと判断されております。

11行目から(4)発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらでも母動物では投与開始直後からの体重増加抑制と摂餌量の減少がありますが、胎児では検体投与の影響は認められず、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

先に少し飛んでいただきまして、42ページの4行目から13. 遺伝毒性試験の結果でございます。結論といたしましては、アセタミプリドには生体において特段に問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしておりますが、本間先生からいくつか記載ぶりについて御修正をいただいているところでございます。確認をいただければと思います。

45ページの1行目の前にコメントを本間先生からいただいておりますが、44ページの最後の行に、代謝物と原体混在物のAmesの試験と全体をまとめたところについて、全て独立した試験ですという御指摘をいただいているところでございます。枠を分けるか何か、

別々な試験と分けて書いたほうがいいのか、どうしようかなと思っているところです。後ほどコメントをいただければと思います。

その他の試験としましては、肝臓への薬物代謝酵素への影響等の試験が実施されていたという状況でございます。

40ページの発達神経毒性試験について説明を飛ばしました。ここにつきまして、今回の評価のもう一つの大きな論点になってまいりますので、まず、これ以外のところの評価書の御確認等をいただきました後、発達神経毒性のみ独立して御説明させていただいて、御審議をいただければと思います。ここで止めさせていただきます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、発達神経毒性は後回しにして、それ以外の部分を見ていきたいと思えます。

22ページに與語先生のコメント、記載整備がありました。これは特に問題ないかと思えます。

23ページの作物残留実態試験について、抄録の記載ページがないということで、経緯については事務局から説明があったとおりですので、これをどうするかについては、與語先生、上路先生に検討をいただきたいと思えます。それでよろしいですか。

○與語専門委員

それで結構です。

○西川座長

よろしくお願ひします。

それから、26ページに與語先生からのコメントがあつて、3行目に修正がなされております。上路先生、これでよろしいですか。

○上路専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは推定摂取量のところで、特に畜産物のところでOverestimateしているという事務局の説明があつたのですが、その点について、上路先生、與語先生に御意見を伺いたいと思ふのですが、いかがでしょうか。

○上路専門委員

事務局から説明がありまして、このところをどうすべきなのかは、今まで検討されてきていませんから、書きにくいということがあります。先ほど説明していただいて、最大の残留を見積もったという書き方になるのだと思えます。そうすると、30~32行目に関して、農産物におけるという農産物のほうはプラス、そういう書き方をされているのですけれども、畜産物については試料の最大残留値を用いたという、もう少し具体的に事務局で説明したような内容を表11の欄外にでも書いていただければ、まだ理解できるのかなとい

う気がします。どうしたらいいか、手の施しようがないという気がしますので、そんな条件をつけておいて、こういう形で計算したということをもう少し明確に表11の欄外に書いていただければと思いました。

○西川座長

推定摂取量がかなりオーバーであるという理由を脚注に記載してはどうかという御意見だと思います。

與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

今、上路専門委員がおっしゃったとおりですし、特にはちみつなどは、意図的にまかれたものを食べるわけではないので、そういうところを考えますと、今、上路専門委員がおっしゃったことでよろしいかと思えます。

○西川座長

それでは、事務局でお二人の先生の御意見を聞きつつ、脚注の記載ぶりについて検討をお願いしたいと思います。

31ページのラットの急性神経毒性試験を急性参照用量のエンドポイントとなる試験としてよいかどうかについては議論の余地はないと思えますので、飛ばします。

37ページのラットの2世代繁殖試験、これは①と②と2つあるのですが、これも急性参照用量のエンドポイントとなり得るという考え方でよいかと思うのですが、納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

急性参照用量の根拠試験の候補にはなりますが、外してもいいのかなど。今回の毒性プロファイルを見ると、単回影響のことを考える必要はないのではないかと思います。

○西川座長

候補にはなり得るけれども、55ページの最後の表には加えないほうがよいということで、これはもう既に入っていないですね。ありがとうございます。

ラットの発達発生毒性試験についてもエンドポイントの候補にはなるけれども、これはあえて入れないということで、表35には入っていないということですね。ありがとうございます。

ラットの発達神経毒性は後回しにするとして、遺伝毒性について、本間先生から修正案が出ております。林先生、いかがでしょうか。

○林専門委員

特に追加のコメントはございません。

○西川座長

それでは、本間先生の修正案を採用したいと思います。

45ページに本間先生から、表33のタイトルが代謝物あるいは原体混在物の試験は全て独立した試験ですということで、これはどのように修正をしたらいいですか。

○本間専門委員

特に分けてくれというわけではないのですけれども、混ぜてやったような感じに受けたので、11項を全部いちいち表にするのは大変だと思いますから、今までそうしていたんですね。そうすると11だけでも全部陰性で1ページ以上使ってしまうから、この書きぶりでも省略した形でいいのかなと思いました。

○堀部課長補佐

被験物質のところは線を引くことで一個一個やったというふうに見せるか何か、ちょっと工夫します。ありがとうございます。

○西川座長

それでは、よろしくをお願いします。

あとは特にはなかったかと思しますので、発達神経毒性について説明をお願いします。

○堀部課長補佐

40ページの23行目から(5)発達神経毒性試験(ラット)でございます。わざわざ今回、再度審議をお願いしたい試験とフラグを立てさせていただきました。

経緯につきましては、41ページに【事務局より】ボックスでまとめさせていただきました。この発達神経毒性については、抄録の中に初版のときに含まれておりまして、データを見ていただいた上で評価をしていただいたところでございます。

その際の評価といたしましては、40ページにございますように、母動物では最高用量投与群で前肢脱毛や前肢痂皮、鼻周囲の赤色物質付着、その群では死亡例があったり、体重増加抑制、これは妊娠6～9日ですので、投与初期の体重増加量への有意な減少ですとか、摂餌量の減少というものが認められており、児動物では最高用量投与群で生後0～1日の生存率の低下、体重増加抑制、雄では聴覚驚愕反応の低下が認められていたということでございます。

36行目からにございますが、一般毒性の無毒性量が母動物、児動物とも10 mg/kg 体重/日、また、聴覚驚愕反応で、37行目に「抑制」と書いてあって、上のところは「低下」となっていて、抑制と低下という言葉がごっちゃになっておりますので、これは低下のほうがいいのかと思うのですけれども、後ほど納屋先生にサジェストをいただければと思いますが、いずれにしても、聴覚驚愕反応が減ったという現象が起きておりまして、発達神経毒性の無毒性量が10 mg/kg 体重/日とされております。要しますれば、本調査会でも発達神経毒性はありという御判断をされているわけでございます。

今回の評価に当たりまして、EFSAがこの剤について意見書を昨年出しましたのを厚生労働省が諮問の際につけて出してまいりました。EFSAの意見書の概要は41ページのボックスの中にまとめておりますが、EFSAの植物防疫製品に関するパネルという専門家組織が以下のような見解を示しております。

日本人のKimura-Kurodaさんという方々の行った*in vitro*での試験において、ニコチンと同様に発達期の哺乳類の神経系に、あくまでも*in vitro*ですが、影響を及ぼす可能性が示

唆されたということがあったことから、パネルにおいて、これまでの評価結果も含めて、本試験について改めて精査をされて、このようなScientific Opinionというものを出力されております。

資料につきましては、本日、机上にもお配りしておりますが、かいつまんで申し上げますと、EFSAの見解としてはKimura-Kurodaらの試験結果から、神経系の発達と機能に対して、これらというのはアセタミプリド以外に別のもう一剤が入っておりますので、これらという記載になっておりますが、影響を及ぼす可能性があるかもしれない。ただし、*in vitro*の系なので、この試験からはそれを言い切ることはできない。要するには、手法には限界があると考えられるとされております。

ラットを用いた発達神経毒性試験では、対照群でも正常な発達パターンを示していない点などで不確実性があるのではないかということ。この剤の発達神経毒性試験はEPAのガイドラインに従ってやられたものです。EPAのガイドラインはOECDのガイドラインが出る前に出されておまして、OECDのガイドラインに記されているものと若干手法が違うというところはございます。

そのため、発達期の神経毒性について適切に判断を行うために、OECDのガイドラインに基づいた試験を行うべきではないかという点。ですので、EFSAとしては懸念が完全に払拭されないで、その間、コンサーバティブな値として発達神経毒性の無毒性量を1段下がったところ、すなわち2.5 mg/kg 体重/日として、この③に書いてありますが、OECDのガイドラインに基づいた発達神経毒性の結果が評価されるまでの間は、この無毒性量をADIとARfDの両方の根拠として、安全係数100で除した、いずれも0.025 mg/kg 体重/日をADI、ARfDの値としてはどうかという提案がなされました。ただし、現状でございますが、④の最後に書いてありますが、これが施行されたという情報は入っておりません。

それに対しまして、今回審議に当たって申請者の方のほうから、このEFSAの見解に対する反論というのがEFSAに出されたということでございますので、その反論についても出されているという状況でございます。そちらのほうは、ここには内容の細かいことはなかなか書きづらいものですから書いておりませんが、反論の全体のまとめを御覧いただくのであれば、お手元にアセタミプリドの農薬抄録があらうかと思っておりますが、こちらの毒A-120-16です。

こちらにEFSAの指摘事項とそれに対する申請者の反論の概要が、ほかにも資料はついておりますけれども、一番わかりやすくまとめられているものがございますので、こちらを御参照いただければと思います。ポイントとなっております点は評価書にも挙げたところですが、聴覚驚愕反応については、きちんと統計的な解析が十分ではなくて、もっと下でも有意差がつくかもしれないということに関しても統計解析を正しくやると、10 mgというのは統計学的に有意差はとれないのと、背景データに近似しているとか、あるいは最大電圧のばらつきに関しても、ちゃんとやられているということが述べられているところございまして、いずれも申請者の方としては、EFSAの言っていることは当た

らないのではないかというような見解を示されているところでございます。

本委員会は別にEFSAの評価の中身を評価するところではないので、EFSAの評価が間違っているのか、正しいのかということをお議論いただくのではなく、このような情報を御覧いただいた上で、発達神経毒性について、評価結果を変える必要があるのかどうかという点を御議論いただきたいと思っておりますが、それに関連して既に42ページの2行目のボックスにございますが、納屋先生、吉田先生からコメントをいただいているところでございます。

お二人とも御意見としては、発達神経毒性の本試験の判断に変わりはないということでもございました。納屋先生からは、発達神経毒性試験における母動物の体重のようなものに関しての影響も見たいということで、CDの中にその試験を含めておりましたので、御覧いただきまして、45 mgでは単回投与による影響があるように思いますが、2回目以降の投与の可能性も否定できない。どちらでもあり得るのではないかということをおっしゃっております。

発生毒性試験においては、初回投与翌日に体重とか摂餌量を量っているからわかるのだけれども、発達神経毒性試験から単回投与による影響を確認できるかどうかは、幹事会で議論をしていただきたいという御意見でございます。

吉田先生からも、EFSAが指摘した論文については、これは恐らくKimura-Kurodaさんの論文のことなどを指していらっしゃるのかと私は思ったのですが、本剤は評価には既に十分なデータがあるということです。評価に採用する理由は見当たらないということで、本剤で特徴的な神経の影響を示唆する影響は認められていないのではないのでしょうか。急性神経毒性試験で認められた症状は致死量に近い投与量の話ですという御指摘をいただきました。

恐らく論点としてはいくつかあって、本試験の評価を変えるかどうかというところが1点。

それから、そもそも論として、OECDのガイドラインではなく、EPAのガイドラインにのっとってやったものだとすることをEFSAは指摘しておりますが、EPAのものだとだめで、OECDのものだといいいのか、その点について、もし日本としての見解があるのであれば、その点。

なぜそんなことを言うかということ、日本ではガイドライン上は要求していないので、誰かのガイドラインによって立って試験をされたものを見るしかないという状況なので、もしもEPAのガイドラインが使えないという話になるのだとすると、ほかの剤でもEPAのガイドラインで試験をやられたものは使えないよという話になってくる可能性があるのでは、その点です。

その上でエンドポイントとして、どこが適切で、それがARfDの根拠になり得るのかどうか。そのような点について包括的に御意見を賜ればと思っております。

説明は以上にさせていただきます。よろしく申し上げます。

○西川座長

急性参照用量については、過去に参考的な評価として既に設定されているわけですが、今回、EFSAから説明のあったような意見書が出ていることもあって、もう一度詳しく審議すべきというような意図があって、本日議論することになったわけです。

まず、この試験がOECDのガイドラインにのっとっていないということ。ただし、EPAの試験のガイドラインには準拠しているということで、実際にEPAとOECDのガイドラインでどのくらいの違いがあるかというのを、納屋先生、説明していただけますか。

○納屋副座長

正確には記憶しておりませんが、EPAが最初に21世紀当初くらいに試験法ガイドラインというものをつくりました。それをOECDに働きかけて、OECDのテストガイドラインにしたいということから、OECDでいろいろ検討をされて、最終的にテストガイドラインに入りました。OECDのガイドラインはEPAの試験法がベースになっています。わずかにその生まれてきた子供の観察する日にちがずれていたりという程度のところで、本質的な違いは全くございません。ですから、EFSAが言うように、OECDのテストガイドラインでないから、これは評価できないよというのは、不当な言いがかりと個人的には思います。どちらもほとんど同じものです。

現在、世界中にある発達神経毒性試験のガイドラインというのは、この2つしかなくて、この2つはほとんど双子みたいなものです。だから、どちらを使っても同じ結果が出ます。どちらを使われても構いませんし、今これが一番ベターだと思われる検出方法だろうと考えております。以前にこのデータを評価して、そのときの判断で発達神経毒性はあると。そのときに無毒性量は10 mgだと我々が判断した、そのときの判断から変わるものではないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

この試験の方法そのものも適切であって、エンドポイントも妥当であるというような御意見かと思えます。

吉田先生、何か御意見はございますか。

○吉田専門委員

私も同じです。そもそも本剤で激しい神経毒性は認められていないですね。

○納屋副座長

ついでに申し上げますけれども、今までこの農薬専門調査会で発達神経毒性試験があったデータは多分38化合物くらいでしたか。よく覚えていませんが、そのくらいだったと思いますが、その中でまさに発達神経毒性として病理組織学的な変化が見られたのが1化合物だけで、この剤ではありません。ほとんどの化合物で見られたのが、この聴覚驚愕反応の低下ということで、これだけが引っかかってくるという印象がございます。参考意見として申し上げます。

○西川座長

ありがとうございます。お二人も以前に評価した内容で問題ないという御意見かと思えます。

そのほかに何か御意見、御質問、コメントはございますか。

ただ、1点、聴覚驚愕反応の低下と抑制が2つあるので、これは低下がよろしいでしょうか。

○納屋副座長

私は低下のほうが言葉としては適切だと考えております。

○西川座長

それでは、低下に統一したいと思います。

よろしいでしょうか。

○長野専門委員

1点いいですか。用語ですけれども、31ページの17行目の部分で、急性神経毒性試験のところですが、「自発運動量等」となっていますが、「自発運動量低下等」がいいと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。そのように修正をお願いします。

○堀部課長補佐

食品健康影響評価のところですが、ADIに関しては47ページ以降にまとめさせていただいております。先ほどの作残のところは與語先生のコメントに基づきまして、18行目に挿入をさせていただいたのと、25行目のところで発達神経毒性に関して、一応ありという判断をされていますので、聴覚驚愕反応の抑制はいつも見られる所見だと納屋先生からありましたが、所見名を記載させていただきます。

○西川座長

低下ですね。

○堀部課長補佐

ここも低下ですね。申しわけありません。低下が認められたとさせていただいております。

ARfDでございますけれども、全体は先ほど御覧いただきました55ページの表35の中に候補となる所見を挙げさせていただきました。発達神経毒性試験においても母動物では投与の初期、最初の日からの体重増加量の有意な減少があったということ。児動物について、生後0～1日の生存率低下と聴覚驚愕反応の低下、ここも低下に直しますが、こちらを単回あるいは臨界期の暴露によっても起きるかもしれないということで、エンドポイントとして挙げさせていただきましたが、これが適切かどうかコメントをいただきたいと思えます。

いずれにしても、両試験とも、単回投与に基づく無毒性量につきましては、10 mg/kg

体重/日あるいは10 mg/kg 体重となりますので、ARfDの値としましては、これを100で除して、0.1 mg/kg 体重と設定をさせていただければと思っております。

なお、この値につきましては、50ページに従前の記載がございますけれども、従前参考として設定していただいていた値と同じでございます。また、49ページには、諸外国の状況も記載しておりますが、こちらも同様の結果だったということでございます。御確認をお願いいたします。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

急性参照用量の設定に際するエンドポイントとして、発達神経毒性におけるこのエンドポイントが妥当かどうかということですね。納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

42ページにコメントさせていただいておりますように、発達神経毒性試験の投与開始日が妊娠6日で、妊娠7日に体重測定だとかをやっているならば、1回投与の影響はわかるのですが、残念ながら、この試験では妊娠9日にその体重測定をしているので、6日、7日、8日の3日間の3回投与の影響を見ている、そういう結果しかないです。それで果たして単回投与の影響を見えていますか、皆さんで考えてくださいねというのがここなんです。

だけれども、単回の影響も否定できないし、2回、3回の投与も否定できないので、事実としてあるから、急性参照用量という形で3回投与くらいの中に入れて込んでしまっても、まあ間違いではないかなという個人的な見解はあります。ただ、本当にそれでいいのですかというのは、皆さんで考え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。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

私は、急性神経毒性試験のLOAELが30で既に臨床症状が出ているので、NOAELは同じですけれども、こちらを採用する。サポータティブなデータとしてはもちろんDNTが入ってくると思うのですが、適切なエンドポイントとしては急性神経毒性がARfDの設定で私はよ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す。

納屋先生、それでよろしいですね。

○納屋副座長

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

これで審議は終了かと思えます。アセタミプリドのADIについては変わらないということで、急性参照用量についても実際には変わらないのですが、今回、正式に設定することになります。急性参照用量につきましては、ラットを用いた急性毒性試験の無毒性量である10 mg/kg 体重を根拠として、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をしたいと思えます。よろしいでしょうか。

以上でアセタミプリドの審議を終了しましたが、事務局からの連絡事項を含め、ここまですべて何かございますでしょうか。

○堀部課長補佐

先ほどアシュラムに関しても食品安全委員会に上げますと言いましたが、小澤先生と永田先生のコンサルテーションが残っておりまして、そこをやらせていただくのと、本剤についてもいくつか植物の先生と御相談をするところがございますので、それを終わらせて、食品安全委員会のほうに進めたいと思えます。

以上です。

○西川座長

よろしく申し上げます。

それでは、次は農薬メトコナゾール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します。

○横山課長補佐

それでは、資料3-1について説明させていただきます。

この剤ですけれども、資料3-1の評価書(案)の4ページを御覧いただければと思いますが、今回、たまねぎの適用拡大に伴い評価要請されたもので、第5版となります。このため、今回は追加された試験成績に関して、また、新たにARfDを御設定いただきましたので、この点を中心に御説明をさせていただきます。

追加提出されたデータとしましては、植物体内運命試験のなたねの試験、評価書の21ページになります。これが追加されました。この試験では、種子において主要代謝物としてM35が認められまして、こちらが40.2%TRR認められるという結果でした。ただ、このM35という試験は既に御評価いただいております小麦などでも認められている代謝物で、新たな代謝物が検出されたというものではございませんでした。

25ページ、今回、作物残留試験といたしまして、適用拡大の対象となっております、たまねぎの試験が追加されましたが、全て定量限界未満という結果でございまして、25ページの作物残留試験の最大残留値に係る記載については、修正はございませんでした。

表12に推定摂取量がございまして、こちらは推定摂取量の数字自体がこの春、厚労省によって見直されたこともございまして、その点を考慮した修正をさせていただいてございます。

続きまして、急性参照用量の設定に関して御議論をいただいた内容を中心に御説明させ

ていただきたいと思ひます。この剤は7月の幹事会でも一度御審議をいただきまして、その際に急性参照用量の設定に関して、この剤では単回投与の試験としましては、急性毒性試験と一般薬理試験が実施されているのですけれども、一般薬理試験につきましては、片性もしくは1群の匹数が少ないというようなものであること。評価書ですと51ページと53ページの表を御覧いただければと思ひます。

まず、51ページの表を御覧いただければと思ひます。一般薬理試験については匹数など、限定的なものであるということ。この剤につきましては、急性毒性試験の結果、用量300～500程度で死亡例が認められているということもございまして、この一般薬理試験の無毒性量と死亡例の間がとても狭いということで、どの辺を単回投与の影響の無毒性量と設定するか。丁寧な試験の確認が必要ということで、今回、再度、御審議をいただいたものでございまして。

その結果を受けまして、ARfDにつきまして、まず、**general population**、一般の集団につきましては、51ページの表40-1にお示ししたとおり、一般薬理試験、急性毒性試験のほか強制経口で投与された試験で認められました摂餌量減少ですとか、体重増加抑制、こちらの発生時期が投与初期であったことを踏まえて、エンドポイントとして選定していただきました。

この剤では、反復投与試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、2世代繁殖試験などでも投与初期に体重増加抑制ですとか摂餌量低下、摂餌量低下を伴う体重増加抑制ですね。これが認められたのですけれども、まず、混餌投与で認められました摂餌量低下については、忌避の可能性も考慮するという点。また、混餌投与の反復投与で認められた体重増加抑制については、反復で起きる可能性というのも考慮するという点で御議論をいただきまして、今、51ページに記載されている試験がエンドポイントとして残され、考慮する試験として選ばれました。

この結果、ウサギの発生毒性試験、①、③、④がございまして、こちらの母動物で体重増加抑制、摂餌量の減少が認められましたので、こちらを根拠に無毒性量10を一般毒性、一般の集団のエンドポイント、無毒性量としてはどうかというふうに御議論をいただいたところでは。

一方、53ページを御覧いただければと思ひますが、こちらは妊婦又は妊娠している可能性の女性に対する単回経口投与等で生じる可能性のある毒性影響として御検討いただいたエンドポイントになります。発生毒性試験で認められました着床後の胚死亡率の増加ですとか、ウサギで認められました水頭症、こちらがエンドポイントとして認められております。

ウサギで認められた水頭症につきましては、発生毒性試験①～⑤の5本の試験での結果を総合的に判断して求められているNOAEL、こちらの2を根拠とお選びいただきました。また、この剤では2世代繁殖試験において発情周期の延長というような所見も認められていたのですけれども、この剤はアロマターゼのインヒビターということで、これらの発情

周期への影響というものは、1回の投与では起き得ないのではないかという御議論をいただきまして、こちらはエンドポイントとしては選定されませんでした。

このような議論をいただきまして、評価書の46ページを御覧いただければと思いますが、急性参照用量、一般の集団に対しましては無毒性量10を安全係数100で除した0.1、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対しましては無毒性量2を安全係数100で除しました0.02 mg/kg 体重ということで御審議いただいたものです。

また、ADIにつきましては、既に前版までで御審議いただいております、ウサギの発生毒性試験の総合評価として設定されておりましたが、こちらについては変更はないという結論をいただいたところでございます。

御説明は以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明に対して、何か御意見、御質問はございますでしょうか。

この剤では、急性神経毒性試験等が実施されていないので、急性参照用量のエンドポイントをどのようにしたらよいかということが主な議論の点であったかと思うのですが、何かそのあたりは反復投与毒性についての検討結果とか、吉田先生、説明をお願いします。

○吉田専門委員

51ページの表40-1を御覧ください。本剤は発生毒性試験から妊娠可能な女性ということで分かれておりますが、general populationに対してですが、マウス及びラットの薬理試験で、これは単回なので既に臨床症状の異常というのが出ているのですが、これが先ほど事務局が説明されたように致死量に近いということなので、少なくともこの量以下でARfDの設定をすべきだろうと前回から幹事会で議論をされまして、ただ、恐らく混餌投与でも投与初期に体重減少や摂餌量が低下するものが非常に多かったので、前回はなかなか決定するに至らなかったということだったと思います。

ただ、今般、事務局から説明があったように、強制経口投与のものだけで見た場合に、やはり投与初期に体重増加抑制や摂餌量が低下するのは、保守的かもしれませんが、何らかの投与の影響の可能性を否定できない。もちろん、すぐに投与した翌日にはかかってしまうので出やすいということがありますが、否定できないということから、今回、事務局が御提案のように、10という値のNOAELを設定したということになるのだと思います。本当は単回投与の適切な毒性試験があれば、一番だなというように思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかはよろしいでしょうか。もしもないようでしたら、結論に行きたいと思うのですが、山添先生、どうぞ。

○山添委員

表現だけの問題で、45ページの10行目、「10%TRRを超える代謝物はトリアゾール系農薬に固有な」の「固有な」の表現がこれでいいのかどうか。間違っているとは言いませんが、一般的にわかりにくいかなど。共通するとか。

○上路専門委員

あえて入れる必要もないような気がするのですけれども、「M34及びM35であった」だけでいいと思います。

○西川座長

代謝物はM34及びM35であったということに修正したいと思います。ありがとうございました。

ほかによろしいでしょうか。ないようでしたら、これはADIの設定ではなくて、急性参照用量ですね。

まず、急性参照用量については、一般集団に対するものと妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性に対するものに分けて設定したいと思います。一般集団に対する急性参照用量につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である10 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重とし、一方、妊婦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につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である2 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した0.02 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。どうもありがとうございました。

以上でメトコナゾールの審議は終了しましたが、事務局からの連絡事項を含めて、ここまでで何かございますでしょうか。

○堀部課長補佐

評価書はほぼきれいになっておりますので、食品安全委員会のほうに上げたいと思います。

○西川座長

では、そのようにお願いいたします。

次に、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についてに移ります。事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

資料ナンバーが前後して恐縮でございますが、資料6をお願いいたします。急性参照用量に関連するタイトルで、評価書や本文のタイトルは先ほども御覧いただきましたように、今、「単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響」というような記載がありますけれども、ARfDをつけて御審議いただいている中で、例えば、臨界期暴露の影響や先ほどのように反復の影響とか、いろいろなものからつけていただくときに、この「単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響」という書き方が果たして現実に即した書き方なのかという点について、一度、幹事会に意見を聞いてみたほうがいいのかという

のが各部会から上がりました。

事務局にて事前に御意見をいただきまして、先ほど、この前の非公開の幹事会の際にも少し御議論をいただいたところでございますが、先生方の御意見といたしまして、まだ始めてそんなに事例も少ない段階で、確かに違和感があるかもしれないけれども、今すぐに変えなければいけないようなものではないよねと。急性参照用量設定に関連する毒性影響と書くのも如実にその事実を表していいかもしれないけれども、そうするとADIの設定根拠になっているほうの表の扱いはどうするかとか、少しほかにも考えたほうがいいことが出てくるので、もう少し事例を積んでから、必要があれば再度議論をしませんかということ、今の段階ではこれまでの書きぶりをそのまま続けてはいかがでしょうかというのが先生方の御意見の落ちどころだったのではないかと理解をしております。

そのような理解でよろしければ、各部会にはその旨をお伝えをした上で、引き続き何か、やはり違和感のあるような事例があれば、それをいくつか集積した上で、再度御検討をいただくということにはいかがかと思っております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

特に御意見、御質問がなければ、今の事務局の提案のとおり、この資料を各部会に返していただきたいと思えます。

次は、その他です。事務局でよろしく申し上げます。

○堀部課長補佐

まず、資料5でございます。幹事会慣例でございますので、食品安全委員会での審議等の状況につきまして、御報告をいたします。

前回7月30日の幹事会以降、国民からの意見・情報の募集につきましては、現在3剤について実施中でございます。7月の幹事会にて急性参照用量をお決めいただいたスルホキサフロルについては、急性参照用量の設定に関して再度意見募集を行っております。

また、3月の幹事会でかかりましたチアベンダゾールにつきましては、動物用医薬品専門調査会での審議も終わりました、現在パブリックコメント中。

マンデストロピンは先月の幹事会にて上げていただいたものでございます。

いずれも右側に書いてある期間中、国民の皆様からの意見・情報の募集手続を行っているところでございます。

また、リスク管理機関への通知でございますが、昨日、ダイアジノン、先生方の記憶に古いのかもしれませんが、パブリックコメントの回答を今年になってから御審議いただいたものですが、農薬と動物用医薬品の両方の調査会で審議が終わりまして、昨日答申を返ささせていただいたところでございます。

この点に関しては、事務局からは以上です。

○西川座長

ただいまの説明に対して、何かございますか。

ないようでしたら、ほかに連絡事項等がありましたら、お願いします。

○堀部課長補佐

この後のスケジュールについて申し上げたいと思います。

次回の幹事会でございますが、夏休み期間中にもものすごく詰めたスケジュールで申しわけないのですが、次回は9月11日木曜日でございます。7月30日、8月20日、9月11日と、もうそろそろいい加減にしろというお声が聞こえてきそうですすみません。

評価部会に至っても、さらに申し上げにくいことが続くのですけれども、各部会順に申し上げます。評価第一部会は、明後日8月22日金曜日でございます。評価第二部会は、9月8日月曜日でございます。評価第三部会は、来週の8月27日水曜日。評価第四部会は、一昨日部会を終えていただいたばかりでございますして、次回は9月18日木曜日でございます。

幹事会との距離がいずれも近く、大変申しわけございませんが、何とぞよろしく願いいたします。

事務局からは以上です。

○西川座長

それでは、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111回「農薬専門調査会幹事会」を閉会いたします。

大変暑い中、お集まりをいただきまして、どうもありがとうございました。