

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第120回会合議事録

1. 日時 平成27年3月12日（木） 14:02～15:57

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（イソキサフルトール、ジエトフェンカルブ、テプラロキシジム、トリアファモン）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（アシベンゾラル-S-メチル、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート、メトラフェノン）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について
- (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、三枝専門委員、長野専門委員、永田専門委員、林専門委員、本間専門委員、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、進藤技術参与、山崎技術参与、吉田技術参与、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 | イソキサフルトール農薬評価書（案） |
| 資料2 | ジエトフェンカルブ農薬評価書（案） |
| 資料3 | テプラロキシジム農薬評価書（案） |
| 資料4 | トリアファモン農薬評価書（案） |
| 資料5-1 | アシベンゾラル-S-メチ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 アシベンゾラル-S-メチル農薬評価書（案）
- 資料6-1 ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート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6-2 ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート農薬評価書（案）
- 資料7-1 メトラフェノンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）
- 資料7-2 メトラフェノン農薬評価書（案）
- 資料8 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9 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

定刻を少し過ぎましたけれども、ただいまから、第120回農薬専門調査会幹事会を始めさせていただきます。

先生方には、年度末のお忙しい中をお越しいたきまして、ありがとうございます。

本日は、幹事会に御所属する先生方13名に御出席を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、よろしく申し上げます。

○西川座長

それでは、議事を始めます。

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、お手元の資料確認をお願いいたします。本日の議事次第、座席表、幹事会の先生方の名簿に続きまして、

資料1は農薬評価書イソキサフルトール第2版の案でございます。

資料2は、農薬評価書ジエトフェンカルブの案。

資料3は、テプラロキシジム案。

資料4は、トリアファモンの評価書案でございます。

資料5～7までパブリックコメント関係でございます。

資料5-1といたしまして、アシベンゾラル-S-メチルのパブリックコメントに関する意見・情報の募集結果について（案）で、1枚両面刷りでございます。

関連といたしまして、資料5-2は、アシベンゾラル-S-メチルの農薬評価書案ござい

ます。

資料6-1は、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートに係る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。こちらは2枚のものでございます。

関連といたしまして、これらの3剤の評価書案でございますが、分冊になっておりまして、全部で4つに分かれております。

資料7-1でございます。こちらはメトラフェノンのパブリックコメントに関する回答（案）でございます。

関連といたしまして、メトラフェノンの評価書案が7-2でございます。

資料8は、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制。

資料9といたしまして、食品安全委員会での審議等の状況を配布させていただいております。

これらの資料につきましては、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、途中でも結構ですので、事務局までお申しつけください。

また、本日は審議にお使いいただきます資料が大変多くなっておりますので、足回りあるいは後ろに御準備させていただいております。そちらも何かございましたら、途中でお申しつけいただければと思います。

以上です。

○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（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる、専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○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。

○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、農薬イソキサフルト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いたします。

○横山課長補佐

それでは、資料1に基づき説明させていただきます。

本剤ですけれども、4ページを御覧いただきたいと思います。今回は第2版を御審議いただくもので、第1版は2010年に結果が報告されているものでございます。本剤につきまして、第1版のときは海外評価書に基づく評価をしていただいたものでした。一方、今回2014年にインポートトレランス設定の要請があったことに伴いまして、2014年の厚生労働大臣からの評価依頼に当たりましては、全ての試験データの報告書を含む資料が提出されました。

この背景につきまして、昨年12月の幹事会で、このような状況の剤ですけれども、全体を報告書に沿って見直していただくに当たって、どうしたらよろしいでしょうかということをお相談させていただきましたところ、部会のほうで一からきちんと評価をいただいております。経緯のほうはこのようになってございます。

9ページの28行目でございますとおりの構造式で、イソキサゾール構造を持つ除草剤です。プラストキノン生合成経路に關与する4-HPPDの阻害により除草効果を示すと考えられているものでございます。

10ページを御覧いただければと思います。先ほど御説明したとおり、当初、海外の評価結果を用いて審議したものですけれども、今回インポートトレランス設定の要請がなされて、概要書や各試験報告書が提出されたので、これらの資料に基づいて、改めて食品健康影響評価を実施した旨、記載していただいております。

11ページ、動物体内運命試験です。ラットの結果ですが、イソキサフルトールは投与後0.52～1.03時間で C_{max} に達しております。血漿中 $T_{1/2}$ は約60時間で比較的長い結果が得られております。

11ページの28行目、吸収率ですが、低用量、高用量の単回投与群並びに低用量の反復投与群でそれぞれ少なくとも68.9%、32.9%、72.8%と算出されております。

12ページの分布ですけれども、肝臓、腎臓で高い放射能が認められております。永田先生から4行目と5行目に少し修正をいただいております。

12ページの10行目からは代謝で、尿、糞、肝臓中の主要代謝物はBで、尿及び糞中ではBのほかに代謝物C、D、E、Fが認められたという結果となっております。

13ページの9行目、排泄ですけれども、低用量では主に尿中、高用量では主に糞中に排泄されております。

14ページ、ラット②の試験がございまして、ラット①の試験では、分布では168時間観察されていたのですけれども、それに加えて T_{max} 付近ですとか、24時間の分布も検討されております。結果としては①と同様に血漿のほか、肝臓、腎臓などで高い放射能が認められ

ております。

15ページの1行目、こちら永田先生から遅延に伴い排泄の遅延がと修正をいただいております。

16ページから畜産動物のヤギとニワトリを用いて試験が実施されておまして、両試験で主要代謝物はBで、ほかに、代謝物D、Eが10%TRRを超えて認められております。

18ページの4行目から、植物体内運命試験になります。とうもろこし、さとうきび、小麦、ポピー、HPPD阻害除草剤耐性遺伝子組換えだいず、レタス、ソルガム、はつかだいこん、からしな及び小麦などを用いて試験が実施されております。

18ページの10行目、與語先生から、8行目と9行目にございます処理方法について略称が記載されているのですが、その内容について具体的な記載がございませんでしたので、御指摘をいただきました。これにつきまして、別紙2が評価書(案)の62ページにございますが、こちらにフルの名称を追記させていただきました。

植物体内運命試験では、主要代謝物としてはBとCが認められまして、いずれも10%TRRを超えておりました。HPPD阻害除草剤耐性遺伝子組換えだいずでは、代謝物Gが認められましたが、可食部の子実では10%TRR未満というような結果となっております。

27ページに與語先生のコメントをいただいております。

6行目の(4)土壤中光分解試験で、16行目の網かけの部分ですが、土壤中光分解試験としている一方で、結論としては土壤表面の分解速度という書きぶりとしていることで、これでよいでしょうかという御質問です。光分解が生じているのは土壤表面ですという御指摘です。抄録の表題を再度確認しましたところ、土壤表面光分解試験という記載もございまして、6行目の表題ですね。土壤表面光分解試験と修正するとわかりやすくなるのではないかと思うのですが、御確認いただければと思います。

29ページの水の中光分解試験ですが、10行目に與語先生から記載の修正をいただきました。

29ページの22行目から、作物残留試験です。海外においてイソキサフルトール耐性遺伝子組換えだいずを用いてイソキサフルトールと代謝物Bを分析対象とした作物残留試験が実施されておまして、イソキサフルトール及び代謝物Bの合計と最大残留値ですがけれども、だいず(種子)の0.032mg/kgという結果となっております。

29ページから、畜産物残留試験の結果がございます。泌乳牛、産卵鶏では未変化のイソキサフルトールは認められておりませんで、泌乳牛においては代謝物B、D、Eがいずれも肝臓において最大1.84、0.810、0.086 µg/g認められ、産卵鶏においては代謝物Bが肝臓において最大0.645 µg/g認められたという結果でございます。

毒性につきましては、30ページからです。

一般薬理試験が30ページの表23にございますが、中枢神経系の項を御覧いただきますと、2,000でも影響がないというような結果でございます。

31ページ、急性毒性試験の結果、LD₅₀が経口ですと5,000超という結果で、症状、死亡例はないという結果でございます。

32ページの3行目、急性神経毒性試験になります。本試験の最高用量の2,000 mg/kg体重でも影響がないという結果が得られております。急性神経毒性は認められなかったとおまとめいただいております。

32ページの20行目以降の一般毒性、亜急性以降の試験ですけれども、主な影響といたしましては、本剤4HPPD阻害作用がございまして、チロシン蓄積に起因すると考えられる眼への影響、角膜混濁などが主にラットで認められております。また、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大などが認められております。

36ページ、亜急性神経毒性は認められなかったという結果がございまして。

37ページから長期の試験になります。

38ページの7行目からの(2)の試験がADIの設定根拠となった試験でございまして。

腫瘍性病変に関しましては、38ページの20行目からございまして、肝細胞腫瘍の発生頻度の増加が認められております。

40～41ページの表32に、このADIの設定根拠になりました併合試験で認められた所見がまとめられております。

41ページの上のほうになります、雄の2 mg/kg体重/日以上で角膜炎が認められておまして、これがADI設定のエンドポイントとされました。初版でもこの所見に影響ととられておまして、これを根拠にADIが設定されておりました。今回新たに詳細な資料が出てまいりましたので、再度部会で御審議いただき、やはりこちらについては影響と御判断をいただいたものでございまして。

42ページの表42のマウスの発がん性試験の表についてですけれども、雄の500 ppm以上の体重増加抑制の中の括弧の記載について、吉田先生からコメントをいただいております、0～76週以降という意味がよくわかりませんというコメントです。

こちらにつきましては、体重増加量に関して、0～76週と0～78週でそれぞれ取りまとめがされておまして、78週まででも体重増加抑制があり、さらに0～78週でもあったということで、それを0～76週以降と表現をしてしまったものですが、わかりにくいということですので、内容としましては、投与0～78と直してもよろしいかと思ひますし、今回この括弧内を記載した主な理由としましては、急性参照用量のエンドポイントを探す目的で、このように各試験について追記をさせていただいております。この剤については、ここはエンドポイントに選ばれておりませんので、不要ということであれば、削除という御指示をいただければと思ひます。

42ページから生殖発生毒性になります。

43ページ、繁殖能に対する影響は認められておりません。

44ページ、催奇形性はラット、ウサギとも認められなかったという結果です。

発達神経毒性に関しましても、結論は45ページにございまして、認められなかったという結果でございまして。

遺伝毒性試験が45ページです。原体と、46ページの表7にございまして、代謝物とも、

いずれも陰性の結果が得られております。

46ページ、本剤につきましては、肝臓の薬物代謝酵素に関する影響ですとか、HPPD阻害剤ということで49ページ以降、血中チロシン濃度の測定などが実施されております。

50ページの表50につきましては、雌の測定結果で斜線があるのですけれども、その意味について吉田先生から御質問をいただいております、こちらは測定せずという結果になることを確認いたしました。

54ページ、本剤では28日間免疫毒性試験が実施されております、本試験条件下では免疫毒性は認められなかったという結果になっております。

55ページ、56ページが食品健康影響評価になります。毒性影響などについては御説明させていただいたとおりになります。暴露評価対象物質につきましては、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質としまして、イソキサフルトール（親化合物のみ）と設定されております。

ADIに関しましては56ページのとおり、併合試験の0.5 mg/kg体重/日を根拠に100で除した0.05 mg/kg体重/日。

急性参照用量については、設定の必要なしと評価いただいているものでございます。

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、御意見をいただいたところを中心に見ていきたいと思っております。動物体内運命試験では、永田先生、與語先生からいくつか記載整備を中心としたコメントが出ております。そのように修正されているかと思っております。

1つ確認しなくてはいけないのは、27ページの16行目、與語先生から、土壤中光分解試験という表題であるにもかかわらず、土壌表面での影響を見ているのではないかということですが、與語先生、補足をお願いいたします。

○與語専門委員

ほかの評価書を見ますと、(4)になっているところが土壌表面光分解試験というのが全てなので、それに修正をすれば、16行目の「土壌表面では」はいらなくなる可能性があります。

○西川座長

6行目の試験の項目を直すということですね。通常この土壤中光分解試験という言葉を使ってきていると思いますが、それは事務局、問題ないでしょうか。

○堀部課長補佐

一般的にそのときの試験設計により、どちらもあるので、土壌中と書いているものもありますし、表面だとはっきりわかっていて表面と書いているものもあるので、今、御説明したとおり、この場合には表面ということであれば、もしお認めいただけるようであれば、タイトルを変えてしまうのも一案かなとは思いました。

○西川座長

問題がなければ、そのようにしたいと思います。それに伴って、16行目の「土壌表面では」が削除になりますね。では、そのように修正したいと思います。ありがとうございます。

あとは特になくて、42ページの表42はマウスの発がん性試験ですが、500 ppm以上の雄で投与0～76週以降という表現がよくわからないという吉田先生の質問が出ておりますけれども、内容的には事務局の説明でわかると思うのですが、どのように対応したらよいかについて御意見をお願いします。

○吉田専門委員

非常にマイナーな点だと思うのですが、通常、体重増加抑制と書くのは持続的な変化なので、初期だったりする場合だけ書き込むというのはいかがかなというので御提案をしたいと思います。

○西川座長

事務局の説明にもありましたように、急性参照用量にはかかわらないということで、この括弧を削除ということで、したがって、雌についても削除ということでよろしいですね。では、そのようにしたいと思います。

50ページ、これはその他試験、血中チロシン濃度等に関する試験ですけれども、表50の斜線の部分が何を意味するのかがわからないということだったので、事務局の説明では抄録に「分析せず」と記載されているようですので、脚注には「測定せず」というような表現にしたいと思います。「該当なし」ではなくて、「測定せず」に修正したいと思います。お願いいたします。

特に御意見はいただいていたと思うのですが、全体を通して何かお気づきの点があれば、言っていただければと思います。

永田先生、どうぞ。

○永田専門委員

今の「該当せず」のところを「測定しなかった」ということで訂正をするという話になってはいますが、実は前から私もこの斜線が何だろうかと何度も抄録を見て、測定しなかったのか。では、該当なしでいいのかなと思ったのですが、測定なしと書けるのであれば、今後はそういうふうに書いていただきたいと思います。よろしく願います。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。よろしく願います。

ほかによろしいでしょうか。

ないようでしたら、審議を踏まえまして、イソキサフルトールの一日内摂取許容量、ADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg体重/日といたします。

急性参照用量、ARfDにつきましては、単回経口投与等によって生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、ARfDの設定は必要なしといたします。農薬専門調査会幹事会の審議結果は以上で、食品安全委員会に報告したいと思っております。

以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

それでは、評価書（案）を修正させていただいたもので、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思っております。ありがとうございました。

○西川座長

続きまして、農薬ジエトフェン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。

○横山課長補佐

資料2に基づき、説明させていただきます。

経緯につきましては、3ページをお願いいたします。2012年に暫定基準の設定に関しまして、厚生労働大臣から評価の要請がございまして、2014年11月、2015年1月に今度は適用拡大に関連いたしまして、評価について要請があったものでございます。2015年2月に評価第一部会で御審議いただいたものでございます。

5ページの6行目、「作物残留」が抜けておりまして、與語先生に御指摘いただきまして、追記させていただきました。

6ページの6.にあるような構造のもので、N-フェニルカーバメート系の殺菌剤です。ベンズイミダゾール系殺菌剤耐性菌に高い抗菌作用を示すと考えられておりまして、作用機序は紡錘系に結合し、細胞分裂を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられているものでございます。

7ページ、動物体内運命試験です。ラット①の試験がございまして、吸収率は少なくとも82.7%と考えられております。

8ページの分布の結果ですけれども、残留放射能濃度ですが、肝臓のほか、腎臓などで高い結果が得られております。

8ページの10行目から代謝ですが、尿中の主要代謝物は代謝物[B]の硫酸抱合体となっております。

10ページの下の方に排泄の結果がございまして、排泄は速やかで、主に尿中に排泄されております。

11ページ、ラット②の試験がございまして、

12ページにはラット③の試験がございまして、いずれも①と同様の結果が得られております。

14ページ、植物体内運命試験になります。きゅうり、ぶどう、トマト、レタスで試験が実施されておりまして、可食部における主要成分は未変化のジエトフェンカルブで、代謝物として[M]及び[P]が10%TRR以上認められております。

20ページの33行目の推定半減期に関して、21ページに與語先生から御質問がございまして、ここでの半減期ですけれども、評価書に条件が書いてあるとおりのpH 11、60℃条件下におけるものと理解してよいかという御質問で、そのとおりの条件で算出された半減期でございます。

22ページの8行目から、作物残留試験になります。ジエトフェンカルブ代謝物 [D] の抱合体及び代謝物 [F] を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されまして、可食部における最大残留値ですけれども、ジエトフェンカルブでレタスの0.71 mg/kgでございました。代謝物 [D] の抱合体と代謝物 [F] の残留値は、いずれも0.01 mg/kg未満という結果です。

22ページから毒性になりまして、表18が一般薬理試験の結果で、1,000 mg/kgですと振戦や痙攣というような症状が認められております。

24ページには、急性毒性試験の結果がございまして、経口のLD₅₀の値は5,000超となっております。1,500もしくは1,000 mg/kgで自発運動の低下など、ラットとマウスで認められております。

25ページの2行目から、急性神経毒性試験でございます。本剤につきましては、急性参照用量はこの試験に基づいて設定されております。この試験では、雄では600 mg/kg以上で、自発運動の低下ですとか体温の低下などが認められ、雌では2,000 mg/kgで症状が認められております。

急性神経毒性についての判断ですけれども、8～9行目にありますとおり、明らかな急性神経毒性は認められなかったと御判断いただいております。これにつきましては、雄雌とも種々の所見が認められているのですが、いずれも比較的高用量でのイベントで、神経病理組織学的検査には変化がなかったということを経合的に御判断いただいております。明らかな急性神経毒性は認められなかったとしていただいたものでございます。

25ページの15行目以降、長期の試験がございまして、影響としましては、主に肝臓の重量増加ですとか小葉中心性肝細胞肥大、体重増加抑制などが認められております。

27ページの1行目から、亜急性神経毒性の結果、亜急性神経毒性は認められなかったというもので、神経毒性に関しましてはこの結果とあわせて、食品健康影響評価のところでは神経毒性なしと御判断いただいております。

28ページの(2)のラットの2年間の併合試験ですが、こちらはADIの設定根拠となった試験でございます。腫瘍性病変に関しましては、17行目に記載がございまして、甲状腺の腫瘍が認められております。

マウスにつきましては、29ページになりますが、発がん性は認められておりません。

30ページから、2世代繁殖試験になりまして、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。

31ページ、ラットの発生毒性試験ですが、催奇形性は認められなかったという結果です。ウサギにつきましては、①、②、③の試験が実施されてございまして、これらの試験を総合

して、32ページに総括した結論を記載いただいております。結論といたしましては、無毒性量に関しましては母動物で300 mg/kg、胎児で900 mg/kg、催奇形性は認められなかったというおまとめをいただいているものでございます。

遺伝毒性につきましては、表33のとおり、全て陰性という結果でございます。

甲状腺腫瘍のメカニズムに関する試験も実施されておまして、結論は35ページに記載いただいております。

35ページの18行目から、免疫毒性試験がございまして、本試験条件下では免疫毒性が認められなかったという結果となっております。

36ページから、食品健康影響評価でございまして、26行目からございまして、農産物中の暴露評価対象物質はジエトフェンカルブ（親化合物のみ）と設定されております。

37ページのとおり、ADIにつきましては、ラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量42.7 mg/kg体重/日を根拠に100で除した0.42 mg/kg体重/日、急性参照用量につきましては、急性神経毒性試験のラットの無毒性量200 mg/kg体重を100で除した2 mg/kg体重と設定されております。

無毒性量等の取りまとめ表につきましては38ページ以降、急性参照用量に関してのエンドポイントは41ページの表38となります。

説明は以上となります。

○西川座長

ありがとうございます。

あまりコメントはいただいているのですが、5ページの6行目、與語先生から、試験の項目が1つないので追加するという事です。

20ページの33行目、半減期の前に「推定」をつけたほうがよいということですが、これと21ページの半減期の測定条件についての確認が與語先生から出ておまして、pH11、60℃の条件下で測定したものであるということ。與語先生、あわせて御説明をお願いいたします。

○與語専門委員

一般的に、この半減期の場合は「推定」をつけている表現が多いので、そのほうがいいかなというのが1点。あとは抄録も含めて確認をしましたが、文章としては、ほかの修正は必要ないと思います。

○西川座長

それでは、20ページの33行目、「推定」を追加するという事にしたいと思います。ありがとうございます。

38ページの表37に長野先生から修正が出ておまして、これは間違いはないと思いますので、このようにしたいと思います。

全体を通して何かございますか。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、ジエトフェンカルブのADIにつかまし

ては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である42.7 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.42 mg/kg体重/日といたします。

ARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性の無毒性量である200 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した2 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っております。

以後の進め方について、お願いいたします。

○横山課長補佐

評価書(案)を修正いたしまして、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思っております。ありがとうございました。

○西川座長

続きまして、農薬テプラロキシジ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

資料3に基づき説明させていただきます。

まず、経緯ですけれども、評価書(案)の4ページを御覧いただければと思います。2011年に厚生労働大臣から食品健康影響評価についての要請がございまして、2013年に評価第一部会で1回目の御審議をいただきまして、翌年2014年に2回目の審議をいただいたものでございます。

7ページの6行目ですが、やはり與語先生から御指摘いただきまして、「作物等残留」を追記させていただきました。申しわけございませんでした。

9ページにございますとおり、シクロヘキサンジオン骨格を有する除草剤で、脂肪酸合成に関与するアセチルCoAカルボキシラーゼを阻害することにより除草活性を示すと考えられているものでございます。

動物体内運命試験ですけれども、10ページから、まず血漿中薬物動態学的パラメータは表①のとおりになります。

おめぐりいただいて、吸収率ですけれども、120時間後に低用量で少なくとも74.9%、高用量群で69.5%と算出されております。その下が分布になりますけれども、胃のほか、血漿、肝臓等で放射能が比較的高くなっております。

表2の300 mg/kg投与群の雌の最終と殺時のデータの子宮の値についてですけれども、12ページの4行目からのボックスのとおり、永田先生からコメントをいただいております。高用量投与群の雌の子宮の値が異常に高いですが、どのような議論がされたのでしょうかということで、こちらに関しては部会のほうでは特段の議論がされておりましたので、その点を御報告させていただきます。

12ページの10行目から、代謝の試験になります。

永田先生から、13行目、「投与し」のところを御修正いただきました。代謝物ですけれども、尿は代謝物[20]、糞では代謝物[2]、[8]など、胆汁では代謝物としましては、

テプラロキシジムのグルクロン酸抱合体が認められております。

14ページ、排泄になります。

15ページに結果がございまして、結果は表5のとおりで、主に尿中に排泄されております。

15ページの11行目から、胆汁中排泄試験がございまして、腸肝循環が示唆されております。

20行目から、畜産動物を用いた試験で、ヤギ、ニワトリの結果がございまして、ヤギでは代謝物 [1]、[20]、[34]、テプラロキシジムのグルクロン酸抱合体が10%TRRを超えて検出されております。ニワトリでは、[2]、[5]、[21]、[23]、[28] が認められました。

22ページの32行目から植物体内運命試験で、だいず、なたね、てんさいで試験が実施されております。10%TRRを超えて検出された代謝物としましては、[8]、[13]、[14]、[16] でございます。

27ページの下の方から、好氣的土壤中運命試験になります。その試験について與語先生からコメントをいただいております。

28ページの6行目の下線部3.0%TRRという値ですけれども、この値がその下の表19から拾えないということで御確認をいただいたものですが、これは何点かのポイントで経時的に測定されているもののうち、代謝物の生成の状況が把握できるように4ポイントに絞って表に記載させていただいたのですが、この表に入っていなかった処理1日の値が最大の値を示したために表にはなくて、本文にだけお示しさせていただいたというような形になっております。御確認いただければと思います。

28ページの21行目からの好氣的土壤中運命試験につきましても、29ページに同様の御質問をいただいております。こちらについても、この表に選ばなかったポイントの値について最大になっていたのも、本文中でわかるように記載をさせていただいたという構成になっておりますことから、このようなことが起きております。御確認いただければと思います。

30ページの(5)の試験について、8行目の網かけ部分ですが、「埴壤土」につきまして、與語先生から「砂壤土」ではないですかという御質問ですけれども、ここにつきましては抄録を再度確認しましたが、埴壤土ということでございました。

32ページの作物残留試験ですけれども、テプラロキシジムと代謝物 [13]、[16] を分析対象化合物として試験が実施されました。テプラロキシジムの最大残留値はえだまめの0.11 mg/kg、テプラロキシジム及び代謝物 [16] の合計の最大残留値はだいずの0.24 mg/kg、代謝物 [13] の最大残留値はだいずの0.23 mg/kgという結果でございました。

畜産物残留試験につきましては、乳牛、産卵鶏で試験が実施されてございまして、33ページを御覧いただければと思いますけれども、3～6行目のとおり、複数の代謝物と親化合物をテプラロキシジム関連代謝物、代謝物 [13] 関連化合物、代謝物 [20] 関連化合物と整理させていただいているのですが、まとめていくつかのグループで分析がなされてお

ます。それぞれの最大残留値ですけれども、乳牛では腎臓で最大0.203 µg/g、産卵鶏では肝臓の1.65 µg/gが最大値となっております。

33ページの36行目から、毒性になります。

まず、一般薬理試験でございます。表24のとおり、一般状態ではマウスで試験が実施してあるのですが、1,000 mg/kgでは自発運動量の減少などの影響が認められております。

急性毒性ですけれども、経口では約5,000もしくは5,000超という結果が出ております。2,000 mg/kg体重以上で、やはり一般状態の悪化というような症状が出ております。

36ページの2行目から、急性神経毒性試験になります。急性神経毒性試験がこの剤の急性参照用量の設定根拠となった試験の一つとなっております。本剤では一般の集団と妊娠期または妊娠している可能性のある女性にポピュレーションを分けて急性参照用量が設定されましたが、この試験の結果の雌の500 mg/kg体重未満で自発運動量の減少が認められておまして、そちらをエンドポイントに一般の集団に対する急性参照用量が設定されております。

37ページの10行目以降、亜急性毒性試験、ほかの試験となりますが、主な毒性の影響としましては、体重増加抑制のほか、肝臓で小葉中心性肝細胞肥大等が認められております。また、イヌですけれども、甲状腺の重量増加ですとか、精巢の精細管萎縮、膀胱上皮過形成などが認められております。

40ページの5行目からが、亜急性神経毒性試験となりまして、亜急性神経毒性は認められなかったという結果になっております。

40ページから、イヌの長期の試験になりまして、イヌの試験は①と②で2本ございまして、①の試験が最高用量2,000 ppmで実施されておまして、41ページの(2)の②の試験としまして、8,000 ppmの1用量で試験が追加で実施されております。

そのことにつきまして、41ページの11~12行目に①の試験で最高用量の2,000 ppmで十分な毒性影響を確認できなかったことから、より高用量における毒性影響を確認するために、と評価書(案)を記載させていただいたのですが、表36に御覧いただくとおり、2,000 ppmは①の試験でも毒性所見が認められておまして、このことにつきまして、42ページの3行目にございますとおり、吉田先生から、この表現は残してよろしいのでしょうかという御質問をいただい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。

もしお認めいただけるようであれば、41ページの12行目ですけれども、より高用量における毒性影響を確認するために本試験が実施されたというところを残すような形で再度整理させていただければと思いますが、御確認をお願いできればと思います。

42ページの7行目からが、ラットの2年間慢性毒性試験で、こちらがADIの設定根拠になっております。

43ページの(4)のラットの2年間発がん性試験も同じ5 mg/kgという数字で無毒性量が得られておまして、こちらをあわせてADIの設定根拠とされております。腫瘍性の病変といたしましては、肝臓の腫瘍が認められております。

44ページのマウスの試験でも、やはり肝臓の腫瘍が認められております。

45ページに2世代繁殖試験がございますが、繁殖能に対する影響は認められておりません。

45ページの20行目から、ラットの①の試験がございます。急性参照用量に妊婦または妊娠している可能性のある女性の急性参照用量の設定根拠になった試験が、この①の試験となります。結果は表48にございますが、体重増加抑制などが母動物で認められている360 mg/kg体重/日では外表奇形とか内臓奇形等が認められておりまして、その下の用量の120 mg/kg体重/日では母動物で影響が認められずに、胎児で骨化遅延、低体重が認められております。

この胎児の影響につきましては、上の用量で内臓奇形や外表奇形が認められているような状況であることを踏まえて、母動物で毒性の認められていない影響であったということもあり、何らかの胎児毒性があるということで御判断いただき、急性参照用量のエンドポイントとされたものでございます。

46ページの20行目から、②の試験がございます。

26行目の下線のところですけれども、母動物の体重増加抑制、妊娠6～15日のところにつきまして、おめくりいただきまして、吉田先生から、急性参照用量設定の根拠にはならなかったのですか、という御質問をいただきました。

これにつきましては、体重増加抑制が認められた期間ですけれども、6～15日で認められたということと、その程度ですね。対照群で44.6 gに対して投与群で39.5 g。こういった内容を御確認いただいた上で、根拠とはされてございません。

ラットの発生毒性試験は47ページにも③の試験がございます、こちらでは最高用量の360 mg/kg体重/日で、やはり外表奇形が認められております。

ウサギでは、催奇形性は認められなかったという結果になっております。

遺伝毒性ですけれども、原体に関する結果が48ページに表50のとおりとなっております。原体につきましては、全て陰性の結果です。

49ページを御覧いただきまして、代謝物13につきましては表51に結果がございますけれども、*in vitro*のUDS試験で弱陽性の結果が得られておりますが、*in vivo*のほうの試験で陰性であったことを含めて、小核試験でも陰性の結果が得られております。

11行目から記載がございますが、原体混在物Ⅲですけれども、復帰突然変異試験で一部陽性の結果が認められたので、この点について御検討をいただいております、原体混在物Ⅲを含有したことを確認した原体を用いて、原体の試験が実施されております。

こちらの結果がAmes試験、UDS試験、遺伝子突然変異試験、コメット試験、いずれも陰性の結果が得られているという点について御確認をいただきまして、結論といたしまして、48ページのテプラロキシジムの関しての判断といたしましては、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御判断をいただいております。

51ページ以降は肝腫瘍が認められましたことから、種々のその他試験が実施されてお

ます。

食品健康影響評価ですけれども、56ページになります。毒性などにつきましては御説明させていただきましたとおりで、暴露評価対象物質につきましては56ページの35行目から記載がございますが、農産物中の暴露評価対象物質はテプラロキシジム（親化合物のみ）、畜産物中の暴露評価対象物質はテプラロキシジムと代謝物〔5〕と設定されております。代謝物〔5〕につきましては、畜産物で10%TRRを超えて認められました。代謝物〔5〕につきましては、ラットにおいても認められておりませんで、急性経口毒性試験の結果などから、テプラロキシジムよりも毒性が強いと考えられたので、暴露評価対象物質に選定されております。

ADIにつきましては、57ページのとおり、長期のラットの2年間の試験、慢性毒性試験と発がん性試験の5 mg/kg体重/日を100で除した0.05 mg/kg体重/日と設定いただいております。

急性参照用量につきましては、63ページを御覧いただければと思います。63ページの表58-1が一般の集団に関するエンドポイントのまとめとなります。根拠となったのが急性神経毒性試験の500 mg/kgのLOAEL所見となります。この試験では雌の500 mg/kgで自発運動量の減少が認められまして、無毒性量が得られませんでしたので、追加の安全係数について検討をいただきました。

その際に、この表に載っております他の急性毒性試験ですとか、一般薬理試験で発現されている症状ですとか、これらのほかの3つの試験では、500 mg/kg近傍で無毒性量が得られているというようなことを御考慮いただきまして、追加の安全係数については3が適当ではないかと御議論をいただいたものでございます。

64ページの表58-2を御覧いただければと思います。妊婦または妊娠している可能性のある女性に関するエンドポイントにつきましては、発生毒性試験からエンドポイントをお選びいただいて、発生毒性試験①の結果に基づいて、急性参照用量を設定いただきました。

結論といたしましては57～58ページにございますとおり、一般の集団に関しましては、ラットの急性神経毒性試験の最小毒性量500を安全係数300で除した1.6 mg/kg体重。妊娠または妊娠している可能性のある女性に関しましては、ラットの発生毒性試験①の無毒性量40 mg/kg体重を100で除した0.4 mg/kg体重と設定いただいたものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

7ページの6行目、先ほどの剤は「作物残留」だったのですが、今回は「作物等残留」という言葉を追記するということですね。與語先生、ありがとうございます。

12ページの分布について、永田先生から、子宮の値が異常に高いが、どんな議論がされたのかということですが、特段の議論はなかったということです。永田先生、お願いします。

○永田専門委員

30の低用量では子宮もそうですし、卵巣、このへんが高くないですね。ところが300になると子宮と卵巣、特に子宮が高い。最初にこれを見たときに間違いではないかと思ったのですが、それで議論があったのかということを含めて聞きました。もしこれが正しければ、評価書の中に、この群は子宮で比較的高い残留性があったと一文入れるべきではないかと思って、こういう質問をいたしました。

○西川座長

これはどの部会だったでしょうか。

○横山課長補佐

評価第一部会です。

○西川座長

上路先生、何か。

○上路専門委員

事務局に書いていただいたとおり、特段の議論はなかったということで、むしろ、それを入れるとした場合に、どうなのでしょうね。事実は事実だから文章の中に入れておいても問題はないということだと思います。ほかの先生はいかがですか。

○西川座長

御意見をお願いいたします。

赤池先生、いかがですか。

○赤池専門委員

上路先生のおっしゃるとおりで、もし必要であるということであれば、もちろん追記して差し支えないとは思いますが。

○西川座長

結論に影響するところではないのですが、それでは、どのような文章を追記したらいいか、永田先生、もう一度お願いいたします。

○永田専門委員

19行の全て0.1% TAR以下であったの後に、子宮においては比較的高い残留性を示したという文章でいいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

上路先生、いかがでしょうか。

○上路専門委員

結構です。

○西川座長

それでは、一文を追記するということにしたいと思います。ありがとうございました。

28ページ、好氣的土壤中運命試験について、與語先生から、28ページの6行目のTARの数値が表にないので、というような御質問です。それに対して事務局から、表にはないけ

れども、処理1日の値が高かったなので、それを本文中に記載したということでしたが、いかがですか。

○與語専門委員

28ページの事務局の説明のとおりで、抄録を確認してもそのとおりになっていましたので、結構です。

○西川座長

特に修正は要らないということによろしいですか。

○與語専門委員

修正の必要はありません。

○西川座長

29ページの1行目、これも與語先生からコメントが出ております。補足説明をお願いいたします。

○與語専門委員

これに関しても同じで、修正の必要はございません。

○西川座長

ありがとうございます。

30ページ、土壤吸脱着試験②ですが、8行目の「埴壤土」について、「砂壤土」ではないかというコメントですが、これも事務局で確認したところ、埴壤土で間違いはないということですので、よろしいですね。

○與語専門委員

これも結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

41ページ、イヌの1年間試験②について、①での最高用量群で十分な毒性影響を確認できなかったことから、42ページの3行目からのボックスに吉田先生から質問が出ておりまして、この表現を残してよいかということで、確かに41ページの表36を見ますと、高い用量でそれなりに毒性所見が出ておりますので、事務局が説明したように11～13行目について、これは「イヌを用いた」から「ことから」までを削除するというのでしょうか。より高用量における毒性影響を確認するために本試験が実施されたということだったかと思えます。

○横山課長補佐

そうしましたら、「イヌを用いた1年間慢性毒性試験① [11.(1)] の追加試験として、より高用量における毒性影響を確認するために」とつなげさせていただいてはいかがでしょうか。

○西川座長

よろしいかと思えます。よろしいですね。ありがとうございます。

47ページの3行目からのボックスに吉田先生から、ラット発生毒性試験②について、46ページの26行目ですけれども、母動物における体重増加抑制を急性参照用量設定の根拠にしなかった理由は何かということ、事務局からは主に程度が軽いということ。期間も考慮して根拠とはしなかったということですので、吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

結構です。これは余り再現性がないので、本当に変化かなという気もいたします。

○西川座長

それでは、確認のみということにしたいと思います。ありがとうございました。

49ページ、これは特にコメントをいただいたものではないのですが、遺伝毒性試験で50ページ、原体混在物Ⅲについて、Ames試験が陽性になっているのですが、本間先生、このあたりについてコメントをお願いしますか。

○本間専門委員

特に問題はあるとは思いませんでした。

○西川座長

事務局の説明では、原体の中にこの混在物が含まれていることを確認したということですので、そういう意味からも問題はないかと思えますけれども、よろしいですね。

○本間専門委員

はい。

○西川座長

あとは特に御意見をいただいていたと思うのですが、1つ確認したいのは、急性参照用量の一般集団に対するものについてですが、安全係数を300にしているということについて、これでよいかどうか御意見をいただければと思います。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

そのほかの毒性を見ましても、比較的半分投与で起きるようなものが多いのかなと思ひまして、発生毒性も拝見してみますと、有意差がつかなくても部会のエキスパートジャッジでとられているようなところもあるので、デフォルトとして3ということはいいのかもしれないと思います。ですから、この部会ジャッジでよろしいのではないかと思います。

○西川座長

部会の結論を支持するということですね。よろしいでしょうか。

それでは、そのようにしたいと思います。ほかにないようでしたら、結論に行きたいと思ひます。

本日の審議を踏まえまして、テブラロキシジムのADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性試験及び発がん性試験の無毒性量である5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg体重/日といたします。

一般集団に対するARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性

量である500 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数300で除した1.6 mg/kg体重としたいと思ひます。一方、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対するARfDにつきましては、ラットを用いた発生毒性試験①の無毒性量である40 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.4 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ひます。

以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

評価書（案）を修正いたしまして、食品安全委員会のほうに進めさせていただきます。ありがとうございました。

○西川座長

それでは、続きまして、農薬トリアファモ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4に基づき説明させていただきます。

経緯ですけれども、評価書（案）の3ページを御覧いただければと思ひます。2014年にインポートトレランス設定の要請がございまして、それに関しまして、厚生労働大臣から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して、本年2月に評価第四部会で御審議いただいたものでございまして。

6ページ、構造式は6.のとおりのものでございまして、7ページになりますけれども、スルホンアニリド系の水稲用の除草剤で、作用機構は分岐鎖アミノ酸の生合成を行う酵素であるアセト乳酸合成酵素の阻害と考えられております。トリアファモン未変化体はこのアセト乳酸合成酵素を阻害しませんが、植物体内で生じた活性本体が強く阻害することで、既存の除草剤と同様に生育停止、黄化、濃緑化、壊死等の症状を雑草に引き起こすと考えられているものでございまして。

動物体内運命試験ですけれども、8ページ、血中濃度推移です。おめくりいただきまして、結果は表2のとおりとなっております。

9ページの5行目から、吸収率でございまして、少なくとも79.4%と算出されております。分布につきましては、血漿、肺、腎臓、肝臓などで高い濃度が認められております。

10ページ、代謝です。主な代謝物といたしましては、M5、M6、M8、M1などが認められております。

11ページから、ラット②という試験がございまして、②は①の標識体違いで試験が実施されておまして、①と同様の結果が得られております。

13ページから③、④の試験がございまして、これは分布が確認されてございまして、やはり①と同様の結果が得られております。

16ページ、(5)ラット⑤ですけれども、これと(6)と(7)の試験ですが、それぞれ長期の試験の終了時に採血いたしまして、トリアファモンのほか、代謝物の濃度測定が

実施されております。いずれの試験でもM1に比べてM5、M6が比較的多く検出されております。

18ページから畜産動物の試験がございまして、ヤギと産卵鶏で試験が実施されておりますが、結果といたしましては、泌乳ヤギでは乳汁及び可食部で代謝物M1、M3、M6、M7、M8、M11が10%TRRを超えて認められておりまして、産卵鶏ではM1、M6、M7、M8が10%TRRを超えて認められました。

24ページから植物体内運命試験で、水稻を用いて試験が実施されております。玄米中ではM1及びM20が10%TRRを超えて認められました。

作物残留試験でございまして、40ページを御覧いただければと思います。国内と海外でトリアファモン、代謝物M1、M2、これは海外ではM20も分析対象として作物残留試験が実施されてございまして、トリアファモン代謝物M1、M2、M20、いずれも定量限界未満という結果でございまして。全て定量限界未満のため、推定摂取量は算出されてございません。

40ページの26行目から毒性になります。

41ページの表41、表42に薬理と急性毒性試験の結果がございまして、いずれも急性毒性は非常に低い値が得られております。

42ページから亜急性毒性試験がございまして、毒性の影響といたしましては、体重増加抑制のほか、肝重量の増加や肝細胞肥大、甲状腺のろ胞細胞肥大、コロイド変化などが認められております。

45ページから長期の試験になります。46ページの(2)の2年間のラットの併合試験がADIの設定根拠となりました。

14行目に記載がございまして、肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められております。

マウスでは発がん性は認められなかったという結果です。

48ページ、2世代繁殖試験がございまして。

結果は表59のとおりですが、繁殖能に対する影響といたしまして、妊娠期間の延長が認められております。

49ページの11行目から、ラットとウサギにおきまして、催奇形性は認められなかったという結果です。

50ページに納屋先生から、このウサギの試験の最高用量で母動物でも毒性が発現していないということで、予備試験成績の妥当性について示してくださいというコメントをいただきました。予備試験ですが、75 mg/kg体重/日で母動物に体重増加量の減少、そのほか糞便の減少などが認められまして、こちらを根拠に最高用量が設定されて試験が実施されております。

この点がこの評価書(案)を見ただけではわからなくなっておりますので、もしお認めいただけるようでしたら、例えば脚注に予備試験の結果、75 mg/kg体重/日で体重増加抑制が認められたので、これを根拠に最高用量の設定がなされたというような記載をさせていただいてはどうかと思いますが、御意見をいただければと思います。

遺伝毒性試験につきましては50ページのとおり、原体が表60、おめくりいただきまして、表61が代謝物になりますが、いずれも陰性の結果となっております。

食品健康影響評価が53ページでございます。31行目から暴露評価対象物質に関する記載がございまして、農産物中の暴露評価対象物質をトリアファモン（親化合物のみ）と設定いただいております。ADIにつきましては、ラットの2年間の併合試験の1.96 mg/kg体重/日を100で除した0.019 mg/kg体重/日。

急性参照用量については設定の必要はなしと評価いただいたものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

コメントは1つだけいただいております、50ページに納屋先生からのコメントがあります。49ページのウサギの発生毒性試験で何も影響が認められなかったということで、予備試験のデータはどうかということを確認されたわけです。事務局からは予備試験で75 mg/kg体重/日の群でも体重増加量の減少等の所見があったので、そのように本試験で用量を設定したということで、その旨を脚注に記載するということですが、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋副座長

事務局の御提案のとおりで結構でございます。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、全体を通して何かございますか。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、トリアファモンのADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である1.96 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.19 mg/kg体重/日とし、ARfD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ことから、ARfDの設定は必要なしといたします。

以上を食品安全委員会に報告したいと思えます。

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

評価書（案）を修正いたしまして、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思えます。ありがとうございました。

○西川座長

次は、農薬アシベンズラル-S-メチル、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート、メトラフェノンの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果（案）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

これらの3剤というか5剤というか、表現が難しいのですけれども、これらにつきましては、2月4日～3月5日までの30日間、国民の皆様方からの意見・情報の募集手続きを行ったものでございます。実はこの日、ほかにもいくつかパブリックコメントの手続に入ったのですが、御意見を頂戴したのはこの3剤だったということから、3剤について回答(案)の御審議をお願いできればと思っております。

まず、資料5-1、5-2、アシベンゾラル-S-メチルでございます。パブリックコメントの回答(案)に入ります前に、事務局から伏しておわびを申し上げ、御理解をいただき、御審議を賜りたい点が1点ございます。

資料5-2の33～34ページを御覧いただければと思います。この剤につきましては、当然パブリックコメントに入る前に幹事会で御審議をいただいているわけですが、ずっと事務局のほうで、この代謝物Bに関する28日の試験2本の存在そのものを見落としおきまして、パブリックコメントの回答をいよいよ書いて、答申に向けた準備をしようという段階で最終的な確認をしていたところ、完全にすっかり抜けているということが判明いたしました。

評価書を直せるのはこの幹事会がラストチャンスだろうと思ひまして、本来はきちんと見ていただかなければいけないものがスキップしておきまして、第二部会の先生方には大変失礼な話ではございますけれども、この場で御覧いただいて、お認めいただければと思っております。ですので、33～34ページについて概要を説明させていただきます。

いずれも原体の試験ではなくて、代謝物Bを用いた試験でございまして、試験期間は28日でございます。毒性所見につきましては、1本目の試験に関しては表31に示されておきまして、こちらでは雌雄とも尿素の関係や尿のpHの低下、あるいは雄ですと胸腺の重量減少などが認められておきます。また、高い用量におきましては死亡例がございまして、白脾髄萎縮ですとか胸腺萎縮などが認められているという状況でございます。いずれにいたしましても、無毒性量は雌雄ともに100 mg/kg体重/日とされておきます。

もう一本は(8)の試験ですが、雌だけを用いて試験が行われておきます。こちらでも高い用量群では死亡、切迫と殺例が出ておきます。真ん中の用量でも切迫と殺例が1例出ているというような状況でございます。

松本先生から、血液のパラメータについていくつか、出現率が非常に低い血球であって、認められた程度の低下は毒性と判断しなくてよいということで削除いただいたものでございます。

参考資料でございますので、NOAELをつけるということとはしておりません。

代謝物の試験でございまして、非常に高い用量でのイベントでございまして、暴露評価対象物質に影響するような毒性でもないと思われまして、特に代謝物BについてADIやARfDを御検討いただくようなものではないと思っております。この物質はちなみにラットでも出てくる物質でございますので、原体の毒性試験においても相当量は代謝で生成してくる

ものだとは理解をしているところでございます。

まず、ここまでが評価書（案）に追記した内容の御説明でございまして、お戻りいただいて、資料5-1でございます。こちらがパブリックコメントでいただいた御意見に対する回答（案）でございます。

発達神経毒性試験がやられておりまして、聴覚性驚愕反応の振幅の高値が認められています。こちらは単回投与によって生ずる可能性のある影響としてエンドポイントの表のほうに含めさせていただいているのですけれども、この所見が妊娠のいつごろの投与によって認められるものなのかと。この聴覚性驚愕反応の振幅の高値は出生後23日に認められた所見であるということを考えれば、この影響は妊娠期間から保育期間にわたって、要するに反復的に投与を受けた結果とは考えられないのでしょうかというのが1つ目でございます。

2つ目の御指摘といたしまして、ウサギの催奇形性試験におきまして、母動物の死亡あるいは切迫と殺、体重増加抑制、胎児の尾椎体形態異常といったものが認められておりますけれども、これらは単回投与によるものとは判断されていない一方で、ラットの催奇形性試験においては、胎児の所見について単回投与による影響とされていると。同じような所見なのにウサギでは単回投与の影響とせず、ラットでは単回投与の影響としたということについて、理由を御説明いただきたいという御意見でございました。

発達神経毒性試験の関係でございますが、聴覚性驚愕反応の試験自体が生後23日と61日という2つの点で測定されたものであるということをお説明いたしました。このDNTの試験において投与の影響が認められた用量は、ほかのラットを用いた試験でも影響が認められている用量であって、かつ単回投与による影響が完全には否定できていないということから、単回による影響が完全に否定できないので、影響かもしれないよということで表に載せたという説明をさせていただきました。

ウサギの母動物の死亡についてですけれども、死亡そのものが起こったのは投与13日以降でございます。また、体重増加抑制については投与初期に認められたものの変化の程度が僅かであったため、単回投与による影響とは判断しておりません。さらに胎児の尾椎体形態異常は母動物に毒性の認められる用量での変化であって、母動物への毒性に起因する二次的影響であると考えていますと記載させていただきました。

お手元のパブリックコメントのペーパーで、母動物死亡と体重増加抑制の行にグレーの網かけがかかっているかと思えます。実はこの点について、事務局で議事録を確認しても出てこなかった点だったものですから、念のために御確認をお願いしたく、網かけをさせていただきました。

裏を御覧いただきますと、その点について少し細かいデータを掲載させていただいております。母動物の死亡というのは最高用量の600 mg/kg体重/日投与群で6/17例認められておりまして、投与初期に体重減少や体重増加抑制が認められた後で切迫と殺、死亡という経緯をたどったものでございますけれども、投与初期の体重そのものについてですが、増

加量といたしまして、減少の程度が一番大きいものでも投与1日で101 g、投与2日で183 gということで、これは僅かと書いても問題がないのではないかと思いますので、回答（案）としては、僅かであったためにとりませんでしたという回答をさせていただきました。この点について、念のために御確認をいただければと思います。

もう一点御指摘いただきましたラットについて、なぜ単回でとったのかということですが、こちらは逆に母動物への影響が認められない用量での胎児への影響であったことから、単回投与による影響は完全に否定する根拠がなく、エンドポイントに選びましたという回答をさせていただいております。評価書の追記とパブリックコメント（案）について、御審議をお願いいたします。

以上です。

○西川座長

まず、評価書への追記ですが、資料5-2の33ページと34ページに代謝物Bに関するラットの28日間試験が記載されています。これは第二部会ですが、吉田先生、この追記でよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

しようがないですね。これでよろしいかと思います。

○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。

パブコメ回答（案）について、事務局から丁寧に説明していただきましたが、何か御意見等がございましたら、お願いいたします。

○吉田専門委員

特にございません。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、お認めいただいたものといたします。

特にこの網かけ部分についても問題ないということですのでよろしいですね。

○吉田専門委員

はい。

○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

すみません、1点だけですけれども、アシベンズラル-S-メチルの資料5-2の10ページの1行目、臓器分布のところですが、組織臓器の残留放射能は雌雄とも T_{max} 時に最も高く、腎臓で高い残留性が認められたと記載したところ、永田先生から「高い値」とお直しいただいたところがございます。大変申し上げにくいことではございますが、もう既に幹事会を一度クリアしてパブコメにかけたものでもあり、本質的に大きな問題がなければ、でき

れば、このまま当初案で行きたいのですけれども、先生、いかがでございましょうか。

○西川座長

永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

わかっていたのですけれども、一応、私のコメントとしては、場所が T_{max} のところですから残留とは言えないというのが私の主張で、全体的には問題ありませんので、実はやめようかなと思っていたのですが、つつい出してしまいました。すみません。

○西川座長

ありがとうございます。御了解いただいたことを確認しました。

それでは、続けてください。

○堀部課長補佐

事務局がごり押しをしまして、大変失礼をいたしました。

それでは、資料6-1、6-2に移らせていただきます。ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートに関するパブリックコメントでございます。おさらいの意味で、この剤の評価は少し特殊な評価をしていただいたので、その点をおさらいしながら、パブリックコメント（案）について御説明させていただければと思います。

3剤の評価をやったということにはなっているのですけれども、ダゾメットとメタムというのは植物の体内でほぼMITCに変換されるということでもございましたので、我々が実際に残留農薬として口にするとき、口の中に入るのはMITCであろうということがございました。水の中でも容易に分解するというのもわかっておりましたので、評価自体はMITCの結果で最終的にはグループのARfDやADIを打っていただいて、暴露評価対象物質もMITCとお決めいただくという評価をしたものでございます。通常のグループADIの決め方とも少し違う戦略をとって評価をいただいたものでございます。

【意見1】の1番でございます。暴露評価対象物質をMITCとしておりますけれども、メタムアンモニウム塩を用いました作残試験において、ほうれんそうでメタムアンモニウム塩の残留が認められていると、MITCのみを規制対象とした場合に、MITCに変換される可能性のあるメタムアンモニウム塩がいくら残留してもよいことになってしまうため、暴露評価対象物質はMITCに変換される物質全てとすべきではないでしょうか。ダゾメットについてはダゾメット個別に測定しておらず、ダゾメットとして残留している可能性が排除できないため、同様の懸念があります。また、メタムアンモニウム塩のADI、ARfDはMITCより低く、毒性が強いと懸念されますが、MITCをもとにしたADIやARfDで実際に残留するメタムアンモニウム塩を摂取した際の安全性は担保できるのでしょうかということもでございます。

メタムアンモニウム塩の残留に関してですけれども、メタムアンモニウム塩を用いたときの作残試験というのは、定量の段階で全てメチルイソチオシアネート、MITCに変換されて分析され、それに換算係数を乗じることによってメタムアンモニウム塩としての残留

値として示されているものなので、実際に作残試験でメタムアンモニウム塩が出ていたのかと言われると、そこはもう測定の段階で変えてしまっているもので、言い切れない。残っていたかもしれないですが、それはわからないということになります。ですので、作残試験の測定方法について、一番最初の段落で記載させていただきました。

2段落目につきましては、先ほど申し上げたように、これらの剤の評価の考え方を御説明申し上げまして、暴露評価対象物質についてはMITCと設定したということに記載いたしました。

最後ですけれども、規制対象ということですので、恐らく基準値への適合性の分析のことを一部おっしゃっているのかなと判断をいたしましたので、今回設定したMITCのADI、ARfDに基づき、適切なリスク管理措置が実施されれば、ダゾメット、メタム、MITC、全ての食品を介した安全性は担保されるという回答を御用意させていただいております。

【意見1】の2番、1ページの下の方からですが、メタムカリウム塩の試験でございます。メタムカリウム塩についてはデータが非常に少なく、ほとんどが*in vitro*の試験ですけれども、こちら人工胃液中でメタムカリウム塩は速やかに減衰するようですが、MITCに変化された割合は2%未満であって、他の物質に分解されているようだ。このことからメタムの評価をMITCに含めるのが正しいのかどうかは疑問であると。もしダゾメットやメタムが動物体内でMITCに代謝されて、MITCと同様の毒性を示しているのであれば、ダゾメット、メタムで単回投与により生じた体重増加抑制や生存胎児数の減少について、MITCでも同様の機序で見られるはずでしょうから、MITCで見られたこれらの影響も単回投与によるべきものと考えべきだと思いますという御意見でございます。

恐らくメタムを動物がそのまま食べたときにどうだということをお考えなのかもしれないですけれども、私どもが審議していただいているのは、メタムを農作物に用いて、そこでできたものを口に運ぶということで、多分ワンクッション過程が多いのだと思います。植物ではMITCに変換されると言っているわけですので、仮に*in vitro*の人工胃液の試験でメタムがMITCになっているというのが100%認められなかったとしても、そこは経路が違うということもありますので、くどいようですけれども、回答としましては、農薬としてメタムを使用した場合、食品を介して摂取するのはMITCであると判断して暴露評価対象物質はMITCだということをもう一度述べております。

また、ダゾメット、メタム、MITCと全て同じように毒性の発現機構を見るべきではないかという御意見に対しましては、投与により認められる所見は試験ごとにARfD設定に関連するかどうかを検討しておりまして、MITCを用いた毒性試験のいくつかにおいても体重増加抑制が認められておりますけれども、発現時期等を総合的に判断してエンドポイントとはしていないということを回答させていただきました。

3番目として、ダゾメットの評価についてです。ダゾメットのイヌの90日試験ですけれども、最高用量群は400 ppmで試験がスタートいたしましたが、最初から嗜好性が非常に悪くて食べなかったこともあって、投与量が途中で200 ppmに下げられています。体重増

加抑制が400 ppmで見られたので、400、200の下の50 ppmというところをARfDの根拠としているようだけれども、評価書の表を見る限りにおいては、400 ppmで見られた体重増加抑制が200 ppmで回復したということであれば、200 ppmでは体重増加抑制は出ていなかったと判断して、そこをNOAELにしてもいいのではないのでしょうかというのが1つ目です。

右側の回答でございますけれども、投与23日目に200 ppmに変更されているのですが、投与量変更後の体重は、雄では回復しました。ですので、雄では200で何も出ていなかったのですけれども、雌では回復しきらなかったということです。雌のほうは200でも影響があったと判断せざるを得ず、その下の用量をARfDのエンドポイントのNOAELとして選びましたということを書かせていただきました。

ところが、評価書の中ですけれども、具体的に申し上げますと、資料6-2の2つ目の塊、第一部、ダゾメット、イヌの亜急性毒性試験。所見の表は1-29ページになります。ここの雌の上から2段目に見え消しがしてありますけれども、体重増加抑制のところはbとついておまして、このbは脚注で200ppmに変更後回復というものでございます。実はこのbが雄にかなければいけないのが雌についてしまっていたので、御意見を出された方は、200で回復したのに何で200をとったのだと見られたということだと思えます。事務局で確認しましたところ、bをつける位置が間違っていたということでございますので、そちらを修正させていただければと考えております。

もう一つ、3番の意見の続きでございますけれども、体重増加抑制が本剤の単回投与で起きると考えられるのであれば、ほかの試験、ラットの併合試験や発生毒性試験、ラット、ウサギの体重増加抑制についても単回投与によるものと考えざるべきではないかということでございます。

先ほどの回答と少し似るのですけれども、それぞれの試験において出た所見を総合的に判断して、一つ一つARfDに関連するかどうかを見ておまして、挙げていただいた3つの試験の体重増加抑制については、発生の時期等を判断して、エンドポイントとはしておりませんという回答をさせていただきました。

3ページにまいりまして、4. でございます。DMSOの略称の記載ぶりが間違っていたということでございます。ありがとうございます。修正させていただきます。

5番目はメタムでございます。こちらは評価書を御覧いただきながら御説明したほうが良いと思います。今度は第二部、メタムでございますが、2-30ページの表26-2でございます。タイトルを見え消しさせていただいておりますが、パブコメにかけたときのタイトルが「1年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）で認められた毒性所見」となっていました。表26-2というのは併合試験における中間と殺群の所見を記載するものでございまして、発がん性併合試験だというのはそもそもおかしいということでございます。

そのタイトルのつけ方が恐らくこの御意見につながってしまったのだと思うのですけれども、併合試験で認められた毒性所見となっているけれども、そんな試験は存在していな

いと。2年間慢性毒性試験/発がん性試験の1年後と殺群で見られた毒性所見のことでしょうかということで、全くそのとおりでございますと書いた上で、タイトルが誤解を招きますので、いつもの書き方である「1年間慢性毒性試験（ラット）で認められた毒性所見」とタイトルを変更させていただければと考えているところでございます。

6番目、メタムアンモニウム塩のイヌの1年間慢性毒性試験で認められた嘔吐についてです。毒性所見としての嘔吐は3 mg/kgで嘔吐が認められたということで、NOAELは0.5と設定しています。一方で、ARfDの設定に当たりましては、NOAELが3でLOAELが15だとしていると、この差は何なのですかと。単回投与と反復投与で嘔吐が発現する用量に差があるという結論でしょうかという御質問をいただきました。

回答でございますけれども、15 mg/kg体重/日以上投与群では、雌雄とも全例で投与1時間以降に認められた所見である一方で、3 mgの投与群では、雄では投与1時間以降に散発的に、また、雌では投与3日以降に認められた所見だったことから、3 mgの嘔吐については単回投与によるとする根拠が弱いと判断して、15 mgを単回投与による影響であると判断したと記載しております。要するにおっしゃっているとおり、単回と反復で嘔吐が発現する用量の閾値は違っていたと判断されたということでございます。

最後ですが、メタムナトリウム塩のウサギの発生毒性試験において認められた仙椎前椎骨数27を単回投与の影響と考えなくてよいのでしょうかということですが、こちらは審議の結果、単回投与により生じる可能性は低いと考えられたことから、急性参照用量設定に関連するエンドポイントとはしないという回答を御用意しております。

御審議をよろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明について御意見等をお願いいたします。5番目の意見に関連して、評価書に若干の修正が加わったということです。よろしいでしょうか。

特に御意見がないようですので、お認めいただいたということにいたします。

それでは、続けていただけますか。

○堀部課長補佐

資料7-1、7-2でございます。こちらはメトラフェノンのパブリックコメントの結果でございます。

御意見でございますけれども、この剤は長期の投与によりまして、肝腫瘍が発生いたします。評価書の食品健康影響評価のところのいつもの台詞ですけれども、この剤においては遺伝毒性試験が全て陰性でございましたので、腫瘍は出ているのですが、いつもの書き方で、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能ということに記載したのですが、この剤のメカニズム試験としては、この剤が発がんのイニシエーターにはならないということは、まず確認ができたこと、アポトーシスを引き起こすこと、あるいはERODの増加は実験的には示されているものの、

腫瘍の発生メカニズム全体について考察ができていないわけではない。なのに、遺伝毒性メカニズムではないと言ってしまっているのかと。非遺伝毒性メカニズムをちゃんと解説しないとイケないのではないのでしょうか。

ERODの増加となると、ダイオキシンを想起してしまいます。示されたデータのみでヒトへの発がん性がないと言えるのでしょうかという御質問をいただきました。

これは非遺伝毒性メカニズムとしてこれこれこうだと申し上げたわけではなくて、遺伝毒性試験が全て陰性だったので、少なくともこの剤の発がんには遺伝毒性メカニズムは関与していないということを書きたかっただけであるということ、回答として遺伝毒性試験が全て陰性であったことから、メトラフェノンには遺伝毒性がないものと考えられ、本剤に係る肝細胞腺腫等の腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能だと考えたとしております。

発がんメカニズムの説明が必要だということについては、確かに発がんメカニズムが必ずしも明らかにはなっていないけれども、閾値を設定することは可能であるということから、ADIやARfDに基づいてリスク管理措置が実施されれば、食品を介した安全性は担保されると考えますとしております。

また、ヒトへの発がん性がないと言えるのでしょうかというところですが、この剤に関して、ヒトへの発がん性の有無の判断は特にしていません。ただ、閾値がとれているということから、きちんと管理がされれば問題がないというところに主眼を置いておりますので、ヒトへということですが、種差、個体差を考慮した安全係数が設定されていることをもって回答に変えさせていただければと思っております。

発がんの話ですので、今回設定したADI及びARfDのARfDというのは不適切なのかもしれませんが、リスク管理措置がADIとARfDの両方をパッケージにしてなされることを考えれば、あえて「ADIに基づき」と書く必要もないと思いましたので、ADI及びARfDに基づいたリスク管理措置と書かせていただきました。

以上でございます。よろしく申し上げます。

○西川座長

ありがとうございます。

非常に丁寧に説明していただきまして、問題ないかと思えますけれども、何かございますか。

それでは、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

ありがとうございます。それでは、いくつか評価書の修正や追加等がございますが、それも含めまして、答申に向けて準備を進めさせていただきます。

○西川座長

よろしく申し上げます。

では、続けてください。

○堀部課長補佐

資料としては、あと2点でございます。資料8は今日は参考資料でございますので、特段ございません。

資料9でございますが、食品安全委員会での審議等の状況でございます。

前回幹事会以降、リスク管理機関から5剤について意見聴取がなされました。

現在、前回の幹事会で御審議いただきました対象外物質3剤についてパブリックコメントの実施中でございます。

また、リスク管理機関に対しては、2剤についてADI、ARfDを答申通知させていただいたところでございます。こちらの御報告はこれだけでございます。

続けてもよろしいでしょうか。

○西川座長

お願いします。

○堀部課長補佐

1点、事務局から少し御提案というか御相談がございます。今の審議等の状況の中でも御覧いただけるかと思いますが、意見聴取の中に少しずつ2度目以降の剤が出てきております。これまでですと、内容で少し毒性試験が追加になったからという理由だけでございましたので、いわゆる重版ものとして幹事会で御審議をいただいていたところでございますが、本日もこの後、非公開の会議が予定されておりますように、適用拡大のものであっても急性参照用量の設定が必要になっておりまして、ほぼ全ての毒性試験の結果について見直していただく必要が増えてきております。

今後このような重版の剤がどんどん増えてくるのではないかとということが想定されることを考えますと、では、非公開の幹事会で全ての重版の剤について御審議をいただくということが物理的に無理になってくるのではないかとということを事務局として懸念をしております。幹事会の先生方が、私たちがやるから、それでいいよと言っただけなのであれば、私としてはそれをお願いしますと申し上げるだけの話なのですけれども、それとて実際には公開と非公開と2回の御対応をいただいているということでございます。幹事会の先生に幹事会の先生の負担が増えるぞと申し上げて、そんなことをやってあげると言っただけのわけもないということがあって申し上げます。

つきましては、ここからが事務局の御提案なのですが、重版のものに関しても余り五月雨になってしまって、同じ時期に諮問されたものがばらばらと何か月もずれるということはずいなので、部会によってはどうしてもその時期に審議しなければいけない剤をお持ちのところがありますので、そういう条件を排除した上で、空いているというか、次の剤が特に決まっていない部会で重版剤の審議の1度目のというか、急性参照用量の設定に係る重版剤の審議について、お願いをした上で、普段の部会上がりの剤と同じように幹事会で最終的な確認をいただくというプロセスを踏んではいかがかというのが御提案でございます。

ただ、そのためには、実は専門調査会決定の運営についての決定の中で、重版剤は幹事会で審議するとなっておりますので、その規定を変えなければなりません。したがって、今ここで私の御提案をお認めいただけるようでしたら、事務局のほうで改正に向けた準備作業を行いまして、最終的には次回4月の幹事会において、その運営規定の改正を御審議いただいて、お認めいただいて、部会で急性参照用量についての御検討をいただければと考えております。

なお、もう既に急性参照用量が設定されていて、さらに毒性試験が出てくる場合、いわゆる昔ながらの重版の場合には、従前どおり幹事会での御審議をお願いできればと思っております。緊急避難的な御提案で大変恐縮ですが、御検討いただければと思います。

以上です。

○西川座長

ただいまの事務局からの御提案に対して御意見をお願いいたします。反対される方は恐らくいないと思っておりますけれども、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

では、そのように今後取り扱いたいと思います。そうすると規定も変えないといけないのですね。

○堀部課長補佐

次回の幹事会のときに御審議いただけますように準備をしたいと思っております。

多分これを御提案したときに、自分の部会にどんな剤が来るのかという話が出てくると思っております。できるだけ1回目を見ていただいた部会で御審議をお願いしたいとは思っております。先ほども申し上げたように、どうしてもコメント返しの剤が混み合っていて、その剤だけ見ていただけないとなると、ほかの剤はもう既に上がってしまったのに、この剤だけできないというのもどうかと思いますので、そういう事情がある場合には事務局のほうで「あいうえお」順とか、不公平の生じない方法で他部会に審議をお願いすることもあるということだけ、あらかじめ御容赦いただければと思っております。

以上です。

○西川座長

よろしく申し上げます。

○堀部課長補佐

日程でございます。この後の幹事会でございますが、先ほど申し上げましたように、この後、引き続きまして、第121回幹事会を開催させていただきます。121回は非公開でござ

います。

その次、第122回の幹事会につきましては、4月10日金曜日でございます。

各評価部会でございますが、こちらは部会別に申し上げますと、

評価第一部会は4月24日金曜日でございます。

評価第二部会は4月15日水曜日。

評価第三部会は来週3月18日水曜日。

評価第四部会は来週3月19日木曜日でございます。

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、一旦休憩に入りたいと思います。4時10分から再開でよろしいでしょうか。
よろしく申し上げます。