

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第126回会合議事録

1. 日時 平成27年8月19日（水） 14:00～15:45

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（1,3-ジクロロプロペン、ヘキサコナゾール、メパニピリム）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

西川座長、納屋副座長、浅野専門委員、上路専門委員、小澤専門委員、三枝専門委員、長野専門委員、林専門委員、本間専門委員、松本専門委員、與語専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

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、磯技術参与、海上技術参与、鈴木技術参与、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 1,3-ジクロロプロペン農薬評価書（案）

資料2 ヘキサコナゾール農薬評価書（案）

資料3 メパニピリム農薬評価書（案）

資料4 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方（改定案）

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

参考資料1 「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について

6. 議事内容

○堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただいまから第126回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方には暑い中、また、お忙しい中、御出席いただきまして、ありがとうございます。

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

本日は、幹事会に御所属いただいております専門委員11名の先生方に御出席いただいております。

また、食品安全委員会からは、佐藤委員長、山添委員、吉田委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を西川先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、議事を始めます。

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

最初に、事務局より資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

お手元の資料確認をお願いいたします。

本日の議事次第、座席表、幹事会に御所属いただいております専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料1から3が農薬評価書でございます。

資料1が、1,3-ジクロロプロペンの第2版。

資料2が、ヘキサコナゾール。

資料3が、メパニピリムです。

資料4は、「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」の改定案でございます。

資料5は、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制。

資料6は、食品安全委員会での審議等の状況。

参考資料1といたしまして、「暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順」に基づく報告について。参考資料2といたしまして、実施手順通知でございます。

これらの資料のうち、公表できるものにつきましては、近日中にホームページに掲載させていただきます。

配布資料の不足等はありませんでしょうか。何かございましたら、途中でも結構です、事務局までお知らせください。

また、机上にお配りしております資料の一部につきまして、本日、タブレットの中に入

れております。必要に応じて御活用いただければと思います。第三部会、第四部会の先生方には、前回審議の際にタブレットの使い方の御説明を少し時間をとってさせていただいたのですが、第一部会、第二部会の先生方は初めてになります。

スタンドアロンでございまして、ネットワーク等にはつながれておりませんので、先生方のお手元の一台一台で操作していただくようになります。もしお使いいただきたいときに使い方がわからないということがあれば、事務局にお尋ねいただければ担当が対応いたします。簡単に申し上げると、白い丸のところを押していただくと画面が出てくると思うのですが、下のほうにスライドでロック解除というのがあるので、そこを左から右になぞっていただくと表の画面になります。その右下のほうにオレンジのタブでiBooksというものがあるので、ここをタッチしていただくと、今回保存してある資料が全て出てくる、ファイルになっているという形になっています。

ここまでで資料の一覧まではたどりつけるとお思いますので、そこから必要な資料のところをタッチしていただくと、あくのですけれども、その先は、もし何か必要があれば、お知らせいただければ後ろから駆けつけるようにいたします。この程度にとどめさせていただきますので、よろしく願いいたします。また部会のときに詳細な使い方を御説明させていただきますければと思います。

○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」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、御報告いたします。

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いた確認書を確認いたしましたところ、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先生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。

それでは、農薬1,3-ジクロロプロペ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5ページをお願いいたします。今回、第2版の御審議をいただきました。適用拡大の申請に関しまして、2015年2月に厚生労働大臣から評価についての要請がございまして、第二部会で御審議いただいたものでございます。今回、重版ということで、作物残留試験、さやえんどうの試験と、イヌを用いた2週間亜急性毒性試験が追加されまして、こちらは追加データの確認と、急性参照用量の設定についてを主に御審議いただいたものでございます。

重版で、急性参照用量の設定について中心に御審議いただいたので、今日もその点、御議論いただいた点を中心に説明させていただきます。

11ページをお願いいたします。本剤ですけれども、構造は23行目の6. に示すようなものでございます。土壌くん蒸用に使用される殺虫剤でございます。

少し飛びまして、24ページをお願いいたします。今回、作物残留試験のうち、さやえんどうが追加提出されました。今回、提出された試験も全て結果は定量限界未満でして、17行目のとおり、残留値は全ての作物において定量限界未満であったという結論にさせていただいております。

24ページの20行目から毒性になりまして、まず、一般薬理試験、25ページの表17を御覧いただければと思います。このものですけれども、一般状態ですと、マウスで試験が実施されておりまして、経口の試験が一番上でございますが、100 mgですと自発運動量の低下などの影響が出ておりまして、30で無毒性量がとれるという結果となっております。

また、26ページの表18を御覧いただきますと、LD₅₀が200～300ぐらいの数字でございまして、100 mgですと症状が見られる、また、500ですと死亡例があるという結果となっております。

表18の経皮の試験ですけれども、1点修正させていただきました。松本先生から御指摘をいただきまして、LD₅₀値を見ると雌雄とも333なのですが、死亡例の記載、もともと雄は200以上、雌は1,000以上で死亡例と記載されていたのですけれども、ちょっと数字が合わないという御指摘いただきまして、確認しましたところ、雌の200 mgで1例、切迫と殺例がございましたので、評価書(案)を修正させていただきました。御確認いただければと思います。

この剤につきまして、27ページから反復投与の試験がございまして。今回追加された試験が32ページの(11)のイヌの2週間亜急性毒性試験でございます。この試験、予備試験と本試験に分かれて試験が実施されておりまして、使用匹数は少ないものではございますけれども、今回、初期投与の情報が得られる試験だということで評価に用いていただいたものでございます。

結果につきましては、32ページの表25、表26のとおり、40 mg以上の投与ですと嘔吐が認められるが、20では無毒性量と判断できると結論いただいております。結論については、

33ページの6行目から7行目でまとめていただいております。

ほかに反復投与の試験で単回投与の影響と判断いただいたような所見はございませんでした。

試験についての御説明は以上となりまして、長野先生からいただいたコメント、56ページをお願いいたします。表48が、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等と判断されたものについて、おまとめいただいたものでございます。

長野先生から、今回、イヌの2週間亜急性毒性試験で観察された嘔吐、こちらをエンドポイントにしているのですけれども、刺激によるものの可能性があるのではないかという御指摘をいただいたものでございます。部会での御審議の内容ですけれども、まず、本剤のLD₅₀、比較的低い値ですね、224～300 mg/kg体重であるというプロファイルを考えると、急性参照用量については設定すべきプロファイルの剤ではないかと御議論いただきました。

そして、イヌの2週間亜急性毒性試験で認められた嘔吐なのですけれども、部会でもやはり刺激性によるものか、急性影響かというのは非常に区別が付きにくいということで御審議いただいたものではございます。ほかに認められた影響としましては、マウスの一般薬理試験の影響もございしますが、これらの試験条件ですとか認められた影響などを総合的に勘案していただいて、議論の末、今回はイヌの試験での嘔吐を採用すると御判断いただいたものでございます。

食品健康影響評価ですけれども、48ページになります。

まず、5行目から8行目にございますけれども、本剤はくん蒸剤ということで、揮発性の高い物質ということもございまして、ADIの評価をいただいた際には、吸入投与試験の結果についても投与量を経口投与換算して考慮して評価していただいたものでございますが、今回、急性参照用量を御判断いただくに当たりましては、49ページの10行目から記載していただいているのですけれども、吸入暴露試験の試験条件です。1日当たり6時間継続で暴露させるという条件でやっている試験、このような試験条件でやられたものについて、単回の投与による影響を把握するには適切ではないのではないかと御議論いただきまして、急性参照用量の設定に当たりましては、経口投与で実施された試験を考慮して設定いただきました。

その結果といたしまして、49ページにございますけれども、今回は、イヌの亜急性毒性試験、2週間の試験の無毒性量20 mg/kg体重/日を根拠といたしまして、100で除した0.2 mg/kg体重と設定いただきました。ADIと暴露評価対象物質が親化合物のみという点については変更はございませんでした。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

急性参照用量の設定を中心に議論をしていただきたいと思います。

まず最初、26ページの急性毒性試験、表18について、松本先生から修正のコメントが出ておりました、そのように直っているかと思えます。どうもありがとうございました。

あとは急性参照用量ですが、56ページに長野先生からのコメントが出ておりました、イヌの2週間の試験を急性参照用量の設定に用いたということで、その所見が嘔吐ということで、エンドポイントとして適切かどうかというコメントが出ております。

事務局から、議論した上でそのようにしたという説明があったのですが、長野先生、何か補足はございますか。

○長野専門委員

承知しました。この物質自体が、かなり皮膚とか眼に刺激性があるので、刺激性による可能性はあるかと思ったのですが、確かにもう一つ使える試験は一般薬理試験での一般状態でのマウス3匹の試験ですから、比較した場合、使うというのは妥当性があると考えました。

○西川座長

ありがとうございました。

そうしますと、事務局案でよいというお考えかと思えます。

特にあとは議論する点はないかと思えますが、全体を通して何かございましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、1,3-ジクロロプロペンのADIにつきましては変更なし、急性参照用量（ARfD）につきましては、イヌを用いた2週間亜急性毒性試験の無毒性量である20 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思えます。

以上で本剤の審議は終了いたしました。事務局から連絡事項を含め、何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

評価書（案）を整えさせていただきます。食品安全委員会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

よろしく申し上げます。

それでは、次に行きます。農薬ヘキサコナゾールの食品健康影響評価についてです。

事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。

まず、経緯ですが、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連いたしまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価についての要請があったものでございまして、本年、評価第三部会で評価いただいたものでございます。

6ページの要約について、西川先生からコメントをいただいておりますが、全体を御覧いただき、最後に食品健康影響評価のところまで御確認いただければと思います。

7ページをお願いいたします。このものの構造ですけれども、28行目から記載があるようなものとなっております。トリアゾール系の化合物で、幅広い殺菌スペクトラム及び浸透移行性を有する殺菌剤であるとされておりまして、糸状菌に対して細胞膜のステロール生合成を阻害して活性を示すと考えられております。

9ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございます。

まず、血中濃度推移ですけれども、パラメータは表1のとおりでございます。吸収は T_{max} で比較的長目なのかと思います。

吸収率ですけれども、雄で91.2～97.3%、雌で81.2～82.2%とされております。

分布ですが、10ページを御覧いただきたいと思っておりますけれども、 T_{max} 付近では肝臓、副腎、腎臓で高い値となっておりますが、経時的に減少しまして、特定の臓器、組織への残留は認められなかったという結果でございます。

10ページの19行目から、オートラジオグラフィも実施されておりますが、この表2と同様の結果が出ております。

11ページをお願いいたします。代謝物の同定・定量が16行目から実施されております。結果は12ページのとおりになりますが、尿中の代謝物としましては、Cのグルクロン酸抱合体、G、H、Lが認められました。また、胆汁中では、ほかにCですとかFが認められております。

排泄ですけれども、12ページ、13ページに、尿、糞、呼気中の排泄試験がございまして、14ページ、3行目から、胆汁中の排泄試験も実施されております。これらの試験結果を比べますと、腸肝循環が認められるというような内容になっておりまして、12行目から15行目、雌雄ともに腸肝循環が認められたということが明確になるような記載修正を永田先生にさせていただいております。

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。

りんごとぶどうで試験が実施されております。主要成分は未変化のヘキサコナゾールで、10%TRRを超える代謝物といたしましては、C及びD、いずれも抱合体を含むものですが、認められております。

コメントをいただいております。17ページの2行目から、植物における主要な代謝経路のまとめの記載ですけれども、代謝物Cについても主要な代謝物として認められておりまして、3行目に記載がなかったということで、與語先生に追記をいただいております。

19ページをお願いいたします。5行目の(2)の土壌吸脱着試験です。こちらですけれども、脱着のデータが示されていないということで御確認をいただきました。脱着についても検討はされていたのですけれども、吸着が完全に可逆的でなかったことからだと思っております。脱着係数などが算出できておりません。ですので、上路先生の御修正どおり、土壌吸着試験に修正させていただければと思います。御確認をお願いいたします。

また、19ページの13行目からの(3)の試験ですけれども、15行目に土壌吸脱着試験と記載してしまったのですが、こちらでは脱着について検討されておりませんでしたので、御修正いただいたとおり土壌吸着試験とさせていただきたいと思います。

20ページ、16行目と25行目、滅菌した試験系を使っているところ、記載が漏れておりまして、御追記いただきました。ありがとうございました。

22ページをお願いいたします。作物残留試験ですけれども、ヘキサコナゾールにつきましては、可食部における最大残留値は、おうとうの0.15 mg/kg、代謝物J、Kの最大残留値は、それぞれJがなしの0.14、Kがかきの0.16mg/kgという結果となっております。代謝物C、D、Iについては、全て定量限界未満という結果でした。

後作物残留試験では、この試験条件下ではヘキサコナゾールは定量限界未満という結果でございました。

22ページが一番下から毒性でございます。

23ページ、表15を御覧いただければと思います。一般薬理、一般状態、経口で実施しますと、1,000 mg/kgで活動性低下などの影響が認められております。

また、24ページの4行目から急性毒性試験がございまして、表16に結果がまとめられておりますけれども、まず、ラットの試験ですと、1,000 mg/kg以上で死亡例も含めて影響があるという結果です。25ページを御覧いただきましても、500 mg/kg以上では影響が出るという結果となっております。

26ページ、こちらは代謝物、原体混在物の結果でございます。

27ページから反復投与の結果がございまして。主な毒性所見といたしましては、体重増加抑制ですとか肝臓の重量増加、肝細胞脂肪化などが認められております。ほかにラットでは副腎皮質空胞化が認められております。

27ページの19行目から28ページに記載のございましてイヌの90日間亜急性毒性試験、こちらが急性参照用量の設定根拠となった試験でございまして。25 mgを無毒性量として急性参照用量を設定いただいております。

この試験に関しまして、28ページの13行目、長野先生からコメントいただいております。この最高用量の投与群なのですけれども、当初75 mgで試験を開始いたしまして、11日目から用量を下げて50 mgを投与したというような試験設計のものでございました。当初のこの表20の記載ですけれども、雌雄とも嘔吐ですとか歩行異常、行動異常などが認められた期間ですが、投与10日までと記載してございまして、10日までは75 mgの投与期間ですので、そうすると無毒性量は50になるのではないかと御指摘をいただいたものでございます。

再度、抄録ですとか報告書を確認いたしましたところ、投与量を50に下げた日以降、投与13日目まで雄では歩行異常が認められたということで、表20の雄のほうですが、投与13日までと記載を修正させていただきました。50でも影響があったということで、確認いただければと思います。

29ページから長期の試験になります。23行目からのラットの併合試験ですけれども、こちらがADIの設定根拠とされました。腫瘍性病変といたしましては、雄で精巣ライディッヒ細胞腫の増加が認められました。

長野先生からコメントをいただきまして、肝細胞空胞化が脂肪化であることが確認されたということであれば、この所見は肝細胞脂肪化等に修正したほうがよいと思いますという御意見で、食品健康影響評価などの文章、主な毒性所見についての文章も、肝臓は肝細胞脂肪化等とあるので、整合性がとれると御指摘いただいたものです。

こちらに関しましては、所見については空胞化と判断されたものと、染色を施して脂肪化と判断されたものについてこの評価書内では区別して記載していただいております、この表23も、その結果のとおり記載していただいております。御確認をいただければと思います。

ただ、要約の主な所見に関しましては脂肪化というものも出ているということで、ここは脂肪化を主な所見として取り扱おうということで御判断いただいたものでございます。

31ページをお願いいたします。マウスでは、発生頻度の増加した腫瘍性病変はなしというふうに判断いただいております。

15行目雌雄で肝絶対及び補正重量の増加と記載していたのですけれども、長野先生から、雌で重量増加がないということで御指摘いただきまして、本文のほうの記載を修正させていただきました。すみませんでした。

32ページから生殖発生毒性試験で、まず、2世代繁殖試験では、繁殖能に対する影響は認められておりません。

33ページ、ラット、ウサギの発生毒性がございましたけれども、いずれも催奇形性は認められなかったと御判断いただいております。

33ページの3行目からのラットの試験ですけれども、母動物では、250 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制などの影響が出ております。胎児ですけれども、25 mg/kg体重/日以上で影響があるという評価をいただいております。

西川先生からコメントをいただいております、米国では胎児における2.5 mg/kg体重/日を急性参照用量のエンドポイントにしているの、部会の評価で採用しなかった理由を記載したほうがわかりやすいのではないかとコメントをいただきました。

まず、EPAですけれども、第14肋骨のほかに第7頸椎横突起片側部分骨化に影響ととられているのですが、第三部会では、第14肋骨については25 mg以上と御判断いただいております。この25 mgですけれども、母動物で影響の認められていない用量での胎児での影響ということで、第三部会でこちらを急性参照用量のエンドポイントとすべきかどうかということで御議論いただきまして、見られた第14肋骨の増加というのは器官形成期後期での変化で、もしこの剤の単回投与によって何か影響が起きるのであれば、もっと初期で認められるような変化も捉えられていいはずであるので、この変化については単回投与による影響ではないと御議論いただいたものでございます。その結果、急性参照用量のエンド

ポイントとしないことと判断されたものでございます。

部会での審議は、以上ようになっております。

仮にこのような議論の内容について評価書に記載する場合の案といたしまして、このボックスの中に追記案といたしまして（２）の18行目の文章の後に「また」ということで、この議論の内容について記載してはどうかと案文を作ってみました。扱いも含めて御検討いただければと思います。

34ページの15行目から遺伝毒性になります。

結果については35ページにございますが、全て陰性の結果で、遺伝毒性はないものと御判断いただいております。

35ページ、下のほう、表30のとおり、分解物、代謝物についても試験が実施されておりますが、結果はいずれも陰性という結果です。

また、36ページから、本剤、ライディッヒ細胞腫の増加が認められたことから、*in vitro*ですが、ステロイド合成能に及ぼす影響検討試験が実施されております。

37ページを御覧いただきますと、テストステロン産生の減少によるものとまとめていただいております。親委員の先生からコメントいただいたのですけれども、19行目からこの考察を記載していただいているのですが、あくまで*in vitro*での検討の結果ということなので、その点がわかるように、19行目からの記載に少し補足してはどうかと御意見いただきました。記載案といたしましては、19行目冒頭に*in vitro*試験の結果からと追記してはどうかと思うのですけれども、御確認いただければと思います。

38ページ、食品健康影響評価でございます。

23行目から主な所見について記載されております。主な所見は、体重、肝臓、副腎と記載しておりまして、西川先生から、副腎の皮質空胞化はラットのみで認められたものということなので、動物種を特定するか、全ての動物種に共通でないので削除か、いずれかの対応をとということでコメントいただきました。ラットでは亜急性でも長期でも認められている影響でしたので、動物種を特定するよう「ラット」と追記させていただきました。御確認いただければと思います。

34行目からになりますけれども、暴露評価対象物質については、ヘキサコナゾールのみ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、45ページになりますが、先ほど御確認いただきましたイヌの90日の試験、こちらの歩行異常ですとか行動異常などの25 mgを根拠に設定いただいております。先ほど、雄のほうでは50でも影響が認められたということで修正させていただいたのですけれども、雌のほうは50に下げたから影響がなかったということで、この記載は雄のみの記載に修正させていただいております。御確認をお願いできればと思います。

このような内容でして、39ページにお戻りいただきまして、ADIは、ラットの2年間併合試験の無毒性量0.47 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0047 mg/kg体

重/日、急性参照用量につきましては、イヌの90日間亜急性毒性試験の無毒性量25 mg/kg体重/日を100で除した0.25 mg/kg体重と設定いただきました。

ほかに評価書の修正ですけれども、42ページが一番右端のほうです。マウスの2年間発がん性試験で、先ほど肝重量は雌では出ていなかったもので、所見としましては、小葉中心性肝細胞脂肪化を残させていただいて、修正させていただきました。

説明は以上になります。よろしくお願いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

まず最初は14ページ、13行目から15行目あたりの主に記載整備と思われる修正案が永田先生から出ておまして、適切に修正されていると思います。

何か御意見ございますか。小澤先生。

○小澤専門委員

特にございませぬ。

○西川座長

ありがとうございます。

次が17ページ、これは3行目に代謝物Cを含めたほうがよいという與語先生の御意見どおりに修正されていると思います。ありがとうございます。

19ページ、5行目土壌吸脱着試験とあるのですが、脱着については実施されていないようですので、タイトルを土壌吸着試験に直すということで、7行目も同じような修正を加える。

それから、次の土壌吸着試験について、15行目に土壌吸脱着試験とあるので、この「脱着」の「脱」を削除するということになります。上路先生、どうもありがとうございます。

20ページ、水中運命試験で、16行目と25行目に「滅菌」という言葉を追記するという事です。ありがとうございます。

あとは毒性ですが、28ページ、表20、イヌの90日試験ですが、これについて長野先生から、無毒性量を変更する可能性があるのではないかということでしたが、事務局からそれに対する回答が出ておまして、長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

13日まで歩行異常と行動異常があるということですので、今回の事務局の修正でオーケーです。

○西川座長

ありがとうございます。

それに関連して、表の一部に修正が加わっております。

次に、30ページ、ラットの2年間の併合試験に関するもので、肝細胞の空胞化と脂肪化が両方あって、脂肪化として統一したほうがよいのではないかと御意見が長野先生から出ております。事務局からは、とりあえず脂肪染色をして確認されたものを脂肪化と呼

び、そうでないものを空胞化と呼んでいるということでしたが、長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

私のコメントの趣旨としては、要約の文章ですと、肝臓の主な所見として重量増加と肝細胞脂肪化等となっていて、それに対して、ADIを設定する試験なので、ここだけ肝細胞の空胞化になっているので、それは統一したほうがいいのではないかとというのが趣旨であります。

○西川座長

脂肪染色で染まったものを脂肪化と呼び、そうではないものを空胞化と呼んでいると理解したのですが。

○長野専門委員

表23を見ると、同じ用量で肝細胞の脂肪化と空胞化、両方あるのですね。それでしたら、わざわざ空胞化をとらずに脂肪化をとってもいいのではないかと思いました。

○西川座長

多分、考え方の問題で、全て染色するまでもなく、代表的な切片だけを染めて脂肪が陽性であれば脂肪化と呼べばよいということだと思えるのですけれども、とりあえず染色して、染まってこなかったものを空胞化と呼んでいるということですが、いかがですか。

○長野専門委員

用語の選択の問題だと思うのです。それでしたら、要約のほうにも空胞化という用語が入らないと、ADIを設定した試験と要約の文章がすっきり合ってこないのかなと思っております。

やはり、部会の判断にお任せします。

○西川座長

よろしいですか。長野先生の御意見は、一応、脂肪化ということで統一したほうがよいという御意見ですね。

○長野専門委員

ただ、部会のほうで、この空胞化と脂肪化について議論された上で空胞化とされているなら、別にそれでいいことはいいのです。ただし、ちょっと評価の文章としてうまく整合性がとれていないということだけが気になっています。

○西川座長

三枝先生、どうぞ。

○三枝専門委員

長野先生の御指摘はごもっともなのですが、実はこれはデータの上で、脂肪染色したけれども、染まっていない空胞化もあるということなので、ですから、これは空胞化等というよりは脂肪化等のほうが御納得いけるのだったら、別にそれで構わないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、30ページの11行目を「肝細胞脂肪化等」に直していただきたいと思います。ちょっと待ってください。

いや、いいですね、問題ないかと思っております。

○三枝専門委員

今、西川先生が多分言いかけたと思うのですが、脂肪化が証明されていない空胞化のほうが、より低いドーズから出ているというのがあるのです。ただ、総合的に見て、全体としては、脂肪化でもよろしいと思うので、今、長野先生御指摘のように、脂肪化等で結構だと思います。

○西川座長

脂肪化というのは、雄でいくと100 ppmから、び漫性、散在性という形で出ておりますので、特に問題ないかと思っております。肝細胞の脂肪化等が認められたということを11行目に書いて、修正していただければと思います。ありがとうございました。

それから、31ページの15行目、これは長野先生からのコメントで、表26にないのでということで、削除ということにしたいと思っております。

33ページ、ラットの発生毒性試験で、これは実は私のコメントなのですが、EPAと急性参照用量のエンドポイントのとり方が違うということで、表45になるかと思うのですが、その前の表31、ADIにかかわる表については、各試験と全く対応していて、むしろ誤りがないかをチェックするような作業をしていたのですが、急性参照用量、表32については、各試験の所見に加えて、単回投与の影響かどうかという判断が加わった上での表であるので、なかなか確認が難しいということです。したがって、全て記載するかどうかは別として、少なくともEPAとか他の機関とエンドポイントのとり方が違うような場合には、その旨を追記してはどうかというのが私のコメントです。

それについて何か御意見ございますか。もしお認めいただけるのであれば、33ページの19行目からのボックスの一番下にあるような追記案を、この試験の最後のほうに書いてはどうかと思うのですが、御意見を申し上げます。

どうぞ。

○納屋副座長

第三部会で生殖毒性のところの評価を担当させていただきましたので、コメントさせていただきます。このとき部会当日に、私ともう一人、生殖毒性の担当の八田先生がいらっしゃいまして、2人でお話をしたときに、この事務局の追記案の内容を2人でお話いたしました。そのことを事務局の方々が覚えてくださったので、このような形で今、提案をしていただいております。もし投与初期の単回投与で影響が出るのであれば、こういった後期の変化だけではなくて、初期にも何か変化が出ているであろうという話を八田先生と申し上げた、これは記録も残っておりますので、そこを文章としてきちんと追記していただくというのは、大変結構なことではないかと思っております。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかはよろしいでしょうか。

もしもないようでしたら、ただいまの納屋先生の御意見を採用して、追記するというようにしたいと思います。ありがとうございました。

あとは37ページ、その他の試験の最後のまとめのところで、ラットでライディッチ細胞腫が増加したということで、そのメカニズムに関して *in vitro* の試験が2つされております。そのまとめとして、テストステロンの産生減少に伴う代償的な変化だろうということでもまっています。先ほどの事務局の御意見では、19行目の冒頭に *in vitro* 試験の結果からと明記したほうがよいということでしたが、その点についてはいかがでしょうか。よろしいですね。

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。

あとは、表の修正が42ページの一番下のところと、それから、45ページの表32についても、これは雄だけの变化でしたので、雌を削除するという修正がなされております。

本剤については以上となりますが、何か御意見ございましたらお願いします。よろしいですか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ヘキサコナゾールの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0.47 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0047 mg/kg体重/日とし、急性参照用量 (ARfD) につきましては、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量である25 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.25 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。

以上で本剤の審議は終了いたしました。事務局から連絡事項を含め、何かございますか。

○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、農薬メパニピリムの食品健康影響評価について、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、経緯でございますが、4ページをお願いいたします。2010年に暫定基準の設定に関連いたしまして、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年にさらに適用拡大に関連いたしまして、評価の要請が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初版の剤でございます。

7ページの要約の主な所見について、西川先生からコメントいただいておりますが、全

体を御覧いただき、最後に御審議いただければと思います。

8ページをお願いいたします。24行目にございますように、このものの構造式は6.のとおりでございます。本剤ですけれども、アニリノピリミジン系の抗菌剤で、胞子の発芽管伸長を阻害し、その後の付着器の形成、宿主への侵入に至る病原菌の感染行動を阻害し、灰色かび病、りんご黒星病等に効果を示すとさ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。ラットの動物体内運命試験でございます。

まず、フェニル基の標識体で試験が実施されておりました、パラメータについては表1のとおり、 $T_{1/2}$ が少し長目になっているかと思えます。

吸収率は、87.0～97.9%と算出されております。

分布ですけれども、表2のとおり、消化管のほかですと、肝臓、脂肪、腎臓等で高いという結果になっております。

また、代謝物の同定・定量ですけれども、11ページを御覧いただければと思います。未変化のメパニピリムなのですが、糞中では比較的多く認められておりますが、尿ですとか肝臓中ではわずかでした。代謝物ですけれども、10種以上に変換されておりました、いずれも微量で3%TAR未満であったという結果でございます。

12ページをお願いいたします。排泄でございます。投与後120時間で83.4～93.9%TARが尿、糞中へ排泄されております。

16行目から、胆汁中の排泄についても検討されておりました、胆汁中に47.7～74.2%TAR排泄されておりました、投与放射能は、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられております。

13ページからピリミジン管の標識で試験が実施されておりました、フェニル基の試験結果とほぼ同様の結果が得られております。

13ページの27行目からありますとおり、代謝物もフェニル基とピリミジン管の結果が同様であったので、この環の間の開裂は生じていないと推察されております。

排泄ですけれども、14ページからになっております。

15ページを御覧いただきますと、やはり胆汁中に66%以上排泄されておりました、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられております。

13行目からも用量を変えて試験が実施されておりました、ほぼ同様の結果が得られております。

18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。トマト、りんご、ぶどう、いんげんまめで試験が実施されておりました、主要成分は未変化のメパニピリムで、10%TRRを超える代謝物としてM-31が認められております。

25ページをお願いいたします。コメントいただいております、12行目からの(6)の水中光分解試験についてです。與語先生からの御意見で、滅菌蒸留水よりも自然水のほうで半減期が長いことはあるのでしょうかというコメントをいただいております。

この点について、抄録の記載を確認しましたところ、【事務局より】に記載させていただ

いたのですけれども、照射開始初期は緩やかに分解するのですが、それ以降は速やかに減衰する傾向で、生成した分解物が触媒となって分解が促進されるというような分解様式を示すものであると考察されておりました。この半減期の長さに関しての考察等は、特段にございませんでした。

26ページをお願いいたします。3行目から作物残留試験となりまして、メパニピリムにつきましては、最大残留値、可食部では、ぶどうの7.50 mg/kg、代謝物M-31は、ぶどうで3.05 mg/kg、代謝物M-36は、ぶどうで0.047 mg/kg、代謝物M-37は、トマトで0.149 mg/kgという結果でございました。

26ページ、14行目から一般薬理試験で、表25のとおり、1,000ですと最大無作用量が得られておりまして、3,000ですと自発運動の変化などの影響が認められております。

27ページ、表26に急性毒性試験の結果がございまして、LD₅₀値は経口ですと5,000超という結果で、5,000 mg/kgですと症状などが認められるという内容となっております。

28ページに、代謝物、分解物等の結果がございまして。

29ページですけれども、植物体内で10%TRR以上認められた代謝物としてM-31がございましたが、LD₅₀は5,000超という結果になっております。

30ページの7行目から急性神経毒性試験でございまして、こちらが急性参照用量の設定根拠とされました。2,000 mg/kg体重投与群の雄で振戦等が認められておりまして、雄の無毒性量は400とされております。

31ページから反復投与の結果がございまして、主な毒性といたしまして、肝臓に認められております。ラットの長期では、腎臓で慢性腎症ですとか腎重量増加なども認められております。

34ページの8行目から長期の試験となります。こちらの試験がADIの設定根拠とされました。腫瘍性病変に関しましては、雌で肝細胞腺腫の増加が認められております。

所見については表37のとおりで、35ページをおめぐりいただきますと、肝臓のほか、雄では慢性腎症が認められております。また、最高用量の4,000 ppmですけれども、腎臓ほかの臓器で石灰沈着が認められておりまして、こちらは慢性腎症の二次的な変化である可能性というふうにおまとめいただいております。

35ページの9行目からマウスの2年間発がん性試験がございまして、腫瘍性病変としましては、雌雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌の増加が認められております。

36ページの15行目から二世世代繁殖試験になります。

37ページを御覧いただきまして、繁殖能に対する影響は認められなかったと御判断いただいております。

ほかにも二世世代繁殖試験、下の用量で試験が実施されております。この2試験の無毒性量については、2試験を両方御覧いただいた結果としまして、38ページの22行目から無毒性量をまとめていただいております。

39ページですけれども、発生毒性試験になります。ラット、ウサギとも、催奇形性は認

められなかったと御判断いただいております。

ウサギの発生毒性試験に関してですけれども、39ページの21行目、西川先生からコメントいただいております、母動物の無毒性量についてですが、EUの評価では急性参照用量のエンドポイントにしているようですが、そう判断しなかった理由をやはり記載したほうがわかりやすいというコメントです。

部会での審議の状況といたしまして、EUのEFSAの評価書では、急性参照用量のエンドポイントとされた具体的な所見については明瞭ではなかったのですけれども、このウサギの発生毒性試験で第一部会での評価の結果、所見とされたものといたしまして、流産、全吸収胚などがございました。ほかには摂餌量減少といったものがございました。これらについて、急性参照用量のエンドポイントとすべきかどうかという点について御議論いただきまして、流産と全吸収胚につきましては、ウサギで認められた各1例の変化であるということで、自然発生的にも見られる例数ではないかと御議論いただきまして、急性参照用量のエンドポイントにはしなくてよいと御判断いただきました。また、摂餌量減少も認められておりますが、すみません、投与14日と記載してしまいましたが、こちらは妊娠14日後以降に認められた影響であったということで、単回投与による影響ではないと判断いただきました。

この内容について追記する場合の追記案といたしまして、「なお」ということで文案を作らせていただきました。急性参照用量の設定根拠とは判断されなかったということで文案を作っておりますので、内容について御確認いただければと思います。

40ページから遺伝毒性試験でございまして、まず原体につきましては、全て陰性の結果でございます。代謝物、分解物につきましては、41ページの表48のとおりです。特に御議論いただいた内容といたしましては、分解物のM-29、M-30です。42ページに結果がございしますが、Amesの結果が陽性であったということで御議論いただきまして、この分解物M-29、M-30ですけれども、水中と土壌中でわずかに生成される分解物で、植物に吸収される可能性はほとんどないと考えられるという点、御議論いただいたものでございます。

43ページからは、ラット、マウスで肝腫瘍が認められたので、その他の試験としてメカニズム試験が実施され、その結果が記載されております。

まとめといたしましては、49ページにございますとおり、ラット、マウスでは、プロモーション活性ですとか肝薬物代謝酵素の誘導が認められたというまとめをいただいております。

食品健康影響評価でございますが、50ページをお願いいたします。主な所見に関しまして、17行目から記載がございしますが、これについて西川先生からコメントいただいております。まず、肝臓の所見に関してですけれども、共通で認められている所見とそうでないものがあって、整理可能ではないかという御意見をいただいております。

また、慢性腎症の記載について、雄のラットのみの所見ということで特筆すべきかとコメントいただいております。雄ラットの所見ということですので、第一部会でもやはり書

くべきかどうかという点については御議論いただきまして、二次的な変化も認められるようなものですし、その結果、腎重量の増加にもつながっているような変化、もともと慢性腎症というものがあるということで、ここには記載しておこうということで御議論いただいたものと思います。御説明させていただきます。

暴露評価対象物質につきましては、30行目のとおり、親化合物のみとされました。M-31ですけれども、ラットにおいて生成し得るものであると御判断いただいたものでございます。

急性参照用量につきましては、58ページのとおり、単回投与により認められたと考えられる所見をおまとめいただきまして、最小のNOAELといたしましては、急性神経毒性試験の400と御判断いただきました。

51ページにお戻りいただきまして、ADIといたしましては、ラットの2年間の併合試験の無毒性量7.34 mg/kg体重/日を100で除した0.073 mg/kg体重/日と設定いただき、急性参照用量については、ラットの急性神経毒性試験の400 mg/kg体重を100で除した4 mg/kg体重と設定いただきました。

ほかに評価書の修正といたしまして、76ページ、上のほうの網かけした部分ですけれども、與語先生の御指示に沿って、記載に不備がございましたので、修正させていただきました。

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、25ページ、12行目からの水中光分解試験について、與語先生から、18行目からのボックスに、半減期が滅菌蒸留水よりも自然水のほうで長いことがあるのですかということで、事務局から説明がありました。ただし、それについての直接の考察はないということですが、與語先生、いかがいたしましょう。

○與語専門委員

参考資料になった理由だと思うのですけれども、抄録を見ても試験条件が明確ではないのですね。ですから、こういうこともあるかと思しますので、このままで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。そもそも参考資料ですので、よろしく申し上げます。

次が、飛んで39ページかと思えます。ウサギの発生毒性試験について、EFSAではこの試験を急性参照用量のエンドポイントとしているのですが、そうしなかった理由について触れたほうが親切ではないかというコメントを出しました。これも先ほどと似たようなケースになりますけれども、事務局案では、21行目からのボックスの一番下の追記案ではどうかという御意見だったのですが、これについて御意見をお願いいたします。

どうぞ。

○浅野専門委員

この発生毒性試験の所見については、生殖の専門の先生方も含めて、ここにありますようなことで、一応、ARfDのエンドポイントにしなかったという結論にしました。追記案としましては、先ほど西川先生、それから納屋先生から御意見がありましたように、海外の結論と異なるものに関してしっかりと明記するということに関しまして、この案を追記するというところでよろしいかと考えます。

○西川座長

ポイントは、90 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた流産及び全吸収胚が各1例であったからということになるかと思うのですが、納屋先生、その考えでよろしいでしょうか。

○納屋副座長

この【事務局より】のボックスの中に非常に大事なことが書いてございまして、摂餌量減少が妊娠14日以降に起こっているということをここに書いてくださっています。妊娠6日から投与を始めていまして、6日から13日まではほとんど変化がないということが1つありますね。それで、14日以降に摂餌量の減少があつて、それがもとで、すぐに起こったわけではないです、これから随分後に流産が起こっていますけれども、それから、吸収胚に至ったのも多分そのころ、流産が起こった時期に非常に近い時期に起こっているのだらうと思うのですが、そういったところで、そういう所見が出てくるのはかなり妊娠後期であるということがありますので、この追記案で十分ですが、もう少し追加の説明を加えれば、いずれも妊娠の後期に起こっている事象であることから、単回投与の影響とは考えにくいというような言葉が入ると、もう少し整理できるかなという感じがいたしました。

○西川座長

納屋先生、ありがとうございます。納屋先生の御意見ですと、変化は投与後期の影響である可能性が高いということで、この追記案を見ますと、投与初期の影響ではなかったことからというので、裏腹の関係にあるような気がしますけれども、どうでしょうか。

○納屋副座長

事務局案で結構です。

○西川座長

恐らく内容的にはほとんど同じかと思しますので、この追記案にしたいと思います。納屋先生、どうも御意見ありがとうございます。

それから、42ページに代謝物M-29とM-30でAmes陽性の結果が出ていたのですが、本間先生、これについて特にコメントございますか。

○本間専門委員

特にコメントはありません。先ほどの事務局案の説明で理解しました。

○西川座長

ありがとうございます。

次は50ページ、17行目からの主たる毒性影響に関するところですが、まず気がついたので

は、肝細胞肥大というのはマウスとイヌの試験に共通して見られるので、種をまたがっているもので、これは動物種を書く必要はないと思いました。さらに、その他の試験でラットの試験が幾つかあるのですが、例えば47ページのラットの試験でも肝細胞肥大が見られることが明記されていますので、これは3種類の動物に共通の影響であるので、これは肝細胞肥大として動物種に限定したものではないということだと思います。

もう一つは、ラットで肝細胞変性、脂肪化とあるのですが、イヌでリポフスチン沈着というのがあります。リポフスチン沈着というのは、広い意味では変性というカテゴリーに加えてもいいと思いますので、まとめれば肝臓（肝細胞肥大、肝細胞変性等）でまとまるのかなと思った次第です。マウスについての変異肝細胞巣増加というのは、マウスで肝細胞腺腫、肝細胞癌まで増えていますので、これも特記する必要はないかなと考えたわけです。

まず、肝臓について御意見をいただきたいと思います。

どうぞ。

○浅野専門委員

今の西川先生の御説明に大筋合意なのですが、1つだけ、ラットの脂肪化がありますね。その他の所見に関しましては、酵素誘導もかなり見られますので、そこから長期に投与して変性の所見も見られるということで、肝細胞肥大、肝細胞変性についてはいいのですけれども、ラットだけに見られている所見として肝細胞脂肪化があるのです。これが一応、メカニズム試験をやっていて、VLDLの肝細胞から血中移行障害というのが確認できていますので、これだけ、ラットでの脂肪化というのを追記していただくとすっきりするのではないかと考えます。

○西川座長

よくわかります。ただ、その脂肪化という言葉ですけれども、脂肪変性と非常に類似した所見であって、そういう意味では肝細胞変性に含まれるのかなとも考えた次第です。

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

余り細かく書きますと、なかなか大変なので、すっきり今の西川先生の意見の肝細胞肥大と変性ということのほうがわかりやすいように思います。

○西川座長

ありがとうございます。

部会で決めたことを余り変更したくはないのですが、少なくとも肝細胞肥大については修正が必要だと思いましたので、ついでにコメントをしました。特に反対の御意見がなければ、そのようにしたいと思います。

もう一つ、腎臓の所見、慢性腎症で、これは雄ラットだけに認められた所見であって、確かに二次的な影響も出ているのですが、これをこの剤の特徴的な毒性影響として出していいのか少し疑問に思ったのでコメントしたのですが。

○浅野専門委員

おっしゃるとおり、これはラットの雄に特徴的な所見ですので、除いてもよろしいかと思えます。

○西川座長

長野先生、よろしいですか。

○長野専門委員

でも、ラットでは雌でも腎臓の線維化がありますね。そういう意味では腎臓自体は落としにくいと思いました。

○西川座長

これは残したほうがよいということと、むしろ雌の所見を追加したほうがよいということでしょうか。

○長野専門委員

どうでしょう。

○西川座長

三枝先生、いかがですか。

○三枝専門委員

雄のほうは多分、慢性腎症の促進というか、増悪化の影響ということだと思いますので、残してもいいのではないかと私は考えます。

それから、長野先生がおっしゃったように、雌でもあるということも、やはりそういう意味では腎臓は落としがたいと考えます。

○西川座長

そうすると、雌の所見も加えるということになるのでしょうか。

○三枝専門委員

どうですか、浅野先生。

○浅野専門委員

主な所見なので、これを特記すべきかどうかというところは、やはり判断を迷うところだと思います。実際に所見として評価書全体にはあるので、まとめとして載せる部分では削ってもいいのかなと、今、考えております。

○西川座長

どちらかになると思いますし、どちらでもいいかなと思います。雄ラットの場合、ひょっとしたら雄ラット特有の変化かもしれないという可能性もありますので、削るということにしたいと思いますが、よろしいですか。

では、そのようにしたいと思います。

あとは特にはなかったのですが、表の修正等が76ページ以降、與語先生から御修正のコメントが出ておりました。ありがとうございます。

あとは特に議論を残したところはないと思いましたが、全体を通して何かございました

ら、お願いします。よろしいですか。

どうぞ。

○横山課長補佐

記載ぶりの確認だけさせていただきます。今、御議論いただいた50ページの主な所見ですけれども、腎臓は慢性腎症の削除だけでよろしいですか。それとも、腎臓丸ごと。

○西川座長

重量増加もあったのですね。重量増加は、これは結構。

○横山課長補佐

亜急性で雌だと、絶対も比重量も出ているというような。

○西川座長

それは、やはり残したほうがいいのかと思います。

よろしいですか。

○堀部課長補佐

では、慢性腎症だけ。

○西川座長

ありがとうございます。そのようにしたいと思います。

○横山課長補佐

もう一点、すみません。39ページで、先ほど納屋先生から、そのままでいいとおっしゃっていただいたので、もし文案がおかしかったら御放念いただきたいのですけれども、一応文案を作ってみました。読み上げてみます。

39ページの追記案のところの修正ですけれども、なお、90 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた流産及び全吸収胚は各1例での変化であること、摂餌量及び糞量減少を含め、これらの変化は妊娠後期の影響であったことから、単回投与による影響ではないと考えられた。

○西川座長

納屋先生、よろしいですか。

○納屋副座長

ありがとうございます。とてもきれいにまとめていただきました。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

ほかはよろしいですか。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、メパニピリムの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7.34 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.073 mg/kg体重/日とし、急性参照用量 (ARfD) につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である400 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した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います。

以上で本剤の審議は終了しましたが、事務局から連絡事項を含めて何かございますか。

○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

次に、暴露評価対象物質に関する考え方の改定案等について、事務局から説明をお願いします。

○堀部課長補佐

それでは、その他の項目、順に御説明、御審議をお願いできればと思います。

まず、資料4をお願いいたします。前回幹事会の際に審議をいただきました剤の中で、家畜体内運命試験はヤギとニワトリとありましたが、家畜残留試験がウシの試験だけだったというものについて、部会では畜産物中の暴露評価対象物質を決めないで幹事会に報告をいただいたものだったのですけれども、幹事会場で、ニワトリに目立った代謝物がないのだから、残留試験がなくても畜産物の暴露評価対象物質を決められるのではないのでしょうかという御提案をいただいて、部会の判断にオーバーライトする形で畜産物の暴露評価対象物質もお決めいただいたというのがございました。

その際の御議論の中で、暴露評価対象物質のガイダンスのほうもそれがわかるようにきちんと改定をしておいたほうがいいのかという御提案をいただきましたので、事務局で改定案を作成いたしまして、植物、動物の代謝の幹事会のメンバーの先生方に御覧いただきまして、先週、幹事会の先生方にも改定案についてお送りさしあげたところでございます。私が書きましたメールの中では、動植物以外の先生方は初めて御覧いただくものについて、当日、御意見を下さいと申し上げたので、御意見は今の段階では動植物の先生方の分だけがコメントとして入っている形になっておりますが、概要を御説明させていただきますので、後ほど御議論いただければと思います。

資料4、1ページ目でございますが、14行目に、まず事務局の加筆をさせていただきます。代謝物の取り扱いに関しては、当然、ADIだけではなくて、場合によっては、余りないと思うのですけれども、代謝物がいきなり急性の影響を及ぼすというのはちょっと考えにくいことではあるかと思ったのですが、全く無関係とは思えませんでしたので、ADI、ARfDの設定に当たって代謝物を考えるべきだと加筆をさせていただきます。

以下、ADIと書いてあるところに、スラッシュあるいは括弧でARfDというのを常にずっと追記しておりますが、これは同じ趣旨で追記をさせていただいたものでございます。

2ページでございます。まず10行目ですけれども、暴露量を検討するための試験成績といたしまして、ラット、マウス等の動物体内運命試験、ヤギ、ウシ、ニワトリ等の家畜体内運命試験、植物体内運命試験に加えまして、4番目として作物残留試験とございました。ここで、作物残留試験の一部特殊な形態とも申せるのかもしれませんが、後作物残留試験

の結果によって何か特殊な代謝物が出る場合もあるかなということで、與語先生、上路先生から後作物残留試験を含むと作残のところを追記してはどうかということで、スコープをより明確にするために追記していただいたところでございます。

それ以外には、関連する試験として、畜産物残留試験ですとか乳汁移行試験といったものもございます。

22行目から、6.として暴露量に関する検討、ステップ1のところですけども、農産物、畜産物中の30行目③と38行目②のところがございますが、動物体内運命試験で検出される代謝物等については、毒性試験において、親化合物総体として評価できることから、検討の対象から除外することもできる。ここなのですけれども、当初の段階のものではラットの動物体内運命試験とだけ書いてあったのですが、実験動物としてはラットだけでなく、マウスの代謝試験が出てくる可能性もありますので、ここも「マウス等」と入れてはどうかという御提案をいただきまして、加筆をさせていただきました。ただ、この「ラット、マウス等」と書いた「等」の中でウシとかブタが読めるということではなくて、ここはあくまでも実験動物を指しているということは、共通認識として持つておけばいいかと思います。特筆すべきことだとは思わなかったのですけれども、ここはあくまでも実験動物の代謝物の話をしていると御理解いただければと思います。

3ページに参りまして、いよいよ本体でございます。6行目からグレーがけで④として記載をさせていただきました。前回審議の結果を踏まえまして加筆したのがこの部分でございます。まず、④の冒頭でございますが、原則論を記載させていただきました。家畜体内運命試験2種、一般的には反すう動物と家きんで、ヤギとニワトリのケースが多いです。これらと、それから畜産物残留試験2種、こちらも反すう動物と家きんで、こちらは一般的にはウシとニワトリの結果、この4本がそろっている場合に畜産物中の暴露評価対象物質を検討する、これがこれまでに行っていただいていた決め方でございます。

10行目からが前回の判断を踏まえた加筆でございますが、ただし、家畜体内運命試験が2種類、ですので、反すう動物と家きん、ヤギとニワトリのことが多いと思います。これらが2種類実施されていて、10%TRRを超える代謝物が存在しない場合または代謝物の残留濃度が極めて低い場合には、それぞれ対応する動物種、ですので、反すう動物に対しては反すう動物の試験、家きんに対しては家きんの畜産物残留試験が実施されていなくても、畜産物中の暴露評価対象物質の検討を行うことができます。要するに、先ほど申し上げたように、ヤギとニワトリの体内運命試験がやられていて、10%を超えるような代謝物がないか、代謝物の濃度が極めて低い場合には、例えばヤギでそういう代謝物がない場合には、ウシの残留試験がなくても、ニワトリで代謝物がない場合には、ニワトリの残留試験がなくても暴露評価対象物質の検討ができる。もしかすると、もっと極論してしまうと、ヤギにもニワトリにも代謝物がなければ、どちらの残留試験がなくても検討はできるでしょう。そのときに検討して決めることがいいかどうかはその場の判断になりますので、決め

なければならないではなくて、できるとしたのは、そういうことを含んでいるということでございます。

それで、動物、植物の先生方に御覧いただいた中で、15行目にボックスを作らせていただきましたが、與語先生からコメントとして、先ほどから試験の対象になっているのがヤギとニワトリ、ウシとニワトリと言っているけれども、その真ん中らへんでブタが出てくるのではないのでしょうか。畜産物としてはブタも含まれてくるのだけれども、動物種の違いをどの程度考慮したほうがいいのかということについて、動物代謝の先生のお考えをお聞かせくださいというコメントをいただきました。

まず、動物代謝の先生から御回答いただく前に、事務局からガイドラインの規定ぶりについて御紹介しました。我が国とOECDのテストガイドラインの中身というのはほぼ同じでございますけれども、家畜代謝試験については、反すう動物と家きんの試験を実施することとされております。その中で動物代謝試験、これはげっ歯類の試験なのですが、こちらと反すう動物、家きんの家畜代謝試験で代謝が顕著に異なるような場合、例えば代謝経路が異なるですとか、主要な残留物が異なる、あるいは毒性学上の懸念が知られている基本構造を持った代謝物が生じるような場合ですとか、特殊なものが出るということがわかった場合には、非反すう動物、ブタというふうに例示されておりましたが、こちらの代謝試験が必要になる場合がある。あくまでもマストでもなく、場合があるという規定になっておりました。それが代謝の話です。

その後、家畜残留試験については、原則として、ウシの試験があれば陸棲のほ乳類全部、ニワトリの試験結果があれば家きん全部に外挿できるとされておりますけれども、ブタで代謝試験をやった場合に代謝経路が反すう動物と異なることがわかってしまったら、ブタの残留試験も必要になるということで、ブタについては、特殊なケースでステップとして進める必要があるという記載になっていました。恐らく、全ての動物に関しての試験をやればいいのかもかもしれませんが、レギュラトリーサイエンスという、あくまでも枠がはまった中で考える中では、このあたりが限界なのかなと事務局としては読んでいた次第でございます。

そういうことを事務局から参考として御提供しました後で、小澤先生から與語先生のコメントに対してのリプライをいただきました。事務局からお示ししました日本とOECDのテストガイドラインに書かれていることは、まことに穏当だと思います。危惧が想定されたときにブタでのデータを考慮するというのは、リスク回避法としてかなりよいアイデアだと思いますということです。ただ、代謝を含めて、体内動態プロファイルの動物種間差を化学構造から推定するのは当然ながら難しい。種差というのは、恐らく報告も含めて結構あるみたいですよということで、違いが大きくても仕方がないのかなというのが普通の感覚ですというコメントをいただいています。

ここから先は、とてもチャレンジングなコメントだなと思って拝見していたのですが、反すう動物、ブタなどの肝マイクロソームや肝可溶性画分バンクみたいなものがそろって

て、必要に応じて代謝物として生成する可能性があるものを *in vitro* の試験である程度推定できる仕組みがあるとよいのかとも思います。ただ、今後の課題ですね。先ほど西川先生とお話をしていた中で、こういうのがあるといいねということなのですが、何でもこんなものが今までなかったのかねという御意見もいただいていたのですが、恐らく家畜みたいなものや実験動物をつなぐような考え方をするというのは、農薬とか動物用医薬品とか、そういう両方に共通するような使い方なり残り方をするという発想がなければ考えつかないのでは、なかなかそういうアイデアはなかったのかなと思って、先ほど西川先生とお話をしていたところでございます。

このような形でブタの扱いが御理解いただけるのかどうか、後ほどコメントいただければと思っておりますが、事務局として御提案したかったのは、3ページの6行目からの④をお認めいただけるかどうかという点でございました。

その先、4ページの26行目以降も、先ほど御説明しましたように、代謝物を考えるときに、ADIだけでなく、ARfDも考えたほうがいいのかもしいかなということで「ADI/ARfD」という記載に修正をさせていただきました。

また、5ページでございますけれども、25行目から評価書への記載ぶりについて記載しているところなのですが、34行目にラット動物体内運命試験という記載がございました。先ほど実験動物のところ、ラット、マウス等の動物体内運命試験と書いたらどうだという御提案をいただきまして、こちらだけ修正を漏らしております。こちら、與語先生の先ほどの御提案に合わせて、できればラット・マウス等と記載させていただければと考えます。

この先(1)から(3)の中で「代謝物」という言葉が出てきていました。(4)以降は「代謝物等」と記載がなされております。6ページの16行目下のボックスで、「代謝物」と「代謝物等」というのを何か書き分ける必要がありますかと與語先生からコメントをいただいていたのですが、ここでは定義として「代謝物等」ということでまとめて定義をしておりますので、「代謝物」ではなく「代謝物等」というふうに定義に合わせて記載をしておいたほうがいいだろうと思ひ、(1)から(3)に「等」を加筆させていただきました。

その先もADI/ARfDの加筆はしておりますけれども、本質的に中身が変わるところはございませんので、基本的には、先ほどの3ページ④についてお認めいただけるかどうか御検討いただければと思っております。よろしくお願ひいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それではまず、暴露評価対象物質に対する考え方の改定案について、大きなところは3ページの6行目から14行目のところ。ここに焦点を当てて議論したいと思いますけれども、よろしいでしょうか。特に御意見、與語先生、大丈夫ですか。

○與語専門委員

大丈夫です。

○西川座長

上路先生、よろしいでしょうか。

○上路専門委員

前回の幹事会で出てきたのは、3ページの10行目以降のことです。前回、前のガイドラインでは家畜体内運命試験について、ガイドラインを作ったときにはそれほど念頭になかったものが、家畜というものもちゃんと評価しなくてはいけないというのがだんだん多くなってきて、今までのガイドラインでは対応し切れないということもありましたので、ちゃんと見直そうねというのをこの前の幹事会で提案されたものであって、その部分について10行目から14行目まで、事務局のほうで作っていただきました。これで私は十分だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それに関連して、小澤先生から、肝ミクロソームや肝可溶性画分バンクみたいなものがあると *in vitro* のスクリーニングとして非常に使い道があるのではないかという御意見だったのですが、そのあたりを少し補足していただけますか。

○小澤専門委員

これは補足するまでもないのですが、與語先生からいただいた御質問を拝見して、改めていろいろ考えさせられまして、何かこういう問題に対する手がかりを得るためには、こういう仕組みがあるしかないのだよなということで書かせていただいたと、その程度のこと、覚書程度に受けとめていただければ結構かと思えます。

もう一つだけ補足すると、1990年代の中ごろぐらいですと、日本ではまだヒトの肝組織というのは簡単に使えるような状態ではなかったのです。それがだんだん生命倫理の問題とかをいろいろクリアして、特に日本人の場合は、日本人の肝組織を研究用に提供するというのは大問題で、日本の世論は大反対だったのです。仕方なく我々としては、生命倫理の問題を克服した欧米人の肝組織というか肝ミクロソーム、肝可溶性画分というのは徐々に使えるようになってきて、それで代替をしていたということ、このコメントを書くに当たってちょっと思い出しまして、そういうことと同じようなことなのではないかと思ひまして、*in vitro* ですから、体内運命試験をそのまま予測するようなわけにはいかないでしょうけれども、少なくとも手がかりは得られるのではないかと、このように書いた次第です。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

ぜひ、小澤先生にもその方向で研究をしていただけるとありがたいと思います。よろしくお願いたします。

あと、細かい修正等もありましたけれども、特に3ページの10行目から14行目の追記案でよいかどうかについて御意見をいただけますと助かります。

これは要するに、ブタはケース・バイ・ケースでということでしょうか。

○堀部課長補佐

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

特にないようですので、この改定案はお認めいただいたということにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、事務局から続けてお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、今の改定案につきましては、今、幹事会でお認めいただきましたので、「農薬専門調査会の運営体制に関する事項」の第2条第1項の規定に基づきまして、幹事会の議決をもって農薬専門調査会の議決とできるということになっておりますので、本日付で専門調査会としてお認めいただいたものとし、改定案のとおり取り扱わせていただくことにしたいと思います。ありがとうございます。

続けて、資料5に移らせていただきます。

資料5、振り分けでございます。昨今、急性参照用量とか重版の剤がたくさん各部会に行っておりますので、あまり振り分けて新しい剤を御覧いただくことが少なくなっているのですけれども、今回、1剤、新しい剤を見ていただく必要がございます、既に先生方と御相談をいたしました上で部会を確定しております。

資料5の1ページでございますが、フルエンシルホンという剤でございます。すみません、1ページの中に評価を受ける部会の予定が書いていなくて、どこに行ったのだということが明確になっておりませんが、この剤は第四部会での御審議をお願いするということで合意が得られております。西川先生をはじめ、第四部会の先生、よろしく願いできればと思っております。

こちらは事務局からは以上でございます。

○西川座長

続けてください。

○堀部課長補佐

それでは、続けさせていただきます。

資料の順番が前後するのですけれども、前々回、6月にも御報告しておりますが、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告についてということで、厚生労働省より報告が来ております。参考資料1、2でおまとめしておりますけれども、詳細については賀登係長から説明をさせます。

○賀登係長

それでは、参考資料1と2に基づきまして、御説明させていただきます。

本件につきましては、参考資料2の通知に基づく報告でございます。いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準が設定された剤の評価手順の手続の一つでございます。今回は、平成26年8月4日に報告を受けましたものであります。

参考資料1にその内容を表でまとめております。

参考資料1の上段の表の左のほうの欄から、報告を受けた剤の名前、ADIの値、その右側の欄から、各集団におけますTMDI、EDIのADIに対する比率をパーセンテージで表示しております。TMDIにつきましては、理論最大一日摂取量でございまして、基準値いっぱいの農薬が残留していると仮定したもとに、食品を介した農薬の摂取量を計算しているものでございます。EDIにつきましては、推定一日摂取量としまして、残留基準値を用いるのではなく、作物残留試験の成績を用いまして、農薬の摂取量を計算したものでございます。

まず、各剤で算出しましたTMDIがADIの80%を超えていないかを確認いたしまして、仮に超えている場合には、より精度の高いものといえますEDIの試算によってADIの80%を超えていないかを再確認しております。今回、1から7の剤につきまして、TMDI試算またはEDI試算でADIの80%以下に抑えられていることを確認できておりますので、残留基準値案はADIと比較して安全性が確保されているものと考えております。

また、下の段のほうに推定摂取量に対するARfD比の最大値を示しております。各剤ごとにARfDを100とした場合の各食品の短期推定摂取量のうち、最大値をこちらの表に記載させていただきました。ARfDが設定されている4剤につきまして、いずれにおきましてもARfDの100%以下に抑えられておりますので、残留基準値案はARfDと比較しても安全性が確保されているものと考えられます。

もし問題等がございましたら、厚生労働省に対して意見を言うことができることになっております。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、続けてお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、資料6でございます。

幹事会でございますので、食品安全委員会での審議等の状況について御報告申し上げます。

資料6にございますように、昨日の第573回食品安全委員会におきまして、4剤について意見聴取がなされております。残念ながら全て重版ものでございまして、初版のものはありません。

それから、国民からの意見・情報の募集手続でございますが、7月28日、第571回食品安

全委員会におきまして、幹事会から上げていただいた5剤について、意見・情報の募集手続に入らせていただきました。パブコメの期間は8月27日までということでございますので、何かコメントがございましたら、9月以降、幹事会で回答案を御審議いただくことになるかと思えます。

3番でございますが、7月28日に2剤、昨日8月18日に4剤につきまして、評価結果をリスク管理機関に通知させていただきました。

以上でございます。

○西川座長

続けてください。

○堀部課長補佐

あとは日程だけですけれども、よろしいでしょうか。

幹事会でございますけれども、次回は9月11日金曜日の開催でございます。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9月7日月曜日、評価第二部会は9月2日水曜日、評価第三部会は来週8月24日月曜日、評価第四部会は8月31日月曜日に予定させていただいております。どうぞよろしく願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○西川座長

ちょっと早いのですけれども、終わってよろしいですか。

では、本日の議事は終了いたしました。以上をもちまして、第126回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。

大変暑い中、お集まりいただきまして、どうもありがとうございました。