

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第139回会合議事録

1. 日時 平成28年8月26日（金） 13:59～17:01

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（イソフェタミド、オキシテトラサイクリン、シクラニリプロール、フェナザキン、フルトラニル）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、浅野専門委員、小野専門委員、三枝専門委員、代田専門委員、清家専門委員、中島専門委員、長野専門委員、林専門委員、與語専門委員

(専門参考人)

上路専門参考人、松本専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、橘評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、瀆砂専門官、小牟田専門職、高嶺専門職、諧係長、小田島係員、磯技術参与、河野技術参与、清水技術参与、進藤技術参与

5. 配布資料

資料1 イソフェタミド農薬評価書（案）

資料2 オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリン動物用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書（案）

資料3 シクラニリプロール農薬評価書（案）

資料4 フェナザキン農薬評価書（案）

資料5 フルトラニル農薬評価書（案）

資料6 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（案）

資料7 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成28年4月農薬専門調査会決定）

資料8 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

それでは、定刻でございますので、ただ今から第139回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

また急に暑くなりまして、先生方には、お暑い中、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、当然ながらクールビズの期間中でございますので、御理解、御協力をどうぞよろしくお願いいたします。

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11名の先生方、専門参考人2名の先生方に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

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。議事次第、本日の座席表、幹事会の先生方の名簿、

資料1 イソフェタミド農薬評価書（案）、

資料2 動物用医薬品、飼料添加物及び農薬評価書（案）、表紙といたしましては、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン及びテトラサイクリンの第3版となっております。今回の審議対象はオキシテトラサイクリンとなっております。

資料3 シクラニリプロール農薬評価書（案）、

資料4 フェナザキン農薬評価書（案）、

資料5 フルトラニル農薬評価書（第2版）（案）、

資料6 農薬の食品健康影響評価における肝肥大の取扱いについて（案）ということで、肝肥大のガイダンスの案でございます。

資料7 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制、本日、振り分けはございませんので、御参考までに添付させていただいております。

資料8 食品安全委員会での審議等の状況、片面1枚のもの。

机上配布資料が2種類ございます。代田先生からコメントをいただいたものが、申しわけありませんが、評価書内に反映することができませんでしたので、机上配布資料1とい

たしまして、イソフェタミドの生殖発生毒性部分。

机上配布資料2といたしまして、オキシテトラサイクリンの生殖発生毒性試験の部分それぞれ代田先生のコメントを入れた形で配布させていただいております。

これらの資料でございますが、机上配布資料を除きまして、近日中にホームページ上に掲載される予定でございます。

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、途中でも事務局までお申しつけください。

また、通例でございますが、抄録の関係はタブレットのほうにも収載させていただいております。必要がございましたら、御覧いただければと思っております。

以上でございます。

○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（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

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先生はいらっしゃいません。

○西川座長

提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、農薬イソフェタ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をお願いいたします。まず経緯でございますが、資料1の3ページをお願いいたします。この剤につきましては、新規の登録申請に関連いたしまして、2015年1月に厚生労働大臣から評価について要請のあったものでございます。2015年3月の評価第二部会、これは以前の評価第二部会です。2016年8月に評価第一部会で御審議いただいたものでございます。

7ページ、このものの構造は7ページの下の方の6ポツを御覧いただければと思います。フェナシルアミド系殺菌剤で、ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱ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。

9ページ、ラットの血中濃度推移でございます。高用量では体内の移行が低下しているというような結果が示されております。

10ページ、吸収率は少なくとも97.7%と算出されております。分布につきましては、10ページの表2のとおりですけれども、 T_{max} 付近で肝臓で高いというようなデータが得られております。

12ページ、代謝でございますが、尿中の主要代謝物としましては、B、C、E。13ページに記載がございますが、糞中では代謝物B、Cのほか、F、Kなどが認められております。

14ページの中ほどに永田先生からコメントをいただいております。13ページの表3の下のほうの網かけ部分、代謝物BとEがあるのですけれども、この値はもう一方のほうの標識体、フェニル基の標識体の試験結果の尿中の値と大きく異なっていますが、部会でどのような議論がされたのでしょうかというコメントをいただきました。

評価部会では、標識体が違うことにより、検出された尿中代謝物が異なるという点について着目して議論が行われました。結論といたしましては、評価部会では、これらの差は質的な差というよりも、群間の変動の範囲内と結論されたものです。部会での議論を下のほうに少し説明を加えておりますが、チオフェン環の標識体投与群では肝臓で生成した尿中主要代謝物のBとCの大部分が速やかに胆汁排泄されて消失したのに対して、フェニル基のほうの標識体投与群では胆汁排泄し切れなかった。これらの代謝物が尿中排泄されたことによって、標識体間の尿中排泄量に差が見られたのではないかというような考察もされましたが、結論としては変動の範囲内とされたものでございます。御確認をいただければと思います。

14ページの4行目から胆汁中代謝物の結果がございまして、胆汁中では代謝物C及びGが主に認められた代謝物となっております。

15ページ、中島先生から御質問をいただいております。代謝物GとFに関してです。代謝物Gは胆汁に認められ、糞では出ない。一方で、代謝物Fは糞中では認められるが胆汁中では認められないということで、これらの化合物の違いが水酸基のチオフェン環での位置の違いのみなので、きちんと位置が特定できるような解析がされていたのかという点。これに関して部会でどういった議論があったのかというような御質問をいただきました。

これにつきまして、事務局のほうで事前に御説明をしております。代謝物についてはクロマトグラフィーまたはLC/MSを用いて同定されているということ。水酸基の位置の違いですね。こちらは意識した上での検討がされているということが報告書で確認できたということをもっと御説明させていただきました。また、部会ではGをとりたててというところでの議論はなされなかったということも御説明させていただいたところです。中島先生から、これに対しまして若干疑問は残るけれども、結構ですと御意見をいただいております。

15ページの4行目、胆汁中の代謝物です。B、F、Hが認められております。

16ページ、排泄になります。排泄パターンに標識体による違いは認められなかったという事で、結果は16ページの下の方から17ページの表6でまとめられております。

17ページの9行目から胆汁中排泄の結果でございます。80%TAR以上が胆汁中に排泄されたという結果でございます。したがって、投与放射能は主に胆汁を介して糞中や排泄されると考えられたとおまとめいただいております。

18ページの12行目「再吸収されたと考えられた」と記載を整備いただいております。すみませんでした。

18ページの17行目からヤギの試験になります。結果は19ページでございます。組織乳汁中の主要代謝物といたしましては、主要成分としましては未変化のイソフェタミドなのですが、代謝物Cがわずかに認められたという結果でございます。

20ページの3行目からニワトリの試験です。こちらも結果は表にまとまっておりますけれども、主要代謝物はB及びCが認められたというものでございます。

21ページ、植物体内運命試験でございます。レタス、ぶどう、いんげんまめで試験が実施されております。10%TRRを超えて認められた代謝物といたしましてはDがございました。代謝物Dはラットでは認められないものでございますが、ラットで代謝物Bというのが認められておまして、代謝物DはBのグルコース抱合体ということで、それを考慮して食品健康影響評価のほうで暴露評価対象物質にしないと説明をいただいているものでございます。

環境や水中についてはコメントをいただいております。

29ページ、作物残留試験でございます。国内と海外で実施されておまして、イソフェタミドと代謝物Dを分析対象として試験がされております。国内の最大残留値ですけれども、サラダ菜の13.0 mg/kg、代謝物Dにつきましては、ぶどう果実の0.29 mg/kgという結果です。

海外での最大残留値は、いちご果実の3.05 mg/kg、代謝物Dにつきましては、いちご果実の0.028 mg/kgという結果でございます。

30ページの上のほうに推定摂取量が計算されております。

30ページの11行目から一般薬理試験でございます。結果は表31のとおりですけれども、経口投与で試験が実施されておりますが、2,000 mg/kgの投与でも影響なしというような結果が得られております。

31ページ、表32に原体の結果がございまして、LD₅₀は2,000超という結果です。表33は代謝物Dの結果で、LD₅₀は2,000超で、この用量では沈静などの影響が出ているというものでございます。

31ページの17行目から急性神経毒性試験でございます。最高投与量2,000 mg/kgでも影響がございませんでした。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。

32ページの5行目から反復投与の結果でございます。イソフェタミド投与による主な毒性といたしましては、肝臓の肝細胞肥大ですとか、甲状腺のろ胞上皮細胞肥大などが認め

られております。

少しおめぐりいただいて、34ページに亜急性神経毒性試験が5行目からございます。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。

34ページの26行目から1年間の慢性毒性試験がございます。35ページの3～6行目の網かけの部分があります。こちらは雄の全ての投与群で甲状腺の重量の増加傾向が認められたが、30～500 ppm群における変化は同系統のラットに自然発生する甲状腺ろ胞上皮細胞水腫性変性が原因であることから、こちらの用量については検体投与による影響ではないと考えられたとまとめていただいております。

この点につきまして、ボックスが下のほうにございますが、西川先生から、念のため、甲状腺重量の用量相関性と水腫性変性の発生頻度について情報をとということで、【事務局より】にございますとおり、数字等をお示しさせていただきました。こちらは肝重量を測定されている動物10匹ですけれども、これが甲状腺全てというところです。コントロール群を100にした場合の重量をまとめておまして、この場合に30 ppm、500 ppm、5,000 ppmで有意差があるという結果なのですけれども、水腫性変性、30、100、500で1例、1例、2例、最高用量では0例という結果なのですが、こちらの個体を抜いて再集計をした場合では、有意差があるのは5,000 ppmだけという結果がありまして、このような結果を確認していただいて、3～6行目のような判断をしていただいている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。

36ページ、一番上の(2)1年間慢性毒性試験(イヌ)がございまして、こちらがADIの設定根拠となった試験でございます。

15行目からはラットの発がん性試験がございまして、発がん性は認められなかったという結果です。

おめぐりいただきまして、マウスにつきまして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。

37ページの22行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、2世代繁殖試験につきまして、机上配布資料1を御覧いただければと思います。代田先生からコメントをいただきまして、コメントの内容ですけれども、10,000 ppm投与群のF₁児動物雌において膈開口日遅延が認められたが、哺育期の体重増加抑制による発育遅延の影響と考察されています。それを証明する実験が行われているのでしょうかという点。もう一つが、膈開口の時期は必ずしも体重増加に依存しているわけではないので、ここは10,000 ppm投与群のF₁児動物雌において膈開口遅延が認められたとして、表50の児動物のところに膈開口の遅延を所見として追記してはどうでしょうかというコメントをいただきました。

こちらは部会での審議の状況なのですけれども、10,000 ppm投与群のF₁児動物の雌で認めた膈開口遅延なのですけれども、哺育期間21日が終わった時点で胎児の体重ですね。この一番高用量のものについては体重の低下が認められておまして、膈開口日での体重に

ついてはいずれの投与群においても対照群と変わらない結果であったことから、体重増加抑制による発育遅延の影響ということで毒性所見の表には入れないということで判断をされたものでございます。御確認をいただければと思います。この試験ですけれども、繁殖能に対する影響は認められなかったと結論をしていただいております。

39ページ、先ほどの2世代繁殖試験で失指や合指というような外表奇形が認められたということで、その遺伝的変異の関与の検討というのが実施されておりました、結論といたしまして、これらの奇形ですけれども、常染色体上の単一劣性遺伝子によるものであり、検体投与の影響ではないと考えられたと結論されております。

40ページ、ラットとウサギの発生毒性試験がありまして、いずれも催奇形性は認められなかったという結果でございます。

13行目からのウサギの発生毒性試験ですけれども、こちらが急性参照用量の設定根拠としていただいた試験で、母動物における体重減少、摂餌量減少が投与初期から起きているということで御判断をいただいたものでございます。

23行目から遺伝毒性試験で、結果は表53のとおり、全て陰性の結果で、イソフェタミドに遺伝毒性はないと御判断をいただいております。

41ページ、6行目に表がございまして、代謝物DについてAmes試験が実施されておりました、陰性という結果でございました。

9行目からその他の試験がございまして、肝細胞肥大などが認められたことから肝臓及び甲状腺への影響試験が実施されておりました、結果は42ページを御覧いただければと思うのですが、UDPGT活性の亢進により、T₄の血中濃度が減少し、TSH分泌が増加して甲状腺ろ胞細胞肥大を起こすことが示唆されたと結論をされております。

表56と表57につきまして、中島先生からコメントをいただいております、Dunnett検定のP値の表記ですけれども、不等号にイコールがついているのですが、不等号だけの「<」だけではないですかということで御質問を受けました。報告書を確認したのですけれども、いずれもこの表記のとおりとなっております、評価書は今のところ、このような記載のままとさせていただきます。御確認をいただければと思います。

42ページの22行目から28日間の免疫毒性試験がございまして、結果は43ページのとおり、本試験の条件下では免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

44ページの食品健康影響評価を御覧いただければと思います。暴露評価対象物質ですけれども、24～27行目に記載がありますとおり、代謝物Dについて御検討をいただきまして、その結果、代謝物Dは代謝物Bの抱合体ですけれども、Bがラットでも認められるということで、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、西川先生から下のほうのボックスに質問がございまして、ADIとARfDにつきまして、EFSAと同じ試験が根拠になっているけれども、数字が違うということについて、念のためにどういう理由ですかと御質問をいただいております。

46ページのボックスにございまして、ADIについてですけれども、イヌの1年慢性

毒性試験での雌の体重増加抑制がEFSAでの設定根拠になっているのですが、評価部会のほうでは対照群における体重増加量が背景値を逸脱して大きかったことによる偶発的変化として判断され、検体投与の影響でないと判断されたので、用量が違うという結果になりました。また、急性参照用量につきましては、ウサギの発生毒性試験の胎児において認められた骨格変異につきまして、EFSAでは影響とされたものについて、評価部会の御議論では腹当たりの出現頻度も考慮して御議論をいただいた結果、検体投与の影響でないと判断されたことによる違いとなりました。御確認をいただければと思います。

56ページの表の脚注の部分ですけれども、水和剤とありましたが、確認の上、フロアブルと修正させていただきました。

45ページにもう一度お戻りいただきまして、ADIにつきましては、イヌの1年間の慢性毒性試験の無毒性量5.34 mg/kg体重/日を100で除した0.053 mg/kg体重/日と設定していただきました。

急性参照用量につきましては、ウサギの発生毒性試験の無毒性量300 mg/kg体重/日を100で除した3 mg/kg体重と設定いただいたものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

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。

14ページに永田先生から質問が出ておまして、これは13ページの表に係ることですが、標識体の違うもので尿中の値が大きく異なることについて議論があったかどうかという質問ですが、事務局から実際に議論があつて、その議論の結果、このような記載になったということです。これを永田先生にお認めいただければよいことなのですが、永田先生から事務局の回答について何かありましたでしょうか。

○横山課長補佐

今のところ、まだお返事はいただいておりません。

○西川座長

御納得いただくしかないと思えますけれども、念のため御確認していただければと思います。この点について、中島先生は何かございますか。

○中島専門委員

永田先生のコメントと私のコメントとあわせて、この胆汁排泄、糞中排泄、尿中排泄のあたりでデータに整合性はないところが気になるところです。部会で議論されて、その変動の範囲内だという回答があつたとなれば、そうですねと言うしかないです。

○西川座長

やむを得ないということですね。ありがとうございます。

それから、15ページに中島先生のコメントがあつて、代謝物Gは胆汁中に認められて糞中で検出されない。一方、Fのほうは糞中で認められ、胆汁に認められないということに

ついて、水酸基の位置の違いによる可能性がないかということで、それを特定する解析がなされたかどうかについて、事務局から一応回答はあり、それを踏まえて、中島先生から不思議な気持ちは残るけれども結構ですという回答が出ております。中島先生、何か補足説明はありますか。

○中島専門委員

この剤はほかにも代謝物が幾つか出ていまして、ほかの代謝物も同じ位置に水酸基がついているものは、位置を特定できていなかったのです。FとGだけ位置が特定できていたので、これが本当にちゃんとできているのかを確認させていただきました。リテンションタイムとm/zで同定できているということでしたので、そこは納得しました。Gが胆汁にあるのに糞中に出ないことについては、腸内細菌で水酸基が外れる反応が進むこともあることを考えれば、GからFに変わったと思ってもいいのかなとも思ったり、あとは腸肝循環する剤のようですので、Gが腸肝循環したと考えれば、水酸基がないFのほうも腸肝循環するだろうと思ったのですが、Fは糞中にも出ていて、そのあたりでもまだ疑問は残りますが、しようがないかなと思います。

○西川座長

疑問は残るけれども、仕方がないという御意見です。御了解をいただいたものと認識しております。ありがとうございました。

次は少し飛んで35ページでしょうか。ラットの1年間の慢性毒性試験ですが、この甲状腺の重量増加、その原因が一部、自然発生するろ胞上皮の水腫性変性による可能性があることから、どこまで毒性ととるかについて、35ページの3～6行目に記載があります。実際にここを書かれてもデータを見ないと納得できないところがあったので、コメントをさせていただきました。

事務局から説明があったように、この自然発生するラットを除けば、最高用量の5,000 ppm群だけの甲状腺の重量増加をとるとということには問題はないかと思えます。これはWistar Hannoverという甲状腺に病変の来るラットを用いたということがありますので、やむを得ないかなと思います。これについて何か御意見がございましたら、お願いします。よろしいですね。

では、次に行きます。次が38ページの4行目と5行目について、これは先ほど事務局から説明していただいた机上配布資料1に関する代田先生からのコメントに関するものです。事務局から説明していただいたとおりですけれども、10,000 ppm群のF₁児動物雌における膈開口遅延が哺育期の体重増加抑制による発育遅延の影響であるということについて、どこまでしっかり調べられたのかという御意見だったかと思えます。代田先生、補足説明をお願いします。

○代田専門委員

コメントを出すのが遅くなって申しわけございませんでした。表のほうから削除をされている理由が発育抑制に付随した変化だという理由で削除されているようなのですが、別

に削除しなくてもよろしいのではないかと思ったのがまず1点です。つまり発育抑制だから、発育抑制に伴って起こる生殖発生毒性のエンドポイントはいろいろありまして、そういうものについて全部一括して発育抑制に含めているかという、必ずしもそうではないかなというところが一つあります。

ただ、どのくらいの遅延があるのかというのを伺うのをすっかり忘れていまして、程度を伺わずにおりました。恐らく部会のほうで御検討されたときに、そういったことも含めて発育抑制だろうとお考えになられたのだと思うのですが、もしおわかりでしたら教えていただきたいと思います。

○横山課長補佐

タブレットで抄録を御覧いただければと思います。02のイソフェ抄録（毒性）を開けていただきまして、このファイルはPDFになっているのですが、103/155ページにデータがございます。この表の下のほうにデータがございまして、膣開口につきましては日齢で対照群が30.6日に対して、最高用量群では32.3日というような結果になっております。

○代田専門委員

わかりました。このくらいの程度ですと、発育抑制の可能性も考察をされているかなとは思いますが、実際には膣開口の時期というのは必ずしも体重増加には依存していないというのが実験的にも証明されていますので、部会のほうでは十分に御検討をいただいたと思うのですが、そういうところについては注意をしていただくといいかなと思います。今回は了承いたします。

○西川座長

もとの記載のままでよいということでしょうか。

○代田専門委員

私の意見としては、発育抑制に含まれるものは全て無視していいのかと。要するに、発育抑制という書き方で統一してしまっているのかどうかということ。ただ、部会のほうでそういう御議論をされたということであれば、十分に吟味をされた上で、そういう形になったのではないかと思います。

○西川座長

原則、部会の判断を尊重するというやり方をしておりますので、そのようにしたいと思えます。したがって、38ページの4～5行目については一応この文章のまましたいと思います。どうもありがとうございます。

あとは42ページですね。これはその他の試験における表56と表57の脚注の表記について、検定の結果について、Pと0.05の間にイコールが入っているのは間違いではないかという中島先生の御指摘がありました。確かにこれは実際にはイコールを入れない表記のほうが普通かと思いますが、事務局の説明では、報告書にはイコールがあったので、そのまま書いたということになります。これについては御意見をお願いいたします。

浅野先生、御意見を申し上げます。

○浅野専門委員

部会の審議のときには、ここは話が一切出なかったところなのですけれども、統計の記載方法として有意差検定の表記の仕方ということで、イコールをつけないということが一般的であるというのは皆さんが思っていることだと思いますので、それに合わせるというのであれば、それでよろしいのではないかと思います。

○西川座長

他の評価書でもイコールをつけたということはほとんどなかったかと思いますが、ここはイコールのない表記にしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。では、そのようにしたいと思います。どうぞ。

○納屋座長代理

その取り扱いは正しいのだと思うのですが、念のために親委員会までの間に申請者に確かめていただいて、イコールはついていないのが正しいということを事務局から確認していただければと思いますけれども、だめですか。

○西川座長

だめですか。

○横山課長補佐

喜んで確認させていただきますが、その場合に、間違えていないですという答えが来たときにどうしようかなと、今、考えていたのですけれども、その場合は座長に御相談ですか。

○西川座長

表記の問題だけですから、座長一任で結構だと思います。

○横山課長補佐

では、そのようにさせていただきます。ありがとうございます。

○西川座長

お願いします。

次が45ページからですが、これは単純な疑問で、ADIとARfDの設定根拠となる試験がEFSAと全く同じであるにもかかわらず、結論としての数値が違うことについて、何か部会とEFSAでの判断に違いがあったのかを確認したかったがためにコメントをしたのですが、判断に違いがあったということが明確に事務局から説明いただけましたので、これはこれで、これ以上は追及することはないかと思います。

あと1点、56ページの表の脚注に與語先生から修正案が出ております。ありがとうございました。

これで一とおりのコメントをいただいた点については議論が終了したかと思いますが、何かそれ以外にございましたら、お願いいたします。

山添先生、どうぞ。

○山添委員

中島先生の疑問のことですが、中島先生はおっしゃらなかったのですが、2つの4位と5位の水酸化体の代謝物の質量は同じはずですよ。LC/MSで分子量が同じで分離をしたというのはあり得ない話です。

○中島専門委員

保持時間が違っていたので。

○山添委員

保持時間だけの問題ですよ。分子量のこの説明は合っていませんよね。

○中島専門委員

はい。保持時間です。

○山添委員

それで疑問に思われたわけですよ。分離しているかどうかのデータもないわけですよ。

○中島専門委員

保持時間が違う。

○山添委員

それとクロマトグラフィーが標準品でちゃんと同定をされているのかどうかは。

○横山課長補佐

標準品を使っていたので。

○山添委員

それで5位と4位で分離しているわけですよ。

○横山課長補佐

そうです。

○山添委員

極めて不思議だけれどもね。中島先生のために申し上げておきました。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、そのほかにないようですので、本日の審議を踏まえまして、イソフェタミドの一日摂取許容量（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5.34 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.053 mg/kg体重/日、急性参照用量（ARfD）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である300 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した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す。

以上で本剤の審議は終了しましたが、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、先ほど申請者に確認という御指示をいただいた部分については確認の上、問

題がないようでしたら、そのまま食品安全委員会のほうに進めさせていただきたいと思えます。ありがとうございました。

○西川座長

それでは、次に移ります。農薬オキシテトラサイクリン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2をお願いいたします。この剤は動物用医薬品、飼料添加物及び農薬ということで評価されている剤で、今回は第3版の審議をいただいたものです。

経緯につきましては6ページをお願いいたします。今回は第3版の審議ということで、適用拡大に関連いたしまして、2016年5月に厚生労働大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価がございまして、2016年6月に評価第一部会で御審議をいただいたものでございます。

13ページ、このものですがけれども、今回、オキシテトラサイクリンというものについて評価いただいたものでございます。評価書といたしましては、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリンとしてまとめて評価がなされておりまして、このうちのオキシテトラサイクリンのみ農薬としての用途があるというものでございます。

構造式は14ページのとおりとなっております。テトラサイクリン系の広域スペクトラム抗生物質でございます。

この剤ですがけれども、このような動物用医薬品、飼料添加物としても使われておりますことから、2012年にまず肥料・飼料専門調査会のほうで審議いただいて、その後、農薬のほうにリレーをいただいたものでございます。重版ということもありますので、コメントをいただいた部分と、あとは急性参照用量を今回設定いただいておりますので、その点を中心に説明させていただきます。

15ページ、中島先生からコメントをいただいております。薬物動態試験に関するものです。全体的に血中という記載が気になりましたということで、一般的に血中濃度と言えば、血漿中または血清中と明記しているようなところがあるのに血中としている部分もあって、実際のどこの部分が分析なりの対象となったのかがわからないという点についてコメントをいただきました。

こちらですがけれども、先ほど御説明をさせていただいたとおり、初版のときに肥料・飼料専門調査会のほうで審議をいただいたもので、その調査会では主にこの剤につきまして、海外評価書を原著といたしまして審議いただいて、その海外評価書の記載に沿って整理をいただいたもので、少し情報に限界があるというようなものでございます。

例えば、全体的に確認をしたのですけれども、次のページの静脈内投与試験に出てくる採血というところは、例えばBlood sampleというような記載があって、血液ということしかわからない場合には採血と書いたりとか、そういうふうにおまとめいただいているものとなりまして、その点はこれ以上の情報がわからないということで御説明をさせていただ

きます。ほかのページにも何か所か同じようなところがあるのですけれども、全体的に同様でございました。

19ページ、こちらの中島先生からコメントをいただきまして、10行目に組織中の濃度というような記載があるのですが、えびの組織とはどこでしょうかということで御質問をいただいております。こちら原著を確認しましたところ、tissueという記載で、それに沿って組織中と記載がされたものでございました。同じようなえびの試験でほかのページにもあって、そちらには筋肉と書いてあるようなものもあるのですが、それはもとの資料に筋肉とあったので筋肉とされているというような、もとの資料に沿った記載をしていただいているものということで御説明をさせていただきたいと思っております。

20ページの14行目からのとらふぐの試験ですけれども、おめくりいただきまして、この上のほうにある表中にN.C.という記載があつて、計算せずということで記載があります。こちらについては中島先生から、測定せずなのか、測定しているけれども計算していないという意味がわからないということで、通常は余り農薬の評価書では使わない記載ということで御指摘をいただいたのですけれども、こちらももとの資料に沿って初版のときに記載をいただいているというものですので、この記載についても今回は触るのが難しいということで御説明させていただければと思います。

24ページ、14行目のb.の投与試験のところ、投与経路は未記載というのがありまして、こちらについて永田先生から投与経路の不明な試験データについては評価できないので、省くか参考資料にしたほうがよいと御意見をいただいております。これも先ほどまでの御説明と同じになるのですけれども、もと資料に情報がなかったということで、初版の審議時には調査会の議論で評価資料と採用されているものですので、こちらについてもその旨を御了承いただければと思うのですが、御確認をいただければと思います。ほかにも同様の御指摘をいただいているものがあるのですけれども、同じような状況でございます。

26ページ、20行目と21行目、中島先生から記載の修正をいただきました。「消化管からの吸収を」ということと、「再吸収されたことより」と少しわかりやすくなるように記載整備をいただきました。ありがとうございました。

次にコメントをいただいた部分ですけれども、53ページをお願いいたします。今回、オキシトラサイクリンの適用拡大ということで、2行目からあります作物残留試験ですけれども、追加のデータがありまして、トマト、ブロッコリー、キャベツの試験が追加されました。最大残留値につきまして、追加データに沿って記載内容が修正になっておりまして、オキシトラサイクリンの最大残留値ですけれども、最大残留値自体はももの果皮の0.12 mg/kgで、可食部においてはトマトの0.10 mg/kgという結果になっております。

56ページをお願いいたします。後ほど少し遺伝毒性の話題になるのですけれども、56ページの10行目ですね。遺伝毒性に関しましては、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと評価されております。

その下の13行目から急性毒性の結果がございまして、今回、急性参照用量を御議論いた

だいたいのですけれども、このもののいわゆる動物を使った毒性試験における経口投与ではLD₅₀は比較的大きな値ですね。表の一番右端にございますが、3,600を超えるような値が出ているというようなものでございます。

次にコメントをいただいている部分ですけれども、70ページをお願いいたします。こちらの下の方の30行目からの生殖発生毒性試験につきまして、机上配布資料を御覧いただければと思います。机上配布資料2のオキシテトラサイクリンという資料で、代田先生から御意見をいただいております。部会で検討されている評価書ですが、同じ種類の生殖発生毒性試験の間で記載の不統一等がありました。もう一度見直していただいて、幹事会で検討することはできないでしょうかという御意見をいただいております。

こちらの表題のつけ方などについてかと思うのですけれども、実は今回の評価第一部会の先生のほうからも表題についてはどういった整理なのかと御質問をいただきまして、農薬のほうと違う整理なのでいただいたのですけれども、恐らくですが、胎児の奇形などについて検討されたものについては発生毒性試験、さらに繁殖成績ですとか生ませた児動物ですね。これについて検討がされているものについては生殖発生毒性試験で、いわゆる繁殖能だけを検討しているものについては生殖毒性試験とまとめていただいているのではないですかと説明して、その際も既に審議済みのところだからということで御納得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。

89ページ、8行目からの2. 毒性学的ADIについてという項目です。この23行目の部分、「したがって、OTC、CTC及びTCは遺伝毒性発がん物質ではないと考えられることから、ADIを設定することが可能であると考えられた」というところについて、非遺伝毒性発がん性物質のようにもとれるということで、この表現は改めたほうがよいのではないですかという御意見をいただきました。これに対して林先生から、本間先生の御意見はごもっともということですが、最終的に誤解を招かないようであれば、重版ものであるということもあり、このままでも受入可能と考えますということは今後は表現に気をつけることでいかがでしょうかという御意見をいただきまして、本間先生からこれを受けて、今後は気をつけるということで問題はありませんと御意見をいただいたものです。

西川先生からは、やはり「生体にとって問題となる遺伝毒性及び発がん性を有しない」などに修正すべきという御意見をいただいているところでございます。扱いについて御議論をいただければと思います。お願いいたします。

90ページ、この剤では毒性学的ADI、いわゆる動物を使った毒性試験ですね。こちらの結果から毒性学的ADIについて検討をし、さらに微生物学的ADIについてということでも、ヒト投与試験などから微生物学的影響について検討をされておまして、これらの結果、微生物学的なADIということで採用されておまして、90ページの30行目からの4ポツですが、ADIにつきましては微生物学的ADIの0.03 mg/kg体重/日を採用するというので、おめぐりいただきまして、オキシテトラサイクリン、クロルテトラサイクリン、テトラサイクリンのグループADIということで設定をいただいております。

91ページの9行目からございますが、今回、急性参照用量の設定について御検討をいただきました。急性参照用量に関しましては、10行目から記載がございますように、OTCの単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響といたしまして、ヒトボランティアの腸内細菌叢での試験ですね。腸内細菌叢に対する影響を確認した試験の値が一番小さいものでしたので、これを根拠とするということで設定いただきました。安全係数につきましては、ADIについて腸内細菌叢への影響に個体差がなかったということで、安全係数は1ということで設定されておりまして、この考え方に基づいて安全係数は適用しないと検討をいただいたものでございます。

13行目の生態学的影響というところにつきまして、西川先生から御意見をいただいております。一般的には環境影響を示す用語ではないですかと御指摘をいただいたものでございます。

これにつきまして、85ページを御覧いただければと思います。85ページにこの根拠となった試験がございます。23行目にありますとおり、生態学的影響について検討されたことございまして、こちらがJECFAの評価書でecological impactについて検討されたというような、もとの文の記載があったということで、このように記載をされておりましたので、91ページにお戻りいただきまして、91ページもそのままの文章を使わせていただいたところでございます。

85ページのほうの記載はEFSAの評価書の記載に沿っているのですが、こちらは修正するのが難しいかと思うのですが、91ページの記載は農薬の評価に当たって記載をいただいた部分ですので、仮に修正するとすれば、91ページのほうでヒトボランティアの腸内細菌叢に対する影響試験というふうに「生態学的」を削除してはどうかと思うのですが、確認をいただければと思います。仮にこの部分を修正するとしましたら、97ページに関連の記載がありますので、こちらも同様に修正かと思っておりますけれども、御検討をいただければと思います。

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、一番最初が15ページの11行目からのボックスに中島先生からサンプルが何かよくわからないことがあるという御質問で、事務局からはできるだけもとの記載に合わせて評価書にも記載をしたということです。したがって、やむを得ないということになってしまいますが、中島先生はいかがでしょう。

○中島専門委員

もとの資料どおりということで仕方がないので、結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

19ページの12行目、中島先生から、えびの試験について、組織中濃度のその組織はどこ

ですかということでしたが、これももとの記載どおり、tissueとありますので、それを組織と置きかえたということです。これもやむを得ないですね。

○中島専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

21ページの4行目からのボックスに中島先生から、N.C.について計算せずとあるけれども、余り用いない記載なので、測定はしたけれども、計算はしていないというような観点から測定せずというのが普通ではないかという御意見でしたが、事務局からは、これは重版で既に審議済みのものであり、原著の記載を踏まえて記載されているので変更は難しいということでしたので、このままにしたいと思います。

24ページの21行目からのボックスに永田先生から、これはこれ以降幾つかの試験についても同じコメントをいただいております。例えば、24ページの14行目について、この試験については投与経路が未記載であるので参考資料にしたほうがよいのではないかと。以下、幾つかあったのですが、これも事務局からの説明にありましたように、これは既に審議済みのものであると、ここで改めて参考資料にするということは難しいということでした。したがって、これも永田先生に御納得いただくしかないかなと思います。

26ページの20～21行目にかけて、中島先生から、見やすいように記載整備をいただいております。ありがとうございます。このとおりに直したいと思います。

次が少し飛びまして、70ページです。これは机上配布資料2にありますように、代田先生からこの生殖発生毒性試験の記載に不統一があるので、この際、統一する方向で見直してはどうかという御意見だったのですが、事務局から説明がありましたように、これも要するに第3版でもう既に審議済みであることもあり、できれば試験の名前を変えるようなことは難しいということだったのですが、代田先生はいかがですか。

○代田専門委員

試験の名前はそれぞれにつけられた、それからガイドラインであるとか評価機関の背景が違うということで仕方がないということはよく理解をしているのですが、この評価書を御覧になった方がいろいろなそういう背景を読んだときにわかるだろうかという疑問が、私はとてもありました。それで、こういう書き方をしたのですけれども、例えば、JECFAのような海外評価書で参照しているものと、いわゆる毒性試験をやっているようなものと、もう少し並べ方を変えて整理をしてもいいのかなと。と言いますのは、発生毒性という評価をして、例えば70ページの①のマウスの試験では、これは発生毒性は見られなかった。JECFAがこうなので、こうだというのですが、②の試験になりますと催奇形性が見られなかったというような評価になっております。

あるいは帝王切開をしたことがわかっているわけですが、①の試験では「妊娠17日に供試した」と34行目に書いてありますし、こちらの②のほうでは6行目に「妊娠17日

に帝王切開し」というようなことで、もう少し整理できるものは、統一できるものはしたほうが、読まれる方にとっては余計なことを探さなくてもいいのではないかというのが私の今回出しました意見です。

ですから、海外評価書のほうで書かれている内容以上のことを書くことはできないにしても、記載として当然、例えば帝王切開したという書き方に統一すれば、わかりやすい。みんなそういうふうと思うだろうし、そういう統一くらいだったら、していただいてもいいのではないかと。それから、試験のほうも少し並べかえをしていただいて、JECFAでやっているようなものと、評価書、抄録でやっているようなものとかかたまっているといいいかなと。でないと、NOAELがついているものついていないものが入れ子のように入っています。要するにこういう問題点がありますという指摘をしている試験もあれば、無毒性量はこれくらいですという試験も入れ子のように入っているので、読みにくいなど。整理をすると、もっとよくなるのになというこで意見を述べさせていただきました。

○西川座長

ありがとうございました。

確におっしゃるとおりだと思うのですが、既に審議済みというところもあって、なかなか直しにくいところがありますので、この版についてはこのような書きぶりにしたいと思っておりますけれども、納屋先生、何かございますか。

○納屋座長代理

農薬専門調査会だけの事情ではなくて、動物用医薬品専門調査会と肥料・飼料等専門調査会の3つがまたがっていますので、それぞれの特有の背景、事情とかがあるでしょうから、農薬のやり方に合わせてよねというのはなかなか難しいのかなというのが眩きです。

○西川座長

ありがとうございました。

よろしいでしょうか。では、次に移りたいと思います。89ページの23行目に「遺伝毒性発がん物質ではないと考えられる」、このことについて、最初に本間先生から、これは誤解を招くので、できれば避けたほうがよいという御意見がありました。それに対して、林先生は、確かに意見はそのとおりだけれども、最終的に誤解を招かないのであれば、このままという対処の方法もあるということです。本間先生はそれでよいということでしたが、遺伝毒性発がん物質でないという表記は、例えば英語にした場合、非遺伝毒性発がん物質かもしれないし、非発がん物質かもしれないという少なからぬ誤解が恐らくあると思います。したがって、ここはこの際、少し明確にしたほうがよいのかなという意見を私からしました。

この点について、とりあえず林先生から御意見をお願いします。

○林専門委員

これは恐らく動物薬での表現だったと思います。だから、あえて私も無視をしていたのですけれども、確かに14行目にOTCは遺伝毒性がないと。21行目には、OTCに発がん性は

ないと考えられたというふうに、今回評価しているこのOTCに関しては両方とも結論が書いてあるということで、OTCに関しては特に混乱することはなかろうと。確かに23行目、24行目は本来ならいらぬです。我々農薬の部会では、この23～24行目の表現はしていません。いつも書いていません。もしここである程度、農薬の評価書的に修正してもいいということであれば、23～24行目を全部削除してしまうというのが一番すっきりはしていると思います。

でも、先ほど言ったように、ほかの動物薬だとか飼料、第3版であるというようなことを考えると、最終的に誤解が起こらないのであれば、このまま残しておくというのが一番簡単なやり方というか、一番当たり障りのないやり方かなと考えた次第です。

○西川座長

ありがとうございます。

厳密に言えば、23～24行は確かに誤解を招く可能性があるので、削除するのが一番適切な対応かと思うのですが、他の専門調査会との関連において単純にそれを削除ということをしていかどうかということなのですが、事務局、何か御意見はありますか。

○堀部課長補佐

回答に苦慮しております。先生方にも御記憶にあると思うのですが、農薬で審議して動薬に送るケースというのもあって、その場合には基本的に送るときに、うちでやったところはできるだけ触らないでねと叫んで送っているという背景もあるので、この場合にはその逆転になります。ここで余り大幅な手を入れてしまうと、これからうちでやったところも、また向こうでがっさりと向こうの流儀で手を入れられて、また返ってきても、うちは困るというようなことが起きるなと思いながら、担当のレベルなのでそういうことを言うてしまうのですが、全体を見ている方々にはもう少しもしかしたら違う御意見があるのかもしれないので、そこは担当対担当の関係で言うと、そのような形でお互いの信義則の中で仕事をしてきたという、危ないバランス関係があると言えればいいのでしょうか。そういう意味で私はこれにどのようにお答えすればいいかということに関して率直に回答を持たず、困っております。どうでしょうかということなのですが、先生方の御懸念もよくわかるので、さあ困ったなと思っているというのが本音です。

○西川座長

我々としても科学的なところでないの、余り踏み込んだことは言いたくないので、どうしますか。

○佐藤委員長

西川先生、ちょっとよろしいですか。この評価書は重版であるということで、あと幾つか複数の調査会にまたがっているの、表現の仕方については随分いろいろ御意見があるというのは今まで聞いていて、よくわかりました。こういう議論があったということを親委員会で審議するときには報告をしていただいて、今後はこういう表現が適切でないということは、多分、科学的にも確かなのだらうと思いますし、最近では英語でアブストラクト

も出していたりしますので、そのときに曖昧になってしまうということも困りますので、親委員会のほうから各専門調査会にそういう誤解を招くようなというか、誤解のもとになるような表現というのは少し考えてくださいというようなことを申し上げてもいいのかなと思いました。

代田先生から御指摘があったことですが、そのへんも整理をしていただくように、やはり評価書は読んでいただいてこそ意味があるのだらうと私は思っていますので、今日はこのままにさせていただいて、今後はできるだけ誤解のないように、わかりやすいようにというふうに親委員会のほうでも議論をさせていただくということではいかがでしょうか。

○西川座長

非常によい御提案かと思えます。したがって、この記載についてはこのままとして、この部分と、先ほど代田先生が提案された試験の名称についても、あわせて親委員会で御検討をいただくということで進めたいと思えます。専門調査会が複数にまたがるようなことについては、やはり親委員会で御検討をいただくのが一番いいかと思えますので、そのようにお願いしたいと思います。よろしくお願いたします。

○吉田委員

これは先生方に今のところをお決めいただいた後で、単なる情報の御提供です。現在の動物用医薬品専門調査会におきましては、遺伝毒性物質かどうかということで判断して、ADIを決めるということになっておりまして、遺伝毒性発がん物質という部分につきましては、そのことだけ情報として御提供します。

○西川座長

ありがとうございます。

もう一つ、91ページ、これは急性参照用量にかかわることですので、当部会の幹事に直結する部分です。13行目に「ヒトボランティアの腸内細菌叢に対する生態学的影響試験」とありますが、これは私の理解では、生態学的影響試験は先ほど事務局から説明がありましたようにecological impactということですが、“eco”というのは一般的に環境を意識する言葉であって、ヒトの腸内もつながっているから、そういう意味では当たらずとも遠からずのような気がしますけれども、確かにこれを直接的に書いてしまうのは問題かと思えますので、事務局の御提案では生態学的というところを削除して、影響試験にしてはどうかということでした。私としてはそれはそれで、そのほうがより適切かと思えますが、この点について御意見をいただけますか。

○小野専門委員

このヒトの腸内細菌への影響の試験というのは、ADIの設定に使っている試験と同じ試験ですね。ADIのほうは微生物学的な影響と書いてあって、微生物学的ADIとしているので、同じように微生物学的な影響ということでよろしいのではないですか。

○西川座長

そういう手もあるのですけれども、つながりからいけば、腸内細菌叢に対する影響試験

であるから、これはこれでいいのかなと思います。よろしいでしょうか。では、特に反対意見がなければ、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

あと残りはないと思いますが、よろしいですね。そうしますと、本日の審議を踏まえまして、本剤のADIにつきましては前版から変更なし。

ARfDにつきましては、ヒトボランティアの腸内細菌叢に対する影響試験の無毒性量である0.03 mg/kg体重/日を根拠として0.03 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。

その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

それでは、続きまして、農薬シクラニリプロール。これは非常に読みにくいのですけれども、どこで切ったらいいのですかね。農薬シクラニリプロール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。

経緯でございますが、3ページ、こちらは新規の申請に関連いたしまして、2016年5月に厚生労働大臣から評価について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ものでございます。

構造ですけれども、6ページの下の方にございますとおりでして、7ページを御覧いただきますと、アントラニルアミド系の殺虫剤ということです。本剤は昆虫の筋細胞の存在するリアノジン受容体を活性化し、筋小胞体のカルシウムイオンを細胞質に異常放出させ、筋肉の痙攣や萎縮を引き起こすことで、殺虫効果を示すと考えられているということでございます。

8ページ、ラットの動物体内運命試験でございます。こちらは高用量群のC_{max}及びAUCは低用量群に比べて増加はしているものの増加割合がやや低く、吸収が飽和していると考えられております。データは9ページにまとめられております。

9ページの6行目、吸収率でございます。吸収率は低用量群ですと少なくとも雌で8.99%、高用量群では雄の2.40%と算出されております。分布でございますが、結果は10ページの表2にございますけれども、いずれの投与群においても全血及び血漿の残留放射能が高く、血球中の残留放射能がほとんどで検出限界未満という結果でございます。

11ページ、代謝でございます。血漿中の主な成分として代謝物Eが認められております。そのほかは代謝物Dが認められております。尿、糞中では代謝物B、D。尿、胆汁中ではEが認められております。

12ページ、組織中ですと、おめくりいただきまして表5がございまして、E、B、Dが認

められております。

13ページの9行目から排泄になります。結果は次のページの表6のとおりですけれども、主に糞中に排泄されております。

14ページの下の方から胆汁中排泄の結果がございまして、胆汁中へは0.79～3.54%**TAR**が排泄されているという結果でございます。

15ページの7行目から1例の試験ではありますが、イヌの試験がございまして、データが参考資料として記載されております。

17ページ、家畜の試験になります。ヤギとニトワリの試験が実施されておりました、10%**TRR**を超える代謝物としまして、**B**と**D**が認められております。

21ページ、植物体内運命試験はりんご、レタス、ばれいしょで実施されておりました、10%**TRR**を超える代謝物として**C**が認められております。**C**はラットでも認められる代謝物でございました。

24ページから環境の試験ですけれども、土壌、水中についてコメントはいただいております。

28ページ、作物等残留でございますが、まず6行目から作物残留試験です。シクラニリプロールと代謝物**C**を対象として試験が実施されておりました、最大残留値はシクラニリプロールで荒茶の28.3 mg/kg、代謝物**C**につきましては、やはり荒茶で2.13 mg/kgという結果でございます。

後作物残留試験が実施されておりました、シクラニリプロール及び代謝物**C**は全て定量限界未満という結果となっております。

21行目からのとおり、推定摂取量が算出されております。

29ページ、一般薬理試験です。こちらも経口投与で試験が実施されておりますが、2,000 mg/kgの投与でも影響なしという結果でございます。

急性毒性につきましては30ページのとおりで、原体、代謝物**G**ともLD₅₀が経口ですと2,000超というような結果でございます。

30ページの10行目から急性神経毒性試験がございまして、最高用量の2,000 mg/kg体重でも影響なし、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。

31ページ、反復投与の結果がございまして、シクラニリプロール投与による影響ですけれども、主に肝重量の増加、ALPの増加、これはイヌで主に認められております。甲状腺濾胞細胞肥大、こちらはラットで認められましたが、そういったものが認められております。

イヌの試験ですけれども、31ページの下の方からのイヌの試験、90日のものと、33ページの14行目から、こちらはイヌの1年の試験ですが、こちらについてコメントをいただいております。

33ページのほうで御覧いただければと思うのですけれども、22～23行目の網かけのところですが、150 ppm以上投与群の雌雄でALPが増加して、背景データを超えて認められて

いて、検体投与の影響と考えられたという記載ですけれども、こちらにつきまして、34ページの上のほうのボックスになります。西川先生からコメントをいただいております、毒性影響と判断した最大の理由が統計学的有意差ということであれば、何も背景データまで引き合いに出さなくてもという御意見をいただいております。

部会での審議の状況について説明させていただきます。こちらは亜急性も1年も同じだったのですけれども、全ての投与群で対照群に対してALPが増えるというような結果が得られておりました。さらにALP以外のパラメータに変化があったのが最高用量だけということもありまして、それとイヌの4匹の試験ということもあって、必ずしも有意差がつきにくいとか、つくとも限らないというような状況の中でしたので、どの用量から毒性とするかということについて、大変時間を使っていただいて御議論をいただきまして、結果といたしましては評価書にありますとおり、1年の試験ですと150 ppm以上のところで有意差があったということ。

これは補足的な情報かとは思うのですけれども、増加の程度を考えると背景データも超えているということもあって、この用量から毒性としましょうということで御判断をいただき、その点について本文中にも何か記載をしてはどうかというような御議論をいただいたものでございます。御確認をいただければと思います。ADIの設定根拠は1年のイヌの試験が採用されました。

34ページを御覧いただきまして、ラットとマウスの発がん性試験がございますが、いずれ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。

35ページ、2世代繁殖試験、発生毒性試験はラットとウサギがございます。繁殖能に対する影響なし、催奇形性は認められなかったという結果でございます。母動物にも単回投与によると考えられるような影響もないというような結果となっております。

36ページ、遺伝毒性試験でございます。シクラニプロールに遺伝毒性はないという結論でまとめていただいております。全て陰性と御判断をいただいております。

36ページの下の方に代謝物Cの結果がありまして、Ames試験が実施されておりますが、やはり陰性という結果でございます。

37ページ、免疫毒性試験ですけれども、本試験条件下において免疫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。

38ページ、食品健康影響評価でございます。暴露評価対象物質ですけれども、植物体内運命試験で代謝物Cが10%TRRを超えて認められておりますが、ラットでも認められることですか、急性毒性試験などを実施されておりますが、こちらも弱いということから、農産物中の暴露評価対象物質シクラニプロールと設定いただいております。この剤につきましては、家畜の残留試験がなかったので、畜産物についての暴露評価対象物質は決まらないということで判断されております。

ADIですけれども、38ページの下の方からになります、イヌの1年の試験の無毒用量1.29 mg/kg体重/日を根拠に100で除した0.012 mg/kg体重/日。

急性参照用量につきましては、39ページの上のほうになりますが、設定の必要なしと御判断いただいております。これ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ことから、このように御判断をいただいたものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

この剤についてはコメントが1つだけです。34ページのイヌの慢性毒性試験です。33ページの22～23行目に他の評価書と違う記載ぶりがあったのでコメントをしたのですが、要するに150 ppm群の雌雄でALPが有意に増加した。それはそのまま表40に記載されているのですが、それに加えて背景データを超えているとか、そういう記載がありました。通常は毒性と判断をした場合は余計なことは書いてこなかったと思いますので、今、説明を聞きましたら、要するに全投与群でALPの増加あるいは増加傾向があったということですね。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

それを低い用量における増加を否定するために背景データを持ってきたということだと思います。多分そこは書かないとわからないと思います。この文章の出だしに、全投与群でALPの増加傾向が認められたが、背景データを超えたところだけを毒性と判断したということにしないといけないと思いますけれども、いかがでしょうか。さもないと、わざわざここに書く必要はないです。

○三枝専門委員

今、事務局から説明があったとおりののですけれども、いみじくも西川座長がおっしゃったとおりのことを議論いたしまして、こういう文章に収まったのですけれども、今、先生がおっしゃったことのほうが理解しやすいと思いますので、そういうふうに変えることは全然やぶさかはありません。

○西川座長

そうしますと、22行目の初めに、全投与群でALP増加傾向が認められたが、というようなところを加えてよろしいでしょうか。

○三枝専門委員

結構です。

○西川座長

確認ですけれども、ALPの増加は、例えば50 ppmでは有意ではなかったという理解でよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

でしたら、今、申し上げたように最初にここに付け加えて、何でもこういう記載をしたかということがわかるようお願いしたいと思います。

○堀部課長補佐

修正案なのですが、今の座長の御発言、三枝先生の御発言を踏まえまして、22行目の頭から少し読み上げさせていただければと思います。全ての投与群の雌雄で、対照群に対してということをごどこかに入れたいと思うのですが、収まりがまいちなので、どこかでALPの増加が対照群に対して増加したということを入れて、ALPの増加が認められたが、150 ppm以上投与群の雌雄では有意に増加し、試験実施機関の背景データを超えたので、というふうにつなげる修文でいかがかと思えます。コントロールという言葉をごどこかに入れたいのは、座りを考えて入れさせていただければと思います。

○西川座長

非常によいと思えます。よろしいですね。ありがとうございました。

そうしますと、この剤については審議するところは残っていないかと思えますが、いかがでしょうか。どうぞ。

○小野専門委員

41ページの表の一番下のボックスの中のADIの箱の中がARfDになってしまっているの、これはADIに。

○西川座長

ありがとうございます。

そのほかはよろしいでしょうか。ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、シクラニプロールにつきましても、イヌを用いた一年間慢性毒性試験の無毒性量である1.29 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.012 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましても、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、設定は必要なしと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。

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

○西川座長

よろしくお願ひいたします。

続きまして、農薬フェナザキン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4をお願いいたします。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。インポートトレランス設定の要請

に関連いたしまして、2015年11月に厚生労働大臣から評価について要請のあったものです。2016年2月と2016年8月に評価第一部会で御審議いただいたものでございます。

6ページの要約にもコメントをいただいておりますが、後のほうで御意見をいただければと思いますので、御説明させていただきたいと思っております。

7ページ、構造は24行目の6ポツのとおりでございます。キナゾリン系の殺虫・殺ダニ剤で、ミトコンドリア呼吸鎖電子伝達系Complex Iの阻害により、殺虫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、ラットの動物体内運命試験でございます。

12行目ですけれども、調整という文字を中島先生に御修正をいただきました。ありがとうございました。

23行目に吸収率がございまして、少なくとも低用量群で18.3%、高用量群で16.4%と算出されております。

分布ですけれども、脂肪及び卵巣の放射能濃度が比較的高いという結果でございます。

9ページ、代謝は4行目からです。尿中では主な代謝物としてM2、糞中ではM1、M3、M4、M11が認められております。その下、12行目に永田先生からコメントをいただいております。未同定の代謝産物が多過ぎる印象を受けますというコメントをいただいております。こちらにつきましては、表3の内容についてはコメントをいただいております。けれども、この試験では5%以上の代謝物と5%未満の代謝物のうち、解析に十分な量を単離することができたものについて、できる限りの同定はしている結果として、こういったものが出たということで御確認をいただければと思います。

11ページ、2行目からのラット、マウス、ハムスターの試験になります。こちらの試験について、結果ですけれども、吸収についてはラットに比べてマウス及びハムスターで比較的速やか、ラット及びハムスターに比べて消失のほうはマウスのほうが速やかという結果が得られております。

永田先生からコメントをいただいております。こちらにラットのデータがありまして、ラットのデータはラットでまとめて掲載するのが普通ではないかとコメントをいただいております。けれども、本試験につきましては、後ろのほうの毒性試験を御覧いただくとあれなのですが、マウスではなくてハムスターを用いて毒性試験を実施していることありまして、このラット、マウス、ハムスターの比較として実施された試験として、こちらに掲載されておりますので、このままの記載とさせていただければと思います。御確認をいただければと思います。

12ページ、植物体内運命試験でございます。ぶどう、りんご、オレンジ、とうもろこし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、M3とM12が認められております。

17ページ、10行目に與語先生からコメントをいただいております。コメントは18ページの11行目になります。10行目の「穂」という記載ですけれども、下のほうの表10の中に

「雌穂」と記載があるのですが、こちらと合わせて、そのような修正をしてはどうかというコメントをいただき、修正をしております。

環境についてはコメントはありませんでした。

21ページ、作物残留試験です。最大残留値ですが、フェナザキンにつきまして、茶の4.79 mg/kgという結果が得られております。

21ページの12行目から、急性毒性試験の結果でございます。LD₅₀は経口ですと134、138というような結果で、自発運動の抑制などの症状が見られております。

22ページ、急性神経毒性ですけれども、体重減少などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも20 mg/kgという結果です。自発運動量の減少などが認められておりまして、明らかな急性神経毒性は認められなかったとまとめていただいております。

22ページの15行目から反復投与の結果になりますが、主な毒性としましては、体重増加抑制が認められております。

お進みいただきまして、25ページに2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験がございまして、こちらがADIの設定根拠となりました。

26ページの14行目からハムスターの発がん性試験がございまして、おめくりいただきまして、長野先生からコメントをいただいております。この試験はハムスターを選択した理由があれば、教えてくださいといただいております。

こちらは部会のほうでもマウスでなくてハムスターで実施した試験だけれども、妥当かということについては御議論をいただきました。その中で確認された内容ですけれども、ハムスターですとかマウス、ラットを用いた薬物動態試験の結果、T_{max}はハムスター及びマウスがラットに比べて短くて、T_{1/2}はハムスターが最も長いといったようなことから、体内暴露がハムスターで高いということ。予備試験の結果でハムスターの体重増加抑制の程度が大きかったようなことからハムスターを用いたというふうに抄録に記載があったことですか、この剤について毒性の出方などを御覧いただいて、部会の御審議の中でこの剤はPPARの誘導活性があるのではないかと考えられるという御意見もありまして、その場合、マウスですとヒトの外挿できないような毒性の感度が非常に高くなるので、そういった点も考慮してハムスターが使われたのではないかとというような議論が十分行われまして、ハムスターで選択したことは妥当であったのではないかと御議論をいただいたものでございます。

これに関連いたしまして、要約の6ページをお願いいたします。西川先生から毒性試験のところですが、マウスの毒性試験を実施していない理由を記載する必要はありませんかとコメントをいただいております。こういったハムスターを用いたことについてということに関連してですけれども、評価書に何か記載しなくていいかというような議論も部会でしていただきました。ガイドライン上はどの動物種を使うかということについては、げっ歯類で試験をすると規定をされていることもあり、あえて評価書に何か書くということではなくてもいいのではないかと御議論をいただいたものでございます。御確認をい

ただければと思います。

27ページ、生殖発生毒性試験でございます。

2世代繁殖試験ですけれども、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

15行目からも2世代繁殖試験で、やはり繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。これら2試験については28ページの8～10行目の総合評価がなされております。

28ページの12行目のラットの発生毒性試験、28ページの22行目のウサギの発生毒性試験がありまして、いずれも催奇形性は認められなかったという結果でございます。

急性参照用量でございますが、28ページのラットの発生毒性試験を根拠に設定いただいております。母動物で投与初期に体重増加抑制と摂餌量減少がありまして、こちらを根拠にお決めいただいております。

29ページ、遺伝毒性試験でございます。結果は表28のとおり、一部、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験で、代謝活性化存在下で軽度の突然変異頻度の軽度の増加が細胞毒性を伴って認められたという結果があったのですけれども、UDS試験を含む、その他の試験が全て陰性であったので、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お認めていただいております。

30ページ、免疫毒性試験ですけれども、本試験条件下においてフェナザキンに免疫毒性は認められなかったと結論をいただいております。

31ページ、食品健康影響評価でございます。植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてM3、M12が認められまして、代謝物M12はフェナザキンの二量体になるのですけれども、ラットでは認められておらず、毒性に関する情報が不明であることから、フェナザキンとこの代謝物M12を暴露評価対象物質と設定されました。

ADIは31ページの下の方でございますが、ラットの2年間の併合試験の無毒性量0.46 mg/kg体重/日を根拠に100で除した0.0046 mg/kg体重/日。

急性参照用量はラットの発生毒性試験の無毒性量10を100で除した0.1 mg/kg体重と設定いただきました。

説明は以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、最初は8ページの12ページに中島先生から誤記の修正が出ております。ありがとうございました。

11ページ、血中濃度推移に関する試験で永田先生から、これらのデータはラットであればラットのところに記載をすべきではないかというようなコメントです。ただし、事務局から、これは各動物の薬物動態を比較することが目的であるので、ここに記載したということで御了解いただくしかないかなと思います。

17ページ、とうもろこしの試験で10行目に「穂」について與語先生から、これは雌穂ですか。與語先生、説明をお願いいたします。

○與語専門委員

特にあれですけれども、可食部が雌穂なので、そのほうがいいかなということです。

○西川座長

これは、読み方は何というのですか。

○與語専門委員

「しすい」です。

○西川座長

ありがとうございました。

次が飛んで27ページです。ハムスターの発がん性試験について、長野先生からハムスターを選択した理由を教えてくださいということで、事務局から、その下に選択した理由についての記載があります。これは部会でも議論された内容であるということです。長野先生、お願いいたします。

○長野専門委員

私が疑問に思ったのは、体内動態の試験で言うと、マウスとハムスターを比べると C_{max} はマウスのほうが高く、 $T_{1/2}$ はハムスターのほうが長い。結局はAUCを比べると余り変わらなくなってしまうということで、このデータからどうやってハムスターが出てきたのかなと思ったのです。それで興味を持ってお聞きました。ただ、先ほどのペルオキシソームへの影響がある可能性があるということで、そうしたらハムスターでいいのかなと思いました。

○西川座長

事務局の説明で御納得いただいたということでよろしいでしょうか。

○長野専門委員

はい。

○西川座長

それと関連するのですが、6ページの要約のところ、この評価に用いた試験成績として、ずらざら書いてあるのですが、その中に亜急性毒性試験でラット、ハムスター、イヌ、慢性毒性あるいは発がん性試験でラット、イヌ、ハムスターということで、通常の毒性試験にマウスが用いられていないということはあまりなかったことであつたので、できれば、マウスのかわりにハムスターを用いたことを追記できないかというのが私のコメントです。ハムスターを用いた理由については、恐らく十分な議論がなされていたということが想定できますし、ガイドライン上も問題ないという事務局の説明ですので、よいかと思います。何か御意見はございますか。どうぞ。

○納屋座長代理

専門外で口を出して恐縮ですけれども、ハムスターの発がん性試験のなぜハムスターを

用いたかというところの根拠が抄録に書いてありまして、そこではマウスの亜急性毒性試験もやってあって、ハムスターも亜急性毒性試験をやっている、ラットとハムスターとマウスの亜急性毒性試験を比較したら、マウスを使うよりもハムスターを使うほうがいと判断したということがはっきり書いてあります。なので、抄録の中にマウスの亜急性毒性のデータがあるのだらうと思って見たのですが、これがないのです。部会でマウスの亜急性毒性データを確認されたのかどうか。その部会の審議のときに確認された上で審議を進められたのかどうか、そのへんのところもポイントになるのかなと思ったので、事務局が経緯をもし御存じであれば、教えていただけませんか。

○横山課長補佐

私が覚えている範囲で、まず説明させていただきますと、納屋先生が御指摘くださったとおり、抄録に混餌投与予備試験ということでマウスとハムスターの試験があって、こういう結果でしたというのが書いてありましたので、その内容は御確認いただいた上で、抄録の記載については御確認いただいた上で、こういうふうに書いてあるし、というような議論はしていただきました。

○西川座長

マウスの予備試験というのは、試験期間はどれくらいだったのですか。

○堀部課長補佐

抄録によると2週間です。納屋先生が読み上げていただいた抄録のextrapolationの動物種の選択根拠として書いてあることの中では、薬物動態試験の結果の話に加えて、ハムスター、マウス及びラットを用いて実施した2週間の混餌投与試験で主要な毒性影響として体重増加抑制をパラメータとして見ているのですけれども、ハムスターとラットがマウスよりも体重増加抑制が大きかったので、マウスよりも感受性の高いハムスターを使いましたという記載がございます。

○西川座長

2週間だと参考データとしても短過ぎますね。どうしましょう。基本は部会の結論を尊重する方向で行きたいと思いますが、よろしいですか。特にマウスの試験をせずにハムスターで行ったということについてはいいですか。では、それについては特に記載しないということで行きたいと思います。ありがとうございました。

あとは特に審議をしていないところはないかなと思いますが、何かほかにありましたら、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まして、フェナザキンのADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.46 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0046 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましてはラットを用いた発生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

よろしく申し上げます。

それでは、次に行きたいと思います。農薬フルトラニルの食品健康影響評価について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。経緯でございますが、資料5の4ページをお願いいたします。

まず、4ページに修正がございまして、第1版関係のところの上のところです。年号のところでは林先生に御指摘いただいて気づいたのですが、2003年と2005年がごちゃごちゃになっていまして、まことに申しわけございませんでした。

4ページの下の方から今回の第2版関係で、5ページを御覧ください。適用拡大申請に関連いたしまして、2016年の5月に厚生労働大臣から評価についての要請があったものでございます。

12ページ、構造は26行目を御覧いただければと思いますが、アミド系の殺菌剤でミトコンドリア内の電子伝達系に作用して担子菌類に選択的に殺菌活性を示すとされております。本剤につきましては、今回、第2版の御審議をいただいたもので、毒性試験と残留試験が追加されております。本日はコメントをいただいたところと追加されたデータ、あと急性参照用量を設定いただきましたので、その点を中心に説明をさせていただきます。

14ページ、コメントをいただきました。動物体内運命試験ですけれども、17行目のところ、臓器、組織の最終時間がわかるように永田先生の御指摘を踏まえて追記させていただきました。

14ページの23行目からの試験につきましても、同様に採取時間がわからないと永田先生から御指摘をいただいたのですが、こちらの試験につきましては海外評価書から記載されているもので、そういった詳細な情報がわからなかったので追記できませんでした。

15ページ、こちらは11行目からの記載になりますが、11行目にあります代謝物Eの量なのですが、括弧内に「尿中及び糞中の合計」とあるのですが、その後のHとCにつきまして、その説明がなく、わからないと永田先生から御指摘をいただきました。全て尿及び糞中の合計でしたので、そのように12行目のおりに記載を修正させていただきました。

1点、12行目の記載「%TRR認められた」というところですが、TARでございまして、再度、「3.9、2.3及び2.0%TAR認められた」に修正させていただきます。申しわけございませんでした。

18ページ、14行目ですけれども、稲の品種名はアオニシキではなくてアキニシキの間違ひであることが判明いたしまして、申しわけございませんでした。修正させていただきます。

19ページ、やはり品種ですけれども、さつきみどりは平仮名が正式名ということで修正いたしました。申しわけございませんでした。今後気をつけます。

21ページ、4行目の表題のところと7行目の試験条件の記載のところですが、平仄が合っていないということで與語先生から御指摘をいただきまして、あわせて記載整備をさせていただきました。すみませんでした。

23ページ、作物残留試験で一部、試験成績が追加になりました。畑わさび、ししとう、にら、葉しょうがが追加になりまして、本文の記載も修正になりました。フルトラニルの最大残留値は稲わらの17.0 mg/kgですけれども、可食部の最大残留値は畑わさびの4.41 mg/kgという結果でございます。

24ページの(4)、(5)の試験ですが、JMPRの評価書に記載がございましたので、今回追記されました。泌乳牛につきましては、最高投与量で乳汁中に最大0.11 µg/g認められて、筋肉中では残留が認められなかったというような結果でございます。

19行目からの産卵鶏の試験ですけれども、こちらは卵、筋肉、皮膚中で残留量はいずれも定量限界未満、肝臓では最大0.20 µg/g認められたという結果でございます。

24ページの32行目からの推定摂取量を今回追記されました。

25ページ、一般薬理試験ですけれども、経口投与後の一般状態などの確認を行った試験では、3,000でも症状はなかったというような結果が得られております。

26ページを御覧いただきまして、こちらの一部の試験が新たに実施されたものが追加されております。LD₅₀は経口ですと2,000超というような結果が得られております。

28ページ、代謝物及び原体混在物の結果がございまして、今回、原体混在物の結果が追加されました。結果については表6のとおりでございます。

29ページ、3行目からの急性神経毒性試験が追加されました。こちらは最高用量の2,000 mg/kg体重でも影響なしということで、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。

31ページ、14行目からのイヌの90日の試験ですけれども、コメントをいただいております。18行目、19行目、削除という御意見です。こちらはALPの増加について、既に所見として表11に記載がございまして、本文中の記載は影響と考えるというような記載でしたので削除して、その影響と考えた理由は32ページの上の表の脚注になるのですけれども、有意差はないが経時的に増加傾向が認められたためと、こちらに追記するように修正をいただいております。御確認をいただければと思います。

32ページの6行目、ラットの13週間亜急性神経毒性試験が追加されまして、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。

18行目からの亜急性遅発性神経毒性試験も追加になりまして、亜急性遅発性神経毒性は

認められなかったという結果でございました。

26行目からの経皮の試験です。32ページ、1例の死亡例に関しまして、死因は不明であり、検体投与の影響とは考えられなかったとあったのですけれども、死因が不明なので検体投与との関連に言及しないほうがいいというコメントをいただきまして、該当部分を削除させていただきました。

33ページ、9行目からの(7)の原体混在物の亜急性の試験が追加されまして、結果は表14のとおり、肝重量の増加などが認められております。

37ページ、ウサギの発生毒性試験①が今回追加になりまして、最高用量1,000でも影響なしというような結果で、もともとあった②の試験と同様の結果となっております。

37ページの29行目から遺伝毒性試験で、結果が38ページにございますが、*in vivo*試験の最後の小核試験が追加になり、結果は陰性でございまして、全て陰性という結果に変更はございませんでした。

38ページの下の方、代謝物と原体混在物の結果のうち、原体混在物の結果が今回追加されまして、Ames試験は全て陰性という結果でございました。

39ページの3行目から、内分泌かく乱物質スクリーニング試験が追加されまして、結果は表40のとおりですけれども、全て影響なしという結果でございました。

食品健康影響評価ですが、42ページをお願いいたします。こちらは暴露評価対象物質に関連いたしまして、29～32行目に記載がございますが、植物と畜産物の体内運命試験で代謝物Dと抱合体、Eの抱合体が10%TRRを超えて認められておりますが、代謝物DとEはラットにおいても認められたということで暴露評価対象物質は親化合物のみと設定していただいております。

ADIですが、43ページのとおり、前版から変更なく、ラットの2年間の併合試験を根拠に0.087 mg/kg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、認められた影響につきましては非常に高用量の結果で、43ページの1～3行目に説明がありますが、カットオフ値以上であったので設定する必要がないと判断を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した。

14ページの21行目からのボックスに永田先生から、何時間で測定したかはわからないかということでコメントをいただいた結果、事務局で確認したところ、168時間後であったので、その点を17行目に追記したということですね。

15ページの冒頭ですけれども、これも同じ永田先生からのコメントですが、これについてはどうも評価書評価でもあり、いつ測定したかについての記載はなかったということで、したがって、これ以上は追及できないということになります。

15ページの11～12行目にかけて、これも10行目からの永田先生からの質問に対して、尿

及び糞両方の分布であるかどうかの確認をいただいたところ、事務局でそのとおりであるということが確認できたので、それを踏まえて修文をしたということです。ただし、この文章の12行目の%TRRは%TARに修正するということです。ありがとうございました。

18ページの稲の試験で、14行目に品種が違っているということで與語先生から御指摘をいただきまして、修正されております。與語先生、ありがとうございました。

同様に19ページについても、きゅうりについて、品種が間違っているということではないのですけれども、片仮名ではなくて平仮名表記であるという専門的なコメントをいただきまして、直っております。どうもありがとうございました。

21ページにつきまして、好氣的土壤中運命試験に関するところで、19行目からのボックスに、本文に従って表記を修正したほうがよいという與語先生の御指摘を踏まえまして、4行目と7行目に修正が加わっております。どうもありがとうございました。

特にあとはコメントはないですか。

○横山課長補佐

31ページの西川先生のコメントをお願いします。

○西川座長

自分のコメントは忘れがちですね。イヌの90日試験で18～19行目に、要は2,000 mg/kg体重/日群の雌でALPの増加が有意差はなかったけれども、結果的には投与の影響と考えたということで、表11に既に記載されているので、ここは表と本文が重複することになりますので、本文の記載を削除して、その毒性とした理由を脚注に追記するというのを提案したのですが、よろしいですね。ありがとうございます。

32ページ、これも私のコメントで、ラットの経皮毒性試験で32行目に1例死亡して、病理組織検査をしたところ、肝臓にうっ血があった。それ以外のことはわからないので死因が不明であったという結果があるのですが、その結論として検体投与の影響と考えられなかったところまでは言及しないほうがよいということで、一部この文章を削除することを提案したのですが、よろしいですね。ありがとうございました。

もうないと思いますけれども、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、フルトラニルのADIにつきましては、前版からの変更なしとします。

一方、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最小毒性量はカットオフ値500 mg/kg体重以上であったことから、設定の必要なしと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

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

よろしく願いいたします。

それでは、続きまして、農薬の食品健康影響評価における肝肥大の扱いについて事務局から説明をお願いいたします。

○堀部課長補佐

前回の幹事会の最後に、私より夏休みの宿題というようなひどい言葉で先生方に御検討をお願いした肝肥大のガイダンスでございます。ようやくと思われる先生方もたくさんいらっしゃるのかなと思いますけれども、やっと形になりましたので、今回コメントを頂戴したところでございます。多くの先生方からは事務局提案でよいのではないかというコメントを頂戴したところですが、幾つかコメントをいただいておりますので、御紹介をしながら全体を御覧いただければと思います。資料6をお願いいたします。

林先生から全体的なコメントといたしまして、ガイダンスの目的が曖昧になっているのではないということもあり、部会間の公平な判断基準であることを明記しましたということをおっしゃっていただいております。また、部会で使われるということを考えれば、その専門分野以外の先生方も含めて、皆さんに読みやすいようにということで簡潔かつ単純化してはどうでしょうか。御専門の先生はおわかりだと思うので、細かい点は削除してみましたということでございます。参照文献に関しては残してあるのだから、そこに飛ぶことはできるので、より詳細なことが御存じになりたい方は参考文献に飛んでいただければいいのではないかというのが林先生のコメント、修正案の全体としての趣旨かと思えます。

すみません、参考文献を事務局がたくさん並べたにもかかわらず、先生方に一切の御確認をお願いせず、この紙だけを送って御覧くださいと言ってしまいました。事務局の不行き届きで大変申しわけございませんでした。

5行目から1. はじめにとあります。実はこの部分は最初、13行目から始まっていて背景を書いた後、2ページの2行目からで、このような背景を踏まえて、この資料はこういう趣旨のものであるということを書いていたのですけれども、林先生から、まず目的を先にはっきりと書いたほうが良いという御趣旨から修文をいただいております。何をやったかという、2ページから持ってきて、まず1ページの6行目にそのまま張って、それを修正するという形で見ただけのようにいたしました。最終案といたしましては、「本資料は、食品安全委員会農薬専門調査会において毒性試験で認められた肝肥大が生体の適応反応であるか、毒性影響（有害作用）であるかを各部会が公平に判断できるよう、現時点での考え方を整理したものである」というのが林先生の修正案でございます。

議論をしている中で、林先生から公平な判断基準であることを明記しましたということでもいただいたのですけれども、公平な判断基準だと言ってしまうと、今まで公平でなかったのか、公平でない判断基準とは何なのかということが出てきますと、判断基準というのは公平なものだということも自明だろうということもありまして、あえて高らかにここで公平という言葉を使わなくてもいいのではないかという御意見もございます。

仮にこの公平という言葉が削除できるとすれば、毒性影響であるかについて各部会で判断できるよう現時点での考え方を整理したといったような形でもよろしいかと思いたすので、この点は後ほど林先生から何かコメントがあればいただければと思いたす。

当然のことながら、10行目からですけれども、現時点のもので、国際的な動向とか国内外の知見等を勘案して、必要に応じて見直すというのは急性参照用量のガイダンスの際などにも入れている文言でございます。その先に関しては肝肥大、肝重量の増加、肝肥大に関する考え方ですとか過去からの経緯について、背景として述べております。

問題意識としましては19行目からにありますけれども、肝肥大というのが有害影響か、適応反応かというところについて、19行目で「適用」という言葉が出てきました。Adoptationですので適応反応ですね。申しわけありません。適応反応なのかということに関して、どこで線を引くのかを明確にしたものがこの資料ですということになっております。

26行目に農薬専門調査会でのこれまでの判断基準を記載しておりますけれども、例えば、肝重量に関しては絶対重量と比重量の双方が有意差をもって増加した場合、それから、肝細胞肥大がそれ単独でも認められた場合にも毒性影響としてきたということがありますけれども、これらは適応反応まで毒性ととっている可能性があるということから再考する必要が生じたというのがこのペーパーの背景でございます。

2ページの9行目から「2. 肝肥大とは」として、肝肥大に関しての定義あるいは考え方をまとめさせていただきました。大きなくくりといたしましては、「肝肥大とは、外的因子に応答して肝細胞の機能が亢進した結果、肝細胞の細胞質が形態学的に肥大（肝細胞肥大：Hepatocellular hypertrophy）し、結果として肝重量が増加することをいう」と書いてあります。

「(1) 機能的変化」と「(2) 形態学的変化」ということで少し詳細な説明をしておりますが、この中で18行目、PPARの正式名称ですね。このところで一言、Proliferatorという言葉が抜かしておりました。中島先生から御指摘いただきました。ありがとうございます。

2ページの35行目から、ここからが本丸でございますが、「3. 食品健康影響評価における肝肥大の取扱いの基本的考え方」ということです。

先ほどから何回から申し上げておりますけれども、36行目、1) 原則ということで記載しておりますが、外的因子への応答として、生体への恒常性を維持するために肝細胞の機能が亢進することが肝細胞肥大であることから、生体の恒常性が維持されている限りにおいては、肝肥大は適応性反応であって、毒性影響とはしない。

一方で、生体の甲状腺維持機能には限界があることから、この限界を超え生体の恒常性が破綻した肝肥大はもはや適応ではなく、生体にとって悪影響が生じていると考えるということで整理をしてはどうかと考えました。

5行目ですけれども、肝肥大が毒性影響であるか、適応性反応であるかについては、そ

それぞれの剤において認められた所見等を総合的に判断し、個々に判断する。すみません、ケース・バイ・ケースと書いてございます。

3 ページの 8 行目から、2) 各論でございます。

(1) 毒性影響ととらえるべき変化をまず 9 行目からまとめさせていただきました。

①肝細胞肥大のタイプを見極めて毒性影響であるかどうかをきちんと見極めてくださいということが記載されております。

21行目からは②肝細胞の変性及び壊死（単細胞壊死を含む）並びにそれらに対する炎症性反応指標に変化が認められる場合には、毒性評価と捉えるべきであろうということで、肝細胞変性あるいは壊死、炎症性反応などがある場合、線維化、肉芽腫などの形成、あるいは血液生化学的なパラメータの変動についてもこちらで述べておまして、肝細胞障害の指標として使う場合があるということでございます。

32行目ですけれども、ただし、ALPにつきましては、肝障害だけでなく、肝臓以外のアイソザイムによっても変動するということから、特にイヌの場合が中心ですけれども、ALPの変化が肝毒性を反映しているかどうかについては慎重に見極める必要があるということを追記させていただいております。

37行目からは③胆道系の変化を伴う場合でございます。肝肥大とともに胆道系の変化が生じる場合には、例えば、4 ページに行きまして、胆管もしくは胆道系組織の変性/壊死、炎症反応、胆管過形成、あるいは血液生化学の変化、パラメータの変化等として認められます。これらの変化が肝肥大とともに認められた場合には、認められた肝肥大は毒性影響である可能性は考慮すべきである。

4 ページの 7 行目④脂質代謝系の変化を伴う場合でございます。このような場合にも毒性影響とすべき可能性を考慮するのだということを記載しました。

さらに17行目からは⑤肝肥大が色素沈着等を伴う場合でございます。こちらについても、多くの毒性試験の検査で色素沈着と肝細胞肥大の関連性を明らかにすることは難しいのは難しいのですけれども、毒性変化の結果として色素沈着が増加することが多いと考えられることから、肝肥大と同時に色素沈着などが認められたときには毒性影響に関連している場合を考える必要があるだろうと。

ここまで特にコメントをいただかずにさらっと流れているのですが、27行目からでございます。甲状腺の変化を伴う場合というところですが、林先生から、その他の項目とボリュームをそろえてみましたということで、確かに今までの①～⑤のところは10行程度にとどまっているのに対して、ここは20行を超えるような超大作になっておりましたので、林先生からリダンダントになっているような箇所を基本的に削除するというコメントをいただいたものと思っております。

中身としましては、甲状腺の変化が起こる場合、肝臓における第二相の薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモンの代謝亢進に伴って、甲状腺への変調が起きるということはあるわけですけれども、37行目からになります。肝障害指標の変化が何ら観察されない肝肥

大であっても、甲状腺機能への影響が観察された場合には、その場合の肝肥大を毒性影響であると判断するとしてはどうだろうかということで提案をさせていただきました。

その先、林先生から削除をしていただいたところですが、げっ歯類のみで認められた甲状腺の変化のヒトへの外挿性ですとか、あるいは5ページの9行目からになりますが、種を超えて発現する肝肥大を介した甲状腺変化の機序については解明されていないところが残されているので、甲状腺への影響を伴う肝肥大が種を超えて誘発された場合の外挿性について、よく考えるべきというようなことが当初案では記載されておりました。

長野先生から13行目のコメントですが、今、少し読みました9行目からの網かけの文章ですが、げっ歯類にのみ甲状腺への影響を伴う肝肥大が観察された場合には、肝臓の薬物代謝酵素誘導による二次的な甲状腺への影響であるという証拠が示されれば、肝肥大や甲状腺への影響を毒性影響としないという理解でよいでしょうかという点と、精巣への変化を伴う場合について言及しなくてよいか議論をしておいたほうがよいと思いますという2点のコメントをいただいております。後ほどコメントをいただければと思います。

15行目から(2)として、今までは毒性である可能性を考慮する場合を記載しておりますが、15行目からは適応性変化とする場合ということで、上述したようなものがなくて、甲状腺機能への影響もなければ、ホメオスタシスが維持されているということから認められた肝肥大は適応性変化と判断するというので、上に書いたような要因を排除して残った肝肥大について適応性変化としてはどうかと記載をしました。

19行目から核内受容体の活性化との関係ですが、検索されて活性化が認められる場合には、適応性反応を示唆する根拠の一つとなり得るという点を記載しております。

20行目以降、林先生から削除をされたところですが、活性化が認められていない場合、あるいは核内受容体の検索が行われていない場合であっても所見全体を総合的に判断することが重要と書いたのですが、ここは確かに総論の最初のところにも書いてあるところですので、リダクタントになっているところで削除をいただいたところでございます。

5ページの24行目から、3)留意すべき点として、25行目(1)高用量群で肝障害が認められた場合でございますが、高用量で肝障害が認められているからといって、低用量まで毒性影響だとずるずる引っ張るのではなくて、そこはきっちりと線を引ながら、どの用量から肝障害が起きているかを判断していきましょうということを記載させていただきました。

32行目(2)肝重量の増加を伴わない肝細胞肥大についてですが、肝重量が増加しない用量で、病理で認められる肝細胞肥大というのは軽微な変化であることが多く、肝障害を示す病理形態学的変化あるいは血液生化学の指標の変化がない場合には、肝細胞肥大は適応反応と考えられ、毒性影響とはしないと書かせていただいております。

6ページの3行目から(3)一過性の肝肥大についてですが、肝肥大が短期間投与の試験で観察されるけれども、長期になったら同用量でも観察されないというのは適応反応である証拠の一つである。ただし、その後の7行目からですが、短期間投与のみで観察され

ても肝障害を伴う場合には肝肥大を毒性影響とみなすことが妥当と書いてありましたが、肝障害を示すときには毒性と考えましょと、ここも前を書いてあることがリダンドトになっているので、林先生から削除をいただいたところでございます。

10行目から(4)肝重量との関連のところですが、事務局案としましては、これまでは絶対重量と比重量の有意な増加をもって影響ととるということを原則におまとめいただいておりますが、事務局として、比重量の増加のほうに重きを置いたらどうかということで御提案をさせていただきました。

ただ、林先生から、13行目以降に関連するのですが、12行目から「臓器重量の個体差が大きい非げっ歯類では、絶対重量の変化が肝重量の変化を反映する場合もあることから、食品安全委員会農薬専門調査会では、絶対重量及び比重量の両者が有意に増加した場合に、肝重量が増加したと判断する」とコメントをいただいております。

この修文と林先生の御意向が非げっ歯類の話をしているのか、それともげっ歯類、非げっ歯類の両方に絶対重量と比重量という考え方が係るのかということ、申しわけありませんが、事務局のほうで明確に読み切れなかったもので、そのまま修文をしておりますが、どのような文章が適正なのかということに関して後ほど御議論をいただければと思っております。

16行目から、病理形態学的な肝細胞肥大を伴わない肝重量の増加が高用量投与群において認められた場合には、体重増加抑制に対する二次的な影響である可能性も考えられるので、毒性影響とする場合には、その根拠を明確にする必要があるとされております。

【事務局より】ということで御議論をいただきたい点として、アラートを示させていただきました。今述べましたように、事務局案では、これまでの判断基準とは少し違って、比重量の増加に重きを置いて判断してはどうかという御提案を差し上げましたが、林先生から、絶対重量、比重量の両方が動いたときがやはり毒性ではないのかという対案をいただいております。この点は判断基準として相当大きなポイントになろうかと思っております、後ほど御議論をいただければと思っております。

続けさせていただきます。6ページの22行目からは(5)血液生化学的検査結果でございます。血液生化学の検査においては、基本的には有意差があるところでジャッジをするのだということでございます。ただし、いずれの項目も正常範囲、先ほども背景データの話がございましたが、正常範囲ですとか、背景データなどを十分考慮した上でエキスパートジャッジによる判断することもあると記載されております。

31行目からは(6)薬物代謝酵素誘導の意義及び薬物代謝酵素誘導と肝肥大の関連性ということで、薬物代謝酵素誘導というのは肝肥大に先駆けて、しばしば認められる細胞内小器官での変化であって、これらの反応は核内受容体の活性化を介した経路で起こることが多い。薬物代謝酵素誘導そのものは生体系の恒常性維持のための適応反応であって、一般的に毒性反応とは考えない。

毒性評価において、その後、酵素誘導のときに分子種が一つであることは、まるで複数

のものが同時に誘導されることが特徴であって、というようなことを書いていたのですが、「したがって」以降のところきちんと書いてあるのでということで林先生からシンプルにということで削除をいただいたものと思います。

9行目以降ですが、複数の酵素の分子種を経時的に検索するということは、それぞれの化学物質の酵素誘導の特徴を把握するために有用である。ただし、あくまでもメカニズム解明の目的で用いられるものであって、評価に当たっての必須条件ではなく、この変化のみを用いて判断を行うことはできないという点には留意すると記載をさせていただきました。

14行目ですが、永田先生から核内受容体のみで議論されていますが、AhRやNrf2を活性化する化学物質もありますので、この点も考慮するべきだと思いますというコメントをいただきました。何か修正案をくださいと申し上げたのですが、お忙しかったのか、お返事をいただけておらず、事務局は対応に困って、昨日、山添先生と御相談をして、例えばですけども、もし核内受容体と同列に扱ってよいのであれば、6ページの33行目のCAR、PXR、PPAR α 等の核内受容体という後に、AhR、Nrf2等の核内転写因子という言葉を入れて、レセプターとか転写因子の活性化を介した経路で起こることが多いというふうにだけ書いてしまうという手もあるのかなとは思ったのですが、レセプターと転写因子を同列に扱っていいのかどうかなど、このように書いていいかどうかという点については後ほど御意見をいただければと思っております。

7ページ、16行目から肝肥大と肝腫瘍の関係性について書きました。国際的にも議論が行われているのだけでも、ということですが、吉田先生にお伺いしたところ、以前は肝肥大は肝腫瘍のkey eventとされていたが、今はassociate eventに格下げされているということもあり、あえてここに肝腫瘍との関係をわざわざ書く必要があるかという点も含め、必要性について後ほど御議論をいただければと思います。

もし書くとしても、例えば、適応性変化である肝肥大は肝腫瘍にストレートに結びつくものではないということを書いたほうがいいのかと、吉田先生からそういうサジェストもいただいておりますので、どのようにまとめるのがいいのかということをお意見いただきたいと思っております。

あくまでも判断基準ですので、判断基準を書けばいいと思って、その後に結語とかはなくて、ここで文章を止めておりますので、全体を御覧いただいて、コメントをいただければと思います。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、とりあえず順番に行けばいいですね。まず1ページの「1. はじめに」の冒頭に、原案では最後にあった部分を持ってきて、そこに修正を加えたということです。これについては林先生の御提案に基づいているということで、林先生、コメントをいただけますか。

○林専門委員

ここの全体的なコメントのところの一つ抜けておりました、私が出したのは専門外の者の意見ですので、使えるところだけ使ってくださいというような書き方をしていたのですが、かなり大幅に取り入れていただいて、ある意味ちょっと、どう対応しようかというところがあります。

ここに書きましたように、とにかくこういうガイダンスが今なぜ必要なのかというのは専門の先生方はかなり理解しておられると思うので、それぞれの部会での評価にでこぼこが出ないように、こういうことを委員全員が共有して参考にできるような単純明快な文章がいいのではないかとということをとにかく念頭に置いて、重複部分の削除ですとか、あとは余り細かい点については文献を見てもらうとか、というようなことで流しました。

とにかく最初に今、言った目的の部分を持ってきたほうが読む人にとっては後ろに流れるのかなというような意味合いでございます。

○西川座長

ありがとうございます。

非常に場所的には落ち着きがいいような気がしますけれども、1ページの6～12行目について御意見をお願いいたします。非常に目的がはっきりしてよいように思いますが、よろしいですか。特に御意見はないですか。では、とりあえず林先生の御提案を採用する形でいきたいと思えます。

ただ一つ、8行目の「公平に」という言葉に少し引っかかりがあるような方もあると思うのですが、この点について御意見をいただけますか。どの部会でも公平、公正に判断していると思えますけれども、要するに先ほど林先生がおっしゃった、でこぼこがないようにという、その内容をうまくあらわすような言葉があれば一番よいのですが。

○三枝専門委員

林先生に整理していただいて、すごくわかりやすくなったと思えますけれども、この「公平に」というのは多分、共通判断基準としてというような考え方だと思うので、共通に判断する一つの資料としてとか、そういう言い方がよろしいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

言葉にすると、各部会が共通に判断できるように、というようなことでしょうか。よろしいでしょうか。ここは言葉だけの問題ですから、内容的にはでこぼこがないということをやうまく表現できるような言葉に置きかえるということで、ここは議論をしても仕方がないような気がしますので、少し先に行きたいと思えます。

○堀部課長補佐

先生、すみません。今のところは林先生の修文で、序文の最初に目的を入れていただいたので、そうすると何となく5行目に先に「1. はじめに」と書いたのですが、この6行くらいがほとんど目的の本丸のところになるので、ここの前に「1. はじめに」と

いうサブタイトルを置かずに、12行目と13行目の間から「1. 背景」とかいう言葉に変えてしまったほうが文章がきれいかなと思うので、その前のところはこの文章の性質を書いたものであって、そこは「1. 背景」という形にしてはどうかと思いますので、その点は直させていただければと思います。

○西川座長

その点は問題ないと思いますので、よろしくお願いします。

それでは、次は細かい誤植等の修正がありましたけれども、どうぞ。

○山添委員

前に持って来られたので気にかかることが、1つは6行目で「食品安全委員会農薬専門調査会において毒性試験で認められた」と来ますね。その文章と8行目の「各部会」との関係はどうなっているのでしょうか。

○林専門委員

これは第一、第二、第三部会という意味です。

○山添委員

そこははっきり明確に書いておいたほうがよくて、食品安全委員会にはほかの部会も。

○堀部課長補佐

食品安全委員会は各専門調査会であって、部会という言葉は基本的に使われていないと思います。

○山添委員

ということは、これは基本的には農薬専門調査会だけで使うということを前提にしているわけですか。

○堀部課長補佐

農薬専門調査会の決定ですので、まずはそういうつもりでございます。その先に広げる必要があるのであれば、そのときにはこの部分の書きぶりは変わると思うのですが、あくまでもこれは農薬専門調査会の決定ですので、農薬専門調査会が使うルールとして、まず、おまとめいただくものと認識をしております。

○山添委員

それが外に出ていくときに、はっきりわかるようにするには、そこは一部字句を入れておく必要はないですか。

○西川座長

どうぞ。

○林専門委員

私もこれはどこまで広げるのかなとは思ったのですけれども、タイトルが「農薬の」になっているのですよね。タイトルまでいじるのはよくないなと思って、あくまで農薬ということ。部会というのは確かに先ほど堀部さんがおっしゃったように農薬のところでしか使われていない単位だと思います。

○山添委員

去年の秋から変わった。

○佐藤委員長

汚染物質も部会があったのですが、ただ、それはワーキンググループに変えたのです。今度はワーキンググループに変えたから、今は農薬だけかな。

○堀部課長補佐

そのはずです。

○西川座長

恐らくそういう点は細かいところだと思いますので、また改めて。

○堀部課長補佐

誤解の生じないようにという点で、もう一度、事務局で最終的にさらったときにうまく書きます。今のような懸念が生じないように書きます。第一、第二、第三と書くと、また第四ができたときにどうするかとか、そういう議論が出るので、第一～第三とは書きたくないなと思ったというのがあります。すみません。

○西川座長

その点は事務局にお願いいたします。今の点はよろしいでしょうか。

2 ページの18行目に中島先生から、少し抜けているので追記の修正案が出ております。ありがとうございました。

4 ページの27行目⑥甲状腺の変化を伴う場合として、林先生から大きな修正と、それに関して5 ページに長野先生から質問が出ております。まず、長野先生に追加説明をお願いしますか。

○長野専門委員

これは5 ページの9 行目からの文章ですが、種を超えた場合の甲状腺への変化とげっ歯類だけに見られた場合、この9～12行目の文章を見ると、区別して考えるべきだという文章が最後に来ます。そうしますと、この甲状腺への影響がげっ歯類だけに見られた場合には適応の範囲を超えていないと読んだらいいのか、あるいはそれは違うのか。要するに5 ページの2 行目以降を林先生が切られておりますけれども、ここからの文章を見ていくと、げっ歯類だけの場合には使わない、適応性の変化、ヒトへの外挿がないというような文章に見えるのです。したがって、そこのところがよくわからなくなっているのではないかと思います。

精巢の問題はしばしばライディッヒ細胞の影響があります。それについても同じように触れておいたほうがいいのかということですが。

○西川座長

ありがとうございます。

要するにげっ歯類の場合に肝肥大があって、さらに甲状腺の変化が伴っている場合、もとの文章では、とりあえず毒性とするという判断になるかと思えます。それについて長野

先生からは、げっ歯類において肝肥大が起こった場合、毒性としないのですが、それに関連した甲状腺の変化は恐らくげっ歯類に特異性が高いというか、ヒトよりも影響を受けやすい臓器であるということから、その点は少し甲状腺に変化があった場合、全て毒性とするのはいかがなものかということですね。

○長野専門委員

5ページの2行目からは、そういうふう書いてあるように見えるのです。結局ここで言いたいのは、げっ歯類だけに見られた場合には適応性の変化にするのですか、しないのですかということを知りたいと思いました。

○西川座長

だから、本来はそこまで書くべきであるということですね。いかがでしょうか。結構、肝肥大があって甲状腺の変化を伴う場合、数は多いと思います。その場合は全て毒性とするかどうかについては、やはり議論をしたほうが良いと思います。

○吉田委員

甲状腺のところは重要なのですけれども、恐らくこれはフタル酸のDHPとかで出てくるようなことに絡んでいたと思うのですが、これは恐らくPARRαとライディッヒセルというのは、以前は関連するというような論文も随分出たのですが、必ずしも例えば、PARRαの核内レセプターの関係で精巢のライディッヒセルのことが出るわけではないので、精巢については書けないというのが今の最新の論文情報であるというように思います。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

普通の薬物代謝酵素全体の活性、誘導の場合でも、しばしば医薬品ではライディッヒセルの過形成が起きるということはあります。ただし、そういう場合には、ヒトへの外挿をしていないとなっていると思うのですけれども、そのところが甲状腺と同じような世界とは違うのですか。

○吉田委員

随分そこは今から5年くらい前はそのように言われていたことが多いと思うのですが、最近ではDNAのメチル化とか、そのあたりが論文でも出てきておりますので、山添先生にフォローいただきたいのですが、そこまで書き込まないほうが良いのかなというのが。

もう少し知見が集まってコンクリートになったところでのほうが良いのかなというのが、私の論文を調べたところになっております。山添先生、もしそれに補足があれば。

○山添委員

確かに長野先生がおっしゃったように、PPARとの相関でかなりずっと語られてきたのだと思うのですけれども、最近の動向は精巢に特異的に発現しているトランスポーターのMCTとかMPTとか、そういうトランスポーターとの関連が一つ。ヒストンのデアセチラーゼの阻害で、フタル酸ですけれども、以前は要するにカルボン酸側のほうが重要だと言っ

ていたのですが、実は逆に脂肪酸側の短鎖になってきたブチルとか、炭素6個くらいまでのものが結果的にフタル酸が運び役をするわけですが、その中に入ったものが結果的に作用することでエネルギー供給ですね。ライディッチセルからのエネルギー供給をブロックするということがライディッチがだめになる。そういうようなことのメカニズムのほうが重要だと最近は変わってきていて、そのためにPPARでの作用は濃度的にも余り相関しないので、そういうことから現在では外れてきているというのが現状だと思います。

○長野専門委員

今の説明でわかりました。結構です。

○代田専門委員

山添先生に教えていただきたいのですが、誘導されてくる薬物代謝酵素はいろいろありますけれども、中にはステロイドホルモンを積極的に代謝するような酵素も誘導されてくるのではないかと思います。そうしますと精巣の問題は、私もここは気になっていたところですが、精巣で代謝が亢進することによってプロダクトはできても、どんどんdegradationが進んで、結果としてフィードバックによって下垂体から性腺刺激ホルモンが一生懸命に刺激をすることによって、そのhypertrophyのようなものが起こってくるというようなことは、今は否定されているのでしょうか。

○山添委員

ステロイドでは結局、C21、C19というステップでそれぞれについて、C21はPXR、C19についてはCARがメインを持っていて、その誘導がかかってくるということは事実であると思います。ただし、それがかかってくる際には大量に導引されてくるのがコレステロールのほうが結局上がってくるわけです。それを毒性のところではコレステロールの毒性指標に使っているわけですが、結局それが大量に導引されますので、大半のところは、供給側は十分に行くので、それは補われるので、そのことによるインバランスは比較的速やかに解消されると現在は考えられていると思います。

○代田専門委員

ありがとうございます。

○西川座長

よろしいでしょうか。そうしますと精巣については肝肥大と切り離して考えるということとでいきたいと思います。

吉田先生、次は何ですか。

○吉田委員

これは私の個人的な意見で、先生方に御議論をいただきたいのですが、林先生の御修文案のほうがすっきりしているかなというのは私の意見です。確かにこの適応であるというのは、ヒトに対して適応であると言っているのではなくて、ラットに起きたこの変化は適応であるというのが、これはほぼコンセンサスになっていると思うのですが、甲状腺につきましては、あえて書きましたのは、むしろ肝肥大が起きる一つ下の用量から甲状腺の変

化が出ることが多いということもありますし、国際的にはといたしますか、少なくともJMPRでは、肝肥大があって、かつ二次的に甲状腺の変化があった場合は、一応それはアドバースの変化としてとっているということもあり、恐らくほかの国などの評価もそのようなので、伴っている場合は甲状腺を超えたということで毒性とするというような書き方になっているので、そこだけが残っておりますので、私は林先生の御修文案はすっきりしているなと思って拝見をしておりました。

○西川座長

肝肥大をベースにして甲状腺の肥大とか過形成というのは、げっ歯類に特異性が高いと言われております。しかも肝肥大と甲状腺の変化は結構頻繁に起こることです。それを全て毒性ととるとということについては少し慎重にしたほうがいいと思いますけれども、小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

私もそう思います。この修文で後ろを削除するのは合意です。この考え方は肝臓の評価だから、後ろは甲状腺をどう評価するかという話なので、そこは削除していいと思います。今、西川先生が言ったように、一般的には肝臓の代謝の亢進でホルモンの変化で甲状腺に影響が来ていると。要するに甲状腺直接の影響でないということが証明された場合は、それはげっ歯類に基準特異性が高く影響が出るということに通常はなっています。

ここに書いてあるのをそのまま読むと、肝臓の代謝が亢進してホルモンの影響で甲状腺に影響が来た場合は肝臓の影響は毒性ととると読めるのですけれども、そういうことなのか。

○吉田委員

そうです。

○小野専門委員

それが仮に例えば、その前のほうに書いてあるCARとか、そのへんを触って代謝亢進をしていた場合。

○吉田委員

例えば、CARが活性化しても肥大がさらに亢進してsingle cell necrosis等を起こしてきたら、それは毒性なのです。ボトルネックがあって、CARであろうがPXRであろうがPPARであろうが、ばんばんに腫れて、そこがsingle cell necrosisを起こしてきた、そこまで適応として毒性としないかというガイダンスではなくて、それがsingle cell necrosisを起こして、死んでしまっ、何か生化学的指標を数倍にして肝臓が腫れるようなことがあれば、そういったものは毒性とするということが前半に書かれていますよね。

○小野専門委員

肝臓に壊死とか、それが出てくれば、もちろん毒性なのは当たり前ですけれども、肝臓はちょっと重量が増えた程度だと。甲状腺のほうに影響が来ている。T₃、T₄をはかってあって、甲状腺の影響は肝臓の代謝亢進だと情報があつたというときに、肝臓は例えば、比

重量しか上がっていないけれども、そのときは肝臓の比重量は影響として捕まえるということですか。

○吉田委員

これはちょっと議論が飛ぶのですけれども、例えば $\alpha_2\text{u}$ -グロブリンのような場合は、一応中には書き込むけれども、これは $\alpha_2\text{u}$ -グロブリンだから評価には、例えばADIの設定には用いないということを今まで評価書には書き込んできましたので、そういう判断ということもあり得ると思います。最終的には、げっ歯類がということは少なくともヒトの外挿性を考慮した考え方となりますから、そういうことをこの専門調査会でもし御判断いただくなれば、それには一つステップが必要なのではないかと思います。

最初から評価書から全部、この評価からもデリートしてしまうと、変化があったかさえもわからなくなるので、もしそういうふうに甲状腺の変化までを適応反応として先生方が考えられるのであれば、まず表には書き込むけれども、最終的な食品健康影響評価のところで、例えば、この変化は最終的なガイダンスバリューに使わないとかいうことになるのではないかと私は思うのですが、そうではないのですか。

○西川座長

どうぞ。

○三枝専門委員

私も基本的に吉田先生の考え方に賛成です。ラットの場合に甲状腺に影響が出たというのは、ラットに対して毒性だと考えるべきだと思います。ですから、今、吉田先生がおっしゃったように、総合的にヒトに外挿する場合とラットに対する毒性だという判断というのは区別して、私はこの林先生の修文がすごくわかりやすいと理解します。

○西川座長

適応であろうが毒性であろうが、薬物代謝酵素が誘導されれば、甲状腺ホルモンが分解されれば、そのメカニズムで甲状腺は腫れてくると思います。したがって、今これは検討しているのは肝肥大をどうするかであって、甲状腺は病変があるかないかというのは判定基準に入れないほうが良いと、どう考えても私は思います。

○小野専門委員

まさにそうで、私は甲状腺のほうをとるかとらないかを聞いているのではなくて、甲状腺のほうの影響はとっていいと思います。だけれども、例えば、甲状腺の影響がありましたと。肝臓の影響はちょっとした比重量の増加くらいしかない。そのときに肝臓もとるのかという話です。ここの文章を読むと、甲状腺に影響があったら、肝臓にちょっとした影響があったのも、それもとれみたいを書いてある。

○吉田委員

過去の評価書をひも解いていただくとおわかりになると思いますけれども、必ずしも甲状腺の変化があったときに肝臓がばんばんに腫れるかといったら、そうではないので、ここでずっと言っているのは、むしろ一相の酵素のことを言っていて、甲状腺は二相なので、

そこまで全部拡大していいかということは少し考え方の整理が必要なのではないかと思えます。すみません、私は薬物代謝の専門ではないので、どうも今まで評価書を見ていると、そういうことは思っています。

○西川座長

したがって、その肝肥大を毒性とするか適応とするかの判断に、甲状腺の病変があるかどうかを加えないほうがいいと、私は今は思います。

○林専門委員

そのへんになってくると本当に専門外ですけれども、私もこれはずっと読んでいまして、甲状腺の変化を伴うという、このパラグラフ自身に違和感は覚えまして、本当は全部消したかったのです。全部消したかったのですけれども、やはりその関係があるのだよということを少しでもいろいろ評価するときに考慮したほうがいいよということであれば、やはり簡単に部分だけでも残しておくというのは一つかなと思って、この真ん中の文だけ残しました。これで5ページの1行目の「影響であると判断する」という、この文書が強過ぎるのは強過ぎるので、影響を疑うとか何かそういうふうな、もう少しソフトな表現に変えるということも一つかなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

恐らくそのへんがポイントになるかと思えますので、少しこれは継続して。どうぞ。

○堀部課長補佐

今の議論を伺いながら、継続という言葉が出たので単なる提案としてですが、4ページの最後のところですが、37行目「したがって」の後、何ら観察されない肝肥大があってもときつく書いてあるのがきつい要因なので、したがってから一番後ろに飛んで、甲状腺機能への影響が観察された場合には、その試験において認められた肝肥大が毒性影響かどうかを慎重に検討するのだとか、あるいは考慮するとか、少し言葉を丸めたらいいのかなと議論を伺いながら思いました。

座長から、今、継続でというような御提案があったので、そこまでのところを直した上で、次回はそこまでの修正案を御覧いただくとともに5ページの(2)から御検討というのが、時計も気になるところで、よいのかなと考えました。すみません。

○西川座長

そうですね。時間を気にしていなかったのですけれども、ちょうどいい時間ですので、そのようにしたほうがよいかと思えます。ありがとうございます。

○堀部課長補佐

それでは、そこまできれいにさせていただいて、次回ここからということと修文がわかるような形で、もう一度、次回に向けて御覧いただきたいと思えます。先ほど申し上げたように、参考にした論文等は全く御提供しておりませんので、もしも御覧いただく必要があれば、事務局までお知らせいただければ幾らでもお届けしますので、よろしくお願ひし

ます。

○西川座長

ありがとうございます。

○堀部課長補佐

先生、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

それでは、慣例でございますので、資料8に基づきまして、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8を御覧ください。

前回の幹事会以降、リスク管理機関からの意見聴取といたしまして、9剤の評価要請をいただいております。9剤も来てしまいましたというほうが正しいかもしれません。

7月の幹事会で御審議いただきました4剤につきましては、9月1日までの期間で国民からの意見・情報の募集の期間に入っております。

また、3番でございますが、今週の火曜日の食品安全委員会におきまして、ヘキシチアゾクスという剤は既にARfDまで設定をいただいていたのですが、当初の諮問項目が暫定基準の見直しだけで来ていたのですが、厚生労働省で本基準も見直さなければいけないということがあって、法律上の諮問条項が違うということで評価要請があったものです。ただ、新たな科学的知見も何もないので、それは評価はしませんということで、その場でADI等というところに書いてあるように、悪影響の程度は明らかですということで、既に答申をしております。

ここまでは以上でございます。あと日程だけですけれども、続けてよろしいですか。

○西川座長

お願いします。

○堀部課長補佐

それでは、日程の御確認をお願いいたします。

次回幹事会でございますが、9月28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9月30日金曜日、評価第二部会は9月7日水曜日、評価第三部会は来週9月2日金曜日にそれぞれ予定させていただいておりますので、よろしくをお願いいたします。

事務局からは以上です。

○西川座長

それでは、本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして、第139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。