

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第168回会合議事録

1. 日時 平成31年3月1日（金） 14:00～16:40

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（ジクロベンチアゾクス、トルクロホスメチル、フェンピコキサミド）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、代田専門委員、清家専門委員、中島専門委員、
長野専門委員、本間専門委員、松本専門委員、森田専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

三枝専門参考人、林専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

川島事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、
岩船係長、宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、
海上技術参与、河野技術参与、吉田技術参与、

5. 配布資料

- | | |
|-----|---------------------------------------|
| 資料1 | ジクロベンチアゾクス農薬評価書（案） |
| 資料2 | トルクロホスメチル農薬評価書（案） |
| 資料3 | フェンピコキサミド農薬評価書（案） |
| 資料4 | 残留農薬に関する食品健康影響評価指針（案） |
| 資料5 | 農薬取締法の改正について |
| 資料6 | 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成30年4月農薬専門調査会決定） |
| 資料7 | 食品安全委員会での審議等の状況 |

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

参考資料 2 暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順

6. 議事内容

○濱砂課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第168回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。先生方におかれましては、お忙しい中、御出席くださいます。ありがとうございます。

本日は、農薬専門調査会幹事会に御所属の先生方10名、また、専門参考人として三枝先生、林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、3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。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。

○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専門委員名簿のほか、

資料1としまして、ジクロベンチアゾクス農薬評価書（案）、初版のものでございます。

資料2としまして、トルクロホスメチル農薬評価書（案）、こちらも初版のものでございます。

資料3として、フェンピコキサミド農薬評価書（案）、こちらも初版のものでございます。

資料4としまして、残留農薬に関する食品健康影響評価指針（案）。

資料5としまして、こちら、先日、1月の末に食品安全委員会のほうで説明のあった農林水産省から御提供いただいた農薬取締法の改正についてに関する資料。

資料6としまして、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制。

資料7としまして、食品安全委員会での審議等の状況。

また、参考資料が2点ございまして、まず参考資料1が、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告について。

参考資料2としまして、暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順でございます。

これらの資料につきまして、近日中にホームページに記載する予定でございます。また、先生方の机上には評価指針の議論の際に関して、ほかのハザードの評価指針のほうも御用

意してございます。配付資料の不足等ございましたら、事務局までお申し出いただければと思っております。また、タブレットのほうでは抄録等について御覧いただけますので、御活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、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等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。

○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申し上げます。

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1の農薬トルクロホスメチルに関連しまして、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赤池専門委員が該当しており、赤池専門委員から既に確認書が提出されてございます。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の規定に関連する事項に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

○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、赤池専門委員におかれましては、トルクロホスメチルの審議には御参加いただけないことになりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、農薬（ジクロベンチアゾクス）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1をお願いいたします。ジクロベンチアゾクスでございます。

まず経緯でございますが、3ページ、お願いいたします。

2018年の11月に新規の申請、農薬登録申請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。

6ページをお願いいたします。このものの構造は28行目にあるとおりでございます、

ベンゾイソチアゾール環及びイソチアゾール環を有する殺菌剤となります。植物のサリチル酸経路を活性化して病害抵抗性を誘導することにより防除効果を発揮すると考えられているものでございます。

8 ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございます。

ラットの血中濃度推移でございます。28行目からありますとおり、高用量投与群における C_{max} 及びAUCはいずれも低用量投与群に対して用量比以下の増加というような結果でございます。

おめくりいただいて9 ページに吸収率の記載がございます。標識体によって吸収率が違うのですけれども、30.8～32.5、63.6～80.9%というように算出されております。分布につきましては8行目からありますとおり、腎臓、肝臓、血漿で比較的高く分布が認められております。結果は表2のとおりでございます。

11ページをお願いいたします。代謝でございますが、結果は表3のとおりでございますが、臓器組織中でM1、M2、M3、M11、M12などが認められております。

13ページをお願いいたします。排泄の結果でございます。

13ページに尿及び糞中排泄、14ページに胆汁中排泄の結果がございまして、両方のデータを御覧いただきまして、イソチアゾール環の標識体の投与群のほうでは胆汁中放射能の一部は腸管循環していると考えられたというようにおまとめいただきました。

15ページをお願いいたします。ヤギの体内運命試験でございます。可食部における主要成分として代謝物M1のグルクロン酸及び硫酸抱合体、M3並びにM12が10%TRRを超えて認められております。

17ページには、ヤギの代謝物M14、こちらは植物の主要代謝物になりますが、こちらを投与した試験もございます。M14はそのままの形で大部分が残っているというような形になりますが、速やかに排泄されるというような結果でございました。

18ページから植物体内運命試験、水稻の結果でございます。10%TRRを超える代謝物といたしましては、家畜の試料として用いられる部位でM2、M3、M4、M14が認められております。コメントでございますが、この18ページの25行目の数字のところですが、網かけのところ、すみません、誤記がございまして與語先生の御指摘のとおり修正させていただきました。ありがとうございました。

また、20ページ11行目から土壌中運命試験がございまして、その土性に関する説明が脚注にございます。脚注の3のところなのですが、USDA分類に基づく分類に従って土壌中運命試験の中の土性については記載しましたという説明なのですが、與語先生からわかりにくいというような御指摘かと思いましたので、脚注をつける場所を変えたりして少しわかりやすくなるように修正してございます。御確認いただければと思います。

また、24ページをお願いいたします。加水分解試験でございますが、こちらの推定半減期につきまして標識体を2つ使った試験ですので、與語先生から推定半減期は平均値ですかというようにコメントいただいております。こちらの推定半減期につきましては、各標

識体処理区から得られたそれぞれのデータを全部使って全部プロットして推定半減期が算出されているようでしたので、御確認いただければと思います。

27ページをお願いいたします。作物残留試験でございます。ジクロベンチアゾクス、代謝物M1、M2、M3については、全ての試料で定量限界未満という結果でした。代謝物M4については稲わらで0.05、代謝物M14も同様に稲わらで0.21 mg/kgという結果です。可食部の玄米ではいずれも定量限界未満という結果でございました。また、推定摂取量は全て定量限界未満の結果でございましたので算定してございません。

続きまして、毒性のパートになります。一般薬理試験の概要が表18のとおりでございます。最高投与量の2,000でも影響なしというような結果でございます。

28ページに表19がございますが、急性毒性の結果もLD₅₀もしくはLC₅₀、大きな値となっています。急性参照用量については、設定不要と判断いただいたものでございます。

表20には代謝物、原体混在物の結果がございます。

29ページを御覧いただきまして、M14の結果の観察された症状のところですが、騒音呼吸という所見につきまして、西川先生から雑音ですかというコメントをいただいております。原語は“noisy”というような記載になるかと思います。どのような表現がよろしいか、御確認いただければと思います。

また、30ページの4行目から亜急性毒性試験がございますが、反復投与による影響といたしましては、主にこの剤では体重増加抑制ですとかイヌでは貧血、また肝臓で胆管肥大/過形成ですとか十二指腸の絨毛肥大/過形成などが認められております。

コメントですが30ページの13行目、肝比重量増加につきまして、適応性変化と判断した旨の記載をしていただいておりますが、これについて西川先生から、そもそも比重量のみの増加は毒性としないのではないですかというようにコメントいただいております。こちらは、この剤の標的臓器、肝臓に影響が出ているということもございまして、エキスパートジャッジで判断いただいたものでございます。

また、西川先生から2つ目のコメントで17行目、十二指腸の所見につきまして、この作用機序に関するメカニズム試験が実施されていないけれども、こういった議論がありましたかというようなコメントをいただきました。【事務局より】に説明を書かせていただいておりますが、この所見の機序について被験物質または代謝物の刺激によるものである可能性であるとか、本剤では貧血に関連した所見がげっ歯類のほうでは認められていないことから、鉄結合に起因した発現メカニズムとは異なるようなメカニズムではないかというような議論がされたところでございます。結果として結論には至っておりませんが、そのような議論をしていただいたということで御説明申し上げます。

また、31ページの19行目からのイヌの亜急性の試験につきまして23行目、表25の所見です。「胆管過形成」につきまして、西川先生から「肝内胆管過形成」とすべきではというコメントをいただいております。表記について御検討をお願いします。

32ページの8行目からM1を使った亜急性の試験でございますが、小葉中間帯性肝細胞

肥大につきまして14行目から16行目のパラグラフのとおり、適応性変化というように御判断いただいておりますが、これに関しまして33ページにボックスがございますが、西川先生から小葉中心性の肥大ではないですが、適応性変化の扱いとすることについて議論はありましたかというコメントをいただいております。部会のほうでは小葉中心性ではないということで、どのようにするか御議論いただきまして、同投与群のほうで、ほかに肝毒性を示唆するような血液生化学的パラメータの変化ですとか、そういったものがないということ、また、回復群がございますが、回復群では認められないというようなことから適応性変化として扱うということで御議論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。

34ページの14行目からのラットの併合試験ですが、こちらがADIの設定根拠とされた試験でございます。

また、35ページに所見がございます。発がん性は認められなかったという結果でございます。小野先生から、この表30-1と2、2枚作成することとされておまして作成しているものでございますが、内容があまり変わらないのでまとめてしまってもよい気がします。ただ、このままでもよいですということでコメントいただいているところでございます。できればこのままにさせていただければと思っているところでございますが、御確認いただければと思います。

36ページの1行目から、マウスの発がん性試験です。発がん性は認められなかったという結果でございます。

続いて16行目から生殖発生毒性試験でございます。2世代繁殖試験の結果、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果です。

37ページにラットとウサギの発生毒性試験の結果がございまして、催奇形性は認められなかったという結果です。遺伝毒性につきまして、全て陰性であったことから、ジクロベンチアゾクスに遺伝毒性はないものと考えられたとおまとめいただきました。

38ページの4行目からは代謝物ですとか原体混在物の結果がございまして、結果は表34のとおりです。M1、M2では染色体異常試験で陽性の結果が認められておりますが、参考資料ではございますが、*in vivo*の小核試験がございまして、そちらでは陰性の結果が得られているというものでございます。

41ページ、食品健康影響評価でございます。まず暴露評価対象物質につきましては、29行目から34行目に記載がございます。代謝物M4、M14がラットで認められなかったということですが、急性毒性が弱いというようなことを御確認いただきまして、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。

42ページにございまして、ADIはラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量5.03 mg/kg体重/日を100で除した0.05 mg/kg体重/日。急性参照用量につきましては、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、設定の必要なしというように御判断いただいているものでございます。

説明は以上です。

○西川座長

ありがとうございました。それでは、コメントをいただいたところを中心にみていきたいと思います。

まず最初が18ページ、植物代謝のところ、水稻、25行目に数値の修正のコメントが與語先生から出ております。事務局で確認したところ、コメントどおりであったということで、その旨、修正がなされております。與語先生、ありがとうございました。

次が20ページ、土壌中運命試験に関するところで、この脚注の数字を少し入れかえたということで、よりわかりやすくという趣旨かと思うのですが、與語先生、何か追加説明はございますでしょうか。

○與語専門委員

特段このままで（追加説明は）ございません。

○西川座長

ありがとうございます。では、與語先生の修正案どおりに修正したいと思います。

次が24ページ、水中運命試験の加水分解試験について、22行目のボックスで、推定半減期について、これは2つの標識化合物を使っていて、その平均値を示しているのですかというご質問でしたが、事務局からは平均値ではなくて両方の値を総合的に判断して数値を出しているとのことでした。與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

報告書を確認しましたらそのようになっておりましたので、結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次が少し飛んで29ページ、急性毒性試験について、その前のページからの表20に記載のある所見ですが、騒音呼吸。これでもわからなくはないのですが、普通、呼吸については雑音とか複雑音という言い方をしますので、そのほうがよいのかなと思ってコメントしたのですが、これについて御意見をお願いいたします。

これはどうでしょうね。松本先生、すみません。

○松本専門委員

なかなかこれは難しいのですけれども、ただ、ヒトの臨床と違いまして聴診するわけではないので、先生がおっしゃった複雑音とか雑音という言葉も使ってもいいのかなという気がしたのですが、原文のままだとかいうようになりますし、あるいは少し弱めて異常呼吸音というような言葉にしてもいいのかなと思いました。

○西川座長

そうですね。騒音と言うといかにも大げさな気がするので、異常呼吸音のような修正案をいただきましたので、そのように直したいと思います。ありがとうございます。

次が30ページ、ラットの90日間試験ですが、13行目から一番高い用量の雌で肝比重量の

増加があったが、肝毒性を示唆するような他の変化がなかったことから適応性変化であると考えられたという記載があったので、そもそもこれは臓器の比重量のみの変化は毒性とせずに、絶対重量が上がっている場合にこういう考察をした上で適応と判断しているわけで、これは少しどうかなのということで確認の意味でコメントしたのですが、一応きちんと議論した上で、これは必要との判断のもとにこの記載を残したということですので、これはこれでよろしいかと思います。

その下の16行目からの記述に十二指腸の絨毛の肥大及び過形成が認められたということがありますが、これはラットのみではなくてマウスにも同様な所見が出ておりまして、どうもこれは他の試験ではあまり見られない、少し特徴的な所見ではないかということで、何らかのメカニズム試験が必要ではないかという観点からコメントをしたのですが、これについても部会でそれなりの議論をした上でこの記述になったということですので、この部分はそのまま残したいと思います。

これは松本先生、何か追加はございますか。

○松本専門委員

いや、特に結構です。

○西川座長

どうぞ。

○三枝専門参考人

今、気がついたのですけれども、マウスの場合には絨毛上皮の肥大/過形成となっていて、ラットの場合は絨毛の肥大/過形成となっていますが、これは多分上皮の肥大/過形成だと思うのです。

○西川座長

私もそれは指摘しようと思っていたのですがあまり細かいのでやめたのですけれども、正確にはやはりラットの場合も上皮をつけたほうがよろしいかと思います。ありがとうございました。

次が32ページ、これは前のページからのイヌの90日試験で認められた所見の一つですが、70 mg/kg体重/日以上雌雄で胆管の過形成とあるのですが、通常、これは肝臓としてまとめた所見であれば肝内胆管過形成であることがわかるのですけれども、これは臓器も何もない中で胆管過形成と書いてしまうと、あまりあり得ないことではあるのですが、肝外胆管の過形成も含まれてしまうので、ここは少し丁寧に肝内胆管過形成としたほうがよいのかなというコメントを出したのですが、これも松本先生に御意見いただけますか。

所見としてはほぼ間違いなく肝内胆管だと思いますので、できれば他の所見が併記されていないような場合、肝臓であるかがわからないわけですので、「肝臓について胆管過形成があった」か、あるいは「肝内胆管過形成」という記載のほうが多分より丁寧だなと思いました。よろしいでしょうか。

○松本専門委員

病理の専門の御専門の方、特に。

○長野専門委員

肝をつければいいのだと思います。ただし、書くとする、また肝胆管というような読み方をしてしまうので、正確には肝臓としてコロンか何かして胆管過形成というのがいいのだと思うのです。

○西川座長

そうですね。どちらでも多分間違いはないと思いますので、せっかく長野先生から御提案いただいたので、「肝臓：」ですか。そこは事務局にお任せしますが、肝臓の所見として胆管過形成があったという記載に微修正をお願いしたいと思います。

次が32ページの代謝物M1に関するラットの28日間試験で見られた所見ですが、14行目に小葉中間帯性肝細胞肥大とあって、これは明らかに小葉中心性肝細胞肥大と違うということを恐らく言いたいがためにこういう所見にしてあると思うのですが、肝肥大の毒性とするか否かのガイダンスにおいて、小葉中心性肝細胞肥大があった場合に他の肝毒性を示唆する所見がない場合に限って適応と考えるという考え方になっていたと思うので、この場合、小葉中間帯性肝細胞肥大、これを含めていいのかどうかということを少し疑問に感じたのでコメントしました。事務局からは小葉中心性肝細胞肥大と同様の扱いをこの場合はしたということですが、気になるのは、今後の問題も含まれますので、つまり、小葉中心性だけではなくて、いわゆる肝細胞肥大全てをガイダンスどおりに評価をしていいかどうかについて御意見をいただきたいのですが、長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

一応、薬物代謝酵素誘導の場合には中心性というのが常識ですが、中間帯であってもおかしくないような気はするのです。そういうことで、私としてはどちらにしているのかわかりません。

○西川座長

適応か否かの判断を拡大して解釈することになりますので、影響はそれほど小さいとは思わないのですが、どうでしょうか。

三枝先生、何かございますか。

○三枝専門参考人

私も長野先生と同じような考え方なのですが、ここにありますように、回復群では所見がみられないとか、やはり状況判断からして、これは適応性反応でと判断してもいいと思います。ただ、中間帯云々となると特に根拠がないのでコメントはありません。

○西川座長

せっかく部会で丁寧に議論した上でこのような結論に至ったというように考えますので、このケースについてはその結論を尊重したいと思います。先ほど言いましたように結構影響は小さいわけではないので、今後の課題として検討していきたいと思っています。よろしいですか。

どうぞ。

○松本専門委員

この食品安全委員会の研究班で調べた資料があつて、百何十剤の中で1例だけ中間性という言葉があるのと、もう一つは肝肥大のことをまとめたものですが、ここにもミッドゾーナルという、これも1例しかないのですが、そういう判断をすることはあると私も思っているのです。

○西川座長

過去に、例数は少ないけれども、そういう判断をしたことがあったということですので、今回、それを踏まえて同じような評価をするということもありかと思いますが、あまりにも小葉中心性以外の例えば小葉辺縁の肝細胞まで含まれるなんて、ちょっと行き過ぎのような感じもしますので、そのあたりはケース・バイ・ケースの判断が必要になってくると思います。今後の課題にしたいと思います。ありがとうございました。

○横山課長補佐

すみません、次に行く前に34ページの表28にも胆管肥大というのがあるのですが、これも肝のものであることがわかるようにしたほうがよろしいですか。

○西川座長

ありがとうございます。そのほうがいいと思います。お願いします。

○横山課長補佐

先ほど「肝臓：」という御指摘だったのですが、臓器名はなるべく短く「肝」と書いていますので、もし差し支えなければ肝か、肝内のほうがよろしければ肝内ぐらいで何とか思うのですが。

○西川座長

先ほど長野先生がおっしゃったように「肝胆管肥大」とはあまりつながりがよくないので、できれば「肝内胆管肥大」というような記載のほうがいいかと思います。

○吉田（緑）委員

私は長野先生の場合は、文字数は同じなので肝臓。というのは、この増生なり肥大ですとげっ歯類にも非常に多く見られると書いてきましたので、全てげっ歯類にも適用してしまうとなると非常に今までのことと違ったことのように思われるといけないので、できれば肝臓。肝ではおかしいのであれば肝臓で、先生方、いかがでしょうか。

○西川座長

肝臓胆管肥大ですか。

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

肝臓胆管肥大に賛成です。

○西川座長

そのように。

どこまで行ったか。

○横山課長補佐

失礼しました。次は35ページの小野先生のコメントです。

○西川座長

これは表30-1と30-2について、ラットの2年間の併合試験ですが、2年間の所見と、非腫瘍性病変等、1年間の所見を2つに分けて記載しているのですが、ほぼ同じというような感じなので1つにまとめてもよいのではというコメントを小野先生からいただいているところですが、これは全く同じではないし、一応これまで2つに分けて記載してきたということから、このままとしたいと思います。

あとはよろしいでしょうか。特になければ結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、ジクロベンチアゾクスの一日摂取許容量（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5.03 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、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います。

今後の進め方について、事務局よりお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案、整いまして、食安全委員会に進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

続きまして、農薬（トルクロホスメチル）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2をお願いいたします。トルクロホスメチルでございます。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。2012年に暫定基準の見直し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がございました。その後、適用拡大に関連いたしまして2018年11月に再度評価依頼がございまして、評価第一部会で御審議いただいたものでございます。

9ページをお願いいたします。剤の概要についてはこのページにありますとおりで、構造式は26行目にあるとおりでございます。有機リン系化合物に属する殺菌剤で、細胞の運動機能や分裂制御機構に影響を与えて殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

11ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございます。ラットを用いた試験で、吸収率は85.7%以上と算出されております。分布につきましては肝臓、皮膚、脂肪、雌では卵巣などで比較的高い分布が見られております。

12ページに代謝の結果がございます。表2のとおりでございます、尿中でM6、M8、M9など、糞中でM7等が認められております。中島先生から7行目「、」です。記載を修正いただいております。

13ページをお願いします。6行目から排泄の結果がございまして、主に尿中に排泄されるというものでございます。

13ページの14行目からラットの②の試験がございます。分布です。こちらは①の試験よりも短い時間、投与2時間後の結果がございまして、肝臓ですとか腎臓で比較的高い分布が認められております。

11行目から代謝の結果がございしますが、胆汁中の結果がございまして、主にM8のグルクロン酸抱合体ですとかM15、こちらのグルクロン酸抱合体が認められております。

15ページをお願いいたします。血液ですとか肝臓、腎臓の代謝物について検討されておりました、M6ですとかM7などが認められております。排泄につきましては、やはり主に尿中に排泄されるという結果が得られております。

16ページの7行目からラット及びマウスの試験です。吸収の項が8行目からありますが、マウスのほうが若干吸収率は高い値が算出されております。代謝に関しましてもラットと同様の代謝物がマウスでも認められているという結果でございます。

代謝経路が16ページの36行目から記載されておりました、こちらにつきまして中島先生から植物代謝の表現に合わせて修正をいただいております。ありがとうございました。

18ページをお願いいたします。家畜の試験がございまして、ヤギとニワトリの試験がございます。10%TRRを超える代謝物としてM17が認められております。

19ページをお願いいたします。植物体内運命試験がございまして、てんさい、レタス、ばれいしょ等で試験が実施されております。10%TRRを超える代謝物としてM1の糖抱合体、M8、M9及びM15の糖抱合体が認められております。

27ページをお願いいたします。作物残留試験の結果でございますが、トルクロホスメチルの最大残留値ですが、こまつなの7.13 mg/kgという結果でございます。

続いて、毒性でございます。28ページに一般薬理試験の結果の概要がございます。強制経口投与ですとかマウスの一般状態の試験ですとか自発運動量の結果などがございます。一般症状のIrwin法で実施されているもの、最小作用量が500、最大無作用量250で、500でも自発運動量の軽度抑制ですとか体姿勢及び歩行の軽度異常という所見がありますが、こちらはそれぞれ1例ずつの結果ということで、急性参照用量のエンドポイントとしましては1つ上の1,000 mg/kgの結果がエンドポイントとされたものでございます。

ちょっと飛びますけれども、その点につきまして長野先生から御意見いただいております。53ページをお願いいたします。この表40を御覧いただきますと、一番上の試験、無毒性量として挙げたのが500 mg/kgなのですが、先ほど御覧いただいたとおり、所見自体は、影響自体は出ておりますので、長野先生から無毒性量は250のように思いますという御意見をいただいております。

ここの判断については先ほど御説明したとおりで、もしわかりにくいようでしたら、先ほどの一般薬理の表のところに脚注をつけるというような工夫もしたほうがよかったのかなと思ひまして、もしそのような修正をお許しいただける場合の記載案といたしまして、500 mg/kg体重については5分の1例での変化であったことからARfDのエンドポイントとしなかったというような記載をしてはどうかと思いますが、扱いについて御検討いただければと思います。

お戻りいただきまして、31ページをお願いいたします。急性毒性試験の結果がでございます。LD₅₀についてはラットですと約5,000、マウスですと3,500～3,600ぐらいと比較的大きな値となっております。ただし、高用量になりますと死亡例も出てくるというような結果でございます。

32ページには表17がございまして、代謝物とか原体混在物の結果がでございます。

33ページをお願いいたします。20行目から反復投与の結果がでございます。トルクロホスメチルの投与による主な影響ですが、体重増加抑制ですとかChE活性阻害、イヌの貧血ですとか、ほかにげっ歯類も含めまして肝臓の重量増加ですとか肝細胞肥大などが認められております。

35ページをお願いいたします。15行目に波線のところがありますけれども、みられた所見について毒性影響とは判断されなかったという記載ですが、西川先生から「ではないと考えられた」くらいではということで、判断されなかったと言うと誰が判断しなかったのかわかりにくいという御趣旨のコメントかと思いますが、西川先生の御意見どおり修正してしまってもよろしいものか、御確認いただければと思います。強く特段に議論が大きくなった部分ではなかったかと思いますが。

36ページの6行目からマウスの9か月の亜急性毒性試験でございます。こちらが急性参照用量の設定根拠とされた試験でございます。エンドポイントとしましては、雌の3,000 ppm投与群で認められました赤血球ChE活性阻害、投与2週の結果ではございますが、こちらが採用されたものでございます。この議論については食品健康影響評価のところでもう少し詳しく御説明させていただきます。

37ページの18行目から38ページに亜急性神経毒性試験の結果がございしますが、認められなかったという結果でございます。

9行目から長期の試験がでございます。

39ページを御覧いただきますと、ラットの併合試験がございまして発がん性を認められなかったという結果でございます。こちらの15行目から16行目に記載がありますとおり、脳のChE活性について、脳の採取が適切に実施されなかったことから評価に用いなかったというようにおまとめいただいている部分について、西川先生から、不適切な採材の詳細を教えてくださいということでコメントいただいています。

この試験自体は非GLPで実施されたものです。採材については、脳のごく一部が採取されて測定に供されたことにより、脳内の局在が知られている本酵素の測定にばらつきが生

じたというような記載が抄録にございました。

また、こちらの試験できちんと採材できなかったということで44ページの10行目から記載がございますが、2年間のChE活性阻害の検討が別途なされておまして、こちらの結果もあわせて御評価いただいたところでございます。

40ページにお戻りいただきまして、1行目からマウスの長期の試験がございます。こちらがADIの設定根拠とされまして、エンドポイントとしましてはChE活性阻害になっております。

41ページにこちらの試験の表について小野先生からまとめてもよいように思いますというようなコメントをいただいているところでございます。

41ページの6行目から生殖発生毒性試験になります。

まず3世代繁殖試験でございます。繁殖能に対する影響は認められなかったと結論いただいております。代田先生から、この試験、最高用量でも影響が認められなかったということで、用量設定について脚注に説明を記載されているものでございます。その点について確認をいただいているところでございます。用量設定根拠としましては脚注にございますとおり、6カ月の亜急性毒性試験、ラットのものでございます。こちらの1,000 ppm投与群の雌で肝臓と腎臓に重量の高値が認められておまして、試験設計としましては3世代繁殖試験を実施する際に、この情報をもとに最高用量1,000というように設定されました。

ただ、調査会の審議では、こちらの所見は毒性所見とはされてはいなかったのですけれども、当時の試験設計としてはそのようにされたということで、さらに10（3）の6カ月の試験においては、さらに用量を上げていくと病理の変化も出るようなことですか、そのほかの試験結果、例えばこのものの一番鋭敏なエンドポイントとしましてはChE活性阻害がありますが、そちらの出ている用量なども御確認いただきつつ、用量設定の妥当性については御確認いただきました。

また、42ページに参考資料とされた1世代の試験ではございますが、こちらの試験なども御確認いただいたところでございます。

42ページにラットとウサギの発生毒性試験がございますが、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

43ページ、8行目から遺伝毒性試験がございまして、全て陰性の結果でして、トルクロホスメチルに遺伝毒性はないものと考えられたとおまとめいただきました。

44ページに先ほどのChE活性阻害の試験ですとか免疫毒性試験がございますが、免疫毒性は本試験条件下では認められなかったというような結果でございます。

46ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

まず記載について22行目、主な所見のところですが、肝臓（重量増加）の次の所見ですが「肝細胞肥大」というように「肝」を補ったほうがよいという御意見をいただいております。

25行目から暴露評価対象物質についての記載がありますが、10%TRRを超える代謝物に

つきましてラットで認められているようなことも御確認いただきまして、暴露評価対象物質は親化合物のみと設定いただきました。

また、急性参照用量につきまして、混餌投与の反復の試験、マウスの試験から2週間目の結果を採用して設定されたことにつきまして、46ページ、38行目から次のページに説明をまとめていただきました。ChE活性阻害については、本剤の投与による最も鋭敏な毒性指標であると考えられてマウスが採用されたのですが、ラット、ほかの種に比べてマウスでは感受性が高いと考えられたこと、ほかに単回投与等によって生ずる毒性影響を反映した適切なエンドポイントが設定できるような試験がなかったということで、こちらの試験が採用されたというようにおまとめいただきました。

ADIにつきましては、マウスの慢性毒性試験/発がん性併合試験の無毒性量6.45 mg/kg体重/日を100で除した0.064 mg/kg体重/日、急性参照用量につきましてはマウスの9か月の亜急性毒性試験の無毒性量13.8 mg/kg体重/日を100で除した0.13 mg/kg体重というように設定いただきました。

説明は以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、まず最初は12ページ、代謝のところの7行目、中島先生からカンマの打ち忘れを御指摘いただきまして修正されております。ありがとうございました。

次が16ページ、これも代謝に関するところですか、37行目から38行目にかけて、これも記載整備のコメントが中島先生から出ておりまして、一応植物代謝の表現に合わせたような記載に修正したということです。ありがとうございました。

次が28ページ、後から出てくるコメントなのですが、この一般薬理試験における表の一番上の試験について、長野先生からこの最小作用量が500なので、その最大無作用量である250を単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響ではないかというコメントが後ろのほうの53ページに出ておりましたが、事務局から説明がありましたように、変化そのものは5分の1例であって、必要であればその旨を一般薬理試験の脚注に記載してもいいという提案があったのですが、その文面については53ページにあるとおりですが、長野先生、いかがでしょう。まず脚注をつけたほうがいいかどうか。

○長野専門委員

表15に脚注をつけるのがいいと思います。

○西川座長

その際に、この文面でよろしいでしょうか。

○長野専門委員

事務局の案でいいと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

では、そのように脚注をつける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。

次は35ページで、あまり細かいことなのでどちらでもいいのですが、ラットの6か月試験の中で15行目に腎の重量増加があったが、他に病理組織変化を含めて関連した変化がないので毒性影響とは判断されなかったとあるのですが、ちょっと気になったのは、判断したのは誰かというのがよくわからないので、いっそのこと毒性影響ではないと考えられたにしたほうがわかりやすいのかなと思ったのですが、御意見をお願いします。

これはどこの部会でしたか。

○横山課長補佐

評価第一部会です。

○西川座長

第一ですね。浅野先生は今日お見えではないので、長野先生。

○長野専門委員

確かに誰が判断したかわからないので、判断しなかったという文章のほうがいいかなと思います。

○西川座長

結局、判断を使うと、されなかったにしても同じようになるので、毒性影響ではないと考える。つまり、その下の適応性変化であると考えられたという並びでどうかなと思ったのですが、よろしいですか。細かいことですからいいと思いますけれども、判断を誰がしたのかわかるような形で記載を修正していただきたいと思います。ありがとうございました。

次が39ページ、ラットの長期です。28/30か月の併合試験について15行目から16行目に当初、脳のChE活性も測るというプロトコルで実施された試験だったのですが、15行目にあるように脳の採取が適切に実施されなかったことからChE活性を評価しなかった。これはGLPかどうかともわからない段階でコメントしたのですが、事務局からの回答では、実は非GLPの試験で、要は脳の一部を採取したのですが、同じ部位を採取していないということから値に大きなばらつきがあったというようなことでした。これで理解できましたので、これはこれでよろしいかと思います。

次が41ページ、先ほどと同じように、これは2年間のマウスの併合試験ですが、表が2つに分かれているところ、それを1つにまとめてもよいのではないかという御意見が小野先生から出ていたのですが、これも先ほどと同じような形でそのまましたいと思います。

41ページ、3世代発生毒性試験について代田先生からこの試験の用量設定の妥当性がよくわからないということなので、部会でどのような議論があったかについてコメントをいただいております。事務局から、実は幾つかの情報、6か月の亜急性毒性試験、さらに1世代の繁殖試験等の情報を総合的に判断して用量設定がなされたという説明がありました。

代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

部会で十分に御議論いただいたということはよくわかったのですが、先ほど6か月の亜急性毒性試験のところでお話がありましたように、毒性影響とは判断、考えられなかったというようにこの部会としてここに明記されていて、それをもとに設定しましたとだけ書かれていると、何か今、御説明いただいたような設定根拠を判断した結果、問題ないとか妥当と考えたとかというようなコメントがあると、前段の判断とこちらでの判断がつながるかな。このままだとどうということでしょうかということで、御説明を聞くとよくわかるのですけれども、そうでないとわかりにくいかなと思ったので。

○西川座長

わかりました。そうしますと、41ページの脚注をもう少し追記してということですね。

○代田専門委員

はい。

○西川座長

では、それは文面を事務局に考えていただくということにしたいと思います。よろしくお願いします。

以上ですか。いただいたコメントについては全て議論が尽きたというように考えます。

その他、何か全体を通してお気づきの点があればお願いいたします。よろしいですね。

それでは、本日の審議を踏まえましてトルクロホスメチルのADIにつきましては、マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である6.45 mg/kg体重/日は安全係数100で除した0.064 mg/kg体重/日、また、ARfDにつきましては、マウスを用いた9か月間亜急性毒性試験の無毒性量である13.8 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.13 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。

脚注の追記が残っていますが、その他事務局から今後の進め方についてお願いいたします。

○横山課長補佐

まず先ほどの脚注のところなのですが、今の記載、統計学的有意な高値が観察されたことから、本試験の最高用量が1,000 ppmに設定されたことが確認され、その他の試験結果も総合的に判断し、本試験の用量設定については問題ないと判断されたというような意味合いでよろしいでしょうか。

○西川座長

今の事務局からの御提案について、代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

判断でなければ、考えられたにしていればいい。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○代田専門委員

内容的にはそれで通る文章をつくっていただければよろしいかと思います。

○横山課長補佐

あと、こういった御議論は部会でやっていただいたものなのですが、これは部会の先生にみていただく必要はありますでしょうか。それとも記載の整備の範囲と御判断いただいてもよろしいものでしょうか。

○西川座長

私は記載整備の範囲内だと思うのですが、代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

それでも構わないと思いますし、部会の先生にこのようなコメントでということを見ていただくことでも、どちらでもいいかなと思うのです。

○横山課長補佐

そうしましたら、御報告申し上げるということで、この剤については進めさせていただくということでよろしいでしょうか。

○西川座長

そうですね。それで十分だと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書案は整いまして食品健康影響評価に進めさせていただきたいと思います。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○西川座長

それでは、続きまして、農薬（フェンピコキサミド）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3をお願いいたします。フェンピコキサミドでございます。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。2018年の6月にインポートトレランス設定の要請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。評価第三部会で昨年8月と本年の1月に御審議いただいたものでございます。

7ページの一番上にあります構造式のとおりのものでございます。ピコリンアミド系の殺菌剤です。ミトコンドリアに存在する呼吸鎖に作用して呼吸を阻害することで殺菌効果を示すと考えられているものです。

8 ページをお願いいたします。動物体内運命試験、ラットでございます。血中濃度推移につきまして、パラメータは表 1 のとおりでございます。中島先生から、誤解のないようにということで文章の適正化の案をお示しいただきまして修正させていただきました。

また、9 ページ、3 行目から吸収率がございまして、吸収率につきましては低用量投与群では少なくとも17.7%、高用量投与群では少なくとも2.50%と算出されております。4 行目のところの括弧内の参照元の番号を書くところのbの後ろのピリオドがなくて追記で修正しております。こちらは10ページの5 行目とも合うようにしてございまして、全体に記載を合わせております。どうもすみませんでした。

9 ページの9 行目から分布でございまして、まず単回投与の結果がございまして、残留放射能は主に膀胱ですとか肝臓、腎臓で比較的高かったというような結果でございまして。

反復投与につきましては10ページの表 3 のとおりでございまして、肝臓とか皮膚とかで認められております。

11ページをお願いいたします。代謝でございますが、尿中の主な代謝物としてE、F、N、X、糞中ではほかにCが認められております。

12ページをお願いいたします。排泄でございますが、まず尿及び糞中排泄の結果が表 5 のとおりです。主に糞中に排泄されております。17行目から胆汁中排泄の結果がございまして、おめくりいただきまして表 6 に胆汁中排泄、情報がございまして、低用量では12～13%ぐらい排泄されております。

13ページの6 行目から、ラット、マウス、ウサギ、それぞれ1 例または2 例の結果でございまして、参考資料とされておりますが、動態の情報がございまして。

14ページに結果がございまして。血中濃度推移でございますが、パラメータは表 9 のとおりでございます。記載につきまして10行目「長くなった」というところは「長かった」というように御修正いただいております。こちらではウサギの結果もございまして、後ほど発生毒性のところの御検討にこういったデータも御利用いただきました。

16ページに行っていただきますとイヌのこちらにも1 例の結果でございまして、血中濃度推移、表11のとおりでございます。

17ページをお願いいたします。ヤギとニワトリの結果がございまして、可食部において10%TRRを超える代謝物としてB、E、H/W、K、N、Uが認められております。

20ページをお願いします。ヤギ、ニワトリの主な代謝経路ですけれども、9 行目のところ、「生成が」というのを「生成と考えられた」というように御修正いただいております。

続いて12行目から植物体内運命試験でございまして、小麦、トマト、キャベツで試験が実施されております。10%TRRを超える代謝物としてMが認められております。

21ページの4 行目からトマトの試験でして、二重下線部にありますとおり、試料の採取部位のつるなのですけれども、清家先生からトマトはつる性ではないので間違えていませんかという御指摘で、原文が“vine”。いい訳がわからなくて困っていたのですが、何かよりよい用語がございましたら御教示いただければと思います。

23ページに参りまして19行目から作物残留試験がございます。フェンピコキサミドの最大残留値が小麦の16.8 mg/kg、代謝物Cがやはり小麦のわらで0.530 mg/kg、可食部ではフェンピコキサミド、代謝物Cの最大残留値は、小麦の玄麦0.361及び0.011 mg/kgという結果でございました。

24ページにありますとおり、畜産物残留試験もフェンピコキサミド、C、Nを対象に実施されております。

24ページの23行目から急性毒性試験の結果でございます。LD₅₀値、いずれも大きな値となっております、急性参照用量が設定不要というように御判断されております。

25ページには代謝物Cの結果がございます。

25ページの17行目から御覧いただきますと、この剤ではTKの結果がございまして、親化合物ですとか代謝物の血中ですとか尿中の濃度が測定されております。それにつきまして全体のデータを御覧いただいてまとめを記載していただいております。高用量になると濃度が用量に相関して増えていないということで線形性がないということですので、親化合物よりも代謝物Fのほうが検出されているという点についておまとめいただきました。

26行目から反復投与の結果でございますけれども、本剤の影響としましては、主に体重ですとか肝臓の重量増加、肝細胞肥大、甲状腺のろ胞拡張ですとか腎臓の慢性進行性糸球体腎症、腎炎が認められております。

26ページの9行目からの西川先生の御意見ですけれども、血中ですとか尿中濃度の詳細、例えば表23ですとか表24のとおり、おまとめしているところですが、詳細を表で示す必要はありますかというように御意見いただいております。こういったTKですとか尿中のデータ、これから出てくることもありますので、何かまとめ方につきまして今後こうしたほうがよろしいというような御意見がございましたらいただけますと幸いです。

この剤につきましては、後ほど出てくるのですけれども、発生毒性試験が急性経口投与ではなくて混餌投与で実施されたということもありまして、混餌投与における各試験の血中濃度がどの程度になったかというところを注意深く御覧いただいて評価していただいたということもあって、詳細に濃度を記載して、そちらを御覧いただきながら評価いただいたというものでございます。

26ページの15行目からの亜急性毒性/神経毒性併合試験がございますが、27ページの一番下の行のとおり、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。

32ページから長期の試験になりまして、34ページから2年間のラットの併合試験の結果がございます。35ページに主な所見がございます。また、発がん性は認められなかったという結果になります。

36ページの6行目から西川先生からコメントいただいておりますが、表47について表で示すよりも結果を本文に記載すべきだと思いますというコメントをいただいているところでございます。表を作ったこと自体につきましては、この認められた毒性所見とこういったパラメータの関係をみながら御審議いただいたということもございまして、この表をつけて

いるところでございますが、本文中の記載についてどのような記載がよろしいか、御意見いただければと思います。

36ページの8行目からマウスの18カ月の発がん性試験でございます。結果が37ページから38ページにございます。この試験がADIの設定根拠となった試験でございます。

腫瘍性病変について37ページの12行目から肝細胞がんの発生頻度の増加があったのですが、すけれども、有意差がなく背景データを超えて認められてはいるのですが、統計学的有意差がなく、変異肝細胞巢の増加も認められないことから、検体投与の影響ではないというように御判断いただいております。これについて西川先生から、そもそも有意差がないので記載不要ではという御意見をいただいておりますが、今、御説明申し上げたとおり、背景データを超えているようなこともございますし、この剤のターゲットとして肝臓がございまして、丁寧に御審議いただいた結果をここに文章として残していただいたものでございます。

38ページの13行目から生殖発生毒性試験でございます。まず、2世代繁殖試験でございますが、おめくりいただきまして繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

11行目からのラットとその次のウサギの発生毒性試験につきまして、混餌投与で試験が実施されておりました、評価書の記載ぶりとしましては24行目にありますとおり、本試験条件下で催奇形性は認められなかったというようにおまとめいただきました。

こちらにつきましてガイドライン上では原則としては強制経口投与とされている一方で、混餌投与で実施されているということで御議論いただきまして、40ページの23行目からありますとおり、この点についての考え、部会での御審議の結果について、御判断についておまとめいただいております。記載にありますとおり、強制経口投与で実施された場合に比べて血中の被験物質と親と代謝物、こちらの最高濃度が低いと考えられたのですが、しかしということで、血中濃度の差は両方で2～3倍程度と考えられること及びいずれの試験においても最高用量でも胎児への影響を認められないことを総合的に勘案いただきまして、今回の試験条件下では催奇形性は認められないと判断したというようにおまとめいただきました。

41ページの4行目から遺伝毒性試験でございます。結果は表58のとおりで、染色体異常試験のほう、軽微な陽性という結果のおまとめをいただいております、脚注のほうにその状況も－S9の場合では試験1で陽性、試験2で陰性、＋S9はその逆になっているというようにについても追記いただいております。

本文中では41ページの11行目の終わりのほうからありますとおり、出現頻度に有意な増加が認められたが再現性はなかったというような記載ぶりでもいただいております、*in vivo*で小核試験も実施されておりました、陰性であることもありまして生体において問題となる遺伝毒性はないというようにおまとめいただいております。

42ページのボックスにありますとおり、森田先生から御確認をいただいております、

本陽性所見につきまして沈殿発現濃度で生じていること、有意差検定にギャップが含まれている可能性があることから、生物学的意義は低いものと納得していますというコメントをいただいております。

林先生から森田先生の御意見に納得しましたということと、今後の問題と思いますがということで、本試験は一般的には用いられていないもので、結果自体が非常に問題含みであるということ。この程度の結果なら陰性とするか、表から削除してよいものと考えています。ただ、哺乳類培養細胞を用いる染色体異常試験が本試験のみですのでいたし方ないのでしょうかというコメントをいただいております。

念のため確認しましたが、異常細胞の算出にはどうもギャップは含まれていないというような検定の状況でございました。この染色体異常試験の最後の結果のまとめぶり、軽微な陽性としておいてよろしいか、御確認いただければと思います。

また、42ページの表59には代謝物Cの結果がございます。その下にその他の試験としまして、肝ミクロソームによる *in vitro* 代謝試験がございまして、ラット、マウス、ヒトについて *in vitro* で代謝物、こういったものができるかということで検討がなされておまして、ヒトとほかでは出ているもの自体はそんなに変わりはないというような結果でございます。中島先生から表の「対照区」を「対照群」、「試験区」を「試験群」というように修正いただいております。ありがとうございました。

43ページの7行目からありますとおり、光毒性試験、*in vitro* ですが、こちらの情報もございまして、光毒性はないものと考えられたというような結果でございます。

44ページに食品健康影響評価がございまして、まず本剤の主な毒性について、27行目の記載、甲状腺に多巣性またはび慢性の甲状腺ろ胞拡張があるのですけれども、要約ということもありまして甲状腺ろ胞拡張等だけでよいのではないかとというように西川先生からコメントいただいております。

また、すみません、1点、もう既に修正の意見をいただいているところなのですが、多病巣性というところなのですが、本文の所見の表では多巣性にするということで、部会で御確認いただいていたところで、そもそも事務局のほうで誤記がございまして、そちらについてはまず修正が必要ですので御説明申し上げます。

また、44ページの31行目からのパラグラフに暴露評価対象物質についての記載がございます。代謝物Mについてはラットにおいて認められていなかったのですけれども、成熟キャベツの全体の試料以外では10%TRR未満ということで、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質を親化合物のみと設定いただいております。

この記載ぶりにつきまして45ページになりますが、奥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。こちらは23ページを御覧いただければと思うのですけれども、23ページの一番上の表がございまして、全体、試料のとり方で結球部と外葉がありますが、それは全体ですと超えるのですが、ほか、結球部、外葉、それぞれでは超えないこと、ほかの作物についても10%TRRを超えていないということで親化合物のみと御判断い

ただいたものです。清家先生からは、結球部では極めて濃度が低いことを確認しているの
で部会の判断を支持しますと御意見いただいているところでございます。

45ページの4行目からの記載になります。ADIの設定に関してですけれども、ラットの
併合試験のほうでは無毒性量が設定できていないのですが、最小毒性量で認められた所見
の程度が軽度であるということと、マウスを用いた試験の無毒性量との用量差などを御考
慮いただきまして、特にマウスの試験のほうで設定するということで安全係数等は必要な
いと判断いただいております。ADIにつきましては、マウスの発がん性試験の無毒性量32.1
mg/kg体重/日を100で除した0.32 mg/kg体重/日、急性参照用量設定の必要なしと御判断い
ただいております。

説明は以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

8ページから20ページにかけて、中島先生から主に記載整備と思われる幾つかの修正案
が出ております。一応、中島先生の修正どおりになっているかと思いますが、中島先生、
いかがですか。よろしいですか。

○中島専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございました。

次が植物代謝に入って22ページ、5行目のボックスに清家先生から、これはトマトの試
験ですけれども、トマトはそもそもつる性植物でないのではというコメントが出ておりまし
て、事務局で確認したところ、原文は“vine”で、適切な用語をどうしたらいいか、清家
先生、御意見をお願いします。

○清家専門委員

コメントを出した後に再度、このトマトのつる性かは調べまして、つる性に分類してい
る事例もあったというところ。この【事務局より】のところで“vine”という単語が出て
きたという。つる以外、書きようがないなというのが正直なところですよ。

○西川座長

そうですね。そうすると、事務局の原案どおりでやむを得ないということでよろしいで
しょうか。

○清家専門委員

はい。そうです。

○西川座長

與語先生はどうですか。

○與語専門委員

清家専門委員のおっしゃるとおりで、皆さん、ミニトマトのイメージがわかりますか。

ミニトマトは房みたいにあるではないですか。あのところの枝部分とか、あと、その先にまた主茎、真ん中の太いところから出ているようなところあたりが多分vineと言っていると思うので、そうすると、「つる」でいいと思います。

○西川座長

ありがとうございました。よくわかりました。

次が少し飛びまして36ページ、これは34ページからラットの2年間の併合試験についてですが、すみません、飛ばし過ぎました。そうではなくて。

○横山課長補佐

26ページですか。

○西川座長

すみません、26ページですね。亜急性毒性試験、慢性毒性試験に一貫するコメントですが、例えば26ページ、表23、その原体及び代謝物Fの血中濃度と表24に尿中濃度が記載されていて、結局、こういう詳細な数字を表で示す必要があるのかどうか最初の疑問だったのですが、これは別にあってまずいものではないと思いますので、あとは記載する場所です。毒性の本文中にこれを記載していいかどうか、あるいはどこかにまとめて記載したほうがよいのか議論をお願いしたいと思ったのですが、部会の結論を尊重するという点からはこのまま行くというのも一つの手だと思うのですが、この点について御意見をいただければと思います。特にないですか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

先生、今回については、もう部会で、これで御議論いただいて固まったものですので、ただ、どこに記載すべきかというのは今後というのはまた御議論いただく。ただ、私はこういう非常に重要な、我々は最新の科学的知見に基づき毒性評価を行うということになっておりますので、そういう意味では最新の知見が出てきたということで非常に歓迎したいと思いますが、どのような記載ぶりにするかはまた複数の剤でこのようなことを御提出いただいておりますので、御検討いただければと思っております。よろしく願いいたします。

○西川座長

そうですね。私もこの件について疑義があるわけではなくて、この場所です。表はどこかに書くとして、どこに書くかについて今後の課題として検討していただきたいと思っております。ありがとうございました。

これも似たような件ですが、36ページ、先ほど申し上げようとしたところでラットの2年間の併合試験について、表47に血清中の T_3 、 T_4 、TSH、ヨウ素の濃度が測定されていて、その値が表に示されております。

ところが、この表から考えられる結果が一切書かれていないので、こういう記載の仕方は表を見た人が各自考えて考察しろみたいにとれますので、少なくとも表から得られた結

果のサマリーぐらいは書いたほうがいいかなと思いました。そのあたりについて御意見をいただきたいと思うのですが、これは第三部会でしたか。部会の座長は小野先生で、今日、御欠席ですが、そのあたり、本文中に表47の結果の概要を記載するとしたら、事務局、何か提案はありますでしょうか。

○横山課長補佐

事実のみで、ヨウ素については雌雄とも1,000 mg/kg体重/日で増加した旨、あとT₄が雌の1,000 mg/kgで若干下がっているようなのですが、TSHには影響がないようでして、ここはとりたててT₄が下がったということだけ書くべきかどうかというところを迷ったのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

ホルモンを何回か測ったことがあるので、ただ、一貫したなり、明らかにというようなことはあまりホルモンの結果からは出ていないので、これを書き込みますと部会の判断に若干影響するというように私は思います。

以前もこれは発がん性試験の中に盛り込まれて、非常に重要な表なのでございますけれども、よくメカニズム試験でも、最近の結果を記載するものも多いのですが、以前はそのまま測られた結果はこうであるというのもあったので、次回からはそういうことのないようにしたいと思いますが、それでもこれがないとADIあるいはARfDの設定にというのであれば、このホルモンをどうみるかというのは部会で御判断のところであったのではないかとこのように私は思うのですが、いかがでしょうか。先生がおっしゃることは十分わかるのですがという。

○西川座長

ですから、この表をみて部会がどのような判断をしたかは全く記載がないのです。だから、表を載せる以上はどのような判断をしたかを略述すべきではないかというのが私のコメントです。

もっと細かいことを言いますと、ヨウ素は確かに高い用量で増加しているのですけれども、それが例えばT₃の減少とどういう関係があるかというのはわからないですね。わからないものを表だけ出して勝手に考えてくださいみたいに、そういうように私はとれてしまうので、そのあたり、表を載せる以上、何らかの概要的な文章を書かないといけないかなと思いました。

○吉田（緑）委員

部会戻し。

○西川座長

いや、そうなるかどうかはまた考え次第だと思うのですがけれども、大体部会ではどのような結論というか、この試験についての結論になっているのですか。要するにヨウ素は

関係ないですね。

○横山課長補佐

毒性の発現とは関係ないようだという事で、メカニズムは結論には至っていません。

○西川座長

要するに、このデータがあろうとなかろうと、恐らく最終的な結論には影響しないと思うのです。そういう点からは部会に戻すまではないと思うのですけれども、この数値をどういうように扱うかについてはきちんとした方針を示さないといけないかなと思うのです。

○横山課長補佐

少なくとも数字が上がったのか、下がったのかということだけでもということでしたら、部会の座長と相談して文案を考えたいと思うのですが、座長のほうで何か別途のお考えがあるようでしたら西川先生にも御相談させていただくということでもよろしいでしょうか。

○西川座長

この表から考えられる結果というのはそんなに多くないですね。雄、雌両方の高い用量群でヨウ素の増加が見られたが、 T_3 は若干減少しているでしょう。だったら、一つの考え方として、この表をとってしまうということはある程度得ると思うのです。

○吉田（緑）委員

ただ、これは実を言うと非常に重要な表でもありますので、今、先生がおっしゃったようなものであれば、また座長預かりにさせていただいて、第三部会の先生とこういう表現ということで幹事会メンバーにお知らせいただくということというのも一案かなというように思うのですけれども、よろしくお願いいたします。

○西川座長

時間的にそういう余裕があれば、当然そのほうがいいかなと思いますけれども、この部会に関係しているのは納屋先生ですか。よろしいですか。

○納屋座長代理

沈黙を保っていたのですけれども、そうですね。小野先生が今日、来ていたら簡単に解決できたのですが、たまたま不幸にも小野先生は来ていませんので、まずは横山さんが腹案をつくって小野先生に提示して、まずそれで小野先生がいいよと言えはその旨を西川先生にお伝えいただいてそのままこれを先に進めるというのが一番いいようです。もしも小野先生が嫌だと言った場合には、そのときにはしょうがないから、ここの部分だけでも部会戻しということになるかなという気はしますけれども、そんなところでいかがでしょうか。

○西川座長

いいですね。私はそれでいいと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

小野座長と西川座長に御相談しながら、基本的に今のお話いただいたラインで事実だ

けでも書くということでしたら、調整がつく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いて、部会の先生のほうにはこういう文が追加になりましたということで御報告させていただくということで進めさせていただければと思います。

○西川座長

よろしいですね。では、それでいきたいと思います。

どうぞ。

○納屋座長代理

私が所属している部会なので、これも今さら私が申し上げることではないので本当に心苦しいのですが、35ページの8行から9行のつながりがどうしても不自然さを感じるのです。100 mg/kg体重/日以上で何とかあったら無毒性量は101未満。これは、実は正しいのです。前の34ページの表43を見ますと強制経口投与ではないので混餌投与で100ミリを目標としていろいろ濃度調整をやっているのです。その結果として平均の検体摂取量が雄、雌ともに101になったのです。非常に努力をされて一生懸命コントロールされたのですが、平均検体摂取量が100だったら、それこそ本当にもっとよかったのですが、101なので、そのことを書くとかいうような文章になるのですが、それが誤解を招きそうだなと、今、ここで感じたので、脚注に何かうまい文章を事務局に考えてもらいたいなと思って、どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

お願いいたします。

それでは、先に進みたいと思います。次は40ページ、発生毒性試験について、これは特にコメントいただいて。

○濱砂課長補佐

37ページ、下をお願いします。

○西川座長

飛ばしましたね。すみません、戻ります。37ページ、12行目から14行目に1,500 ppm投与群以上の群ですか。これは3,000では増加しなかったのですね。用量相関性がないですね。要するに統計学的有意差がないもの、前がん病変と考えられる変異肝細胞巢の増加もない。こういうもので背景データを少し超えているからと記載があるのですが、これはそもそも1,500 ppm群だけの増加ですか。

○横山課長補佐

雄は1,500が最高用量。

○西川座長

そういうことか。雄は1,500、最高用量ということですね。有意差はないので最初から記載する必要がないのかなと思ったのですが、肝臓への影響がある剤というようなことで記載しましたということですから、これはこれでこのままでよいと思います。

次が発生毒性試験で、40ページで23行目からまとめがありますが、本来、強制経口投与

で実施すべき試験であるところ、混餌投与で実施したことについてエクスキューズのような文章が書いてあるのですが、これは納屋先生の部会ですし、特に問題ないかと思えますけれども、代田先生もよろしいですね。

○代田専門委員

はい。十分に検討されて出された結論だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

次が41ページからの遺伝毒性試験で、表58にありますように、*in vitro*の染色体異常試験で軽微な陽性と結果が記載されていますが、それについて森田先生、林先生から、生物学的意義は低いし、林先生の御意見では陰性と記載したほうがよいかもしれないし、表から削除してもよいのではないかという御意見がありました。これについて、表の結果の書き方をどうするかですが、軽微な陽性という記載をそのまま残してよいのか、あるいは陰性等の記載に直したほうがよいのか、まず森田先生からお願いします。

○森田専門委員

ここについてコメントさせていただいた理由は、41ページの12行目に再現性は得られなかったと記載されている一方、表中では軽微な陽性となっており、実際のところはどうなのかを確認したかったためです。

申請者の報告書にも陽性と記載されていますので、ここに陽性という言葉が残ること自体は構わないと考えています。軽微な陽性を含め具体的にどのように書くかですが、弱い陽性も軽微な陽性も基本的には同じだと思いますので、私としてはこのままでいいと思っています。

○西川座長

ありがとうございます。

林先生、いかがですか。

○林専門参考人

私のこれは個人的つぶやきです。結論としては、もうこのままにしておくより仕方がないと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

では、この記載はそのままということにしたいと思います。

次が、その次の43ページ、その他の試験の表60に関するところで、これもより正確な記載として中島先生からコメントいただきまして、そのように修正がなされております。ありがとうございました。

次は44ページからです。まず27行目、甲状腺にろ胞拡張等がみられたということですが、その修飾語として多病巣性またはび慢性とあるのですが、この食品健康影響評価とか要約のところではできるだけコンパクトな書き方がよいかなと思って、その修飾部分を削除し

てはというコメントを出したのですが、いかがでしょうか。

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

ないほうがいいと思います。現在ですと、び慢性なのか多巣性なのかわからないわけですし。

○西川座長

そうですね。だから、その記載もなかなか判断が難しいところもあるので、一応、この部分は削除ということにしたいと思います。

その次の45ページですが、その前の44ページの36行目の部分ですが、清家先生はこの文章でよいというお考えですが、與語先生は違いますか。與語先生、追加のコメントをお願いいたします。

○與語専門委員

報告書を読むと、この成熟キャベツ全体というものの、23ページの表を見てもらうとわかるのですが、成熟のところには先ほど事務局からも説明のありました全体、結球部、外葉とあるのですが、外葉というのは皆さんがよく食べるキャベツの一番外側です。それからもう一、二枚、めくったのを外葉に今回しています。結球は、その残った中身。全体というのはその両方を合わせたものということが報告書に書いてありますので、そのことが清家専門委員のおっしゃった、書いたことと一致していて、西川座長がおっしゃったみたいにコンパクトにしようと思ったらこの文章になるのかなということなので、このままでも結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

では、一応このままということにしたいと思います。

以上ですね。あと何か全体を通してお気づきの点があればお願いいたします。

ないようですので、本日の審議を踏まえまして、フェンピコキサミドのADIにつきましては、マウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量である32.1 mg/kg体重/日は安全係数100で除した0.32 mg/kg体重/日、ARfDにつきましては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ため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。

一つ宿題がありましたか。

○横山課長補佐

甲状腺ホルモンとヨウ素の記載ですね。

○西川座長

どの試験だったですか。

○横山課長補佐

ラットの併合試験ですか。

○西川座長

ラットの併合試験で検査された T_3 、 T_4 、TSH、それから、ヨウ素のデータをどのように本文中に略述するかについて検討していただいているところですが、先ほど事務局から説明がありましたように、とりあえず、この部会の座長に諮って、それを私にも報告いただくという形で進めたいと思います。よろしいですね。

それでは、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、今、西川先生から御指示いただきました点を整えまして、御指示どおりに参りましたら西川先生に御確認いただいた上で食品安全委員会のほうに進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

それでは、続いて、次は残留農薬に関する食品健康影響評価指針について、事務局より説明をお願いいたします。

○瀧砂課長補佐

資料4をお願いいたします。

こちら、残留農薬に関する食品健康影響評価指針につきまして、前回までの幹事会での御審議を踏まえまして事務局のほうで整理等をさせていただきました。また、項目ごとに審議のほうをお願いしたいと思ひまして、前回いただいたところを中心をお願いいたします。

それでは、まずは最後まで一通り先生方からもらったコメント等を御紹介させていただきますければと思っております。

では、2ページをお願いいたします。

6行目から8行目のところは、こちらはADIやARfDをどういう観点で設定しているのかというところの文章なのですけれども、後ろの部分にもあって、文章の書きぶりを合わせるといふ話がございました。それでADIやARfDにつきましては後ろのところでそれぞれ設定のところの初めに記載するというように整理させていただいてございます。

また10行目から12行目のところ、こちらは先ほど座長から、指針の目的に関連している話なので10行目から12行目のところは後の目的にも合わせてもいいのではないかと御指摘いただいております。御検討いただければと思っております。

22行目からの定義の部分につきましては、こちら、前回までは各定義の言葉以外にも関係する補足の説明等が本文中にあったのですが、見づらいという話もございまして脚注のほうで整理してございます。

4ページをお願いいたします。こちらは3ページの中ほどから残留農薬の評価に関する基本的な考え方がございまして、その中の4番のところ、遺伝毒性発がん物質のところの説明が脚注でございます。前回の審議において変異原性以外の部分の記載はしなくてもいい

いのではないかというようなコメントもございまして、削除する案としてございました。その上で林先生から追加のほうの御修文をいただいております、脚注のところで大きく目につくっているので幅を持っていますが、その最後のところ、もともと理論的に閾値が設定できないというところなのですけれども、その理論というのは確率論的な事象の話であって、不可逆的かつ永続的に次世代の細胞に受け継がれるためではないと考えますということで慎重な対応が必要であるというように御修文いただいております。こちらの記載内容について御検討いただければと思ってございます。

5 ページから 6 ページをお願いいたします。33行目以降の評価の部分でございしますが、こちらは事務局のほうで動植物内運命試験となっていたのが最近のテストガイドラインといたしますか、農水のガイドラインであったりとか、そういったものを見てもなかなか運命というのは最近使われていないということもございまして、動物、植物の代謝試験というような書きぶりのほうに整理をしてございます。御確認いただければと思っております。

7 ページをお願いいたします。評価のところのNOAELの決定が7 ページで、ADIの設定に関しては8 ページから10ページの前半までございます。前回の審議のときにADIの設定とNOAELの決定の順序が逆だったのですが、NOAELを決めた上でADIを設定していくというようにあって、順番を変えたほうが良いという御指摘を踏まえまして項目を入れかえてございます。その上で、重複する内容もあったために、事務局のほうで整理した案を準備してございました。

具体的に申し上げますと、まずNOAELの決定につきましては、前回の文章では3行目から12行目のところだったのですが、重複部分を除きまして、よりスリムにするということで事務局の修文案は10行目から18行目のところでございます。中島先生からはてにをはの修正をいただいております、ここの文章なのですけれども、特に網かけの部分、小野先生からは同じ試験が複数行われている場合のことでしょうかということで、三枝先生も同様の感想を抱きましたとコメントをいただいております。

また、林先生からは「することができる」ではなくて決定しなければならないのではないのでしょうかというコメントもいただいております。

長野先生からは、試験ごとにNOAELを決定するといった文章を最初に記載したほうがよいと思いますということです。

こちらの事務局がこういう文章を書いた、案をつくった経緯ですけれども、一個一個の試験でまずNOAELがあった上で、その前の異なる動物種で異なる試験がある場合には、各試験間のNOAELを求めた上で、例えば想像しているのはChE活性の話とか、また同種の試験が何本も同じようなことが行われたときにどういったNOAELをとることがいいとか、種をまたいでば菌類でのChE活性がどれぐらいかというようなことも判断いただいているということもありましたのでこのような文章にしていたのですが、ただ、やはりわかりづらいというような話でありますとか、あと座長のほうからは先ほどの前のページの解釈でエンドポイントとかそういうところもありまして、それとも関連したほうが良い

という部分もございましたので、ここの部分、どのような形でつくっていったほうがいいのか、項目のあり方も含めて御意見いただければと思ってございます。

また、8 ページのところでございます。ADIの設定に関連しまして、まず3行目、4行目は先ほど初めに申し上げましたようにADIの設定をする目的のほうを記載してございます。その上で7行目から10行目の部分、この前の議論を踏まえまして8行目ですが、毒性試験の特性の中に用量や投与時間等というように書いてございまして、長野先生から、これは「特性」というよりは「設計」にしたほうがいいのではないかなというようなコメントをいただいております。

その上で、全体のNOAELを決めるときの話でして、こちらの林先生がその総合的な全体の使い分けの御質問をいただいております。事務局が初め考えたのは、その前のときは全部のNOAELを決めるというよりは、先ほど申し上げましたとおり、幾つかある2つとか例えばコンバインするときとか、そういった部分を思っていて、ADIの設定は最後のADIの設定根拠をつくるときの部分で全体のこのを使い分けていたのですが、わかりづらいようでしたので、どのようにしたらいいか御検討をお願いできればなと思ってございます。

その上で、毒性試験の特性及び性別ごとに比較・考慮した上で原則として最も鋭敏に毒性が発現する試験結果を優先し、可能な限り小さな値を全体のNOAELにするといった案に対しまして何名かの先生方から修文いただいております。林先生から特性及び性別等を考慮し、原則として最も小さな値を総合的なNOAELとする。浅野先生から最後のところ、得られた各試験のNOAELのうち、最も小さな値を全体のNOAELとする。小野先生からは最後のところ、有害作用が発現しない最大投与量を全体のNOAELとするといった修文をそれぞれいただいております。

また、8 ページの上のところ、長野先生のほうからADIとARfDに関連してですけれども、その単位でありますとか有効桁数も記載したほうがよいと思いますというコメントをいただいております。事務局としてもほかの指針等も並びを見て、なかなかそういうものも記載していないということもあって、ここはほかの指針を見ると書いていないのですが、どうしたらいいかというところを御確認いただければと思ってございます。

さらにおめくりいただきまして9 ページのところ、こちらは代謝試験結果や薬物動力学的数据を利用することができる場合は毒性影響に関してヒトに最も類似する動物を用いた試験に基づき、全体のNOAELを求めることもできるとしていただいておりますけれども、林先生から、まずこのパラグラフ全体が林先生の修文で「等」と入っているのです。その部分で記載すればいいのではないかなというコメント。

また、中島先生からは3行目の部分、薬物動態学的というように修文いただいているのと、あとヒトに最も類似する動物種というところなのですけれども、限られた情報からそれを推定するのは困難だと思いますということで、ヒトの*in vitro*代謝データがあればある程度推定可能ですがということでコメントいただいております。これは実際に出てきて

いるデータとか最近の判断のところを踏まえますと、事務局から仮にここの部分を残すとした場合の修正案なのですが、また、代謝試験結果及び作用機序に関する結果を利用することができる場合には毒性影響に関してヒトへの外挿性を考慮し、全体のNOAELを求めることもできるといったような形で、作用機序に関する話でありますとかヒトに最も類似するという外挿性に関することを意識しての案でもございましたので、そういった書きぶりもあるのかなと思っているのですけれども、ここのパラグラフの扱いについても御検討いただければと思ってございます。

8行目からが安全係数のところでございまして、①のところ、こちらはヒトの試験を用いる場合でして、先ほど座長のほうから、この調査集団数というのは調査対象者数のほうがわかりやすいのではないかというように御修文の御提案をいただいております。

また、②のところ、こちらは試験の内容の妥当性、充足性、あと毒性の重篤性等を勘案してというのが後のところですが、長野先生から、まず必要に応じて記載したほうがよいということ。また、その後、林先生のほうから「それぞれの要因に対して追加の安全係数1～10を用いる」というところを「追加の安全係数を用いる」というように御修文いただいております。ここの記載についても御検討をお願いできればと思ってございます。

さらに10ページのほうに移りまして、(3)です。ADIの特定は必要ないとする場合でございしますが、こちらの6行目のところ、ADIを設定することが可能であってもというところを林先生のほうから修文をいただいております。

また、4番のARfDの設定でございしますが、こちら、11行目には前回の指摘を踏まえて事務局のほうで修文させていただきました。長野先生のコメントは先ほど申し上げたことでございます。

また、15行目の後、林先生から暴露評価対象物質の選定に関しまして、文末に関係資料〇〇を参照と記載してはいかがでしょうかというようにコメントいただいております。こちらに関しまして、最後、13ページから14ページのところで関係する資料ということで一覧のほうを記載してございまして、その中でどこの部分に該当する話かというのがわかるように整理しまして、本文中に書くと結構重複したりとか文が長くなって後ろのほうで整理させていただいているというのものもあるのですけれども、御確認いただければと思ってございます。

また、別表のところ、こちらは先ほど途中でありましたが、体内運命試験のところは代謝でありますとか動態というような形で修文することで事務局のほうで修正させていただいております。

また、参考のところ、長野先生からARfDに関連してだと思っておりますけれども、農薬の急性参照用量における基本的考え方の定義、用語の説明の記載と合わせたほうがよいと思いますというようにありまして、事務局のほうで確認して、多少、細かい記載ぶりは変わっているのですが、こういった概念で直しているかわからないところもあって御確認いただければと思ってございます。

説明は以上です。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

結構たくさんコメントをいただきまして、すぐにフィックスするのは少し難しいかなと思いますが、いただいたコメントを中心に順番に見ていきたいと思います。

まず2ページ、この「はじめに」というところに11行目から12行目、これは要するに目的とかなりダブる可能性があるので、ここの部分は削除して不足しているところを目的のほうに移してもよいのかなというコメントを先ほどしたのですが、その点についていかがでしょうか。特に反対意見がなければ、とりあえずそのようにしたいと思います。ありがとうございました。

次が4ページ、遺伝毒性発がん物質について、脚注の部分ですが、修正案が出ておりまして、さらに林先生からはこのボックスのところですけども、不可逆的かつ永続的に次世代の細胞に受け継がれるということは、その閾値に関するところではないのかというコメントが出ておりますが、林先生のお考えでは、この部分を削除してもよいということなのでしょうか。

林先生、お願いします。

○林専門参考人

ここは不可逆的かつ永続的という、その辺は事実なので残してもいいと思うのですけれども、それがあつたためにしきい値の設定ができないというように続けると少し意味がとれなくなってくるのかなというように感じまして、その事実のところを残して慎重な対応が必要であるというような、もう簡単な文章で結んでしまったらどうかなという提案でございます。

○西川座長

ありがとうございました。わかりました。

そうしますと、現在の修正案でよいということですね。

どうぞ。

○本間専門委員

ここの注釈の目的というのが、私の理解では、いろいろな遺伝毒性のエンドポイントがあるのですが、どういったものに閾値が設定できるかどうかというのが重要なポイントです。その中で私としては遺伝子突然変異の結果に関しては閾値が設定できないが、それ以外のものに関しては閾値が設定できるだろうと、そういった意味でこういった文章を作りました。林先生の文章だと、その意味がとれなくなってしまうのではないかと思います。ですから、やはりこれは何に対して閾値が設定できるのか、何に対して閾値が設定できないかというのを明確にしないと、この脚注の意味がなくなってしまうと考えます。

○林専門参考人

もしそれであれば、遺伝子突然変異には閾値が設定できない、なおかつ、不可逆的かつ

永続的にというような、これを前に持っていったほうがいいのではないですか。

○本間専門委員

わかりました。不可逆的、あと私としては不可逆的で、かつ永続的というのは重要だと思いますが、これを別に入れなくても表現できますので、それも含めてもう一回、修文させていただきたいと思います。

確認ですけれども、林先生にしても、森田先生にしても、私の今の考え方でよろしいということですね。突然変異には閾値が設定できないということで。

○林専門参考人

要するに、ICH-M7などではその考え方が表明されているのはわかっているのですけれども、もう少し広く見たときに、例えば染色体の構造異常、それもしきい値ありというカテゴリーにくくってしまっていて今後、評価をしていくというのであればそれでいいのかなとは思いますが、その国際的コンセンサスがどこまで得られているのかなというのが少し私の抱いた疑問です。

○本間専門委員

国際的なコンセンサスは得られていませんが、M7はそれで統一されて進んでいます。また、私としては染色体の構造異常に関しては微妙なところですが、閾値は設定できないとすべきではないと考えます。これからすると、例えば小核試験での小核の形成も構造異常に由来しますが、それに関しても閾値が設定できないということになります。従って、染色体異常試験陽性、小核試験陽性の場合でも閾値が設定できない遺伝毒性発がん性物質として評価され、それらは微量でも安全性は担保できないという方向になってしまうのですけれども、それでもよろしいということですか。

○林専門参考人

あとの疑問は、そのしきい値があるなしで本当にその後の評価、全体的な評価を変えるのかどうか。もし今みたいに染色体異常のほうで構造数的異常にかかわらず、しきい値ありで評価できるのだよということになれば、ガイドラインとしてここまで染色体異常の試験を要求することはないのではないかなというように思っていて、その辺のガイドラインとこちらの評価のガイダンスのバランスをどうとるのがいいのかなというのが私自身の命題です。

○西川座長

なかなか意見がまとまらないのですが。

○本間専門委員

その問題は難しいのでちょっと置いておきますけれども、少なくともこの本文自体のパラグラフの最後に慎重に検討するということを書いてありますので、この脚注にまた慎重な対応が必要であるというのはあまりよろしくないのではないかと思います。少なくとも脚注の中には明確な形で提言をしたいのです。今、私としては突然変異で閾値が設定できないと考えていますけれども、林先生のほうでは、それは染色体異常の構造異常に関して

も閾値が設定できないというのであれば、また文章を変えなくてはいけないし、議論が必要かもしれません。

○西川座長

一つの提案として、脚注をとってしまってもいいのではないですか。つまり、原則として閾値が存在しないという考えに基づき評価を行うということですから、遺伝毒性があれば、それがまずければ脚注にあまり細かいことを書いてもかえって誤解を招くことになりませんか。

○本間専門委員

脚注をとって、基本的には遺伝毒性発がん性物質は閾値がないということでいいのですが、それは個々のケースで読むということによろしいですか。では、染色体異常の場合は閾値がとれるだろうけれども、Ames試験の場合はとれないだろう。それだったら最初から脚注は要らないです。

○西川座長

細かいところまで書き込むことが難しければ、そうするしかないかなと私は思いますけれどもね。これはまた保留にして。

○濱砂課長補佐

今の議論は、脚注に入るとしたら4行目の頭までですか。「望ましい」まではコミットされているということですか。

○本間専門委員

ですから、閾値の話はもうここでは議論しないということになりますね。それは前の脚注と一緒にということです。

○濱砂課長補佐

そうなります。そこまではコミットされていてということ。すみません、あとは本文のほうに閾値が存在しないという考えに基づき評価を行うということで、その先の部分はまた今後ということ。

○西川座長

一応、そこまでは合意いただけると思うのですが、いかがでしょうか。

○林専門参考人

今後、本当にガイドラインが今、変わろうとしているのですけれども、染色体異常というものの取り扱いを今の本間さんのような考えでやる、それは私も別にそんなに反対ではないのですが、そうすると、今、染色体異常のほうは*in vitro*と*in vivo*と2つの試験を求めているのです。だから、それだけ負担をかける必要があるのかな。だから、もし、それであれば*in vitro*の染色体異常などは要らないよというような強引なというか、斬新な提案も私はありではないかというようには思っています。

○本間専門委員

化審法ではいつも私はそれを言っています。ただ、それはかなりナイーブな問題なので、

すぐには難しいと思います。

○西川座長

ですから、そこまで言い切ってしまうと *in vitro* の染色体異常はもう要らないのではないかとなくなってしまう、時期尚早のような気がするのです。今のはもう大丈夫ですか。

○濱砂課長補佐

その議論はあれでしたら、また別の機会でお願いしたいと思います。

○西川座長

今、決着するようなことではないので、また時間を置いて議論したいと思います。

次が5ページの動植物の運命試験を代謝試験に変える。これは特に大きな問題はないと思います。

たくさんコメントいただいたのは、7ページ以降のNOAELの設定とADIの設定に関することです。NOAELの決定について修文案が出ておりまして、非常に短い文章になっていますけれども、それについても何名かの方からコメントをいただいております、複数のという意味について少し言葉足らずのところがあったので、事務局から説明していただいたとおり、各動物種で複数の試験が行われる場合もあるし、同じというか、動物種をまたいだ中で複数の試験が行われる場合ももちろんあるわけですから、そのあたりがわかるように記載を修正する必要があるかなというように思います。

まず、この点についていかがでしょうか。三枝先生は小野先生の意見に同じような感想を抱いたということです。

○三枝専門参考人

複数の試験があった場合に必ずしもそれぞれの試験のNOAELは一致していないわけで、そのときにどちらをとるかとか、一番小さいのをとるかとか、そんな必要はないとか、いろいろ今まで議論してきましたけれども、そういう意味では修文はすっきりしてよくなったと思います。

先走って言うと、必ずしも一番小さいNOAELをとる必要はないというのは私の意見です。

○西川座長

ただ、原則的には小さい値をとっていくと思いますので、より小さい値が適切でないというのであれば、その根拠を示しながら判断していかないといけないと思います。

○三枝専門参考人

それはおっしゃるとおりで、今までの経験からしますと、用量の設定問題で極端に低いところに持ってきているのと、リーズナブルな段階を経てやっているのとがありますので、その辺を判断した上でということです。

○西川座長

今、おっしゃったことは既に専門調査会でやっていることですので、それを正確に書き込むということだと思います。よろしいですね。

これも先ほど思いつきでコメントしてしまったことですがけれども、その前の6ページのところにエンドポイントに関して、こういういろいろな試験があつて、その中からNOAELを決めるというようなところにつながることはできないかという意図から、この8行目から14行目の部分をむしろNOAELの決定のところを持っていてもいいのかなと思ったのですが、いろいろ議論があるのでそれは置いておいて、林先生、どうぞ。すみません。

○林専門参考人

ここだけではなくて、この後もそうなのですから、求めることもできるとかという表現がずっと続くのです。では、求めなくてもいいのですかということなのです。だから、やはりこういうことを基本にしてNOAELを求めるというような形の表現のほうがいいのではないかということで、その辺のところの修文を少しさせていただいたというのがコメントの趣旨です。

○西川座長

ありがとうございます。

そうですね。多分、反対される先生はいないと思うのですが、そういう意味から修文案で総合的にNOAELを決定することによろしいのではないかと思うのですが、今の点について何か御意見ございましたら、お願いいたします。

○長野専門委員

今、16行目から17行目の文章がありますね。複数の試験をもとに総合的にNOAELを決定するというように書いてありますけれども、これというのは例外的なのではないですか。例えば2年間のラットの試験が幾つかあつて、その中で予備試験的なもの、あるいはそれに続く試験があったときに総合的なもののNOAELを決定することがあるというのは、常にではなくて、そういう場合もあるということだと私は思っております。16行目から17行目の文章です。

したがって、本来ならば、各試験でNOAELを出すというのが基本であつて、そのほかに例外として合わせた合わせわざのNOAELをとることがあるというような文章と私は思っております。

○西川座長

そういう意味ですか。

○濱砂課長補佐

すみません、多分、長野先生がおっしゃっているのは、まず試験ごとに決定するものだというので実際もして、そこは今までもずっと暗黙の了解でやっているのので特に事務局案に書いてなくて、あと15行目のところで各試験からNOAELが求められると書いていまして、要は試験ごとにNOAELを決めているというのが前提で書いているので、もう一回、ちゃんと書いたほうがいいということであればあれですし、書くことになるかなと思っておりますし、なくても問題ないかなとも思っています。

○西川座長

要は試験ごとにNOAELを求めるわけですが、総合的なNOAELというのはADI設定のためのNOAELですね。だから、そこを書けば意味がよく伝わるような気がします。

○長野専門委員

それは3のADIの設定のところで出てくる問題です。

○西川座長

はい。ですから、どうしますか。

○濱砂課長補佐

一度、ADIの設定のほうでこういった文言がいいか御議論いただいた上で、その流れを見てまた十分考えたいと思います。

○西川座長

そのようにしたいと思います。

次に、ADIの設定ですが、まず8ページの8行目、この毒性試験の「特性」ではなくて「設計」として「（用量、投与期間等）」。

これは長野先生の意見。あと林先生、浅野先生、小野先生から特性はいいとしてという御意見ですが、用量とか投与の期間というのは要するに毒性試験の条件ではないですか。違うのであれば御意見をお願いいたします。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

私は、ここはトキシコロジカルプロファイルのことを書いてらっしゃるのかなというように思った。

○西川座長

だけれども、括弧に用量と投与時期と書いてあるではないですか。投与期間ですか。

○吉田（緑）委員

ただ、設計、ここの文章からその続くものを見ますと、設計も含めて全ての毒性のデータをということと思いますが、ここで設計と規定してしまう必要があるのかなというのがあれで、ほかの先生方は、そこには特にお触れになることがなく、長野先生お一人が設計と直されたので、むしろ、ほかの先生が設計とはあえてされなかったというところは少し議論をしていただく必要が私はあるのではないかとこのように思いますけれども、よろしくをお願いします。

○西川座長

それでは、3名の方の中で林先生は御出席ですので、そのあたり、御意見をいただけますか。

○林専門参考人

あまり設計というのがよく理解できなかったもので、いろいろな毒性試験があつて、そのそれぞれのそれを設計ではなくて、それぞれの試験の特性を考慮して考えるのかなという

ように思いましたので、毒性試験の特性、要するにここに書いてあるような動物種とか、そのようなものを全て含むと思うのですけれども、それを総合的に考慮するということなのかなというように思いました。

先ほど事務局から説明があったのですけれども、総合的というのと全体的という全体というニュアンスがよくわからなかったので、明確に総合的と全体を定義できるのであればそれでいいと思うのですが、なかなか定義が難しいのであれば、このドキュメントの中では統一的に使ったほうがいいのかということ、私は総合的なというという言葉を使わせていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。

総合的という御意見もあるのですが、そのあたりはいいとして、今の毒性試験の特性、これが本当にプロファイルだとしたら、毒性試験結果のプロファイルになりますね。毒性試験のプロファイルというのは全くイメージがつかめないのです。

○長野専門委員

私もこれを指摘したのは、(1)の文章全体が後ろ2行は何とかわかるのですけれども、1行目と2行目がよくわからないのです。何を言っているのかわからなくて、そこで用量、投与期間と書いてあったので、そうしますと7ページの修正案の2行目、すなわち、16行目に「各試験の設計」とありますね。それと、この用量、投与期間だから設計のことを言っているのかなということで指摘しました。ということで、実際的にはこの文章自体の最初2行がよくわからない。

○西川座長

私も同じように用量、投与期間等と書いてあるので、それは実験試験条件だろうということで条件と言ったのですけれども、どうも違うようであればまた考えないといけないですね。

○濱砂課長補佐

すみません、その案をつくって混乱を生じさせて申しわけございません。

まず、試験の特性と書いてあるのは、例えばこれまでも議論であったのが、要は長期の試験はよく無毒性量をとっているけれども、一方で、例えば繁殖で、児動物で出たときとか、要はコンバインできないとか、それはちゃんと重要視しましょうとか、そういう話があったので特性と書いたのですが、確かに先生たちのおっしゃるとおり、試験の特性というか条件というか、試験の内容といいますか、いい言葉がなかなか思いつかなくて特性というのを使っているというのもあるのですが、その一方で、前の1行目のところで毒性試験を総合的に評価と書いているので、また混乱を生じさせているので、要は各試験結果が出てきているときにADIの設定のためのNOAELをどうしていくかということを書きたかったので、そこはまた工夫したいと思います。その上で考えたいと思いますし、その上で何をもとにADI設定のためのNOAELとするかという部分をお時間の中で御議論いただけ

たらなと思います。すみません。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○三枝専門参考人

今の濱砂さんのお話だと、特性というのは、要するに被験物質の特性と動物種と試験の設計という意味で使われていたのですか。

○濱砂課長補佐

動物種とかもそうですし、その試験にかかわる試験の種類であるとか、そういうのも含めて、さらに試験結果の毒性の出方とか、そういうものも含めてで、いい表現がなくてここでは特性と書いたのですが、そこに係る部分の文章も含めて大変変なところが散見されますので検討したいなと思います。

○西川座長

わかりました。そのあたりはもう少しわかりやすいように記載を直すということにしたいと思いますが、重要なところはADIをどのような形で設定するかについて、やはり明確に書かないといけないと思います。

それをどうするか。いろいろな数種類の動物種を使って、それぞれ動物種ごとに複数の試験があつて、その中から動物種ごとのより低いNOAELを総合的に求めて、その中からさらに一番低いNOAELをADI設定の根拠にすることだと思うのです。

○吉田（緑）委員

先生、動物種というのは例えば繁殖毒性とか発生毒性とかもあるので、今、動物種だけでおっしゃってしまうと、ちょっと矛盾が生じませんか。

○西川座長

もちろんそうです。大ざっぱに言えばそういうことなので、その流れをできるだけ正確に記載するべきだというように言おうとしたのですけれども、もし違うのであれば御意見をお願いいたします。

○林専門参考人

これは概念的には被験物質の毒性プロファイルとヒトへの外挿性を考慮して決定するものなのですね。だから、そのときに、先ほどから議論になっているような設計というのは、そのそれぞれの毒性試験の設計ではなくて評価全体の設計みたいなことをしないといけないのかなというように思うのです。

○西川座長

ヒトへの外挿性を含めた無毒性量というのは、いわゆるNOAELだと私は思っているのです。単なる動物に毒性があるかどうかは、いわゆるアドバーシティー（有害影響）の有無だけで済むことなのです。そこをうまく書かないといけないというのが私の意見なのです。

その大枠として、幾つかの動物種でやって得られた毒性試験結果から各動物種における一番低いNOAELを求めていく。その中でさらに一番低い用量、それが非常に不適格でなければ、それを選んでADIに設定しているのではないですか。我々が実際にやっていることを今、申し上げただけなのです。さらに重要なのは、ヒトへの外挿性とかその辺をどうやって盛り込むかということなのです。

あまり時間がかかってもしようがないので、先ほど事務局がまた整理するというところがありましたので、それを待って議論したほうが多分いいかなと思います。よろしいですか。

○濱砂課長補佐

ありがとうございます。

また事務局で案をつくる際に1点だけ伺いたくて、すみません、外挿性とかそういった話は先ほども申し上げましたところでまた書けるかなと思っていて、最後、出たときにADI設定のNOAELのときに小さい値を持ってくるという話もありまして、ただ、その中で場合によっては総合評価みたいなものを挙げるときもあるのですが、一部、鋭敏に発生している結果とか、鋭敏と捉えられるものを優先するということを残しておくかどうか、そこだけどう考えたらいいいかなと思ったのです。

○西川座長

鋭敏ということは、より低い値で毒性影響が出るということだと理解しますけれども、それはそのとおりだと思います。ただ、そこにヒトへ外挿できるかどうかということも考慮しないといけないと思うのです。

○吉田（緑）委員

実は、先ほど濱砂さんから説明があったのですが、9ページにも残りの1パラがありますので、これが（1）につながる部分ですので、次回までにここの部分も含まれると、今、先生がお話ししていたこと、一部、ここに入るかもしれませんので、そのあたりも含めて、次回までにもう一度、御提案できるようなものをつくってもらうというのはいかがでしょうか。

○西川座長

賛成です。このままでは議論が紛糾するだけであまり意味がないと思いますので。

どうぞ。

○濱砂課長補佐

すみません、改めて提案させていただきます。

○西川座長

それでは、よろしくお願いいたします。

あと残りの時間で、ここでもう幹事会は終わってよろしいのですしたか。

○濱砂課長補佐

すみません、9ページの安全係数のところです。（2）と（3）の部分ぐらいまでを御

審議いただけると助かるのです。

○西川座長

(2) (3)。

○濱砂課長補佐

9ページの8行目からの(2)の安全係数の考え方とその次の10ページの(3)のところです。お時間の許す範囲でお願いします。

○西川座長

もうこれで今日の幹事会は終わってよろしいのでしょうか。違いますよね。

○濱砂課長補佐

安全係数の考え方等も議論ありますので、ほかの議題もありますので、では、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

すみません。

○濱砂課長補佐

では、続けてよろしいでしょうか。資料5をお願いいたします。

○西川座長

お願いします。

○濱砂課長補佐

農薬取締法の改正についてでございます。こちらは平成31年の1月29日に食品安全委員会のほうで農林水産省より農薬取締法の改正について説明があったものでございます。

時間がないので資料の紹介は割愛させていただきますが、まず、農薬取締法改正の背景について3ページ以降にございまして、その中で食品安全委員会に関係してくることとしましては4ページのところの上にあります再評価制度の導入というものがございまして、定期的に農薬について、食品健康影響評価についても改めて依頼がリスク管理機関から来るというようになってございます。

その中で一番最後のスライドです。9と右下になっているところなのですが、その再評価に関する事前相談ということで、既登録の農薬の再評価を円滑に進めるために、農林水産省を中心に関係府省の協力のもと、評価を必要に応じて補完する必要があるかどうか、申請が農林水産省を通じて当方にも出てくるといったものでございました。

1月の末に説明があった際に、まずに事務的なやりとりでして、これはあくまで食品健康影響評価ではないということで、その事前相談については事務局とリスク管理機関のほうでやりとりをするということで決まりまして、その際には当然、食品安全委員会は中立性ですので公正性がありますので、決して国民の健康保護のためにやるのであって、それ以外のものではないということで中立性を損なわれない範囲ですということに留意した上で、ただ、どうしても内容が専門的な部分もあって、事務局で全てなかなかわからないところもありますので、農薬専門調査会の先生方を中心に御協力のほうをお願いできれば

というように考えているものでございます。

まず、こちらの農薬取締法の改正については以上です。

ということで事務局のほうで進めていきたいと思っているのですが、先生方の御協力をお願いできればというように思っております。

○西川座長

それでは、続けて説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

それでは、続けさせていただきます。

資料6をお願いいたします。こちらは食品健康影響評価を実施する部会の指定についてでございます。今回、2剤ございまして、1ページ、2ページを御覧ください。フロルピラウキシフェンベンジルとメチルテトラプロールでございまして、どちらも新規登録のものでございまして、除草剤または殺菌剤となっております。これらにつきましては、それぞれ評価第一部会及び評価第二部会でなっているということで既に調整がついていますので御報告申し上げます。

続けてさせていただきます。資料7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ございます。こちら、リスク管理機関からは1月の末と2月の末にそれぞれ6剤と3剤、来てございまして、国民からの意見・情報の募集は昨日までのものが2剤、また来週までのものが3剤、それぞれでございます。リスク管理機関を通じてございしますが、裏面もございまして5剤、2月の頭のほうに答申した状況でございます。

続けさせていただきます。参考資料1と参考資料2をお願いいたします。

暫定基準が設定された農薬等の食品健康影響評価の実施手順に基づく報告ということで、厚生労働省より御覧の3剤について報告がございまして、それぞれEDI等を見ますと80%以下で、対ADI比で80%以下でございまして、ARfDに関しては100%以下といったことで基準値見直しが進められているといったものでございます。

続いて、日程もよろしいでしょうか。

○西川座長

お願いします。

○濱砂課長補佐

日程のほうでございます。

次の幹事会の開催予定でございますが、次回の幹事会は3月の末、3月29日の金曜日に開催することを予定してございます。

また、各部会でございまして、評価第一部会が3月8日の金曜日、評価第二部会が3月20日の水曜日、評価第三部会が3月18日の月曜日、評価第四部会が3月7日の木曜日にそれぞれ開催予定となっております。よろしくお願いいたします。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

急がせてしまって申しわけないと思います。まだ5時までは少し時間がありますけれども、どうしましょうか。

○濱砂課長補佐

先ほど指針のほうの安全係数のところに関しては、また前の部分とあわせてきれいに整理した上で御議論をお願いしたいと思います。

○西川座長

どうぞ。

○林専門参考人

今のところの一つ提案なのですけれども、この修正履歴が全部残っているとかなり見にくいので、一遍クリーンにしたものを見せていただいたほうが、自分でやっていいのですが、いろいろ見えてくるのかなというように思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

賛成です。私もそれをコメントしようと思ったのですが、どのバージョンに対してコメントしていいかわからないのでやめたという経緯があります。ですから、一旦クリーンにして、新しい目でまた見直したほうが多分いいかなと思います。

○濱砂課長補佐

はい。事務局のほうで案を事前にお送りするときの送付方法について検討したいと思います。ありがとうございます。

○西川座長

よろしいでしょうか。

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168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