

食品安全委員会第742回会合議事録

1. 日時 令和元年5月21日（火） 14：00～15：06

2. 場所 大会議室

3. 議事

(1) 農薬専門調査会における審議結果について

- ・「アメトクトラジン」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について
- ・「ペンチオピラド」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について
- ・「メチルテトラプロール」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について
- ・「残留農薬に関する食品健康影響評価指針（案）」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について

(2) 動物用医薬品専門調査会における審議結果について

- ・「キシラジン」に関する審議結果の報告と意見・情報の募集について

(3) 食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について

- ・農薬及び動物用医薬品「ペルメトリン」に係る食品健康影響評価について
- ・遺伝子組換え食品等「LU17257株を利用して生産されたフィターゼ」に係る食品健康影響評価について

(4) その他

4. 出席者

(委員)

佐藤委員長、山本委員、川西委員、吉田（緑）委員、香西委員、堀口委員、
吉田（充）委員

(事務局)

川島事務局長、小平事務局次長、矢田総務課長、中山評価第一課長、
箴島評価第二課長、渡辺情報・勸告広報課長、池田評価情報分析官、
秋元リスクコミュニケーション官、入江評価調整官

5. 配付資料

- 資料1-1 農薬専門調査会における審議結果について<アメトクトラジン>
- 資料1-2 農薬専門調査会における審議結果について<ペンチオピラド>
- 資料1-3 農薬専門調査会における審議結果について<メチルテトラプロール>
- 資料1-4 農薬専門調査会における審議結果について<残留農薬に関する食品

健康影響評価指針（案）＞

- 資料 2 動物用医薬品専門調査会における審議結果について＜キシラジン＞
- 資料 3 - 1 農薬及び動物用医薬品に係る審議結果について＜ペルメトリン＞
- 資料 3 - 2 遺伝子組換え食品等に係る審議結果について＜LU17257株を利用して生産されたフィターゼ＞

6. 議事内容

○佐藤委員長 ただ今から第742回「食品安全委員会」会合を開催いたします。

本日は7名の委員が出席です。

それでは、お手元にございます「食品安全委員会（第742回会合）議事次第」に従いまして、本日の議事を進めたいと思います。

まず、資料の確認を事務局からお願いいたします。

○矢田総務課長 それでは、資料の確認をさせていただきます。本日の資料は7点でございます。

資料1-1から資料1-4までがいずれも同じ資料名で「農薬専門調査会における審議結果について」、資料2が「動物用医薬品専門調査会における審議結果について」、資料3-1が「農薬及び動物用医薬品に係る審議結果について」、資料3-2が「遺伝子組換え食品等に係る審議結果について」、以上でございます。

不足の資料等ございませんでしょうか。

○佐藤委員長 よろしゅうございますか。

続きまして、議事に入る前に「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づく事務局における確認の結果を報告してください。

○矢田総務課長 事務局におきまして、平成30年7月2日の委員会資料の確認書を確認しましたところ、本日の議事について、委員会決定に規定する事項に該当する委員はいらっしゃいません。

○佐藤委員長 確認書の記載事項に変更はなく、ただ今の事務局からの報告のとおりでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○佐藤委員長 ありがとうございます。

(1) 農薬専門調査会における審議結果について

○佐藤委員長 それでは、議事に入ります。

「農薬専門調査会における審議結果について」であります。

まず、農薬3品目について、専門調査会から意見・情報の募集のための評価書案が提出されております。担当の吉田緑委員から説明をお願いいたします。

○吉田（緑）委員 分かりました。

それでは、お手元に資料1-1、資料1-2、資料1-3を御用意ください。概要について御説明申し上げます。詳細については事務局よりよろしくをお願いいたします。

まず、資料1-1、アメトクトラジンでございます。これは本版、2版でございますので、版を重ねたものにつきましては変更点について主に説明をしたいと思います。

今回は、適用拡大及びインポートトレランスの要請があったものでございます。追加された試験は、動物体内運命試験、畜産物残留試験、作物残留試験でございます。ADIの変更はなく、今回はARfDについて農薬専門調査会で御審議いただいたものです。

38ページ、表33を御覧ください。これはADIの設定にかかわる各試験における無毒性量ですけれども、ほとんど無毒性量はいわゆる最高投与量となっております、非常に毒性の弱い剤となっております。したがって、この剤については単回投与による影響はないと判断し、ARfDの設定はされていないということでございます。要請に伴って、推定摂取量も変更をされています。

次は、資料1-2、ペンチオピラドです。こちらも第5版ですので、変更点について申し上げます。

今回は、小麦の適用拡大による評価依頼があったものです。今回追加された試験は、動物体内運命試験、植物体内運命試験、作物残留試験、畜産物残留試験、そして、代謝物A-3のラットの28日間亜急性毒性試験が追加されました。今回の適用拡大に伴って、こちらについても推定摂取量の変更がされております。また、前版はADIまででしたので、ARfDについても設定をしていただいたものでございます。ADIについては変更はございません。

単回投与による毒性試験につきましては、67ページ、表56に記載がございます。これらが単回投与によって起き得ると考えられた所見と、あとその投与量の一覧でございます。このうち最も低かったものがラットの急性神経毒性試験から得られた125でございましたので、これを100で除した値、1.2を急性参照用量といたしました。

次に、資料1-3を御用意ください。メチルテトラプロールです。こちらは新規剤でございます。

要約につきましては5ページに記載されております。テトラゾリノン骨格を有する農薬でございます。殺菌剤でございます。

まず、この剤の特徴といたしまして、9ページを御覧ください。全血及び血漿中のパラ

メータがございますが、低用量1 mgと、単回でございますけれども1,000という1,000倍違うのですが、 C_{max} 等、あるいはAUCで除した値を比較しますと、1,000だと血中の濃度がほぼサチュレートしているというのが剤の特徴でございます。すなわち高用量でしたとしても、これは既に血中濃度が飽和した状態での毒性試験ということになります。したがって、この点につきまして記載を加えております。最近、血中濃度等が飽和している剤、すなわち非常に毒性が弱いにもかかわらず、非常に高用量での試験が行われているので、それをどう考えるかということですが、33ページの上から2つ目のパラグラフを御覧ください。こちらにつきまして、どう血中濃度がということでございますけれども、投与量の増加に伴い吸収の飽和及び薬物代謝酵素誘導に起因した血中濃度の低下が生じていると考えられたというような剤でございます。

どういった毒性が見られたかといいますと、47ページ、表42を御覧ください。こちらにつきましても、最初、資料1-1でお示したアメトクトラジンと同じように、ほぼ無毒性量は最高投与量となっています。非常に毒性の弱い剤です。そして、遺伝毒性ももちろんございません。ただ、胎児には最高用量まで影響がないのですけれども、ウサギの発生毒性の母動物、1例でございますが、流産が認められ、また摂餌量減少があった。これを毒性所見といたしまして、これを無毒性量として、安全係数100で除した値、2.5をADIといたしました。

この試験につきましても、ラットにつきましてもは血中濃度が丁寧にはかかれているのですけれども、残念なことにウサギについては胎児あるいは母動物の血中濃度がはかされていないということから、これがサチュレートしているかどうかは分からないということでございます。

評価対象物質でございますけれども、46ページ、食品健康影響評価の2ページ目の最初のところに書かれておりますが、農産物、畜産物及び魚介類中の暴露評価対象物質は親化合物であるメチルテトラプロールのみと判断をされました。

そのような非常に毒性が弱いということもありまして、単回投与による影響はないと判断され、急性参照用量は設定する必要がないと判断したものでございます。

以上です。事務局、よろしく申し上げます。

○中山評価第一課長 それでは、事務局の方から各剤についての補足をさせていただきたいと思っております。

資料1-1、アメトクトラジン第2版ですが、今回の経緯につきましては、3ページを御覧ください。本年1月に厚労大臣からの評価要請を受けて、3月の評価第三部会、7月の幹事会の審議を経て、本日に至っております。

8ページに剤の概要が示されておまして、構造式が示されております。ピリミジラミン系殺菌剤ということでございます。

追加資料については、委員から触れていただいたということでございますが、追加され

たところについて簡単に触れたいと思います。13ページを御覧ください。ヤギの体内運命試験の結果が示されておりまして、結果としては、15ページの表7を御覧いただきますと、可食部で10%TRRを超えて認められた代謝物ということで、B、Gが分かっております。

その後、ニワトリについての体内運命試験の結果がまとめられておりまして、16ページにその結果があります。表9を御覧いただきますと、可食部で10%TRRを超えて認められた代謝物はBという結果が得られております。

あと、23ページを御覧いただきますと、作物残留試験の結果が加わっております。だいで、あずき、ホップのデータが加わっているということですが、最大残留値についての変更はなかったということです。さらに、畜産物残留試験の結果が今回追加されているということで、結果は24ページの5行目ほどから記載されているとおりでありまして、乳汁中のアメトクトラジン、代謝物B、Gは、全ての投与群で定量限界未満だったという結果ですとか、あるいは臓器組織中のアメトクトラジンも全ての投与群で定量限界未満、代謝物B、Gの最大残留値は、それぞれ肝臓の0.021及び0.041 $\mu\text{g}/\text{kg}$ でした。その後、推定摂取量についても再計算がされたということでもあります。

さらに、25ページ以降には、各種毒性試験の結果がまとめられておりますが、これらについては、先ほど委員からも触れていただいたとおりに思います。

35ページ、今回、食品健康影響評価ですけれども、畜産物中の暴露対象物質についての検討が行われたということでもあります。10%TRRを超えて認められた代謝物はBとGがあるということでありましたけれども、いずれもラットにおいて認められることや、予想飼料負荷量における残留値はわずかと考えられたということで、畜産物中についても親化合物のみとすることが設定されたということでもあります。

ADI、ARFDについては、御説明いただいたとおりです。

次に、資料1-2、ペンチオピラドです。今回は第5版ということでもあります。

経緯については4ページ、第5版関係ということで、小麦の適用拡大で11月に評価要請を受け、今年3月の評価第三部会、4月の幹事会の審議を経て本日に至っております。

9ページを御覧いただきますと、本剤の概要がありまして、構造式が示されておりますが、カルボン酸アミド系殺菌剤ということでもあります。

追加されたデータについては、先ほど委員から触れていただきました。それらの内容について簡単に触れますが、20ページをお開きいただくと、ヤギの体内運命試験の結果が①、②と2種類追加されています。21ページの表10、あるいは23ページの表11、24ページの表12といったところで結果がまとめられています。10%TRRを超える代謝物としては、A-2ですとかA-3、A-5、A-12やA-13のシステイン抱合体、ペンチオピラドの水酸化体といったものがある。略称で示されている部分があるので、ちょっと分かりにくいのですが、そういったものがあつたということが分かっております。

次ですけれども、ニワトリについては、24ページから25ページということで結果がまとめられています。25ページの表13とか26ページの表14、27ページの表15といったところで

まとめられていまして、これについても可食部で10%TRRを超えて認められた代謝物は、A-2とかA-3があったということが分かっています。

32ページ、作物残留試験で今回、小麦の結果が追加になっております。ただ、ここでも最大残留値の値に変更はございません。

33ページ、ウシとニワトリの畜産物残留試験が追加された結果がまとめられているというところでありまして、33ページのウシの記載があるとおりですけれども、ペンチオピラド、代謝物A-3、A-5の最大残留値というものが、0.03、0.06、0.02 $\mu\text{g}/\text{kg}$ であるということですか、代謝物A-11はいずれの資料においても定量限界未満であったという結果がまとめられています。

ニワトリについても、それぞれ0.036、0.028、0.014 $\mu\text{g}/\text{kg}$ という結果がまとめられているということかと思えます。

その後の推定摂取量についても再計算がされているということです。

35ページ以降に急性毒性試験の結果などが触れられておりますが、これについても先ほど委員から御説明があったとおりでかと思えます。

59ページに食品健康影響評価がまとめられております。

60ページ、中段あたりですけれども、暴露評価対象物質の評価が記載されているところがございます。植物と畜産動物で10%TRRを超えて認められた代謝物は、ラットでも認められたということです。その中で、代謝物A-3というものがありまして、それは親化合物よりも毒性が強い可能性が考えられたということですか、作物残留試験における残留値については、植物の方は親化合物より低かったのですけれども、畜産物残留試験の結果で予想飼料最大負荷量における残留値は低いけれども、親化合物よりも高く認められる場合があったということで、畜産物中の暴露評価対象物質は、親化合物と代謝物A-3という形で設定されたところがございます。

つけ加えますと、60ページの最後の段落ですけれども、代謝物A-3については、親化合物よりも毒性が強い可能性が考えられたのですが、作物及び畜産物残留試験における残留値が低いということ、利用可能な毒性試験成績が限られているということから、A-3のADI、ARfDは設定しないこととされたということでもあります。そうしたことで、ADI、ARfDが設定された内容については、先ほど委員から御説明があったとおりであります。

資料1-3、メチルテトラプロールです。これについては初版で、3ページに経緯がありますけれども、今回、てんさい、りんごなどを適用とした新規申請に伴いまして、本年1月に厚労省より評価要請があつて、3月に評価第二部会、4月に幹事会の審議を経て、本日に至っております。

6ページに本剤の概要がありまして、テトラゾリノン骨格を有する殺菌剤ということでもあります。

8ページ以降、ラットの動物体内運命試験の結果がまとめられておりまして、血中濃度等につきましては、先ほど委員から御説明をいただいたとおりであります。

吸収率につきましては、9ページ中段にありますけれども、投与72時間吸収率は、少なくとも雄で90.2%などだったと算出されたという結果があります。

分布については、10ページの表2がありまして、消化管などで比較的高い値であったということです。

代謝のデータにつきましては、12ページの表3で、主な代謝物としてはG、H、Lなどがある。

排泄については、14ページからですが、15ページの表5でまとめられていまして、排泄は基本的に速やかで、主に糞中であつたということですか、あるいは15ページの下の方にありますけれども、胆汁中の排泄ということだと思いますと、この結果から、主に胆汁を介して糞中に排泄されるものであると考えられたということが記載されております。

畜産物の体内運命試験の結果がありまして、これは18ページの表9にヤギのデータですとか、20ページの表11にニワトリのデータがまとめられております。可食部で10%TRRを超える代謝物として、GとかHがあるということが認められております。

20ページ以降、植物体内運命試験で、21ページ、表12に小麦のデータがまとめられているということで、10%TRRを超える代謝物として、Hグルコース抱合体ですとかAというものがあるかと思えます。

このほか、23ページ、表13にはだいたいの結果がまとめられております。10%TRRを超える代謝物としてOですとか、あるいは干草のところですが、抱合体を含むものとしてあわせるとEというのがあることが分かります。

30ページに作物残留試験の結果がありまして、メチルテトラプロール並びに代謝物A、E、F、Hの最大残留値が出ております。荒茶で21.1、0.26、0.06、0.04、0.05 mg/kgであつたという結果です。

その後、畜産物残留試験の結果で、メチルテトラプロール、代謝物G、Hで実施されておりますが、結果として畜産物残留試験の記載の最後の2行目にありますけれども、3 mg/kg 飼料投与群で、いずれの試料においてもメチルテトラプロール、代謝物G、Hは定量限界未満であつたということでもあります。

31ページに推定摂取量の結果が計算されています。

その後、急性毒性試験の結果などがまとめられておりまして、これらについても、先ほど委員から御説明いただいたとおりかと思えます。

最後に、44ページ、食品健康影響評価であります。暴露評価対象物質については、最終的に親化合物のみとしたということでもありますけれども、それぞれ10%TRRで認められたもののうち、GとHはラットでも認められたということでもあります。あと、植物で、ラットで認められなかったものについては、AとEとOというものがあります。特にAについては、理由としては、作物残留試験の結果で残留値は親化合物と比べて低かつたと。相当量の残留はないということですか、あるいは代謝物Aを用いたラットの90日間亜急性毒性試験があるのですけれども、その所見は主に肝臓で認められて、親化合物を用いた反復

投与毒性試験で認められた所見と同様であったということ。さらには、高用量投与群で認められた貧血の程度は弱いといったようなことで、毒性についての特段の懸念はないとされたということでもあります。

さらに、EやOについては、基本的に残留値について低いということから、最終的には暴露評価対象物質は親化合物のみとなったというのは、先ほど委員から御説明いただいたとおりです。

ADI、ARFDの設定についても御説明いただきました。

以上の品目ですけれども、よろしければ、明日から6月20日までの30日間、国民からの意見・情報の募集の手続に入りたいと考えているということでございます。

説明は以上です。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問がございましたら、お願いいたします。

特にございませんか。

それでは、本件については、意見・情報の募集手続に入ることとし、得られた意見・情報の整理、回答案の作成及び評価書案への反映を農薬専門調査会に依頼することとしたいと思います。

続きまして、「残留農薬に関する食品健康影響評価指針（案）」について、専門調査会から意見・情報の募集のための指針案が提出されております。まず、担当の吉田緑委員から説明をお願いいたします。

○吉田（緑）委員 それでは、お手元に資料1－4を御覧ください。1枚めくっていただきますと「残留農薬に関する食品健康影響評価指針（案）」でございます。

この指針案の特徴的な強調したい点のみ申し上げますので、詳細については事務局よりよろしくお願いいたします。これは農薬専門調査会幹事会において取りまとめていただいたものでございます。

まず、2ページでございますけれども、この指針案は食品安全基本法第21条に記載されておりますように、ガイドラインを作成するというのは非常に重要なことでございます。この目的でございますけれども、これはどのガイドラインも共通であると思うのですが、なぜガイドラインが必要かということについて記載されております。評価に用いるデータの明確化、評価案件及び評価分野間における評価方法の整合性及び国際的な評価方法との整合性を可能な限り確保し、調査審議の透明性の確保及び円滑化に資するということが目的となっております。

次の特徴といたしましては、3ページの最初ですけれども、昨年決まりました再評価についても記載をしております。2021年から再評価制度が始まりますので、それについても

若干記載をしております。

3 ページの第4、基本的な考え方でございます。これは動物用医薬品等も同じでございますけれども、コーデックスが作成いたしましたリスク評価の考え方に基づき、4つのステップで行うということになります。コーデックスの指針に従うこととなりますので、その下の2にありますように、この基本的な考え方、指針というのは、コーデックスの科学的アドバイザーであるJECFA及びJMPRもかかわっているPrinciple and Methods for the Risk Assessment of Chemicals in Food、いわゆるEHC 240というものにのっとり実施するということが明確に記載されております。

しかしながら、1にありますように、当面の間はリスク評価のうち2番目のステップである危害要因判定を中心として行うこととなります。可能な範囲で、例えば先ほど御説明のあった暴露評価対象物質を含むような評価も進めるということが記載されております。

次に、評価に対してどのような資料かということについては、4ページの第5に記載されておりますけれども、これはGLPの適合施設で実施された農水省のガイドライン、あるいはグローバルスタンダードでありますOECDのテストガイドラインに準拠した試験を基本とするということも明確に記載されております。そして、これらは全て要請者が申請するということでございます。

続きまして、5ページ、第6でございますけれども、どのように評価をするかということについて記載がされております。重要なポイントは、「2 毒性試験の解釈及びNOAELの決定」の(1)の最初の文章でございますが、観察された影響に対して、総合的に考察をしながら評価を進めるということでございます。その結果といたしまして、長期暴露、長期推定摂取量に対する一日摂取許容量(ADI)、あるいは短期暴露、短期摂取量に対する急性参照用量(ARfD)を決めていくということです。

また、6ページには、暴露評価対象物質の設定等についても記載がされております。

詳細については、事務局よりよろしく申し上げます。

○中山評価第一課長 それでは、追加の説明をさせていただきます。資料1-4でございます。

最初のページにありますとおり、審議結果としては、農薬専門調査会幹事会におきまして、昨年の6月以来、記載のとおり5回議論をいただいたということになっております。指針の内容については、2枚目の裏の1ページに目次がございまして、「第1 はじめに」から「第8 指針の見直し」まで8つに分けて記載されているということでもあります。

冒頭の趣旨、指針策定の背景ですとか目的などについては、先ほど委員から触れていたとおりかと思えます。

さらに、3ページに「第4 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、ここも先ほど触れていただいたとおりかと思えます。

追加するとしましたら、第4の3にありますとおり、評価に用いる試験成績等について

ということで、それぞれ新規の登録申請、あるいは暫定規準が設定されている農薬、インポートトレランス制度に基づき残留基準を設定するために申請された農薬といったことで、それぞれ分類に応じて適切に提出された試験成績等を用いて評価を行うということ。

さらには、3ページから4ページにかけて記載がありますけれども、必要に応じて資料を追加要求することについても記載されているということかと思えます。

4ページの「第5 評価に必要な資料、試験成績等の考え方」についても先ほど触れていただきましたが、追加すると、第5の2にありますけれども、基本的にはGLPに対応した適切な試験施設で、次の5ページになります。ガイドラインにのっとって実施されるなど、信頼できる試験成績資料等でなければいけないといったことを記載しています。

また、3のところですが、公表文献については、農薬専門調査会が使用可能と判断したもののみを用いることについても記載しているということです。

「第6 評価」のところについては、最初に動植物の代謝試験の解釈ということで、動植物体内での代謝とか残留性等に関する情報が重要であるということに記載しております。また、農薬原体に加えて、動植物体内等で生成する代謝、分解物の評価も必要に応じて行うことを記載しているといったことが挙げられております。

「2 毒性試験の解釈及びNOAELの決定」ということで、総合的に考察をするということに触れていただいております。その具体的なところとしては、体内動態や試験間での動物種あるいは用量の違い等を考慮しつつ、関連する毒性指標について、統計学的有意差、用量相関性等を合理的かつ科学的に判定してNOAELを決定する旨に記載しているということです。

さらに、2の(3)ですが、毒性試験結果の共通的な解釈が必要となる考え方などについては、農薬専門調査会で定める旨に記載しているということです。

6ページですが、ADIの設定についての記載がございます。ADIの設定に関しては、毒性試験を総合的に評価して、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て、最小のNOAELをADI設定の根拠とすること。また、種差、個体差を考慮して安全係数を100としますが、これは不変ではなくて、人の試験成績を用いる場合ですとか、あるいは試験内容の妥当性等を勘案する場合、LOAELをもとにADIを設定する場合などでは、100以外の安全係数を用いることもあるなどのADI設定の考え方を記載しているということです。

6ページの「4 ARfDの設定」、「5 ばく露評価対象物質の設定」のところに関しましては、農薬専門調査会で既に考え方が別途定められている部分でございまして、その考え方に沿って設定していく旨に記載しているということです。

最後、7ページの第7ですが、農薬取締法改正により2021年度から実施される再評価を含めまして、必要な場合には、評価を適切に見直していくということについても記載しています。

また、第8では、必要に応じて指針についても見直しを行っていくということに記載しているところでございます。

本件につきましては以上であります。よろしければ、明日から30日間、国民からの意見・情報の募集を行いたいと考えております。

以上です。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問がございましたら、お願いいたします。

よろしゅうございますか。

それでは、本件については、意見・情報の募集手続に入ることとし、得られた意見・情報の整理、回答案の作成及び指針案への反映を農薬専門調査会に依頼することとしたいと思います。

(2) 動物用医薬品専門調査会における審議結果について

○佐藤委員長 次の議事でございます。

「動物用医薬品専門調査会における審議結果について」でありまして、本件については、専門調査会から意見・情報の募集のための評価書案が提出されております。まず、担当の吉田緑委員から説明をお願いいたします。

○吉田（緑）委員 それでは、申し上げます。資料2をお手元に御用意ください。動物用医薬品のキシラジンでございます。

今回の評価におきまして重要なポイントとなりますのが、キシラジンの推定代謝経路でございますので、要約の前にまず14ページと15ページを御覧ください。図1にラットにおける推定代謝経路につきまして、そして、今回の動物用医薬品専門調査会におきまして評価のコアとなりました2,6-キシリジンの構造が記載されております。図1のラットのキシラジンの推定代謝経路には、これは含まれておりません。

それでは、要約に沿って御説明申し上げます。7ページでございます。まず、今回の毒性におけるポイントといたしましては、先ほどお示した2,6-キシリジン、これは遺伝毒性があるのではないかという文献が出ているものでございますけれども、これがどうなのかということがポイントでございました。すなわちキシラジンの代謝物である2,6-キシリジンにつきましては、遺伝毒性を有することが示唆されておりますけれども、今まで報告のあった公表文献、あるいはGLPで行われた試験の結果から、動物用医薬品専門調査会としては、仮に牛においてキシラジンが投与によって代謝過程で一過性に遺伝毒性の懸念が示されている2,6-キシリジンが生成されるとしても、その後の代謝及び排泄が速やかに進むことを考慮すれば、適切な休薬期間を設けることによって、当該牛由来の2,6-キシリジンが分解されることはないと考えた訳です。と申しますのは、要約の最初のパラグラフに書

かれておりますように、キシラジンは鎮静剤として用いられているということでございます。

そして、今回の評価対象のものでございますキシラジンそのものにつきましては、各種遺伝毒性試験の結果より、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は認められておりません。また、発がん性試験については実施されていないものの、各種毒性試験の結果から、遺伝毒性の懸念が極めて低いこと、そして、亜急性毒性試験等において例えば炎症の持続と前がん性の病変というものは認められなかったことから、キシラジンが発がん性を示す可能性は低いと判断をされたものでございます。

32ページに、JECFA、EMEAと本調査会における各種毒性試験の比較がされておりますけれども、評価にしっかり使える毒性試験が多くなかったので、余りいっぱい書き並べてはいないのですが、この中でADIの設定に利用可能な毒性試験は、ラットを用いた発生毒性試験における母動物及び胎児に対するNOAELである4 mg/kg 体重/日のみでございました。しかし、キシラジンについては、動物用医薬品としての長い使用実績があること、体内での代謝及び排泄が速いこと、使用機会が外科手術などに限られていること、そして、EMEAの評価におきまして、ADI及びMRLが設定されていないことを総合的に判断し、動物用医薬品専門調査会として、キシラジンは動物用医薬品として適切に使用される限りにおいては、ADIは設定する必要はないと判断されたものでございます。

事務局より詳細をお願いいたします。

○ 笹島評価第二課長 それでは、資料2の動物用医薬品キシラジンの評価書案に基づきまして、説明を行います。

4ページ目の審議の経緯をお願いいたします。キシラジンは、平成18年に厚生労働大臣から残留基準の設定に係る評価依頼を受けまして、要請事項説明、動物用医薬品専門調査会における調査審議を経まして、本日ご報告するものでございます。

8ページ目をお願いいたします。用途につきましては、先ほど委員から御説明がございましたように、鎮静剤でございます。

6. に構造式を示してございます。

「7. 使用目的及び使用状況等」でございましてけれども、一部修正をお願いしたいと思います。「キシラジンは」の後の「クロチアニジン類似体であり」は削除をお願いしたいと思います。後ほどの文章との関係で重複して、また記載にミスがございましたので、この削除をお願いするものでございます。そうしますと、「キシラジンは」以下が「 α_2 アドレナリン作動薬として中枢神経系に強力に作用し、鎮静、鎮痛及び筋弛緩作用を示す」という文章になります。化学構造的には、ヒト用医薬品の降圧剤でありますクロニジンに似ておりますけれども、キシラジンはヒト用医薬品としては使用されておらず、日本では牛及び馬に使用する動物用医薬品として承認されています。

続きまして、10ページ目をお願いいたします。「II. 安全性に係る知見の概要」でござ

います。本評価書では、薬事資料、JECFA評価書、EMA評価書等をもとに、毒性に関する知見を整理しています。

下の「1. 薬物動態試験」を御覧ください。ラットを用いた薬物動態試験の結果、キシラジンは経口投与後、速やかに体内に吸収され、経口及び静脈内投与のいずれにおきましても、投与量の約70%が尿中に、30%が糞中に排泄されております。

代謝試験の記載の後、17ページ目から残留試験の記載がございます。

20ページ目をお願いします。一番下のパラグラフに、先ほど委員から御説明のございました2,6-キシリジンの残留のことについて記載がございます。ラット、牛及び馬の尿等から検出されたという報告がございましたけれども、その3行下で、一方、GLPで実施された試験では、キシラジンを投与した牛の尿では2,6-キシリジンは全て定量限界未満または検出限界未満であり、ラット、牛及び馬の筋肉、脂肪または組織から2,6-キシリジンが検出されたという報告は得られませんでした。

それを踏まえて、21ページ目の上、専門調査会での判断は、先ほど委員から御説明がございましたように、当該牛由来の食品に2,6-キシリジンが残留することはないと整理されているところです。

21ページ目、「3. 遺伝毒性試験」について、その内容は表8で示されています。

22ページ目の下でございますけれども、動物用医薬品専門調査会でのキシラジンの遺伝毒性についてのまとめですが、ここも先ほど委員から御説明いただいたとおりでございます。

急性毒性試験が23ページ、その下の5. から亜急性毒性試験の内容が書かれてございます。

24ページ目に「(2) 32週間亜急性毒性試験(ラット)」がございましてけれども、このデータではNOAELを設定することはできませんでした。

25ページ目、「6. 慢性毒性及び発がん性試験」でございまして。キシラジンの慢性毒性及び発がん性試験は実施されておられません。EMAでは、変異原性試験が陰性だったことと警告構造を有していないことから、発がん試験は必要ないと考えられたとされています。

ここに関する食品安全委員会動物用医薬品の判断につきましては、先ほど委員から御説明いただいたとおりです。

「7. 生殖発生毒性試験」でございましてけれども、キシラジンの2世代繁殖毒性試験は実施されておられません。

26ページ目、「(1) 発生毒性試験(ラット)」でございまして。ここで器官形成期投与試験というのが行われ、その結果に基づいて、NOAELが4 mg/kg 体重/日と設定されています。催奇形性は見られませんでした。これも先ほど委員から御説明いただいたところでございます。

30ページ目に「Ⅲ. 国際機関における評価」の記載があります。JECFAの評価とEMAの評価でございまして。JECFAの評価につきましては、遺伝毒性発がん物質、その当時そうされて

おりました2,6-キシリジンがキシラジンの代謝物であるとして、キシラジンのADIは設定できないとしました。

EMEAの評価につきましては、JECFAの後に1999年に評価、2002年に再評価を行っておりますが、利用可能な薬理及び毒性試験が極めて限られたとして、薬理的または毒性学的ADIは設定できなかったとEMEAは、残留基準値につきましては下に5つほどございますけれども、このような理由からMRLを設定してはおりません。

31ページ目に「IV. 食品健康影響評価」が示されておりますけれども、結論につきましては、先ほど吉田緑委員から御説明いただいたとおりでございます。

本件につきましては、よろしければ、明日から6月20日までの30日間、国民からの意見・情報の募集を行いたいと考えております。

説明は以上でございます。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問がございましたら、お願いいたします。

よろしゅうございますか。

それでは、本件については、意見・情報の募集手続に入ることとし、得られた意見・情報の整理、回答案の作成及び評価書案への反映を動物用医薬品専門調査会に依頼することとしたいと思います。

(3) 食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について

○佐藤委員長 次の議事でございます。

「食品安全基本法第24条の規定に基づく委員会の意見について」でございまして、農薬及び動物用医薬品1品目、遺伝子組換え食品等1品目に関する食品健康影響評価についてであります。

まず、農薬及び動物用医薬品1品目に関する食品健康影響評価について審議をお願いいたします。本件については、専門調査会における審議、意見・情報の募集の手続が終了しております。

それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○中山評価第一課長 それでは、資料3-1を御覧いただきたいと思っております。ペルメトリンでございます。本剤ですけれども、農薬であり動物用医薬品であるということで、それぞれの調査会での審議を経まして、4ページでございますが、今年1月に食品安全委員会に報告が行われ、その後、30日間の国民からの意見募集がありました。この結果を踏まえて、それぞれの調査会で審議を行った上で今回に至っているということでもあります。

本剤ですけれども、10ページにありますように構造式が示されておりまして、ピレスロイド系殺虫剤ということになるかと思えます。

さらに、11ページにも記載がありますが、動物用医薬品として牛の外部寄生虫などの駆除剤として承認されているということでございます。

食品健康影響評価は80ページ以降にあります。

本剤ですけれども、前提条件として、ペルメトリンは4種の立体異性体があって、国内では農薬、動物用医薬品とも *cis*体、*trans*体の比が25：75から40：60の範囲に含まれるということで、これを用いて評価を行うということなのですが、*cis*体の方が*trans*体より毒性が強くなる傾向があるという中で、*cis*体と*trans*体の比が80：20の動物用医薬品が海外で使用されているという報告があるので、その評価も行ったということでもあります。その両方の評価を踏まえた上で、最終的には、82ページにありますとおり、ADIとしては、イヌの1年間慢性毒性試験の結果を踏まえまして、0.05 mg/kg 体重/日、あるいはARFDについては82ページから83ページにかけて記載がありますけれども、ラットの急性神経毒性試験ですとか、あるいはラットの発生毒性試験の設定根拠といたしまして、0.5 mg/kg 体重と設定したという結論となったということでもあります。

これについての意見を募集したところ、最後から3枚のところですが、御意見がありました。これについて回答を御紹介させていただきます。提出状況は1通で、大きく分けて2つの意見といただいています。

1つ目の意見は、ADIをもっと低値にすべきだという意見であります。

これに対しては、各種、提出された各試験で得られた無毒性量の最小値を用いて設定させていただいたということでありまして、今回設定したADIに基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、食品を介した安全性は担保されるものと考えておりますという答えとさせていただきます。

具体的な中身としては、理由1として、イヌの1年間慢性毒性試験で設定しているけれども、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験では雄の無毒性量が4.7、マウス2年間慢性毒性/発がん性併合試験では雄で1.9 mg/kg 体重/日と根拠値より低いということで、また、後者については用量変更が試験期間中に行われているけれども、その経過が示されていないではないかという御指摘です。

これに対しましては、回答にありますとおり、御指摘いただいたラットを用いた2年間慢性毒性試験発がん性併合試験①について、いずれの投与群においても毒性影響は認められず、雄の無毒性量は最高用量500 ppmと考えられましたということです。さらに、マウスを用いた2年間慢性毒性試験発がん性併合試験①におきましては、雄の無毒性量として1.9 mg/kg 体重/日が得られましたけれども、マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②の方で、次のページになりますが、雄では無毒性量115 mg/kg 体重/日が得られている。この差は容量設定の違いによるものと考えられましたということです。さらに、同試験におきまして、雌の無毒性量として5.4 mg/kg 体重/日が得られているので、マウス

における無毒性量は5.4 mg/kg 体重/日とすることが妥当と考えたということです。

あと、御指摘の評価期間中の用量変更については、評価書内の脚注16に記載されているというお答えとさせていただきます。

理由2ですけれども、神経毒性があるにもかかわらず、発達神経毒性がないという御指摘です。

食品安全委員会では、農林水産省が定めましたいわゆるテストガイドラインに基づく試験成績を用いて評価を行っていますということで、この中には発達神経毒性試験は含まれていないということです。

なお、胎児または児動物への影響については、発生毒性試験、繁殖試験等が実施されており、適切に評価されていると考えておりますという答えです。

理由3としては、マウスの2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雌で肝臓及び肺の良性腫瘍の発生頻度増加が認められたとされているけれども、肝臓及び肺における腫瘍性病変の発生頻度が雌雄で異なる理由が不明だと。また、非遺伝性メカニズムとする理由の説明が明確ではないのではないかと御指摘であります。

これにつきましては、マウスを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②におきまして、雌で肝細胞腺腫及び肺細気管支肺胞上皮腺腫の発生頻度増加が認められました。発生機序検討試験の結果もありますが、性差が生じる理由は明らかになっていないけれども、遺伝毒性試験の結果は全て陰性ということで、これらの腫瘍発生メカニズムは遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えましたというお答えとさせていただきます。

3ページ、理由4ですが、ペルメトリンを含む蚊帳オリセットにつきまして、注意喚起の文章があると。食品残留以外の経口摂取や大気経由の摂取も評価すべきだということですが、これについては、食品安全委員会では食品を介した農薬等の摂取による健康への影響を科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に評価していますと。食品以外からの摂取、環境への影響及び使用規制に関する御意見は、厚生労働省、農林水産省及び環境省に伝えますというお答えです。

次に理由5で、マウスの試験で、ペルメトリンを含む母乳を与えた仔の脳発達への影響が示唆されているということですか、理由6でペルメトリンのようなピレスロイド系殺虫剤とADHDの増加に関する疫学調査があるという御指摘をいただいています。これについては両者あわせてという回答になりますが、胎児または児動物への影響については、理由2で回答させていただいたとおりです。また、今回、リスク管理機関から提出された試験成績の中には、疫学調査に関連するものはありませんでした。いただいた情報について、食品安全委員会農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会は、記載されている内容とペルメトリンの摂取との直接的な関連が不明確であると。評価に用いることは困難と判断したというお答えにさせていただきます。

理由7ですが、環境省パンフの中で、ヒト尿中にPBA及びDCCAが検出されており、これら

はペルメトリンらに由来の代謝物、分解物であるけれども、その毒性が評価されていないという御指摘です。

これにつきましては、PBA、DCCAについて、評価書ではそれぞれ代謝物 J 及び O に該当しますということで、代謝物 J は畜産動物を用いた体内運命試験において、代謝物 O は抱合体を含めると植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験において、それぞれ 10% TRR を超えて認められました。

これらの代謝物は、いずれもラットにおいても認められているということで、ペルメトリンを用いた毒性試験において、これらの代謝物の影響も含まれていると考えまして、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をペルメトリンと設定したということであります。

また、代謝物 O につきましては、急性経口毒性試験の結果、LD₅₀では陰性の結果も得られていますということでございます。

理由 8 で、EU では、ペルメトリンの農薬登録は廃止されているということであります。これにつきましては、食品安全委員会では基本的にリスク管理機関からの要請に応じて評価をしているということで、そのリスク管理機関から提出された資料を用いて行っているということです、といったお答えをさせていただいているということであります。

大きく分けて 2 つ目の意見 2、ARfD をもっと低値にすべきではないかという御指摘ですが、これについても、食品安全委員会農薬専門調査会におきまして、ペルメトリン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関する無毒性量を評価し、その最小値を用いて設定したものだということで、これについてもリスク管理措置が適切に実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えますということです。

その中の具体的な理由 1 としては、ラットを用いた急性神経毒性試験及び発生毒性試験の無毒性量を根拠としているけれども、ラットの 90 日間亜急性神経毒性試験では、無毒性量が根拠地より低いのではないかと御指摘です。

これに対しましては、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験の②については、海外の評価期間による評価書から情報を得たものということで、各毒性所見の発現時期が記載されていなかったことから、ARfD 設定の検討には用いなかったということでございます。

理由 2 は、EPA はラットの単回急性神経毒性試験で無毒性量 25 mg/kg 体重を根拠に、ARfD を 0.25 mg/kg 体重/日としているという御指摘です。これにつきましては、EPA が ARfD の設定根拠としている試験につきましては公表文献ということで、農薬登録申請に係る農林水産省の求める通知に従って実施されていないということから、食品安全委員会農薬専門調査会は、本試験は参考資料としたということで、ARfD 設定の検討には用いなかったということでございます。

以上でございます、よろしければ、内容を変更することなく、リスク管理機関にお返しすることとさせていただきたいと思っております。

以上です。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問がございましたら、お願いいたします。

特にございませんか。

それでは、本件については、農薬専門調査会及び動物用医薬品専門調査会におけるものと同じ結論、すなわちペルメトリンのADIを0.05 mg/kg 体重/日、急性参照用量 (ARfD) を0.5 mg/kg 体重と設定するというところでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○佐藤委員長 ありがとうございます。

続きまして、遺伝子組換え食品等 1 品目に関する食品健康影響評価についてであります。本件についても専門調査会における審議、意見・情報の募集の手續が終了しております。それでは、事務局から説明をお願いいたします。

○池田評価情報分析官 それでは、資料 3 - 2 をお願いいたします。LU17257株を利用して生産されたフィターゼでございます。

1 ページを御覧いただきますと審議の経緯でございますけれども、本飼料添加物につきましては、3月26日の第736回「食品安全委員会」におきまして、専門調査会での審議結果案について審議がなされまして、4月25日まで御意見・情報の募集を行いました。

評価書の3ページを御覧いただきますと概要がございますけれども、評価対象のフィターゼにつきましては、*Aspergillus niger* IS0-502株を宿主としまして、こちらに記載の3種の株由来のフィターゼ遺伝子を融合させて人工合成いたしましたHF586遺伝子を導入して作製された株を利用してつくられているということでございます。

評価の方は4ページでございますけれども、「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性の考え方」に基づきまして、当該飼料添加物を摂取した家畜に由来する畜産物について、安全上の問題はないという御判断をいただいているものでございます。

御意見・情報の募集結果につきましては、最後のページ、1枚でございます。1件の御意見をいただいております。御意見を読ませていただきますが、一般的に、挿入された遺伝子もしくは挿入遺伝子によって産生されるタンパク質が肉、乳、卵等の畜産物中に移行するということは報告されておらず、本飼料添加物中に組換え体由来の新たな有害物質が生成されることはないため、畜産物中に新たな有害物質が移行することは考えられない。また、遺伝子組換えに由来する成分が、畜産物中で有害物質に変換・蓄積される可能性や、代謝系に作用して、新たな有害物質が生成される可能性は考えられないということについて、本当でしょうかという御質問でございます。

回答でございますけれども、最初の2つのパラグラフで、まず、食品安全委員会はその

時点において到達されている水準の科学的知見に基づきまして、客観的かつ中立公正に評価を行っているという旨と、本飼料添加物につきましては「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方」に基づいて評価を行っている旨の御説明をしております。

また、評価におきましては、ここに記載の宿主の安全性等に基づいて、新たな有害物質が生成されないということを確認しておりますという説明をさせていただいております。

なお書きで、一般的に、摂取された飼料のタンパク質は、家畜の腸管内でアミノ酸レベルにまで分解されるということと、また、ここに記載のトウモロコシ、大豆の組換え飼料の家畜への給与試験におきまして、遺伝子もしくは新たに算出したタンパク質が畜産物中から検出されなかったという報告を踏まえまして、畜産物中にある有害物質が移行することはないと考えましたという旨を説明しております。

以上を踏まえまして、当該飼料添加物を摂取した家畜に由来する畜産物について、安全性上の問題はないと評価しましたということで答えとさせていただいております。

本件につきましては、よろしければ、専門調査会の結論をもちまして、関係機関に通知をしたいと考えております。

説明は以上でございます。

○佐藤委員長 ありがとうございます。

ただ今の説明の内容あるいは記載事項について、御意見、御質問がございましたら、お願いいたします。

特にございませんか。

それでは、本件については、遺伝子組換え食品等専門調査会におけるものと同じ結論、すなわち本飼料添加物については、「遺伝子組換え飼料及び飼料添加物の安全性評価の考え方」に基づき評価した結果、改めて遺伝子組換え微生物を利用して製造された添加物の安全性評価基準に準じて評価する必要はなく、当該飼料添加物を摂取した家畜に由来する畜産物について、安全上の問題はないと判断したということでよろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○佐藤委員長 ありがとうございます。

(4) その他

○佐藤委員長 ほかに議事はありませんか。

○矢田総務課長 ございません。

○佐藤委員長　これで本日の委員会の議事は全て終了いたしました。

　次回の委員会会合は、来週5月28日火曜日14時から開催を予定しております。

　また、23日木曜日14時から「農薬専門調査会評価第三部会」が非公開で開催される予定となっております。

　以上をもちまして、第742回「食品安全委員会」会合を閉会いたします。

　どうもありがとうございました。