

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第127回会合議事録

1. 日時 平成27年9月11日（金） 14:00～15:01

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（イソピラザム、キノメチオナート）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、永田専門委員、
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、吉田委員

（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、磯技術参与、海上技術参与、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 イソピラザム農薬評価書（案）

資料2 キノメチオナート農薬評価書（案）

資料3 農薬専門調査会の運営体制に関する事項（改定案）

資料4 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5 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

少しだけ早いのですけれども、ただいまから第127回農薬専門調査会幹事会を開催いた

します。

先生方にはお忙しい中、また、お越しになるのに随分お足元が悪かった先生方もたくさんいらっしゃると思いますけれども、しかも東京、なぜか急に暑くなりまして、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、今日は本当に暑いので、5月1日からのクールビズという言葉をは今日は言ってもいいかなと思っています。御理解、御協力のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、幹事会に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と吉田委員が御出席でございます。

それでは、以降の進行を西川先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、議事を始めます。

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

お手元の資料でございますが、本日の議事次第、座席表、幹事会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、

資料1 イソピラザム農薬評価書（案）

資料2 キノメチオナート農薬評価書（案）

資料3 農薬専門調査会の運営体制に関する事項（改定案）

資料4 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制

資料5 食品安全委員会での審議等の状況

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、途中でも結構でございます、事務局までお申しつけください。

また、机上に抄録、冊子もお配りしているのですけれども、同じ内容がタブレットにも収載されております。お使い勝手のよいほうでお使いいただければと思っております。よろしくお願いいたします。

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いたします。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきました確認書を確認しましたところ、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専門委員はいらっしゃいません。

○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、農薬イソピラザ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1をお願いいたします。イソピラザムの第2版でございます。

まず、経緯ですけれども、4ページをお願いいたします。2015年、農林水産省から農薬登録に関連いたしまして基準値設定依頼があったこと、あと、インポートトレランス設定の要請がございまして、2015年6月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あったものでございます。8月に評価第四部会で御審議いただいたものでございます。

今回、第2版の審議ということで、第四部会では、追加された試験成績と急性参照用量の設定を中心に御議論いただきました。追加された試験成績は、国内の土壌を使用した土壌吸着試験、土壌残留試験、国内外の作物残留試験、毒性では一般薬理試験が追加されました。

10ページをお願いいたします。構造は、10ページの4行目にお示ししております。*syn*体と*anti*体の混合物となっております。ピラゾールカルボキサミド系の化合物です。

説明につきましても、第四部会で御審議いただいた点を中心に説明させていただきます。

26ページをお願いいたします。5行目②国内土壌を用いた土壌吸着試験が今回追加されまして、土壌吸着係数は、*syn*体で567～1,020、*anti*体で550～1,100という結果でございました。

27ページをお願いいたします。11行目からの土壌残留試験が追加されました。推定半減期は、表20のとおり、12.5～47.0日と算出されております。

28ページ、2行目からの作物残留試験ですけれども、まず、3行目からの国内の試験について追加されまして、最大残留値ですが、イソピラザムの可食部で5.51 mg/kg、代謝物Fsにつきましては0.038 mg/kg、代謝物Faについては全て定量限界未満という結果でした。

また、12行目から海外の作物残留試験の記載がございますけれども、このうち一部の試験、かぼちゃの作物残留試験成績が追加されまして、最大残留値につきましては、初版のときから修正はございませんでした。

29ページをお願いいたします。3行目からの推定摂取量ですけれども、今回の作物残留試験成績の追加提出にあわせて再度計算がなされました。

29ページの18行目から毒性試験で、まず一般薬理試験になります。こちらも今回追加された試験になります。ラットの一般状態につきましては、2,000 mg/kgで影響がないという結果、あと、呼吸循環器系につきましては血圧低下、次のページの腎機能についても、2,000では若干の影響が出るという結果となっております。

急性参照用量の御議論をいただきましたので、その点、説明させていただきます。

まず、30ページの表23ですけれども、急性毒性試験の結果についておまとめいただいております。syn体とanti体の比によって、若干LD₅₀の値は違いますが、観察された症状のところを御覧いただきますと、いずれも175 mg/kgで、立毛ですとか運動失調といった影響が出るような結果となっております。

31ページをお願いいたします。12行目から急性神経毒性試験がございますが、こちらが急性参照用量の設定根拠とされた試験でございます。250 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で活動低下などが認められておまして、無毒性量は30 mg/kg 体重とされております。所見については表25のとおりで、急性毒性試験はないという御判断をいただいております。

32ページから、反復投与の結果がございます。

こちらでは、35ページの21行目からイヌの試験がありますが、イヌ①、②と試験が実施されておまして、①では、表34を御覧いただければと思いますけれども、300 mg/kgで活動性の低下ですとか異常行動、運動失調などがございまして、こちらが急性参照用量のエンドポイントとされました。

また、36ページの4行目からの②の試験で、250 mg/kgの雄で活動性の低下ですとか流涎、雌では流涎だけですけれども、影響が認められておまして、こちらもエンドポイントと考えられました。

この2試験ございまして、syn体とanti体の比は若干違うのですけれども、認められた症状の程度ですとか投与用量の差などを考慮いただきまして、この2試験のイヌの試験での無毒性量といたしましては、100 mg/kgと御判断いただいたものでございます。

一般毒性試験では、ほかに急性参照用量のエンドポイントとされた所見はございませんでした。

42ページから、ラットの発生毒性試験がございます。①、②と試験がございまして、いずれも最高用量で認められました母動物の影響、43ページの表49ですと、250 mg/kgの体重減少、表50ですと、腹臥位、鎮静、立毛などの一般状態と体重減少が急性参照用量のエンドポイントと判断されました。

また、43ページの15行目以降、ウサギの試験がございますけれども、いずれの試験でも

胎児で小眼球が認められておりまして、こちらがエンドポイントと考えられました。

46ページをお願いいたします。ウサギの試験につきましては、さまざまな用量で4本試験がございまして、9行目から総合的な評価としておまとめいただいております。胎児の無毒性量といたしましては150 mg/kg 体重/日と判断されております。こちらを考慮して急性参照用量を設定いただいております。

食品健康影響評価につきましては、53ページからになります。

まず、60ページをお願いいたします。表61単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等ということでもまとめられておりまして、御説明させていただいた試験、症状についてまとめられております。このうち急性参照用量に関しましては、ラットを用いた急性毒性試験の無毒性量30 mg/kgを設定根拠といたしまして、100で除した0.3 mg/kg 体重を急性参照用量と設定いただいております。内容につきましては、54ページから55ページに記載されております。

ADIについては変更なしで、0.055 mg/kg 体重/日という数字となっております。

また、先ほど御説明したとおり、ウサギの胎児で小眼球が認められておりまして、このことに関しまして、54ページの27行目、28行目を御覧いただければと思いますけれども、小眼球の認められた用量とADI、急性参照用量の設定根拠とされた用量の間に十分なマージンが存在することから、追加の安全係数は不要と御判断いただいております。

説明は以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

事前にはコメントをいただいておりますので、急性参照用量の設定について御意見をいただければと思います。よろしいですか。

もしもないようでしたら、部会が決めた急性参照用量をそのまま認めたいと思いますが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

そのほか、急性参照用量以外で何か御意見、コメント等がございましたら、お願いいたします。

どうぞ、納屋先生。

○納屋副座長

生殖試験のところでちょっと説明をさせていただきたいと思います。

ウサギの発生毒性試験は4本ございまして、43ページからですけれども、ウサギ①、ウサギ②、ウサギ③、いずれも用量設定試験だろうと思うのです。本来ならば、用量設定試

験ですので、無毒性量については記載をしないのだらうと思うのですが、部会であえて無毒性量までお決めになられたことを私なりに推察しましたら、ウサギの胎児で小眼球が出たということで、あえてお書きになられたのだらうと思います。

44ページ（5）ですが、ここは②の後ろに用量設定試験というのをつけておいたほうがいいのではないかと思います。例数5匹ですし、本試験でないということがはっきりわかるようにしておいたほうがいいのではないかと思います。

ところが、通常なら、用量設定試験では無毒性量だとかは決めない。でも、あえてお決めになられたというのは、部会の先生方のお気持ちを察しているだけなのですけれども、私は部会の先生ではないので実のことはわかりませんが、察すると、小眼球というのを丁寧に評価なさった、その結果、小眼球をもとに無毒性量等も判断をされたということなのかなと思います。そして、こういった小眼球が出てくる用量というのは非常に高いところにあるということをしかりとここで説明されたのではなかろうかと思いました。

○西川座長

私はこの部会の座長ですので回答しますけれども、これは第2版であって、論点として直近の部会では大した議論はなかったと思います。したがって、最初の第1版のときの書きぶりをそのまま踏襲したということだと思います。

違いますか。

○堀部課長補佐

そのとおりなのですが、抄録では、その2本目の試験も用量設定試験となっているので、すみません、事務局の見落としです。

もし、部会座長にお認めいただけるようであれば、用量設定試験だと書いても事実とは反しないと思います。

○西川座長

全く問題ないと思いますので、そのようお願いします。

納屋先生、ありがとうございました。

ほかによろしいでしょうか。ないようでしたら、結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、イソピラザムの日摂取許容量（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、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である30 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した0.3 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せん。

以上で本剤の審議は終了しましたが、事務局からの連絡事項を含めて、ここまでで何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、本剤につきましては、評価書（案）を整え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

よろしく願いいたします。

続きまして、農薬キノメチオナート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

資料2をお願いいたします。本剤については、初回、初版の審議をいただいたものです。

経緯につきましては、3ページをお願いいたします。2011年に農林水産省から農薬登録申請に係る基準値設定依頼がございまして、2011年3月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請のあったものでございます。2011年と2015年の評価第四部会で御審議いただきました。

7ページをお願いいたします。このものの構造は、7ページの24行目以降にございますような構造で、キノキサリン系殺ダニ剤・殺菌剤で、代謝過程で触媒的に働く金属イオンを捕獲し、酵素活性を阻害することで殺ダニ・殺菌作用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ございます。ラットで試験が実施されております。

まず、分布ですけれども、腎臓、血漿、肺、赤血球で比較的高い残留放射能が認められております。

28行目から代謝になります。尿、糞、胆汁中の代謝物としましては、代謝物C、Cの抱合体であるDが認められております。尿中では代謝物G、糞中では代謝物Fの抱合体が認められました。

36行目から排泄になります。おめくりいただきまして、9ページに結果、表1がございまして。糞中への排泄が尿中よりも高いという結果でございます。呼気中の排泄はわずかという結果です。

9ページの9行目からラット②の試験です。①とは異なる用量で試験が実施されております。

血中濃度推移につきましては、血漿中薬物動態学的パラメータは表2のとおりとなっております。

吸収率は、雄で少なくとも83.0%と算出されております。

10ページに分布と排泄のデータがございまして、①の試験と同様の結果が出ております。

23行目から胆汁中排泄試験でございまして、おめくりいただきまして、表5のとおり、胆汁に60%ぐらい排泄されるという結果でございます。

また、11ページの5行目からラット③という試験がございまして。こちらは文献の引用ということで、詳細な内容が不明だったので、参考資料として御審議いただきました。

この(3)がラットの試験で、12ページの12行目からの(4)ウサギ、イヌ、畜産動物としてウシについても、やはり文献からの情報をおまとめいただいております。

13ページをお願いいたします。16行目から植物体内運命試験となります。りんご、みかんで試験が実施されております。代謝物Eがわずかに検出されておりますが、10%TRRを超える代謝物はございませんでした。

14ページにコメントをいただいております、13行目の温州みかんの記載ですけれども、上路先生から、温州みかんを品種というのはどうなのでしょうかとコメントをいただきまして、與語先生から、品種としては温州みかんではなくて、極早生とか早生というような品種があるということで御説明いただきました。この試験につきましては、詳しい品種まで確認することができませんでしたので、與語先生からのコメントのとおり品種：とこのを削除させていただきまして、みかん（温州みかん）という記載にさせていただければと考えております。御確認をお願いいたします。

18ページをお願いいたします。19行目から作物残留試験の記載がございまして、キノメチオナートの最大残留値は、みかん（果皮）の2.46 mg/kg、キノメチオナートと代謝物Bの骨格を含む代謝物の合計という結果もございまして、こちらの最大残留値は、みかん（果皮）で3.16 mg/kgという結果でございます。

18ページの29行目から毒性になりまして、まず、一般薬理試験でございます。

おめくりいただいて、19ページの表14に結果がまとめられております。一般状態ですとか体温、呼吸循環器系の試験が経口投与で実施されてございまして、こちらの無毒性量150 mg/kg 体重が急性参照用量の設定根拠となりました。

右端の結果の概要のところを御覧いただきますと、一般状態ですと、500 mg/kgで反応性の低下ですとか運動性低下といった症状が見られております。

21ページ、急性毒性試験の結果は表15のとおりになります。LD₅₀値につきましては、比較的大きな値なのですけれども、観察された症状につきまして、どの用量でどういったものが認められたかという点については不明となっております。

21ページの11行目から亜急性毒性試験でございます。

一般毒性試験では、主な所見といたしまして、貧血ですとか肝臓の肝細胞変性など、あと、精巣で精子形成減少などが認められております。

22ページ、20行目からは、亜急性神経毒性試験の結果がございまして、おめくりいただきまして、亜急性神経毒性は認められなかったという結果でございます。

23ページの11行目からは、長期の試験になります。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。

ちょっと戻りますが、23ページから記載のありますイヌの試験ですけれども、1年間の慢性試験の結果が23ページから24ページにございまして、こちらがADIの設定根拠と判断されました。

26ページの21行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、2世代繁殖試験がございまして、おめくりいただきまして、結果が表29のとおり、最高用量が240 ppmまで実施されてございまして、最高用量で体重増加抑制などの影響が見

られております。

また、27ページの11行目から3世代繁殖試験の結果がございまして、この試験では、最高用量500 ppmまで試験が実施されております。500 ppmでは、雄性の生殖毒性があるという結果が得られております。

28ページにございまして、追加で1世代の繁殖試験が実施されました。2行目から記載がありますとおり、この前のページに記載のある3世代繁殖試験の500 ppm投与群で雄性不妊が認められたことから、確認試験として試験が実施されたというものでございます。

結果といたしまして、所見につきましては、29ページ、表31のとおりとなりまして、精巣上体の精子数減少などの影響が認められております。また、雌のほうでは発情期間隔延長ですとか受胎率低下といった所見が認められております。

お戻りいただきまして、28ページの10行目から御覧いただければと思いますが、雄での影響につきましては、特に500 ppm投与群では雄親動物で精子数減少等の生殖毒性が認められ、雌では発情周期が延長し、交尾率に影響はなかったが妊娠動物が得られなかったとおまとめいただいております。このことにつきまして、11行目の終わりのほうからですが、成熟過程にある精巣上体精子の減少が主たる雄性不妊の要因であると考えられたとおまとめいただいております。

なお、この試験につきましては、1世代で実施された試験で、投与用量は2用量というのですが、3世代繁殖試験の追加試験として実施されたもので、毒性プロファイルの把握は可能と考えられたので、評価資料と判断されております。

29ページをお願いいたします。発生毒性試験がございまして、ラット、ウサギとございしますが、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

30ページの31行目から遺伝毒性試験でございます。

おめぐりいただきまして、結果は表33のとおりとなっております。

本間先生から、染色体異常試験、S9+の条件下で陽性である点についてコメントをいただいております。キノメチオナートはS9存在下で強い染色体異常を示しますということで、代謝物の影響が示唆されるということ。本剤は、肝毒性はあるのですが、長期の試験でも発がん性は認められないので、遺伝毒性の有無は問題とはならないとお考えいただいているのですが、肝臓での代謝物とその安定性、遺伝毒性について部会で議論があったのであれば説明をというコメントをいただいております。

小澤先生から、本剤の動物代謝物に関してお調べいただきまして、検索の結果では、問題となるような情報はなかったとコメントいただいております。

第四部会で御審議いただいた内容ですけれども、32ページの【事務局より】に少し記載させていただいておりますが、主にこの遺伝毒性試験の内容について御議論いただきまして、染色体異常の誘発性については、高用量で急激に起こるもので、高用量処理による非特異的なものの可能性が高いと考えられること。小核試験では、最高用量の設定根拠が明

確でないものの、1,000 mg/kgを2回行われており、結果は問題ないものであること。総合して、*in vitro*で認められた染色体異常誘発性は、*in vivo*で認められないと結論してよいというふうに主に御議論いただいております、肝臓での代謝物との関係については特段に議論をいただいております。説明させていただきます。

33ページから食品健康影響評価になります。

急性参照用量に関しましては、40ページの表35のとおり、一般薬理試験で認められた所見について、エンドポイントとされております。

36ページからの表34には、各試験の無毒性量などがまとめられております。

ADIにつきましては、表34の中から、イヌの1年間慢性毒性試験の無毒性量0.644 mg/kg 体重/日を根拠に100で除した0.0064 mg/kg 体重/日、急性参照用量につきましては、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の無毒性量150 mg/kg 体重を100で除した1.5 mg/kg 体重と設定いただきました。

暴露評価対象物質に関しましては、キノメチオナートと設定いただいております。

主な所見について、毒性試験の御説明の中で少し触れさせていただいておりますが、33ページの19行目からございますので、御覧いただければと思います。主な影響は、貧血ですとか肝臓、そのほか精巣の精子形成減少、精巣上体の精子数減少に認められたとおまとめいただいております。繁殖試験の高用量で成熟過程にある精巣上体精子の減少による雄性不妊が認められたとおまとめ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。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、事前に2つコメントをいただいております、まず最初は14ページ、植物体内運命試験のみかんの試験について、温州みかんを品種名としていかどうかという上路先生の御意見が出ておまして、與語先生からは品種：を削除してはどうかというお答えが出ております。

そのあたりについて、與語先生、補足をお願いできますか。

○與語専門委員

先ほど事務局から説明があったとおりです。上路専門委員から指摘がありましたように、これは品種ではないので、そういう中で、みかんの一つの種類として温州というのがありますので、そういうことで品種：を削除したらどうかという提案です。

以上です。

○西川座長

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。では、そのようにしたいと思います。

もう一つの事前コメントとして、31ページ、遺伝毒性試験について本間先生から、*vitro*の染色体異常試験、S9存在下で強い陽性所見を示すので、肝臓における代謝物の安定性等、その遺伝毒性との関連について議論があったかどうかということですが、32ページの【事務局より】というところで、もちろん議論はあったのですが、肝臓における代謝物について特別の議論はなかったという説明でした。

本間先生、御意見をお願いします。

○本間専門委員

事務局の説明にあった染色体異常の出方ですが、高用量で起きる急激なものであるということが書いてありますが、これは実際にデータを見てみますと、用量依存性があって、かなり低いほうからきれいに出ていますので、非特異的な影響とは言えません。従って、これは明らかに+S9で陽性を示します。しかも、用量がマイクログラムオーダーです。これは化審法で言うところの強い染色体異常を誘発する物質にランクされるものですので、染色体異常の誘発性としてはかなり強いものと考えてもいいのではないかと思います。ただ、その原因と、それががんに関係するかということとはまた別の問題です。

代謝物に関しては、小澤先生から代謝物Cと代謝物Gのことで意見をいただきました。等研究室ではコンピューターによる代謝と代謝物の染色体異常を予測しています。あくまでも予測ですが、代謝物Cは染色体異常のアラートが出ていますので、考え方としては、やはりCに代謝されて、それが染色体異常誘発性を示すという考え方はあり得るかもしれません。ただ、何度も言っていますように、この剤は肝臓で発がん性が認められていませんので、これは恐らくがんとは関係ないと考えますので、その後の事務局の説明に関しては特に問題ないと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

肝臓に対して発がん性がないので、結論としてはオーケーであるという御意見かと思えます。

小澤先生、何か補足はございますか。

○小澤専門委員

特にございません。S9で出ると言われたら、やはりちょっとお調べしなければいけないと思いましたが、特段のことは出てきませんでした。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、結論は変わらないということで進めたいと思います。

あと、特にコメントはいただいているのですが、繁殖試験で高い用量で雄性不妊があったということですが、納屋先生、何かございますか。

○納屋副座長

これは時系列から見ますと、繁殖試験のうちの3世代試験が一番最初に行われていて、それが一番高い用量でやってあって、そこで500 ppmという用量でだけですが精子数の減少並びに雄性不妊、交尾はするけれども子供ができないということがあって、その次に2世代試験が行われたのですね。ところが、2世代試験はどういうわけか、そのような雄への影響が出るような投与量を選んでいなかったの、3つ目の試験として1世代試験をかなり高い用量で行われたということですね。最後の1世代試験は、一番最初の3世代試験の投与量と、それから、2回目に行われた2世代試験の最高用量をわずかに上回るような用量で行われている。

そうすると、やはり3世代試験の最高用量である500 ppmという用量では間違いなく精子に対する影響があって、精子数が減少する。当然、交尾しても子供は授からないということがあったということですから、この3つの試験を総合して繁殖能に対する影響を評価されているということですので、部会の御判断として、1世代試験も評価資料という御判断は適切であったと考えております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

私も、部会の判断は非常に適切に判断されていると思っていたのですが、1点だけ納屋先生に御確認をお願いしたいのは、90日でも、恐らくこれは一番、精子の成熟過程の障害ということだと思えるのですけれども、これはもちろん単回では起きませんよね。私はそう思っております。

○納屋副座長

極めて強力な精子に対する薬物であったとしても、単回ではなかなか起こりにくくて、せいぜい1週間ぐらいの連日投与ですか。ニトロベンゼン等、非常に有名な精巣毒性物質がございますけれども、これでも1週間以上投与しませんと出てきません。というのは、精子の成熟過程は二十何段階あって、簡易型で16段階とかに分けていますね。あれの一番最初の精祖細胞に対して影響して、それから時間もずっとかかっている。だから、1回投与したら本当は出るかもしれないけれども、これをずっと見ているわけです。それで、2世代試験で初めて出た。

私は、4週間の試験とか、90日の反復投与試験とか、2年間の試験とかでラットで出ないのかと思ってずっと見ているのですが、どうもこちらでは出ていないようなのですね。多分、投与量の問題だとかいろいろあるのかもしれませんが、出てきているのはこの繁殖試験だけですので、どう考えても、この剤については単回でそういったことが起こる可能性はないだろうと考えます。よろしいでしょうか。

○吉田委員

私がお尋ねしたかったのは、精巣に対する障害ではなくて、精子のマチュレーション、精巣の中でではなくて、精巣上体の中で最後に活性が付与されると思ったのです。そういうことも、やはり反復投与でないと起きないと私は考えているのですけれども、その考えでよろしいですねというのを確認したかっただけです。

○納屋副座長

精子の運動性に関しましては、精巣上体の尾部で運動能を獲得すると言われておりますので、精子数が減っているかどうかということに関してのお話とは、また別問題だと思います。

お尋ねの運動性が落ちているかどうかというのは、残念ながら3世代試験では見ていないのではないのでしょうか。精子数の減少しかここには書いていないですね。これは、吉田先生が座長をやられていたときにその部会で御審議をなさったのだったら、そこの部会の生殖の先生方にお尋ねいただくものではないかと思いますが、違いましたか。これは吉田先生の部会ではなかったですか。

○西川座長

これもうちの部会です。

○納屋副座長

すみません、勘違いしていたようです。

運動性の低下があるのかもしれませんが、それは精巣上体尾部の精子をとってきて、スライドグラス上で運動性を確認するという仕事をしない限り、確認はできないのですね。

○吉田委員

やっています。

○納屋副座長

やっているのですか。それで、運動性も低下しているのですか。

○吉田委員

しています。

○納屋副座長

失礼しました。運動性も低下している。

そうすると、精子数が減っているから交尾しなかったということではなくて、精子数が減少していることに加えて、さらに運動性も低下していたということで、受精能力を欠いたという剤であるということになります。それが単回で起きるかということは、90日の試験とかから見る限り、そういう可能性は極めて少ない。反復投与によって起こってきた毒性所見であると考えられます。

○西川座長

ありがとうございました。

よろしいでしょうか。

それでは、全体を通して何か御意見等がございましたら、お願いいたします。
どうぞ、納屋先生。

○納屋副座長

ラットの発生毒性試験、29ページのことなのですが、(5)のラット②は参考資料となっています。先ほどの剤ですと、予備試験であったとしても十分評価できると判断をなさっているいろいろと無毒性量が書かれた、それは結構だと申し上げました。ところが、この剤に関しましては、参考資料と書いてあって、無毒性量は幾らと書いてあるのは、部会でどのように議論なさったのかなということ、事務局、何かその辺のところの経緯がわかりましたら教えてください。

○西川座長

よくは覚えていないのですが、これは議論はなかったのですね。したがって、参考資料である以上、無毒性量という記載はやはり削除すべきかと思います。

事務局、いかがですか。

○堀部課長補佐

事務局もチェックをし忘れしました。失礼しました。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

納屋先生、ありがとうございました。

○納屋副座長

もう一言よろしいでしょうか。

○西川座長

どうぞ。

○納屋副座長

基本的には、発生毒性試験は妊娠動物に対して強制経口投与することがガイドライン上原則なのです。これは混餌でやってあって、普通の発生毒性試験ではないと思っています。ですから、部会でこれを参考資料にされたということは非常に適切な御判断だったのだと思うのです。なおかつ、それを、薬物摂取量もわからないのだけれども、とりあえず無理やり体重換算をなさって苦しんでいらっしやっただけで、そこは外したほうがいいのではないかなと思って、回りくどいような言い方をさせていただきました。失礼しました。

○西川座長

ありがとうございました。

これは初版ですけれども、最初の部会が2011年という古い時期であったことも関連して、余り細かいチェックまでいかなかった可能性もあります。失礼しました。ありがとうございました。

ほかに何か。

どうぞ、林先生。

○林専門委員

先ほどの遺伝毒性のところ、これは本間先生にお伺いしたいのですけれども、S9+で肝の毒性があるようなものについては、今後もこういう議論をしていかないといけないとお考えでしょうか。in vivoの試験というのは代謝物も含めて見ているわけなので、もちろん、ターゲットオルガンをどこにするかというような話は出てくるとは思いますけれども、今までは代謝物を含めた評価であったと思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

本間先生、いかがですか。

○本間専門委員

もちろんそうだと思いますが、代謝物の中には非常に不安定で、血液中に流れないで、肝臓の中のたんぱく質やDNAとすぐ結合してしまうものがあります。こういったものは、恐らく骨髄小核試験とか、他の肝臓以外のエンドポイントで検出するのは難しいのではないかと考えます。例えばこれが、発がん性のデータがないようでしたら、私としては、この場合は多分、肝臓での遺伝毒性試験を求めるケースだと思います。その場合には、代謝物が安定性や、量について議論はある程度必要ではないかと考えております。

○西川座長

林先生、よろしいですか。

○林専門委員

今までそういうことをしてこなかったものなので、今後どのようにそれをしていくのかなというところが少し疑問だったのですけれども、その辺は代謝の先生のお考えも含めた上での総合的評価ということでよろしいのでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかによろしいでしょうか。ないようでしたら、結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、キノメチオナートの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0.644 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0064 mg/kg 体重/日とし、ARfDにつきましては、マウス及びウサギを用いた一般薬理試験の最大無作用量である150 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除した1.5 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います。

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、親委員会に進めるべく、評価書(案)を修正させていただきたいと思います。

すみません、1点、先ほど納屋先生に御指摘いただいた点に関連いたしまして、ほかの試験でも参考資料と御判断いただいているもので無毒性量を記載しているものがございまして、24ページの13行目からのイヌの試験です。16行目から17行目に無毒性量の記載がご

ざいますが、やはりこちらも詳細不明で動物数が少ないという理由で参考資料と判断されておりますので、無毒性量の記載は削除させていただければと思います。申しわけございませんでした。

○西川座長

そのようにお願いします。

こういうことが起こるのは、恐らく、間隔があいてしまったということが大きな原因かと思えます。審議済みという記載があるので見なかったということがありますので、注意して見ていきたいと思えます。

○横山課長補佐

事務局のほうで確認をします。すみませんでした。

○西川座長

次に、農薬専門調査会の運営体制に関する事項（改定案）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

それでは、資料3をお願いいたします。

農薬専門調査会の運営体制に関する事項につきましては、資料3にございますように、平成22年6月1日農薬専門調査会におきまして決定いただきまして、一部、平成26年4月23日に改正していただいたところでございます。

何で今ごろとか、何で変えなければいけないのとか、いろいろ御疑念があるのは承知の上で申し上げますと、実は、ほかの専門調査会、あるいは食品安全委員会では、座長を補佐する立場の方のことを全て座長代理と呼んでおります。農薬専門調査会だけが副座長と呼んでいるというのがありまして、歴史をよく御存じの先生方によると、これには深い意味があって、いろいろなことがあったので副座長という言葉も農薬専門調査会では使ってきたというような御唆をいただいたところではございますが、例えば私はそのときの話を昔からいらっしゃる先生方から直接聞けるので、いつまでも説明して回ることに抵抗はないのですけれども、私がこの場を離れて誰か違う人が来たときに、何で農薬は副座長なのと聞かれて、また歴史的背景をとうとうと説明させるのは、私としては次世代への影響が大き過ぎて、ちょっとつらいなと感じた次第でございます。

そのため、次世代への影響を最小限にするために、他部会と同様に座長代理という言葉を使わせていただければなと素朴に思ったというのが今回の改定の御提案でございます。歴史的背景から、次世代への影響をもってしても、まだまだこれを維持すべきだという御意見もあろうかとは思いますが、事務局としては、そういうことを素朴に思ったので、改定案を提案させていただきました。お認めいただけるようであれば、改正させていただくと後が楽かなと思っております。御審議をお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの説明について、御意見等ございましたら、お願いいたします。

林先生、よろしいですか。

○林専門委員

特にコメントはありません。あのときはいろいろとみんなで議論をしたとは思いますが、今の御説明で、別にこれに固執するものではありません。

○西川座長

ありがとうございます。

では、改定案を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。

次に、調査審議を行う評価部会の指定について説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

先ほどの件につきましては、この規程の第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でございますので、本日、農薬専門調査会として改定案をお認めいただいたことにさせていただきます。

移りまして、振り分けでございます。資料4を御覧ください。

評価をしていただく部会につきましては、幹事会での審議の効率化を図るために、ふだんですと振り分けについて事前に先生方とメールで御相談をして、協議が調った状態で幹事会の日を迎えるというのが普通でございますが、この1ページにあるホセチルという剤の振り分けの御提案につきまして、事務局から御提案をしたのが実はおとといでございまして、お願いの際にも申し上げましたように、先生方、もし何か御異論があれば幹事会の際にお願いしますと申し上げました。担当をお願いしようと思っている第四部会の西川座長を含めまして幾人かの先生からは、この振り分けで問題がないというお返事をいただいておりますので、事務局としては多分大丈夫なのかなと勝手に推測はしておりますが、もしどうしても自分の部会で引き受けるというような勇気のある御意見等ございましたら、おっしゃっていただければと思います。よろしくをお願いいたします。

○西川座長

ぜひ御意見をお願いいたします。

特にないようですので、事務局御提案のとおりにしたいと思います。どうもありがとうございます。

○堀部課長補佐

それでは、本剤は第四部会でお願いできればと思います。よろしくをお願いいたします。

○西川座長

はい。

それでは、続けていただけますでしょうか。

○堀部課長補佐

それでは、資料5をお願いいたします。幹事会定例でございますので、食品安全委員会

での審議等の状況について御報告させていただきます。

9月8日、今週火曜日の委員会におきまして、3剤についてパブコメ入りをさせていただいております。

また、同日でございますが、4剤のADI、ARfDにつきまして、また、6剤については一括で基準値を削除することについて、評価結果の通知を行ったところでございます。

以上です。

○西川座長

続けてください。

○堀部課長補佐

次は、日程の確認でございます。

次回幹事会でございますが、10月22日木曜日に開催を予定させていただいております。それから、各部会でございますけれども、評価第一部会は10月29日木曜日、評価第二部会は10月14日水曜日、評価第三部会は9月30日月曜日、評価第四部会は10月5日月曜日に、それぞれ開催を予定しております。

また、先生方には既に御連絡さしあげておりますが、10月1日の午後、ここの中で調査研究の成果発表会、肝肥大関係の公開の発表会、それから、10月7日の午後、これは場所は日本学術会議の講堂、乃木坂の駅の近くですけれども、こちらで急性参照用量の設定に関する国際シンポジウムということで、海外から演者をお呼びして公開の国際シンポジウムを開催させていただく予定となっております。こちら、もしお時間が許せばお越しいただければと思っておりますので、よろしく願いいたします。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの事務局からの説明について、何か御質問、御意見ございましたら、お願いいたします。

ないようですね。

それでは、ほかに事務局から連絡事項等はございますか。

○堀部課長補佐

特にございません。

すみません、あります。

○横山課長補佐

ちょっとお時間をいただいて、御相談させていただきたいことがあります。

タブレットの利用についてなのですが、今日は幹事会の資料といたしまして、部会で審議が済んだ剤で幹事会に報告させていただく剤が2剤ございまして、こちらについて、タブレットの電子媒体と紙媒体、両方で資料を御用意させていただきました。今後なのですが、もし可能であればですが、幹事会に部会から上がってきた剤のみ、申請

者から電子媒体が提供されたものについてはタブレットのみで御覧いただくというふうにお願いできないかと思って御相談させていただきました。

部会につきましては、これまでも紙で御審議いただいておりますし、抄録に書き込みをいただいたり、附箋をつけていただいたり、事前に先生方に御覧いただくことを考えますと、このまま当面、紙で部会のほうはやらせていただくのがいいのかなと考えているのですけれども、幹事会のこの部会から上がってくる剤につきましては、既に部会のほうで一通りの審議を終えていただいておりますことでもありますので、いかがかなと思って御相談させていただきました。

なお、幹事会で初めて御審議いただくような剤につきましては、部会と同様に紙媒体で抄録を御用意させていただきたいと考えているのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

幹事会だけのことですけれども、部会から上がってきた剤についての資料に関して、タブレットのみということではいかという事務局からの御相談ですけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

特に反対の御意見はないようですので、一応そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

○堀部課長補佐

ありがとうございます。

これで、特にありません。すみません。

○西川座長

これで本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして、第127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。