

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第122回会合議事録

1. 日時 平成27年4月10日（金） 14:00～16:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬（クロフェンテジン、クロルプロファム、ピコキシストロビン、ピロキロン）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（アミスルブロム、エトフェンプロックス）の食品健康影響評価について
- (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、永田専門委員、長野専門委員、林専門委員、本間専門委員、與語専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員、石井委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、鋤柄評価第二課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、吉田技術参与、鈴木技術参与、磯技術参与、河野技術参与、山原専門職、齋藤係長、賀登係長、小牟田専門職、小田嶋係員

5. 配布資料

- 資料1 平成27年度食品安全委員会運営計画
- 資料2 クロフェンテジン農薬評価書（案）
- 資料3 クロルプロファム農薬評価書（案）
- 資料4 ピコキシストロビン農薬評価書（案）
- 資料5 ピロキロン農薬評価書（案）
- 資料6 アミスルブロム農薬評価書（案）

資料7 エトフェンプロックス農薬評価書（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

資料10 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について（改正案）

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122回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方におかれましては、年度当初のお忙しい中、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12名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、4名の委員が出席されております。

冒頭でございますが、事務局に人事異動がございましたので御紹介させていただきます。

4月1日付で、評価第二課長でございますが、山本から鋤柄に交代しておりますので御紹介いたします。

○鋤柄評価第二課長

鋤柄でございます。よろしくお願いいたします。

○堀部課長補佐

それから、農薬の担当でございますけれども、同じく4月1日付で長らくお世話になりました丸野専門官、木村専門職、2人が異動いたしまして、後任でございますけれども、まず山原専門職でございます。

○山原専門職

山原でございます。よろしくお願いいたします。

○堀部課長補佐

もう一人、小田嶋係員でございます。

○小田嶋係員

小田嶋と申します。よろしくお願いいたします。

○堀部課長補佐

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、お手元の資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、座席表、幹事会の専門委員名簿に続きまして、資料1でございますが、年度当初でございますので、本年度の食品安全委員会の運営計画でございます。後ほど評価第一課長から御説明さしあげます。

資料2から農薬評価書でございますが、まず資料2は、クロフェンテジンの評価書（案）でございます。

資料3、クロルプロファムの評価書（案）。

資料4、ピコキシストロビンの評価書（案）。

資料5、ピロキロンの評価書（案）。

資料6、アミスルブロム評価書の第4版の案でございます。

資料7、エトフェンプロックスの評価書、第3版の案でございます。

資料8、論点整理ペーパーと農薬専門調査会の体制。

資料9、食品安全委員会での審議等の状況、1枚の両面刷りでございます。

資料10、農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等についての改正案でございます。

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ないでしょうか。何かございましたら、途中でも結構でございますので、事務局までお申し付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、本日の議事に関する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、専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○西川座長

御提出いただいた確認書について、相違はないでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございます。

次に、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。説明をお願いいたします。

○関野評価第一課長

それでは、私のほうから説明させていただきます。

お手元の資料1を御用意いただければと思います。審議に先立ちまして、少しお時間いただき、内容を紹介させていただきます。

1枚めくっていただきますと「1」というページの振ってある部分が出てまいります、審議の経過のところがございますとおり、3月24日に行われました食品安全委員会で御了解いただき、食品安全委員会として決定した今年度の運営計画ということになるものでございます。

2ページから内容が始まっております。まず「第1 平成27年度における委員会の運営の重点事項」ということでございます。これまでと同様でございますけれども、この5行ほど書いてある文章のうちの下から2行目を御覧いただきたいと思いますが、国民の健康の保護を最優先と考えて、円滑かつ着実な実施、それと、委員会の業務改善をさらに進めていくと、これを基本運営方針としております。

「(2) 重点事項」におきましては、①から⑤まで書いてございますが、従来と違う点を中心に御説明いたしますと、③と④を今回追加してございます。③につきましては、評価方法の企画・立案という項目でございますが、最初でございますとおり、食のグローバル化ですとか新たな危害要因の出現、こういったものに対応するために新たな評価方法の検討を積極的に行っていこうという趣旨でございます。後ほど、また次のページで御紹介いたしますが、たまたまタイミングといたしましては本日付で食品安全委員会の中、しかも私のおります評価第一課のもとに評価技術企画室というものを訓令室でございまして、まさにここの項目につきまして、積極的に行っていこうということでございます。

④に関しましても、海外への情報発信、関係機関との連携強化を図っていこうということで、今後もここの部分について重点を置いて考えているところでございます。

次は「第2 委員会の運営全般」でございますが、ここは先生方とも関係ございますけれども、度重なる会議の開催等におきまして御負担をかけるわけでございますが、引き続き御協力をいただきたいと思いますと考えておりますので、どうかよろしくお願ひしたいと思います。

そして、先ほど申し上げた点と関連いたしますのが、3ページの「(6) 事務局体制の整備」でございます。ここに記載してございますとおり、評価技術企画室を設置ということでございまして、必要な予算あるいは機構・定員を今後も確保していくということで考えている部分でございます。

「第3 食品健康影響評価の実施」ということでございますが、まさに1に書いてござい

ますとおり、着実な実施をこれからも行っていきたいと考えております。

企業申請品目に関しましても、タイムクロック、標準処理期間を達成できるように計画的な調査・審議を行ってまいりたいと思います。

次に4ページに参ります。ポジティブリスト関連の品目についても、計画的な調査・審議を行うということと、評価ガイドライン等の策定、「自ら評価」というものについても引き続き実施するという内容でございます。

この「自ら評価」に関しましては、従前から実施しております(2)のところに書いてございます①から⑤に加えて、平成26年度といたしましては、次の5ページの冒頭に書いてございますが、フモニシンを取り上げまして、これについて科学的な知見を国内外の文献等をもとに収集・整理していくということで始めたいと考えている部分でございます。

「第4 食品健康影響評価の結果に基づく施策の実施状況の監視」ということで、従前に引き続きまして、実施状況の調査ですとか食品安全モニターからの報告に基づきまして、的確に実施していききたいということでございます。

その下の「第5 食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」でございます。1ページめくっていただきまして、全部で(5)まで5つの項目に分けて書いてございますけれども、上から3行目、優先実施課題というものをあらかじめ策定し、それに基づいて広く公募を行いたいと思っておりますが、その際、幅広く研究者に対して周知をすることと、公表して透明性を確保するということにも努めてまいりたいと思っております。

そのほか、事後評価あるいは中間評価も適切に実施していくということで考えております。

6ページの下2のところでございますが、調査のほうに関しましても同様ということで、優先実施課題に基づきまして、的確に実施していきたいと考えております。

次に7ページに参ります。「第6 リスクコミュニケーションの促進」でございます。昨年の運営計画に比べまして、多少記載ぶりを、項目立てをして見やすくしておりますけれども、基本的にはホームページ、Facebook等におきまして、ここに記載の方法を通じましてリスクコミュニケーションを促進していくということで考えております。

次に8ページ、科学的な知識の普及啓発も引き続き行っていきたいと思います。

(2)の上から4行目ですが、季刊誌の「キッズボックス」総集編を昨年度、新たにつくりまして、ホームページで広く普及、公表しているということが新しい部分でございます。

それから、3のところ「関係機関・団体との連携体制の構築」、これもさらに引き続き密にしていきたいと考えております。

そのほか、9ページに参りまして「第7 緊急の事態への対処」、「第8 食品の安全性の確保に関する情報の収集、整理及び活用」、こういったものも引き続き推進するということでもあります。

10ページ、「第9 国際協調の推進」ということですが、ここに記載しましたカレンダーに沿って、さまざまな機関との間での協力関係の構築、さらには情報収集等を行ってまいりたいと考えております。

一番下の(3)のところで、これまでEFSA、FSANZ等に関しましても従来から記述がございましたが、さらにフランスのANSESに関しましても記述を加えまして、こういったところとも関係を構築強化していくことを考えております。

駆け足でございましたが、概略は以上でございまして、そのほか別紙ということで何ページかついてございますが、今、御紹介いたしました記載の部分と関連した別紙ということで御参照いただければと思います。

説明は以上でございます。

○西川座長

どうもありがとうございました。

それでは、農薬クロフェンテジンの食品健康影響評価についてです。

事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料2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、資料2の評価書(案)の4ページをお願いいたします。経緯といたしまして、2012年にポジティブリストの制度導入に伴う暫定基準に関しまして、厚生労働大臣から評価依頼の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ものでございます。

7ページをお願いいたします。本剤ですけれども、24行目の構造式がございまして、このようなもので、テトラジン骨格を有する殺ダニ剤として開発されたものです。果樹等を食害するハダニ類の卵及び幼虫に対する接触により、発育時におけるクチクラ形成が阻害され、効果が発現すると考えられているものでございます。

8ページからお願いいたします。まず安全性に係る試験の概要の部分、10行目、11行目の記載について與語先生からコメントいただきました。本剤では、窒素の安定同位体¹⁵Nを使っているのですけれども、10行目、11行目の記載は放射性同位元素を念頭に置いた記載になっているのですが、この記載ぶりについてどうですかというコメントです。なお、本剤につきましては、¹⁵Nに関連する記載がないので特段問題ないとコメントいただいているところです。ただ、今後の評価書の記載ぶりもございまして、何か適切な記載ぶりがあれば御助言いただければと思います。よろしくをお願いいたします。

8ページの19行目から動物体内運命試験でございまして。まず、血漿中薬物動態学的パラメータですけれども、表1のとおり、血漿中の濃度は緩やかに上昇してございます。

9ページをお願いいたします。吸収率ですけれども、少なくとも0.1 mg/kg体重では21.6、1,000 mg/kg体重投与群では2.0と低くなるという結果でございまして。

9ページの17行目から分布の情報でございまして。表2のとおり、残留放射能ですが、肝臓、

腎臓で高い値を示しております。

11ページの代謝をお願いいたします。尿中の成分ですけれども、未変化のクロフェンテジンのほか、代謝物といたしましては、抱合体を含むFですとか、やはり抱合体を含むC、D、Eなどが認められております。糞中ではクロフェンテジンのほか、代謝物はD及びEが認められております。

12ページ、排泄でございますが、主に糞中に排泄されております。

16行目からラットの②の試験といたしまして、胎児への移行を検討する試験も実施されております。

25行目から少し結果がございますけれども、母動物の臓器及び組織よりも胎児の残留放射能濃度が低くて、クロフェンテジンは胎盤を通過しにくいと考えられております。

また、13ページにはマウス、ウサギの試験がございます。分布では、やはり肝臓、腎臓とラットと同様の臓器に高い放射能が認められております。

また、14ページにはイヌの試験がございます。静脈内投与、経口投与が実施されております。

おめくりいただきまして、15ページの表11のとおり、分布といたしましては、やはり肝臓、胆汁に高い分布が認められております。

また、ヒヒの試験も15ページの12行目からございますけれども、16ページの表14のとおり、ヒヒでは脂肪のほか、肝臓、腎臓で高い放射能が認められております。

16ページの17行目からは、畜産動物体内運命試験の記載でございます。ウシとヤギ、ニワトリで試験が実施されております。代謝物といたしましては、CとDが10%TRRを超えて認められたという結果になっております。

18ページ、16行目から植物体内運命試験でございます。りんご、もも、レモン、ぶどうを用いて試験が実施されております。

植物に特異的な代謝物といたしまして、代謝物B、J、K、Mが認められておりましたが、いずれも可食部においては10%TRRを超えないという結果でございます。

18ページの21行目、りんごの試験の被験物質の処理の方法なのですが、滴下皮膜処理と記載がございます。これについて與語先生からコメントいただいております。コメントは19ページになるのですが、滴下皮膜処理ではなくて滴下処理でいかがですかというコメントをいただいております。そのほか(2)の試験、(4)、(6)も同様の方法で試験が実施されておまして、それぞれについても滴下処理でどうですかという御意見をいただいております。

また、21ページ、ももの試験です。18行目からの表20になりますけれども、この処理後日数のところなのですが、1回目の処理後なのか、2回目の処理後なのかかわからない記載となってしまっておりまして、上路先生に、それがわかるように修正をいただいております。ありがとうございました。

続きまして、29ページをお願いいたします。作物残留試験ですけれども、クロフェンテ

ジン及び代謝物Bを分析対象としておりまして、合量の最大残留値は荒茶の13.0 mg/kgという結果でございます。

また、畜産物残留試験がウシとニワトリで実施されております。最大残留値は、ウシでは肝臓の3.1 µg/g、ニワトリでは腹部脂肪の0.13 µg/gという結果でございます。

30ページから毒性の部分になります。まず、一般薬理試験でございます。表28のとおり、ラットでは1,000 mg/kgでも影響なしですけれども、マウスでは1,000 mg/kgで腹臥歩行などの影響が出ております。

31ページが急性毒性試験の結果になります。LD₅₀値はいずれも高い値となっております。

32ページ、12行目から亜急性の試験、反復投与の試験になります。本剤の主な毒性といたしましては、体重増加抑制ですとか肝重量増加、小葉中心性肝細胞肥大ですとか甲状腺の濾胞細胞肥大などが認められております。

35ページの9行目からラットの90日間亜急性神経毒性試験がございますが、亜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。

21行目から長期の試験でございます。(1)のイヌの1年の試験ですけれども、こちらがADIの設定根拠となりました。

36ページにラットの長期の試験がございますが、腫瘍性病変といたしましては、甲状腺濾胞細胞腺腫及び腺がんの合計の発生頻度の増加が認められております。

37ページですが、マウスでは発がん性は認められておりません。

38ページから生殖発生毒性試験になりますが、繁殖能に対する影響、おめくりいただきまして、催奇形性は認められておりません。

39ページ、13行目から遺伝毒性試験になります。結果といたしましては、チャイニーズハムスターを用いた染色体異常試験の高用量で弱陽性の結果が認められておりますが、*in vivo*の小核試験を含むほかの試験で全て陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないと御判断いただいております。

記載整備を本間先生からいただいております。遺伝子変換試験というところを体細胞組み換え試験に修正いただいております。

40ページ、表47のとおり、代謝物、分解物の試験も実施されておりますが、全て陰性の結果でございます。

41ページからその他の試験といたしまして、本剤はラットで甲状腺の腫瘍が認められましたことから、そちらのメカニズムが検討されております。肝薬物代謝酵素誘導に対する検討と、42ページの下からになります。甲状腺に対する影響を実施されております。

43ページをおめくりいただき、4行目に血液生化学的検査とございますけれども、肝薬物代謝酵素と甲状腺関連ホルモンの測定ということで、血液という部分を削除させていただいております。また、2行目にも同様の記載がございます。こちら血液を削除して生化学的検査に修正させていただきます。

44ページ、食品健康影響評価になります。まず22行目、作物残留試験の結果ですが、合

量値ということがわかるように、與語先生から御修正をいただきました。毒性の主な所見などについては、御説明させていただいたとおりでございます。

32行目から暴露評価対象物質に関する記載でございます。植物体内運命試験で認められた代謝物ですけれども、いずれも10%TRR未満ということと、畜産物体内運命試験では10%TRRを超えて認められた代謝物があったのですが、そちらはラットと共通のものであったということから、暴露評価対象物質は親化合物のみと設定いただいております。

45ページですけれども、ADIにつきましては、イヌの1年間慢性毒性試験の無毒性量1.70 mg/kg体重/日を根拠といたしまして、ADIは0.017 mg/kg体重/日。急性参照用量は、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響が認められなかったということで、設定の必要なしと評価いただいているところでございます。

御説明は以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

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えます。まず8ページの10行目から11行目にかけてのところですが、14行目からの與語先生からのボックスに関連するところですが、與語先生、補足をお願いいたします。

○與語専門委員

先ほど事務局から説明がありましたように、実際にこれは評価書では使っていないのですね。ですので、もしもここで簡単に直すとすれば、9行目から10行目のところに代謝物濃度はとあるのを、代謝物濃度についてはとだけすれば特に問題ないかと思っています。

安定同位元素の場合は比で見ていくのですけれども、表現が今すぐには出てこないのも、もしもそれを積極的に使う場合は、また検討させていただくということでもよろしいでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、10行目の網かけの前の部分ですけれども、代謝物濃度については「について」を追記するということです。

安定同位元素を使っていることについての表現方法については、また別途考えていただくということですね。評価書の記載は、今、申し上げたとおりになるかと思えます。ありがとうございました。

次が18ページ目からの植物体内運命試験に関するところで、幾つか同じような修正案が出ていましたが、18ページの21行目に滴下皮膜処理ということですが、與語先生から、滴下処理のほうが適切ではないかという御意見が出ております。

與語先生、補足をお願いいたします。

○與語専門委員

これまで滴下処理は幾つかあったのですけれども、多分、皮膜という言葉を使っていな

かったと思いましたので、統一感をとるという意味では滴下処理でよいのではないかと
いう意見です。

○西川座長

上路先生、いかがでしょうか。

○上路専門委員

それで結構です。

○西川座長

それでは、皮膜を削除ということにします。

それから、21ページの表20に上路先生からコメントが出ておまして、処理がいつだっ
たかを明確にするために、表中に初回という記載をすることと、脚注にその旨を追加する
ということです。

上路先生、補足をお願いできますか。

○上路専門委員

それがないと、どこからが処理後の日数なのかがわからなかったということで、特に2
つ目の2回処理がひっかかっていたものですから、それに関して追記をしたということ
です。

○西川座長

ありがとうございます。特に問題ないかと思えます。

次が39ページ、遺伝毒性試験について本間先生から記載整備のような修正が出ておりま
す。これは要するに、英文の訳の問題ということなのでしょうか。

○本間専門委員

OECDの翻訳に従って正確に書いたということです。

○西川座長

わかりました。より適切になっているかと思えます。

43ページ、その他の試験のラットの甲状腺に対する影響を見た試験ですが、血液だけ
ではなくて組織についても検査しているので、2行目と4行目の血液を削除するという
ことです。

吉田先生、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。

あとは、44ページの22行目に最大残留値（含量）という文言を記載したほうがより適切
であるという與語先生の御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思えます。

上路先生、よろしいですか。

○上路専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

以上でいただいたコメントに関するところは全て解決したかと思いますが、全体を通して何かございましたらお願いいたします。

ないようですので、本日の審議を踏まえ、クロフェンテジンの一日摂取許容量（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1.70 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.017 mg/kg体重/日とし、急性参照用量（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。農薬専門調査会幹事会の審議結果として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、事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

評価書（案）を修正させていただきまして、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す。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

続きまして、農薬クロルプロファムの食品健康影響評価についてです。

事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料3をお願いいたします。

まず経緯ですけれども、資料3の4ページ目をお願いいたします。飼料中の残留基準の設定に関してと暫定基準に関して評価要請のあったものでございます。評価第二部会で御審議いただいた剤でございます。

7ページをお願いいたします。構造式は24行目に記載のあるとおりでございまして、カーバメート系の除草剤で、根から吸収されて細胞分裂を阻害し、除草効果を示すと考えられているものでございます。

8ページをお願いいたします。動物体内運命試験ですけれども、ラットの試験で吸収率は少なくとも90.3%と算出されております。分布につきましては、表1のとおりの結果になりますけれども、肝臓、脾臓、血液で残留が多く認められております。

9ページをお願いいたします。尿中の主要な代謝物としましては、B、Bs、Gs、糞中では代謝物B、C、Gなどが認められております。

11ページをお願いいたします。排泄ですけれども、排泄は速やかで、主に尿中に排泄されております。

11ページの10行目からラットの②で参考資料とされているものですが、クロルプロファムの腸内ネオマイシン感受性細菌による加水分解性についても検討されておりました。

て、結果が表4になりますが、この結果に関しまして、永田先生から、11ページの30行目から、ネオマイシン投与による尿及び糞中排泄率変動から、胆肝循環が認められたと御追記いただいております。こちらの部分、部会のほうでは、どちらかというところの投与群でもそんなに差がないような結果であったのではないかという内容で御審議いただいていたように思われます。こちら、御確認ください。

12ページの19行目から畜産動物を用いた試験で、ヤギとニワトリで試験が実施されております。10%TRRを超える代謝物といたしましては、BsとEsが認められております。

14ページから植物体内運命試験になります。春小麦、たまねぎ、キャベツ、だいず、ばれいしょで試験が実施されておまして、主要残留成分は未変化のクロルプロファミンで、代謝物といたしましては、いずれも抱合体を含むのですけれども、B、I、J、K、Pなどが認められておりますが、いずれも代謝物については10%TRR未満という結果でございます。

14ページの表8について、與語先生から15ページにコメントいただいております。抽出画分と抽出残渣の合計値が80%以下で、その他の部分がどこに行ってしまったのかという御質問です。代謝物の同定について、抽出液の一部について分析されているということで、試験としては適切に実施されているのですけれども、この評価書（案）といたしましては、こういった成分が検出されたかというところに着目してわかりやすくなるようにということで書いてございまして、そういった定量されていない部分については、この表に入っていないものでございます。

15ページからのたまねぎの試験ですけれども、16ページに與語先生から先ほどと同様の御質問をいただいております。やはりこちらも一部の抽出液について分析がなされたというものでございます。

16ページの2行目からのキャベツの試験に関しても、14行目から同様のコメントをいただいております。こちらもやはり抽出画分と抽出残渣の合計値、この評価書の表中では50%未満なのですけれども、これも同定については一部の抽出液について実施されたものをここに記載したということになります。

16ページが一番下の行ですけれども、記載を修正いただいております。及びでつないでいた部分を、採取した。またと、少しわかりやすくなるように記載の修正をいただいております。

17ページの11行目からばれいしょの試験がございまして、こちらは、まず27行目から30行目の記載ですけれども、このばれいしょの分析部位、塊茎ですとかいったものについて、試験の初めのほうです。12行目から17行目のパラのところ、こういったものをこう呼ぶと定義しているのですけれども、下のほうの27行目からの記載が合っていなかったということで修正いただきました。どうもすみませんでした。

御質問といたしましては、18行目から與語先生からいただいております。これは表11の総残留放射能の縦の欄の記載です。全塊茎ですとか外皮、外皮直下層、塊茎とございまして、それぞれについては放射能の%TRRが10%未満というものがあるのだけれども、な

ぜかという御質問です。これは縦に表面洗浄液ですとか全塊茎を足すと100になるような形で分析の結果が出ておりましたので、そのようになっているものでございます。

18ページからが土壤中運命試験で、19ページ、こちらも同様の足しても100に足りないという御質問ですけれども、これは未同定代謝物がほかにあるというものでございます。

19ページの17行目、畑地土壌の土壌分類ですけれども、こちらは報告書にも情報がなかったということで、書けなかったものでございます。

20ページの33行目から作物残留試験でございます。21ページの2行目を御覧いただければと思いますが、最大残留値は、いちごの0.008 mg/kgという結果でございます。

21ページの5行目から畜産物残留試験がブタ、ニワトリ、ウシで実施されております。クロルプロファムと代謝物Bsが分析対象とされておりまして、最大残留値ですけれども、クロルプロファムが2.8 µg/g、代謝物Bsが6.7 µg/gという結果でございます。

22ページから毒性になります。まず、一般薬理試験の結果が表14のとおりで、一般状態ですと、マウスで1,500 mg/kg体重ですと自発運動の低下などが認められております。

23ページになりますが、急性毒性試験の結果が表15のとおりになります。LD₅₀値はラット、マウスとも3,000～6,000という値でございます。ただ、ラットですと5,000 mg/kg体重以上では死亡例、マウスでは2,500 mg/kg体重以上で死亡例があったという結果となっております。

23ページの12行目からイヌの単回経口投与毒性試験が実施されておりまして、こちらがこの剤の急性参照用量の設定根拠となっております。エンドポイントといたしましては、表16のとおり125 mg/kg体重以上で活動の低下などが認められております。

24ページの16行目からニワトリで急性遅発性神経毒性試験が実施されておりまして、認められなかったという結果でございます。

25ページから反復投与の毒性試験の結果がございまして、主な影響といたしましては、本剤は血液に影響がございまして、溶血性貧血ですとかメトヘモグロビン血症などが認められております。また、イヌでは甲状腺のび慢性濾胞上皮細胞過形成などが認められております。

28ページの15行目からラットの反復の神経毒性試験がございまして、29ページになりますが、亜急性神経毒性は認められなかったという結論をいただいております。

29ページの16行目から長期の試験になります。17行目からの(1)のイヌの1年の試験がADIの設定根拠となった試験でございます。

30ページの16行目からラットの長期の試験がございまして、おめぐりいただきまして、腫瘍性の病変といたしましては、精巣間細胞腫が認められております。マウスでは発がん性は認められておりません。

32ページの20行目から生殖発生毒性試験で、33ページからございまして、繁殖能に対する影響は認められておりません。

発生毒性試験は35ページからで、ラット及びウサギとも、催奇形性は認められなかった

という結果となっております。

37ページをお願いいたします。遺伝毒性試験の結果でございますが、染色体異常試験で弱陽性の結果が得られておりますが、*in vivo*の小核試験を含むその他の試験は全て陰性という結果で、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評価いただいております。

39ページ、食品健康影響評価でございます。15行目から16行目は作物残留試験の結果ですけれども、記載をより簡潔にということで、上路先生から、最大残留値がわかるようにということで記載整備をいただいております。

39ページの28行目から29行目ですけれども、暴露評価対象物質の判断に関する記載ぶりについて、奥語先生から、植物の代謝物として10%TRR未満で認められたものについての情報も記載してはどうですかというコメントです。こちらに関しましては、暴露評価対象物質の検討の対象となったものを基本に書かせていただいております。ただ、記載したほうがわかりやすい場合ですとか、部会の御審議の中で特に記載したほうがよいと御判断いただいたものについては記載させていただいているというように通常整理をさせて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。

本剤については、暴露評価対象物質は32行目でございますとおり、親化合物のみと御判断いただいております。

また、各種毒性試験の結果からの主な毒性の影響ですけれども、21行目からの記載について西川先生からコメントをいただいております。本剤の主な毒性影響に肝臓及び脾臓の色素沈着が入っていることについてですが、いずれも貧血に伴う二次的な影響と考えられるので、削除してはいかがでしょうかというコメントでございます。こちらは第二部会で御審議いただいた剤ですけれども、主な所見を御検討いただく際に、褐色色素沈着などが出ている場合に、溶血性貧血だけの影響で出ているのではない可能性も含めて検討いただいております。貧血の程度なども含めて御検討いただいてこちらの記載をさせていただいている次第なのですが、御確認をいただければと思います。

ADIにつきましては、40ページのとおり、イヌの長期の試験の無毒性量5 mg/kg体重/日を根拠に安全係数100で除して0.005 mg/kg体重/日。急性参照用量につきましては、48ページに毒性影響等をおまとめいただいておりますけれども、この中でイヌの単回経口投与毒性試験の結果の無毒性量50 mg/kg体重を根拠に安全係数100で除した0.5 mg/kg体重を設定いただいております。

説明は以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

まず最初が11ページからです。ラットの参考資料としての試験ですけれども、30行目に永田先生から少し追記したほうがよいのではないかとということですが、永田先生、説明をお願いいたします。

○永田専門委員

ネオマイシンを使った実験ということでここが入っているのですが、結果が何もこの中に書いていないのですね。使ったけれども、どうだと。要するに、腸肝循環があるかないかとか書いていないというのが一つです。

もう一つは11ページの28行目です。このデータを見ると、胆汁への排泄が39.8%TAR、38.4%TARと書いてありまして、これを上の表3と比べると、糞中の量が上の表3では非常に少ないですね。胆汁にこれだけ出ているということは、明らかに腸肝循環があるというのはこのデータで言えますので、私としては、このように書いて、あるというふうにしたほうがいいのではないかとということで訂正させていただきました。

○西川座長

今の説明についてちょっと気になったのは、12ページの1行目に「腸肝循環」とあるのですが、これは腸肝循環ですね。

○永田専門委員

すみません。腸肝循環です。間違いです。

○西川座長

わかりました。

それと、事務局から説明がありましたように、投与群に差はなかったということから、あえてこういう記載をしなかったということですが、それを踏まえて。

○永田専門委員

表4のデータをどうとるかなのですが、ネオマイシンを処理して一応尿中の量は下がっています。これが有意であるかどうかというのはこのデータからはわからないのですが、少なくとも下がっていますので、何かの影響があると。腸肝循環はやはりあるのではないかと私は判断しました。

○西川座長

代謝の御専門の方がお1人なので議論のしようがないのですが、山添先生、よろしゅうございますか。

○山添委員

腸肝循環が恐らくあるだろうというのは永田先生のおっしゃるとおりだと思いますけれども、このところで本文中に記載がないので、認められたとするか、腸肝循環が示唆されたにしておくか。多分、示唆されたということのほうがいいのかなという気もしますが、永田先生、御判断ください。

○永田専門委員

参考資料ということもありまして、実はデータの的にはあまり明確ではないということがありますので、先生の御提案どおり、示唆されたという訂正でいいかと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、12ページの1行目は腸肝循環が示唆されたということにしたいと思いません。

どうぞ。

○吉田専門委員

できれば部会で議論したそのままを採用していただきたいのですが、私は専門でないことと、あと、参考資料でございますので、永田先生の御提示をいただいて、示唆されたということで今回は書かせていただくことで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。それでは、そのようにしたいと思えます。

それから、14ページからです。植物体内運命試験について與語先生から同じようなコメントが出ておまして、表の合計値が100ではないことについて、事務局からは抽出画分の一部を測定したのだということだったのですが、與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

基本的に事務局の回答で結構ですし、修正の必要は全くないと思えます。それで、これはかなり蒸気圧が高いのですね。そういうこともあってこんな形になるのかなと思っています。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、17ページに27行目から幾つかの記載整備が與語先生から御提案されておまして、事務局からそのとおりであるということでしたので、そのように直したいと思えます。ありがとうございました。

19ページは土壌中運命試験ですが、これについても表12について與語先生からコメントが出ておまして、事務局からは未同定代謝物があるからという説明があったと思うのですが、與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

この説明で結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとはコメントがほとんどなくて、37ページですね。これも本間先生から、より適切な表記ということで御提案いただいております。問題ないかと思います。ありがとうございました。

39ページ、食品健康影響評価についてですが、まず15から16行目にかけて上路先生から一部削除という御提案がありまして、上路先生、補足説明をお願いします。

○上路専門委員

できるだけ食品健康影響評価は、より簡略と言ったらあれですけども、手短かにという

ことがあったと思ったものですから、この文章は本文にもありますから、そこは必要などころだけと思って削除しました。

○西川座長

これは、これまでの評価書の記載ぶりに合わせたということでもあります。ありがとうございました。

28行目から29行目に、これは逆に與語先生から一部追加という御意見だったのですが、これも事務局の説明ですと、10%TRR未満であるものについては食品健康影響評価には記載しないということです。ただし、特に書く必要がある場合はその限りではないということだったのですが、與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

事務局の提案どおり、私の提案の部分は削除で結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは特に積み残しはなかったかと思えますけれども。

○納屋副座長

40ページの西川先生のところ。

○西川座長

自分で出したコメントを忘れていました。これも大きなコメントではないのですが、肝臓と脾臓における色素沈着で、確認したものではヘモジデリンであるということがわかっておりますし、おおよそ貧血に伴う二次的な影響と考えられるので、主な毒性影響というところからは削除してはどうかということなのですが、吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

今まで結構メトヘモグロビン血症のものがあったので、それに合わせていただければいいのですが、一言でこの毒性は何かといったら確かに先生がおっしゃるように溶血性貧血ということになるので、それに脾臓の髄外造血まで付随するものなので、簡潔ということであれば、私は削除してもこの剤のプロファイルは表しているかなと思います。今までのにそろえていただければというのが1点と、私はこれを削除ということでも別に、その剤のプロファイルは表しているかと思っております。ちょっと玉虫色の答えですみません。

○西川座長

ありがとうございます。

これもできるだけこれまでの評価書の書きぶりに合わせたいと思うのですが、事務局、何かありますか。

○横山課長補佐

先ほど少し御説明したとおりで、その剤、その剤で御判断いただいでいて、例えば溶血性貧血がちょっと弱めで色素沈着が出ているようなときに御議論いただいで、これは残しておこうねと御判断いただいたものもありますし、そういった感じで記載していただいで

いますので、記載いただいた例もあると思います。ただ、記載すべきかどうかという点については今まで明確でなかったかと思いますが、決めていただけるとありがたいです。

○西川座長

このケースで肝臓及び脾臓における特に色素沈着ですけれども、これを書く必要があるかどうかですね。要するに、ヘモジデリン以外の沈着があるかどうかとか、そういう点について、お願いします。

○吉田専門委員

この評価書をもう一回見返しますと、色素沈着がより低い用量で出ているというのはございませんので、削除したいと思いますが、いかがでしょうか。髄外造血亢進まで削除するというのでいきたいと思います。

○西川座長

よろしいでしょうか。あまりコメントをつけるところがなかったので、ちょっと無理やり出したところがありますけれども、御納得いただけるのであれば肝臓と脾臓のところは削除したいと思います。よろしいですか。ありがとうございます。

あとは積み残しはないかと思います。

○與語専門委員

1点だけよろしいでしょうか。54ページのところだけ事務局からちょっと説明をしていただきたいのですが。

○西川座長

失礼しました。54ページですね。

○横山課長補佐

はくさいが適用作物になかったということで、aをつけております。

○與語専門委員

質問なのですが、こういう場合は、この網かけしてあるような表現になるのですか。何を言いたいのか、全然これでは読み取れなかったです。

○横山課長補佐

これは登録がないのでこういうマークをつけているということがわかるように事務局のほうで記載ぶりを少し工夫させてください。すみませんでした。

○西川座長

よろしくをお願いします。

それでは、本日の審議を踏まえまして、クロルプロファムの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/日とし、ARfDにつきましては、イヌを用いた単回経口投与毒性試験の無毒性量である50 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.5 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。

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

それでは、評価書（案）を御指示いただいたものについて修正させていただきまして、與語先生からの部分についても事務局で工夫して修正いたしまして、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

よろしくお願いいたします。

次は、農薬ピコキシストロビ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をお願いいたします。

経緯でございますが、資料4の4ページをお願いいたします。新規の登録申請とインポートトレランス設定の要請に関連いたしまして、厚生労働大臣から評価要請のあったものでございます。評価第一部会で御審議いただいたものでございます。

この剤ですけれども、7ページの28行目に構造式がございますが、ストロビルリン系の殺菌剤で、ミトコンドリア内のチトクローム系に作用して電子伝達を阻害することにより細胞の呼吸阻害を引き起こし、殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

9ページをお願いいたします。ラットを用いた動物体内運命試験でございます。血漿中の薬物動態学的パラメータは表1のとおりでございます。

分布につきましては、9ページの29行目からでございますけれども、消化管のほか、肝臓、腎臓で放射能が高いという結果でございます。

11ページをお願いいたします。ラット③として、標識値を変えた検体を使って試験が実施されております。やはり肝臓、腎臓などで分布といたしましては高い残留放射能が認められております。

排泄に関しましては、12ページになります。5行目にありますとおり、主に糞中に排泄されたという結果でございます。

12ページの18行目から、こちらは高用量投与で代謝物の同定ですとか定量が実施されておりまして、尿中の代謝物といたしましてはC、D、L、P、T、R、胆汁中では代謝物C及びそのグルクロン酸抱合体、代謝物Q、代謝物Rのグルクロン酸抱合体が認められております。

15ページを御覧いただきますと、胆汁排泄試験も実施されておりまして、比較的胆汁に多い残留が認められております。

失礼いたしました。永田先生のコメントが15ページの一番上でございますが、14ページの表8についてのコメントでございます。こちらは排泄のデータですけれども、0～72時間と0～120時間のデータがございまして、0～72時間に比べて0～120時間のデータのほうが値が小さいというのがあります。具体的には、ピリジン環のほうの標識の糞の雌の値で

72時間までが72.6に対して、120時間までが59.6と少し逆転しているような数字となっているものがありまして、こちらについて、同じ実験からの値であるとするならば間違っていないかという御質問です。

まず、数字については報告書も確認しましたがこのとおりで、試験といたしましては、この0～72時間と0～120時間が別の動物を使って実施されておりますので、そういった要因が原因ではないかと考えられるかと思いました。

動物体内運命試験は以上で、16ページから植物体内運命試験になります。トマト、なたね、だいず、小麦、りんごで試験が実施されておりました、10%TRRを超える代謝物といたしましては、代謝物Y、Z、ZDがございました。

続きまして、27ページをお願いいたします。作物残留試験成績でございます。ピコキシストロビン代謝物B、Y、Zを分析対象化合物として試験が実施されております。最大残留値ですけれども、ピコキシストロビンでリーフレタスの7.75、代謝物Bがおうとうで0.04、代謝物Yが0.04、代謝物Zはいずれの試料でも定量限界未満という結果です。今のが国内の結果で、海外でも試験が実施されておりました、海外は異なる分析対象化合物で、ピコキシストロビンと代謝物C、D、Fを対象としております。最大残留値ですけれども、ピコキシストロビンで、いずれも可食部について御紹介いたしますが、親化合物が大麦の穀粒で0.23、代謝物Cがなたねの0.010、代謝物Dがえんどうまめの0.042、代謝物Fが0.025 mg/kgといった結果でございます。

また、本剤については推定摂取量が28ページのとおり算出されております。

28ページの14行目から毒性でございまして、まず、一般薬理試験が表24のとおりで、最大の用量2,000でも影響なしという結果が出ております。

29ページ、急性毒性試験でございます。LD₅₀はラットの試験で5,000超という結果でございます。死亡例も認められてないという結果です。代謝物についても試験が実施されておりました、結果は表26のとおりとなっております。

30ページの2行目から、急性神経毒性試験の結果がございまして。こちらは急性神経毒性は認められなかったという結果ですけれども、表27のとおり、所見といたしましては自発運動量の低下などが認められておりました、最低の投与量が200となっております、一番下の用量でも影響があるということでLOAEL所見となっておりますが、こちらを根拠に急性参照用量を設定いただいております。

31ページの7行目から反復投与の結果がございまして。毒性の影響といたしましては、主に体重増加抑制と肝臓の肝細胞肥大ですとか、十二指腸の粘膜過形成などが認められております。

32ページの15行目、ラットの90日間亜急性毒性試験が実施されておりました、結果は次のページにございますが、亜急性神経毒性は認められなかったと評価いただいております。代謝物の亜急性の試験なども実施されてございます。

34ページの14行目から長期の試験になります。(1)のイヌの1年の試験がADIの設定根

拠となった試験でございます。

おめぐりいただきまして、ラットの長期の試験がございまして、36ページに表がありますとおり、精巣間細胞腫の発生頻度が増加したという結果がございまして。

マウスにつきましては、用量を変えて①、②と試験がございまして、②のほうで間細胞腫の発生頻度が増加しておりますが、本剤では生存率が高かったということで、そういった点も加味して御評価いただきまして、この間細胞腫につきましては、検体投与の影響ではないと御判断いただいております。

37ページの13行目から生殖発生毒性試験でございます。繁殖能に対する影響は認められなかったと評価いただいております。また、39ページ、ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかったと評価いただいております。

39ページですけれども、遺伝毒性のところでもマウスリンフォーマTK試験というのがいきなり出てきてございまして、本間先生から遺伝子突然変異試験と補足の記載整備をいただいております。

結果といたしましては、マウスリンフォーマTK試験で陽性の結果が出ておりますが、ラット肝細胞を用いたUDS試験、その他の試験で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御評価いただいております。

代謝物の遺伝毒性の結果ですけれども、表49のとおり、いずれも陰性の結果となっております。

41ページからラット、マウスの28日間免疫毒性試験の結果がございまして、いずれも本条件下では免疫毒性は認められなかったという結果となっております。

43ページ、食品健康影響評価でございます。まず、暴露評価対象物質に関しましては、43ページの32行目からございまして、植物において10%TRRを超える代謝物がございましたけれども、動物で検出されている代謝物の関係ですとか残留量から、暴露評価対象物質は親化合物のみと評価いただいております。

ADIにつきましては、44ページのとおり、イヌの1年間の試験を根拠にして設定いただいております。

これに関連いたしまして、海外のJMPRの評価ですけれども、こちらはADIの設定根拠が8.5という数字になってございまして、西川先生からの御質問ですが、もともと事務局で慢性毒性の結果として8.5という数字を書いていたのですけれども、JMPRでは亜急性の結果を用いていることから、それがわかるように総合評価したと記載を修正しております。

部会での評価ですけれども、48ページの取りまとめ表を御覧いただければと思います。一番下の欄にイヌの試験がございまして、まず90日の亜急性毒性試験の用量の設定の記載がございまして、雌のほうですけれども、0、4.3、8.5、おめぐりいただきまして16.9という設定になってございまして、無毒性量は8.5になっております。1年につきましては、49ページのその下で、雌ですけれども、4.6、15.7となっております。JMPRのほうでは、この4.6と15.7の間に8.5があるので、こちらの8.5を採用しているのですけれども、部会での御議

論の中では、この8.5というのは短い試験の結果なので、長期に投与した場合の影響も御考慮いただきまして、部会の御議論では4.6という長期の数字でADIを設定いただいたものでございます。

また、急性参照用量につきましては、50ページの表53を御覧いただければと思います。エンドポイントといたしましては、一般薬理試験、急性神経毒性試験、発生毒性試験の結果からエンドポイントをピックアップしていただいております。ラットとウサギの発生毒性試験の無毒性量が25もしくは30であることと、ラットの急性神経毒性試験では最低用量の200でも影響が認められたということ、認められている毒性の兆候などを精査していただきまして、総合的に御判断いただいて、結果としては、急性神経毒性試験の最小毒性量を根拠といたしまして、安全係数は10を追加いただきまして1,000として、1,000で除した0.2を急性参照用量と設定いただいております。

御説明は以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

まず最初、15ページに永田先生からコメントが出ております。14ページの表8における72時間までの数値と120時間までの数値を比較すると、72時間までのほうが値が大きい。これはどういうことかということで、事務局からは、動物が異なっていて、恐らく個体差であろうということだったのですが、永田先生、いかがですか。

○永田専門委員

この評価書だけからは別々の実験だというのが判断できなかったということで、仮に同じグループであれば、72時間とった後、その後にとったものを足すというのが普通の方法だし、そのほうがデータはきれいになるというのが当たり前で、もっと増えて当たり前ですね。

データの内容については、もうこれはこれでいいと思うのですが、欄外に異なったグループで行われたというのを一文入れていただければ、それで事は足りるか。要は72時間でほとんどが排泄されるということを言いたいと思うのですけれども、その文章を入れていただければ問題ないかと思いますが、いかがでしょうか。

○西川座長

私は、この試験そのものはよく知らないのですが、通常、違った動物で試験をするという事は珍しいことなのですか。あるいはよくあることなのでしょうか。

○横山課長補佐

どちらも見たことがあるかと思いましたが。評価書の書きぶりを少し工夫してわかるように、別の群でやったということを本文の試験条件の何匹を用いて何時間でというところを直したほうがよいのか、今、永田先生から御意見いただいたとおり脚注がよろしいのか、少し検討して、事務局のほうでわかりやすくなるように工夫させていただきます。

○西川座長

永田先生と詰めていただければと思います。

次が随分飛びまして、39ページに遺伝毒性試験について、これも本間先生から記載整備のコメントが出ております。より適切かと思えます。ありがとうございました。

あとは、食品健康影響評価に行きますが、44ページのところ。急性参照用量の設定について該当する試験、急性神経毒性試験における無毒性量が求められなくて、最小毒性量を用いたことによって安全係数1,000を適用したということです。まず、その流れについて、それでよいかどうかコメント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

このLOAELしか求められなかったラットの急性神経毒性につきまして、最大のUFである10を掛けてというこのやり方については、その上の2,000は死亡が出ておりますので、私はこの部会のUFの1,000というのは適切だと思うのですが、1点お伺いしたい件として、どうもイヌのほうが若干毒性が強いように思うのです。にもかかわらず、部会で投与1~2週間で出たイヌの変化を採用しなかったというのは何かあったのでしょうか。

○西川座長

これは第一部会ですね。事務局、何かそういう議論があったのかどうか確認していただけますか。

○横山課長補佐

イヌの今御指摘があったのは体重の変化ですとか、そういった点ですね。こちらは摂餌量もともにどんと落ちていまして、その点も含めて単回の投与というよりは、餌をとらなかったことによるものではないかという御議論をいただいて、エンドポイントとしないというふうに御議論いただいたものでございます。

○西川座長

よろしいでしょうか。

そうしますと、ARfDの求め方は適切であるということになるかと思えます。よろしいでしょうか。

あと、JMPRのADIの設定の根拠については事務局から説明があったとおりで、イヌの亜急性毒性試験と慢性毒性試験を総合評価してADIを求めたということでした。

全体を通して何かございますでしょうか。

與語先生、どうぞ。

○與語専門委員

1点だけ簡単なところで71ページです。いつも細かいところで申しわけないのですが、「250SC」と書いているのは海外のものなので、250というのをweight/volumeであらわしているのですけれども、日本だと22.5%とweight/weightで、下の書き方はお任せしますけれども、「250SC」というのが何か多分見ても誰もわからないと思うので、わかるようにしておいたほうがいいのかと思いました。

以上です。

○西川座長

失礼しました。事務局で検討していただければと思います。よろしくお願ひします。
長野先生。

○長野専門委員

私はもっと小さくて、50ページの表53なのですが、一番上の一般薬理試験の200のところカンマがついていまして、これはないということ。

あとは37ページ、上から2行目の文章ですが、加齢性変化による自然発生で、というよりは、これは加齢による自然発生ではないでしょうか。加齢性変化による自然発生で肝細胞腫の発生頻度が高くなるのではなくて、加齢による自然発生で肝細胞腫の発生頻度が高くなるような気がします。いかがでしょうか。

○西川座長

確かに加齢によるとしたほうがすっきりするかと思うのですが、よろしいですね。ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

あとは特に積み残しはないと思いますので、結論に行きたいと思います。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ピコキシスロトロビンの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4.6 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.046 mg/kg体重/日とし、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200 mg/kg体重を根拠として、安全係数1,000で除した0.2 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います。ありがとうございました。

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

評価書（案）につきましては修正させていただきまして、親委員会に進めさせていただきたいと思います。動態のところの記載ぶりについては、後で永田先生に御相談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

よろしくお願ひいたします。

続きまして、農薬ピロキ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5をお願いいたします。

経緯につきまして、3ページをお願いいたします。魚介類の基準値設定と暫定基準に関連いたしまして評価依頼の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。

9ページをお願いいたします。構造は24行目にあるとおりのキノリン系の浸透移行性殺

菌剤で、いもち病に対して防除効果を有するものでございます。作用機構は、メラニン合成を阻害することにより、病原菌の植物体への侵入を阻害するものと考えられております。

10ページをお願いいたします。ラットを用いた動物体内運命試験でございます。こちらは体内吸収率69.6～77.9と算出されております。

分布は、肝臓、血液、肺、腎臓などで高い傾向となっております。

10ページの27行目からございますとおり、代謝物としてB、C、Dなどが認められております。

11ページの16行目からですが、排泄は速やかで、主に尿中に排泄されております。

また、28行目からラット②の試験がございますけれども、この①の試験の代謝物の同定で少し粗い点とか不明な点もあるということで、②の試験が追加で実施されまして、代謝物の同定について、より詳細なデータが出たものでございます。

13ページの③の試験を御覧いただきますと、代謝物について、表5のとおり同定の結果が出ております。

ほかの排泄の試験などについては、同様の結果が出ております。

15ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございます。水稻で試験が実施されております。玄米では未変化のピロキロンが認められておりません。代謝物Kが10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

17ページをお願いいたします。土壌中運命試験ですけれども、16行目水層中ではという、どこでかというのがわかりにくかったので、上路先生から御追記いただいております。

また、水層と土壌中と言うときには、18行目、上路先生に御修正いただいたとおり、この層という字を書くということで御修正いただいております。申しわけございませんでした。

20ページをお願いいたします。作物残留試験で、やはり水稻を用いた試験で、ピロキロンと代謝物HとKを分析対象化合物として試験が実施されております。玄米における最大残留値ですけれども、ピロキロンで0.032、Hで0.19、Kで0.29 mg/kgという結果でございます。

乳汁移行試験も実施されておりました、試料中のピロキロンは全て定量限界未満という結果でございます。

18行目、魚介類における最大推定残留値が算出されておりました、最大推定残留値が0.12 mg/kgとされております。

20ページ、25行目から毒性になります。一般薬理試験の結果が表14のとおりで、マウスの一般状態の試験がございますけれども、60 mg/kg体重以上で自発運動の低下が認められております。こちらの最大無作用量は20ですけれども、こちらを根拠に急性参照用量を設定いただいております。

22ページを御覧いただきますと、表15のとおり急性毒性の結果がございまして、LD₅₀は表のとおり、700ですとか800台の数字がラット、マウスで出ております。観察された症

状の項目を御覧いただきますと、694 mg/kg体重の投与群でラット、マウスとも死亡が認められるという結果となっております。

23ページをお願いいたします。反復投与の試験がございまして、主な影響といたしまして、体重増加抑制ですとか肝重量の増加が認められております。

25ページ、90日間亜急性神経毒性試験がラットで実施されてございまして、亜急性神経毒性は認められなかったという結果となっております。

26ページから長期の試験でございます。ラット、マウスとも発がん性は認められなかったという結果でございます。

27ページの20行目から生殖発生毒性試験でございます。まず、ラットの二世世代繁殖試験で生殖能に対する影響は認められなかったとおまとめいただいております。この試験がADIの設定根拠となっております。

28ページから発生毒性試験で、ラット、マウスとも催奇形性は認められなかったという結果です。

29ページ、24行目から遺伝毒性試験で、表31のとおり、全て陰性の結果でございます。代謝物につきましても、表32のとおり全て陰性の結果でございます。表31の染色体異常試験の細胞の括弧内の記載、本間先生に御修正いただいております。こちらはもとの記載がATCC CCL61というもののなのですけれども、こちらは昔このように書いていたということで、元資料がこうなっております。最近ではCHO-K1と書くのですねという議論はしていただいたのですけれども、元資料と同じように書いておいたほうがわかりやすいのではないかと御意見もあってこのようにさせていただいたものです。ただ、どのように書くかルールがあればそのようにという御意見も一方で出てございまして、今後このようなケースについてどうしたらよろしいか、御意見をいただけますと幸いです。お願いいたします。

食品健康影響評価ですけれども、31ページをお願いいたします。暴露評価対象物質ですけれども、25行目からのとおり、玄米において代謝物Kが10%TRRを超えて検出されていたのですが、ラットにおいても認められる代謝物であったということで、暴露評価対象物質は親化合物のみと御判断いただいております。

ADIにつきましては、32ページのとおり、ラットの二世世代繁殖試験の無毒性量1.9 mg/kg体重/日を根拠に100で除した0.019 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、35ページの表34を御覧いただければと思っておりますけれども、根拠にさせていただいたのが一般薬理試験になります。急性毒性試験のラットとマウスの結果で最低の用量の579でも影響が見られていることですか、先ほど御説明したとおり、1,000以下の用量で死亡が出ているということもございまして、一般薬理試験の無毒性量との用量の差などを考慮いただきまして、一般薬理試験を根拠にさせていただいたものでございます。

この点につきまして、食品健康影響評価、31ページにお戻りいただきまして、35行目から考え方についておまとめいただいております。一般薬理試験の結果ですけれども、雄

5匹のものではあるけれども、急性経口毒性試験の結果などを考慮してこれを根拠にしたということをおまとめいただいたものでございます。

説明は以上になります。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。

まず17ページ、土壌中運命試験について、16行目から18行目にかけて上路先生から追記と誤記の訂正の御提案がありました。そのとおりのようですので、どうもありがとうございました。

20ページに一般薬理試験があつて、マウスの雄を用いた試験の結果をARfDの根拠にしたということで、これは後でまとめて議論したいと思います。

30ページに遺伝毒性試験があつて、表31にも本間先生から修正案が出ておまして、これは先ほど来の修正ではなくて、訳の違いではなくて昔の名称に対して現在の名称のほうかということですね。違いますか。

○本間専門委員

ささいなことなのですが、前に1回あつたかと思いますが、これはカタログ番号なのです。ATCCの細胞のカタログ番号ですから、細胞の名前ではないのです。ここには普通は細胞名を書くことになっていますので、一般的ではないかと思います。

○西川座長

ちなみに、この参考文献は2と7になっていますけれども、その中にこのCHO-K1という表記は出てくるのですか。

○本間専門委員

この抄録の中にはこのATCCのカタログ番号で記載されています。多分そこから購入したからそう書いたのだと思いますけれども、細胞名としてはCHO-K1です。細胞名ですので、新しいも古いもないです。

○西川座長

わかりました。

ただ、参考文献を見たときに、わかる人が見ればわかると思うのですが、よくわからない人が細胞の種類が違うではないかみたいな誤解は生じないですか。

○林専門委員

多分それはないと思いますし、実際に、CHO-K1という細胞を使つての試験だということがわかるほうが重要だと思います。カタログ番号だったらやはり何かわからないというのが正直なところだと思います。

○西川座長

わかりました。

それでは「CHO-K1」に直す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。

あとは急性参照用量の求め方についてですが、事務局から説明がありましたように、マ

ウスの雄のみで実施された一般薬理試験における無毒性量を根拠にしてARfDを設定したということですが、それについて御意見をお願いいたします。よろしいですか。問題なければそのように進めたいと思います。よろしいですね。ありがとうございました。

そうしますと、本日の審議を踏まえまして、ピロキロンのADIにつきましては、ラットを用いた二世世代繁殖試験の無毒性量である1.9 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、マウスを用いた一般薬理試験の無作用量である20 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.2 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います。

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）を修正させていただきまして、親委員会に進めさせていただきまします。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願ひいたします。

それでは、農薬アミスルブロムの食品健康影響評価についてです。

事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料6をお願いいたします。

この剤につきまして、経緯、4ページをお願いいたします。今回、適用拡大に関連いたしまして、2015年に厚生労働大臣から評価依頼のあったものでございます。今回、第4版を御審議いただくもので、本剤につきましては、先月、3月12日の第121回幹事会、非公開の審議で既に御審議いただいたものでございます。本日は追加された試験と、前回の御審議で少し時間が足りなかった部分がございます、その点の御確認を含めて御議論いただければと思います。

本剤について少し御説明しますと、11ページの28行目でございますような構造で、スルフアモイルトリアゾール骨格を有する殺菌剤でございます。

今回追加された試験は作物残留試験のみでございますけれども、30ページにございまして、らっきょう、とうがらし等のデータが追加されました。データにつきましては別紙3にまとめてございますが、最大残留値には修正がなかったものでございます。また、表16の推定摂取量に関しましては、追加された作物残留試験の結果を踏まえまして修正されております。

また、土壌中運命試験につきましてコメントをいただいております、26ページにお戻りいただければと思うのですが、32行目で両環という表現があるのですが、具体的にわかりにくいということで、與語先生からインドール環及びトリアゾール環と御修正いただいております。

また、ここでいただいたコメントに関連して、29ページの19行目にも2種類の環という

記載がございましたので、ここも事務局のほうでインドール環及びトリアゾール環と修正させていただきました。

毒性に関しましては30ページからで、今回、毒性試験で追加された試験はございません。

まず薬理につきましては、急性参照用量に関連して御紹介いたしますと、一般薬理試験の結果は表17のとおりで、31ページにございますが、最大投与量の2,000 mg/kg体重でも影響なし、LD₅₀は5,000超という結果でございます。

32ページの1行目（2）急性神経毒性試験を御覧いただければと思います。前回の御審議の中で、この急性神経毒性試験で認められた脳の絶対重量の軽微な減少をどう判断するかということで御議論いただきました。脳の絶対重量が対照群に比べて7%有意に減少しているということで、その扱いについて御議論いただきました。脳については体重の影響を受けにくい臓器であるということですか、有意差を持って認められた変化であるということで影響というふうに扱ってはどうかと御議論いただき、この判断につきまして、吉田先生に4行目からのとおり修正をいただきました。

また、脳の重量に影響があったということで、11行目、急性神経毒性は認められなかったという判断について削除の案を御用意しておりますが、前は時間があまりなくて、急性神経毒性の有無について十分御議論いただく時間がございましたので、本日この点に関してどのように考えたらよろしいか、御議論いただければと思います。

ほかの試験に関しましては、34ページに90日間亜急性神経毒性試験がございまして、この試験では最高用量が10,000 ppmで、雄で860、雌で1,130 mg/kg体重で投与されておりますが、体重増加抑制のみ影響として認められておまして、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。

前回御審議いただいた際に、記載整備の御説明ですけれども、35ページからの長期の試験の表中に、少し古い評価書であったことから有意差のあるなしについて整理がされてございませんでしたので、今回、マークをつけるなどして抄録に沿って有意差のあるなしについて記載整備をさせていただいております。

そのほか今回いただいた御意見といたしましては、44ページをお願いいたします。遺伝毒性についてですけれども、結果については全て陰性という結果ですが、本間先生から記載について御修正いただきまして、リンフォーマTK試験がそのままいきなり出てきていまして、それについて御修正いただいております。また、*in vivo*試験であることがわかるようにということで御追記いただいたのと、マウス骨髄細胞を用いた小核試験ですけれども、前回幼若ラットと御修正いただいたのですが、本文中が直っておりませんでしたので、今回さらに御修正をいただきまして、申しわけございませんでした。

毒性についてコメントなどをいただいている点については以上で、57ページ、食品健康影響評価になります。17行目の神経毒性のところの判断ですけれども、今回、急性神経毒性の判断とともに、こちらはどのように判断したらよろしいか御審議いただければと思います。

また、21行目からの腫瘍性の病変についての記載で、22行目の雌で扁平上皮癌及び扁平上皮乳頭腫の増加が認められというところですが、長野先生から、雌で前胃腫瘍の増加というふうに修正してはどうかという御意見と、浅野先生から、前胃のものであることがわかるようにということで、前胃のというものを追加した御意見をいただいております。どのように表現したらよろしいか御意見いただければと思います。

58ページに與語先生の御意見がございますが、こちらは暴露評価対象物質のところの記載ぶりで、植物体内運命試験の結果の代謝物の記載についてということで御意見をいただいております。ほかの剤と同様、暴露評価対象物質とする方向での10%TRRを超える代謝物があった場合に基本的に記載するというので、今回は記載しないということで整理したものでございます。

58ページの11行目から、吉田先生に急性神経毒性に関連して文章をいただいたものでございます。これは急性神経毒性試験の2,000 mg/kgで認められた脳重量の低下に関しまして、こちらを影響をとった場合、無毒性量としましては、急性神経毒性のその下の用量が200ということで無毒性量は200なのですが、公比が大きくて、その間に亜急性毒性試験の用量525が用量として入って、これがカットオフ値以上であるので、急性参照用量のカットオフ値以上で設定不要という内容の御判断に関して文章をいただいたものでございます。

これに関しまして、長野先生から、この200と2,000の用量の差について考慮する際に亜急性神経毒性試験が実施されておまして、雄で860 mg/kgという用量があつて、こちらで影響が認められていないので、2,000と200の間の用量をとって無毒性量と考える場合にこの860を採用したほうがよろしいのではないかと御意見と、58ページの下のほうに文案をいただいているものでございます。

62ページの表50ですけれども、今の記載は急性神経毒性試験の脳重量の減少、2,000で認められたものを影響といたしまして、それと亜急性毒性試験、亜急性神経毒性試験、これらの総合評価として無毒性量525ということで整理しておりますが、こちらも含めて用量の判断について御議論いただければと思います。

事務局からの御説明は以上になります。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。

まず、19ページの表8ですが、これは事務局から説明がなかったのですが、永田先生から数値の訂正が出ておまして、これは間違いありません。

○堀部課長補佐

はい。

○西川座長

ありがとうございました。

それから、26ページと29ページに、與語先生からインドール環及びトリアゾール環と書

いたほうがよりわかりやすいということですので、そのようにしたいと思います。どうもありがとうございました。

○與語専門委員

これは最初のところのインドール環の開裂並びには要らないのではないかと思います。それぞれ別の代謝系でインドール環が開裂して、トリアゾール環が開裂しているので、最初の「インドール環の開裂並びに」は要らないと思います。

○西川座長

32行目のインドール環の開裂並びにを削除と。

○與語専門委員

削除して、インドール環及びトリアゾール環の開裂だけでいいと思います。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございます。

あと大きなところが1つ残っておりまして、32ページのラットの急性神経毒性試験のデータの考え方ですけれども、この試験で脳の絶対重量の軽度、7%とはいえ統計学的に有意な減少があったということです。最初にこれは赤池先生に御意見をいただきたいと思うのですが、急性影響で脳重量が減少するということはあり得るのでしょうか。それを含めてお願いいたします。

○赤池専門委員

この剤のメカニズムが特に神経毒性と結びつくようなものではないので、なかなかそういったコメントは難しいところがございます。ただ、当然、単回投与で浮腫が起こったり水分が変化するということも含めまして、脳重量が変化するということはあり得ると思います。神経学的な検査項目には異常が見られなかったということです。これはあくまで推定ですけれども、そういった変化かなと考えました。

ですから、大幅な変化は出にくいのかもかもしれませんが、7%程度であるということになりますと、もちろん水分以外の要素はあり得ると思いますが、単回投与の影響でないとは言えない。これはデータとしてそういったことが出ていますので、有意差もあるということです。ですから、やはり減少としては、実験的に事実としてこういうものも出たのだと考えざるを得な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。

単回投与で脳の重量が減少するという状況が想定できないのですけれども、先生がおっしゃったように脳浮腫とかであれば必ず増加しますね。

○赤池専門委員

増えるほうは私も理解しやすいのです。減るほうはちょっと考えづらいのですが、変化としては水分の何らかの減少かなというような想像を。それ以外のこともあり得ますけれども、では、それがどうして起こったかということについては、ちょっとわかりかねると

いうところでございます。

○西川座長

ありがとうございます。

今の点につきまして、ほかに御意見ありますか。

どうぞ。

○納屋副座長

赤池先生に教えていただきたいのですが、単回の2,000 mg/kgだと脳の重量の減少が起こり得る。でも、それより低いところで90日間亜急性神経毒性試験をやっている、そこは同じ2,000 mg/kgをとっていないので、再現性を確認したわけではありませんが、それよりも低いところの例えば1,000 mg/kgですとか860 mg/kgあたりの反復投与で変化が出ていないというのは関連して考えることはできないのでしょうか。

○赤池専門委員

それも非常に難しい御質問で、1つは、まず単回のほうですけれども、この変化が2,000 mg/kgという非常に高い量で出ておりますので、そういった意味で、少なくとも薬理的なメカニズムとしては非常に考えづらい。もちろんこれは毒性ですけれども、いろいろなことが当然起こり得るわけで、ちょっと何ともわからないとしか言いようがございません。

そういう意味では、理想的には2,000 mg/kgで反復投与のほうもやっていただけるとまだ解釈がしやすかったのですけれども、それがないということですので、少なくとも低い用量では出なかったということで、それは理屈上は合っていると思います。ただ、それ以上は何ともお答えしようがございません。

○西川座長

ありがとうございます。

どういうことが起こったのかはわからないけれども、一応、脳の絶対重量の減少ということも毒性を必ずしも否定するものではないという御見解かと思いました。

よろしいでしょうか。

○吉田専門委員

恐らく、赤池先生の御意見を受けて前回このような議論になったと思います。私も、これは本当に赤池先生に全責任を押しつけるわけではないのですが、やはりここではわからないというのはある意味では否定できない。ただ、そのすぐ下の用量では多分形態計測も含めて出ていないということなので、そういったことで評価せざるを得ないのではないかと私は思います。ですから、私は赤池先生の御意見を尊重して、今回は否定ができないということで判断せざるを得ないのではないかと私は思います。

○西川座長

どうぞ。

○赤池専門委員

まさに吉田先生がおっしゃったとおりで、はっきり言いまして、私もこれがなぜ減った

かということはありません。非常に考えづらい減少でもあろうかと思えます。ただ、先ほど申し上げましたように有意差を持って減少しているということです。これは実験事実としてそういうことがあったということです。それである以上、ここにも書いていただいていますように、脳重量というのは非常に変化しにくいものです。そこが有意差を持って、これは極端な言い方をすると増えても減ってもですけども変化したということです。やはりこれは毒性としてとらざるを得ないのではないかと考えます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、そのように進めたいと思えます。

あと、この試験については、最後に急性神経毒性は認められなかったと当初書いてあったのですが、これを削除するというところでよろしいでしょうか。

○赤池専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

では、このラットの急性神経毒性試験の考え方については、一応皆さん合意していただいたと思えます。

続きまして、58ページにそれを踏まえて急性参照用量をどのように設定するかについて吉田先生から修正案が出ております。それに対して長野先生から、もう少し高目の無毒性量が設定できるのではなかという御意見かと思えますけれども、長野先生、お願いいたします。

○長野専門委員

現在のこの文章では、亜急性毒性試験での無毒性量の525 mg/kgを使っているのですが、私は亜急性神経毒性の860のほうが良いと思いました。その理由は2点ありまして、1点は、860と525を比べると860のほうが大きいという点が1点。

もう1点は、亜急性毒性試験のデータを見ますと、評価書の33ページ、亜急性毒性試験のデータが表21に書いてあるのですが、雄では脳の絶対重量の低下を毒性所見として書いていないのですね。そうすると、エンドポイントとしてないにもかかわらず、525という数字が出てこないのではないかと思いました。多分この20,000 ppmは、絶対重量は下がっているのですが、体重比が上がっているということで書き切れなかったのかと思えます。そうしますと、もしも525を採用するならば、少なくとも20,000 ppmには脳の変化をここで書いておかないとおかしい。したがって、860のほうがまだいいだろうと思いました。

○西川座長

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

これも前回の議論なのですが、農薬抄録の8-23でしょうか。今、長野先生がおっしゃ

った脳の重量が90日間の混餌投与で5%なのですけれども有意に下がっているというところをどう捉えるかです。もしこれを投与の影響とするならば、ここに記載しなければいけないしということになるのだと思うのです。ただ、これは90日間かつ反復投与の影響なので、これを単回投与とすぐコンバートできるかというところは非常に難しいと思います。

私は、はっきり言ってどちらでもいいというのは変な言い方なのですが、少なくとも、今回そもそも急性、単回のもは、かなり毒性であるかということは不確かなのだけれども否定ができないというところで始まっているので、より低い用量をとっておくのでいいのかなというので525を御提示したのです。もし先生方がこの525ということを採用するのであれば、それはいいですし、亜急性神経毒性というのは神経学的な検査項目に特化して行われた試験なので、これで影響のなかった最高用量をとるのだということであれば、860をとるというのでも私はよろしいのではないかと思います。いずれにしろカットオフ値以上ということが一つございますので、むしろ形態計測とかも行っている亜急性神経毒性試験で脳の変化の再現性がとれなかったということでもいいかとは思いますが、それは先生方の御判断ではないかと思います。

以上です。

○西川座長

どちらでもということなのでしょうか。

○吉田専門委員

より低いほうを今回はとったということです。

○西川座長

難しいですね。結論はどちらでも同じなのですけれども、数値としてどちらを残すかというのは結構大切かと思っておりますので、どうでしょうか。

どうぞ。

○納屋副座長

すごくいいかげんな提案をさせていただきます。両方書いたらどうでしょうか。例えば、525 mg/kgから860 mg/kgの間にあると考えられたというような言い方でもいいかと思ひまして、いかがでしょうか。

○西川座長

御意見ありがとうございます。とてもいい折衷案かと思ひますけれども、長野先生、吉田先生、よろしいですか。

○吉田専門委員

はい。

○長野専門委員

わかりました。

○西川座長

では、そのようにちょっと幅を持たせた言い方にしたいと思います。ありがとうございます

ました。

あと1つだけ残っていますのは、57ページの21行目から前胃に扁平上皮癌及び乳頭腫が見られたということで、これを書くのはいいのですけれども、そもそも統計学的に有意差がないのですが、そのあたりを含めて長野先生と浅野先生に御意見をいただきたいと思えます。

○長野専門委員

今、座長がおっしゃったように、扁平上皮癌は1例しかないのですね。それから、乳頭腫も中用量で1例、高用量で2例しかない。そういう意味で、本当に書いていいのかなというのは疑問です。したがって、これはまず前胃が書いていなかったのを書きました。しかし、次に扁平上皮癌と扁平上皮乳頭腫と書いてあると、いかにも両方とも有意差を持って上がったように見えますので、せめて前胃腫瘍という表現を提案しました。

○西川座長

浅野先生、いかがですか。

○浅野専門委員

私も、前胃のという場所の限定ができていなかったのここをつけ足しただけなのですが、今の統計学的な話を加えてくると書くのであれば、長野先生の意見に賛成したいと思えます。

○西川座長

しかも、増加したのではなくて発生が見られたということですね。そういう記載であれば間違いないと思うのですけれども、増加したとはまでは統計学的に言えないので、雌で前胃腫瘍が発生したというような言い方にしたいと思います。

○吉田専門委員

それはラットの評価書で言う39ページの表28ですね。確かに肝臓は増えている。でも、前胃のほうは統計学的な有意差はない。ここに書くというのは投与によって増えたものを書くので、これが増えていないのであれば書く必要はないと思うのですが。

○西川座長

私もそう思ったのですけれども、いらぬですね。

浅野先生、いかがですか。そもそもそのようになるかと思ったのですけれども、したがって、前胃については書かないということにしたいと思います。よろしいですね。

どうぞ。

○吉田専門委員

そうしますと、評価書37ページの頻度ながら発生したと書いてあるそこを消さないと、発生したが投与の影響ではないと考えたとか、結論を一言入れる必要があるかもしれません。

○西川座長

そうですね。今の部分は、雌で前胃腫瘍が低頻度ながら発生したが、統計学的有意差は

なかった。それでよろしいのではないですか。

事務局、フォローできていますか。

○堀部課長補佐

その前の37ページの6行目からのところを全部工事しないと、ここにすごくたくさん前胃の変化が書いてあるので、今の御決定だとここの大工事が必要になるなと思って固まりました。

○西川座長

それは工事をしていただかないとやむを得ないですね。工事といっても削除が主体ですから、そんなに大変なことにはならないと思います。

○横山課長補佐

少数例ではあるけれども、増えたということの評価書に痕跡として残す必要があるものか、それとも表から全部切ってしまうといいレベルのものなのかというのをまず御意見いただいてもよろしいですか。

○西川座長

いかがですか。

長野先生、お願いします。

○長野専門委員

有意差がありませんので、私の方針ですと普通これはとらないです。ただし、とった場合でも間違いではないと思いました。それは、2年の試験では前胃の上皮の過形成とか角化亢進、潰瘍等の変化が出ておりますので、そういう意味では、とるならば前胃でのこうした非腫瘍性病変が出ていて、少数ではあったけれども前胃の腫瘍が見られたということになるかと思えます。

○西川座長

ほかにございますか。

どうぞ。

○吉田専門委員

でも、少なくとも過形成で止まっているのであれば、催腫瘍性はないと今まで判断してきたと思うので、もしこれを催腫瘍性はないとするならば、事務局には大変ですけれども、関連のところは工事をしていただかないといけなくなるのではないかと思います。

私は、例えば肝臓でもfociでとまっていれば催腫瘍性はないということになる。今まではそのように判断してきたのではないかと思いますのですけれども。

○三森委員

もし外すとなった場合、評価書の49ページの19行目から、胃における催腫瘍性に関する検討試験という項がありますね。ここで前胃の腫瘍について記載されているわけですが、消してしまうと何のためにやったのかということになりませんか。この検討試験をしたということについて、38ページ、37ページのところには何らかの記述を残さないとおかしい

気がします。いかがでしょうか。

○西川座長

そのとおりですね。そういう要求事項が出ていましたので、残す方向でいけば、37ページの記述は一応残すとして、57ページのところも同様に、雌で前胃腫瘍が低頻度ながら発生したと。それでいかがですか。

どうぞ。

○吉田専門委員

今までこれで評価書ができてきたので、何かの折にADIの再評価ということになったときは全面的な工事をするということで、今回はARfDを決めることがメインだと思いますので、このままにするほうがおさまりがいいかもしれないです。

○西川座長

多分それが一番適切な方向かと思います。

したがって、前胃については、先ほど申しあげましたように、長野先生の修正案を採用して、雌で前胃腫瘍が低頻度ながら発生したというところを、本文のところをコピーペーストするような感じですが、それでいかがですか。よろしいですね。ありがとうございました。

本剤について何か全体を通して気づかれた点、さらなる御意見がございましたらお願いします。

どうぞ。

○横山課長補佐

57ページの17行目の神経毒性の判断ですけれども、先ほど急性のほうは脳のほうが否定できないということで、神経毒性なしの記載は削除していただいたのですが、亜急性はなしということもあり、総合的になしとしていいのか、やはりここも何か工夫が必要なのか、すみませんがお願いします。

○西川座長

神経毒性を総合的にありなし、どうするかですね。

赤池先生、どうですか。

○赤池専門委員

2,000 mg/kgの高用量でのみごく僅かに見られたということで、先ほど言いましたように、それは事実です。それは神経毒性として考えざるを得ないということですが、ただ、ほかでは見られていないということで、それを総合評価としてどう判断するかというのは、これは神経毒性という問題ではなくて毒性一般でどうするかということだと思いますので、私も意見申し上げますけれども、毒性のほかの先生にもそういう目で御判断いただいたほうがよろしいかと思います。

私は、やはりあまり変化の起こらないところが起きているということですので、総合評価でもなかったとはちょっと言いづらいかと思いますが、神経毒性に関する記載を削除

してはどうかと考えます。ただ、ほかの先生方の御意見も伺いたいと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

ただいまの点について御意見をお願いいたします。

神経毒性のありなしは明確に書かないといけなかったのでしょうか。

○堀部課長補佐

できれば判断にかかわるところなので、私がよく先生方をお願いしていることと同じことになってしまうのですけれども、明確に書き切ってもらえるのであればそれがありがたいです。ただ、今の赤池先生のお話を伺って思ったのは、例えば神経毒性に関してですけれども、書くところは後で考えますが、例えば17行目と18行目の間に、先生の言葉をお借りすると、急性神経毒性試験においてははすごく高用量のところでは脳重量の変化が認められ、亜急性の試験では何もなかったということを一言入れれば、それはそれで評価書としては成立するかと思います。

○西川座長

ただいまの事務局の御提案について、赤池先生、いかがですか。

○赤池専門委員

今の御提案に賛成です。

○西川座長

では、ほかに御意見なければそのようにしたいと思います。ありがとうございました。

そうしますと、ほかに御意見なければ結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、アミスルブロムの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10 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.1 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に対する無毒性量はカットオフ値以上であったことからARfDの設定は必要なしとしたいと思います。農薬専門調査会幹事会の審議結果として、以上を食品安全委員会に報告したいと思います。ありがとうございました。

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

本剤につきましては、少し重要な評価書の修正がございますので、事務局で案を作成しました後、メールで先生方に御確認をお願いしたいと思います。その後、御了解いただけましたら、食品安全委員会に進めさせていただければと思います。よろしく申し上げます。

○西川座長

よろしく申し上げます。

続きまして、農薬エトフェンプロックス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7をお願いいたします。

経緯でございますが、5ページをお願いいたします。今回、第3版の御審議をお願いするもので、適用拡大に関連して厚生労働大臣から評価要請が2015年にあったものでございます。前回、3月の第121回の幹事会、非公開で御審議を既にいただいたものでございますので、今回は御審議いただいたポイントだけ簡単に御説明させていただければと思います。

今回この適用拡大に伴いました評価依頼で提出された試験といたしましては、作物残留試験だけでございました。また、ラットとマウスの免疫毒性試験が海外評価書に記載がございましたので、事務局のほうで評価書に追記させていただいております。

まず11ページをお願いいたします。エトフェンプロックスですけれども、24行目に構造がございまして、ピレスロイド系の殺虫剤となります。

評価書を頭のほうから順番にお願いしたいと思いますけれども、まず14ページ目でございます。こちらはラットの動物体内運命試験につきまして、永田先生からコメントをいただいております。この実験は投与何時間後に行われたものかわからないという御意見でしたので、14ページの6行目から、試料の採取時間などを追記させていただきました。また、13行目の網かけの部分の値ですけれども、次の15ページの表4の糞中の排泄率と比べると値が低いということでコメントをいただきました。これは異なる試験での結果なので、まずそこで少しぶれがあるかと思っておりますのと、14ページの記載ですけれども、糞中の未変化のエトフェンプロックスの値でございます。一方、表4のほうは放射能の値となっております。糞中ではございまして、エトフェンプロックスのほかにも代謝物が出ていますので、多少、放射能の値に比べますと親のほうの値は低目にはなるかと思っております。

続きまして、16ページに永田先生のコメントを記載させていただきましたが、18ページの(4)の試験についての御指摘で%TRRと記載していた部分です。18ページの30行目、33行目、19ページの1行目、2行目にありますけれども、こちらは%TARの間違いでございましたので修正させていただきました。すみませんでした。

ほかの環境ですとか植物については既に御審議いただいていた部分でございます。

32ページが今回追加された作物残留試験についての記載部分でございます。今回、きび、ブロッコリー、ほうきぎの残留試験が追加されました。最大残留値について修正はございませんでした。

試験の追加に伴いまして、34ページの(5)推定摂取量につきまして、計算するとともに今回追記をさせていただいております。

急性参照用量に関しまして御議論いただいた内容についてですけれども、今回、ウサギの発生毒性試験を根拠に急性参照用量を設定いただいております。評価書で46ページを御覧いただければと思います。46ページの1行目からのウサギの①の試験では、母動物で250 mg/kg体重/日の投与群で体重減少、体重増加抑制が認められておまして、こちらは

急性参照用量のエンドポイントとされました。無毒性量は、この①の試験では50 mg/kgとなります。②の試験では、300 mg/kg体重/日投与群の母動物の体重増加抑制について急性参照用量のエンドポイントと御判断いただきまして、急性参照用量に関しましてのNOAELは、この試験では100 mg/kgとなります。①と②の試験を比べますと、用量の差がございまして、①のほうが50 mgで低いNOAELになるのですけれども、総合的に判断すると、ウサギの母動物に対する無毒性量は100 mg/kgが適切ではないかと御判断いただいたところでございます。

それに合わせまして、46ページの36行目から、総合的に急性参照用量に関して無毒性量をどう考えるかという内容について、100 mgを無毒性量とするということを文章で追記させていただきました。内容について御確認いただければと思います。

47ページ、遺伝毒性試験ですけれども、結果は全て陰性なのですが、本文の29行目と表中の記載について、本間先生に御修正いただきました。ありがとうございます。

51ページをお願いいたします。18行目からの(4)と(5)のラットとマウスの28日間免疫毒性試験の内容が海外の評価書に記載がございましたので、そちらを参照して評価書(案)に追記させていただきました。いずれも本試験条件下で免疫毒性は認められなかったという結果とされております。

食品健康影響評価ですけれども、54ページのとおり、急性参照用量についてはウサギの発生毒性試験の無毒性量100を根拠として、100で除した1 mg/kgと前回御審議いただいたものでございます。58ページに関連のあるエンドポイントとウサギの総合評価という欄を設けて整理させていただいております。御確認いただければと思います。

説明は以上になります。よろしくをお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

まず14ページ、代謝物の同定、定量に関するところで、6行目から10行目にかけて永田先生の御指摘、コメントを踏まえて修正が加えられています。

永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

最初のほうは、時間がわからないので判断できなかったということで1)、2)というコメントをさせていただいたのですが、2)に書いているのは表4との間の値があまりにも開きが大き過ぎると。ただ、全体的にここのデータは実験間のばらつきが多いのですね。それを踏まえて実験でのエラー、違いだとも考えられます。ちょっと値が大きいかないという感じはしますけれども、全体的に問題になることはないと思います。あとの修正はこれで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

これは第3版物ですけれども、重要な修正は取り入れたいと思うのですが、さもなけれ

ば考慮しないつもりでしたが、永田先生の御意見を踏まえてこの部分を修正したいと思います。ありがとうございました。

次に、18ページから19ページにかけて%TRRというところが実は%TARではないかという、これも永田先生のコメントですね。確認した結果、やはり御指摘どおり%TARであったということで修正が加えられております。ありがとうございました。

46ページ、ウサギの発生毒性試験について、これをARfDの設定のエンドポイントにするために①の試験と②の試験を総合的に評価して、結果として無毒性量を100 mg/kg体重/日と判断したということです。これについてはいかがでしょうか。妥当な方法だと思うのですが、納屋先生、よろしいですね。

○納屋副座長

御提案のとおりで結構なのですが、46ページの(3)の試験で少し補足が必要かなと。今まで急性参照用量ということ意識していないで文章を記載していますので、単回投与による影響はお母さんの50 mgでは出ていないのだということをごくかに書いておかないと整合性を欠くような部分があります。その部分は事務局にお任せしますので、誤解がないような修文を追加していただくのがいいかと思います。

○西川座長

それでは、納屋先生に相談の上、事務局で案文を作っていただくのはまずいですか。

○納屋副座長

結構です。相談に乗ります。

○西川座長

というか、納屋先生が作っていただいてもいいのですけれども。

○納屋副座長

やっぱり。

○西川座長

では、原案は納屋先生に作っていただいて。よろしくお願いします。

○納屋副座長

そのようにいたします。

○西川座長

あとは47ページ以降に遺伝毒性試験について、これも本間先生から、より適切な記載ということで修正が加わっております。

本間先生、追加説明は。

○本間専門委員

特にないです。

○西川座長

ありがとうございます。

以上で全体、一通り審議は終了したかと思うのですが、何か審議の積み残しがあれば御

意見いただければと思います。

どうぞ。

○長野専門委員

1点だけ小さい点なのですが、55ページの表の2年間慢性毒性/発がん性併合試験のJMPRの部分で、空胞化の字が違っていています。

○西川座長

本当ですね。これは直してください。

それでは、ほかに御意見なければ、本日の審議を踏まえまして、エトフェンプロックスのADIにつきましては、マウスを用いた2年間発がん性試験の無毒性量である3.1 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.031 mg/kg体重/日といたします。ARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験②の無毒性量である100 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思ひます。ありがとうございました。

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

それでは、先ほどの急性参照用量のところの無毒性量の記載ぶりは納屋先生に御相談させていただいて、修正した上で食品安全委員会に進めさせていただいてよろしいですか。

○西川座長

私はいいと思ひます。よろしくお願ひします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

○西川座長

それでは、その他について事務局からお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、資料順に御確認をお願いしたいと思ひます。まず、資料8の関係でございます。

すみません、資料順ではなくて資料10から行かせてください。申しわけありません。

前回の幹事会の際に事務局から少し事情をお話ししたところでございますけれども、重版で諮問が来る剤に関しましても、今も2剤、幹事会のほうで御検討いただいたわけでございますが、これから重版の剤でARfDがついていない剤が相当量来ることがございます。全て幹事会にお願いしてしまうと、幹事会はそれ以外のことが何もできなくなるのではないかとすることもございまして、前回幹事会の際に、重版剤であってもARfDの設定が必要なものについては部会に審議をお願いして、幹事会ではほかの初版の剤と同じように内容を確認いただくという形に変えてはどうかという御提案をいたしました。方向性としては御了解をいただいたところでございますが、実は資料10にございます専門調査会決定の運営等についての中で、幹事会で重版剤の審議を行うと明示してあるところがご

ございましたので、この部分を御改正いただきたく改正案を御提案させていただくところでございます。

具体的には、資料10の2ページを御覧いただければと思います。1ページから幹事会の役割が書いてあるところなのですけれども、2ページの一番上、4)のところに幹事会の役割として重版に関する調査審議の内容がございます。ARfDまで決まっているもののさらなる重版の場合には幹事会でやっていただくと、それは通例どおりとしたいと思いましたが、1行目のところに、既に一日摂取許容量及び急性参照用量等についての評価結果を有する農薬について、適用拡大の申請が行われた場合には幹事会で審議していただくと。一方、2ページの下の方に評価部会の役割がありまして、(2) 調査審議すべき内容及び留意事項とありますが、これまでは初版の剤について審議をいただくということだけが書いてあったのですけれども、2ページの一番最後から3ページの頭にかけて、既に評価結果を有する農薬のうち、新たにARfDの検討が必要な農薬についての調査審議を追加で担当していただくということを記載してはいかがかと考えます。

これで御了解いただけましたら、運営規定に基づきまして幹事会の決定が農薬専門調査会の決定となりますので、本日付で農薬専門調査会決定を改正したいと考えております。御審議をお願いいたします。

○西川座長

ただいまの事務局からの説明について御意見ををお願いいたします。

よろしいですね。ありがとうございます。

それでは、進めてください。

○堀部課長補佐

それでは、今、部会で重版剤について御審議いただくことをお認めいただきましたので、4月の振り分けのほうに進ませていただきます。

既にもう評価書がお手元に届いている部会もあるのですけれども、4月、多くの部会では重版剤について御審議をいただきたいと思っております。その際には、特段振り分けをするというよりは、部会の空きぐあいですとかを考慮して、事務局のほうでほぼ機会的に剤をお願いしたいと思っております。特に4月に関しましては多くの剤の評価書が参ります。これは部会でもどれぐらいの剤の数をこなしていただけるのかというのがまだわからない状況でありますので、多く行きますが、まずお目通しいただきまして、審議がどれぐらい進むかによって、次回以降は剤の数等を調整させていただければと考えているところでございます。

その中で1剤、資料8にございますが、オキサチアピプロリンという剤につきましては、今回、新規の評価要請が参っておりますので、この剤について振り分けをお願いしたいと思っております。既にメールでの御検討が済んでおりまして、評価第四部会での御審議をお願いすることで固まっておりますので、こちらにつきましては評価第四部会で御審議をお願いできればと思っております。これは報告だけでございます。

○西川座長

続けてください。

○堀部課長補佐

続けて、資料9でございます。幹事会でございますので、通例にのっとりまして、前回幹事会以降の食品安全委員会での審議等の状況について御報告させていただきます。

まず、リスク管理機関からの意見聴取は3剤について行われております。今、振り分けをいただきましたオキサチアピプロリンが初回のもので、もう一剤に関しては適用拡大の剤でございます。3剤目のマラチオンでございますけれども、こちらはちょっと諮問が変わっておりまして、当初の諮問が暫定基準の見直しということで、法第24条第2項での諮問だけが行われておりました。厚生労働省で基準値を見直しておりましたところ、本基準の見直しも必要になったということで、新たな科学的データ等はないのですけれども、法24条第1項に基づく諮問が必要になったということで、追加で諮問されたものでございます。

3. の一番上を御覧いただきますと、当日、親委員会の場で新たな科学的知見があるかどうかを御確認いただいた結果、新たな科学的知見はないということで、評価結果が変わらないということもございまして、即日、ヒトの健康に及ぼす悪影響の内容及び程度が明らかであるときに該当ということで、その日に答申を返しております。

それ以外にリスク管理機関には、この期間中に7評価書、9品目について評価結果を返しております。

パブリックコメントにつきましては、現在、4剤についてパブリックコメントの期間中でございます。

以上、御報告でございます。

事務局からは以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

何かございますでしょうか。

ないようですので、今後の開催予定等についてお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、今後の開催予定につきまして御説明申し上げます。

次回、第123回幹事会は、5月15日金曜日に開催予定でございます。各部会でございますけれども、部会順に申し上げますと、評価第一部会は4月24日金曜日、評価第二部会は来週4月15日水曜日、評価第三部会は4月27日月曜日、評価第四部会は4月22日水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

それでは、本日の第122回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。