

# 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

## 第129回会合議事録

1. 日時 平成27年11月18日（水） 14:00～15:51
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（チフルザミド、フルオピコリド、ホセチル、レピメクチン）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、納屋座長代理、永田専門委員、長野専門委員、林専門委員、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、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、河野技術参与、濱砂専門官、賀登係長、齋藤係長、小牟田専門職、  
山原専門職、楠井係員、小田嶋係員
5. 配布資料
  - 資料1 チフルザミド農薬評価書（案）
  - 資料2 フルオピコリド農薬評価書（案）
  - 資料3 ホセチル農薬評価書（案）
  - 資料4 レピメクチン農薬評価書（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
  - 資料7 プロチオコナゾール農薬評価書（案）（抜粋）
6. 議事内容

○堀部課長補佐

定刻でございますので、ただいまから第129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、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、幹事会に御所属いただいております先生方8人に御出席いただいております。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、以後の進行を西川先生、どうぞよろしく願いいたします。

○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しましたように、本日の会議につきましては公開で行いますので、よろしく願いいたします。

最初に、事務局より資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

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名簿に続きまして、

資料1が、チフルザミドの第2版の評価書（案）。

資料2が、フルオピコリドの第3版の評価書（案）。

資料3が、ホセチルの評価書（案）。

資料4が、レピメクチンの第4版の評価書（案）。

資料5が、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制。

資料6が、食品安全委員会での審議等の状況。

資料7が、プロチオコナゾールの第3版評価書（案）の抜粋。

また、円卓の先生方には、参考資料としまして、フルオピコリド関連の資料を配付させていただいております。

参考資料を除きまして、資料につきましては、近日中にホームページに掲載されます。

配付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、企業の抄録につきましては、タブレットの中に収載しておりますので、あわせて御覧いただければと思います。

以上です。

○西川座長

続きまして、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、事務局から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きまし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、農薬チフルザミド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1に基づき説明申し上げます。

まず、経緯でございますが、評価書(案)3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いたものです。適用拡大申請に伴いまして、2015年8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して、評価第一部会で御審議いただきました。今回追加された資料は、作物残留試験成績でございました。

8ページをお願いいたします。このものですが、構造は、28行目にありますとおり、酸アミド系殺菌剤で、ミトコンドリア内コハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

今回、重版の審議をいただいたもので、追加された資料と急性参照用量の設定について主に御審議いただいておりますので、その部分と、今回コメントいただいた部分を中心に御説明させていただきます。

18ページをお願いいたします。小麦の植物体内運命試験について、15行目、表12の脚注に與語先生から修正をいただいておりますので、%TRRの算出方法について記載があるのですけれども、別紙2でも確認できるし、今回特段にイレギュラーな計算方法をしているわけでもないということで、記載がなくてもわかるというようなことで削除をいただいております。

19ページをお願いいたします。らっかせいの代謝試験でして、3行目の網かけ部分「ペギング期」という時期の記載についてですけれども、このままでは具体的にどういった時期かわかりにくいということで、脚注に子房柄が伸長する時期と記載してはどうかとコメントいただきまして、そのとおり修正させていただきます。

20ページの21行目をお願いします。土壌中運命試験の中の数字の記載で、0.10~5.15と記載していただいておりますけれども、NDの数字もありまして、そこを踏まえると、最大値のみの5.15%TARという記載にしたほうがわかりやすいということで、御修正をいただきまし

た。

23ページをお願いいたします。6行目の最後のほうで、最高値を最大値、ほかの記載などに合わせて修正をいただきました。

23ページの下の方の表19で、試験で用いた製剤の投下量の記載がありますけれども、1回当たりの値か3回の合計かわからないということで御質問がありまして、こちらは1回当たりの数値とその施用回数というふうにまとめさせていただいております。次のページについても同様のまとめ方を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。

24ページの28行目散布したというところ、記載のミスがございまして、御追記いただいております。

24ページの6行目からの作物残留試験成績ですけれども、今回、水稻、だいず、ばれいしょ、てんさいの試験が追加されておりまして、それを踏まえまして、最大残留値の修正などをしていただいております。

25ページをお願いいたします。14行目からの推定摂取量につきましても、残留試験の追加に伴いまして、見直しをさせていただいております。

25ページの下の方から毒性となります。今回、急性参照用量を御設定いただきましたので、まず、一般薬理の情報ですと、一番上のマウスの試験は腹腔内の試験ですので、数字のほうは参考になりませんが、ウサギですと、5,000でも影響がないという結果でございします。

26ページの下の方の表22が、経口の急性毒性試験の試験ですけれども、LD<sub>50</sub>はいずれも大きな値となっております。

コメントを31ページにいただいております。表31の中に小葉中心性肝細胞空胞化（脂質反応陽性）という記載があったのですが、脂肪化という確認がとれているという記載ですので、「空胞化」ではなくて「脂肪化」と記載してはどうかというふうに西川先生から修正をいただいております。そのように修正しております。

あわせて、15行目の同じ所見についても、同様に修正をさせていただいております。

33ページをお願いいたします。発生毒性試験、ラットとウサギの試験が（2）（3）としてございますけれども、これらの試験で認められました母動物の体重減少がAcute Reference Doseの設定根拠とされました。

34ページから遺伝毒性試験でございまして、35ページ、上のほうに表36がございしますが、この代謝物の試験の処理濃度ですけれども、単位に誤りがございまして、林先生に御修正をいただいております。

37ページの食品健康影響評価をお願いいたします。11行目の最高値というのを最大というふうに、本文の記載などに合わせて御修正をいただいております。

暴露評価対象物質につきましては、24行目からありますとおり、農産物、魚介類ともチフルザミドのみと、前版までの判断と変わらぬものとしていただいております。

ADIにつきましては、38ページにございまして、ラットの2年間併合試験を根拠と

した0.014ということで、こちらについても変更ございませんでした。

急性参照用量につきましては、41ページのまとめの表を御覧いただければと思いますけれども、急性毒性試験の結果と、ラットとウサギの発生毒性試験で認められた影響をエンドポイントとされました。

38ページにお戻りいただきまして、急性参照用量といたしましては、ラットとウサギの発生毒性の無毒性量25 mg/kg体重/日を根拠に、100で除した0.25 mg/kg体重と御判断いただきました。

39ページの表39につきましては、先ほどの小葉中心性肝細胞脂肪化の修正に伴いまして、こちらも修正させていただいております。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、最初は18ページ、表12の脚注のところで%TRR、これは別紙2でも解説があるし、他の表で記載がないので不要という與語先生のコメントを踏まえて削除ということになっています。ありがとうございます。

それから、19ページ、3行目、ペギング期の説明を脚注に追記したということです。これも與語先生ですね。ありがとうございました。

それから、20ページ、21行目、一番小さい数値は本来NDであるので、「最大で」という言い回しに直したということです。これも與語先生です。ありがとうございます。

あと、細かい記載整備等を與語先生からいただいております。

與語先生、今までのところで適切に直っておりますでしょうか。

○與語専門委員

全て適切に直っております。これで結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、31ページ、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験で、この表31を見ますと肝細胞空胞化（脂質反応陽性）とあるので、こういう場合は脂肪であることが確認できていることから、「脂肪化」という言葉に置きかえたらどうかという、これは私のコメントですけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

したがって、31ページの15行目も、それに伴って「脂肪化」という言葉に置きかえたいと思います。

あとはほとんどないのですが、35ページ、表36に単位の誤りがあったということで、林先生、どうもありがとうございました。ミリグラムではなくて、マイクログラムが正しい単位でした。

そのほか、特にはそれ以上のコメントをいただいていたのですが、よろしいでし

ようか。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、チフルザミドの一日摂取許容量（ADI）につきましては、変更なし。それから、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラット及びウサギを用いた発生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。

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）を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

続きまして、農薬フルオピコリド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。

まず、経緯でございますが、資料2の5ページをお願いいたします。今回、第3版の御審議をいただいたものです。適用拡大申請があったことに伴いまして、2015年に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請のあったもので、評価第三部会で御審議いただいたものでございます。今回、適用拡大に伴い追加された試験が作物残留試験でございました。今回、評価書の作成に当たりまして、海外評価書に記載のあった試験成績がございましたので、それについては追記して、部会のほうで内容の御確認をいただいております。

10ページの要約につきまして、コメントいただいておりますが、後ほど食品健康影響評価のところであわせて御確認いただければと思います。

12ページをお願いいたします。本剤ですけれども、構造は、28行目の構造式のとおりでございます。本剤の作用機作は解明に至っていないが、脱共役作用、rRNA合成阻害、呼吸阻害以外の作用機作を有する可能性が示唆されているというものでございます。

今回、先ほどと同様に重版でございますので、追加された試験の部分とコメントの部分、あと、急性参照用量の設定を中心に説明させていただきます。

16ページをお願いいたします。代謝の試験で、8行目以降ですけれども、代謝経路につきまして、永田先生から御修正いただいております。具体的には、グルタチオン抱合を經由したシステイン抱合体という記載につきまして、グルタチオン抱合後のシステイン抱合体への変換というふうに記載を修正いただいております。

また、17行目、18行目については、その上のほうに同様の記載があるので、記載を整理していただいたものかと思っております。御確認いただければと思います。

23ページをお願いいたします。畜産動物の代謝試験ですけれども、乳牛と、次のページの産卵鶏につきまして、海外評価書に記載がありまして、追記をさせていただいております。代謝物といたしまして、乳牛ではM55、産卵鶏ですと、おめくりいただいて25ページ、M1、M3、M53、M5、M36が10%TRRを超えて認められております。

29ページをお願いいたします。レタスを用いた植物体内運命試験ですけれども、16行目の記載、網かけの部分ですが、18行目からの段落に重複する文章があるということで、上路先生から削除いただいております。

23行目につきまして、與語先生から「浸透移行性」というところを削除いただいております。

30ページ、15行目からの(4)の後作物の試験ですけれども、こちらも海外評価書に記載があったため、追記させていただいております。

31ページになりますけれども、代謝物M1、M3、M49が10%TRRを超えて認められております。

33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、湛水条件であるという記載が表題から漏れておりまして、5行目、9行目、20行目、23行目、こちらは湛水土壌中であるということがわかるように御修正をいただいております。

35ページをお願いいたします。作物残留試験に関しまして、今回、かんきつ類ですとか、ぶどう、はくさいなどの作物残留試験が追加されまして、最大残留値に関しましては、部会の審議の際に修正いただいております。今回、上路先生と與語先生から、11行目から13行目のどのような分析対象について試験が実施されたかという点、より記載を整理していただくような形で修正をいただいております。

36ページの17行目から、畜産物残留試験、乳牛のものですけれども、海外評価書に記載があったので、追記されております。

ニワトリの試験については、ございませんでした。

37ページの推定摂取量につきましては、作物残留試験成績の提出に合わせ、修正いただいております。

37ページから毒性になります。親化合物についての一般薬理試験の結果が表37のとおりでございまして、2,000 mg/kg体重まで、一般状態などにつきましては影響がないという結果になっております。

38ページにありますとおり、表38が原体の結果ですけれども、こちらにつきましては、LD<sub>50</sub>が5,000超という大きな値となっております。

一方、表39にございますとおり、代謝物M1については、親化合物より毒性が低いというような値が出ております。

38ページの表39の観察された症状の一番下の行に、2,000 mg/kg体重の雌雄で死亡例という記載がございまして、一方、LD<sub>50</sub>は、雄2,000、雌500と数字が違っておりまして、これに関しまして、39ページの2行目、松本先生から、数字の確認をというふうにコメント

いただいております。

この点については、部会でも議論をいただいた部分でございまして、具体的には、毒性等級法に準じたような手順で試験が実施されておりました、雄の2,000mg/kg 体重、1回目の投与で2/3例が死亡、2回目の3例の投与では死亡がなく、一方、雌では2,000 mg/kg体重の投与を3例実施したところ、3例とも死亡してしまっていて、そこで試験が打ち切られているという結果でございまして、これらの結果からLD<sub>50</sub>を算出すると、このような値になるというものでございました。動物愛護などの観点から、最近の試験方法に合わせてやったもので、LD<sub>50</sub>の数字自体は、多数の動物を使ったもののようにかっちりはないけれども、こういった投与量でこういった結果が出るというような毒性を把握するために、試験として、評価資料として扱っていただくこととされました。

なお、毒性等級法で実施された試験であるということがわかるように脚注などにお示しいただくということで整理いただいたものでございます。

39ページの4行目から、こちらは親化合物の急性神経毒性試験の結果がございまして、体温低下がありまして、無毒性量は100 mg/kg体重とされております。こちらが親化合物の急性参照用量の設定根拠とされております。

41ページの2行目からの(2)、18行目からの(3)のマウスの試験ですけれども、今回、海外評価書の記載に基づき、追記されたものでございます。

42ページの表45にあります体重減少ですけれども、こちらの投与初期で見られた影響ということで、急性参照用量の設定根拠の一つ、単回投与による影響と判断されております。

44ページをお願いいたします。代謝物M1を用いたラットの亜急性毒性試験でございまして、これについて長野先生と西川先生からコメントいただいております、急性参照用量の設定根拠としましては、2,300 ppmで認められた筋緊張低下を根拠に、無毒性量は600 ppmとされておまして、一方、この表を見ると、600 ppmでも筋緊張低下が投与4日に出ているというふうに読めるので、この点について御質問いただいております。

これにつきましては、反復投与の試験で、筋緊張への影響は投与4日、21日、91日、92日に測定されておまして、600 ppmでは投与4日のみに影響が認められ、その用量ですと、各測定時期の結果いずれでも認められたということで、急性参照用量の設定根拠としては、2,300 ppmのほうが採用されたというものでございます。御確認をいただければと思います。

45ページ(9)の試験と次の46ページ(10)の試験、代謝物M49とM50の試験ですけれども、海外評価書から追記いただいております。

47ページ、4行目からの(2)のラットの併合試験ですけれども、48ページの表中、750 ppmの雌のところにあります網かけ部分、生殖器周囲の黄色着色につきまして、長野先生から、毒性所見とした理由を教えてくださいというコメントをいただきました。

今回、重版ということで、この試験のこの所見については、今回の部会では特段の議論がございまして、過去の議事を少し確認したのですけれども、申しわけございませんが、



特段の議論がございませんでしたので、その旨報告させていただきます。

49ページをお願いいたします。12行目から、代謝物M1のラットの発がん性試験でございます。こちらにつきまして、西川先生からコメントいただいております。50ページの11行目のボックスになりますが、まず、肝細胞腺腫が増加したことに關しまして、JMPRと米国で統計学的に有意だったと評価していると書いているのですけれども、これは試験をきちんと部会のほうでも御覧いただいていることもありますし、わざわざJMPR等の判断として書かなくてもいいのではないかというコメントで、修文といたしまして、5行目からありますとおり、肝細胞腺腫が僅かながら統計学的に有意に増加したというふうに修正案を作成してみました。

このときに、51ページの上のほうに腫瘍性病変の表がありますけれども、有意差の情報につきましては、この表の中に追記させていただきました。

お戻りいただきまして、50ページの11行目からのボックス内の②になります。参考資料とした理由について、49ページの脚注に記載がありますが、試験動物数が少ないので、参考資料としたというくらいのすっきりした記載でいいのではないかというコメントをいただいております。

また、51ページ、3行目からの(5)イヌの代謝物M1の試験でございます。この試験は、第2版までと同様、ADIの設定根拠とされている試験でございます。ただ、今回新たに報告書の内容も提出されまして、それにあわせて検体摂取量の値が新たに算出されました。前版までの記載は、いわゆるコンバージョンテーブルの換算係数を使った換算値として算出されたものだったのですけれども、試験の詳細な内容がわかったということもありまして、摂取量等の実際のデータに基づきまして、検体摂取量が算出されましたので、こちらの値については修正したものとなっております。

それに伴いまして、ADIの数字が変わっております。後ほど食品健康影響評価のところで説明させていただきます。

52ページの7行目です。こちらは形態学的変化の部分を病理組織学的変化に御修正をいただいております。

56ページをお願いいたします。遺伝毒性の部分ですけれども、今回、表71の代謝物M1の中で、*in vivo*の小核試験の2試験あるうちの下段のほうの試験です。海外評価書に情報がありまして、陰性のものですけれども、追記をしております。

食品健康影響評価をお願いいたします。

まず、修正についてお願いがございまして、59ページの13行目から17行目、こちらは家畜を用いた動物体内運命試験で10%TRR以上認められた代謝物についての記載があるのですけれども、こちらの記載が本文中にある代謝物を網羅できておりませんで、大変申しわけないのですけれども、修正をさせていただければと思います。具体的には、15行目の記載ですけれども、乳牛では代謝物M55（腎臓）、これはそのままです。産卵鶏では代謝物M1（肝臓）、M3（皮膚及び脂肪）、M5で卵黄とありますが、卵白でもございましたので、

卵とまとめさせていただき、卵と皮膚及び脂肪。M36は卵のままです。M53はそのまま卵白と皮膚及び脂肪が10%TRRを超えて認められたというふうに修正させていただきたいと思います。

M3の記載が漏れていたものです。ただ、今回、畜産物につきましては、暴露評価対象物質は設定されなかったということ。あと、M3はラットでも認められる代謝物であるということで、食品健康影響評価の結論ですとか、暴露評価対象物質の結論には影響しないということで、記載整備ということでお認めいただければと思います。御検討をお願いいたします。

続きまして、60ページの5行目をお願いいたします。主な毒性所見につきまして、腎臓の所見ですけれども、より具体的な所見名を記載したほうがよいのではないかとということで、西川先生から、腎尿細管好塩基化等：ラットと記載してはどうかとコメントいただいております。御確認いただければと思います。

また、60ページの24行目、こちらは植物、農産物に関する暴露評価対象物質の検討に係る記載でございます。後作物残留試験でM52が10%TRRを超えて認められておまして、これにつきまして、毒性の試験が実施されておらず、ラットでも認められていないということで、どうするかというふうに議論されまして、こちらについては残留量が僅かと考えられるということで、暴露評価対象物質にしないと御判断いただいたものでございます。

その際の残留量の判断といたしまして、後作物残留試験がございまして、そちらの結果を見ると、M52が直接分析されているわけではないのですけれども、親化合物などの測定値を見ると、どうもM52も残留量は僅かではないかと考えられたことから、このように判断いただいたものでございますが、これに関連いたしまして、上路先生から、もうちょっと判断理由を丁寧に書いてはどうかということで、後作物残留試験で親化合物のほかにM49、M50といったものも分析されておりますので、こちらも僅かであったということを追記してはどうかということで、追記いただいたものでございます。御確認いただければと思います。

また、60ページの一番下のボックスですけれども、與語先生から、暴露評価対象物質に関しまして、今回、農産物中のみで畜産物について設定していない理由について御質問いただいております。今回、代謝試験はニワトリとウシ、ヤギで実施されておりましたが、残留試験のほうはニワトリの結果がございまして、産卵鶏の代謝試験で10%TRRを超える代謝物が多数ございまして、こちらをどうするかということを検討するに当たっては、残留の情報が欲しいのではないかとということで、設定するには至らなかったということでございます。

また、61ページの2行目から網かけのところ、こちらの場所はこれでいいかと御確認をいただいております。AD<sub>1</sub>と急性参照用量に関する無毒性量の取りまとめの位置の記載で、通例どおりになっております。御確認をお願いいたします。

今回、AD<sub>1</sub>と急性参照用量についてですけれども、62ページの2行目から記載がありま

すとおりに、この剤につきましては、親化合物より代謝物M1のほうが毒性試験の無毒性量が小さいということ。ただ、残留量といたしましては、親よりも代謝物M1のほうがかなり少なくなっているため、最も小さい値でフルオピコリドのADIとしてしまうと過剰なものになってしまうということで、親化合物とM1を別々にADIと急性参照用量を設定いただいているものでございます。今回の急性参照用量についても別々に設定していただいております。

フルオピコリドにつきましては、ADIは前回までの結果と同じ0.079 mg/kg体重/日ということで御確認いただいております。急性参照用量につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の結果の無毒性量100 mg/kg体重/日を根拠に100で除した1 mg/kg体重というふうに今回、御設定いただきました。

代謝物M1のほうですけれども、まず、急性参照用量ですが、先ほどの筋緊張低下をエンドポイントに、無毒性量49 mg/kg体重/日を100で除した0.49 mg/kg体重と御判断いただいております。

ADIですけれども、今回、長期のデータなど、新たな項目として追加されたものではなく、設定根拠については、イヌの慢性毒性試験というのは前版までと同じなものですけれども、先ほど本文中で少し説明させていただいたとおり、検体摂取量の計算が新たにされたので、ADIの数字が変わっております。前版まででは、無毒性量4.5 mg/kg体重/日であったものを100で除して0.045 mg/kg体重/日であったものについて、検体摂取量6.69 mg/kg体重/日という数字が算出されましたので、それを根拠に0.066 mg/kg体重/日というふうに、今回、ADIについて御設定いただいたものでございます。

ただ、このADIの値を今回新たなものにしていただくに当たり、事務局のほうでうまく準備ができずに、部会で十分御確認いただくことができなかった点がございまして、1点この場で御確認をいただければと思います。今回、イヌの試験の無毒性量6.69を採用したのですけれども、一方、49ページからの(4)2年間発がん性試験、同様に代謝物M1の試験ですが、こちらで参考資料とされているのですけれども、まず、表62を御覧いただきますと、180 ppm以上で血液のパラメータが動いております。また、表63を御覧いただきますと、雌なのですけれども、180 ppmで好酸性肝細胞巣が有意に増えているという結果がございまして。表61の値を見ていただきますと、180 ppmで影響が認められておりますので、全然影響がない量といたしましては、100 ppmの3.6と4.7となりまして、今回新たにADIということで御設定いただいた6.6より小さな値となっております。この関係性について、御確認いただけるような準備をしておりませんので、部会のほうで審議していただいていたということ、このような新たなADIの数字とすることについて問題ないかどうか、御確認をいただければと思います。

なお、この試験につきましては、先ほども御覧いただきましたとおり、病理のほうの再検査が実施されておりました。全例について検査されていないということで、腫瘍性についての判断はなされていないというものです。再評価の結果の妥当性については確認できない

ということで、既に評価はされていた試験ということで、こういった試験ではございますけれども、実際、影響として、こういったものもこの用量で出ているというところを御確認いただければと思います。大変申しわけございませんが、よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、最初が16ページの動物代謝のところですか。8行目、13行目、17から18行目にかけて、永田先生から、多分よりわかりやすくという観点からの修正かと思えますけれども、永田先生、何かございますか。

○永田専門委員

今おっしゃったとおり、統一した文言にしたというのと、一番下のものは上にも書いてあるので、ダブっているところだけ省略というコメントです。

○西川座長

ありがとうございます。

これにつきましては、永田先生は当該部会の専門委員でもありますので、それを尊重したいと思います。ありがとうございます。

それから、次が29ページ、レタスの試験で上路先生、與語先生からコメントが出ておまして、16行目の一文を削除という上路先生の御意見で、それに伴い修正があったのですが、與語先生から、さらに「浸透移行性」を削除ということです。

まず、與語先生、御意見をお願いします。

○與語専門委員

これは、表29にあるように、表面にたくさん残っているということで、浸透に関しては、確かに浸透性は少ないと思うのですが、移行性までは言えないので、私自身は、このことをわざわざ書く必要はないということで、全体を削除したということになります。

○西川座長

ありがとうございます。

今日、上路先生はお休みですので、その旨をこの会議の後で御確認いただければと思います。ありがとうございます。

それから、33ページ、これは上路先生、與語先生、お2人から、嫌氣的湛水土壤中運命試験の「湛水」が抜けているので、それを追加するという事です。ありがとうございます。

それから、35ページも上路先生、與語先生からのコメントを踏まえて修文されています。

與語先生、適切に直っておりますでしょうか。

○與語専門委員

今、抄録を確認しましたが、適切に直っていると思います。

○西川座長

ありがとうございます。

毒性に入りますけれども、38ページからの代謝物の急性毒性試験で、松本先生から、雌のLD<sub>50</sub>値が500であることについて、雌雄2,000の群で死亡例があることを確認してくださいということで、それに対して事務局から、この試験は毒性等級法であるので、それに従ってLD<sub>50</sub>が出ているということですが、松本先生、いかがでしょうか。

○松本専門委員

よくわかりました。

○西川座長

ありがとうございます。

次が、43ページからの代謝物M1の90日ラットの試験です。

44ページにある表49を拝見して、私と長野先生から、600 ppm群の雄で見られた筋緊張低下について、これをARfDの設定に使用しなかった理由を教えてくださいということで、6行目からのボックスの【事務局より】で理由がきちんと記載されておりますので、私としてはこれは了承したいと思いますが、長野先生はいかがですか。

○長野専門委員

600 ppmの雄が4日のみですね。これを採用すれば、急性参照用量は1つ下に下がってしまうと思うのです。今、この試験自体の急性参照用量の根拠が投与4日で見られたということですから、雄は600 ppmのところは4日だけという点、それから、雌は91日のみということですね。したがって、選択肢としては、4日だけ、あるいは雌の91日だけという、これを毒性所見として採用するかしないかという選択肢ではないかと私は思いました。

○西川座長

それで、毒性とするかしないかについてはいかがですか。

○長野専門委員

やはり一時的過ぎるような気はします。そういう意味では、選択しないという選択肢のほうが妥当性があるように私は思いました。

○西川座長

筋緊張低下そのものを削除してしまうということですか。

○長野専門委員

600 ppmの群だけです。

○西川座長

いかがでしょうか。それも一つの手かと思うのですが、筋緊張低下については、まず、一番高い用量の2,300の群、雌雄で全ての測定時点有意に低下している。それはいいとして、600 ppmの雄で4日以外にも21日、91日、92日というタイムポイントで低下があるということで、事務局としては、これは毒性所見としては残したいというお考えだったかと思えます。

○長野専門委員

データは抄録の毒の171ページというところに出ていまして、600 ppmの雄というのは、

4日目は、コントロールが4例に対して、600 ppmが17例で有意差がある。ところが、21日は、コントロールが5例に対して、600 ppmが16例で有意差がなくなっている。それから、91日目は、コントロールが6例に対して、600 ppmが10例で有意差がない。92日は、コントロールが7例に対して、600 ppmが16例で有意差がないということで、各時期とも対照群に対して600 ppmは高いのですね。ですから、今、私は4日目だけという話をしましたが、実際的には各時期とも、有意差が出るか出ないかぎりぎりのところの値のように思うのです。ですから、部会でこれを採用したのは当然かなとも思います。

○西川座長

そうしますと、一応、この表中の600 ppm群、雌雄での筋緊張低下は残すということによろしいですか。

○長野専門委員

ただし、そうしますと今度は、4日から出ていますから、やはり急性参照用量のエンドポイントとして採用しないといけなくなってしまうので、論理が2つ合わない点があって、私はほかの方の御意見を聞きたいと思います。

○西川座長

当初の私のコメントもそのようなものなのですが、投与4日で見られている所見について、急性参照用量のエンドポイントとしなかったという理由をもう一度説明していただけますか。

○横山課長補佐

間違いがあればほかの事務局から指摘してもらいたいのですけれども、この試験ではずっと投与されておりまして、単回の投与でその後4日目だけに出たということではなくて、ずっと投与しているにもかかわらず、今、長野先生におっしゃっていただいた点とは少しずれるのかもしれないのですけれども、4日以降のところについては有意差はなかったと。その程度の反応であると。仮に単回で出るのだったら、どこで見てもいつも出ているのではないかということで、特に有意差がついたのが4日目だけで、ほかの部分は有意差もなかったので、急性参照用量の設定根拠にするほどの影響ではないと判断されたのだと理解しておりました。

○西川座長

長野先生、よろしいですか。

○長野専門委員

そうですね。結局、多分、600 ppmは各時期ともに有意差が出るか出ないかのぎりぎりのところの数字でずっと継続していると思うのです。そういう状態で、たまたま4日目に有意差が出てしまったので、今この議論になっているのかと思います。

○西川座長

そうすると、特に急性参照用量のエンドポイントにしなくてもいいということによろしいですか。

○長野専門委員

ただ、それは論理が合わないような気がしているので、どなたかほかの意見があれば教えていただきたいと思います。

○西川座長

これは、4日以前については測定されていないのですね。したがって、測定していたら何か影響があった可能性がありますね。

どうぞ。

○吉田委員

このプロトコルの問題なのですけれども、4日目が初めて観察した開始日だということですね。なるほど。ということらしいです。ただ、急性毒性では出ていないのですね。

○長野専門委員

急性毒性試験はM1ですね。用量が300と2,000で投与していて、一番下の300 mg/kgでも運動性低下と協調運動、失調性歩行が出ていますから。

○吉田委員

mgですよ。単位が違うのではないですか。

○長野専門委員

mgですよ。したがって、要するに、300より下は急性毒性試験ではやっていないというデータです。ですから、300以下で出ているか、出ていないかは、わからない。

○吉田委員

あと、この剤は、いろいろな国でも評価をされているのですけれども、神経毒性ということで、あえてこれをARFDのエンドポイントにしている国はないのですね。そういうことを少し考慮に入れても。

あと、部会でどう考えられたかというのは非常に重要なポイントではないかと思うのですけれども、私は、有意差がないということできっと部会は御判断されたということも尊重すべきではないかと思いますが。

○西川座長

大変恐縮なのですけれども、これは、ことしの7月と9月に第三部会で審議されています。恐らく先生も出席されていたのではないですか。

○吉田委員

でも、私は、むしろ、そのときの部会の議論を私が申し上げていいのか、それとも、その部会のときの先生方からコメントをいただくほうが私は筋ではないかと思うのですが、いかがですか。

○西川座長

非常に問題があれば、差し戻して部会でもう一度という手もあるのですが、時間的な観点から、事務局、大丈夫ですか。

○堀部課長補佐

特には問題ございません。企業の方はお待ちなので、申しわけないのですが、事務局としては、今のところはまだ問題ございません。

○西川座長

では、ただいまの試験で見られた筋緊張低下について、もう一度部会で御審議いただくということにしたいと思います。

○横山課長補佐

部会で御審議いただく内容というのは、先ほど長野先生にもおっしゃっていただいたとおり、そもそもこれを影響ととるかどうかという観点で、4日だけであっても影響とするのであれば、それは最初の測定日が4日で、これ以上の情報がないのだから、急性参照用量の設定根拠とすべきかもしれないし、もし影響としないということであれば、この用量自体を全て影響としなくていいのではないかという点について、もう一度ということですか。

○西川座長

そういうことですね。

先日、シンポジウムで話をされたSoleckiさんもおっしゃっていたように、反復投与毒性試験を根拠として急性参照用量はできるだけ設定しないほうがよいということかと思しますので、それは今回の論点とはあまり関係ないのですが、部会で今の点は議論していただきたいと思います。

そのほか、部会でさらに議論していただくことがあるかもしれませんので、続けて説明を事務局からお願いします。

○横山課長補佐

先ほどの、もう一度御確認いただきたい点ですね。

再度、49ページと50ページを御覧いただければと思います。この試験は参考資料と判断されている試験なのですが、非腫瘍性病変の表62と表63を御覧いただきますと、表62では、血液学的パラメータの変化が認められておりました、表63では、雌で好酸性肝細胞巢の有意な増加が認められております。ただ、この試験につきましては、参考資料なので、この試験の無毒性量の設定もされておられませんし、ADIの設定根拠ともされていない試験ではございます。

ただ、所見として、こういった動きが認められている用量が、このような用量でありますという記述がございまして、180 ppmの検体摂取量は、表61を御覧いただきますと、雄雌でそれぞれ6.5、8.5。無毒性量となります100 ppm、仮に毒性が認められていない量については3.6と4.7となりまして、今回新たに御提案いただいているADIの値が6.6となりますと、最小の無毒性量は、むしろこちらの試験から得られるものとなるというような関係性になっております。180 ppmでこのような影響があるということについて、事務局の不手際で部会のほうで御検討いただくに至らない状況でございましたので、もし可能であれば、この場で御確認をいただければと思った次第です。



○西川座長

ありがとうございます。

次のポイントは、49ページからの代謝物M1のラットにおける発がん性試験、これは動物数が少ないので参考資料扱いですが、認められた所見として、50ページの表62にありますように、まずは血液の変化、赤血球の減少等が180 ppm群以上で認められております。このことについて、本日、参考資料として机上配付されていますけれども、松本先生、御意見をお願いいたします。

○松本専門委員

この参考資料を見せていただきました。この調査会でも、こういう赤血球系のパラメータが一番低いところに残っていて、それが何らかの判定基準になるということをよく経験するのです。ただし、例えば赤血球系、貧血に関する基準とかガイドラインみたいなものが特にございませんので、私の経験と、多分、一般論としてこう考えるのかなということでもちょっと話をさせていただきますと、やはり血液の変化は、たとえ統計学的有意差があっても、1項目だけというのは根拠として採用しないほうがいいのではないかと思います。ほかの、例えば生化学の値とか、病理の所見があるのが一番いいですけれども、何らかの関連する所見があるということが大事になるのではないかと思います。

もう一つは、貧血を見るのであれば、ヘモグロビン量の変化で見るのが一番見やすいかなと思っています。

それと、このデータは大分古そうですけれども、最新の機械でも測定誤差が2%程度ありますので、私は、コントロールも投与群も、おおよそ2~3%はいつもばらついている可能性が十分あるだろうと思っています。そういうことから、パーセント変化の表を見るときに、5~6%の変化というのはあまり重要視しなくていいのではないかと思います。このお配りいただいた資料の表を見ますと、180 ppmで残るのはヘマトクリットの91%というものが1つだけ残ることになります。それから、500 ppmのほうはヘモグロビン量が用量相関的といいますか、ずっと続いて減少しているようにも見えるので、500 ppmは影響量だろうと考えるのはいいのですが、180 ppmというのはなかなか、1点だけの有意差で、t検定の結果で、このへんはどうなのかなと思いましたというのが、私の感想です。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、表62につきましては、180 ppm群の雌雄の変化というのは積極的に毒性所見ではないような気がするという御意見だったかと思います。

ちなみに、この検査というのは、2年間生存した動物、各群10匹ずつを調べたものなのでしょうか。

○横山課長補佐

対照群は10匹で、各投与時期については5匹ずつという記載がありまして、一部、最高用量は全て、26、39、52、103で測定しているのですけれども、その下の用量の180 ppm

は、52週の検査はないようです。

○西川座長

最低5匹以上の検査をしているということですが、松本先生の御意見を尊重すれば、180 ppm群での血液学的な変動は積極的に毒性とはしないほうがよいということですが、これもあわせて部会で御審議をお願いしたいと思います。

それから、50ページの表63、これは肝臓の病理組織学的所見の中で、好酸性肝細胞巢、これが雌の群では180 ppm以上の群で、ほぼ用量相関性に増加しているということです。これも場合によってはADIの根拠になるのではないかということです。

この点について、いかがでしょうか。長野先生、お願いします。

○長野専門委員

この表63で、好酸性肝細胞巢はfocalとareaがありますので、areaのほうが大きいですから、合計していいわけですね。それで見ると、確かに100 ppmが17例、110 ppmが13例、500 ppmが25例ということで、検査動物数が180 ppmはちょっと少ないことを考えると、100 ppm以上では、ある程度の用量相関性はあるように思いますので、なかなか否定するのは難しそうなデータだと思います。

○西川座長

そうすると、雌では180 ppm以上で有意に増加していると。

○長野専門委員

いえ、雄のほうです。

○西川座長

今、問題にしたのは雌なので。

○長野専門委員

雌のほうは180 ppm以上で増えていると思います。それから、雄のほうも、今の数字からすると、100 ppm以上が増えているという意見があってもおかしくないかと思います。

○西川座長

雄については、180の群では有意な増加はないので、明確な用量相関性はないという。

○長野専門委員

ただ、180 ppmは検査動物数が25例ですね。パーセントからすると、13/25例ですから約50%、それで、100 ppmが17例で53%なので、用量による差はあまりありません。という点を考えると、それほど反応が逆転しているとは考えなくていいように思います。選択肢として考慮するデータではあるように思います。

○西川座長

ありがとうございます。

さらに厳しい御意見ですが、これもあわせて、部会でもう一度審議をお願いします。

どうぞ。

○吉田委員

私も西川先生の御意見はもつともだと思っていまして、確かにずっと、これは何回かの版を重ねていて、発がん性を評価するには今までのガイドラインに50というのは少ないのですけれども、貴重な長期の試験であるということと、発がんの芽みたいなものもある程度は見えてきたので、部会で御審議いただくというのはいかがでしょうか。

○西川座長

それをあわせて御審議いただければと思います。

どうぞ。

○林専門委員

私の専門の分野とは違うところでの議論なのですけれども、いつも言っているように、やはり部会の結果は尊重すべきという大前提は一つあると思うのです。それで、今、いろいろな議論を聞いていたのですけれども、部会のほうにフィードバックするのであれば、幹事会のほうで、この点が部会の評価としては不足だったのでやってほしいとか、幹事会での大方の委員の意見がこれと真っ向から対立してしまったとか、何かもう少しそのへんの明確な理由を示さないと、部会に戻されても、部会のほうが困るのではないかという気がしました。

○西川座長

そのとおりですので、今、できるだけ論点を明確にしているところです。したがって、それを踏まえて御議論いただければいいと思います。よろしいですか。

そもそも、摂取量の実データがあることによって、ADIの設定根拠となる試験が変わる可能性があるということで、そこは恐らく部会で議論されていなかったと思いますので、改めて、そういう目で見えていただきたいと思います。

あと細かい点、50ページ、肝細胞腺腫の有意な増加を、この評価書だけで評価可能であるので、わざわざJMPRとか米国の評価の結果まで示す必要はないということで、これはよろしいですか。

○納屋座長代理

専門外の人間ですが、第三部会のメンバーとして一言申し上げますが、49ページの(4)の代謝物M1の試験は、あくまでも参考資料であるという結論は変わらないのですよ。ここを変えてくれというお話ではないですよ。そこは確認させてください。したがって、極端な話を言えば、例えば表62だろうと、表63だろうと、なくていいはずなのです。それをわざわざ今、議論されているので、それは第三部会の人たちに納得がいくような形で提示していただかないと、皆さん、ちょっと混乱されると思います。よろしく申し上げます。

○西川座長

そのとおりだと思います。

したがって、参考資料ゆえに、これはADIの設定根拠にしないという考えはもちろんありますので、それにもかかわらず、吉田先生がおっしゃったように、発がん性以外の部分

では評価がある程度できるのではないかという御意見がありましたので、それをあわせて御検討いただければと思います。

○吉田委員

そうしたら、一言、私から、私がなぜそう申し上げたかという理由を申し上げますと、発がん性試験の動物数はn=50ですけれども、慢性毒性試験ではn=20なので、これはもちろんガイドラインが出される前なので準拠していないということにはなりますが、もし、部会の先生方がそういう目でも見ていただけたらありがたいと思っております。

○西川座長

細かいことを言うと切りがないのですけれども、非腫瘍性病変の評価を、どのポイントの動物を集計したのかというのは、それも多分結構重要なところだと思うのです。最終と殺動物だけではなくて、途中で死亡した例も恐らくかなりの数が含まれていると思うのです。したがって、そのあたりを少しはつきりさせながら解析しないと変な方向に行ってしまうので、それもお願いいたします。

その他、特に大きな論点はなかったですかね。

59ページ、これは単なる追加の事務局からの御提案で、代謝物についてですが、産卵鶏では、代謝物M1のほかにM3、皮膚と脂肪を追記するという。それから、M5のところ、これは卵黄だけではなくて卵白も含まれるので卵だけにする、そういう修正案がありました。特に問題はないかと思えます。

あと、60ページ、5行目に腎臓（腎尿細管変化等）とあるのですが、変化という言葉は非常に漠然としていてつかみどころがないというか、何か具体的な所見を書かないと、例えば幹細胞変化といってもイメージが難しいので、よく観察されている好塩基化等にしたらかどうかというのが私の提案なのですが、これについてはいかがですか。好塩基化そのものは大した変化ではないと思うので、もっと重篤な変化があれば、それに置きかえてもいいと思うのですが。

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

いいと思います。

○西川座長

好塩基化等でよろしいでしょうか。

○長野専門委員

はい。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

あと、60ページの24行目、これは上路先生から、代謝物M52に関する記載で代謝物M49、M50等の残留量が低かったことから、M52の残留量も僅かであると考えられたという修正がなされております。

今日、上路先生は御欠席ですが、與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

代謝マップを見ても、この文章で特に問題ないと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、60ページの27行目、農産物について、事務局から、ニワトリのデータがないという説明があったのですが、與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

事務局からの説明で結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

では、特に修正は必要ないということにいたします。

それから、61ページの2行目から5行目、これは私の勘違いですから撤回いたします。

以上、主な論点は全て指摘していただいたかと思いますので、何かそのほか、部会に差し戻して審議するのであればこれをお願いしたいというようなところがあれば、御意見をお願いいたします。

ないようですので、そのように進めたいと思います。ありがとうございました。

では、続けていただけますか。ホセチルですね。

○横山課長補佐

それでは、この剤につきましては、再度、部会で御審議いただくようお願いしたいと思います。ありがとうございました。

続きまして、ホセチル、資料3に基づき説明させていただきます。

まず、経緯でございます。資料3の評価書（案）の3ページをお願いいたします。2010年に厚生労働大臣から残留基準の設定に関しまして評価要請のあったものでございまして、2015年10月の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、初版の御審議を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。このものの構造ですが、24行目の構造式のとおりでございまして、有機リン系の殺菌剤で、胞子の発芽抑制による病原菌の植物体への侵入を阻害するとともに、植物体の生理作用の介在によって植物体の細胞壁を強化するなどの病原菌に対する植物の抵抗性を強化すると考えられているものでございます。

この剤につきましては、今回、初版の御審議をいただいたものですので、各試験の概要を簡単に御説明させていただきます。

8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。吸収率ですけれども、81.8～87.8%と算出されておりました、組織中の分布は、腎脂肪、副腎、肝臓で比較的高いという結果でございます。

9ページをお願いいたします。尿中の代謝物といたしまして、未変化のホセチルが認め

られております。

排泄といたしましては、呼気、尿中に多くの放射能が排泄されておまして、糞中への排泄は僅かといった結果が得られております。

10ページの試験が、やはり原体の2本目の試験として実施されておまして、この試験ではパラメータが算出されておまして、表3のとおりになっております。分布等の結果につきましては、先ほどの1本目の試験と同様の結果が得られております。

13ページに参りますと、亜リン酸を用いた代謝物の試験も実施されております。植物体内運命試験、13ページの19行目からになりますますが、ぶどう、トマト、りんご、かんきつで試験が実施されておまして、17ページにまとめがありますが、主要代謝経路ですけれども、エトキシ基の加水分解によりエタノール、亜リン酸が生成し、さらにグルコース等の植物成分中に取り込まれると考えられるというものでございます。

18ページ、29行目から30行目の波線の下線のところで、処理後4日に58.2～59.7% TAR といった記載について、19ページ、上路先生からコメントいただいております、累積値の記載の場合は、処理後4日間というような記載にしたほうがわかりやすいのではないかというコメントをいただいたものですが、評価書の整理といたしまして、累積の場合は処理後何日で、ある一点の値の場合は処理何日後というふうに記載を分けているというようなルールに沿っております。この場合は、処理後何日ということで、累積値であるというふうにわかるように記載している旨、今日上路先生は御欠席のため、事前にメールで確認していただきまして、今のままの記載でよいというふうに御了解いただいております。

20ページの作物残留試験成績、4行目からになりますけれども、ホセチルと亜リン酸の合計の最大残留値がきゅうりの80.1 mg/kgという結果でございます。

20ページから毒性でございます、薬理の結果がありますが、これは腹腔内ですとか静脈内の結果でございます。振戦などの影響も認められております。

21ページの表19に急性経口毒性の結果がございまして、LD<sub>50</sub>は非常に大きな値となっております。

24ページ、表20、下のほうになりますけれども、代謝物の亜リン酸のデータがありまして、数字だけを比較しますと親化合物より小さい値になっておりますが、毒性自体は強いものではないという結果でございます。

25ページから反復投与の結果がございまして、一般毒性の主な所見としましては、膀胱の移行上皮過形成ですとか炎症が認められております。

イヌですと、精巣の精細管変性といった変化もございました。

29ページから長期の試験になります、30ページの10行目からラットの発がん性試験がございまして、こちらでは雄の膀胱で移行上皮腫瘍の有意な増加が認められております。

マウスでは、発がん性は認められておりません。

32ページの18行目から生殖発生毒性試験になります。

繁殖毒性につきましては、33ページに結果がございますが、繁殖能に対する影響はないと判断いただいております、34ページからになります、ラット、ウサギとも、催奇形性は認められなかったという結果です。ウサギは2本試験があつて、35ページにも記載がございます。

35ページから遺伝毒性でございます、原体、代謝物とも、全て陰性の結果となっております。

食品健康影響評価でございます。

まず1点、御確認をお願いできればと思う点がございまして、37ページの13行目から主な所見の記載がございまして、13行目の後ろのほうから、主に膀胱で、炎症、移行上皮過形成という所見を選んでいただいております、主にラットで認められた所見で、雄ラットと記載いただいております。経口投与で認められた試験では、全て雄ラットで認められているのですが、一部、食品健康影響評価ですので、経口投与の試験を重視していただいているのかと思うのですが、28ページの吸入毒性試験では雌でも膀胱の移行上皮過形成が出ていますので、念のため、今のままの雄ラットの記載でよろしいかどうかを御確認いただければと思います。申しわけございません。

37ページの食品健康影響評価にお戻りいただきまして、暴露評価対象物質につきましては、19行目からの段落に記載がございますが、農産物中の暴露評価対象物質をホセチルと亜リン酸と設定しております、亜リン酸につきましては、植物体内運命試験の可食部で10%TRRを超えては認められていないのですが、作物残留試験の結果から、親化合物よりも高い残留が認められていることも考慮して、このような御判断をいただいております。

ADIにつきましては、37ページの下のほうにございますが、ラットの2年間発がん性試験の無毒性量88 mg/kg体重/日を100で除した0.88、急性参照用量につきましては、全てカットオフ値以上ということで、設定の必要がないと御判断いただいております。

急性参照用量の設定に際して、単回投与で認められたと判断された所見については、45ページ、表42のとおりで、いずれも高い用量で所見などが認められているというものでございましたので、このように御判断いただいたものでございます。

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す。

あまりコメントがないのですが、1つは、18ページの好氣的土壤中運命試験、これは参考資料なのですが、29行目から30行目にかけて、上路先生から、処理後4日間の累積値であるかどうかを確認してくれということで、事務局から、そのとおりであるという回答が出ております。上路先生からは了解しましたということで、通常こういう表記の仕方をしているようですので、特に修正なしとしてあります。

與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとはほとんどなくて、37ページの14行目に膀胱の移行上皮化形成、これを雄ラットだけとしたのですが、先ほど事務局から説明があったように、28ページのラットの吸入試験を見ますと、雌でもやはり膀胱に移行上皮化形成が確かに認められますので、雄に限らずという考え方もできると思うのですが、長野先生、お願いします。

○長野専門委員

この吸入試験の1,000 mg/m<sup>3</sup>とありますね。呼吸量は、ラットの場合、6時間ですとパー・キロ当たり0.2 m<sup>3</sup>なのです。そうすると、1,000 mgというのは、/m<sup>3</sup>ですと全量が肺の中に入って吸収された場合で200 mg/kg程度なのです。経口投与ですと、出ているのはもっと1桁上の用量なのです。ですから、この吸入試験の1,000 mg/m<sup>3</sup>での膀胱の移行上皮過形成というのは、何かおかしいなという印象です。

○西川座長

おかしいというのは所見そのものが。

○長野専門委員

そうです。

○西川座長

とはいえ、そういう所見があったという報告になっていたのですね。

ほかに御意見は。

吉田先生、お願いします。

○吉田委員

部会で判断された雄でよろしいのではないのでしょうか。これは餌を経由してということでございますので、いかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ただいまの点については修正なしということにしたいと思います。

どうぞ。

○林専門委員

これも専門外のところなのですけれども、この2年間発がん性試験の膀胱の所見ですけれども、確かに出ていることは出ているのですが、ものすごい高用量のところでは1点だけぽつんと出ているようなデータですね。だから、確かに出ているのは出ているので、ハザード評価ならこれでいいとは思いますが、今のガイドラインの高用量を超えているようなところでの一点だけの所見というものを、ここはもうこれで何も私は言うことはないのですけれども、今後、食品安全委員会として、どのようにこれを考えていき、ど



のように表記していくのかというのは、少し考える必要があるのではないかと思います。

○西川座長

ただいまの御意見は、31ページの表31のことでしょうか。

○林専門委員

そうですね。

○西川座長

この膀胱の上皮の過形成というのは、膀胱結石もあるし、その下の用量で膀胱の炎症もあるのです。したがって、関連があるということで、総合的に主な毒性として記載したと理解しています。

○林専門委員

表33と32を眺めていて、そのような印象を非常に受けたものなので、1つの課題として考えていただければ幸いです。

○西川座長

ありがとうございます。

確かに、他の関連する病変がなくて1つだけぽっこりあるようなものは、やはり気をつけて決めていかないといけないと思うのですが、この場合は関連する病変がありますので、そのように扱わせていただきたいと思います。

何かほかに全体を通してございましたら、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て、ホセチルのADIにつきましては、ラットを用いた2年間発がん性試験の無毒性量である88 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.88 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量は、カットオフ値である500 mg/kg体重以上であったことから、設定は必要なしということにしたいと思います。これを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

評価書を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、続きまして、農薬レピメクチンについて説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料4に基づき、説明させていただきます。

レピメクチンですけれども、まず、経緯です。4ページをお願いいたします。適用拡大に関連いたしまして、2015年8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。10月に評価第二部会で御審議いただいたものです。今回、第4版

の御審議をいただいたもので、作物残留試験成績が追加されました。

10ページをお願いいたします。構造は、16行目の構造式のとおりでございます。16員環マクロライド骨格を有する殺虫剤で、昆虫等の神経系の塩素イオンチャンネルに作用することで殺虫作用を示すと考えられているものでございます。

本剤につきましても、重版ですので、追加された試験、急性参照用量の設定とコメントいただいた部分について、主に説明させていただきます。

まず、12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についてです。

表2ですけれども、網かけの部分につきまして、13ページの上のほうになりますが、永田先生からコメントいただいております。薬物動態学的パラメータがあるので、血中濃度推移の値をここには書かなくていいのではないかというコメントをいただきました。

この点につきましては、部会のほうでも同じような御意見をいただいたのですが、今回、重版で審議済みのところであって、前版までの評価で記載されていたので、わざわざ削除しないというような判断をされた経緯はございます。御確認いただければと思います。

続きまして、22ページをお願いいたします。代謝物同定・定量の試験でございまして、22ページの上のほうに表10について、永田先生から、雌雄どちらのデータかわからないのでということでコメントいただいております。

こちらは、雌雄の値を何々から何々というふうにまとめて記載がされているものでございます。その旨がわかるように、24ページの1行目、表の脚注としてまとめて記載した旨を追記させていただきました。

24ページの18行目からのボックス内の永田先生のコメントについても同様に、25ページの1行目、脚注で説明を入れさせていただきました。

27ページの胆汁中排泄試験のところでございます。9行目から11行目の網かけの部分につきまして、ケージに固定して実験がされたので、摂餌量と糞の排泄量自体が少なく、糞中への放射能排泄が少なくなったという部分に網かけをしていただいております。実験データとしてあまり意味がないと思いますので、参考資料としてはいかがでしょうかというコメントをいただいております。

この点につきましては、今回、部会でも御議論いただきまして、理由としてはこのとおりで、固定していたため摂餌量が減って、このものは胆汁中から脂質でミセル化して排泄されるので、摂餌量が減ったことに伴って、胆汁を介した糞中への排泄率が減ったのではないかという確認をしていただいた上で、このとおりの記載を残していただいたものでございます。

関連いたしまして、13ページの2行目からの吸収率の算出に、この値も利用できる情報を最大限使っていただきまして、算出に利用していただいていることでもありますので、できればこのままの評価資料とさせていただきたいと思ったのですが、御確認をいただければと思います。

29ページの12行目、永田先生から、やはり雌雄どちらのデータかというコメントをいただきまして、30ページの1行目のところで説明を追記しております。

36ページの19行目をお願いします。こちらは、分解物と記載すべきところ、代謝物との記載のままとなっております、御修正をいただきました。申しわけございませんでした。

40ページ、作物残留試験成績でございます。今回、試験成績が追加されまして、こちらの記載についても御確認をいただいたものでございます。推定摂取量につきましても、再度修正されたものでございます。

41ページから毒性になりまして、まず一般薬理試験ですけれども、経口で実施された試験がありまして、ラットの一般状態、600 mg/kg体重で影響が出ておりまして、こちらを根拠に急性参照用量が設定されております。

急性経口毒性につきましては、42ページの表28のとおりで、1,000未満といったLD<sub>50</sub>が認められております。また、1,000未満、889 mg/kg体重以上で死亡例といった結果も得られております。

反復投与の試験からは、急性参照用量のエンドポイントとなるような影響については選ばれておりません。

食品健康影響評価をお願いいたします。56ページになります。

まず、暴露評価対象物質ですけれども、28行目からのパラグラフに記載がございましたが、前版までと同じ、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をレピメクチンというふうに、変更なく御判断いただいております。

ADIにつきましては、57ページにございますとおり、ラットの発がん性試験の2.02を根拠に0.02と、これも前版までの判断と同じものとなっております。

急性参照用量につきましては、ラットの一般薬理試験の無毒性量200 mg/kg体重を100で除した2 mg/kg体重となっております、60ページに単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等をおまとめいただいておりますが、この中で200 mg/kg体重、一番小さな値ということで、こちらを根拠に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。

まずは12ページのラットの試験で、表2の網かけの部分ですが、この部分は、実際の薬物動態学的パラメータがあるので必要ないのではないかと永田先生の御意見がありました。部会でも同様の質問があったようですが、それを踏まえて、これを残すということにしたようなので、こういう場合はやはり部会の御意見を尊重したいと思っております、よろしいですか。

○永田専門委員

部会でそういう議論があって、残すという話であれば、私も尊重いたしますけれども、私の個人的な意見としては、これは必要ないと思っております。それは、2～3年前から、可能な

限り動態学的パラメータを記載して整理するという話もありますし、今までの一応のフォーマットといえますか、書きぶりもそれに従っていますから、今後、もし出てくれば、そのへんも考慮して検討していただきたいと思います。

それから、168時間の血漿中の値も後のほうの表3とかに残留が出てきますので、これを見ればわかりますので、そういう意味でも、私の意見としては要らないというコメントです。

○西川座長

ありがとうございます。

一応、網かけ部分は残すということで、できれば今後の参考にしていただきたいという永田先生の御意見でした。

あとは、21ページからの各試験で表10です。雌雄どちらかが不明であるので明確にできないかということでしたが、雌雄の値が幅で記載されているので、その旨を表の脚注に追記したということです。同じようなコメントが幾つかありまして、同様の対応をしたいという事務局の御提案があったのですが、永田先生、いかがですか。

○永田専門委員

事務局のコメントどおり、私は期待していましたので、ちゃんとその期待どおり修正されていて、結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、27ページ、9行目から11行目までの網かけの部分で、永田先生から、実験データとしてはあまり意味がないのではという御意見だったのですが、この部分も部会で議論いただいた上でこの記載を残したということと、吸収率の算出にも使用しているということなので、できればそのまま残したいという事務局案だったのですが、永田先生、いかがですか。

○永田専門委員

これも実は事務局の答えが、それを期待してしまして、13ページに吸収率があるというのははっきりおっしゃっていただきましたので、ここを採用するには、今のデータはやはり削れないというのは理解できます。

ただ、コメントとしては、概算値が30~50%程度だったというより、50%以上という表記のほうが私としてはいいのかなと思いましたがけれども、これは、部会でそう言うのであれば、尊重いたします。

○西川座長

議事録には残りますので、一応そのままということに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。

あとは、36ページ、植物代謝のほうですが、19行目に代謝物ではなくて分解物であるという御指摘が上路先生、與語先生から出ておりまして、そのように修正されているかと思

います。ありがとうございました。

ほかには特になかったかと思いますが、何か忘れていることがあるかもしれませんので、ありましたら、お願いいたします。

ないようですね。そうしましたら、本日の審議を踏まえまして、レピメクチンのADIにつきましては変更なしとし、ARfDにつきましては、ラットを用いた一般薬理試験の無毒性量である200 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した2 mg/kg体重と設定することで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

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）を整えまして、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

事務局から、続けてお願いいたします。プロチオコナゾールについてです。

○横山課長補佐

今日もおわびばかりなのですが、またおわびをさせていただきます。

資料7のプロチオコナゾールの評価書（案）をお願いいたします。こちらは抜粋したものでございます。実は、前回の幹事会后に、記載が十分でない部分が見つかりまして、座長と座長代理に相談させていただいて、一部修正させていただいたというものでございまして、その御報告でございまして、その御報告でございまして。

60ページの食品健康影響評価の部分をお願いできればと思います。具体的に修正させていただいたのは、32行目から33行目の下線の引いてある部分でございまして、認められた所見は母動物に重篤な影響がみられない用量での胎児における骨格異常等であったことからという文章ですけれども、「重篤な」という部分を追記させていただきました。

理由は、こちら、妊婦または妊娠している可能性のある女性のポピュレーションを一般と分けた理由として、胎児の所見をとったからというところを書きたかった部分なのですが、「母動物に影響がみられない用量で」という記載とされておりまして。ところが、54ページの17行目からの⑥のウサギの代謝物の試験について、胎児で影響が認められたのが10 mg/kg体重/日なのでございますけれども、25行目から26行目にあるとおり、この用量では実際は母動物に肝臓の病理の変化がございまして、厳密には正確な表記となっていなかったというものでございます。

こちらの病理の所見の重篤度などを確認しましたところ、スコアがついておりまして、軽微な変化であるという点が確認できましたので、60ページのように、重篤な影響ではないという記載に修正させていただいたものでございます。

大変申しわけございませんでした。御確認いただければと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

ないようですので、続けてください。

○堀部課長補佐

それでは、振り分けでございます。資料5を御覧ください。

このところずっと重版が続いていたのですが、久しぶりに新規の剤について御審議いただくチャンスができましたので、振り分けについて御報告させていただきます。どたばたで恐縮だったのですけれども、昨日御相談さしあげまして、全て確定しております。

まず、クレトジムでございますが、こちらは評価第三部会、ニテンピラムは評価第四部会、プロフェノホスは評価第一部会での御審議となっております。どうぞよろしく願いいたします。

続けていいですか。

○西川座長

続けてください。

○堀部課長補佐

続けて、資料6に参ります。

幹事会でございますので、前回以降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、パブリックコメントでございますけれども、11月10日、第583回食品安全委員会におきまして、1. にございます7剤について、国民からの意見・情報の募集手続に入らせていただきました。

また、下にございますように、同じ日ですけれども、リスク管理機関に対しては4剤の評価結果を答申しております。

この資料は以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

○堀部課長補佐

続けて、日程のみでございますが、よろしいでしょうか。

次回日程を御案内申し上げます。

次回の幹事会でございますが、12月16日水曜日の開催予定でございます。

各部会でございますが、評価第一部会は12月9日水曜日、評価第二部会は11月26日木曜日、評価第三部会は12月21日月曜日、評価第四部会は1月20日水曜日にそれぞれ予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○西川座長

そのほかは何かございますか。

ないようでしたら、本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして、第129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。