食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第114回会合議事録

1. 日時 平成26年10月8日（水） 14:00～16:09

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（デルタメトリン及びトラロメトリン、フェノチオカルブ、フルチアセットメチル）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（メソトリオン）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬（スルホキサフロル）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、長野専門委員、本間専門委員、興語専門委員、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、鈴木技術参与、進藤技術参与、海上技術参与、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 デルタメトリン及びトラロメトリン農薬評価書（案）
- 資料2 フェノチオカルブ農薬評価書（案）
- 資料3 フルチアセットメチル農薬評価書（案）
- 資料4 メソトリオン農薬評価書（案）
- 資料5-1 スルホキサフロル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5-2 スルホキサフロル農薬評価書（案）

資料6 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7 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、定刻でございますので、ただいまから、第114回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方にはお忙しい中御出席いただきまして、ありがとうございます。内閣府はクールビズを引き続き実施中でございます。御理解、御協力のほど、どうぞ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御所属いただいております専門委員の先生方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4名の委員が御出席でございます。

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いたしましたように、本日の会議につきましては公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

最初に、事務局より資料確認をお願いいたします。

○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、本日の議事次第、座席表、幹事会の専門委員の名簿。

資料1 デルタメトリン及びトラロメトリン農薬評価書（案）。

資料2 フェノチオカルブ農薬評価書（案）。

資料3 フルチアセットメチル農薬評価書（案）。

資料4 メソトリオン農薬評価書（案）。

資料5-1 スルホキサフロル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5-2 スルホキサフロル農薬評価書（案）。

資料6 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制。

資料7 食品安全委員会での審議等の状況。

これらにつきましては、近日中にホームページに掲載される予定でございます。

配布資料の不足等はございませんでしょうか。何かございましたら途中でも結構でございます、事務局までお申し付けください。

○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等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。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきまし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でした。

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、次に、農薬デルタメトリン及びトラロメトリンの食品健康影響評価についてでございます。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1に基づき説明いたします。

まず、この資料の構成について説明させていただきます。

デルタメトリンとトラロメトリンの関係なのですが、まずデルタメトリンはトラロメトリンの代謝物として生成するものということで、表紙をおめくりいただいて御覧いただけますように、最終的に総合評価という形で評価していただいております。中身といたしまして、デルタメトリン、トラロメトリン、それぞれデータパッケージがございますので、それぞれについてまず評価書(案)を作成いただいております。第一部の農薬評価書(案)がデルタメトリンとなっております。また、この冊子の後半になりますけれども、第二部といたしましてトラロメトリンの評価書(案)となっております。それぞれの評価書(案)のページですけれども、デルタメトリンは1-何ページ、トラロメトリンについては2-何ページと記載させていただいております。

まず、デルタメトリン、トラロメトリン、それぞれの評価書の内容について御説明させていただいた後で総合評価の内容について御確認いただきたいと考えております。また、トラロメトリンは抄録が提出されておりますので、その内容に基づく評価をいただいております一方で、デルタメトリンに関しましては国内では農薬登録がございませんで、主に海外評価書の情報に基づいてこの評価書(案)を作成いただいております。そ

ういった関係もございますので、今日は第二部の評価書（案）トラロメトリンのほうから先に御説明させていただきたいと思えます。

そうしましたら、評価書（案）後半になりますけれども、トラロメトリンのほうの2-3ページになります。まずこちらを御覧いただければと思えます。

審議の経緯ですけれども、2013年に適用拡大に関しまして基準値設定依頼が農水省から厚労省に対してございました。また、同年に飼料中の残留基準値設定に係る食品健康影響評価についての要請もございまして、2013年8月に食品健康影響評価について要請のあったものでございます。評価第四部会でその後、御審議いただいたものでございます。

2-7ページをお願いいたします。25行目にございまして、構造式はこのような構造で、ピレスロイド系の殺虫剤となっております。神経膜のイオン透過性を阻害して殺虫効果を示すと考えられているものでございます。この6. の構造式から臭素が取れたものがデルタメトリンとして生成するというものでございます。

2-9ページから、まず1. 動物体内運命試験を説明させていただきたいと思えます。この動物体内運命試験ですけれども、トラロメトリンを投与した試験とデルタメトリンを投与した試験が実施されております。

まず①分布になりますが、2-10ページの表2にございまして、トラロメトリン、デルタメトリン、いずれの投与でも主に脂肪に残留するという結果となっております。

4行目から②代謝の試験になりますが、尿中代謝物としましてはH、I、U、X、糞中においてはデルタメトリンが主な代謝物として認められております。

おめぐりいただきまして、2-11ページの上のほうの表の後半部分ですが、デルタメトリンに関する情報もございまして、デルタメトリンでは主な代謝物として、やはりH、I、U、Xが認められております。

2-11ページ、10行目からですが、③排泄につきましては速やかで、投与後24時間以内に70~80% TARが排泄されております。

2-12ページになりますが、a. 血中濃度推移に関しまして、血中薬物動態学的パラメータが表5にございまして、トラロメトリンと、おめぐりいただきまして、デルタメトリンにつきましてもパラメータの記載がございまして。

2-13ページになりますが、b. 吸収率、トラロメトリンでは50.9%、デルタメトリンに関しては57.2%と算出されております。

少し飛びまして、2-16ページ、2行目から、血液ですとか組織中の代謝物についても検討されてございまして、代謝物といたしましてH、I、Cなどが認められております。

続きまして、2-18ページ、2. 植物体内運命試験になります。わた、トマト、キャベツについて試験が実施されてございまして。

代謝物として、2-19ページを御覧いただければと思えますが、わたの葉では、主要代謝物としまして代謝物C、こちらがデルタメトリンとなりますが、デルタメトリン、またCR、これはデルタメトリンの異性体になりますが、Pなどが10% TRR以上認められており

ます。

一方、今のは葉の代謝物ですけれども、可食部である種子の残留放射能は非常に僅かという結果となっております。

ほかに実施されておりますトマト、キャベツでは、主要代謝物としましては、デルタメトリンが10%TRR以上認められております。

環境の試験に関しましては、2-25ページを御覧いただければと思いますが、水中運命試験の加水分解試験における推定半減期、表19にございますが、この数字について上路先生からコメントをいただいております、pH 5の半減期の数字がこれだけ大きいので確認してくださいというコメントです。

この点につきましては部会でも御確認いただいております、ほかのpHの試験結果と分解程度についてはそんなに変わらないのですけれども、分析値の値に高低差があったということで、この半減期の計算値としては差が出てしまったという点を確認いただきまして、部会ではその点を御了解いただき、このような表の記載となっているところでございます。御確認いただければと思います。

2-28ページをお願いいたします。6. 作物残留試験成績ですけれども、分析対象をデルタメトリンに変換したもの、トラロメトリンも代謝物として生成するデルタメトリンもあわせて分析するというような分析系で試験が実施されております、結果としましては、最大残留値は荒茶の1.56 mg/kgという結果でございます。

2-28ページの16行目から毒性試験になります。

薬理の結果については、表24のとおりでございます。

2-30ページに8. 急性毒性試験の結果がございまして、トラロメトリンにつきましては、表25、ラットの経口の結果がございまして、70.0~88.1という結果も出てございまして、比較的急性毒性は強い剤となっております。症状といたしましては、間代性痙攣ですとか起立不能といった症状が認められております。

また、2-32ページを御覧いただきますと、表26、代謝物Cはデルタメトリンになりますが、こちらの結果もございまして、やはりLD₅₀は比較的強い値となっております。

2-32ページ、10行目からですが、(2) 急性遅発性神経毒性試験が実施されてございまして、急性遅発性神経毒性は認められなかったという結果でございます。

眼・皮膚の刺激性は認められておりますが、皮膚感作性は陰性という結果になっております。

おめくりいただき、2-33ページから一般毒性になりますけれども、主な一般毒性の所見といたしましては、体重増加抑制、皮膚炎、神経系の症状などが認められております。

2-34ページ、9行目、亜急性の神経毒性試験が実施されておりますが、この試験条件では亜急性神経毒性は認められなかったという結果となっております。

続きまして、長期の試験がございまして、まず(1) イヌの試験がございまして、おめくりいただきまして、2-35ページ、表29に所見がございまして、このイヌの試験では、振戦で

すとか運動失調といった神経系の症状が認められておりますが、観察が1週間ごとの観察結果がまとめられているというもので、これらの症状につきましては、単回で生じたものであるというような判断には部会の御審議の中では至らなかったというものでございます。また、体重増加抑制につきましても、特に最高投与量群で顕著な体重増加抑制が認められておりますが、それに関しましては、2～3週目から増加抑制が認められたという結果も御確認いただいているところでございます。

また、2-35ページの(2)、次のページの(3)のラット又はマウスの併合試験ですけれども、こちらがADIの設定根拠になった試験でございます。

2-36ページから12. 生殖発生毒性試験です。

(1) 2世代繁殖試験に関しましては、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

続きまして、2-37ページを御覧いただきますと、ラット、ウサギの発生毒性試験がございしますが、いずれも催奇形性は認められなかったという結果です。

遺伝毒性に関しましては、2-39ページ、表33に結果がございしますが、*in vitro*の遺伝子突然変異試験で非常に高用量で強い細胞毒性を示した濃度においてのみ陽性反応ということで、結果といたしましては全て陰性という御判断をいただいております。

また、2-39ページ、表34ですが、こちらはデルタメトリンの結果でございまして、全て陰性という結果でございます。

Ⅲ. 食品健康影響評価ですが、ADIにつきましては、2-43ページから各試験における無毒性量がございしますが、このうち2-45ページを御覧いただきますと、マウス、ラットの長期の併合試験の結果に基づきADIを設定されてございます。

また、2-46ページを御覧いただきますと、トラロメトリンに関しまして、単回経口投与等により生ずる可能性のある影響としましては、急性毒性試験の結果でこのような所見が認められておりますが、マウスの②を除きますと、いずれも一番下の用量から影響が認められておまして、単回経口投与により生ずるエンドポイントとしては、ARfDの設定根拠として適切なエンドポイントとして特に該当するものはないという御判断をいただいております。

これに関しまして、2-42ページ、吉田先生からコメントをいただいております。デルタメトリン同様、ピレスロイド系の農薬で神経毒性が特徴的ということで、イヌの1年の神経症状あるいは体重増加抑制が初期からあった場合、それらをエンドポイントにはできなかつたのでしょうかという御質問がございします。

先ほど試験のところで御説明させていただきましたとおり、いずれも投与初期からの影響とは判断されなかつたというものでございます。

また、このトラロメトリンで認められた急性毒性で所見が認められてございますが、いずれもLOAELというものがあつまして、このトラロメトリンだけでは適切な急性参照用量の値を導くことは難しいのではないかと御議論いただきまして、今これから御説明させて

いただきますデルタメトリンのほうと総合的に評価いただくということで、第四部会のほうでは評価いただいたものでございます。

引き続き、デルタメトリンのほうを説明します。

○西川座長

ここで一旦切って議論をしたいと思います。ありがとうございました。

コメントは2つついておりまして、まず最初が、2-25ページに上路先生から、表19のpH 5の値、推定半減期の数値ですが、ちょっと大き過ぎるのではないかというコメントが出ておりまして、事務局から、これは議論した結果として数値に相違はないという結論を得ているのですが、上路先生、いかがですか。

○上路専門委員

私は、表18のpH 4~9のトラロメトリンの残留放射能を見ていった場合に、それほどpH 4とpH 5で1桁も違うような半減期になるとは思えませんでした。もとのデータもありませんから、この数字から、これは94.1ではないのと思ったのですけれども、今、抄録を見ましたら、やはり事務局の回答に相当する部分が記載されていたので、この部分について、部会のほうでもそういうことで了承が得られたと思いますので、それでいいかなと。でも、納得できるような計算結果ではございません。

○西川座長

御納得はいただけないようですけれども、これ以上追求は難しいと思いますので、この記載のままとしたいと思います。ありがとうございました。

もう一つが、2-42に吉田先生から、急性参照用量のエンドポイントとして、イヌの1年間の試験における神経症状とか体重増加抑制について議論があったかというコメントが出ておりますが、それに対しては事務局から説明のあったとおりです。

吉田先生、何かございますか。

○吉田専門委員

両剤ともよく似た毒性プロファイルなものですから、神経症状もあるし、これはここでもとりあえずはつけてもいいのかな、そして、つけた上で総合的に2つを比較するというのいいのではないかなと思ったので、1点、事務局にお伺いしたい。よくわからなかったのが、低用量で云々というのはどういうことなのでしょう。低用量で認められても、それは別に構わないですね。

○横山課長補佐

すみません、私のほうの説明が十分でなかったかもしれません。

御説明申し上げたのは、2-46ページの表を御覧いただきますと、一番下の投与量でも所見がいろいろ認められておりまして、ここから考えて、例えば安全係数として10倍ぐらい考えればきっと大丈夫であろうという御議論はいただいたのですけれども、ここからきちんと適切なエンドポイントを導くのは難しいかなという御議論はいただいたところでございます。

一方、デルタメトリンのほうのエンドポイントの数字と比較して考えますと、デルタメトリンのほうで1というNOAELがとれていましたので、そちらで総合評価というように御判断いただいたところでございます。

○吉田専門委員

これは溶媒による差ということでもないのでですか。デルタメトリンは溶媒によってかなり毒性の出方が違うようではございますけれども、トラロメトリンでも、例えばコーンオイルだと強く出て、例えば。

○西川座長

御質問の内容は、イヌの1年間の試験で見られた所見を急性参照用量のエンドポイントとするかどうかについて、第四部会では議論の結果、それはできないという結論に至ったわけです。

○吉田専門委員

それであればいいです。

○長野専門委員

追加でいいですか。今の低いというのは、単回投与の各試験での最低用量でも出たという意味合いです。したがって、そこからは正しい無毒性量は出なかったという意味合いでの低い用量です。

○吉田専門委員

なるほど、LOAELだったということですね。

○西川座長

よろしいですか。

ほかにトラロメトリンについて何か御質問、御意見等がございましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、デルタメトリンについて説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、先ほどの資料1の前のほうに戻っていただきまして、第一部のデルタメトリンのほうをお願いいたします。

本剤につきましても、1-4ページに経緯がございますが、トラロメトリンと同様に、厚生労働大臣から評価要請があったものでございます。

1-8ページを御覧いただきますと、6. のとおりの構造式となっております。

1. 動物体内運命試験ですけれども、まず1-10ページ、(1) ラットの試験になります。

この試験につきまして、おめくりいただきまして、1-11ページに永田先生からコメントをいただいております。まず、1-11ページの1~8行目でございます代謝経路についての記載を修正いただいております。硫酸抱合体なのですけれども、もとの案ですと、カルボン酸に対しても抱合反応を起こすような記載になってございましたが、実際、硫酸抱合体につきましては、-OH基その他については抱合反応を起こすのだけれども、カルボン酸

については抱合しないということで、その点がわかりやすくなるような記載に御修正いただいたところでございます。

もう一つ、1-11ページの10行目からのコメントですけれども、薬物動態学的パラメータがありませんという御指摘で、論点整理ペーパーにはあるので記載してはどうかという御意見なのですけれども、デルタメトリンのパラメータの記載につきましては、この動態の本体部分には記載してございませんが、1-40ページ、Ⅲ．食品健康影響評価のところに取りまとめてございまして、こちらのデータというのが、先ほど御説明させていただきましたトラロメトリンと同時に試験をされたデータの数字をこちらに参照させていただいております。10行目に、参照13ということで、トラロメトリンのほうの評価書に記載がある旨をここで明記させていただいておりますので、記載させていただいているところでございます。

ラットのデルタメトリンに関する評価書から取り出した試験成績につきましては、このデルタメトリンの評価書のほうに記載してございまして、内容につきましては、少し御紹介いたしますと、1-11ページで代謝物について記載がございましてすけれども、尿中の代謝物としては代謝物Uなどが認められております。

また、マウスの情報もございまして、1-12ページ、(3) マウスでは、ラットと同様の分布ですとか代謝経路を示すといった説明がされてございます。

また、ウシ、次のページにニワトリのデータもございまして、代謝物H、代謝物Pが10%TRR以上認められております。

2. 植物体内運命試験ですけれども、1-14ページからございます。

上路先生から、このページで2カ所、文章の修正をいただいております。

また、植物体内運命試験の結果でございまして、わたと、おめぐりいただきますと、とうもろこし、りんご、トマトで試験が実施されております。いずれもデルタメトリンを投与した場合の主要代謝物としましては、未変化のデルタメトリンのほか、異性体としてCT、CRといったものが認められております。

環境中のデータに関しまして、1-19ページを御覧いただきますと、9行目、文章を適切に御修正いただいております。

1-21ページの文章につきましても、8行目、*cis-trans*という表記ですけれども、斜体になっていなかったものについて、斜体にするといった修正をいただいております。

1-21ページの31行目から(1) 作物残留試験になります。可食部における最大残留値ですけれども、やはり茶葉における7.8 mg/kgとなっております。

畜産物の残留試験も実施されてございまして、子豚、ブロイラー、採卵鶏、ウシ、ブタ、ニワトリについて試験が実施されております。主に脂肪に検出されてございまして、最大残留値としましては0.6 µg/gという結果でございまして。

1-24ページから毒性試験です。

まず、8. 急性毒性試験で、結果は表14のとおりでございまして。症状としましては、や

はり運動協調障害ですとか痙攣などが認められております。

1-25ページをお願いいたします。(2) 急性神経毒性試験がございまして、19行目から御覧いただきますと、流涎ですとか被毛の汚れ、可動性の低下などが認められてございまして、これを根拠にNOAELが5 mg/kg 体重とされております。

(4) 急性遅発性神経毒性試験<参考資料>がございまして、急性遅発性神経毒性は認められなかったという結果でございまして。

1-26ページの16行目から、刺激性につきましては認められておりません。また、皮膚感作性も陰性という結果でございました。

22行目から一般毒性になりますけれども、主な毒性としまして、やはり体重増加抑制、神経系への影響を挙げていただいております。

1-28ページの28行目から(6) 13週間亜急性毒性試験(イヌ)①ですけれども、こちらがARfDの設定根拠となった試験となります。

おめぐりいただいて、1-29ページになります。7行目からの記載にございまして、投与4~7時間後に瞳孔拡張が認められてございまして。無毒性量につきましては、雌雄とも1 mg/kg 体重/日となっております。この値を急性参照用量の値として採用していただいております。

1-29ページから、亜急性の神経毒性試験が実施されてございまして、1-30ページの12行目からございまして、歩行障害などが認められております。

1-31ページから長期の試験がございまして、(1) のイヌの試験、(2) のイヌの試験、その次の(3) の試験、これらがADIの設定根拠となっております。

腫瘍性病変につきましては、1-31ページの33行目からございまして、精巣間細胞腺腫の発生頻度が増加しておりますが、海外の評価において背景データの範囲内であるという判断がされてございまして、こちらの判断は妥当と評価していただいております。

また、1-32ページからございまして(5) の試験、こちらは2用量の試験ということで参考資料とされておりますが、おめぐりいただきまして、こちらの試験では、腫瘍性病変として甲状腺腺腫の発生頻度が増加しておりますが、用量相関性がないということ、ほかの試験との再現性が認められないということで、JMPRの判断である再現性の結果が得られなかったという結論について、この判断が支持されております。

1-34ページから12. 生殖発生毒性試験です。まず、繁殖毒性試験ですけれども、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございまして。

1-35ページから、ラット、マウス、ウサギで発生毒性試験がございまして、いずれも催奇形性は認められなかったという結果でございまして。

1-36ページの27行目から(8) 発達神経毒性試験(ラット)①が実施されております。結果は、次のページを御覧いただきますと、発達神経毒性は認められなかったというまとめでございまして。

また、1-37ページ、13. 遺伝毒性試験でございまして。こちらは、結果について表22の

とおりまとめてございます。表22の中で、*in vitro*のヒト培養リンパ球細胞を用いた染色体異常試験、*in vivo*ではマウスの骨髄細胞を用いた染色体異常試験、腹腔内投与のものと、次のページですが、姉妹染色分体交換試験で陽性の結果が認められてございます。

これにつきまして、本間先生からコメントいただいております、この陽性の特に *in vivo*の信頼性についてはいかがでしょうかという意見をいただいております。

これに関しましては、1-37~38ページの【事務局より】に少し御説明を記載してございますが、本剤の評価書につきましては、海外評価書の情報から得られた情報を記載しておりますので、もともと投与量などに関する情報についてはそんなに詳しい情報が得られていないというものです。また、先ほど陽性が認められた3試験につきましては、EMEAの海外評価書からの記載で、EMEAの中でも文献情報として扱われている情報でございました。情報がやはり非常に少ないということで、これらの試験の扱いについては部会のほうでも御議論いただいたのですけれども、EMEAでこれらの情報も評価書に載せているということ、あと結論としましては、やはり *in vivo*のほかの試験で陰性が認められていて、問題がないという結論ではあったのですけれども、評価の中に使われていることなどを考慮いただきまして、評価書には載せるという御判断をいただきました。

また、これら陽性が出た試験につきましては、1-37ページの26行目~29ページにございますとおり、問題なかったとする旨、その理由について考察を評価書に記載していただくという評価をいただいております。また、腹腔内の試験につきましては、詳細な情報はわからないものの、腹腔内の投与で163 mg/kg 体重まで投与がされているので、非常に高用量での陽性ということで、特に問題ないのではないかと議論もいただいたところでございます。

1-39ページですけれども、(1) 28日間免疫毒性試験が実施されておまして、胸腺、副腎の比重量の減少ですとか、SRBC-免疫ラットにおいて免疫亢進活性が認められるという結果が得られております。

Ⅲ. 食品健康影響評価ですけれども、ADIに関しましては、1-42ページから無毒性量等のまとめがございまして、1-48ページにございますとおり、イヌとラットの長期の試験からADIを設定いただいております。

また、急性参照用量につきましては、1-49ページのとおり、ラットの急性神経毒性試験とイヌの亜急性試験で得られた所見をエンドポイントとして挙げていただきまして、そのうちイヌの瞳孔拡張を根拠にARfDを設定いただいております。

暴露評価対象物質につきましては、デルタメトリンとそれらの異性体の含量と評価いただいております。

デルタメトリンにつきましては以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、コメントいただいたところを中心に議論していきたいと思っております。

まず、1-11ページに永田先生から9行目と10行目に2つコメントが出ております。最初のコメントにつきましては、及び硫酸抱合体を削除するということですが、永田先生、何かございますか。今日はお休みですか。失礼しました。

事務局から説明がありましたように、これについては永田先生のコメントどおりに修正したということです。

10行目につきましては、デルタメトリンに関する薬物動態学的パラメータがないということですが、デルタメトリンというのはトラロメトリンの代謝物でありますので、トラロメトリンの評価書を参照してその薬物動態学的パラメータについては記載したということです。

これについては永田先生の御了解をいただいているのでしたか。

○横山課長補佐

すみません、現時点で御確認いただいておりますので、確認させていただきます。

○西川座長

よろしく申し上げます。

それから、植物体内運命試験については、主に記載整備かと思いますが、上路先生からコメントをいただいております。いずれも適切かと思いますが、上路先生、何かございますか。

○上路専門委員

結構です。指摘のとおり直していただきましたから。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、環境についても1-19ページに微修正をいただいております。

1-21ページについても、イタリックに修正というコメントが出ております。これは全く問題ないかと思えます。

少し飛びまして、1-37ページ、遺伝毒性試験について、本間先生から、表22で陽性となった3つの試験の、要するに信頼性については問題ないかというコメントが出ておまして、これは文献情報から引用したものであって、陽性であるから記載したという議論が部会ではありました。

本間先生、御意見を申し上げます。

○本間専門委員

データをここに記載するということでは特に異論はありません。ただ、私が問題にしているのは、この網かけ部分のロジックがちょっとおかしいのではないかと思います。評価書評価の中で議論できないものをわざわざ議論する必要はないので、あまりディスカッションしないほうがいいのではないかと思います。ロジックはおかしいですから。

私の案では、例えば、「しかしながら」の後に、しかしながら、類似の構造を持つトラロメトリンには遺伝毒性が認められていないということから、総合的に考えて、デルタメト

リ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たというのがいいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

1-37ページの26~29行目の文章を修正するという御意見です。1つ疑問に思いますのは、トラロメトリンで遺伝毒性がないから、文献情報とはいえ、陽性となった遺伝毒性の成績をある意味無視するという考えになるのですか。

○本間専門委員

評価書評価ですから、詳しく議論できないのだったら、そういったやり方もあるのではないかと思います。カテゴリアプローチとかそういったようなものですが、もし考察するのだったらそれが一番適切ではないかと思ったということです。

○西川座長

もったいな御意見だと思いますけれども、今日御欠席の林先生は、本間先生の判断に委ねるということですね。試験の詳細がわからないようなものは、確かに最初から記載しないという考えもありますし、陽性であるから記載した上で何らかの、生体にとって問題となる遺伝毒性はないという結論を導くか、どちらかかと思うのですが、とりあえず今、本間先生が御指摘になった修正案を林先生にも見ていただいて、それでお2人が同じ意見であれば修正したいと思います。ありがとうございます。

今の点について何かございますか。

ないようですので、一応そのように進めたいと思います。

あとほかにはコメントが出ておりませんので、このデルタメトリンにつきましても、ADI及び急性参照用量については、先ほど事務局から説明していただいたとおりの数値を設定したいと思います。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す。

それでは、総合評価について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、資料1、1ページおめくりいただきまして、iiページになります。「総合評価」として、まず考え方、3行目からございますけれども、デルタメトリンは、トラロメトリンの分解により生成する化合物である。それぞれ独立した毒性試験があるので、個別に評価した上で総合評価を実施したという旨を記載してございます。

要約については、それぞれの評価の内容から抜粋してございます。

おめくりいただいて、iiiページ、(3) 総合評価となります。この部分にADI、ARfDと暴

露評価対象物質の記載がございまして、まず16行目からですけれども、両者の総合的な評価として、ADIについては毒性のより強くあらわれるトラロメトリンに基づく評価の結果ということで、数字としましては、0.0075 mg/kg 体重/日をデルタメトリンとトラロメトリンのグループADIとさせていただきます。

また、ARfDですけれども、トラロメトリ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ついては適切なエンドポイントがなく、仮にマウスを用いた急性毒性試験における最小作用量である27.4 mg/kg体重に所見の重篤度を考慮して安全係数10を適用したとしてもデルタメトリンのARfDを下回ることがないと考えられるため、デルタメトリンのイヌを用いた亜急性毒性試験に基づく評価を適用するのが妥当と判断されておりまして、数字といたしましては、デルタメトリンの値の0.01 mg/kg 体重をグループのARfDと設定させていただきます。

暴露評価対象物質につきましては、デルタメトリンの異性体の含量とトラロメトリンと設定させていただきます。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

デルタメトリンとトラロメトリンをあわせた総合評価として、今、説明していただいた内容でまとめたいと思いますが、何か御意見、御質問等がございましたら、お願いいたします。

ないようですので、それでは、本日の審議を踏まえまして、デルタメトリン及びトラロメトリンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、トラロメトリンで設定したラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験及びマウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.75 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0075 mg/kg 体重/日とし、急性参照用量（ARfD）につきましては、デルタメトリンで設定したイヌを用いた13週間亜急性毒性試験①の無毒性量である1 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg 体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果といたします。

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

以上でデルタメトリン及びトラロメトリン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。

○横山課長補佐

それでは、林先生と永田先生に御確認いただく点につきまして、御確認させていただきまして、特段問題ないようでしたら、そのまま動物用医薬品にリレーさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

そのように進めてください。

それでは、農薬フェノチオカルブ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。

審議の経緯につきましては、3ページにまとめさせていただいております。本剤につきましては、暫定基準に基づく評価依頼が2010年に行われたものでございます。2013年、2014年と第四部会で2回の御審議をいただきまして、本日、幹事に御報告させていただくものでございます。

対象農薬の概要につきましては、7ページにまとめられております。構造式は23行目、6.に記載されているようなもので、チオカーバメート系の殺ダニ剤でございます。生体内で変化したスルホキシドが酵素等をカルバモイル化し、種々の代謝経路を阻害すると考えられているものでございます。

II. 安全性に係る試験の概要は8ページからです。

1. 動物体内運命試験につきましては、8ページ、11行目から記載されております。薬物動態学的パラメータは、22行目、表1に記載されているとおりです。

b. 吸収率につきましては、この試験におきましては89.6～93.9%、また、もう一本試験が行われておりまして、少し飛びますが、11ページに(2)ラット②という試験がございますが、こちらの17行目からb. 吸収率がございまして、こちらでは69.0%と算出されております。食品健康影響評価のほうには、こちらの2本の数字をまとめまして、69.0～93.9%と記載させていただいたところでございます。

お戻りいただきまして、8ページ、29行目から②分布でございます。残留放射能濃度につきましては、表2、9ページにまとめさせていただいております。T_{max}付近におきましては、雌雄ともに胃腸管、肝臓、腎臓で高い残留放射能濃度を示しては、その後、主要臓器組織中の放射能は経時的に減少して、蓄積性を示唆する所見は認められなかったとされております。

9ページ、7行目から③代謝のデータでございます。尿中、糞中、胆汁中における主要代謝物としてはO、F、H、I等が認められたという結果になっております。

10ページ、4行目、④排泄でのデータでございます。尿、糞中排泄率は、表4にまとめたとおりでございます。尿、糞中への排泄は雌雄とも速やかで、主に尿中に排泄されたという結果でございました。

ただ、10ページ、15行目からb. 胆汁中排泄の試験結果がございますが、胆汁にそこそこの割合で出ていることを考えれば、フェノチオカルブは腸肝循環されて最終的に尿中に出るのが排泄経路ではないかと考えられます。

11ページ、先ほど御紹介しましたように、もう一本、動物体内運命試験がございます。

また、13ページ、15行目には、(3)ラット③といたしまして、長期試験における2年間

の投与後のと体のフェノチオカルブの残留濃度の分析の結果、さらに、13ページ、24行目には、肝酵素による *in vitro* での代謝試験の結果がございました。先ほど御紹介した試験と比べまして、特に異なるような結果を示すものではないと思います。

2. 植物体内運命試験につきましては、14ページ、4行目からです。5行目からの(1)なつみかんの試験は、放射能分布をオートラジオグラフィーで分析した試験結果ということで、分布の状況だけでございます。

13行目からの(2)みかんの試験が細かく分析されたものでございますけれども、15ページの表14にあります、主な代謝物としまして、可食部としては果実、果皮と果肉と両方になりますけれども、果皮においてフェノチオカルブが主な残留物でございまして、10%TRRを超えるような代謝物は認められておりません。また、果肉中でも代謝物Fが2.1%TRRと微量に検出されたのみという結果でございます。

環境中試験に関しましては特段のコメントはございませんので、18ページに飛んでいただけだと思います。18ページ、18行目から6. 作物等残留試験です。

まず、19行目から(1)作物残留試験の結果がございしますが、フェノチオカルブと代謝物B、D、Iを分析対象化合物として分析がなされ、結果は23～24行目にそれぞれ示されているとおりでございます。

19ページ、5行目から(3)家畜残留試験の結果がございします。子牛の試験におきまして、肝臓と脂肪組織中からはフェノチオカルブと代謝物D、E、Lが検出されており、さらに、代謝物Eについては他の臓器からも検出されたという結果でございました。また、乳汁中ではございますが、こちらでも代謝物Eがごく僅かに検出されたという結果が示されております。

20ページ、7行目から7. 一般薬理試験の結果でございします。結果は表20に示されているとおりでございます。

22ページ、4行目から8. 急性毒性試験の結果でございしますが、表21、一番上を御覧いただきますと、ラットのLD₅₀は雄で1,150、雌で1,200ということでございます。こちらで観察された症状につきましては、右のほうに記載されているとおりでございます。

また、代謝物、原体混在物の急性経口毒性試験の結果は、23ページ、6行目、表22に示されているとおりでございます。

24ページ、2行目から(2)急性遅発性神経毒性試験が行われましたが、急性遅発性神経毒性は認められておりません。

15行目から刺激性、感作性でございしますが、いずれも陰性という結果でございました。

亜急性毒性試験は24ページの21行目から、また、慢性毒性試験につきましては28ページの15行目からに、それぞれまとめられております。

本剤の一般毒性における主なプロファイルとしましては、肝臓の肝門脈枝の内臓肥厚等、あるいは貧血のような症状が認められております。

27ページに飛んでいただきまして、27ページ、15行目に(5)90日間亜急性神経毒性試

験（ラット）の結果がございますが、こちらでは亜急性神経毒性は認められなかったという結果でございました。

28ページ、16行目からの（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）が本剤のADIの設定根拠となった試験でございます。

29ページ、表31にございますけれども、3 mg/kg 体重/日以上投与群の雄で体重減少等が認められておりまして、無毒性量は雄で1.5 mg/kg 体重/日とされています。

29ページ、11行目からラットの併合試験、30ページ、9行目からマウスの併合試験の結果がございますが、いずれも発がん性は認められておりません。

31ページに飛びまして、12. 生殖発生毒性試験結果でございます。

15行目から（1）2世代繁殖試験（ラット）の結果でございますが、所見といたしましては、33ページ、表37にまとめられているところでございます。こちらの親P世代の800 ppm投与群における体重増加抑制、摂餌量減少、着床率低下につきまして、単回投与等による影響が否定できないということで、こちらがARfDの設定根拠となっているものでございます。

一方で、親F₁世代の200 ppm以上にも着床率の低下という所見があるのですが、これは検体を継続的に投与された結果と判断され、200 ppmはARfDの設定根拠のためのLOAELとはなっていないと整理されているところでございます。

結果といたしまして、着床率の低下等が認められておりますので、繁殖能に対する無毒性量は設定されているということでございます。

33ページ、5行目に参りまして、（2）発生毒性試験（ラット）でございます。結果は34ページ、表38に認められております。外表奇形（脳瘤、胸壁破裂、腹壁破裂）等が認められたという結果でございました。

一方、ウサギにおきましては、催奇形性はなしという判断がなされております。

34ページ、14行目から13. 遺伝毒性試験の結果でございます。試験結果につきましては、35ページ、表39に記載されているとおりでございます。*in vitro*のチャイニーズハムスターの卵巣由来細胞を用いた染色体異常試験における+S9と*in vivo*の小核試験において陽性の結果が得られております。

これにつきまして、34ページ、18行目後段からになります。具体的には20行目からですが、まず、*in vitro*での染色体異常については、染色体構造異常の誘発が認められているのですけれども、細胞毒性による非特異的な反応のみならず、代謝活性化存在下における*in vitro*特異的な反応でもあると推察されたということ。それから、小核試験の小核の誘発についてなのですが、こちらは低体温が確認されておりまして、低体温に起因する蓋然性が認められたことから、これには閾値が存在すると考えられたとされております。

したがって、これらのことを総合的に判断し、フェノチオカルブのADI、ARfDの設定は可能であると判断したとされております。

35ページの5行目からは、代謝物、原体混在物に関するAmes試験の結果でございますが、

全て陰性という結果でございました。

36ページから14. その他の試験として、こちらは肝内門脈枝の内膜肥厚に関しまして、いろいろな試験が実施されております。まず、ラットにおいてですけれども、肥厚内幕の組織性状が検討された結果、膠原線維の増殖が主体であったということ。

また、回復性を見たところ、回復の傾向が認められたということ。

さらに、37ページの8行目では、系統別、3系統のラットを用いた発生頻度が検討され、Fischerラットで最も高いということが結果として得られている。

さらに、37ページ、23行目以降でございしますが、生体機能に及ぼす影響として、内膜肥厚が循環器系に及ぼす影響がないということ。

イヌにおいては、38ページ、6行目にありますが、肝内門脈枝に異常がなかった。

ラットにつきまして、18行目から、抗動脈硬化剤エラスチームとの同時投与によって、この症状の明確な軽減効果はなかったということがまとめられております。

40ページ、III. 食品健康影響評価でございします。暴露評価対象物質でございしますが、25～26行目にありますが、フェノチオカルブ、親化合物のみと設定されております。

ADIにつきましては、先ほど御紹介いたしましたイヌの試験から、ARfDにつきましては、ラットの繁殖試験から、それぞれ設定されているところでございします。

41ページの6行目、納屋先生からのコメントがございしますが、先ほど申し上げたように、単回投与の影響と判断された所見は体重増加抑制、摂餌量減少、着床率低下、これらが単回での影響が否定できないということで判断されたものでございします。

御説明は以上でございします。

○西川座長

ありがとうございます。

あまりコメントはついていなかったのですが。

○堀部課長補佐

いただいているのは納屋先生の最後の1点だけでございします。

○西川座長

最後の1個ですか。わかりました。

41ページの6行目からのボックスに、急性参照用量について、ラットの繁殖試験に関してコメントが出ておりました。

納屋先生、説明をお願いいたします。

○納屋副座長

比較的長い投与期間の試験を急性参照用量の根拠とされましたので、どのような毒性所見をもってその根拠とされたのかなということをお尋ねしたかったということです。お答えとして、体重増加抑制と摂餌量というのがポイントだと上がっておりましたので、納得いたしました。着床率についても、単回投与で起こらないとは言い切れませんが、つぶやきだから結構です。

質問は以上です。

なお、評価については全然問題なく適切に行われていると思うのですが、1点ちょっと気になったので、つぶやきをさせていただきます。34ページの(3)発生毒性試験(ウサギ)です。これは最高用量100 mg/kg 体重/日というところでやっていて、親動物にも胎児にも影響が出ておりません。それは、ガイドラインからいいますと、最高用量が適切だったのかというような御指摘を受ける可能性がございます。

抄録を拝見いたしましたところ、この本試験に先立って予備試験が行われていて、ちょっと御紹介いたしますね。抄録の184ページなのですけれども、ここに予備試験の結果が紹介されています。その予備試験というのが、最高が295 mg/kgまで行われている。その下が109 mgという用量で行われています。295 mgという用量は全例が死亡してしまったと、あまりにもこれは高過ぎる用量であるということがわかります。それから、109 mgというところでは、母動物に体重増加抑制ですとか摂餌量の減少、胎児体重の減少が起こっているということが書かれてございますので、100 mgが本試験としての上限であるということは理解できるのです。ただ、このままだけだと理解できないので、どこかに予備試験の成績を紹介した上で本試験の最高用量が決まったのだということがわかるような追加の説明があったほうがいいかなということで申し上げました。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、脚注か何かにその旨を記載するというのは、納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

それで結構です。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

○堀部課長補佐

脚注に、予備試験において109 mg/kg 体重/日で妊娠動物の体重増加抑制、摂餌量減少、胎児の体重減少が認められたので、本試験の最高用量は100 mgと設定されたというように記載することでいかがでしょうか。

○納屋副座長

結構です。

○西川座長

それでは、そのようにお願いいたします。

その他、この剤全体を通して何かございますか。

まず本間先生。

○本間専門委員

遺伝毒性ですけれども、これは*in vivo*の小核試験で用量依存性の小核の誘発が認められています。評価書では、これは低体温による影響ということを言い切っていますけれども、

これは特にどういった議論をされたのか知りたいのです。

○堀部課長補佐

部会の審議の際にも、この部分について要求事項が出されまして、こちらでは、予備試験の体温低下を示した個体数等が示された結果として、この小核の誘発が低体温によるものであるとエキスパートジャッジされたものというのが議論の経緯だったと記憶しております。

○本間専門委員

それはあくまで推測ですね。特に小核の誘発は用量依存性がありますので、簡単に低体温による遺伝毒性とは関係ない影響と言い切っているのかということがちょっと私には理解できないのと、その前の染色体異常試験に関しても、抄録の194ページです。細胞毒性の影響とか、あとは代謝活性化による非特異的な影響と言っていますが、代謝活性化で染色体異常が起きて、非代謝活性化では起きないというのはよくあることであって、特にこの染色体の誘発も、必ずしも細胞毒性が高いところでは限りませんし、しかも、用量相関性がありますので、これは総合的に考えて、この剤は染色体異常誘発性を持つと考えるのが私は一番妥当だと思うのです。

○西川座長

部会の座長をしていますけれども、追加資料を要求した上でお2人の専門家がこれでよいという御判断をしたのです。したがって、本間先生がそれは納得できないというのであれば、部会に差し戻さざるを得ないと思いますけれども。

○本間専門委員

もともとこの剤は発がん性がないので、遺伝毒性の有無というのは特に大きな問題ではないと思っているのです。ただ、評価として正しい評価をしているかというのは、遺伝毒性をやっている者としてはちょっと引っかかるもので、最終的な評価には全く影響を与えないと思います。

○西川座長

染色体異常誘発性は否定できないということですね。それで、発がん性試験で発がん性はないということを総合的に考えて、生体にとって問題となる影響はないと。

○本間専門委員

問題とするならば、遺伝毒性は認められたけれども、発がん性はないことから、発がん性とは関係のない遺伝毒性とかという表現にしても悪くはないのではないかと思います。

○西川座長

確か、そういう議論もあったと思うのです。発がん性はないから大丈夫ではないかという議論もありましたね。したがって、そこをやはり踏まえて議論しないと結論に至るのは難しいという御意見ですので、最終的な結論には影響しないけれども、この遺伝毒性の成績に対する考え方は少し納得いかないということですので、今の議論を文章にして修正を加えたいと思います。

できれば本間先生に追加の文章を御提案いただくのがいいかと思しますので、まだ少し時間がありますので、もう少し時間をとって文章を固めていただければと思います。ありがとうございました。

あとは吉田先生ですか。

○吉田専門委員

これはあくまで私の先ほどの納屋先生の御意見を伺っているのRecommendationなのですが、45ページの表46の今回のARfDのエンドポイントが雌雄の体重増加抑制と摂餌量の低下であるのだとするならば、着床率の低下は絶対起きないわけではないけれども非常にまれだということなのであれば、むしろこの着床率低下を削除されたらどうかなという1点、これは私のRecommendationです。

もう一つは、これは単なるミスタイプだと思うのですが、43ページの表ですけれども、ここの2世代繁殖試験で繁殖能に対する影響は認められない、抄録ではそう書いてあったということですね。

○堀部課長補佐

そうです。

○吉田専門委員

わかりました。

では、1点、ここのRecommendationです。

○西川座長

ありがとうございます。

45ページの表46のラットの2つ目の試験、2世代繁殖試験における着床率の低下は単回投与の影響とするのは少し不適切ではないかということで、確か、これは結構強く主張された専門家の方がいらっしゃるのですよ。ここの部分の着床率低下は単回投与の影響を否定できないとはっきり主張されたので、ここに残っているのです。ですので、あえて削除しなくてもという気がしますが、いかがですか。

○吉田専門委員

結局、何がエンドポイントかということ、一般毒性と繁殖毒性の両方ということになってしまうので、むしろ一般毒性ということでもいいかと思った、これもつぶやきです。もしこれがエキスパートジャッジであれば、残されるということで異論はありません。

○西川座長

最大限部会の判断を尊重いただくということで、着床率低下はそのまま残すということにしたいと思います。どうもありがとうございます。

ほかに何かございますか。遺伝毒性試験の修正案については、今、考えていただいているところですが、最終結論に影響するものではありませんので、もしほかに御意見、コメント等がないようでしたら、結論に行きたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

それでは、本日の審議を踏まえ、フェノチオカルブの一日摂取許容量 (ADI) につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である1.5 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.015 mg/kg 体重/日と設定し、急性参照用量 (ARfD) につきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量である13 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した0.13 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えます。

以上でフェノチオカルブの審議は終了しましたが、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

事務局は特にございません。

○西川座長

それでは、次に移りたいと思えます。

農薬フルチアセットメチ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いたします。

○堀部課長補佐

それでは、資料3をお願いいたします。

審議の経緯につきましては、3ページにまとめられているとおりでございます。本剤につきましても、暫定基準の評価につきまして、厚生労働大臣から評価要請があったもので、昨年、評価第三部会で御審議いただきまして、本日、幹事会で報告させていただくものでございます。

7ページをお願いいたします。Ⅰ. 評価対象農薬の概要がまとめられております。

構造式は、7ページ、32行目にあるようなイソウラゾール系の除草剤でございます。葉緑体中のクロロフィル生合成経路における酵素の働きを抑制することにより除草効果を示すと考えられております。

Ⅱ. 安全性に係る試験の概要は9ページからでございます。

1. 動物体内運命試験は12行目から記載されております。まず、薬物動態学的パラメータにつきましては、表1にまとめられているとおりでございます。

b. 吸収率でございますが、雄で少なくとも55.9%、雌で62.2%という結果でございました。

10ページ、2行目から②分布でございます。まず T_{max} 付近ですけれども、肝臓中、腎臓、腸間膜リンパ節、消化管で高い傾向がありましたけれども、投与168時間後のデータを御覧いただければと思えますが、速やかに減少するというところで、特定の臓器、組織への蓄積は認められなかったとされております。

また、10ページ、18行目からは、排泄試験で採取された投与168時間後の主要臓器についての分析もなされたということで、結果は11ページの表3にまとめられているとおりでございます。

11ページ、5行目から③代謝の試験でございます。こちらの試験におきましては、主な代謝物としてはM-6、M-9が認められておりまして、そのほか表4に記載されておりますさまざまな代謝物が認められたという結果になっております。

12ページの18行目から④排泄の試験でございます。こちらでは25行目以降に記載されておりますが、いずれの投与群でも排泄は速やかで、投与後48時間で尿、糞中に80%以上が排泄されておりまして、排泄経路としましては、雄では主に糞中、雌では尿、糞中に同程度の排泄という結果になっております。

14ページにヤギの試験の結果がでございます。組織で未変化のフルチアセットメチルは認められておりません。試料中の代謝物については15ページの1行目から表8にまとめられておりますが、可食部、乳汁中では主な代謝物としては、M-6が肝臓、筋肉、脂肪、乳汁中で認められ、また、M-9が腎臓中で認められており、いずれも10%TRRを超える代謝物となっております。これらの代謝物はラットと共通のものでございます。

15ページ、6行目から、ニワトリの試験結果がでございます。こちらでは、未変化のフルチアセットメチルは全卵と腹腔内脂肪で認められております。また、代謝物としてはM-6が10%TRRを超えて認められたということでございました。

16ページ、2. 植物体内運命試験でございます。本剤につきましては、とうもろこしで代謝試験が行われております。試料中代謝物につきましては、17ページ、表11にまとめられております。有機溶媒中の主な成分としては、未変化のフルチアセットメチルのほか、代謝物のM-5とM-8が10%TRRを超えて認められております。

すみません、ちょっと飛ぶのですけれども、40ページの食品健康影響評価とこちらを照らし合わせながら1点御確認、修正させていただければと思います。40ページの17～20行目が植物体内運命試験の結果なのですけれども、とうもろこしにおいては未変化のフルチアセットメチルが認められたほか、代謝物M-5、括弧の中がこちらでは13.2～19.7、またM-8が10.3～22.9という数字がありますが、16ページへお戻りいただきますと、14行目のところ、M-5は3.5～19.7、M-8は0.8～22.9ということで、食品健康影響評価のほうは10%TRRを超えたところで数字を書き取ってしまいました。昨日気がつきまして、第三部会の植物の先生方、あるいは座長、副座長と御相談をさせていただきまして、先生方からは、本文すなわち16ページの数字をそのまま40ページに当てはめたほうが正確なので、そうしてはどうかという御提案をいただいているところでございます。ですので、今ごろになって恐縮でございますが、お認めいただけるようであれば、40ページの19行目ですけれども、代謝物M-5 (3.5～19.7%TRR) 及びM-8 (0.8～22.9%TRR) が10%TRRを超えて認められたとさせていただければと思っております。後ほど御確認いただければと思います。

代謝物M-5というのは、ラットの糞中でも認められている代謝物でございます。一方M-8

についてはラットでは出てこないもので、こちらは後ほど別なところで議論をさせていただきたいと思っております。

環境中に関して先生方から特段の御意見はございませんので、19ページ、26行目、6.「作物残留試験」まで飛ばしたいと思います。とうもろこしにおいて試験が実施されましたが、全て定量限界未満という結果でございました。

同じページで、31行目から薬理の試験でございます。結果は20ページ、表13にまとめられているとおり、全て影響なしという結果でございました。

20ページ、6行目から8. 急性毒性試験でございます。まず、原体の急性毒性試験結果でございますが、経口投与で5,000を超えるということで、急性毒性は弱いものであると考えられます。

また、21ページ、表15に代謝物、原体混在物の急性毒性試験の結果がまとめられております。先ほど消し切れなかった代謝物M-8でございますけれども、こちらはちょうど表の真ん中あたりを御覧いただければと思いますが、LD₅₀が5,000を超えるということで、弱いものということで、暴露評価対象物質の範疇には含めなくてもよいものと判断されているところでございます。

22ページ、2行目から(2) 急性神経毒性試験結果でございますが、こちらの試験におきましては、急性神経毒性は認められておりません。

刺激性、感作性でございますが、ウサギの眼粘膜に軽度の刺激性があったものの、皮膚に対する刺激性はなし、また、感作性は、Buehler法は陰性ですが、Maximization法では中等度の陽性という結果でございました。

10. 亜急性毒性試験の結果は22ページの18行目から、また、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては25ページ、23行目からにまとめられております。

本剤の毒性プロファイルとして、食品健康影響評価上では体重(増加抑制)、尿色調変化、血液系(貧血)、脾臓(腺房過形成)及び肝臓(変異細胞巣、色素沈着、単細胞壊死等)と記載されております。先ほど座長レクの際に西川先生から、何かこんもり毒性所見としてまとめたような気がするというコメントをいただいております。後ほど何かコメントをいただければと思っております。

25ページまで飛んでいただきまして、10行目から、亜急性神経毒性試験の結果がございますが、亜急性神経毒性も認められておりません。

26ページ、14行目から、ラットの併合試験でございますが、27ページに記載がございまして、本試験におきましては、雄で睪外分泌腺の細胞腫、それから島細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められたということでございました。

また、28ページの9行目から、マウスの試験でございますが、こちらがADIの設定根拠になっている試験で、無毒性量は雌雄とも1 ppmと考えられております。本試験におきましては、肝細胞癌、肝細胞腺腫等の発生頻度の増加が認められたという結果が得られております。

29ページ、7行目から12. 生殖発生毒性試験結果でございます。

まず、(1) 2世代繁殖試験でございますが、繁殖能に対する影響は認められておりません。

また、30ページ、5行目からラット、13行目からウサギの、それぞれ発生毒性試験結果でございますが、いずれも催奇形性は認められないということでございます。

31ページ、遺伝毒性でございますけれども、こちらもちャイニーズハムスター卵巣由来細胞での染色体異常試験、-S9で陽性の結果が得られておりますが、その下にヒトリンパ球での染色体異常試験がありまして、こちらの試験が陰性であったこと、さらに、DNA修復試験やUDS試験でもDNA損傷性が認められていないこと、小核試験でもいずれも陰性ということで、フルチアセットメチルに生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられております。

32ページ、代謝物、原体混在物のAmes試験が行われておりますが、全て陰性の結果でございます。

33ページの3行目から、本剤はProtox阻害剤ということもありまして、Protox阻害作用とそれに関連する影響に関するその他の試験が行われております。

全体のまとめは39ページでございますが、フルチアセットメチルは、Protox阻害作用によりラット及びマウスにおいて肝臓及び膵臓にプロトポルフィリンを蓄積させることが明らかとなった。また、ラット肝臓並びにマウス肝臓及び膵臓の過酸化脂質量を増加させることが確認されたという事実を記載していただいております。

Ⅲ. 食品健康影響評価は40ページです。先ほど植物のところを御覧いただいたところでございますが、32行目から暴露評価対象物質が記載されております。代謝物M-5はラットにおいても検出されること、また、代謝物M-8は毒性が弱かったことから、農産物中の暴露評価対象物質をフルチアセットメチルのみと設定されております。

ADIにつきましては、先ほど御紹介したマウスの発がん性試験から設定されております。

一方、45ページを御覧いただければと思いますが、表42にありますように、全てのプロファイルを御覧いただいた結果、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響がなかったということで、急性神経毒性試験も2,000までやられて毒性所見がないということから、ARfDについては設定の必要なしという御判断をいただいております。

本剤につきましては、事前のコメントはいただけていないのですが、西川先生が幾つかつぶやいておられたので、あとはよろしく申し上げます。

以上です。

○西川座長

まず、全体を通して何か気づかれた点がございましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、ざっと見ただけで、ちょっと思いつきのつぶやきになるかもしれませんが、毒性所見がたくさん書いてあって、あまりたくさん並べるとかえってそのプロファイルがはっきりしなくなるということもあります。例えば40ページの24行目からの部分

ですが、この尿色調変化、これがプロファイルを示す所見とはどうも思えないのです。尿の、これは恐らくビリルビンあたりの色を反映しているのかと思うのです。それから、貧血、体重増加抑制、肝臓の変化はいいとして、肝臓の変化としても、例えば変異肝細胞巣、これは恐らくマウスだけの变化で、既に肝細胞腫瘍が出ていますので、あえて書く必要はないかと思います。それから、色素沈着にしても、表を見る限りヘモジデリンを主体とした色素沈着であるので、何か貧血に絡む二次的な変化であるような気がします。それから、最後に単細胞壊死とあるのですが、小葉中心性の変性壊死という所見もあるので、わざわざ単細胞をつけなくても、例えば変性壊死等にしてはどうかと、修正したほうがいいのかどうかは別として、いろいろ気づいた点がありました。

それについて、できれば部会の三枝先生、ちょっと御意見をお願いいたします。

○三枝専門委員

第三部会でそれほど議論されませんでした。といいますのは、このデータを御覧になるとおわかりだと思いますけれども、ほとんど毒性がない、これは事実だと思います。毒性が出ているのは、これでもか状態の量を暴露したときに出ていて、それでこういう結果が出たのですけれども、今、西川先生御指摘のように、毒性試験の結果からというのは、主に体重増加抑制、血液系の貧血で、肝臓のところでも変性壊死と、そのくらいでいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

脾臓も、これは1つの試験だけだったのですか。完全にはチェックしていないのですが、そうであれば、多分この脾臓の変化というのもポルフィリンが沈着する影響があつて、脾臓の腫瘍も軽度ですが有意に増加していると理解したのですが、それでよろしかったですか。

○三枝専門委員

御指摘のあった尿色調変化というのも、これはポルフィリンの影響だろうということは部会でも議論しました。

○西川座長

尿にはビリルビンとかウロビリノーゲンとかも出ておりますし、多分、色的にはビリルビンの影響があるのかなという気がしますね。

○三枝専門委員

それもかなり高用量での話ですので、特になくてもいいと思います。

○西川座長

脾腺房の過形成というのは。

○堀部課長補佐

ラットの併合試験で。

○西川座長

だけです。

○堀部課長補佐

はい。

○西川座長

これは残すかどうかですね。先ほどのマウスの変異肝細胞巣と同じで、ラットで腓臓の腫瘍の発生頻度が増加しているということは既に28行目以降に書かれていますので、あえて前駆病変みたいなものを書く必要もないかという気はします。

そうしますと、三枝先生がおっしゃったように、残す毒性所見としては、体重増加抑制と貧血と肝臓の変性壊死等ということで、もし部会の座長の御了解を得られれば、そのようにしたいと思いますけれども、よろしいですか。

○三枝専門委員

それで結構だと思います。

○西川座長

納屋先生、いいですか。

○納屋副座長

結構です。

○西川座長

では、そのようにその部分だけ修正したいと思います。

この剤について、何かほかに御意見はございますでしょうか。

ないようですので、本日の審議を踏まえ、フルチアセットメチルの一日摂取許容量(ADI)につきましては、マウスを用いた18カ月間発がん性試験の無毒性量である0.1 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.001 mg/kg 体重/日を設定し、急性参照用量につきましては、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かったため、急性参照用量の設定は必要ないとする事で農薬専門調査会幹事会の審議結果といたします。そして、食品安全委員会に報告したいと思います。

以上でこの剤の審議は終了しましたが、連絡事項を含め、ここまでで事務局から何かございますでしょうか。

○堀部課長補佐

特にございません。

○西川座長

ありがとうございます。

続けてもいいですか。

○堀部課長補佐

どちらでもお任せします。

○西川座長

では、続けて審議を行います。

次は、農薬メソトリオ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。

○横山課長補佐

それでは、資料4に基づき説明させていただきます。

まず、審議の経緯ですけれども、資料4の4ページをお願いいたします。今回は第2版の御審議をいただきました。2014年2月にインポートトレランス設定の要請があり、7月に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請があったものでございます。先月、2014年9月の第113回農薬専門調査会の非公開の審議でまず御審議をいただきまして、今回はその御審議の内容を中心に御説明させていただきたいと思っております。

まず、本剤、第2版の御審議ということで、追加されたデータ、一部のデータになりますので、まずそれを御説明させていただきますが、評価書（案）の1ページから御覧いただきますと、1ページの28行目でございます2.植物体内運命試験のうちの（7）メソトリオン耐性遺伝子組換えだいたいの試験、2ページの7行目でございます6.作物残留試験のうち、海外で実施されませんでしただいたいの試験が追加されました。また、3ページの8行目を御覧いただきまして、（14）28日間免疫毒性試験、マウスを用いたものについて追加されてございます。

また、本剤につきましては、ADIは既に設定されていたのですけれども、ARfDが設定されていなかったもので、今回新たに設定について審議いただいたものでございます。

まず、10ページをお願いいたします。本剤は、24行目、6. にありますような構造をしている化合物で、キンポウジュの産生するアレロパシー物質の派生研究により見出されたトリケトン系除草剤でございます。作用機序ですが、感受性植物のカロチノイド生合成に関与する4-HPPDase活性を阻害することにより、白化症状を発現させて枯死に至らしめるというものでございます。

11ページから1. 動物体内運命試験になりますが、こちらは初版の際に既に御審議いただいた内容で、若干、評価書の記載ぶり、最新の記載ぶりになるように代謝経路の記載ぶりも含めて記載整備をさせていただきまして、その内容につきましては、前回の評価の中で御確認いただいたところでございます。

植物体内運命試験のうち、今回追加されましたメソトリオン体制遺伝子組換えだいたいの試験ですが、評価書（案）の25ページをお願いいたします。14行目からの記載になります。今回追加した部分でございますが、メソトリオン耐性遺伝子組換えだいたいの試験が実施されました。結果といたしましては、表21、表22に示すとおりでございますが、子実ではいずれの代謝物も10%TRR未満ということで、特段に問題となる新たな代謝物は認められておりません。

また、15行目、だいたいの品種の後ろに「イベント」というものを記載してございますが、このイベントの場合、双子葉のだいたいに単子葉のえんばくのHPPDを導入することで耐性を付与する作用点選択性の拡大がされたというもので、メソトリオンの代謝には影響しな

いと考えられるという旨を前回の御審議で與語先生からコメントいただいているものでございます。

環境につきましては、全て初版の折に審議済みでございました。

33ページの6. 作物残留試験をお願いいたします。作物残留試験につきましては、海外で実施されましたメソトリオン耐性遺伝子組換えだいずを用いて、メソトリオンと代謝物Ⅱを分析対象とした試験が新たに追加実施されました。結果といたしまして、海外だいの成熟種実の0.025 mg/kgが最大残留値となっております。また、代謝物Ⅱにつきましては定量限界未満で、国内の試験、既提出のものと海外のもの、それぞれ定量限界が異なりますので、分けて記載してございます。

また、国内の試験ですけれども、メソトリオン及び代謝物Ⅱの残留値は定量限界未満であったという結果でございました。

33ページの下の方から、毒性になります。

34ページ、表24ですけれども、一般薬理の結果になりまして、一般状態の試験、ラットとマウスの試験がございまして、最大無作用量として2,000又は500という数字が得られてございます。これらの数字を考慮して、急性参照用量について判断されているところでございます。

症状といたしましては、表の右端にございますが、マウスでは探索行動ですとか姿勢の異常などのようなものが、また、高用量2,000 mg/kgでは痙攣、死亡といった所見も得られております。

35ページを御覧いただきますと、表25になりますが、急性毒性試験の情報がございまして、LD₅₀は5,000若しくは2,000超という結果となっております。

また、急性参照用量の御検討の際に御覧いただいた試験の一つですけれども、36ページの2行目から(3)急性神経毒性試験がございまして、最高用量2,000まで実施されておりますが、いずれも最高用量まで影響が認められなかったという結果になっております。

亜急性毒性試験、あと長期の試験がございまして、これらはいずれも初版の審議の際に御覧いただいている内容でございます。

44ページから生殖発生毒性試験、48ページから発生毒性試験がございまして。

遺伝毒性試験につきましては、50ページ、表46のとおり、全て陰性という結果でございました。

また、本剤につきましては、50ページの11行目から14. その他の試験がございまして。少しおめぐりいただきまして、本剤の作用機構から、血中のチロシン濃度が上昇するという事で、それらメカニズム確認のための試験が種々実施されてございます。

最後に、57ページになりますが、(14)28日間免疫毒性試験(マウス)が追加されてございます。結果といたしましては、58ページになりますが、本試験条件下において免疫毒性はないという結果になっております。

Ⅲ. 食品健康影響評価でございまして、ADIにつきましては、初版のときに審議済みの数

字のまま0.003で、ラットの3世代繁殖試験が根拠となっております。

今回、ARfDについて御審議いただきましたが、64ページをお願いいたします。こちらが単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等ということでおまとめいただいたものでございますが、ラットの一般薬理試験、マウスの一般薬理試験、ラットの急性神経毒性試験を挙げてございます。いずれもカットオフ値、500 mg/kg 体重以上ということで、今回この剤につきましては設定の必要なしと御議論いただきました。

また、御議論の過程では、ラットの発生毒性試験の比較的初期の段階で体重増加抑制も認められておりましたが、非常に僅かな抑制であったということと、幅を持った測定期間での情報であったということ、また、本剤の作用機構によりチロシンの濃度が上昇するというので、ラットなどで種々の毒性が認められているのですけれども、ラットはチロシンに対して大変感受性が高いということで、この作用機構によって認められた毒性影響については、影響に基づいてARfDを設定するのは適切でないという御議論もいただいたところでございます。

結論といたしまして、ARfDは設定の必要なしと御議論いただいたところでございます。御説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

この評価書は第2版で、3つの試験が追加されています。1つはメソトリオン耐性遺伝子組換えだいの試験、それから作物残留試験、3つ目がマウスの免疫毒性試験ということで、事前にはコメントは全くいただけていないのですが、特に何か気づかれた点がありましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○上路専門委員

もう既に前回のときに指摘させていただいて、それで直っていますから、私は問題ないと思います。

○西川座長

なければ、本剤についてはお認めいただいたということにしたいと思います。

それでは、審議を踏まえまして、メソトリオンのADIにつきましては、ラットを用いた3世代繁殖試験の無毒性量である0.3 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.003 mg/kg 体重/日と設定したいと思います。一方、急性参照用量につきましては、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、最小値はマウスを用いた一般薬理試験の500 mg/kg 体重であり、カットオフ値として設定しています500以上であったことから、急性参照用量の設定は必要ないとするので、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。

以上で審議は終了しましたが、連絡事項を含め、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

事務局からは特にございません。

○西川座長

それでは、続けて審議を進めたいと思います。

次は、農薬スルホキサフロルの食品健康影響評価に関する審議結果についての意見・情報の募集結果についてです。

事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

資料5-1をお願いいたします。

スルホキサフロルにつきましては、本年4月の幹事会で評価書を御覧いただき、5月13日の食品安全委員会に報告をして、5月14日から6月12日までパブリックコメントを行いました。その結果、その中で急性参照用量の設定をすべきという御意見がございましたので、7月30日の幹事会において急性参照用量の設定について御審議をいただきまして、急性参照用量が設定されましたので、8月5日に改めて食品安全委員会に報告をし、その後、8月6日から9月4日まで、再度パブリックコメントの募集手続を行いました。この際には、資料5-1の4. の○のところがございますように、新たに設定された急性参照用量についての意見・情報を募集しますという形で御意見を募ったものでございます。その結果、御意見をいただきましたので、もう一度その点についての御確認をお願いできればというのが本日の審議の趣旨でございます。

資料5-1の表にございますように、この期間中に4通のコメントをいただいたものでございます。順に御紹介し、回答案を御説明させていただきます。

まず、【意見1】でございます。ラットの発達毒性、発達神経毒性、繁殖毒性試験で胎児に見られた毒性、これは胎児死亡等が含まれておりますが、こちらはラットに特異的であってヒトには外挿されないと、評価書上のロジックはそのようになっております。その結論自体に異議はないけれども、表75、これはいつものADIを設定するための全体の毒性所見を並べた表ですが、こちらではそれら胎児死亡等の所見が記載されているにもかかわらず、表76、すなわちこれは急性参照用量に関連するエンドポイントを記載した表ですが、これらの所見の記載がないので混乱を生ずるのではないだろうか。表76のタイトルは、ヒトにおいて生ずる可能性のある毒性影響とは限定していないのであるから、表76には単回投与でラットに起こり得る胎児異常も記載すべきと考えるということでございます。

ここでまず御意見が1つございますので、そこで切らせていただいて、回答のほうですけれども、【回答1】の1パラにあります。表76には単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等だけを切り出しているものでございまして、御指摘のラットで見られた胎児異常については、単回経口投与により生ずる可能性があるかと判断されていないために表76には書いていないということで、これは整理論の問題ですということをお答えさせていただきました。

2つ目、意見の2段落目ですけれども、遺伝子の記載について、こちらは資料5-2を少し御覧いただきながらのほうがいいかもしれません。資料5-2のまず51ページになりますが、「①マウスを用いた肝肥大/肝腫瘍発生機序検討試験」の中では、下のほうにありますけれども、肝の薬物代謝酵素に関連する遺伝子について、*Cyp*の書き方が、*C*のほかは小文字で書いてあると。52ページのラット試験では、*CYP*が全て大文字で書かれていると。55ページの、今度はこれはラットなのですけれども、精巣腫瘍の機序試験の、今、事務局修正ということで見え消しがしてありますが、当初案では*Cyp*が*C*以外小文字になっていたということで、どのようなルールに基づいているのか教えていただきたいということでございました。

アイソザイムについては、本来、ラットとヒトでは全て大文字、マウスでは*C*だけ大文字、その他小文字で、ラットの精巣腫瘍試験のところの記載が間違っておりますので、ルールを説明した上、ラットの精巣腫瘍試験の記載について、今、事務局修正を御覧いただけたかと思いますが、修正をさせていただければと思っております。細かいところまで見ていただいてありがとうございますということでございます。

もう一つなのですけれども、表61、こちらはやはり雄のマウスでの肝肥大/肝腫瘍発現機序検討試験における*Cyp*の遺伝子発現に関してなのですけれども、マイナス1.6という数字があるのですが、これは1.6のマイナス1乗という意味かということなのですが、ここは脚注に書いてあるように、対照群に対する倍数ということで、マイナス1.6倍、そのまま文字どおりそれを示しているということを解説させていただきました。

2ページ、【意見2】につきましては、長期の毒性試験において精巣間細胞腫瘍発生頻度の増加があるということで、精巣毒性があるということである。間細胞腫瘍もあるのだけれども、NOAEL以下の用量では精巣毒性、肝臓毒性は発生しないということ、あるいは、ヒトにおいて男性不妊の原因がわからない現況の中で、この物質に精巣毒性が指摘されているのは問題提起であるなど、長期の影響に関するコメントをいただきました。

こちらにつきましては、先ほど申し上げたように、今回の御意見募集の範囲が急性参照用量設定に関連することということで記載させていただいており、さらに、前回のパブコメの回答の中で同様の御意見に対して回答を既にさせていただいております。先ほどの*Cyp*の書き方とかは今回初めていただいた御意見だったので回答を作りましたけれども、ここはもう既に、発がん性に関しては回答しておりますので、そちらを御覧くださいとさせていただきます。前回の回答の内容をかいつまんで申し上げると、本剤においては遺伝毒性がないので、発がん性があったとしても閾値が認められていて、閾値に基づいてADIが設定されているので、その範囲内でリスク管理が行われれば、食品を介した安全性は担保されるものという回答が記載されているところでございます。そちらはもう既に回答しておりますので、そちらを御参照くださいという回答でございます。

2ページの【意見3】<意見1>ということで、まず、ADIに係るパブリックコメント意見募集で、以下の意見により、このADIは不適切だと言ったけれども、それが再考されて

いないので、もう一回ちゃんと考えてくださいという意見です。

3ページ、理由1でございますが、発達神経毒性試験に関しては、もっとシビアに見るべきで、安全係数100ではなくて、最初からデフォルトで追加の安全係数を10掛けて1,000にすべきだということなのですけれども、それに対して答えがなかったということでございます。

こちらにつきましては、この剤ではそもそも発達神経毒性は認められていないので、追加の安全係数を適用する必要はないと判断したこと、さらに、3ページの頭になりますが、発達神経毒性試験における種差に係る安全係数として別に追加の安全係数を最初から掛けるということは国際的にも行われていないので、現時点でデフォルトの追加の安全係数ということを考える必要はないと思いますとお答えさせていただければと思っております。

3ページの2、発がん性に関しては、発がん性物質であれば、その摂取をできるだけ減らす必要があるということですが、こちらも先ほどと同様で、発がん性に関しては既に御回答済みですので、そちらを御覧くださいと記載させていただきました。

3ページ中ほど、＜意見2＞です。こちらは急性参照用量の設定についてですけれども、ARfDを0.25とすることについては反対であり、より低い数値をとるべきだと。1つ目は、ラットの急性神経毒性試験において自発運動量の減少が認められているにもかかわらず、総自発運動量への影響がなくて、偶発的な現象と判断しているが、有意差があったということを中心すれば、無毒性量はもっと低い値だろうと。否定しているけれども、そうではなくて低いところをとるべきだということ。

もう一つは、発達神経毒性試験において、出生から生後4日までの生存率の低下だとか低体重、平面立ち直り反応の出現の遅延等が認められているので、やはり無毒性量はもっと低いところにあるべきであるということ。

それから、発達神経毒性の無毒性量そのものについては7.1という数字をとっているのだから、そこをエンドポイントにとるべきだと。要するに、専門調査会としては、回答にも書いてありますが、その試験のエンドポイントと急性単回影響によるエンドポイントは違うことがあるということを中心議論していただいているわけなのですけれども、御意見では、一番低いところをとりなさいという御意見だと理解いたしました。

＜意見2＞についての右側の回答でございますが、全ての試験における体重増加抑制等の各種毒性所見の発現時期等も含めて検討した結果、単回経口投与あるいは臨界期暴露等により生ずる可能性のある毒性影響は急性神経毒性試験のみであると判断したと。ほかの試験については単回では起こらないと判断したのだよということを回答さしあげました。

4ページ、＜意見3＞です。以下のような問題点があるということで、1つ目は、急性神経毒性試験における供試ラットの週齢が評価書上不明であるということで、心身発達途上で8週齢以下の幼若獣を用いるべきであるということでございましたが、こちらは急性毒性試験における供試動物は7週齢であったことを御回答しております。

安全係数に関して、御意見の（3-2）ですけれども、週齢差は成熟程度の差につながる

けれども、この差を個体差の中に含めることには科学的な根拠がないので追加係数を加算すべきだということ。同様に、生殖や繁殖、発生毒性については暴露時期も問題になるので、これらは成熟後のものとは別にしてもっと厳しく評価をするべきであると。したがって、これら生殖・繁殖・発生で得られた無毒性量については、あらかじめ追加の安全係数10を最初からデフォルトで掛けておくべきだということを御意見としておっしゃっております。

関連として、すみません、あちこち行きますが、5ページの(3-6)のところでも安全係数に関して、成熟ステージ等を考慮して追加係数をもっと追加すべきだという意見をいただいております。

こちらにつきましては、4ページの回答の欄ですが、安全係数については種差を考慮して10、個体差を考慮して10としており、合わせて100と設定していて、個体差100については幼児、妊婦、高齢者等も考慮した数字となっており、ヒトへの影響も十分に考慮されたものとなっていると御回答できればと考えております。それから、4ページの下の方ですが、(3-3)の御意見です。基本的考え方では、全ての試験の中から総合的に判断するとされているが、急性神経毒性試験以外に毒性評価がなされていない。あるいは(3-5)の意見についても、基本的考え方にはいろいろ書いてあるのだから、そのほかの試験についても全てちゃんと見るべきではないか。(3-7)の意見についても、単回経口投与を重視しているけれども、妊娠中哺育中の暴露の毒性所見が体重増加抑制である場合の知見も発達毒性の一つとみなして評価すべきであると。恐らく最後の表のところはエンドポイントだけをまとめたので、急性神経毒性だけを見て評価したと御理解されたのかもしれませんが。それに基づく意見だと思うのですけれども、回答としては、全ての試験における各種毒性試験の発現時期等も含めて検討した結果として、ARfDの設定根拠となり得る試験は急性神経毒性試験のみであると、全て見た上で神経毒性試験に影響をとったのだということに記載させていただきました。

残ったのが御意見の(3-4)ですけれども、基本的考え方の中で、「評価対象農薬に関する全ての試験並びに化学構造及び作用機序が類似する化学物質の毒性プロファイルを考慮して設定する」とあって、スルホキサフロルの場合には類似する化学物質として他のネオニコチノイド系農薬の毒性プロファイルを考慮すべきであるが、評価書では何ら考慮されていない。

その点についての回答ですが、評価の際には類似する化学物質の毒性プロファイルも考慮しつつ、個々の農薬について提出された試験成績をもとにARfDの設定を行っている。ネオニコチノイドのグループARfDをつけるとかそういうことではないので、それぞれの農薬の評価をやっていますと記載させていただきました。

さらに、5ページの一番下から、推定摂取量に関して、短期摂食推定量を推算したものについても評価書に記載すべきで、理由としては、厚労省がもう既に示しているのだから、それをちゃんと使うべきだということなのですから、6ページの頭から回答を用意し

ておりますが、これは先般のクロチアニジンのときにも同じ回答を御覧いただいておりますが、短期暴露量推計のフードファクターについてはまだ公表されていない、固まったものがないので評価書には書けませんという回答です。

6ページ、【意見4】でございます。全体として審議するに当たって必要なデータは記載されていると思いましたが、記載されているデータから類推する限りにおいて、スルホキサフロルのADI、ARfDを設定する必要はないと思います、理由は以下のとおりですということで、食品安全委員会の良識ある判断を期待しますという御意見をいただきました。

理由の(1)でございますが、スルホキサフロルについては、人体に蓄積し中毒を起こす可能性がある。ラットの実験の結果から考えると、毎日食べる食品に含まれていれば徐々に人体に蓄積すると考えられるので、野菜、果物等への不用意な適用許可は、国民の健康に重大な影響を与えると思われるという御意見でございます。

回答でございますが、ラットを用いた排泄試験の結果では、投与後72時間に95%TAR以上が体外へ排泄されており、体内への蓄積を示す結果は示されていないこと、また、仮に何か蓄積性を示すとしても、2年間の反復投与試験がありまして、そちらも考慮して、長期試験を考慮してADIを設定しているので、ADIに基づくリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えられるということを記載しました。不用意な適用許可は影響があるということで、ここはリスク管理措置に関連するところですので、リスク管理機関にも情報提供させていただきたいということでございます。

7ページに参りまして、(2)の理由でございます。日本では既に7種類のネオニコチノイド系の殺虫剤が使用されていて、人体蓄積による中毒の発症が懸念されているので、これ以上ネオニコチノイドがふえることは国民のネオニコチノイド被曝がふえることと同義であって容認できないと。先ほどもグループの評価がという話と同じなのですけれども、回答としては、類似の農薬であっても毒性プロファイル等が異なることから、それぞれの農薬について提出された試験成績をもとに食品健康影響評価を行っておりまして、農薬専門調査会としてはADI、ARfDに基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えるという答えをしております。

最後です。(3)として、発がん性があるので、これ以上ネオニコチノイドの代替物として発がん性のあるものを使うのは好ましくないということなのですが、発がん性については、先ほど申し上げたように、閾値がとれていること、あるいは背景データの範囲内で否定したものもございますので、その点は既にもう回答しておりますので御覧くださいということにしております。

駆け足で御説明しましたが、回答の内容等について御確認いただければと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ただいまのパブコメの回答案について御意見、コメント等がございましたら、

お願いいたします。

ないようです。それでは、次に行きたいと思います。

特に御意見はなかったのですが、本剤に関する今後の進め方について、事務局から説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

パブコメの回答をお認めいただきましたので、先ほどの1か所、*Cyp*の表記を修正しまして、食品安全委員会のほうに報告させていただければと思っております。

以上です。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

それでは、次の議事に入りたいと思います。

次の議題は、調査審議を行う評価部会の指定についてです。

事務局より説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

振り分けでございますけれども、幹事会での審議の効率化を図るために、既に先生方と御相談をしまして、御了解が得られた場合には幹事会では御報告のみとさせていただいております。

資料6にございますように、今回、先生方と、アシベンゾラル-S-メチル及びプロヘキサジオンカルシウム塩につきまして、事前の御相談が終了しておりますので、振り分けの結果だけ御報告したいと思います。

まず、アシベンゾラル-S-メチルでございますが、こちらは評価第二部会で、また、プロヘキサジオンカルシウム塩につきましては、評価第四部会で御審議を賜ることとなっております。該当の先生方、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

ありがとうございます。

それでは、続けてください。

○堀部課長補佐

資料7が残っておりますので、資料7について御説明いたします。食品安全委員会での審議等の状況、いつもの御報告でございます。

前回幹事会以降でございますが、まず、リスク管理機関からの意見聴取として、9月16日に5剤の諮問がなされたものでございます。

また、国民の皆様方からの意見・情報の募集につきましては7剤でございますが、うち3剤は、明日まで、4剤につきましては、先週から10月30日までということで意見募集を行っております。

また、昨日でございますけれども、第532回食品安全委員会におきまして、3剤について、

ADI、ARfDとも答申を行ったところでございます。

以上です。

○西川座長

事務局から幾つか説明をしていただきました。

○堀部課長補佐

もう一個いいですか。

○西川座長

どうぞ。

○堀部課長補佐

日程の確認だけさせていただければと思っております。

次回幹事会の開催日程でございますが、次回幹事会は、11月5日水曜日でございます。

評価部会でございますが、部会順に申し上げます。評価第一部会は10月29日水曜日、評価第二部会はあさって10月10日金曜日、評価第三部会は来週10月15日水曜日、評価第四部会は、すみません、おととい台風で流してしまいましたので、今回は10月27日月曜日に、それぞれ予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

幾つか事務局から説明をしていただきましたが、何か御意見、御質問等はございますか。

ないようでしたら、ほかに何か事務局から連絡事項はありますか。

○堀部課長補佐

本間先生の案文が。

○西川座長

すっかり忘れていました。

修正案を読み上げていただけますか。

○本間専門委員

評価書の1-37ページ、遺伝毒性の「しかしながら」からですね。

しかしながら、マウス骨髄での小核の誘発は低体温に起因する可能性もある。いずれにせよ、本剤に発がん性は認められないことから、これら遺伝毒性陽性反応は発がん性と無関係であると考えられた。

私の修正案です。

○西川座長

非常に適切な修正案だと思います。特に部会に差し戻すこともなく、最終結論にも影響がないことですので、そのように修正したいと思います。どうもありがとうございました。

○堀部課長補佐

事務局からは特にございません。

○西川座長

そうしますと、これで本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして、第114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。