

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第115回会合議事録

1. 日時 平成26年11月 5 日（水） 14:00～15:01

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（シクロプロトリン、フルピラジフロン）の食品健康影響評価について
- （2）農薬（チアベンダゾール、メトコナゾール）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
- （3）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、永田専門委員、長野専門委員、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）

山添委員、三森委員、佐藤委員、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、河野技術参与、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 シクロプロトリン農薬評価書（案）
- 資料 2 フルピラジフロン農薬評価書（案）
- 資料 3－1 チアベンダゾー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 3－2 チアベンダゾール農薬・添加物・動物用医薬品評価書（案）
- 資料 4－1 メトコナゾー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 4－2 メトコナゾール農薬評価書（案）

資料４－３ トリアゾール共通代謝物

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、定刻でございますので、ただいまから、第115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。

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、以降の進行を西川先生、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、本日のこ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、本日の議事次第、座席表、専門委員の名簿。

資料１ シクロプロトリン農薬評価書（案）。

資料２ フルピラジフロン農薬評価書（案）。

資料３は、チアベンダゾールのパブコメに関するものでございますが、３－１が意見・情報の募集結果について（案）。関連として、資料３－２が現時点での評価書（案）でございます。

資料４はメトコナゾールに関連するパブコメの結果でございますが、資料４－１が意見・情報の募集結果について（案）、これは１枚のものでございます。両面でございますので、裏がないとかであれば、お申しつけください。資料４－２は、現時点での評価書（案）。資料４－３としまして、本剤はトリアゾール系の化合物でございますので、共通代謝物の資料をつけさせていただいております。

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。

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ので、事務局までお申しつけください。

○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、先生方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、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。以上です。

○西川座長

御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。相違なしと判断いたします。

それでは、農薬シクロプロトリ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

資料1に基づき説明させていただきます。

まず、経緯ですが、資料1の評価書(案)の3ページをお願いいたします。2009年に農林水産省から厚生労働省に対して、魚介類でございますけれども、基準値設定の依頼がございまして、2010年に厚生労働大臣から評価について要請があったものでございます。評価第三部会で御審議いただいた剤でございます。

8ページ、この剤ですけれども、ピレスロイド系の殺虫剤で、接触的に昆虫体内に浸透し、速やかに神経系の軸索部位の神経膜に達し、異常興奮を惹起すると考えられております。

10ページ、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は10ページの表1のとおりでございます。単回低用量の投与後の吸収率ですが、35.9～36.9%と算出されております。分布につきましては、残留放射能濃度は脂肪中で高い結果となっております。結果は11ページの表2のとおりでございます。

代謝といたしましては、11ページの5行目からですが、血液、肝臓及び排泄物中に認められた主要代謝物としまして、M-IX、M-Xが認められております。その一部は硫酸抱合体及びグルクロン酸抱合体として確認されております。

12ページの排泄をお願いいたします。排泄は比較的速やかで、投与後7日までに95.0～99.0% TARが尿及び糞中に排泄されております。単回投与群では主に糞中に、反復投与群

では尿及び糞中への排泄が同程度の割合となっております。

13ページから、2. 植物体内運命試験でございます。

稲、だいず、みかん、キャベツについて試験が実施されております。主要成分は未変化のシクロプロトリンで、主な代謝物としてM-VIII、M-IX、M-Xなどが認められておりますが、可食部では10%TRRを超える代謝物は認められなかったという結果となっております。

14ページ、だいずの試験ですけれども、與語先生から、まず6行目、エンレイという品種名ですが、片仮名に御修正いただいております。

10行目につきましては、被験物質の塗布部位を明記するようにという與語先生からの御指示で、だいずの葉というものを追記してございます。

16ページのキャベツの試験ですけれども、14行目、塗布処理及び土壌処理ですが、1つ目の文章は塗布処理の群についてのものでしたので、土壌処理の記載を削除し、さらに14行目からの塗布処理におけるシクロプロトリンの塗布部から他の部位への移行は、また塗布処理というのがダブりますので、15行目の塗布処理区を削除して、処理28日後においてと続けさせていただきたいと思います。

18ページ、環境の試験になります。21行目、與語先生から記載整備をいただきました。

20ページ、これは水中光分解の試験で、6行目と8行目に0.0%TARという網かけの部分がございまして、これは0.0%TARでよいですかと與語先生からお問い合わせいただきました。こちらにつきましては、残留濃度といたしまして検出されておりましたので、%TARは算出できなかったということで、抄録中で0.0%TARの記載となっていたものをそのまま記載しているものでございます。御確認をいただければと思います。

21ページ、水中光分解試験の結果になります。21ページの3～8行目、供試された蒸留水、河川水、2%アセトン水の区別をせずに記載してございました。これについて、上路先生、與語先生から、いずれの結果ですかと御質問をいただきました。どの試験水でも同じような結果が得られましたので、どの試験水でと明示せずに記載しておりましたが、御指摘を受けまして、その点がわかるような記載とさせていただきました。御確認いただければと思います。

21ページの20行目から6. 作物等残留試験で、まず、作物残留試験の結果です。シクロプロトリンを分析対象として試験が実施されておまして、最大残留値は稲わらの0.25 mg/kg、可食部ではいずれの試験区でも定量限界未満でした。

また、代謝物を分析対象とした作物残留試験も実施されておまして、最大残留値はいずれも稲わらの0.02及び0.03 mg/kg、可食部ではいずれも定量限界未満という結果となっております。

22ページの8行目ですが、魚介類における最大残留値が算出されておまして、0.35 mg/kgという結果となっております。乳汁移行試験も実施されておまして、乳汁中のシクロプロトリンはいずれも0.1 µg/g未満という結果でございました。

22ページの21行目から、毒性になります。

まず、7. 一般薬理試験です。一般状態、マウスの試験がございまして、経口で実施されておりますが、5,000ですと中枢興奮作用などがございまして、最大無作用量は1,000となっております。

23ページを御覧いただきまして、7行目から(1)急性毒性試験の結果がございまして、LD₅₀はラット、マウスとも5,000超という結果になっております。

25ページの10行目、皮膚及び眼に対する刺激性は認められておらず、Maximization法、皮膚感作性試験では遅延型接触性過敏性が認められたという結果になっております。

26ページから反復投与の試験がございまして、主に影響といたしまして、体重増加抑制、肝臓の重量増加ですとか、肝細胞肥大などが認められております。

26ページの16行目からは亜急性神経毒性試験で、認められた所見などは27ページの表18で、自発運動量の減少や前肢握力低下などが認められております。

27ページから長期の試験になります。

まず、イヌの(1)の試験が27ページにございまして、28ページに(2)の試験がございまして。イヌの試験が2本ございまして、28ページの8～9行目、18～19行目のとおり、最小毒性量と無毒性量の用量の関係を総合的に評価いただきまして、総合評価として2本の試験の無毒性量として、雌雄とも10 mg/kgと評価いただいております。

ラット、マウスの長期の試験がございまして、29ページの6行目、(4)の試験、マウスの併合試験がADIの設定根拠となった試験になります。腫瘍性病変として肝臓の腫瘍が認められております。

30ページから、12. 生殖発生毒性試験です。

まず、2世代繁殖試験で、繁殖能に対する影響は認められておりません。

31ページ、催奇形性もラット、ウサギとも認められないという結果です。

13. 遺伝毒性試験は、まず原体ですけれども、全て陰性の結果。立体異性体、代謝物、原体混在物についても試験が実施されてございまして、全て陰性の結果です。

33ページからは、その他の試験が実施されております。

35ページ、Ⅲ. 食品健康影響評価です。

暴露評価対象物質ですが、29行目からございまして、農畜産物中及び魚介類中の暴露評価対象物質はシクロプロトリンと設定いただいております。各試験における無毒性量などは表31、単回経口投与等により惹起されると考えられる無毒性量等は39ページの表32にまとめてございまして。

これらの結果から、ADIにつきましては、マウスの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量8.57 mg/kg 体重/日を根拠に安全係数100で除した値、0.085 mg/kg 体重/日をADIとして設定いただいております。

また、ARfDにつきましては39ページにございまして、急性毒性試験の結果と一般薬理試験の結果を御審議いただきました結果、設定の必要なしと評価いただいたものでございまして。

説明は以上になります。

○西川座長

それでは、コメントをいただいたところを中心に見ていきたいと思います。

動物代謝については、特にコメントをいただいておりません。

植物体内運命試験については、いくつかの記載整備や若干の追記等がなされております。全て與語先生からのコメントですが、適切に直っていますでしょうか。

○與語専門委員

全体的に適切に直っていますし、説明も十分わかるのですが、20ページの6行目と8行目の検出限界未満の0.0%TARは、もしかして抄録にあるかもしれませんが、もしも問題がなければ、この括弧内を削除してしまったほうがいいように思います。

○西川座長

0.0%TARという記載は検出限界未満ということが無理やり数値的に書いたものだけで、6行目と8行目にある(0.0%TAR)は削除ということにしたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そのほかはよろしかったでしょうか。21ページには事務局から、試料について少し詳しく追記したということです。よろしいですね。

ありがとうございます。

毒性を含めて、その他、コメントはいただいておりませんので、結論に行く前に何かコメントがございましたら、お願いいたします。

ないようです。それでは、まずADIについてですが、事務局から説明していただいたように、マウスの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量8.57 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.085 mg/kg 体重/日といたします。よろしいでしょうか。

それから、急性参照用量、ARfDですが、カットオフ値である500 mg/kg 体重以上であることから設定する必要はないということですが、それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

以上でシクロプロ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て、何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、評価書(案)を修正させていただきまして、食品安全委員会に報告させていただきたいと思います。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

続きまして、農薬フルピラジフロ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

資料2に基づき説明させていただきます。

経緯ですが、資料2の評価書（案）の4ページを御覧いただきたいと思います。2013年インポートトレランス設定の要請がございまして、2013年に厚生労働大臣から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。

8ページ、このものは殺虫剤で吸汁性害虫及び甲虫目の咀嚼性害虫のニコチン性アセチルコリン受容体へのアゴニストと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。

9ページ、1. 動物体内運命試験です。動物体内運命試験、ラットで標識位置や用量を変えて、①～⑦の種々の試験が実施されております。結果といたしましては、吸収率は少なくとも75.6%となっております。血漿中濃度は投与後1～4時間で最高濃度に達しております。投与後72時間で92.3%TRR以上が尿、糞中に排泄されて、主に糞中に排泄されたという結果が得られております。尿中に主要成分は未変化のフルピラジフロンで、主要代謝物としてM03及びM25が認められたというような結果が得られてございます。21ページまでの結果を要約して御説明させていただきました。

22ページ、畜産動物の代謝試験がヤギ、ニワトリで実施されております。これらの試験ですけれども、ヤギ、ニワトリを要約して御説明いたしますと、フルピラジフロン及び代謝物の乳汁及び鶏卵への移行性は比較的低くて、10%TRRを超える代謝物としましては、ヤギにおいてM03及びM35、ニワトリではM03、M09、M28、M32が認められております。

25ページからが2. 植物体内運命試験の結果になっております。

まず、稲です。残留放射能の大部分は未変化のフルピラジフロンで、代謝物M01及びM02がわらで合計12.3%TRR、M34が玄米で26.9%TRR認められております。

そのほかの試験といたしましては、りんご、トマト、ばれいしょ、わたを用いた植物体内運命試験が実施されてございまして、これらの試験では可食部または飼料として利用される部位において、10%TRRを超える代謝物としましては、M21、M23、M29、M33、M34が認められております。

植物体内運命試験につきまして、與語先生から記載整備いただいております、27ページ、りんごの3～4行目の記載ぶり、同様に28ページの記載についても修正いただいております。

29ページ、30ページ、31ページの処理方法ですけれども、例えば29ページの11行目にございますが、灌注処理とだけ記載がございまして、どこに対しての灌注か明記がございませんでして、土壌灌注と追記いただいております。

30～31ページの試験についても同様です。

33ページ、ばれいしょの試験ですけれども、申しわけございません。11行目、残留量の記載に誤りがございまして、6.43から3.43に上路先生から修正をいただいております。

34ページから、わたの試験です。わた①、35ページにわた②がございしますが、これらの試験について、34ページの13行目のとおり、與語先生から、わた①でジントラッシュを取り上げていないが、②で取り上げているというコメントをいただいております。

①の試験では、34ページの10～12行目にございますとおり、種子の結果を中心に記載させていただきました。これは代謝物の同定などの結果に種子がございまして、可食部と考えられる種子の結果を中心に記載させていただいたものでございます。

また、35ページの8行目からのわた②の試験では、代謝物の同定定量の結果が36ページの表35にございますが、種子の結果がございませんでしたので、中間試料やジントラッシュ、リントに関して、35ページの18～21行目のとおり、結果を代謝物のプロファイルがわかるように記載させていただいたところでございます。得られている結果が若干違いましたので、このような違いとなつてございます。御確認いただければと思います。

肝臓につきましては、40ページ、與語先生から27行目に修正をいただいております。

42ページ、作物残留試験の結果ですが、フルピラジフロン、代謝物M33、M29を分析対象としまして、作物残留試験が実施されてございます。最大残留値はフルピラジフロン代謝物M33、M29それぞれですけれども、からし菜の24.3 mg/kg、えんどうの4.4 mg/kg、だいの1.02 mg/kgという結果が得られております。

43ページ、畜産物の残留試験で、乳牛と採卵鶏の結果がございます。最終投与1週では乳汁中の未変化のフルピラジフロン及び代謝物は検出限界未満となつております。また、採卵鶏では最終投与2週で鶏卵中の未変化のフルピラジフロン及び代謝物は、やはり検出限界未満となつているというような結果が得られております。

43ページから、毒性になります。

44ページ、一般薬理の結果がございます。結果が表40のとおりです。

44ページの4行目から8. 急性毒性試験で、LD₅₀がラットで300～2,000という結果が得られております。観察された症状としましては、300 mg以上で呼吸音異常がございまして、2,000 mg/kgでは死亡例が認められております。

吉田先生から、LD₅₀は2,000超ではないかとコメントをいただきました。45ページの上のほうに少し御説明させていただきましたが、本試験がTG423に従って実施されておまして、2,000 mg投与から始めまして、2,000 mgでは1回目に3匹中1匹、2回目で3匹全例が死亡。その次に300に用量を下げて試験が実施されて、300では3例ずつ2回投与があつて、いずれも死亡がなかったということで、この423のフローに沿っていくと300～2,000というLD₅₀になるというような結果でございました。御確認いただければと思います。

45ページの12行目、急性神経毒性の結果がございますが、こちらがARfDの設定根拠となつた試験になります。無毒性量は35 mg/kg 体重で、所見といたしましては雌の50 mg/kg 体重で散瞳が認められております。

46ページの2行目から、眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感作性は全て陰性という結果になつております。

46ページの9行目から、反復投与の試験がございます。投与による影響といたしまして、主に体重増加抑制、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大等、甲状腺ろ胞細胞肥大等。イヌで骨格筋の変性萎縮などが認められております。

49ページの14行目には、亜急性神経毒性試験がございまして、亜急性神経毒性は認められなかったという結論となっております。

代謝物につきましても、亜急性の試験が実施されております。50ページ、M29、M33などの試験が実施されております。

長期の試験ですが、51ページからございます。51ページの17行目の2年間のラットの併合試験がADIの設定根拠となった試験でございます。

投与によって発生頻度が増加した腫瘍性病変は認められてございません。

53ページから、12. 生殖発生毒性試験でございます。

2世代繁殖試験ですが、この試験ではF₁世代で発情回数の減少ですとか、総着床数の減少、同腹児数減少などが認められておりまして、繁殖能に対する無毒性量を設定いただいているところでございます。

54ページから、ラットとウサギの発生毒性試験がございしますが、催奇形性はいずれも認められなかったという結果でございます。

55ページの8行目から、発達神経毒性の結果がございしますが、発達神経毒性は認められなかったと御判断いただいているところでございます。

遺伝毒性試験につきましては、56ページに結果がございしますが、まず原体については全て陰性の結果でございます。

代謝物につきましては、57ページに結果がございします。代謝物M33では結果は全て陰性、代謝物M29では*in vitro*、染色体異常試験で代謝活性化系非存在下で陽性でしたが、*in vivo*の小核試験で陰性の結果が得られておりまして、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断いただいております。

代謝物M02につきましては、復帰突然変異試験において、代謝活性化系非存在下で陽性でしたが、これはTA1535及びTA100株の最高用量における弱い増加であること。*in vivo*のコメット試験でDNA損傷性が陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられると評価いただいております。

57ページの3行目から、28日間免疫毒性がございまして、免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

Ⅲ. 食品健康影響評価でございます。

まず、暴露評価対象物質といたしましては、60ページの5～7行目のとおり、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質はフルピラジフロンと設定されております。

各試験の無毒性量につきましては、61ページからの表68、単回経口投与等により惹起されると考えられる影響等は64ページの表69に記載してございます。

ADIにつきましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量3.16 mg/kg 体重/日を根拠に安全係数100で除した、0.031 mg/kg 体重/日と評価いただいております。

また、ARfDにつきましては、ラットの急性神経毒性試験の無毒性量の35 mg/kg 体重を根拠に100で除した、0.35 mg/kg 体重と評価いただいているところでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず、動物代謝ですが、23ページの36行目に上路先生から、これまで使用している単位に変更していただいたということです。

植物については、與語先生からいくつかの記載整備をしていただいております、33ページの11行目に上路先生から、表との不一致から数値を適切に修正していただいております。

34ページのわたの試験について、與語先生から、①の試験でジントラッシュを取り上げていないで、②では取り上げているということで、その理由は事務局から説明のあったとおりですが、與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

今の事務局の説明のとおり、可食部という視点から見て、こういう解析になったということで了解いたしました。

○西川座長

ありがとうございます。

次に、毒性に入ります。44ページの11行目からのボックスで吉田先生から、LD₅₀の表記の仕方についてのコメントが出ておまして、事務局から、これはOECDのテストガイドライン423（毒性等級法）に従った試験であって、このような表記になるということですから、吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

アップダウンでしたということで、わかりましたので、そのままで。

○西川座長

ありがとうございます。

あとはコメントをいただいていませんが、何か気がつかれた点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、結論に行きたいと思います。60ページにありますように、まず、ADIについてですが、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量の3.16 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して0.031 mg/kg 体重/日といたします。よろしいでしょうか。

一方、急性参照用量、ARfDですが、64ページにありますように、単回経口投与によって生じる可能性のある毒性影響としては急性神経毒性試験における表に書いてあるような所見が該当すると考えられることから、したがって、ラットの急性神経毒性試験の無毒性量の35 mg/kg 体重を安全係数100で除して、0.35 mg/kg 体重/日といたします。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、以上でフルピラジフロンの審議は終了いたしました。今後の進め方につい

て、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

御確認をいただきましたとおり、評価書（案）を整えまして、食品安全委員会に報告させていただきたいと思います。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、次は農薬チアベンダゾール、メトコナゾー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

農薬専門調査会で御審議いただいた剤につきましては、食品安全委員会に報告をいたしまして、1カ月間、国民の皆様方からの意見・情報の募集手続を行っております。本日はチアベンダゾールとメトコナゾールにつきまして御意見が寄せられておりますので、その回答案等について御審議を賜りたいものでございます。

資料3-1、3-2をお願いいたします。まず、チアベンダゾールでございます。8月20日～9月18日まで意見・情報の募集を行いましたところ、3通の御意見をいただいております。資料3-1に沿いまして、順次御紹介させていただきます。

資料3-1の【意見1】でございます。ADIの値は妥当ですということでございますが、2. で、*in vivo*の遺伝毒性試験において明確な陽性結果が得られていると。

資料3-2を御覧いただければと思います。遺伝毒性試験の結果でございますが、45～46ページで、染色体異常試験又は小核試験においていくつか陽性の結果が認められております。

本剤につきましては、発がん性試験におきまして、甲状腺ろ胞細胞の腫瘍、包皮腺の腺腫といったような腫瘍性病変が認められております。さらに13週間の亜急性毒性試験におきましては、腎の尿細管変性等が出ているということでございます。遺伝毒性試験、*in vivo*の試験においても陽性結果があるにもかかわらず、甲状腺の増殖性病変や腎臓の尿細管細胞の変性とこの遺伝毒性が関係なしとするのは無理な結論であるというのが御意見をいただいた方の御主張でございます。

「即ち」からですが、*in vivo*、遺伝毒性の陽性結果を甲状腺あるいは腎臓尿細管細胞の変性との直接的証拠とするには、証拠の関連性において乖離があると。ただし、市場で使用されている用量あるいは残留量等を考えると、今回の量よりははるかに微量なものですので、ヒトに対してはこのような異常は起こらなくて、農薬あるいは経済動物における寄生虫疾患に優れた薬効を持つ物質であると評価書に記載すべきではないか。記載の仕方について、科学的事実に基づいた記載に努めてほしいと感じましたというのが御意見でございます。

まず、遺伝毒性の解釈についてですが、資料3-2の44ページに記載をしているのです

けれども、増殖性病変である甲状腺細胞あるいは包皮腺の腺腫の発生機序には、そもそも遺伝毒性の関与が考えにくいことと、この生殖体異常の機序というのはチューブリンの重合阻害に基づく染色体の数的異常によるものであって、閾値がとれるということから、結論として実際の暴露レベルでは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられたと記載されております。評価書にこのことが明示されておりますので、パブコメの回答としてもその旨、記載させていただきまして、評価書にもきちんと書いてある旨を御説明しております。

また、腎の尿細管変性については、ラットの試験において認められておりますが、いずれの変化も閾値のとれている変化であるということを申し上げ、ADIに基づいて、きちんと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则认为る旨を回答させていただいております。

また、リスク管理にも関連することですので、厚生労働省、農林水産省にも伝えますとさせていただきます。

2 ページをお願いいたします。【意見 2】です。

2 つの論文を御提示いただきまして、これらの情報について、チアベンダゾールによる尿路系の障害は再現性のある結果ですので、評価書に書いてほしいという御意見でございます。

1 つ目は、ICRマウス、雌雄n=50で、混餌投与によって78週間行われた試験でございます。こちらで腎臓に病変があったというのが1 つ目。もう一つは、44週の雄だけを用いた慢性毒性試験でも同様に認められたという御指摘でございます。

後者のほうですけれども、JECFAの評価書の中に引用されたときに、膀胱が胆嚢と誤引用されるなど、正しく評価をされていないというような御指摘もあわせていただいております。

マウスの最初の78週の試験でございますけれども、こちらは事務局で内容を確認させていただいたところ、ガイドラインと比較しても特に不足が見当たる試験ではなかったということで、通例ですと既にガイドラインどおりの試験があるのに、なぜ追記するのだという御議論をいただくところですが、ガイドラインどおり行われた試験のように見えましたので、評価書の資料 3 - 2 の40~41ページにかけて、いただいた論文の内容から情報を整理させていただきました。論文につきましては、先生方のお手元にチアベンダゾールの参考資料としてお配りしているものでございます。

この試験におきまして、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておりませんが、最高用量の投与群では膀胱の重量増加、腎臓結石、腎乳頭及び腎盂の移行上皮過形成、膀胱の移行上皮過形成が認められたということ。1,250 ppm以上投与群では、体重増加抑制や腎症も認められたということが記載されておりました。

ここまですでに得られている情報ですが、ここから事務局では、無毒性量としては雌雄ともに310 ppmではないかということ。あるいは腫瘍性病変がないということから、発がん性

なしということを記載させていただいておりますが、ここまで書いていいのか、あるいは文献情報なので参考資料とするのかというところだけ、後ほど御意見を賜れればと思っております。

回答案のほうにお戻りいただきますが、もう一つ御提示いただきました、44週間の慢性毒性試験ですが、こちらは雄のみの試験でございました。雌雄そろった試験が既にございますので、こちらは評価書に特に追記をしなくてもいいのかなと判断し、評価書への追記等は行っておりません。この点も取り扱い等、御指示をいただければと思っております。

資料3-1の3ページ、【意見3】でございます。

1つは、催奇形性の評価についてということで、本剤はポストハーベストとしての用途もあるものでございますが、我が国の公的機関において、1980年代にマウスに対するチアベンダゾールの催奇形性について指摘がされたことが一因となりまして、現在でもウェブサイト上では「チアベンダゾールには催奇形性がある」といったような記載が見受けられる。

食品安全委員会で今おまとめいただいている評価書の中では、マウスの生殖発生関連のデータとしまして、1つは資料3-2の42ページにあります参考資料ですけれども、5世代の繁殖試験。同じページのマウスの発生毒性試験、さらにその他試験のところで、49～50ページにかけてのマウスの発生毒性試験が2本ございますが、我が国の公的研究機関でやられたものは49～50ページのものだろうと思えます。そのとおりでございます。

ただ、マウスの催奇形性に関して、食品健康影響評価の欄に何ら言及がない状態になっているということを御指摘いただきました。適切なリスクコミュニケーションの観点から、この機会に食品安全委員会は我が国の公的機関と当時の都衛研の研究報告も含め、マウスにおける複数の生殖発生毒性試験の結果をどのように評価したのかということと、チアベンダゾールの催奇形性に関する総合的な考察について、国民にわかりやすく伝えることを要望しますということで、その示し方については評価書でなくても結構ですというような御提案をいただいたところでございます。

こちらでございますけれども、先ほどのマウスの5世代繁殖試験、あるいは49～50ページの発生毒性試験につきましては、3試験とも参考試験となっておりますが、42ページの(5)の発生毒性試験のマウスにつきましては、評価に用いた資料として催奇形性は認められなかったという判断をさせていただいております。ところが御指摘のとおり、51～52ページの食品健康影響評価において、特に52ページの上から2行目ですけれども、発生毒性試験において、ウサギでは母毒性の認められる用量で胎児に奇形の発生頻度増加が認められた。加筆でアンダーラインをしてありますが、原文では、ラットでは催奇形性は認められなかったと書いてあり、マウスに関しての記載がなかったので、マウスの催奇形性に関しては認められなかったと御判断いただいておりますので、ここはラット及びマウスでは催奇形性は認められなかったと追記させていただいてはどうかということで、追記案を御提案させていただいたところでございます。

チアベンダゾールに対する催奇形性をどう解釈したのかということについては、まさにこの部分に尽きると思いますので、母毒性の出ないような用量では、ウサギでも催奇形性が出ているわけではないということをはっきりここで申し上げて、議事録に残しておくということが一番適切な対応なのかなと思っております。

いずれにしましても、今回全て無毒性量が得られている話でもあり、ADIに基づく適切な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则认为ますと結ばせていただいております。

最後でございますが、資料3-1の4ページでございます。こちらは農薬のコメントというよりは動物用医薬品に関連するコメントでございますけれども、チアベンダゾールについては防かび剤あるいは殺菌剤としての用途のほかに、動物用医薬品、寄生虫駆除剤としても使用されるベンズイミダゾール系の化合物であって、同系統の寄生虫駆除剤としては、ここに挙げていただいているように種々の剤がある。

これらの薬剤は細胞中チューブリンに結合して有糸分裂を阻害するという共通の作用を有し、高用量ではチアベンダゾールと類似の毒性学的影響を及ぼすことが知られているということで、このように同様な毒性学的作用機序が想定されるような場合には、チアベンダゾールのみを対象とするADIを設定するのではなく、食品中に残留する可能性のあるベンズイミダゾール系薬剤全体を対象にしたグループADIの設定を検討することが必要ではないでしょうかという御指摘でございます。

こちらにつきましては、動物用医薬品の担当のほうに回答作成を依頼いたしました。これまでの評価でございますが、フェバンテルについては、代謝物であるオクスフェンダゾール及びフェンベンダゾールとあわせたグループADIが設定されているということでございます。

ただ、チアベンダゾールを含めた他のベンズイミダゾール系薬剤は、代謝経路、代謝物が必ずしも共通でなく、毒性の程度が個々の剤の構造に依存して異なる可能性があることから、我が国のみでなく、諸外国、国際機関でも個別に評価が行われているということ。また、これらの薬剤は、その効能から考えて、同時に使用される可能性が低いと考えられること、及び物質別の管理が可能であることから、現時点では個別にADIを設定することが適当であると考えますという回答でございます。こちらは動物用医薬品に関連するところでございますので、御参考までに御紹介をいたしました。

以上、先ほどの3ページのところまでの回答案の御審議と、関連して追記をした部分に関して御検討をお願いできればと思います。いずれにしましても、このパブリックコメントをいただいたことによって、ADIが変更になることはないと考えております。

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す。

それでは、御審議いただきたいところを先に取り上げたいと思います。【意見2】の中に

あったマウスの発がん性試験の取り扱いについてです。事務局から説明がありましたように、中身を精査したところ、ガイドラインとはそれほど不足がないということであります。したがって、これを40ページにありますように、そのまま追記する形にするか、あるいは別のガイドラインに沿ったマウスの試験があるので、参考資料とするか。どちらかになると思うのですが、御意見をいただきたいと思います。

吉田先生、どうぞ。

○吉田専門委員

今回は既に2年間の試験がありますので、参考資料としてはいかがでしょうか。特にこれの評価に使う必要はないというように思います。

○西川座長

ありがとうございます。

一応追記はするけれども、参考資料という形でということです。

ほかにございませんか。よろしいですか。ないようでしたら、参考資料ではありますけれども、評価書（案）に追記することにしたいと思います。

もう一つが、【意見3】にありました催奇形性に関することで、マウスの試験でも催奇形性がないという記載があるので、食品健康影響評価の52ページの3行目にラットのみでなく、ラット及びマウスという記載をしてはどうかという回答案だったと思います。これについてはいかがでしょうか。

○納屋副座長

事務局の御提案どおりでよろしいと思います。マウスで催奇形性がないというのは確認しておりますので、食品健康影響評価のところでも明記するというのがよろしいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、そのようにしたいと思います。あと残りのパブコメを含めて、全体的に何かございますでしょうか。

ないようですので、その他も含めて、全て事務局案どおりの対応としたいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、続けていただけますか。

○堀部課長補佐

それでは、メトコナゾールでございます。資料4-1～4-3に基づきまして、4-1を中心に御説明申し上げたいと思います。

こちらは平成26年9月10日～10月9日までパブリックコメントを実施させていただきました。資料4-1を御覧ください。

御意見の趣旨が事務局では十分にくみ取れないところもありまして、推測で回答を書いております。1つ目は、ADIの設定は妥当ですという御意見でございます。

2つ目ですけれども、当物質中、市場でよく使用する混合物のADI値が反映されたものなのかどうか、我々にわかりやすい情報を開示してくださいということでございます。物質中の市場でよく使用する混合物のADIというのは、製剤の話をしているのか、それとも混合剤の話をしているのか、何を指されているのか、ややわかりづらいところではありますが、そのいずれかだろうと推測をいたしました。

従いまして、御意見をいただいた方の御趣旨とはすれ違いになるのかもしれませんが、当専門調査会においては評価要請のあった物質それぞれについて食品健康影響評価を行っているものでございまして、製剤やその混合物に関する評価は行っておりませんという回答を御用意させていただきました。

3番目の御意見でございます。本剤の慢性毒性試験におきましては、Fischerラットを用いた慢性毒性試験が行われておりまして、LGL白血病の頻度増加が認められています。御意見でございますが、最近、人での白血病発症は極めて多く、その原因は誰もわからないのが現況です。当物質がその原因物質ではありませんが、がん専門医師からの疫学的研究意見を拝聴し、当物質のみならず、類似農薬に対する対策を政策として考慮していくのが、行政側の取り組みではないでしょうか。人への無差別暴露状況が全くあいまいで、恐らく無差別経口暴露が最も考えられるルートでしょう。

とりわけ、幼児・子供における白血病発症原因が全く闇の中なので、上記を含め、対策ができるよう、お願いする次第ですという御意見でございます。

強調するのも何かと思いますが、本剤の長期毒性試験で用いられたラットはFischerラットでございまして、私が申し上げるまでもなく、LGL白血病がよく出るものだというようなことが教科書に書いてあったのを勉強させていただきました。

本剤の解釈でございますけれども、ラットを用いた2年間発がん性試験の1,000 ppm投与群の雌において認められたLGL白血病の発生頻度の増加については、まず、雄の発生頻度では対照群との差がないこと。当該試験実施施設の背景データを僅かに上回ってはいるものの、公表文献における同系統のラットの背景データの範囲内であったこと。雌の発生率は30%で、こちらは実験施設の背景データの28を僅かに上回りますが、公表文献における背景データは6~31%ということで、30はその間にはまっているということに加えて、ラットを用いた2年間の慢性毒性試験におきましては、本腫瘍または前腫瘍病変の発生頻度の増加は認められなかったということで、偶発性の変化があると判断した。これは評価書にも明記されているところでございます。

したがって、今回設定したADI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ものと考えていること。また、御意見としてはリスク管理にも関係するものと考えられることから、農林水産省、厚生労働省にも伝えますとまとめさせていただきます。

今回の御意見に伴う評価書の修正はなく、ADIについても当初御審議いただいたとおりでよいものかと考えております。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。

それでは、メトコナゾールのパブコメの回答案について、御意見をお願いいたします。
特にないですか。

特にないようですので、この回答案をお認めいただいたということにいたします。

○堀部課長補佐

チアベンダゾールは動物用医薬品専門調査会にリレー審議で、メトコナゾールについては答申に向けて進めてまいりたいと思います。どうもありがとうございます。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ続けてください。

○堀部課長補佐

それでは、あとはいつもの事務的な手続と御報告になります。資料5をお願いいたします。振り分けの関係の御報告でございます。今回は3剤について振り分けを完了していただきましたので、御報告申し上げます。

まず、フルオキシサストロビンでございますけれども、こちらは評価第四部会。ヘキシチアゾクスについては評価第三部会。メトラフェノンについては評価第一部会で、それぞれ御審議をお願いすることとなっております。該当の部会の先生方、どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、続けてください。

○堀部課長補佐

資料6でございます。食品安全委員会の前回の幹事会以降の審議等の状況について、簡単に御報告させていただきます。

10月28日の親委員会におきまして、2剤についてリスク管理機関から意見聴取がございました。パブリックコメントでございますけれども、10月21日の親委員会にかけまして、翌22日から11月20日まで、ここに書いてございます3剤について、意見・情報の募集を行っているところでございます。

リスク管理機関には、10月21日の親委員会にかけまして、それぞれ評価結果を既に通知済みでございます。

ここまで用意した資料の関係は以上でございます。

○西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、今後の日程等について、説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

今後の幹事会でございますが、既に御案内しておりますとおり、この後、少し休憩を挟

ませていただきまして、第116回農薬専門調査会幹事会、非公開での開催を予定しております。117回の幹事会でございますけれども、12月3日水曜日でございます。

各評価部会でございますが、部会順に申し上げますと、評価第一部会は11月28日金曜日でございます。評価第二部会につきましては、来週11月14日金曜日でございます。評価第三部会は、11月26日水曜日でございます。評価第四部会は12月1日月曜日をそれぞれ予定しておりますので、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

ただいまの説明について、何か御意見等がございましたら、お願いいたします。

ないようです。ほかに何か連絡事項等はございますか。

○堀部課長補佐

次の幹事会は15分くらいからでよろしいですか。もう少しとりますか。

○西川座長

15分で。

○堀部課長補佐

それでは、3時15分からということだけ連絡させていただきます。

以上です。

○西川座長

それでは、本日の第115回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。

ありがとうございました。