

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第141回会合議事録

1. 日時 平成28年10月31日（月） 14:00～16:55

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（EPN、ジノテフラン、トリホリン、ピリダリル、メタアルデヒド）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（キャプタン、ホルペット）の食品健康影響評価について
- (3) 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
- (4) その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、納屋座長代理、太田専門委員、小野専門委員、清家専門委員、
長野専門委員、林専門委員、本間専門委員、増村専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

上路専門参考人、永田専門参考人、松本専門参考人

（食品安全委員会）

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、濱砂課長補佐、
横山課長補佐、岩船係長、諧係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、
磯技術参与、河野技術参与、進藤技術参与

5. 配布資料

- | | |
|-----|-----------------------|
| 資料1 | EPN農薬評価書（案） |
| 資料2 | ジノテフラン農薬・動物用医薬品評価書（案） |
| 資料3 | トリホリン農薬評価書（案） |
| 資料4 | ピリダリル農薬評価書（案） |
| 資料5 | メタアルデヒド農薬評価書（案） |
| 資料6 | キャプタン農薬評価書（案） |

- 資料7 ホルペット農薬評価書（案）
資料8 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（たたき台）
資料9 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10 食品安全委員会での審議等の状況
机上配布資料 ホルペット及びキャプタンの審議の経緯について（非公表）

6. 議事内容

○濱砂課長補佐

定刻となりましたので、ただ今から第141回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。先生方には、お忙しい中御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日は農薬専門調査会幹事会に所属する先生方8名、専門参考人として3名の先生方。また、本日は評価第三部会から専門委員として太田先生、増村先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席しております。

人事異動について御報告いたします。10月16日付で課長補佐の堀部が農林水産省に異動になりまして、後任として、私、濱砂が着任しております。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を西川先生にお願いしたいと思っております。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っております。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては公開で行いますので、よろしく願いいたします。

最初に、事務局より資料確認をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会幹事会の専門委員名簿のほか、

資料1 EPN農薬評価書（案）、こちらは第2版でございます。

資料2 ジノテフラン農薬・動物用医薬品評価書（案）、こちらは第6版でございます。

資料3 トリホリン農薬評価書（案）、こちらは初版でございます。

資料4 ピリダリル農薬評価書（案）、こちらは第7版でございます。

資料5 メタアルデヒド農薬評価書（案）、こちらは第5版でございます。

資料6 キャプタン農薬評価書（案）、こちらは初版でございます。

資料7 ホルペット農薬評価書（案）、こちらにも初版でございます。

資料8 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9 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10 食品安全委員会での審議等の状況。

机上配布資料といたしましては、ホルペット及びキャプタンの審議の経緯について。

机上配布資料2といたしまして、永田先生より御提出いただきました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の参考資料。

机上配布資料3といたしまして、こちらはホルペットの抄録の差し替えをしたウサギの発生毒性試験の表がございます。

机上配布資料等を除きまして、これらの資料は近日中にホームページに記載いたします。

配布資料の不足等がございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。

また、本日ですが、抄録についてはタブレットで、キャプタン、ホルペットについては机上にも配付して御覧いただけますので、御利用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。

○濱砂課長補佐

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、確認書を確認しましたところ、議事（2）のうち、農薬キャプタン及びホルペットに関しまして、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に林専門委員が該当しており、林専門委員からは既に確認書が提出されております。また、それ以外につきましては、本日の議事について、同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○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す。

そうしますと、同委員会決定2の（5）では、2の（1）に該当する専門委員は調査審議等に参加させないということになっております。したがって、林専門委員におかれましては、キャプタン及びホルペットの審議の間は御退席いただくこととなりますので、どうぞよろしく願いいたします。

公表した議事とは異なる順番となりますが、本日の審議は、EPN、ジノテフラン、トリ

ホリン、ピリダリル、メタアルデヒド、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、キャプタン、ホルペットの順に行いたいと思います。

それでは、農薬EPN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、EPNでございます。

経緯ですが、評価書の4ページをお願いいたします。今回は第2版の関係ということで評価第一部会で御審議いただいたものです。2016年に基準値の設定に関しまして、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。今回、追加資料はなく、主に急性参照用量の設定について部会で御審議いただきました。

7ページ、要約のところをコメントいただいておりますが、全体を御覧いただいてから、食品健康影響評価のところの説明させていただきます。

8ページ、このものの構造ですが、23行目にございますようなもので、有機リン系の殺虫剤で、アセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することにより、殺虫活性を発揮するものと考えられております。

9ページ以降、参照の番号が少しずれておりまして、御指摘をいただいております。ありがとうございました。

10～11ページで、分析試料を得た試験の記載に間違いがございまして、事務局で確認し修正させていただいております。

以降、少し修正いただいております。15ページにだいたいの試験がございまして、こちら「茎注入」というところの記載をわかりやすく修正していただいております。

16ページ、(1) 好氣的湛水土壤中運命試験でございます。こちらの26行目、27行目のところ、推定半減期につきまして、「好氣的条件下よりも速やかに分解した」とございます。これにつきまして、おめくりいただきまして、上路先生、與語先生からわかりにくいという御指摘をいただいております。

こちらの部分は、(1) の試験は好氣的湛水条件で試験が実施されておりました。17ページの10行目からの(2) は好氣的なものですが、畑条件でやった試験よりも分解が早かったということが記載されているのですけれども、どちらも好氣的な条件下で行われているのでわかりにくいという御指摘です。こちらにつきまして、該当の部分ですが、具体的に(2) の好氣的土壤中運命試験における畑条件での結果よりも速やかに分解したというような修文にしてはどうかと考えておりますが、御確認をいただければと思います。

17ページの一番下の行、「代謝分解物」というところで修正をいただいております。

18ページも記載整備をいただいております。

19ページ、水中光分解試験でございます。12～15行目、網かけの部分ですけれども、その下の(4) の試験も水中光分解試験ということで、この分解経路について、ここに書いている意味はなぜですかという御質問をいただいております。こちらはこの試験結果に基づいて記載したものということで、場所はこちらになっております。御確認ください。

20ページ、しょうがにつきまして、分析部位ですけれども、「塊茎」と修正いただいております。こちらはこの後の該当部分についても全て修正させていただきました。ありがとうございます。

21ページから毒性の試験になります。今回、急性参照用量を設定いただいたものですが、まず一般薬理試験ですと5 mg/kg体重の投与で種々の流涎ですとか、そういった影響が出るというような結果でございます。

23ページを御覧いただきまして、急性毒性試験の結果ですとLD₅₀が24～30 mg/kg体重、ラットですと24～36 mg/kg体重、マウスですと59.4～94.8 mg/kg体重というような結果が得られております。

24ページの4行目から(2)急性神経毒性試験(ラット)でございます。こちらが急性参照用量のエンドポイントとなった試験です。最低の投与量の2 mg/kgで症状が認められておまして、こちらはNOAELはとれていないというような試験になります。

13行目の記載ですけれども、網かけの「立毛及び低活動」というところですが、西川先生からの御指摘で「軽度の立毛及び活動低下」ではないですかということで御指摘をいただき、御指摘のとおりでしたので修正させていただいております。

ほかに反復投与の試験などで、コリンエステラーゼの活性が測定されているというような結果になっております。

39ページをお願いいたします。今回、ADIにつきましては前版までの結果と同じ、ラットの併合試験を根拠にして設定いただいたものでございます。

急性参照用量につきまして、今回は御設定いただきまして、先程御覧いただきました急性神経毒性試験の最小毒性量2 mg/kg体重を安全係数300で除した0.0066 mg/kg体重と御結論をいただいております。

この安全係数10×10に3を追加していることについて、要約のところ以西川先生から、この理由をお尋ねいただいております。こちらにつきましては、この根拠となった用量は、こちらで認められた症状が軽度であったということがありまして、まずそれが一つの根拠。こちらは有機リン剤でコリンエステラーゼ活性に影響が出るのですけれども、急性神経毒性試験では、コリンエステラーゼ活性は測定されておりませんでした。その測定していないということがありましたので、ほかの反復投与の試験も全て測定してある結果で、どの用量でどの程度の障害が認められるかという点も詳細に御検討をいただきまして、この2 mg/kg体重という用量からでしたら安全係数3程度でいいのではないかと御議論をいただいて設定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。

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。

まず、16ページの好氣的湛水土壤中運命試験についてです。26～27行目の波線の部分ですが、17ページの3行目からのボックスに上路先生、與語先生から修正案が出ておりました。

て、そもそもこれは好氣的試験であるのに、好氣的条件下よりも速やかみみたいな記載は少し紛らわしいということで、事務局の提案では、これは與語先生の修文案でしょうか。好氣的畑条件よりも速やかに分解したという説明でしたよね。

○横山課長補佐

少し具体的に、「(2)の好氣的土壤中運命試験における畑条件の結果と比較して」というふうに書いてはどうかという案です。

○西川座長

そうですか。ただいまの事務局の提案について、上路先生、與語先生はいかがでしょうか。

○上路専門参考人

事務局の御提案のとおりで結構です。

○西川座長

與語先生はいいですか。

○與語専門委員

私も結構です。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのように修正したいと思います。

次が19ページの12～15行目の網かけの部分ですが、どうしてここに記載したかという與語先生からの御質問があつて網かけになっているのですが、事務局の説明では、その下にある試験も水中光分解試験であるが、代謝物の同定は(3)の試験でしか実施していないので、ここに記載したということです。與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

今、抄録も確認しましたがけれども、それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

24ページ、(2)急性神経毒性試験(ラット)ですけれども、これは要約のところとも絡むのですが、13行目「雌雄で立毛及び低活動」とあつたのですが、11行目を見ますと「顕著な活動低下、感覚受容の低下及び立毛」とあつて、多分これは程度が軽いのではないかということ想像してコメントをしましたが、予想どおりにそうであつたということで、この軽度であることが追加の安全係数3を用いたという一つの根拠にもなつたという説明でありました。

細かいページの修正とかの記載整備があつたのですが、特に大きなところはなかつたかと思いますが、全体を通して何かお気づきの点があれば、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、EPNのADIにつきましては変更なし。ARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量である2 mg/kg体重を根拠として、安全係数300で除した0.0066 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

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、農薬ジノテフラ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。ジノテフランです。

評価書の7ページをお願いいたします。今回は第6版の関係の御審議をいただいたものです。2016年に適用拡大に関連いたしまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請のあったものでございます。評価第一部会で御審議いただきました。今回追加のデータがございまして、畜産物の動物体内運命試験、作物残留試験、畜産物残留試験が追加提出されました。また、海外評価書から植物体内運命試験、後作物の試験、ラットとマウスの免疫毒性試験。こちらが海外評価書に記載がございましたので、評価書案に追記をしていただいたものでございます。今回は重版ということもありますので、それらの点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。

14ページ、このものの構造ですが、26行目にございましておりで、テトラヒドロフリルメチル基を有する殺虫剤です。ニコチン性アセチルコリンレセプターに対する結合親和性は低いにもかかわらず、電気生理学的にはアゴニスト作用を示す特長を有するとされています。

24ページの18行目から(2)新生児ラットの動態の試験もJMPRにございましたので、今回追記いただいております。

26ページの(3)泌乳ラットの結果も今回追記いただきました。

27～28ページの(5)ヤギと(6)ニワトリの結果も追記いただいております。主要代謝物として、UFですとかFNGというものが検出されております。

少し飛びまして、46ページ、(11)後作物の植物代謝の結果もJMPRの評価書を参照して追記いただいております。

57ページ、與語先生からコメントをいただいております。薄膜光分解試験がこの場所に記載されている理由ということでお尋ねいただいております。こちらは58ページを御覧いただくと、(10)とか(11)に薄膜及び水中光分解について検討した試験もございまして、これらを考慮して、この場所に、親化合物の水中光分解試験の後ろに記載されたというものでございます。

60ページ、23行目からの6. 作物等残留試験は一部の試験が追加になりましたが、最大残留値の記載については特段、今回、修正はございませんでした。

61ページの25行目から(4)畜産物残留試験も今回追加になりまして、親化合物のほか、代謝物についても測定されているという結果です。

62ページの12行目からの産卵鶏の試験も今回追加になっております。卵ではジノテフランは検出されているのですが、その他では定量限界未満というような結果が得られております。

毒性ですけれども、63ページに一般薬理試験の結果がございまして、単回経口投与の結果ですと、850 mg/kg体重で自発運動の低下といった影響が認められております。

65ページを御覧いただきまして、LD₅₀の値は大きくて、雌雄で2,000~2,800 mg/kg体重というような値が出ております。

67ページを御覧いただきますと、急性神経毒性も実施されてございまして、最高用量1,500 mg/kg体重でも影響がないというような結果が得られております。

70ページ、18行目からのラットの2年間の併合試験につきまして、おめくりいただきまして、5行目のところは読みやすいように西川先生から御修正いただいているのと、12~14行目、こちらはC細胞の腫瘍が認められているのですけれども、こちらについて検体投与の影響とは考えられなかったという記載の中で、過形成の増加が認められなかったこと。腺腫と癌の合計は有意に増加していないということも理由に挙げてあるのですけれども、こちらについて、特段記載が必要ないのではないかというような御意見です。部会では今回は重版ということで、この部分については今回の審議で御議論いただいた部分ではございませんが、御確認をいただければと思います。

72ページの12行目は記載整備をいただいております。ありがとうございます。

76ページの3行目からウサギの試験がございまして、①の試験は母動物300 mg/kg体重/日の投与で自発運動の低下、ほかの症状が認められておりますが、こちらが急性参照用量のエンドポイントと判断されました。

80ページ、その他の試験といたしまして、ラットとマウスの免疫毒性試験が今回追記されまして、免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

食品健康影響評価ですが、83ページに暴露評価対象物質の記載があります。6行目、7行目ですけれども、ジノテフラン(親化合物のみ)ということが確認されました。また、ADIについては前版からの変更はなく、急性参照用量につきまして、今回はウサギの発生毒性試験の無毒性量125 mg/kg体重/日を100で除した1.2 mg/kg体重と設定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。

最初のコメントは57ページでしょうか。24行目からのボックスに與語先生から、その上の8行目からの(8)薄膜光分解試験がこの位置にあることについて理由を教えてくださいということだったのですが、事務局の説明では、分解物についても同じような並び方を

しているので、ここにしたということでしたが、與語先生はいかがですか。

○與語専門委員

私が気になったのは、54ページに(14) 土壤表面光分解試験があるのですが、それと全くイコールではないのですが、類似の試験条件なので、それが気になったのですが、今の説明で確かにこちらのほうが座りがいいなと思いますので、このままでいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次は71ページ、これはラットの併合試験ですが、12行目から、雄の群で甲状腺C細胞腺腫の増加が認められたが、一番気になったのは「C細胞腺腫及び癌の合計が有意に増加していないことから」、これからC細胞腺腫が検体投与によるものと考えられなかったという、つながりがまずいかと思いました。基本的に背景データの範囲内であったということがより重要だと思いますので、途中削除というコメントを出したのですが、これについて御意見をお願いいたします。

どうぞ。

○吉田委員

今回の6版という重版ものですから、それで部会の先生はなるべく触られなかったということがあると思うのですが、確かに癌の合計というところは、明らかに間違いのところは省いていただきたいと思うので、そこだけというのはいかがでしょうか。癌と合計というのはちょっとと私も思いますので、そこだけ外していただいて、それを書きますと、その下の過形成云々にも引っかかって、文章がその下だけには書いているということになってしまいますので、西川先生がおっしゃるように、13~14行目の合計というところを削除していただくというのはいかがでしょうか。

○西川座長

それが最小限の修正になるかと思いますが、例えば、12行目からいきますと、「C細胞腺腫の増加が認められたが、C細胞過形成の増加がみられなかったことから、検体投与によるものと考えられなかった」、くらいでよろしいですか。ですから、その合計に関するところだけ削除ということにしたいと思います。

細かい誤字の訂正とかがありましたが、あとは特にコメントをいただいていないようです。全体を通して何かございますでしょうか。

ないようですので、本日の審議を踏まえまして、ジノテフランのADIにつきましては、前版から変更なし。ARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験①の無毒性量である125 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した1.2 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たいと思います。ありがとうございました。

○西川座長

続きまして、農薬トリホ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3をお願いいたします。トリホリンでございます。

経緯ですが、4ページをお願いいたします。今回初版の審議をいただいております、2012年に暫定基準の見直しに関して、また、2016年に適用拡大に関連いたしまして、厚生労働大臣から評価要請のあったものでございます。評価第一部会で審議いただきました。

8ページ、このものの構造は28行目からの構造式を御覧いただければと思います。ピペラジン系の殺菌剤です。エルゴステロールの生成を抑制することにより作用すると考えられているものでございます。

10ページ、動物体内運命試験、ラットの試験でございます。こちらの結果は表1のとおり、パラメータとしてまとめていただいているのですが、中島先生から、簡単な説明を入れてはどうですかということで、なぜかというところとC_{max}とAUCにつきまして、投与量に即して線形に増えていないということもあって、その点がわかるようにしてはどうですかというようなコメントをいただいております。

一番下のボックスのところの【事務局より】で案文を考えてみましたが、部会で御審議いただいた部分でもありますので、どのように扱ったらよろしいか御審議をいただければと思います。案文といたしましては、10ページの一番下のほうから「T_{max}は低用量投与群で2.0～3.5時間、高用量投与群で5.5時間、C_{max}は低用量投与群で0.67～0.78 µg/g、高用量投与群で7.62～8.10 µg/gであり、顕著な性差は認められなかった。また、高用量投与群におけるC_{max}及びAUCは用量比を下回ったことから、吸収の飽和が示唆された。」というような文案となります。御確認をいただければと思います。

本剤の吸収率ですけれども、11ページをお願いいたします。少なくとも低用量投与群で86.0%、高用量投与群では12.0%と算出されております。その下に分布のデータがございまして、肝臓、腎臓、肺で比較的高い残留が認められております。

13ページ、代謝物といたしましては、代謝物F、Uなどが認められております。

14ページ、排泄に関して試験が実施されております。尿、糞、呼気中の結果は表4、胆汁中につきましては表5のとおりで、胆汁中にも表5のとおり、低用量ですと10%程度、排泄が認められております。

15ページを御覧いただきますと、ラット②の試験がありまして、今まで御覧いただきました①の試験と異なる標識体で試験が実施されております。結果は①と同様のものが得られております。

16ページ、代謝経路に関しまして、3～4行目です。少しわかりやすくなるようにとい

うことで、中島先生から御修文をいただいております。

16ページ、ヤギの試験がございまして、おめくりいただきまして、主要代謝物といたしましては表9のとおり、C、Fが認められております。

ニワトリの試験が18ページで御覧いただけたと思います。おめくりいただきまして、代謝物といたしましては表12のとおり、U硫酸抱合体ですとか、U、Fなどが認められております。

19ページの18行目から、植物体内運命試験でございまして。大麦のほか、トマト、きゅうり、りんごで実施されてございまして、10%TRRを超える代謝物といたしまして、F、R、Sが認められております。

26ページの27行目から作物残留試験がございまして、最大残留値はトリホリンの可食部で、27ページになりますが、葉ねぎ（茎葉）の2.92 mg/kg、代謝物Fについても測定されてございまして、最大残留値は1.15 mg/kgがいちごで認められております。

27ページの17行目から一般薬理試験でございまして。100 mg/kg体重の投与ですと異常姿勢、歩行異常という結果が認められております。

28～29ページに急性毒性試験の結果がございまして、LD₅₀は5,000 mg/kg体重超という結果でございまして。

29ページの17行目から亜急性毒性試験がございまして、反復投与の結果、主な毒性所見といたしましては、体重増加抑制、貧血などが認められております。

32ページ、表31の中、「骨髄塗抹」の「抹」の字を修正いただいております。ありがとうございました。

35ページから長期の試験になりまして、36ページに併合試験がございまして、ラットで発がん性は認められなかったという結果です。

おめくりいただきまして、マウスの試験がございまして、細気管支肺胞上皮腺腫と癌の合計の発生頻度の増加が認められたという結果が得られております。表については38ページにございまして。

39ページ、2世代繁殖試験がございまして、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果、40～41ページにラットとウサギの発生毒性試験がございまして、催奇形性は認められなかったという結果です。

41ページの21行目から、ウサギの試験がございまして、③の試験がありますが、こちらが急性参照用量のエンドポイントとされました。母動物の1,000 mg/kg体重/日投与群で体重減少がございまして、こちらがエンドポイントとされております。

無毒性量に関しましては、ウサギの試験が複数ございまして、32行目、33行目のとおり、総合評価をいただいております。

42ページ、遺伝毒性の結果がございまして、トリホリンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと御判断いただいております。in vitroの染色体異常試験で陽性の結果が出ていますが、in vivoの試験で陰性という結果も踏まえて、総合的に判断いただいております。

す。

44ページの表の脚注を一部、記載整備をいただいております。ありがとうございました。

44～45ページ、マウスとラットの免疫毒性試験、こちらは陰性の結果でございます。肝薬物代謝酵素に対する影響試験も実施されております。

47ページ、暴露評価対象物質は農産物と畜産物に関して設定いただいて、トリホリン（親化合物のみ）とされております。

48ページ、ADIにつきましては、イヌの2年間の試験の無毒性量2.39 mg/kg体重/日を100で除した0.023 mg/kg体重/日。急性参照用量につきましては、ウサギの試験を根拠に150 mg/kg体重/日を100で除した1.5 mg/kg体重と設定いただいております。

JMPRの評価が22行目からございまして、急性参照用量が一番下になりますけれども、ウサギの0.3 mg/kg体重ということで、農薬専門調査会の評価と違う値が出ております。

おめくりいただきまして、これに関しまして、西川先生から御質問をいただいております。JMPRが影響ととっている用量は有意な変化ですかというような御質問だと思います。

49ページの一番上のほう、JMPRの設定根拠とされた試験の無毒性量ですけれども、30と記載していたのですが、25の間違いでした。すみません。こちらは評価書ですと、41ページの4行目のウサギの①の試験が根拠にされてございまして、こちらの母動物の125 mg/kg体重/日の体重減少、摂餌量減少があったことを根拠にJMPRでは急性参照用量を設定されております。

この所見につきましては、部会の審議でも御確認いただきまして、妊娠10日、11日でたらたらと減っているというようなこともあって、単回投与とは言えないのではないかと御議論をいただいて、結果的にもっと高用量の、③の試験の用量ですけれども、1,000 mg/kg体重/日で認められた影響を根拠に設定いただいたというものになります。御確認をいただければと思います。

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。

まずは10ページの23行目からのボックスで中島専門委員から、この血中濃度推移について考察を加えてはどうかということで、事務局から読み上げていただいたような加筆の提案がありました。これについて、その追加の文章でいかどうか御意見をいただければと思います。

永田先生はいかがですか。

○永田専門参考人

特別に議論はなかったということなのですが、値から見ても $T_{1/2}$ を考えると、やはりAUCの性差は少し感じとしては異常かなと思います。確かに1,000 mg/kg体重になると、ほとんどのデータで吸収はもう行っていませんので、高用量の場合はAUCがこれだけ違うのはちょっとわからないのですけれども、吸収に影響している可能性はあると思いま

す。だから、ここに書いてある文面で説明が全てできるかというのと、ちょっと難しいかなという感じがしております。特に低用量の場合ですね。

○西川座長

ここまで詳細なことを言うのは難しいという御意見でしたが、そうすると、まず追加の文章を入れるかどうかについて御意見をいただきたいと思います。永田先生はいかがですか。

○永田専門参考人

私の感じで言わせていただければ、データの細かいディスカッション、あるいはそういうものがなければ、これはそのままのほうがいいのではないかと思います。要するに下手に文章を入れて、実際に書いてあることとデータが合わないとなると、これもまた問題だと思いますので、私としては、これはこのままでという方向でいかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかにございますか。ないようでしたら、永田先生の御提案のとおり、追加はしないということにしたいと思います。ありがとうございました。

あとは特には、49ページまで飛んでしまってよかったですよね。これはJMPRにおけるARfDの設定について、部会で確認した上で、今回JMPRとは違うARfDの設定をしたかどうか確認したかただけですけれども、きちんと議論をした上で決めたという説明でしたので、了承したいと思います。

あとは何かございますか。ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、トリホリンのADIにつきましては、イヌを用いた2年間慢性毒性試験の無毒性量である2.39 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.023 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験②及び③の総合評価による無毒性量である150 mg/kg体重/日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。

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

それでは、続きまして、農薬ピリダリ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

資料4をお願いいたします。今回は第7版になります。

経緯ですが、5ページをお願いいたします。2016年に適用拡大に関連いたしまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請のあったものでございます。評価第二部会

で御審議いただきました。今回追加されたデータは作物残留試験成績のみでございます。

10ページ、フェノキシ・ピリジロキシ誘導体の構造を有する殺虫剤で、害虫の口からの摂食ですとか皮膚の透過により体内に取り込まれ、細胞毒として作用するものと考えられております。構造は28行目のとおりになっております。本剤も急性参照用量の設定を中心に説明させていただきます。

18ページ、4行目からの作物残留試験成績ですけれども、今回、そば、すいか等のデータが追加になりまして、最大残留値も修正されました。ほうれんそうの24.9 mg/kgが最大残留値となります。

次のページになりますが、推定摂取量に関しましても再計算されております。

19ページの15行目から一般薬理試験でございます。ピリダリルにつきましては、結果的に急性参照用量は設定の必要なしと判断されました。急毒につきましては、まず一般薬理試験が19ページのとおりですけれども、2,000 mg/kg体重の投与でも影響なし。

20ページの急性毒性試験の結果でもLD₅₀が5,000 mg/kg体重超というような結果が得られております。

21ページ以降になりますが、反復投与試験で単回投与の影響と判断されたような所見はございませんでした。

22ページの表13ですけれども、誤記がございまして、漢字のミスがございました。ありがとうございました。

24ページ、13行目からマウスの発がん性試験がございまして。こちらの精巣比重量の増加について、偶発的と考えられた理由が記載されております。これについて、西川先生から体重増加抑制の認められている用量なので比重量の変化ということで体重変化による影響の可能性が高いので、削除してはいかがですかというコメントをいただいております。こちらでも重版で、今回特段に御議論をいただいた部分ではございませんが、御確認をいただければと思います。

25ページも表中と本文の記載が合っていなかったもので、修正させていただきます。

26ページ、遺伝毒性につきまして、32行目、33行目、表現ぶりです。少しわかりやすくなるようにということで、林先生から追記をいただいております。*in vitro*の染色体異常試験で疑陽性の結果が得られている以外は全て陰性ということです。結果的には、生体において特段問題となる遺伝毒性はないという結論となっている部分でございます。

27ページの表20の中の「疑陽性」というところも、漢字をequivocalのほうの疑うという字に修正いただいております。その左横を御覧いただきまして、6時間処理の「理」の字が見切れてしまっておりまして、追記させていただきます。申し訳ございません。

これに関連いたしまして、28ページの表21の代謝物Kですけれども、これも「+S9のみ擬陽性」という、こちらは「擬陽性」があるのですが、これはこのままでよろしいか、念のために御覧いただければと思います。こちらは抄録のページなどは後で御紹介させていただきます。

この剤の食品健康影響評価につきまして、31ページ、32ページにございまして、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質はピリダリル（親化合物のみ）と判断いただいております。ADIにつきましては、前版までの判断と同じもの。急性参照用量につきましては、認められた単回投与による影響は急性毒性試験の非常に高用量の影響だけだったので、カットオフ値以上と判断いただきまして、設定する必要はなしと判断をいただいております。

○濱砂課長補佐

先程のピリダリルの代謝物Kの擬陽性が出た試験ですけれども、抄録ですとタブレットの011ピリダ抄録__毒性をお開きいただきまして、その129/205ページ、右上に166と小さい数字が入っていると思いますが、ピリダリルのチャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験。すみません、もう一回、調べます。もう一度、申し上げます。ページはPDFで、同じ抄録の193/205です。大変申し訳ございません。192、193。

○横山課長補佐

192/205です。申し訳ございませんでした。代謝物の*in vitro*の染色体異常試験の結果になります。複数回試験がありまして、1回目の増加について、生物学的意義はないとされております。この点について御確認をいただければと思います。

説明は以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

まず最初は、24ページです。それ以前に誤記の修正とか細かい記載整備はありましたが、それは問題ないとして、24ページのマウスの発がん性試験の22～24行目にかけて、これは偶発的と言っていいかどうか、精巣の比重量の増加があったことについて、これは体重増加抑制があるので、この影響ではないかと思われるのですが、ここであえてそれを偶発的であると記載していいかどうか疑問に思ったのでコメントをしたのですが、御意見を願いたいと思います。

長野先生はいかがですか。

○長野専門委員

組織変化はないようなので、特に書かなくていいような気がします。

○西川座長

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

これは抄録の何ページくらいですか。

○横山課長補佐

抄録自体ですと、117ページです。

○濱砂課長補佐

PDFですと、80/205からになります。精巣の重量に関しましては86/205、右上に123というページですが、表5の臓器重量がございまして、その中の一番下に精巣上体、それ以

降が精巢で、それぞれの相対重量等のデータが載っております。

○小野専門委員

偶発的というよりも体重増加抑制に伴って比重量だけ有意差がついたという感じですので、書かないということではよろしいのではないですか。

○西川座長

その部分は削除がいいですね。ありがとうございます。

26ページ、遺伝毒性試験で32行目に林先生から修文の御提案が出ております。27ページの表にもかかわるのですが、真ん中ほどの「擬陽性」を「疑陽性」の修正案をいただいております。28ページは混在物及び代謝物の遺伝毒性試験ですけれども、下から5番目のカラムの結果のところにはやはり同じ「擬」が書いてあるのですが、これはこのままでよろしいですか。

○林専門委員

もう第7版なので、特に指摘しないでおこうかと思ったのですが、これまで「疑」という字を使ってきていましたので、この28ページは直し忘れです。これも「疑陽性」で結構かと思えます。

○西川座長

では、これも「疑」という字に修正するという事にいたします。ありがとうございました。

以上ですかね。ほかに何かございましたら、お願いいたします。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ピリダリルのADIにつきましては、前版から変更なし。ARfDにつきましては、ピリダリルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量のうち、最小値はラットを用いた急性毒性試験の5,000 mg/kg体重であり、カットオフ値以上であったことから、ARfDの設定は必要なしとすることで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を修正いたしまして、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

それから、1個、先程のトリホリンの37ページですが、表44にやはり「骨髓塗抹」の「抹」が違っているようですので、ここも修正をお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○西川座長

それでは、次に進みたいと思います。次は農薬メタアルデヒド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5をお願いいたします。

経緯ですが、4ページをお願いいたします。第5版の関係で御審議いただいたものです。2015年に適用拡大に関連いたしまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

10ページ、構造は24行目のとおりで、ナメクジ、カタツムリ類への殺虫効果を持つエタナール重合体の農薬でございます。本剤はやはり重版で追加されたデータが作物残留試験のみでしたので、その点と急性参照用量の設定を中心に説明をさせていただきます。

16ページ、土壌中運命試験です。微砂質壤土という土の種類について記載があったのですが、あまり一般的ではなくて、シルト質壤土と表記するほうが適切ですということで御意見をいただいております。御指摘のとおり修正しております。念のため、原語や組成がどんなものかを調べましたけれども、御確認をいただければと思います。

17ページは、ほかに「湛水」という単語の追記など、修正をいただいております。

19ページ、作物残留試験が6行目からございまして、はくさい、れんこん、いちごのデータが追加されました。最大残留値につきましては、修正はございませんでした。推定摂取量については再計算されております。

20ページ、一般薬理試験がございまして、経口投与単回ですとマウスの一般状態のデータがありますが、100 mg/kg体重投与ですと自発運動の低下などの所見が認められております。

21～22ページ、LD₅₀の値がございまして、ラットですと283とか750 mg/kg体重というような結果が得られております。

23ページ、急性神経毒性試験が実施されてございまして、150 mg/kg体重以上の投与群で立毛ですとか行動の変化が認められております。

26ページの24行目からイヌの1年の試験がございまして、こちらが今回、急性参照用量の設定根拠とされました。おめくりいただきまして、表15の続きになるのですけれども、90 mg/kg体重/日の用量で運動失調ですとか運動能の低下などが認められてございまして、これの発生時期から御判断いただきまして、急性参照用量のエンドポイントとしていただきました。

27ページのその下の試験ですね。ラットの併合試験です。表17の5,000 ppmの雌の所見です。運動失調及び脚不全麻痺という所見があるのですけれども、こちらの部分は下肢ですとか西川先生からコメントをいただきまして、原語ですと“Leg-Hind-Both”となっておりますので、後肢かと思っております。修正をそのようにしてよろしいか御確認をいただければと思います。

この剤につきましては、34～35ページにあります。神経に関連する神経症状について、まとめられております。

36ページ、食品健康影響評価をお願いいたします。まず20行目の腫瘍の発生した用量を削除

いただいております、最近はあまり記載しておりませんので、そのとおりに修正させていただきます。

37ページの4～5行目、暴露評価対象物質ですが、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をメタアルデヒド（親化合物のみ）と御確認いただいております。

ADIにつきましては、前版までの結論と同じもの。急性参照用量につきましては、イヌの1年間の慢性毒性試験の無毒性量30 mg/kg体重/日を100で除した0.3 mg/kg体重と御判断いただいております。

43ページ、こちらは與語先生から剤型の記載について御指摘をいただきまして、確認の上、修正しております。御確認をいただければと思います。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

まず、最初が16ページ、土壌中運命試験の中で用いた土の名称がもっと適切な言葉があるということで、清家先生から修正の御意見が出ております。清家先生、追加説明をお願いします。

○清家専門委員

微砂質壤土でも間違いではないのですが、言葉が古いので、基本的にはそれをシルト質壤土と読み変えているのが現状です。ただ、今日、組成を拝見しまして、若干更に再修正させてください。(1)のほうはシルトの割合が少ないので、こちらは壤土にしてください。(2)はシルト質壤土で間違いありません。(3)は再修正で壤土になります。

以上です。

○横山課長補佐

①と③を壤土に修正で、②はシルト質壤土でよろしいということだそうです。

○西川座長

そうですか。上路先生はよろしいですか。

○上路専門参考人

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのように修正をしたいと思います。

次が27ページ、表17のラットの試験で運動失調及び脚の不全麻痺ということで、これは下肢と書いてしまったのはうっかりして、ヒトでは下肢ですけれども、ラットだと後肢ですね。ですから、後肢不全麻痺ということですか。どうもありがとうございました。

43ページ、與語先生から剤型について、その記載があったほうがよいということで、そのとおりに直っているかと思えます。與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

以上だったかと思いますが、何か忘れたところがあれば、御指摘をいただきたいと思えます。どうぞ。

○小野専門委員

表31に単回投与により生ずる可能性のある毒性影響として、マウスの一般薬理も無毒性量は30 mg/kg体重で、イヌも無毒性量は30 mg/kg体重で、両方挙げてあるのにARfDの根拠はイヌだけを用いた形になっているのは何か理由があるのですか。

○横山課長補佐

確かこれは片性で雄のみの結果ということで、イヌの試験をサポートするような形になるということで、あえては書かなかったというものだと思います。

○小野専門委員

了解です。

○西川座長

よろしいでしょうか。ほかにないようでしたら、メタアルデヒドのADIにつきましては、前版から変更なし。ARfDにつきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である30 mg/kg体重/日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

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

よろしくお願いいたします。

それでは、次に「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」、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

それでは、資料8をお願いいたします。「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」ということで、こちらは今回で第3回目の御審議をお願いするものでございます。前回の御審議をいただいた上で修正した部分及び今回追加でコメントをいただいている部分について、御説明を差し上げたいと思えます。

1ページの10行目から1. 背景でございます。14行目の中ほどの部分、18行目の部分で「議論が重ねられている。」と止めているところ。24～25行目までの「十分な科学的知見が得られていない中で」の削除。26行目の「場合、」の読点。29～31行目にかけて、「この判断が、」という部分を削除。「ハザードの」を削除。最後は「生じてきた。」という修正について、林先生よりご修正いただいております。

2 ページ、14行目から前回の御審議で御指摘をいただきまして、(2) 機能的変化としておりますが、その中の18行目「この反応の詳細については、参考に記載した。」ということで、こちらは6 ページのほうに新たに書き起こしてございます。こちらは後程御説明を差し上げたいと思います。

21行目からの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につきましては、前回御審議をいただいて、その後で特段の修文は行ってございません。

5 ページ、3) 留意すべき点の(3) 肝重量との関連のところにつきまして、こちらは前回の御審議の際に、まず重量が増えたかどうかというところでの書きぶり、更にその重量の増加について毒性所見とするかどうかを書き分けたほうがよいということですので、こちらは4～9行目にかけては、重量の増加をしているかどうかという判断をいただく上での記載になっております。

4行目からですが「げっ歯類においては、比重量が統計学的に有意差をもって増加した場合に、肝重量が増加していると判断する。臓器重量の個体差が大きい非げっ歯類においては、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、原則として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。」という記載になってございます。

10行目以降のこちらを毒性とするかということに関する記載ですけれども、10行目以降、「肝重量の増加を毒性影響とすべきかどうかについては1) に示した判断基準を踏まえて検討するべきであり、原則として1) に示す変化が認められない用量で認められる肝重量の増加及び/又は肝細胞肥大は適応性変化と考えられることから、それらのみでは毒性所見としない。」という記載になってございます。こちらの記載ぶりでよいか御検討をお願いできればと思います。

14行目、こちらは体重増加抑制に対する二次的な影響に関するものとして、「肝比重量」という形で修正をしてございます。

17～20行目につきましては、先程申し上げました10～13行目にかけての記載と重なっておりますので、こちらは削除を行ってございます。

22行目からの(4) 血液生化学的検査結果につきましては、23行目の「肝障害の」という記載を「肝肥大に伴って生じる」と修文してございます。

24～25行目につきましては、記載の整備を行ってございます。御確認をいただければと思います。

(5) 甲状腺の変化を伴う場合につきましては、前回の御審議の際に2) のほうにございましたが、前回の御審議の上、3) 留意すべき点のほうに整理すべきということで、こちらに移行してございます。

6 ページ、こちらは1行目から先程申し上げましたとおり、「異物応答性の核内受容体及び核内転写因子の変化」につきまして、事務局のほうで新たに書き起こしたものでございます。3～4行目にかけてですけれども、こちらはまず報告されているということを初め

に申し上げまして、5行目から核内受容体、7行目から核内転写因子について、例を記載してございます。

9行目からですが、「タンパク質の誘導そのものは、外界の変化に対する生体の恒常性維持のための可逆的な適応性変化であり、肝細胞肥大に先駆けて細胞内小器官の変化としてしばしば認められる。また、特に、CAR、PXR、PPAR α 等の核内受容体は、脂質代謝の深く関連しており、しばしば血中の脂質関連のパラメータの変動に関与する。」という記載になってございます。

こちらの記載に関しまして、参考文献でどのような文献等がございますかと事前に代謝の先生にお伺いをしたところ、中島先生からは同じページの38行目から、こちらの文献について御紹介をいただいて、追記をしております。

また、永田先生からは机上配布資料2としまして、こちらは薬物代謝酵素誘導でございますとか、核内受容体に関する最近の知見について取りまとめられたものを御提供いただいております。本資料の扱いについてはどのようにしたらいいか。また、今の事務局案でありました参考の記載ぶりについてもあわせて御検討をお願いできればと思います。

以上です。よろしくお願いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ただいまの説明について、御質問、御意見等ございましたらお願いいたします。

私から、6ページのところで核内転写因子の記載があるのですが、以前にも申し上げたのですが、AhRについては代表的な化学物質としては、ダイオキシンとかメチルコラントレンのような結構強い毒性物質が入ります。したがって、この参考文献の5番目にある論文では、あえてAhRを除外しているという経緯があります。この6ページの全体を見ますと、どうもこれは肝臓における適応性変化として紹介されているような印象を持つのですが、これはやはりAhRは書かなくてはいけいでしょうか。永田先生、お願いします。

○永田専門参考人

昔はそれで恐らく話がついていたと思うのですが、最近AhRというのは内因性の色々な、特に免疫系の活性化とかに関わっているというのがありまして、私の参考につけています中で、AhRの転写活性の中に広範に内因性のリガンド等も実は見つかっておりまして、リファレンスに今回はつけなかったのですけれども、最近はノントキシックAhRリガンドという概念があります。

それに加えて、例えば、核内レセプターについても、これは参考文献に書いておりますけれども、核内レセプターの場合はリガンドになる場合とリガンドにならなくて、いわゆるシグナルカスケード、二酸化酵素を介して活性化される。それは核内レセプターだけではなくて、AhRもそういう報告が非常に出ております。ということからすると、今までのAhRイコール毒性だという概念は少し今になって変わってきているので、私としては、こ

れはそのまま残したほうがいいのではないかと考えております。

○西川座長

AhRについても適応変化に該当する部分もあると理解をしてよろしいでしょうか。

○永田専門参考人

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

その他によろしいでしょうか。

○長野専門委員

5 ページの肝重量の5～9行目のげっ歯類のところですが、どうも私はこの文章がよくわからなくて、げっ歯類では比重量と絶対重量の両方を判断基準にするというのはわかるのですが、その前の6行目の「絶対重量の変化が肝重量の変化を反映する場合もある」と書いてあります。でも、これはげっ歯類でも同じですよ。絶対重量の変化自体も反映することがあるわけなので、この絶対重量の変化が肝重量の変化を反映する場合というのは、比重量だけでは判断できない場合もあることから、ではないでしょうか。日本語の文章の問題かもしれません。

○西川座長

肝比重量だけでは重量増加を反映しない場合もあることからとおっしゃいましたね。いかがでしょうか。

○小野専門委員

先程の精巣重量のケースもありますけれども、体重が非常に低下した場合は、やはり比重量の有意差だけで判断するのは危ない場合もあると思います。絶対重量のほうを見て、これは体重低下により二次的影響だとなる場合もあるでしょうし、比重量だけをというのは確かにその辺も、絶対重量もちゃんと見てというニュアンスがあったほうがよろしいのではないかというのは気になります。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

そういたしましたらば、7行目の「反映する場合もある」まではいいのですよね。ここでフルストップというのも一つです。先生方の御提案としておっしゃっていただけると、西川先生も議論が進めやすいのかなと思うのですけれども。

○西川座長

7行目に「反映する場合もある。」で終わると。

○吉田委員

もしそれで十分でなかったら、例えば、この後にどういう文言を加えればいいのかということで、最初に長野先生がおっしゃったので、長野先生だったら、どういう文言があると

先生はわかりやすいと思われるか、文言の御提示をしていただけると大変ありがたいのですが。

○長野専門委員

今ここに絶対重量の変化も反映する場合もあるとありますね。それは非げっ歯類もそうですし、げっ歯類も両方に共通だと思います。5～9行目は非げっ歯類の話をしているわけですね。非げっ歯類では個体差が大きいから、一方の判断ではいかぬという文章だと思います。ですから、私は5～9行目に関してでしたらば、6～7行目の文章である「絶対重量の変化が肝重量の変化を反映する場合」という言葉自体がおかしくて、これを「比重量だけでは反映できない場合もある」と変えないと、後ろの文章につながっていかないと思います。

○吉田委員

そういたしますと、長野先生ですと、非げっ歯類においては比重量だけでは反映しない場合もあるという文言に修正されるというのが御提案になるわけですか。

○長野専門委員

判断できない場合もある。

○西川座長

内容的には多分このもとの文章とほぼ同じかなと私は思います。つまり、比重量で判断できないから絶対重量も反映する場合もあるので、全く別のことを言っているわけではなくて、ちょっと修正すれば、つながりますよね。長野先生に考えていただければと思います。大きな修正ではなくて、ちょっとつけ加えれば、文章は通るのかなと思います。

あとはほかに何かよろしいでしょうか。机上配布資料2は永田先生から提供いただいたものですが、これは結構詳細に書かれていますけれども、何か追加はありますか。

○永田専門参考人

実はここにまとめて書こうかなと思ったのですが、ある程度バックグラウンドのものを御提示したいと思ひまして、できるだけ最近のレビューを、ことしや去年くらいのレビューを探して、その内容についてまとめたというのがこれです。過去のものも多少あります。どうして核内レセプターとかAhRを文章の中に残すかというのは、この内容を少し読んでいただければ、御理解していただけるかなと思ひましたので、そういうつもりでこういうものを出させていただきました。

○西川座長

私のほうから提案するのがいいかどうかは別として、これは英文にされて、食品安全委員会の電子ジャーナルの『Food Safety』に掲載されたいかがでしようか。

○永田専門参考人

正直に言って、書き終わった後にひょっとしたら、そんなことを言われるかなと、ふと思ったのですが、やはりそうでしたね。検討させていただきます。

○西川座長

ぜひよろしく願いいたします。

この肝肥大については、ほかによろしいでしょうか。

○吉田委員

ぜひ永田先生には書いていただいて、そのときはこの肝肥大のリバイスということで、先生のレビューをリファレンスに入れさせていただければと思います。

○西川座長

時間的なこともありますけれども、ぜひそのようにお願いしたいと思います。

その他によろしいでしょうか。それでは、この件につきましては、若干の修正が加わる可能性がありますけれども、ほぼ議論は尽きたと思いますので、あとはどうしましょうね。座長預かりでいいですか。最終確認は座長が確認するということにしたいと思います。どうもありがとうございました。

それでは、次に行ってよろしいでしょうか。冒頭にも述べましたように、キャプタン及びホルペットにつきましては、林専門委員は審議に参加されませんので、ここで御退席いただくことでよろしく願いいたします。

(林専門委員退室)

○横山課長補佐

先生、いかがですか。続けてもよろしいですか。それとも少しだけ休憩を入れますか。

○西川座長

私は続けたいのですが、いいですか。

それでは、農薬キャプタ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6をお願いいたします。今回はキャプタンと、今、座長からキャプタンの説明をという御指示でしたが、資料7のホルペットですね、こちらの2剤について、今回幹事会で御審議いただくというものでございます。詳細な経緯につきましては、先生方には机上配布資料として経緯ということでお配りしております。

まず、資料6のキャプタンの経緯を御覧いただければと思うのですが、4ページでございます。こちらは2007年に評価依頼がございまして、御審議をいただいたものでございます。最後に御審議をいただいたのが2013年の旧評価第三部会で、特に遺伝毒性に関する結論に至らなかったということで、次は幹事会で審議いただくということで、最後に審議いただいております。

その際には、ADIの設定まで含めて一通りの御審議はいただいておりますが、遺伝毒性の結論がそのときに得られなかったということで、その点と発がんのメカニズムがまだ結論に至っていないということ。あと、当時は急性参照用量については御議論をいただいて

おりませんでしたので、これらの点を中心に今回、幹事会で御審議いただきたいと考えるものでございます。

まずはキャプタンとホルペットの遺伝毒性と発がんメカニズムを中心に説明させていただきたいと思っております。

キャプタンですけれども、毒性試験といたしましては、資料6の38ページから長期の試験がございます。おめくりいただきますと、ラットでは、腫瘍の発生頻度の増加はございませんで、41ページからマウスの長期の試験を御覧いただきますと、非常に高用量の投与ではありますが、十二指腸の腫瘍が増加するというような結果が得られております。こちらは複数の試験で認められておまして、例えば、43ページをおめくりいただきましても、マウスでは認められているというようなものでございます。

遺伝毒性ですけれども、52ページの23行目以降、遺伝毒性試験になっておまして、具体的な結果は53ページからの表40に記載がございます。Ames試験のほうで陽性の結果が得られておまして、その他、マウスのリンパ腫細胞を用いた試験でも陽性ですとか疑陽性の結果、染色体異常試験は*in vitro*でやはり陽性の結果が得られております。

一方、54ページの下の方になります、ラットのUDS試験ですと陰性の結果ですとか、今回追加されましたのが54ページの一番下になりますけれども、トランスジェニックMutaマウスを用いた試験が今回追加されて、こちらは混餌で28日間試験が実施されて、最高用量としては腫瘍が出たり、小腸の粘膜のところの過形成ができたりするような用量を選択して試験が実施しております。こちらのデータが今回新たに実施されて追加されておまして、陰性という結果が得られております。おめくりいただきますと、小核試験、染色体異常試験がございますが、いずれも陰性ですとか陽性の結果、両方の結果があるというようなものでございます。

まず、今回の書きぶりですが、56ページにあります太田先生からいただいたものとしましては、マウススポット試験という記載に合わせるということ。おめくりいただいて、標本採取時間、標本の採取という記載ですね。こちらをあわせて、このような記載にするという点を御指摘いただいております。

53ページにお戻りいただきまして、今回、11行目、12行目のところにトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験では、肝臓及び十二指腸において陰性であったという結果を明記していただくことと修正をいただいております。

また、結論といたしましては、22～24行目でございますとおり、これらを総合的に判断し、キャプタンは*in vitro*では遺伝毒性を示すが、発がん標的臓器を含め、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断したというようにまとめということで、御確認をいただいているところでございます。

今回追加された遺伝毒性の試験がほかにもございまして、57ページ、代謝物Bというのがございまして、これはチオホスゲンが外れたもとの骨格を残した代謝物ですけれども、こちらは前回部会での審議の際はEFSAの情報を御覧いただいていたのですが、今回は報

告書が提出されまして、具体的な内容がわかりましたので、その点を追記させていただいております。

57～58ページ、グルタチオン又はシステインの存在下での復帰突然変異試験ということで、(1)の試験と①と②が追加されました。グルタチオンですとかシステインの存在下で変異原性のレベルが減弱されるというような結果が得られておりまして、そちらについて追加されております。

今回追記した試験が1つありまして、67ページで、こちらは抄録に記載があった試験ですけれども、ウサギの腸内細菌叢における影響というものがございまして、最小発育阻止濃度につきまして、67ページの6行目、7行目にあるとおり、結果が得られておりましたので、追記いたしました。

66ページにお戻りいただきますが、マウスにおける十二指腸の腫瘍の発生機序についての考察ということで、こちらは部会の際にEPAの評価結果を参考におまとめいただいたのですけれども、23行目からありますとおり、キャプタン又はチオホスゲンというものが腫瘍の発生に関与していると考えられているのですが、十二指腸陰窩細胞の基底部に存在する幹細胞に到達する前に、グルタチオン及びタンパク質のチオール基と反応して急速に代謝されると考えられていて、血中における半減期も短く、これらが十二指腸の標的細胞においてDNA傷害性を示すということについては、まず考えがたいとされているということ。

30行目以降の記載になりますけれども、継続的な過形成がDNA修復能を上回った結果、形質転換細胞の発現頻度が増大し、その中の自然発生性のDNA損傷を有する細胞が、十二指腸の腺腫及び癌の発現頻度の増加を引き起こすと考えられているとまとめていただいていたところですが、この内容についても御確認をいただければと思います。

食品健康影響評価の遺伝毒性と腫瘍のところだけ先に御説明させていただきますと、評価書の68ページになります。こちらは申し訳ございません。机上配布資料4として、65ページを1ページ配布させていただきました。本間先生のコメントが、33行目、34行目にいただいていた修文案が評価書の68ページからこぼれておりまして、まずはこの机上配布資料4のようなコメントをいただいていたところでございます。

こちらの内容につきましては、机上配布資料4で御説明しますと、29行目から「マウスでは十二指腸に腺腫及び腺癌が認められたが」という腫瘍の発生のところにトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験で陰性を示したので、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難くということで、まず整理をいただき、最後の部分に「総合的に判断し、キャプタンは、*in vitro*では遺伝毒性を示すが、発がん標的臓器を含め、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えられた」とコメントをいただいております。

これに関しまして、評価書案の68ページにお戻りいただければと思います。本間先生からいただいていた御修文の案ですと、遺伝毒性に関する判断が分断されているような形にも見えたので、まことに勝手なのですけれども、事務局のほうで、それらを少しまとめた記載をしてみたらどうなるかということで、68ページの一番下のボックス内に修文案

を御提案させていただきましたが、どのような記載ぶりにしたらよろしいか、御検討をいただければと思います。

こちらの文案ですと、「マウスでは十二指腸に腺腫及び腺癌が認められたが」という後に、トランスジェニックマウスの結果も含めて、遺伝毒性の結論ですね。こちらは本文に書いてある内容を参考にしながら書いたものを間に入れて、最終的に「腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考え難く」とつなげるというような案でございます。御検討をいただければと思います。

ホルペットについては後程にさせていただきますか。

○西川座長

どっちがいいですかね。

○横山課長補佐

ホルペットも説明だけ。

○西川座長

そうですね。そうしてください。

○横山課長補佐

資料7になります。ホルペットにつきましても経緯は4ページのとおりで、暫定基準も設定されておりますが、新規の申請もあるというようなものでございます。

発がん性につきましては、先程、キャプタンを見ていただいたのと同様で、マウスにつきまして、39ページ、40ページにあるとおり、十二指腸の腫瘍が増加するという結果が得られております。複数の試験がございまして、41ページのマウスの試験でも十二指腸の腫瘍が増えているという結果でございます。

遺伝毒性につきましては、53ページからになります。こちらのホルペットですけれども、表57につきまして、54ページを見ていただくと、やはりAmes試験で陽性という結果がございまして、その他に*in vivo*の試験といたしましては、ホルペットに関してはコメント試験、十二指腸の陰窩細胞を用いたものと小核試験が実施されておまして、55ページを御覧いただきますと、小核ですが、十二指腸細胞を用いたマウスの小核の試験ですとか、ほかの染色体異常試験ですとかがありますが、全て陰性の結果が得られているということもありまして、ホルペットについては前回部会で御審議をいただいた際には、このコメント試験と小核試験の結果をあわせて総合的に判断できないかということで御議論をいただいていたところでございます。今回追加されたのはキャプタンの試験のみで、ホルペットについては新たに追加された遺伝毒性の試験はございませんが、部会での審議状況はそのようなものでございました。

ホルペットについてのまとめですけれども、53ページの19行目からにありますとおり、やはりホルペットは*in vitro*において遺伝毒性を示すことは明らかであるが、*in vivo*試験の結果から、それらが発がん標的臓器であるマウス十二指腸において生体内で遺伝毒性を発現するとは考えがたく、特に生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示す可能性は低い

とおまとめいただいております。その際、23行目からはEFSAの評価結果を参考として記載していただいております。

ホルペットにつきましても先程のキャプタンと同様に、64ページの11行目から、やはり十二指腸の腫瘍の発生機序についての考察、こちらもEPAの評価の内容を参考にして、おまとめいただいていたのですけれども、キャプタンのときと同じような内容でおまとめいただいていたものでございます。

64ページの23行目からの腸内細菌叢に対する最小発育阻止濃度についての結果は、今回追記したものでございます。

食品健康影響評価といたしましては、65ページを御覧いただきますと、19行目から主な毒性所見の後に「また、ホルペットは*in vitro*において遺伝毒性を示すが」ということで、先程の遺伝毒性試験の本文中の結論と同じ内容がここに記載されております。その後に、発がん性試験で十二指腸の腫瘍の発生頻度の増加が認められたけれども、遺伝毒性メカニズムではないというような通例で書いていただいている文章を記載いただいているという内容でございます。

これらについて、御審議のほうをよろしくお願いいたします。

○西川座長

キャプタンとホルペットの発がん性試験と、特に遺伝毒性試験について説明をしていただきました。両剤ともマウスに十二指腸の腫瘍を誘発するということは明らかであると思えます。遺伝毒性試験について、キャプタンではMutaマウスを用いた遺伝毒性試験が実施された結果、陰性であったという報告が得られております。全体として、これをどのように判断するかについてですが、まず遺伝毒性の専門家の方の御意見を聞きたいと思えます。

増村先生はいかがですか。

○増村専門委員

54ページに今回追加された試験ということで、Mutaマウスの遺伝子突然変異試験のデータが来ております。肝臓と十二指腸で検討されていまして、結論としてはどちらも陰性で、中身を見ましたけれども、統計的に有意な増加等も認められていませんし、最高用量で体重増加抑制が出ていますので、用量設定も妥当なものではないかと思えますので、結論は陰性ということによいと思っております。

○西川座長

用量設定も特に問題はないということでしょうか。

○増村専門委員

単独の試験として、予備試験は行われていないようです。発がん試験のデータがあることから、その発がん用量を最高用量とするという理由で設定された用量であろうと思えます。実際に出てきたデータからは最高用量での体重増加抑制が有意に出ていますので、結果的には、この用量設定でも問題ではないのかなと思っております。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、太田先生。

○太田専門委員

評価書に書いてありますけれども、*in vivo*で小核試験とか一部の染色体異常試験で陽性というのが出ているのですが、これは同じ1987年に中国で行われた一つの試験で、データを見てみますと、小核の陰性対照は通常値の20倍も高いとか一部は陽性対照を置いていない、あるいはコントロールが非常に低かったために、通常は背景値と思われる程度のところで有意差がついてしまったとか、そういったことが原因であるため、これは評価の対象にならないと考えておりますので、他の同等の小核試験、染色体異常試験で陰性であるということ。今回行った遺伝子突然変異ですね。Mutaマウスの試験で陰性だったということで、*in vivo*でこのネガティブということが担保できたのではないかと思います。

*in vitro*で非常にAmes試験が強く出るのでありますけれども、これがなぜ*in vivo*で出ないかと言いますと、今回追加されておりますグルタチオン存在下で変異原性が速やかに消失します。こういった安定性の問題ですね。こういったことが*in vivo*とバクテリアの違いだと考えられます。

以上です。

○西川座長

キャプタンについてはMutaマウスを使った試験によって、生体にとって懸念すべき遺伝毒性はないという結論でよいということです。一方、ホルペットについてはコメントと小核の試験が実施されておりますけれども、あわせて、この試験で遺伝毒性についてはないという結論でよろしかったでしょうか。太田先生。

○太田専門委員

そのように思います。

○西川座長

ありがとうございました。

本間先生には修正案もいただいておりますので、それを含めて説明していただけると助かります。

○本間専門委員

健康影響評価の修正文についてはまた後で考えたいと思いますが、今お二人からお話が出た*in vivo*の遺伝毒性がないということに関しては、私も同意します。

今回、それとは別に新たに追加された試験として、復帰突然変異試験が提出されています。この中で注目してもらいたいのは、2016年GLPで行われたグルタチオン存在下での復帰突然変異試験です。

これは抄録の425-7という表を見ていただくとわかるのですが、これまでキャプタンもホルペットも非常に強いAmes試験陽性と言われていたのですが、その試験が非GLPであったりとか、あとは古い試験だったりとかがあったので、本当にこれら剤のAmes試験

が強いかどうかは、私はかなり疑っていました。しかし、この425-7の表を見ますと、かなり強いことがわかります。TA100、あと他の菌株があります。表の下には陽性対照があります。この陽性対照と比較しても、キャプタンは陽性対照より全て強い。それはS9存在下でも同じです。

もちろん、これは*in vitro*の結果ですが、一般に化審法や安衛法ではAmes試験の強さをリバータント数で見ます。大体1,000以上を強い陽性と見ますが、この試験では実は 10^5 以上あります。そういった意味では、これはかなり強いAmes試験陽性です。これだけ高いAmes試験を*in vivo*の試験が陰性だからと言って、問題ないというのは正直言って結構勇気が要ることです。このような例は、これまであまりないかもしれません。

ただ、このトランスジェニック突然変異試験が提出される前に、*in vivo*で突然変異誘発性をはっきりさせることは重要だということを私が申し上げましたので、今回の結果により生体にとって遺伝毒性は問題ないという結論には同意します。しかし、これはかなり勇気の要ることだと考えていただきたいと思います。

更に、これはもちろんAmes試験単独の実験ではなくて、グルタチオンの効果というのを見ているわけですが、このグルタチオンの効果はどれだけあるかは、2ページめくっていただいて、425-9と425-10に記載がありますが、完全に抑制されるというわけではなくて、ここの評価書に書いてありますように、一部の菌株では完全に抑制されますが、別の一部の菌株では完全には抑制されていません。後で閾値の云々ということが出てきますけれども、こういった完全に抑制されていない状態で閾値があるというような形の表現をとっていかということも結構微妙な問題です。それを考えた上で文言を少し考えていただければ私は思っています。

評価書の中身の記載についてですが、基本的には同意しますが、これは先程もホルペットとキャプタンの性質から考えて、同じように評価していいのではないかとありますが、これに関しても私も同意します。文言に関してもある程度は統一されたほうがいいのではないかと思います。例えば、キャプタンの評価書の最終的な結論です。

53ページの22行目から「食品安全委員会農薬専門調査会」云々と書いてあります。この文言はホルペットの同じような文言に見えますが、53ページの19行目、キャプタンは「生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと判断した。」しかし、ホルペットの方は「特に生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示す可能性は低いものと考えられた。」とありますので、言い方が違います。ホルペットに関してもキャプタンの文言をそのままここにホルペットにも適用して書かれたほうが統一感があるかなという、そういった印象です。

ただ、健康影響評価のほうは先程事務局からありましたように、キャプタンは*in vitro*で遺伝毒性を示すが、ということがあまり遺伝毒性のデータがないのに先に出てきたので違和感を覚えたので、私としては机上配布資料のような文言にさせていただきました。しかし、事務局の四角で困った案でも私の考えとは特に齟齬がないので、特にこれでも私としても構わないと思います。

ただ、さっき言ったように、ここに閾値という言葉があります。やはり気になります。必ずしもこの閾値を設定することが可能であるという文言は、食品健康影響評価は全て書いてあるわけではないですね。だから、そこが気になるということです。

○横山課長補佐

少し補足しますと、腫瘍性の病変が増加したようなときは、こういったものが増えていけるけれども、遺伝毒性でないので、という書き方をするというようにはやっけていただいております。

○本間専門委員

さっきも言ったように、Ames試験が強いのが非常に気になるということで、Ames試験がこれだけ強いのに閾値があるというようなことを言うのが、ちょっと抵抗があるというのが私の心情です。この辺は皆さんに意見をいただきたいと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

*in vitro*のAmes試験がいわゆる強陽性のような結果ですので、*in vivo*のMutaマウスを使った試験の発がん標的臓器における遺伝毒性が陰性であっても、本間先生が懸念されているのは、そういう結果を総合して閾値があるという結論にしていけるかどうかということですね。そのあたりについて御意見をお願いいたします。非常に難しい問題ですけれども、どうぞ。

○吉田委員

生体にとって問題となるというのは、私たちは食品健康影響評価ですので、いわゆるヒトが食品を介して残留農薬として暴露されたことにおいて、という意味もございまして、ハザードとしてではなく、そのあたりも含めて、先生方に考えていただければ何よりかと思っております。

○西川座長

いかがでしょうか。意見がないのは困りますので、当てさせていただきます。

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

本間先生に質問ですけれども、閾値という言葉が気になるというのは、要するにADIの設定ができないという意味ではないのですよね。することはいいけれども、閾値という言葉が気になるという話ですよね。だから、通常は閾値と書いているのだと思うのですが、私も本間先生の意見に同意なので、何か書きぶりはないですか。ここは例えば、閾値と書かないで、ADIの設定は可能であると書いたのではだめですか。

○西川座長

多分それが一番いいと思うのですがけれども、これまで発がん性があるという剤については、閾値があるかどうかを書いてきたという経緯があると思います。そのあたりは長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

私もこういうふうには十二指腸に腫瘍が出たというのは、やはり普通でないと思います。そういう意味では、今、小野先生がおっしゃったように、閾値がないとか遺伝毒性が云々というよりも、単にADIが設定できるというだけの文章にしたほうが良いような気がします。

○西川座長

そこで矛盾するのは、ADIというのは閾値ありの前提で設定するものであって、それが判断できないというのであれば、なかなか難しい。

○長野専門委員

やはり非腫瘍性の病変、粘膜の過形成等が出ているところでは腫瘍が出ているけれども、それ以外のところはありませんよね。ラットでは腫瘍はないし、もちろん同時に十二指腸に非腫瘍性の病変がないということで、やはり十二指腸に非腫瘍性病変がないところならば、実際的にないということだと思います。多分それは100万分の1とかいうような確率の問題ではなくて、現実的な意味でのということだと思います。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

私の意見としましては、今回は遺伝毒性に関してどう考えるかということと、結局、十二指腸の腫瘍に対するメカニズム試験をしているわけではないのですが、どうもホルペットを見ますと炎症が起きている。ということは、ひょっとしたら、そういったことが一つのトリガーになっている。確かに腫瘍は増えている。でも、十二指腸に腫瘍が増えた剤は、メカニズムは違うとしても、今まで数剤を扱ってきていると思います。

今、西川先生がおっしゃったように、いわゆるガイダンスバリューと申しますか、ADIの設定ができるということは、ヒトが暴露される限りにおいて、それは閾値が設定できるということで評価をしてきたというように思うので、私は座長の意見のように今までは農業専門調査会はしてきたのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

どうぞ。

○松本専門参考人

門外漢ですけれども、どこかに用量を書き込めばいかがかなと思いましたが。十二指腸の腫瘍が見られるのは6,000 ppmくらいの非常に高いところなので、どこかにその用量を加えたら、わかりやすくなるのかなと思いましたが。

○西川座長

本間先生の懸念は遺伝毒性というか、DNA反応性の遺伝毒性がある場合は*in vitro*であっても、なかなか閾値ありとは言いがたいということですか。

○本間専門委員

基本的に閾値を証明することはできませんので、概念だけの問題です。ですから、農薬専門調査会でそういったルールであるならば、従うしかないかと思いますが、例えば、同じ食品安全委員会でもほかの部会で考え方が違うかもしれません。Ames試験が陽性で*in vivo*の場合はあまり十分なデータがないが、陰性と判断したような場合、私の知る限り、ヒドラジンのケースがあります。こういったのも別に閾値とか言っていないですよ。その辺は食品安全委員会として、齟齬がなく、これは農薬での考え方ということであれば、それでもいいかと思います。

○西川座長

なるほど。どうぞ。

○山添委員

余計なことをまた言うてしまうかも知れないですけども、この物質自身の特性としては、データにもありましたように、酵素的にも非酵素的にもグルタチオンと反応して代謝物になります。これは解毒の経路としてなっています。したがって、大量に暴露したときに、グルタチオンの組織内濃度を超えるような場合においては何らかの生体の高分子と反応をして、何らかの障害を起こす可能性があるとは思いますが。

ここでのシチュエーションでヒトへの暴露を考えた場合には、ヒトに到達するまでの間に未変化体としてのキャプタンが残っているか、ホルペットが残っているかということ、ほとんどの場合は残っていない。そして、生体内の動態で見られている放射能というのは、どこに放射能のラベルがあるかということ、フタル酸の部分のところの放射能であって、今、我々が問題にしているようなS-トリクロロラジカルが出るような、ホスゲンが出るようなところのラベルの部分ではないということです。

こういうようなデータから判断をしていくと、ほとんどの物質は消化管内に直接投与した場合には、暴露をすることによって、その組織のグルタチオン濃度、防御系を超えた場合において何らかの生体の影響を及ぼしたということは可能性がある。ただし、それを暴露されてヒトに至ったときには、それはもう一段階来た場合には、未変化体というか、反応性のものが残っているかどうかということも考えた上での判断をしたということも少し考慮に入れていただけると、太田先生などはその辺のところコメントをいただければと思います。

○西川座長

太田先生、いかがですか。

○太田専門委員

Ames試験で強い陽性に対してはいろいろありますけれども、それは全部、発がん性が強いわけでもありませんし、強い弱い議論をしていくと、なかなか難しくなってきます。*in vivo*試験はどれだけやっても担保はできないのですけれども、やはり今現在できるのは、こういった遺伝子突然変異、Mutaマウス等で評価する。これが今の限界だと思います。例えば、コメット試験で少し疑陽性が出たとか、そういうことがあれば、また別ですけど

も、ホルペットのほうもコメントが出ない。キャプタンのほうもトランスジェニックで陰性だと。そういうことで評価するしかないのではないかと考えます。

○西川座長

その点については皆さんが同意されていると思うのですが、今、問題になっているのは閾値を設定することは可能であるかどうか。これを記載してよいかどうかといことなのですから、こういうケースは今まであまりなかったので、慎重にしていけることが重要かと思いますが、どうでしょうね。

結果として、先程、吉田委員がおっしゃったように、これはあくまでも食品経路の暴露であって、そういうことを考慮すれば、閾値という言葉を使ってもよいという御意見でしたので、ここは閾値という言葉に少し抵抗があるかもしれませんが、できれば、他の剤と同じような形で同様に記載することにしたいと思いますが、本間先生、よろしいですか。

○本間専門委員

はい。

○西川座長

では、十分な議論があったということは議事録に残りますので、まとめ方としてはそのようにしたいと思います。修正案については、また本間先生に考えていただくということになりますか。

○本間専門委員

事務局の提案の文章で構いません。本文の中の遺伝毒性の評価に関する記載は統一していただき、食品健康影響評価の最後の部分に関してもキャプタンで直してくれたような形の文章で、ホルペットにも適用していただいて、それでよろしいかと思います。

○西川座長

両剤で記載を統一するということですね。それは事務局にお任せして、できれば、本間先生に最終確認をしていただくということにしたいと思います。

どうぞ。

○納屋座長代理

専門外で口を挟んで恐縮です。66ページにその他のところの(12)でEPAのピアレビューのコメントが紹介してありまして、ここはまさに細胞に対する傷害性が出るところで腫瘍が発生するのだとはっきり書いています。これはまさに閾値があるということを言っているのです、ここを我々はどう評価して、食品健康影響評価にこれを反映するのかわからないのかということを書けば、閾値のことも書けるのではないかと考えるのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

その部分を議論すべきだったのですが、忘れておりました。EPAのこの考え方について、

これに同意できるかどうかを含めて御意見をいただきたいと思います。確かにこれは小腸の絨毛上皮に損傷を与える。その後の連続的な変化によって最終的に腫瘍が発生するという記載ですね。いかがでしょうか。

長野先生はいかがですか。

○長野専門委員

今、先生がおっしゃったように、非腫瘍性病変が起きる用量で腫瘍が出るという考え方は正しいと思います。ですから、そういう意味では、私も支持します。

○西川座長

それで先程、過形成が出ない用量が大事だとおっしゃっていたのですね。

○長野専門委員

はい。

○西川座長

わかりました。小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

私も同意です。

○西川座長

皆さん、このEPAの見解は支持するという事ですので、この部分を少し切り取って、閾値が想定できるという理由の一つにしたいと思います。あまり長い文章は必要ないと思いますけれども、小腸絨毛上皮細胞に損傷があって、その後の連続的な変化によって腫瘍が発生すると。そういうことから閾値も想定できるというニュアンスが出せると思いますので、このあたりは事務局で作文できますか。

○横山課長補佐

そうしましたら、「腫瘍が認められたが」というところで、先程、本間先生に御確認いただいたとおり、遺伝毒性は総合的に判断すると問題ないと考えられたということと、このEPAの見解に示されているような内容を少しサマライズしてみます。これらの両方を考慮すると閾値が設定できるので、という流れになるようにということで、必ずしも遺伝毒性だけではなくて、という2つの要素を参照できるようにということで、うまく書けるかはわからないのですが、また案文ができましたら。

○西川座長

できましたら、それについては皆さんで確認するということにしたいと思います。

○吉田委員

先程、太田先生から、本剤の遺伝毒性の表40のところですけども、あまり望ましい試験ではないですねというのがあったのですが、そういうものをここの表40に残しておいたほうがいいのか。これは随分いろいろな試験があるので、むしろそういうのはいかがなのでしょう。既に部会で審議をしていただいたものなのですが、拝見しますと公表論文であるということもありますので、これが明らかに望ましくない試験というものなり、この

論文についてどうこうというのではなくて、毒性評価をする上で十分でないという試験は外していただくなり、参考資料としていただくのはいかがかなと思うのですが、その他に試験がないならば仕方がないのですが、今回はほかにも試験があります。

○西川座長

試験条件から、どう見ても不適切であるようなものは削除したほうがよいということですが、太田先生はいかがですか。

○太田専門委員

私の個人的意見としては参考資料程度の扱いかと思うのですが、今回この試験についてのレビューが残留農薬研究所から出ております。それを読んでみますと、私は納得できたのですけれども、染色体異常とか、そういうところもありますので、ほかの先生の御意見もいただければと思います。

○横山課長補佐

抄録とは別に回答書ということで、少し薄めのものです。

○太田専門委員

これの別添1のところにホルペット及びキャプタンの遺伝毒性ということで、コンサルティングの依頼ということで、遺伝毒性に対しての当該論文の妥当性についてレビューされております。それぞれ小核試験、染色体異常試験等々について疑義があるところを書いてありますので、私もそれを読んだ限りは妥当だなと思っております。

○西川座長

妥当とおっしゃるのは。

○太田専門委員

これが適正に実施されていないという、評価に不適切だという結論が書いておりますけれども、その結論に対して、私も同意いたします。そういうことを考えると、これは評価書において参考資料でもいいのではないかと個人的には思います。

○西川座長

本間先生はいかがですか。

○本間専門委員

時々この評価書の資料で論文が出てきます。基本的に抄録で評価するのが原則だと思いますが、なぜ時々こういった論文が出てくるのかが私もよくわかりませんし、ここに書いてあっても、我々には論文が届いていませんので、これは内容を見ていません。結果に意味があるのかどうかわかりません。内容を確認しようがないわけですから。何か意図的にこの論文が提出されたのかなという気もしますが、その辺は私もよくわかりません。

○横山課長補佐

今回は随分長い経緯の中で、持ち込まれたものですか、海外評価書で参照されているものを収載していて、第三部会で審議いただいたときまでには、全て論文も内容を先生方に御確認いただいていたもので、今回お送りをしなかったというものでございますが、す

みませんでした。

○太田専門委員

意図的にこれは削除するというのでも、またいろいろと問題があると思いますので、参考資料として扱うとか、ちゃんと評価はしているのだということを残しておいたほうがいいと思います。

○西川座長

どの試験がそれに該当するのでしょうか。

○太田専門委員

55ページの表の染色体異常試験のところ、上2つに陽性、陽性とありますね。1987年、非GLP、この2つが同じ論文です。それから、一番上のマウスの小核試験で陽性とあります。この3つが1つの論文の中で行われていて、全部陽性になっています。これを取り除くと、*in vivo*陽性というのは優性致死で1つだけ陽性が56ページにありますけれども、これはほかのマウスで行った試験等々で陰性だということ、染色体異常を指標とした試験なので、小核試験、染色体異常試験で*in vivo*で陰性であれば、問題はないだろうと総合的に評価できると思います。

○西川座長

ただいまの小核、染色体異常、3つの試験について、不適切な条件で実施されたということですので、その試験については削除ではなくて、参考資料という扱いにしてはどうかという太田先生の御意見でしたが、本間先生はデータを見ていないから何とも言えないという。

○本間専門委員

それは、今、指摘されたのと違う論文です。

○西川座長

今の太田先生の指摘に対しては同意ですか。

○本間専門委員

ここには論文と書いていないですね。残農研のレポートを見る限り、太田先生に同意します。

○西川座長

今の点について、増村先生はいかがですか。

○増村専門委員

まず1つ追加ですけれども、66ページに(10)精子への作用検討試験があります。これは後で言おうと思っていたのですが、1991年になっているのですが、多分これは1987年の間違いで、ちなみにこの(10)の試験も今、外そうかと言っているものと同じ論文です。

全部含めて、部会ของときには一通り皆さんが目を通していらっしゃると思います。個人的には、このキャプタンでは各試験の報告書が非常に古いものが多くて苦勞したという記

憶がありますので、確かに今の陽性になっている試験についてのいろいろな疑問はあるとは思いますが、恐らくほかの70年代とかのデータについても、そういうレビューをしたら、ある程度は、この時代ですから、そんなにきれいなものばかりではないと思うので、個人的には残しておいて、今の表の状態のままで。ただし、例えば、優性致死でしたら一番古い試験で陽性が1報あるのだけれども、その後に実施された4試験では全て陰性であって再現性がとれていないとか、そういった形で部会のほうで落とし込んでいったところがありますので、このまま残しておいてもいいのかなと個人的には思っています。

○西川座長

やはり部会で議論した上での判断ですので、できるだけそれを尊重したいと思います。

○吉田委員

ある意味では、GLPの施行前、プレGLPの試験といわゆる公表文献のものというのは、プレGLPの試験であれば、例えば、今のガイドラインには合っていないとしても、用量設定のことなど、生データに戻れるということですよ。あと、公表文献の問題というのは、生データに一切戻れないものに関して評価に使うことについては、少し慎重であるべきではないかと思います。それしかないときには仕方がないのですけれども、このように農薬の評価において遺伝毒性の評価は非常に重要ですので、もちろん部会の先生のジャッジは最大限に尊重すべきなのですが、やはり少し公表文献の考え方というのは農薬においては、ほかの試験がありますので、個別なものが戻れることに関しては少し厳しめであってもいいのかなというのが、これはあくまで私の私見ですけれども、そのように考えます。

○西川座長

基本的にはどちらでもいいと思うのですが、部会で結論を出したことに對して別の判断をするということになりますと、これをまた部会に戻さなくてはいけないということにもなりますので、私の考え方としては意見が分かれた場合、部会の判断を尊重するという方針でおおむねやっていますので、できればそのような方向でいきたいと思うのですが、本間先生、どうしますか。

○本間専門委員

それでよろしいかと思います。そのままです。

○西川座長

不適切な試験が含まれている可能性もありますけれども、仮にそれが参考となったとしても、大きな総合判断には関与しないと思われまますので、ここは部会の結論を尊重するというような方針でいきたいと思います。

ほかは何か。キャプタンとホルペットの発がん性、遺伝毒性に係る問題点については一応、議論を終えたと認識しておりますけれども、あとはどうしましょう。

○横山課長補佐

では、ホルペットの記載もキャプタンに準じて食品健康影響評価などを見直して修正した案文で、もう一度御確認いただくと。くどくて申し訳ないのですが、キャプタンの今の

文献の情報などは部会でも随分お悩みいただいて、これについて内容が不十分であるようなところについては、増村先生に御紹介をいただいたのですが、本文中にもこれらは文献であってというようなこととか、再現性がない等、部会で議論していただいて、そのようなことも書いているので、この評価書上は特に削除するか参考にするとかはしないで、このままでということによろしいでしょうか。

○西川座長

そのようにしてください。

○横山課長補佐

わかりました。そうしましたら、時間のある限り、急性参照用量の設定について、もし進んでいただけるようでしたら、お願いしたいのですが。

○西川座長

まだ30分ありますから、どうぞ。

○横山課長補佐

そうしましたら、キャプタンのほうからお願いしたいと思います。急性参照用量の設定と、その他の試験のところコメントをいただいているところについて御紹介をさせていただきたいと思います。

資料6のキャプタンですけれども、15ページをお願いいたします。ラットの動態の試験になります。15ページの19行目から、中島先生に御修正いただいております。20行目の「チオホスゲンの生成」というところで、中島先生のコメントとして「チオホスゲンとしては捉えられていないのでは。」というコメントとともに削除いただいているのですが、これはキャプタンの重要な中間生成物というか、毒性の発現に非常に関与しているということで、ホルペットのほうの同様の記載の部分で中間生成物として認められたというような記載がありますので、記載は残した上で中間生成物であることがわかるような記載とすることではいかがかなと思います。そのように案文を作ってみてよろしいでしょうか。

続きまして、26ページは記載整備、27ページも記載整備をいただいております。

30ページにつきましては、最大残留値を示す臓器と値に間違いがありましたので、修正させていただきました。

31ページから毒性になります。一般薬理試験ですけれども、31ページの表15にございますとおり、1,000 mg/kg体重の投与ですと自発運動の低下などの症状がございます。これはマウスの試験です。こちらにつきましては、一般のポピュレーションに対しては、最終的に今回つくらせていただいた案では急性参照用量の設定根拠としております。ただ、こちらは雄5匹の試験、片性ということもありまして、エンドポイントとしてよいかという点について御検討をいただければと思います。小野先生、長野先生からはエンドポイントとしてよいというコメントをいただいております。

一方、33ページを御覧いただきますと、松本先生からは、ややコンサバな感じがしますというコメントです。浅野先生からはエンドポイントにしてよいというコメントになって

おります。

33ページを御覧いただきまして、急性毒性につきましては、LD₅₀は非常に大きな値になっております。

35ページの表17は記載整備をさせていただいております。

36ページ以降、反復投与の試験がございまして、体重の減少、増加抑制が認められた時期などについて追記させていただいております。

37ページ、12行目の畜産動物のウシとかブタの毒性に関する知見ですけれども、こちらは書くところがなくて、ここに書かせていただいたということです。

46ページまで飛んでいただきまして、まずコメントをいただいているのが46ページの4行目、発生毒性試験がラットで実施されておりました、報告書のほうにはGLPと書いてあるのですけれども、評価書と抄録のほうでGLPではないという扱いをしていることについて、納屋先生から御質問をいただきまして、こちらはイスラエルで実施された試験ですけれども、この試験年の当時はOECDのGLPの受け入れがまだされていないということで、抄録ですとか評価書上の扱いとしてはGLPとはしていないというものでございます。御確認をお願いいたします。

発生毒性試験の内容ですけれども、90 mg/kg体重/日以上之母動物で体重増加抑制が認められまして、妊娠の初期から認められているというものです。これについて、急性参照用量のエンドポイントにするかどうかということで、【事務局より】にまとめさせていただいております。

こちらにつきましては、本剤の消化管粘膜への刺激性が、十二指腸の腫瘍の発生などにもありますとおり、そういったものがあるということがわかっていることと、JMPRの評価でも局所的な高濃度の強制経口投与によるもので、食品経路の暴露の場合に想定されないような変化ということで急性参照用量のエンドポイントとされていないということもありまして、これを参考に母動物の強制経口投与、発生毒性試験で認められている投与初期の体重増加抑制については、急性参照用量のエンドポイントとしないという整理で案を作成しております。この扱いについて御審議をお願いできればと思います。また、この試験では胎児で骨格変異と骨化遅延がありますが、こちらは母動物で毒性の認められた用量ですので、エンドポイントとはしない案としております。

納屋先生からは了解といただいております。

一方、代田先生からは、刺激性が摂餌量減少に寄与しているとの見解には同意できるけれども、そうしてしまうと発生毒性試験自体がハザードの評価しか有効でないという理解がされますという御指摘です。局所的な高濃度になるというのは、投与した後で摂餌量が減少した後に起きると思われるということで、矛盾しているのではないかと御意見かと思うのですけれども、必ずしも急性参照用量のエンドポイントにしなくてよいということには少し疑問を持たれているようなコメントをいただいております。骨格変異と骨化遅延、胎児の影響についてはエンドポイントにしないということでよいという御意見をいた

だいております。

47ページの(4)ウサギの試験につきましては、6行目にあるとおり、やはり母動物で体重減少がありますけれども、エンドポイントとしておりません。これについて、先生方からはラットと同様の御意見です。

47ページの14行目からウサギの発生毒性について、「非GLPの理由は？」というのは、先程のラットの試験と同様の理由になります。御確認いただければと思います。

48ページのウサギの②の試験です。こちらは死亡もありましたが、比較的初期ではないということで、エンドポイントにはしていません。体重の変化についてもラットと同様でエンドポイントにはしていません。ただ、160 mg/kg体重/日で吸収胚数ですとか着床胚損失増加というのがありまして、これはエンドポイントにする案としております。

これについて、納屋先生から③の吸収胚数と着床胚損失増加について、単回投与の影響と判断する根拠は希薄というコメントです。

一方、代田先生からは、体重についてはさっきのラットと同じ考えということなのですが、吸収胚については早期の胚死亡も増加しているので、エンドポイントにしてよいというコメントです。胎児については母動物で毒性の見られる用量の変異ということで、やはりエンドポイントにはしておりません。扱いについて御確認ください。これは吸収胚と着床胚の損失についてですね。御確認ください。

49ページ、ウサギの③の試験です。この試験でも体重の変化については、やはりっておりませんが、着床後の100 mg/kg体重/日の着床後胚損失、死亡胚数の増加についてはエンドポイントとしております。また、胎児で100 mg/kg体重/日で外表異常、内臓異常がありまして、母動物で影響の認められる用量ではありますが、異常があったということで、こちらはエンドポイントとする案としています。

納屋先生からは了解と意見をいただいております。

代田先生からも母動物の体重を除き、同意しますという御意見です。

50ページ、9行目からのハムスターです。やはり体重の減少についてはラットと同様です。これも生存胎児数の減少と児の異常がありましたので、これらについてはエンドポイントとしております。

51ページ、サルの試験です。こちらは吸収胚の例数がダブルカウントされていたということで、代田先生に修正をいただいております。

27行目の「催奇形性は認められなかった。」という結論につきまして、サルを使った大変貴重なデータなのですけれども、25 mg/kg体重/日で4例の胎児しか観察できていないので、いわゆる催奇形性は認められなかったというような文言ではなくて、この試験の範囲でという意味だと思いますが、「奇形は認められなかった。」という表記にしてはどうですかと御意見をいただいております。

急性参照用量については、それらの意見をまとめたものが79ページ、80ページになりまして、79ページの一般の集団に関しましては、先程の薬理をエンドポイントとするすれ

ば、無毒性量300 mg/kg体重/日が根拠になります。また、80ページの表は今のところ、母動物の体重についてはエンドポイントとしないけれども、吸収胚と胎児の異常については影響とするという案ですとこうなるということで、吸収胚については中途半端な修正になっていますけれども、今のところはこのようなまとめとしております。

説明は以上になります。御検討をお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。とりあえず時間までやることにしましょう。

32ページの3行目からのボックスに、マウスの一般状態及び自発運動量の低下について、ARfDのエンドポイントとしなくてよいかと。小野先生、長野先生、松本先生、浅野先生から御意見が出ておりまして、3名の方がエンドポイントとしてよいということで、松本先生はややコンサバティブな判断のようにも思えますということで、松本先生、御意見をいただけますか。

○松本専門参考人

薬理試験を使うというのは、パーセンテージとしてはあまり多くない。御承知のとおりで500 mg/kg体重のところでは影響がみられるか、みられないかというところを判断するのですけれども、そういうデータといたしますか、資料がないのですね。ただ、急性毒性試験のラットの結果を見ていきますと、これも十分にフォローできているかどうかはわかりませんが、500 mg/kg体重あたりで影響がありそうだというものが出てこないです。

話を戻しまして、1,000 mg/kg体重を影響として300 mg/kg体重をARfDにするというのは別に間違いではなくて、そのとおりだと思うのですけれども、ただ、全体的に見ると資料不足といたしますか、とらないという海外の評価も納得できるなと思ひまして、そういう意味でコンサバと書いたのですが、やや安全側の判断ですねという、そこまでです。

○西川座長

特に反対というわけではないですね。

○松本専門参考人

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

次に35ページの3行目からのボックスに、これは急性毒性試験ですが、ウサギの試験で認められた下痢についてARfDのエンドポイントとしなかったということについて、4名の先生から、それでよいと意見が出ておりますので、そのようにいたします。

細かい誤記等の修正がありますが、次に生殖発生毒性試験です。ここにこれだけたくさん試験があって、コメントもたくさんいただいているところで進めていますけれども、46ページのラットの発生毒性試験、4行目のボックスに「非GLPの理由は？」という納屋先生の質問があったのですが、これは事務局で説明していただいたとおりです。

46ページの18行目のボックス、母動物の体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしな

いということについて、納屋先生はオーケーですが、代田先生は刺激性だけでは説明がつかないということでしょうか。47ページの代田先生を書いてあることは何が書いてあるかがよくわからないのですけれども、結局これは反対だということですか。

○横山課長補佐

多分賛成しかねる、ちょっと疑問があるということかと思います。

○西川座長

何だかつかみどころがなくて。強く反対はしていないということですね。

○横山課長補佐

今回、御提案なのですけれども、最後まで完全に詰め切っていただくことは難しいと思うので、先生方の体重の扱いと胚吸収の扱い、胎児の扱い、全体的なお考えをお聞かせいただいて、代田先生にはもう一度、事務局から連絡をとらせていただくということでいかがでしょうか。

○西川座長

納屋先生は今の体重と骨格変異について、了解というお返事でしたので、納屋先生は全く問題がないということですよ。

○納屋座長代理

はい。

○西川座長

次は47ページのウサギの試験①です。これについてはラット試験と同じということは、懸念があるということですか。

○横山課長補佐

体重については、代田先生は全体的に同じ御意見です。それと、この試験は吸収胚につきましては、納屋先生が根拠として希薄という御意見をくださっています。

○納屋座長代理

ウサギの②ですね。

○横山課長補佐

失礼しました。ウサギの②です。

○納屋座長代理

これは根拠としてもいいように思いますので、代田先生と一致、議論の余地なしです。

○西川座長

ウサギの②については事務局の提案どおりということですね。

○納屋座長代理

はい。

○西川座長

49ページ、ウサギ③で、①がエンドポイントとしなかった、②がエンドポイントとしたことについて、納屋先生は両方ともオーケー。代田先生は、結局これはエンドポイントと

していいということは、これも2つともオーケーということですね。違いますか。

○納屋座長代理

代田先生は体重も根拠にしてほしいということを主張されています。なので、平行線です。

○西川座長

次に行きましようか。50ページですけれども、これも体重増加抑制と吸収胚等についてですが、これについても代田先生はラットと同じと言っているから、同意できないということですね。この一連の考え方がずっと来ていますので、最終的にはメールでやるのですかね。納屋先生と意見を調整していただけると。

○納屋座長代理

私は事務局案に同意しておりますので、あとは代田先生が同意されるかどうか。

○西川座長

あと51ページですと、これはサルの試験で最後に催奇形性が認められなかったというのは言い過ぎなので、奇形は認められなかったにしてはどうかという代田先生の提案ですが、これは納屋先生、いかがですか。

○納屋座長代理

代田先生の御提案どおりで、奇形に変えられても結構です。

○西川座長

今日御欠席の代田先生の懸念が解消されていないので、急性参照用量を設定するところまでは当然行かないということになりますので、このあたりでやめていいですか。

○横山課長補佐

念のためですけれども、先生、もう一言だけいいですか。今の母動物の体重については、ここにいらっしゃる先生はとらなくていいという御意見ということで、代田先生に御説明してよろしいですか。

○西川座長

皆さん、いいですよ。そのようにはっきり伝えてください。

○横山課長補佐

それでは、評価書もそのような意見で一旦取りまとめて、なぜならこうだからということで御確認をいただくというような方向でまとめてよろしいでしょうか。

○西川座長

よろしく申し上げます。

○吉田委員

西川先生、JMPRの恐らくローカルエフェクトということはたびたびJMPRの議論の中でも出ますので、御参考までに。これは例えば、刺激性があるとかいうことだけではなくて、特に強制経口投与において、イヌでの嘔吐ですとか忌避とか、ローカルエフェクトは全身の影響を毒性とするのが基本なので、もちろん投与影響の性状によるケース・バイ・

ケースのところはあるのですけれども、私はこのときの議論はわからないのですが、恐らくこの剤についてはそういった刺激性なり、そういった局所の影響があるということで、とらなかった。もちろん、ほかの場合はこのエフェクトを採用している場合がありますよね。なので、今回の剤においてはとらなかったという概念なのかなというように読みました。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、事務局から何かありますか。

○横山課長補佐

それでは、キャプタンにつきまして、今、御確認いただいた内容で一旦取りまとめて、特に発がんのメカニズムのところを新たに書き下ろしますので、そこですとか遺伝毒性の部分も含めて、もう一度、御確認をお願いしたいと思います。特段に大きな御異論がなければ、確認送付で終えるということでもよろしいですか。それとも次回に念のため、報告だけいたしますか。

○西川座長

急性参照用量ですよ。これはよく考えたら初版ですので、ADIも決めないといけないですね。

○横山課長補佐

そうですね。では、次回にもう一度、きれいにしたもので御確認いただくということで、お願いいたします。

○西川座長

最後まで続けてください。

○横山課長補佐

そうしましたら、ホルペットの一般毒性部分が今回、事務局の勝手際で最後まで行きませんでしたので、次回に御審議をお願いします。それと一部、代田先生から御意見をいただいている、明確に結論の御意見をいただいている部分については、代田先生の御意見をいただいておりますということで、それは次回までに御意見はいただいております、こちらの御審議は次回ということでもよろしいですか。

○西川座長

はい。

○横山課長補佐

それでは、そのように進めさせていただきます。ありがとうございました。

○濱砂課長補佐

続きまして、食品安全委員会での審議等の状況を説明してよろしいでしょうか。

資料10をお願いいたします。食品安全委員会での審議等の状況ですが、まず、1. リスク管理機関からの意見聴取につきましては、先週6剤について新たに要請を受けてござい

ます。

2. 国民からの意見・情報の募集ですが、こちらは9月に御審議いただきました4剤につきまして、現在募集をしているところでございます。

3. リスク管理機関への通知でございますが、こちらは8月に御審議いただきました5剤につきまして、先週リスク管理機関に答申をいたしました。ありがとうございました。

続いて、日程のほうも説明してよろしいでしょうか。

○西川座長

どうぞ。

○濱砂課長補佐

今後の幹事会の開催予定ですが、今回は11月30日水曜日に開催することを予定しております。よろしく願いいたします。

評価部会につきましては、評価第一部会が11月18日金曜日、評価第二部会が11月9日水曜日、評価第三部会が11月14日月曜日にそれぞれ開催を予定してございます。よろしく願いいたします。

○西川座長

それでは、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141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。

以上