

○事務局 定刻より少し早いですけれども、ただ今から「薬事・食品衛生審議会食品衛生分科会農薬・動物用医薬品部会」を開催させていただきます。

まず初めに、事務局の異動について御紹介させていただきます。

11月1日付で基準策定専門官の山本の後任といたしまして、星野が着任しておりますので御紹介いたします。

本日は、石井委員、折戸委員、佐藤委員、佐野委員、由田委員、吉成委員より御欠席されるとの御連絡を頂いております。

農薬・動物用医薬品部会の委員14名中8名の御出席をいただいておりますので、部会委員総数の過半数に達しておりますので、薬事・食品衛生審議会令第9条の規定によりまして、本日の部会が成立していることを御報告いたします。

厚生労働省全体の取り組みといたしまして、審議会等のペーパーレス化を進めております。本日はこれに伴いまして、資料はお手元のタブレットを操作して御覧いただくこととなります。操作等で御不明点などございましたら、適宜、事務局がサポートいたしますので、お申しつけください。

利益相反の状況につきまして御報告させていただきます。本日、御審議いただく品目の関連企業等から過去3年間における寄附金等の受け取りにつきまして、事前に各委員に確認を行ったところ、該当される委員はおりませんでしたので、御報告させていただきます。

それでは、以後の議事につきまして、穂山部会長に審議の進行をお願いしたいと思います。よろしく願いいたします。

○穂山部会長 皆さんこんにちは。お忙しいところお集まりいただき、ありがとうございました。

今日は定数ぎりぎりですが、先生方のご協力のおかげで開催することができました。どうもありがとうございます。

それでは、議事に入らせていただきます。初めに、事務局から本日の資料の確認をよろしく願います。

○事務局 資料の確認をさせていただきます。

本日、机上にお配りしました資料は、議事次第、配付資料一覧、委員名簿と関係省庁の方の出席者名簿、座席表をとじたもの、食品衛生分科会における確認事項の1枚紙がございます。

また、お手元のタブレットに本日、御審議いただく品目の報告書案を、それぞれ資料1-1、2-1のように資料8-1までおさめております。

さらに各品目の食品安全委員会の評価書を、資料1-2、2-2のように資料8-2までおさめております。

配付資料の乱丁・落丁やタブレットの不具合等ございましたら、事務局までお申しつけいただきますようお願いいたします。

資料についての説明は以上です。

○穂山部会長 ありがとうございます。

それでは、議事に入りたいと思います。

本日は、動物用医薬品2剤、飼料添加物2剤、農薬4剤の審議を行いたいと思います。

なお、報告書の作成に当たっては、関係委員の先生方に既に資料等について御検討いただいているところがございます。どうもありがとうございました。

それでは、議事(1)食品中の残留農薬等にかかわる残留基準設定について審議を行います。

まず動物用医薬品フルメキンについて審議に入りたいと思います。事務局から資料の説明をよろしくをお願いします。

○事務局 1剤目のフルメキンでございます。

それでは、資料1-1を御覧ください。暫定基準の見直しについて、食品安全委員会において食品健康影響評価がなされたことから審議いただくもので、初回の審議です。

続いて「1. 概要」について説明します。

品目名はフルメキンです。

(2) 用途ですが、キノロン系の合成抗菌剤であり、主にグラム陰性菌に抗菌作用を示します。DNA鎖の切断/再結合酵素作用を担う細菌のトポイソメラーゼⅡ DNAジャイレースを阻害して抗菌作用を示すと考えられています。日本では動物用及びヒト用医薬品として承認されていません。

(3) 化学名及びCAS番号。化学名、構造式等については記載のとおりです。

続いて、2ページの(5)に適用方法及び用量を記載しております。牛、豚、鶏及び魚等でグラム陰性桿菌感染症の予防、治療に使用されております。用量としては12 mg/kg 体重が基本です。

続きまして、2~7ページの「2. 対象動物における残留試験」についてです。

フルメキンを分析対象として、牛、乳牛、羊、豚、鶏及びにじますの残留試験を記載しています。

7ページのにじます表中の最終投与後時間は、最終投与後日数なので修正いたします。

次いで7~8ページの「3. ADIの評価」についてです。

微生物学的ADIが雄マウスの肝毒性をエンドポイントとする毒性学的ADIよりも小さいことから、フルメキンのADIとして微生物学的ADIの0.071 mg/kg 体重/dayと設定することが適当であると食品安全委員会は判断しています。

また、マウス発がん性試験において肝臓の腫瘍形成が認められましたが、*gpt delta*マウスを用いた試験から、細胞増殖の活性化を伴う慢性的な肝障害が関連していると推察され、ADIを設定することは可能と判断されています。

続きまして8ページ「4. 諸外国における状況」についてですが、JECFAにおいてリスク評価が行われ、2006年にADIが設定されています。国際基準は牛及び豚等に設定されています。EUにおいても牛及び豚等に基準値が設定されています。

次いで8ページ「5. 基準値案」です。規制対象はフルメキンとしています。基準値案は別紙1ですが、後ほど説明します。次いで(3) 暴露評価です。暴露評価はTMDI試算でADI比は最大の幼小児でも8.4%です。

次いで10ページからの別紙について説明します。基準値案の別紙1ですが、乳及び魚はEUの基準値を参照しています。その他は国際基準を参照しています。先ほど述べた暴露評価のADI比については、別紙2で確認願います。

最後に13ページが答申案になります。

事務局からの説明は以上です。御審議のほどよろしく願いいたします。

○ 穂山部会長 ありがとうございます。

これはポジティブリスト後の初回ということですから、順を追って審議をお願いしたいと思います。

まず1ページ目に戻っていただいて化学名、化学構造、物性その他に関しまして、井之上先生、佐々木先生、いかがでしょうか。

○ 佐々木委員 結構です。

○ 穂山部会長 用途もこのような形でよろしいですか。

○ 佐々木委員 結構だと思います。

○ 穂山部会長 事前に折戸先生、吉成先生から何かコメントはありましたでしょうか。

○ 事務局 コメントはございませんでした。

○ 穂山部会長 それでは、次に2ページに行って適用の方法及び使用方法に関しまして、佐々木先生いかがでしょうか。

○ 佐々木委員 結構だと思います。

○ 穂山部会長 次、体内動態、代謝物ですけれども、あまり代謝物はないですが、何か御意見ございませんでしょうか。

折戸先生、吉成先生から事前に何かコメントありましたでしょうか。

○ 事務局 ございませんでした。

○ 穂山部会長 それでは、ちょっと先の安全性のところですか。7ページに行ってください、まず食品安全委員会の毒性の概要について、魏先生から御説明をお願いいたします。

○ 魏委員 食品安全委員会の評価によりますと、フルメキンの遺伝毒性試験につきましても、*in vitro*試験と細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞及びチャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター胚由来細胞を用いたDNA損傷試験が行われました。また、*in vivo*試験としてはマウスを用いたDNA損傷試験、ラットを用いた不定期DNA合成試験、ラットを用いた染色体異常誘発試験、*gpt delta*マウスを用いた遺伝子突然変異試験が行われました。

*in vitro*試験におけるDNA損傷試験では陽性が認められ、また、*in vivo*試験においても肝臓のDNA損傷試験で陽性でした。しかし、*gpt delta*マウスを用いた2つの遺伝子突然変異試験においては肝臓で陰性であったことから、DNA損傷はその後、修復され、突然変異に至

らないと推察されています。

また、このDNA損傷は、フルメキンのトポイソメラーゼⅡの阻害作用による二次的な作用と考えられました。

これらのことから、フルメキンは生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと判断されました。

各種毒性試験結果から、フルメキン投与による主な影響は肝毒性及び関節障害でした。マウスにおいて肝臓の腫瘍形成が認められましたが、先ほどの説明にありましたように、*gpt delta*ラットを用いた試験から、細胞増殖の活性化を伴う慢性的な肝障害が関連していると推察され、ADIを設定することが可能と判断されています。

以上です。

○ 穂山部会長 ありがとうございます。

ただ今の御説明で何か御質問、御意見等ありますでしょうか。

この*gpt delta*マウスというのは、遺伝子改変マウスということによろしいですか。

○ 魏委員 そうです。

○ 穂山部会長 この*vivo*の試験では陰性だったということですね。

○ 魏委員 はい。

○ 穂山部会長 よろしいでしょうか。それでは、安全性の記述で魏先生、いかがでしょうか。よろしいですか。

○ 魏委員 結構だと思います。

○ 穂山部会長 事前に折戸先生から何かコメントはありましたでしょうか。

○ 事務局 ございませんでした。

○ 穂山部会長 それでは、次にちょっと戻りまして分析法のところです。3ページ目の分析法、分析結果に関しまして、井之上先生、永山先生、根本先生、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

事前に石井先生から何かコメントありましたでしょうか。

○ 事務局 ございませんでした。

○ 穂山部会長 それでは、8ページ目以降ですが、基準値案、規制対象、暴露評価、国際整合性のところですが、何か御意見ありますでしょうか。一応、国際的にもフルメキンは規制対象で、暴露評価でTMDI試算で幼小児ADI比8.4%であります。よろしいでしょうか。国際整合性もよろしいですかね。国際基準及びEUで規制対象ということです。よろしいでしょうか。

その他、全体を通して何か御意見等ございますでしょうか。

先ほど訂正の箇所はどこでしたっけ。

○ 事務局 7ページの表8のにじますのところの、最終投与後時間は、日数の間違いなので修正いたします。

○ 穂山部会長 よろしいですか。それでは、今の御修正をして、御意見がないようなので、

本報告案をもちまして当部会の報告とさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○穂山部会長 ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

それでは、次の審議に行きたいと思います。次は動物用医薬品[モノ、ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエンの審議に入りたいと思います。事務局から資料の説明をお願いいたします。

○事務局 2剤目の動物用医薬品[モノ、ビス(塩化トリメチルアンモニウムメチレン)]-アルキルトルエン、以下、TAMCAと呼ばさせていただきます、について事務局から御説明いたします。

資料2-1を御覧ください。今回、暫定基準の見直しに伴い御審議いただくもので、初回の審議になります。

「1. 概要」です。TAMCAは第四級アンモニウム化合物で、菌体膜のタンパク質を変性させることにより、消毒・殺菌作用を示すと考えられております。

国内では動物用医薬品として承認され、畜産の現場等で消毒剤として広く使用されております。

海外においても使用されておりますが、基準値は設定されておられません。

(3) 化学名について、吉成先生よりコメントがございました。CAS番号をお調べくださいましたが、確認できなかったとのことです。従いまして、表題を「(3) 化学名及びCAS番号」ではなく「(3) 化学名」と記載するよう修正の御指摘がございました。

2ページになりまして構造式です。Rの部分にはC₉H₁₉からC₁₅H₃₁のいずれかが含まれ、また、モノ体及びビス体が4:1の混合物です。こちらについても吉成先生よりコメントがございまして、構造式の四級アミンの「+」の部分については、右肩に付すのが適切との御指摘でした。従いまして、後ほどモノ体、ビス体ともに「+」の位置をNの左上から右上に修正いたします。

次に、適用方法及び用量です。豚や鶏に直接噴霧する場合のみ休薬期間が2日と設定されております。

3ページになりまして「2. 対象動物における残留試験」です。分析対象物質は記載のとおりです。

②分析法の概要ですが、TAMCAについては分光光度計で測定し、定量限界は1~2 mg/kg、モノ体(C₁₁)、モノ体(C₁₂)、モノ体(C₁₃)及びビス体(C₁₂)については、LS-MS/MSで測定し、定量限界は0.1 mg/kgとなっております。なお、乳についてのみLC-MS/MSで測定された残留試験が実施されております。

(2) 残留試験結果です。①がLC-MS/MSで測定した乳の試験、4ページ以降の②から⑥が分光光度計で測定した牛、豚、鶏の試験結果です。いずれも残留濃度は定量限界未満となっております。

6ページ、「3. ADIの評価」です。ラットの亜急性毒性試験の無毒性量を安全係数200で除し、ADIを0.013 mg/kg 体重/dayと設定しております。なお、TAMCAの評価に用いたデータが限定的なものであったこと等から、追加の安全係数として2を用いたとの評価です。

「4. 諸外国における状況」です。JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されておられません。主要国及び地域においても基準値は設定されておられません。

「5. 基準値案」です。残留試験における分析対象物質を考慮し、残留の規制対象を、乳についてはモノ体 (C₁₁)、モノ体 (C₁₂)、モノ体 (C₁₃) 及びビス体 (C₁₂) とし、乳以外についてはTAMCAとすることとしました。なお、規制対象の決定に当たっては、あらかじめ部会委員の先生方に製剤の成分組成等についても御確認をいただいております、それらを踏まえて御検討いただくこととなります。

基準値案は9ページの別紙1を御覧ください。現行の基準値は、全て吸光光度法の定量限界値で設定されています。今回の基準値案は乳のみLC-MS/MSの定量限界値0.1を設定し、乳以外については現行を維持する案としております。

基準値案を用いて暴露評価を実施した結果が10ページの別紙2になります。ADI比は最も高い幼児で59.5%となりました。

最後に12ページが答申案です。

事務局からの説明は以上です。御審議のほどよろしくお願いたします。

○穂山部会長 ありがとうございます。

これもポジリス後の初回の審議ということですね。それでは、順を追って審議したいと思います。

まず化学名、化学構造、物性その他に関しまして、井之上先生、佐々木先生いかがでしょうか。

○井之上委員 化学名のところなのですけれども、一番上のN-Alkyl (C9-C15) のところは下付きでなくても、このままでよろしいですか。

○穂山部会長 下付きのほうがいいですかね。統一しますか。これは書き方がこれでいいかどうかあれなのですけれども。

○井之上委員 どちらのほうがよろしいですか。

○穂山部会長 下付きですね。だから下付きで統一しますか。

○事務局 はい。

○井之上委員 あとお伺いだけなのですけれども、その下の*はalkylのところにかかっていて、それがnonyl~pentadecylという意味なのですか。

○穂山部会長 アルキルのところですね。ですよ。

○事務局 はい。

○穂山部会長 位置が悪いですか。

○井之上委員 もしあれであったらphenylのところにかかっているように見えてしまうので、スペースとか入れられたら入れてもいいのかなと思うのです。書き方の問題なのです。

が。

○ 穂山部会長 pと*の間にスペースを置くということによろしいですか。

○ 事務局 分かりました。これは食品安全委員会の評価書どおりの記載ではあるのですが、御指摘いただいたように修正いたします。

○ 穂山部会長 個々にやると書きやすいのですが、総称なので書きにくい部分があります。

先ほど吉成先生から、構造式のところで「+」のチャージを右肩。塩素以外のところも右肩ということですよ。塩化物イオン。

○ 事務局 Nに付いている「+」が、モノ体とビス体の右側で左付きになってしまっていますので、そちらを修正いたします。

○ 穂山部会長 右肩に置くということですね。

○ 事務局 はい。

○ 穂山部会長 よろしいですか。佐々木先生いかがですか。

○ 佐々木委員 特にないです。

○ 穂山部会長 用途はこのような形でよろしいですか。

○ 佐々木委員 用途はこれでよろしいと思います。

○ 穂山部会長 それでは、次に行きまして適用の範囲及び使用方法。これは2ページ目ですが、佐々木先生いかがでしょうか。

○ 佐々木委員 結構だと思います。

○ 穂山部会長 豚、鶏だけ休薬期間を2日ということですね。それでよろしいですか。

○ 佐々木委員 はい。

○ 穂山部会長 それでは、体内動態ですが、これは代謝物はないようなのですが、代謝物、体内動態、その他に関してコメントありますでしょうか。

折戸先生、吉成先生から何かコメントありましたでしょうか。

○ 事務局 特にございませんでした。

○ 穂山部会長 それでは、安全性のところ、6ページ以降ですが、まずは食品安全委員会の毒性の概要について、魏先生から御説明をよろしくお願いします。

○ 魏委員 食品安全委員会の評価によりますと、本剤の遺伝毒性試験につきましては、*in vitro*試験として細菌を用いた復帰突然変異試験及びDNA修復試験、チャイニーズハムスター胚由来繊維芽細胞を用いた染色体異常試験が行われ、いずれも陰性の結果でした。

また、*in vivo*試験の報告は得られませんでした。化学構造からDNA反応性を要することは考えがたいこと、本剤の作用機序が膜タンパクの変性であることと、類似化合物であるベンザルコニウム塩化物などの第四級アンモニウム化合物が、医療現場において長期にわたり消毒剤として使用されていることを考慮して、*in vivo*での遺伝毒性の懸念は低く、生体にとって特段問題となる遺伝毒性は示さないと判断されました。

各種毒性試験結果から、投与による主な影響は下痢、軟便、体重増加抑制及び摂餌量減

少でした。

本剤の評価に用いたデータは限定的なものであり、慢性毒性試験及び生殖発生毒性試験の評価が十分でなく、*in vivo*遺伝毒性試験が実施されていますが、類似化合物の第四級アンモニウム化合物の海外における評価や臨床現場における長期の使用実績を考慮して、追加の安全性係数200を用いてADIを設定しています。

以上です。

○稚山部会長 ありがとうございます。

ただ今の御説明で何か御質問ありますでしょうか。これは消毒剤ということで遺伝毒性では*in vivo*はやられていないですけれども、よく使われる消毒剤ということで遺伝毒性はないということと、毒性試験で十分やられていないということから、安全係数200ということでADIを示しているということです。

何かこの安全性評価の記述でコメントありますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ちょっと戻りまして分析法のところです。3ページ以降ですが、分析法、分析結果に関しまして、井之上先生、永山先生、根本先生、いかがでしょうか。乳はLC-MS/MSでやられていますが、それ以外は分光光度計で定量する方法ですけれども、よろしいでしょうか。

事前に石井先生から何かコメントありましたでしょうか。

○事務局 ございませんでした。

○稚山部会長 それでは、7ページ以降の基準値案、規制対象、暴露評価、国際整合性ですが、何か御意見ありますでしょうか。根本委員、どうぞ。

○根本委員 残留の規制対象にかかわることなのですけれども、教えていただきたいのですが、残留試験ということで乳以外については吸光光度法ということで、現場の検査で果たしてそれでちゃんとした確定ができるのか不安、心配があるのと、乳と乳以外で規制対象、残留の定義が違うということで、できればそういったものもあわせたほうが本当はすっきりするのではないかと思うのですが、その辺、どういうお考えか教えていただきたいと思います。

○事務局 御質問ありがとうございます。事前に根本先生からコメント頂いておりましたように、吸光光度法についてはバリデーションのデータが不足しているといった状況があります。

確かに今後分析していくことについては、規制対象はそろえたほうがいいという御提案もあると思うのですが、本品目は海外においても広く使用されておりますが、基準値は設定されておられません。また、お示ししておりますようにいずれの試験においても残留濃度は定量下限値未満で、消毒剤として適切に使用する限りにおいては、残留物によって健康被害が発生するリスクは低いと考えております。ですので、このような消毒剤については吸光光度法といったような、比較的簡便な方法で確認していくのが適切ではないかと考えております。

吸光光度法でない方法で検査するとなりますと、LC-MS/MSを用いた試験法の開発といったような話になると思うのですが、LC-MS/MSを用いた試験法の開発には費用ですか時間かを要すると認識しておりますので、こういった消毒剤については試験法開発の優先度は高くないのではないかと考えております。従いまして、今回、事務局としましては、規制対象を企業の試験法に基づいて、乳についてはモノ体(C₁₁)～(C₁₃)とビス体(C₁₂)、乳以外についてはTAMCAとしたいと考えております。

○根本委員 分かりました。どうもありがとうございました。

○穂山部会長 よろしいですか。

ほかに御意見等ありますでしょうか。消毒剤で国際的にはどの国も基準を設定されていませんが、一応、ポジティブリストの1項目でありますので規制対象とするということでもあります。その観点で吸光光度計で乳以外は判断するということでもあります。乳に関しては暴露量も多いということで、LC-MS/MSできちんと分析精度よく測るということでもあります。よろしいでしょうか。

暴露評価でTMDI試算で最大ADI比、幼小児59.5%で、これは多分ミルク、牛乳の摂取量が幼小児は多いので、TMDIで高めの値が出ていますが、80%以下ということでもあります。基準値案、国際整合性、よろしいですか。

基準値案も乳以外は1～2、乳は0.1ということではありますが、よろしいですか。

その他、全体を通して何か御意見ありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、最初の構造式のプラスの位置、右肩と先ほど井之上委員からの指摘で化学名のC9-C15のところの9と15は下付きで、モノ体のところのpと*の間にスペースを置くというところで、修正はよろしいですか。修正を井之上委員に御確認いただいて、その御確認をもって本報告案を部会の報告とさせていただきますと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○穂山部会長 ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

それでは、次の飼料添加物グアニジノ酢酸の審議に入りたいと思います。事務局から資料の説明をお願いいたします。

○事務局 資料3-1を御覧ください。3剤目、飼料添加物のグアニジノ酢酸です。

本剤につきましては、飼料安全法に基づく新規の指定に伴って農林水産大臣から意見聴取があったことを受け、審議を行っていただくもので、今回が初回の審議となります。

概要です。品目名はグアニジノ酢酸です。

用途としては、飼料の栄養成分その他の有効成分の補給となっております。

グアニジノ酢酸は、クレアチンの前駆体ということで、ヒトを含めて動物の生体内で合成される生体内物質であります。国内では現状では動物用医薬品や飼料添加物としての承認はされておきませんが、海外では豚や鶏の飼料として広く使われているものです。

化学名及びCAS番号、構造式、物性等は記載のとおりです。

適用方法及び用量ですが、今後、指定を予定している用量はブロイラー用の飼料につい

て、グアニジノ酢酸として0.06%の量を混じるという使用方法が申請されています。

2ページ目に行きまして食品健康影響評価です。食品安全委員会の評価によりますと、そもそもグアニジノ酢酸及び代謝物であるクレアチン等は、食用動物の生体内物質であるということで、日常的に摂取されているものです。また、残留試験におきましても対照群と比較して増加が見られなかったことから、食品安全委員会の評価としては、飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、ADIを特定する必要はないと判断しております。

実際の残留試験の結果ですけれども、食品安全委員会の評価書を御覧いただきたいと思っております。お手数ですが、資料3-2の食品安全委員会における評価結果をお開きいただければと思います。

19ページを御覧ください。ページの上部にあります表13が豚における残留試験の結果となっております。こちらに記載されておりますとおり、ここでは血漿、肝臓、腎臓、筋肉というふうに試験されておりますけれども、投与量が1,200 ppmぐらいまでの範囲においては、特に組織中のグアニジノ酢酸やその代謝物であるクレアチン等の濃度に有意な差が見られないというような評価になっております。

また、20ページの表15に鶏での残留試験の結果が記載されております。こちらも肝臓や胸部筋肉において、グアニジノ酢酸の増加は見られていません。なお、ここで600 ppmというのが今回、日本国内で新たに指定される予定の量となっております。こういった試験結果を踏まえまして食品安全委員会は、ADIを特定する必要はないという評価をしております。

また資料3-1の部会報告書案本体に戻っていただきまして、2ページ目中ほどの3ポツ、諸外国における状況です。JECFAにおける毒性評価はなされておらず、国際基準も設定されておられません。米国等5か国について調査した結果、いずれの国及び地域においても基準値は設定されておられません。

これらの状況を踏まえまして、こういった安全性の懸念が低く、基準値を設定して規制する必要がないと考えられるものについては、これまでも残留基準を設定しないまたは対象外物質へ指定するというをしております。本物質につきましては、食品安全委員会の評価結果を踏まえ、残留基準を設定しないということ結論としたいと考えております。

御審議をよろしくお願いいたします。

○ 穂山部会長 ありがとうございます。

これは飼料添加物としての新規の審議ですね。

それでは、順を追って審議したいと思います。まずは1ページ目の化学名、化学構造、用途その他に関しまして、井之上先生、佐々木先生、いかがでしょうか。

○ 佐々木委員 結構だと思います。

○ 穂山部会長 事前に折戸先生、吉成先生から何かありましたでしょうか。

○ 事務局 特に伺っておりません。

○ 穂山部会長 適用方法ですが、1ページ目に書いてありますが、佐々木先生いかがでしょ

うか。

○佐々木委員 結構だと思います。

○穂山部会長 ブロイラーだけということですね。

それでは、体内動態は代謝物なのですが、特にはないですが、折戸先生、吉成先生から何かありましたでしょうか。

○事務局 特にコメントは頂いておりません。

○穂山部会長 それでは、安全性のところですが、魏先生から食品安全委員会の概要の御説明をお願いします。

○魏委員 グアニジノ酢酸は、ヒト及び動物の生体内物質であり、体内でクレアチン、クレアチニンへと代謝される物質であります。

食品安全委員会の評価によりますと、グアニジノ酢酸に対する遺伝毒性試験につきましては、*in vivo*の試験は実施されておきませんが、*in vitro*試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験が実施されており、全て陰性であり、生体にとって特段問題となる遺伝毒性はないと考えられました。

また、慢性毒性及び発がん性試験は実施されておきませんが、生殖毒性試験につきましては参考資料として鶏及びうずらを用いた試験が実施されており、悪影響は認められませんでした。

亜急性毒性試験の結果から、主要な影響は体重低下、膀胱結石及びコレステロール減少でした。

亜急性毒性試験で得られたNOAELのうち、最小値は雄ラットを用いた90日間亜急性毒性試験で得られた血漿中コレステロールの減少に基づく66 mg/kg 体重/dayでした。

グアニジノ酢酸及び代謝物であるクレアチン等は、食用動物の生体内物質であることから、ヒトは食品を通じて日常的に摂取しています。豚及び鶏の残留試験においては、グアニジノ酢酸を飼料添加物として通常使用する添加濃度では筋肉中の本剤の濃度、代謝物に対して比較して増加しておらず、鶏においては代謝物であるクレアチン濃度は増加する傾向は見られましたが、その濃度は食用動物で報告されている筋肉中濃度とあまり異なりませんでした。

以上から、現在得られている試験から総合的に検討した結果、飼料添加物として適切に使用される限りにおいて、ADIを特定する必要はないと判断されました。

以上です。

○穂山部会長 ありがとうございます。

ただ今の御説明で御質問ありますでしょうか。よろしいですか。

今回も*in vitro*の試験は陰性ですが、*vivo*はやっていない。だけれども、特段遺伝毒性はないだろうということと、毒性試験も限られていますけれども、NOAELを出しているデータはありますが、食用等に日常的に摂取していることからADIを特定する必要はない。

こういった物質に関しては、通常、対象外にするか、基準値を設定しないかどちらかなのですけれども、今回は先ほどのデータから、添加しても組織中の筋肉中の濃度とあまり大差はないということなので、対象外物質にしないで基準値設定しないほうにするということになります。よろしいですか。

安全性の記述に関してはよろしいですか。

○魏委員 はい。

○穂山部会長 それでは、基準値案と国際整合性のところですが、よろしいですか。どこの国も基準値は設定されておられませんし、食品安全委員会の評価を踏まえて残留試験を設定しないという結果ですが、よろしいですか。根本委員、どうぞ。

○根本委員 取扱いについて教えていただきたいのですけれども、これまで例えば基準値を削除された農薬等については、品目のリストから削除されるのだと思うのですが、それが万一、農薬等として使用された場合には、一律基準で規制するということになると思うのですが、このグアニジノ酢酸の場合も基準値を設定しないという場合には、そういった品目リストから削除されるものなのでしょうか。場合によってはそういったものだとすると、外から見ると一律基準で規制するのか、どうやって規制するのかというのが分からないのかなと思うのです。だからその取扱いをどこかにはっきり書いておいたほうが混乱がなく、いいのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

○事務局 ありがとうございます。取扱いにつきましてはポジティブリスト制度の基で、基本的には基準値のないものは一律基準。ただし、もともと食品に天然に含まれる物質については、天然に含まれる量を超えないという規制がかかります。

今回のグアニジノ酢酸につきましては、畜産物中に普通に含まれているものですので、基本的には通常、畜産物に含まれている量を超えないというような規制が形式上、かかってくることとなります。この取扱いについては、もちろん取り締まる側である自治体等は御存じだと思いますが、明確にするという観点であれば例えば施行通知に記載して、広く知らしめるといったようなことも検討したいと思います。

○根本委員 分かりました。どうもありがとうございました。

○穂山部会長 これは今後、通知で対応していただくということでよろしいですか。

○黒羽室長 補足なのですが、通常、基準値を設定する場合は通知をするのですが、今回は基準値を設定しないということなので、通常は通知しないということになります。

判断の仕方なのですが、この部会報告書につきましては厚生労働省のホームページに部会報告書という一覧がございます、その中にこの部会報告書は掲載されることとなります。この報告書を見ていただければ、天然に含有するものであり、さらに基準値を設定しないということで、自然に含まれる量は超えてはいけないということが確認できると思いますので、ホームページで示していきたいと思っています。

○根本委員 今の御説明ですと、要するに一般規則8が適用されるものであるということが、そこで読み取れるのですか。

○黒羽室長　そうです。今までも基準値を設定しないものについてはホームページで掲載していますので、そのホームページの中の部会の報告書を見ていけば、判断できると考えています。

○根本委員　判断できるというのは、明文化はしない。それは読む人が適宜判断してくださいということなのですか。一律基準で規制するのか、一般規則8で規制するのかということについては、それは特に厚労省側からは明示せずに、見た側が判断してくださいという。

○黒羽室長　今までも同じような方法で示しておりますので、報告書の中にどういうものかというのは書いてございますので、そこで判断していただくことになります。

○根本委員　今まではそうかもしれないのですが、分かりにくくないかなと思うのですが、これは基準値は設定されていないけれども、どういう取扱いになるのかというのは今後は示していただいたほうが明確になっていいのではないかと思うのですが、今後もしないということ。

○黒羽室長　そういう御要望が例えば自治体とか検疫所からあれば、検討したいと思いません。

○穂山部会長　少なくともポジティブリストから外れるということですよ。

○黒羽室長　基準値の設定は行いませんので。

○穂山部会長　平成18年のときのポジティブリストから外すということですか。

○黒羽室長　これは新規のもので、もともと暫定基準は設定されておられません。

○穂山部会長　これは新規ですね。済みません、どうもありがとうございます。

よろしいですか。

その他、全体を通して何か御意見ありませんでしょうか。よろしいですか。それでは、この修正はなしでよろしいですか。修正なしで本部会報告案をもちまして、当部会の報告とさせていただきますと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○穂山部会長　では、そのようにさせていただきます。ありがとうございます。

それでは、次の審議に入りたいと思います。次は飼料添加物ブチルヒドロキシアニソールの審議に入ります。事務局から資料の説明をお願いします。

○事務局　それでは、飼料添加物のブチルヒドロキシアニソールにつきまして、事務局から御説明いたします。

資料4-1を御覧ください。暫定基準の見直しについて審議するもので、初回の部会となります。

まずは概要です。品質の低下の防止をする抗酸化剤として使用され、国内では飼料添加物として指定されています。また、ブチルヒドロキシアニソールは飼料添加物としてだけでなく、食品添加物にも指定されています。

(3)の化学名、CAS番号は記載のとおりです。

次のページに行きまして構造式及び物性です。ブチルヒドロキシアニソールは分子量は

同一ですけれども、主に左側の3-BHAが85%からなりまして、残りは右側の2-BHAが10%ほどからなる2種の異性体の混合物です。

(5) 適用方法及び用量です。日本でもEUでもエトキシキン、ジブチルヒドロキシトルエン、それから、このブチルヒドロキシアニソールの3剤が飼料添加物に指定されておりまして、EUでも日本でも飼料添加物として3種を使うことができます。単独でも複数でも使うことができますが、合計量としては最大で150 mg/kg以下で使用しなければいけないという規制があります。休薬期間はありますが、ノルウェーのさけの場合には14日間断餌してから出荷しています。

3ページに行きまして、対象動物における残留試験です。まず分析の概要ですけれども、国内でも海外でも分析対象物質は同じでブチルヒドロキシアニソールとしています。分析法は、国内ではGC-MSもしくはHPLC-ECD等で定量されています。海外ではHPLCで定量されています。

残留試験結果を見てください。豚と鶏と魚とも国内のデータがありまして、それらの結果を基にしまして基準値が設定されています。

まず4ページは豚の残留濃度で、5ページは鶏での残留試験の結果です。豚も鶏の場合も投与終了後2日には残留はほぼ見られなくなっているのが分かると思います。

6ページに行きまして表3の鶏卵での残留結果ですが、卵白では残留が認められませんが、卵黄では残留が見られる傾向があります。

表4は魚の場合ですが、筋肉には残留が認められませんが、内臓にはやや残る傾向がありました。どの動物においてもブチルヒドロキシアニソールは胃腸系で急速に吸収されまして代謝され、尿や排泄物に排出されることが明らかになっております。

7ページに行きまして「3. ADIの評価」です。犬での混餌による慢性毒性試験を基にしたNOAELから安全係数100をとりまして、食品安全委員会ではADIは0.5 mg/kg 体重/dayと評価しています。遺伝毒性につきましての検討からは、特段問題となる遺伝毒性はないと考えられていますし、発がん性につきましては前胃を持つげっ歯類に特定されておりまして、ヒトとは関連がないと判断されています。

「4. 諸外国における状況」です。JECFAの毒性試験でADIの評価はされておりまして、日本と同じADI値が設定されています。国際基準値の設定はされていません。海外の主要国におきましては、ブチルヒドロキシアニソールの基準値を設定している国はありません。

8ページに行きまして(2) 基準値案です。主な代謝物等はよく検討がされておりまして、未変化体及び代謝物はすぐに排出されて、体内での蓄積はほとんど見られないことが報告されていますので、規制対象はブチルヒドロキシアニソールとする案としています。

基準値案については、詳細は後で説明します。

暴露評価につきましては、TMDI試算によりまして幼小児でも0.3%となっておりまして、まず問題は生じないと考えられる結果となっています。計算のほうは後でお示しします。

基準値案は9ページの別紙1のとおりです。

委員の先生に事前にお知らせしましたように、豚や鶏では子豚や若鳥も出荷する可能性がありますので、子豚や若鳥の場合に残留している結果を考慮しまして、基準値設定を行っております。ただ、鶏卵につきましては、これまでの暫定基準では卵白中に0.02 ppmという基準値になっていましたが、卵白よりも卵黄に残留していますので、9ページの下※に記述しましたように、Mサイズ卵で推定残留濃度を計算しました。基準値に変更があるように見えますが、今回の0.06 ppmへの変更というのは卵白の設定ではなくて、鶏卵全体での設定にしたというわけです。

魚類につきましては、佐野先生から0.5 ppmを維持する理由について御質問を頂いております。魚類の残留結果はそれぞれの目での結果がなく、また、休薬期間がないので本来は0日のデータを用いるべきところを、投与後1日のデータしかないのですが、複数の魚類での2例以上、計6例の結果があるということのを考慮しまして、残留上限値が0.27でありますことから、0.5 ppmに設定しています。

次に10ページの暴露評価につきましては先に、結論を示しましたけれども、別紙2の計算結果になっております。

最後に12ページの答申案になります。ブチルヒドロキシアニソールは食品添加物としても使用されていることから、食品衛生法違反の判断には使用履歴について確認するという記載をしました。

事務局からの説明は以上です。御審議のほどよろしく申し上げます。

○穂山部会長 ありがとうございます。

こちらもポジティブリスト後の初回ということですか。

○事務局 はい、そうです。

○穂山部会長 それでは、順を追って審議をお願いしたいと思います。

まず1ページ目で化学名、化学構造、用途その他に関しまして、井之上先生、佐々木先生、御意見ありますか。

○佐々木委員 結構だと思います。

○穂山部会長 井之上先生、いかがですか。用途はよろしいですね。広く食品添加物も使われているということですね。

折戸先生、吉成先生から何かコメントありましたでしょうか。

○事務局 吉成先生からはコメントはありませんでした。

折戸先生からはADIの評価においてコメントがありました。投与の方法について混餌についてなのですが、食品安全委員会とJECFAの記載が異なっているので確認ができないというコメントがありまして、原著を当たりまして折戸先生も混餌でよいと承認してくださっています。

以上です。

○穂山部会長 ありがとうございます。

構造式で3-BHAと2-BHAの組成なのですが、これは添加物も同じという理解でいい

のですか。

○事務局 普通に入手できるものはそうだと理解しています。

○穂山部会長 添加物も同じという理解でよろしいですか。

○事務局 はい、そう考えています。

○穂山部会長 それでは、2ページで適用の範囲ですけれども、佐々木先生、いかがでしょうか。

○佐々木委員 結構だと思います。

○穂山部会長 これも休薬期間なしですね。さけは14日間。よろしいですかね。

次、体内動態、代謝物ですけれども、これは御意見ありますか。折戸先生、吉成先生から何か御意見はこの件に関してはなかったですか。

○事務局 お二人の先生からはありません。

○穂山部会長 よろしいですか。

それでは、安全性のところですが、7ページ目です。食品安全委員会の評価の概要を魏先生から御説明お願いいたします。

○魏委員 食品安全委員会の評価によりますと、ブチルヒドロキシアニソール、以下、BHAと言いますが、及びその代謝物に対する遺伝毒性試験につきましては、*in vitro*試験として細菌を用いた復帰突然変異試験並びにハムスターとラット培養細胞及び細菌を用いた遺伝子突然変異試験が行われました。

また、*in vivo*試験としてはラット骨髄細胞を用いた染色体異常試験、マウス前胃上皮を用いた不定期DNA合成試験、DNA損傷試験及びDNA付加体形成試験、ラットを用いた優性致死試験及びDNA付加体形成試験並びにマウスを用いたDNA損傷試験などが行われました。その結果、BHAにつきましては*in vitro*の遺伝子突然変異試験において1試験だけ陽性でしたが、その他の突然変異試験は陰性でした。また、*in vivo*の染色体異常試験及び優性致死試験は陰性でした。*in vitro*のDNA損傷試験では陰性でしたが、*in vivo*のDNA損傷試験は陽性でした。その代謝物TBHQにつきましては、*in vitro*の突然変異試験を調べた試験は1試験を除いて陰性でしたが、*in vitro*及び*in vivo*の染色体異常試験及び小核試験は陽性でした。また、DNA損傷試験は*in vitro*は陽性でしたが、*in vivo*では陰性でした。さらにBHA及び代謝物について、経口投与によるラットを用いたDNA付加体形成試験が行われ、陰性の結果でした。BHA及びその代謝物は遺伝子突然変異誘発性はないが、染色体異常誘発性は有すると考えられましたが、これは代謝物として生成されるキノン化合物によって活性酸素種が生じたことによる間接的な影響によるものであると考えられましたため、BHA及び代謝物は生体にとって特段問題となる遺伝毒性を示さないと考えられました。

また、発がん性試験においてBHAを投与したげっ歯類の前胃に発がん性が認められましたが、前胃以外の器官に発がん性は認められず、前胃を持たない犬、豚及びさるには発がん性が認められませんでした。

これらのことから、発がん性はげっ歯類に特異的なもので、ヒトとの関連性はないと考

えられました。

以上のことから、BHAのADIを設定することは可能であると判断されました。

各種毒性試験の結果から、主な影響は慢性間質性腎炎、体重増加抑制及び肝細胞変性でした。

また、ラットを用いた発生毒性試験の高用量群では、児動物に対する毒性が認められましたが、催奇形性は認められませんでした。

以上です。

○穂山部会長 ありがとうございます。

ただ今の御説明で御質問ありますでしょうか。vitroで親化合物では陰性でしたが、vivoは陽性だということですね。だけれども、代謝物TBHQはvitroで陽性でvivoで陰性ということですね。この解釈としてはTBHQはキノン化合物なので、活性酸素種によって間接的によるものだという判断で遺伝毒性は示せないという理解ということですね。

○魏委員 はい。

○穂山部会長 また、動物試験でラットで前胃に発がん性が見られたけれども、犬、豚、さるには発がん性は認められないから、ヒトでも関連はないのではないかとということですね。よろしいですか。

安全性の記述で何か御意見ありますでしょうか。魏先生、よろしいですか。

先ほど折戸先生からのコメントでADIの投与方法は混餌ということで、よろしいですか。

それでは、戻りまして3ページ目ですけれども、分析方法、分析結果に関しまして、井之上先生、永山先生、根本先生、いかがでしょうか。

○永山委員 非常に細かいところで恐縮なのですが、国内の分析法の概要の下から3行目「にじます、こい及び」というのが方法として別法になるので、その前に1文字分あけるといいと思うのですが。

○事務局 分かりました。そのようにいたします。

○穂山部会長 ありがとうございます。

ほかにありますでしょうか。井之上委員。

○井之上委員 ちょっとお伺いしたいのですけれども、今回の分析法というのは3-BHAと2-BHA両方を分析対象としているのですか、それともどちらかという形ですか。

○事務局 論文を見ても実際に残留試験を見ても、その辺は何も触れていないことから、両方一緒に測定されていると理解しました。両方ともガスクロで見る限りだと分子量は同じですし、はっきり確認できなかったのですけれども、そう考えました。

○穂山部会長 これはおそらく液クロで測っているのですかね。魚のほうでは高速液体クロマトグラフで測っていますね。これは分かれているという理解でいいのですか。

○井之上委員 分けられると思うのですけれども、両方測っているということです。

○事務局 そう理解したのですけれども、ピークを区別しているようには思えませんでした。

○穂山部会長 よろしいですか。規制対象としては両方ということでもいいですね。

○事務局 はい、そうです。

○穂山部会長 御意見よろしいですか。

石井先生から何かコメントはありましたか。

○事務局 石井先生からはございません。

○穂山部会長 それでは、8ページ目の基準値案、規制対象、暴露評価、国際整合性ですが、何か御意見、コメントありますでしょうか。代謝物TBHQ等は代謝されますが、速やかに抱合体等で排泄されるから規制対象はBHAのみということです。暴露評価でも最大ADIもTMDI試算で幼小児ADI比0.3%でかなり暴露量は低いということでもあります。

先ほど御説明がありましたように、鶏卵で卵黄で残留があるのですが、現行では卵白としていましたが、卵黄で残留するので卵全体で0.06とするという案がありますが、よろしいですか。

○事務局 はい、そうです。

○穂山部会長 あとは魚介類ににじます、こい、あゆの結果から0.5と定めていますけれども、よろしいですか。

その他、全体を通して何か御意見ありますでしょうか。根本委員、どうぞ。

○根本委員 細かくて誤字の修正なのですがすけれども、3ページの海外の分析対象物質で「ブチルヒドロキシルアニソール」になっていて「ル」が要らないのではないかと。

○事務局 訂正致します。どうもありがとうございます。

○穂山部会長 ほかにありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、修正点としては先ほど根本委員からのお話の3ページ目の海外のところのブチルヒドロキシルアニソールの「ル」を除くということと、その上の「にじます、こい」の前に1マスあけるということですね。よろしいですか。

ほかにありますか。よろしいですか。一応、根本委員と永山委員に御確認いただいて、その結果をもって本部会の報告とさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○穂山部会長 では、そのようにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

それでは、次の審議に行きたいと思います。次は農薬イソピラザムの審議に入りたいと思います。事務局から資料の説明をお願いします。

○事務局 5剤目、イソピラザムでございます。

資料5-1を御覧ください。今回、適用拡大申請に伴う基準値設定について御審議いただくもので、今回が3回目の審議となります。

ピラゾールカルボキサミド系の殺菌剤でございます。化学名、CAS番号、2ページ目に行きまして構造式、物性については資料に記載のとおりでございます。syn体とanti体の混合物となっております。

「2. 適用の範囲及び使用方法」です。四角囲いしました作物名が今回、適用拡大申請がなされたものを示しております。3ページ目のおうとうが相当いたします。

4ページ目、海外での使用方法を表でお示ししています。

その下「3. 作物残留試験」です。分析対象物質はイソピラザム、代謝物Fs及びその抱合体、代謝物Fa及びその抱合体となっております。

5ページ目に分析法の概要を記載しております。

6ページ、作物残留試験結果は別紙1-1から1-3に記載しております。後ほどお示しいたします。

「4. 畜産物における推定残留濃度」です。分析対象物質はイソピラザム、水酸化カリウムで化合物Wに加水分解される代謝物となっております。分析法の概要は資料に記載のとおりでございます。

家畜残留試験、乳牛における残留試験が実施されております。この記載は前回から特に変更はございません。乳牛の残留試験結果に関連して、JMPRで飼料由来負荷の値の見直しが2017年に行われ、MDB、STMR dietary burdenは資料に記載した値と評価されております。

8ページ、産卵鶏につきましては残留試験は実施されておりますが、放射性標識イソピラザムを用いた代謝試験が実施されております。鶏につきましても牛と同様にMDB、STMR dietary burdenの見直しが行われております。

推定残留濃度です。乳牛及び肉牛につきまして推定残留濃度を表でお示ししております。鶏につきましては、JMPRは鶏のMDBが代謝試験の投与量の11 ppmに比べて明らかに低いことから、鶏の卵、肉、食用部位及び脂肪の最大残留濃度を、定量限界の0.01 mg/kgと評価しております。

「5. ADI及びARfDの評価」でございます。前回から特に変更はございません。ADIはラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量より0.055 mg/kg 体重/day、ARfDはラットの急性神経毒性試験の無毒性量より0.3 mg/kg 体重と評価されております。

9ページ「6. 諸外国における状況」でございます。JMPRにおける毒性評価が行われ、国際基準が設定されております。主要5か国において基準値が設定されております。

「7. 基準値案」です。残留の規制対象は前回から変更なく、イソピラザム (*syn*体) 及びイソピラザム (*anti*体) とする案としております。

規制対象の設定理由につきましても、前回より特段の変更はございません。

10ページ、食品安全委員会は農産物、畜産物中の暴露評価対象物質としてイソピラザム (親化合物のみ) を設定しており、これらについても前回からの変更はございません。

基準値案は別紙2にまとめております。これは後ほど御説明いたします。

暴露評価です。長期暴露評価はTMDI試算でADI比が最も高い幼小児で54.8%でございました。短期暴露評価では、各食品の短期推定摂取量は急性参照用量を超えておりません。

11ページ、別紙1-1に国内の作物残留試験成績を一覧でお示ししております。網がけしておりますおうとうが今回、提出された試験成績でございます。

12ページ、13ページに別紙1-2、1-3として海外の作残試験の一覧をお示ししております。これは前回からの変更は特にごさいません。

14ページ、基準値案をお示ししております。登録の有無の欄に○印があるものが国内で使用が認められているもの。「申」と記載してあるものが今回、適用拡大申請が行われたものでございまして、おうとうでございます。国内の作残試験成績より基準値を設定しております。

太枠線で囲んだ基準値案のうち、その他の穀類につきましてはEUの基準値の変更に伴い基準値を見直したものの。それ以外につきましては国際基準の変更に伴い、基準値を見直したものとなっております。また、加工食品である小麦ふすま、15ページの表の一番最後に記載しておりますけれども、国際基準が設定されておりますが、加工係数を用いて原材料中の濃度に換算した値が原材料中の基準値案を超えないことから、基準値を設定しないこととしております。

16ページ、別紙3に長期暴露評価結果をお示ししております。

17ページ、18ページに短期暴露評価の結果をお示ししております。

答申案を21ページ、22ページにお示ししております。

事務局からの説明は以上です。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○穂山部会長 ありがとうございます。

今回は3回目です。適用拡大ですね。

それでは、順を追って審議を行いたいと思います。

まず1ページ目の化学名、化学構造、用途その他に関しまして、井之上先生、宮井先生いかがでしょうか。よろしいですか。今回ミトコンドリアの電子伝達系複合体Ⅱでよろしいですね。

今回、構造式が複雑だったのですけれども、このように書いてあります。よろしいですか。

2ページ目の適用の範囲ですが、宮井先生いかがでしょうか。よろしいですか。今回はおうとうですね。

代謝物、体内動態、その他に関しまして何か御意見ありますでしょうか。これも前回議論されていたところだと思いますが、事前に折戸先生、吉成先生から何かコメントありましたでしょうか。

○事務局 特に頂いておりません。

○穂山部会長 9ページの安全性のところに行ってください、まず食品安全委員会の評価の概要を魏先生、よろしくお願ひします。

○魏委員 食品安全委員会の評価によりますと、イソピラザムの遺伝毒性試験につきましては、*in vitro*試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ細胞を用いた遺伝子突然変異試験及びヒトリンパ球を用いた染色体異常試験が実施されました。

また、*in vitro*、*in vivo*試験としてラットを用いたUDS試験、*in vivo*試験としてラット

を用いた小核試験が実施されました。全ての試験で陰性であったことから、遺伝毒性はないと考えられました。

各種毒性試験結果から、イソピラザム投与による影響は主に体重、肝臓に認められました。

ラットの雌で肝細胞腺腫及び子宮内膜がんの発生頻度が増加しましたが、その発生機序は遺伝毒性によるものと考えがたく、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられました。

2世代繁殖試験において、親動物に体重増加抑制の認められた用量で着床数の低下が認められ、ラットの発生毒性試験において、母動物に毒性の認められる用量で骨化遅延及び骨格の変異が認められましたが、奇形は認められませんでした。

また、ウサギの発生毒性試験の高用量群で小眼球症が認められましたが、これはADIと比較して非常に高用量で認められたものです。なお、神経毒性は認められませんでした。

以上です。

○穂山部会長 ありがとうございます。

ただ今の御説明で御質問ありますでしょうか。

ちょっと教えてほしいのですけれども、ラットを用いたUDS試験というのはどういう試験なのでしょう。

○魏委員 アンスケジュールのDNA増殖試験であります。

○穂山部会長 vitroでもvivoでもあるということですか。

○魏委員 両方できると思います。

○穂山部会長 よろしいですか。これは前回と変わっていないということですね。

○事務局 変わっておりません。

○穂山部会長 それでは、記述はよろしいですか。

戻りまして分析法、分析結果に関しまして、井之上先生、永山先生、根本先生、いかがでしょうか。前回と変わっていないと思いますけれども、よろしいですか。

それでは、10ページ目の基準値案、規制対象、暴露評価、国際整合性ですが、御意見、御質問ありますでしょうか。今回、おうとうが入ったということで暴露評価はちょっと変わっていますかね。あとJMPRの一部評価が変わっているのですよね。MDB、STMR dietary burdenで評価されているところが変わっていますが、よろしいですか。暴露評価でTMDI試算で最大幼小児54.8%であります。短期暴露評価でも特にはないですか。大丈夫ですか。短期暴露評価も特に超えていないということですが、よろしいですか。

その他、全体を通して何か御意見ありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、訂正もないようなので、本報告案をもちまして部会報告案とさせていただきますと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○穂山部会長 ありがとうございます。そのようにさせていただきますと思います。

では、次の審議に移りたいと思います。農薬エトフェンプロックスの審議に入りたいと思います。事務局から資料の説明をお願いします。

○事務局 6剤目のエトフェンプロックスでございます。

資料6-1を御覧ください。本剤は、適用拡大申請に伴う残留基準の設定依頼がなされたことに伴い、御審議いただくものでございまして、7回目の審議となります。前回の審議は約1年前の平成29年10月となります。

エトフェンプロックスは、ピレスロイド系の殺虫剤です。神経軸索におけるナトリウムチャンネルの働きを阻害することにより、殺虫活性を示すと考えられております。

化学名や構造式等については、記載のとおりでございます。

続いて、2ページ目以降に適用の範囲及び使用方法を記載しております。今回、申請がなされた作物、食用ぎくの使用方法を6ページの中ほどに追記しております。

22ページ「3. 作物残留試験」についてですが、分析対象物質は国内においてはエトフェンプロックス及び代謝物IV、海外においてはエトフェンプロックスでございます。分析方法は記載のとおりでございます。分析の概要につきまして永山先生に御指摘等いただいた内容を反映しております。作物残留試験結果につきましては、後ほど御説明いたします。

24ページ「4. 魚介類における推定残留濃度」についてですが、前回から変更はなく、0.77 mg/kgを算出しております。

25ページ「5. 畜産物における推定残留濃度」について、乳牛における残留試験、産卵鶏における残留試験及び代謝試験が実施されておりました。結果は記載のとおりでございます。畜産物の基準値案は、前回からの変更はございません。

28ページ「6. ADI及びARfDの評価」について、ADI及びARfDともに前回からの変更はございません。ADIはマウスの発がん性試験の無毒性量から安全係数100で除しまして0.031 mg/kg 体重/dayと評価されております。ARfDはウサギの発生毒性試験の無毒性量から安全係数100で除しまして1 mg/kg 体重と評価されております。

続きまして「7. 諸外国における状況」についてですが、JMPRにおける毒性評価が行われており、国際基準も設定されております。また、主要5か国においては米国及びEUに基準値が設定されております。

これらを踏まえまして「8. 基準値案」でございますが、残留の規制対象は前回同様、エトフェンプロックスとしております。

国内の作物残留試験において代謝物IVの分析が行われておりますが、その大部分において代謝物IVの残留濃度は、定量限界未満または親化合物と比較して極めて低い残留濃度であることから、残留の規制対象には代謝物IVを含めないこととしております。

基準値案につきましては、後ほど御説明いたします。

30ページ(3) 暴露評価についてです。長期暴露評価につきましては、EDI試算により一番高い幼児で53.7%のADI比となっております。短期暴露評価につきましては、いずれの食品においてもARfDを超過したものはございません。

31～39ページ、別紙1-1に国内における作物残留試験結果を、別紙1-2に海外における作物残留試験結果を記載しております。

続きまして、40～42ページに具体的な基準値案を記載しております。

40ページ、今回申請がございましたその他のきく科野菜について、登録有無の欄に「申」という文字を記載しております。提出されました食用ぎくの作物残留試験成績から導いた基準値を参照する案としております。

続きまして、43～46ページが暴露評価結果の詳細となります。1点、修正がございました。45ページと46ページの短期暴露評価の結果におきまして、真ん中より下ほどのオレンジ果汁の評価に用いた数値が2.8となっておりますが、2.3の誤りとなりますので修正させていただきます。

最後に49～51ページが答申案となります。

事務局からの説明は以上です。御審議のほどよろしくお願いいたします。

○穂山部会長 ありがとうございます。

今回は適用拡大で7回目で、前はちょうど1年前。多分、記憶にあるところだと思いますが、順を追って審議したいと思います。

まず1ページ目の化学名、化学構造、用途その他に関しまして、井之上先生、宮井先生いかがでしょうか。

○宮井委員 よろしいと思います。

○穂山部会長 これは神経軸索のナトリウムチャネルの阻害ということでよろしいですね。

事前に吉成先生から化学名、化学構造で何かコメントはありましたでしょうか。

○事務局 特にございませんでした。

○穂山部会長 それでは、次は2ページ目の適用の範囲及び使用方法に関しまして、宮井先生いかがでしょうか。よろしいですか。今回は6ページ目の食用ぎくですね。

それでは、体内動態、代謝物その他に関しまして、これも1年前の審議で変わってはいないと思いますけれども、何か御意見ありますでしょうか。事前に折戸先生、吉成先生から、この件に関して何かありましたでしょうか。

○事務局 特にございませんでした。

○穂山部会長 それでは、安全性のところですか。28ページです。いつものように食品安全委員会の評価の概要を魏先生、よろしくお願ひします。

○魏委員 食品安全委員会の評価によりますと、エトフェンプロックスの遺伝毒性試験につきましては、*in vitro*試験として細菌を用いたDNA損傷試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター胚由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター胚由来細胞及び初代培養細胞ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験、ヒト細胞を用いたUDS試験が行われました。*in vivo*試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施されました。全ての試験で陰性であったことから、エトフェンプロックスには遺伝毒性はないと考えられました。

発がん性試験においては、ラットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められましたが、メカニズム試験から肝臓の第2相酵素であるUDPGT活性が誘導され、その結果、血中T4が減少し、TSHの増加したことに起因する可能性が示唆されており、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、閾値を設定することは可能と考えられました。

各種毒性試験の結果から、エトフェンプロックスの投与による影響は主に肝臓、腎臓、甲状腺及び血液に認められました。

なお、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び免疫毒性は認められませんでした。以上です。

○穂山部会長 ありがとうございます。

ただ今の御説明で御質問ありませんでしょうか。in vitro、in vivoで遺伝毒性は全て陰性ですね。発がん性試験でADIを求めていますけれども、認められていないということですね。

記述はいかがでしょうか。これも前回と同じですが、よろしいですか。

それでは、ちょっと戻りまして22ページ目、分析法、分析結果に関しまして井之上先生、永山先生、根本先生、いかがでしょうか。これも前回とほぼ変わっていないように思いますが、よろしいですか。

石井先生から何かコメントはありませんでしょうか。

○事務局 特にございませんでした。

○穂山部会長 それでは、先ほどの基準値案、規制対象、暴露評価、国際整合性のところですが、よろしいでしょうか。二村委員、どうぞ。

○二村委員 教えていただきたいのですけれども、基準値案のところではその他のきく科野菜と書いてありますので、レタスしかないのです、その他のきく科野菜ということになるかなと思うのですが、普通にきく科の野菜というふうに考えるとしゅんぎくとかも入ってくるのですけれども、その場合、これも対象になるのか、それともこれは普通は使われないものなので、対象外なのかということを確認したいと思いました。

○穂山部会長 事務局お願いします。

○黒羽室長 ちょっと先に進みまして49ページ目の答申案の注5「その他のきく科野菜」とはと書いてあるところを読めば分かるようになってございます。

○二村委員 以外のものであるというふうにしているということですね。分かりました。食用ぎくって特殊なものだと思って、食べる頻度とかも全然違うので、ほかのものと一緒にはできないのかなと思っていましたので、こちらで書いていただければ大丈夫だと思います。

○穂山部会長 ありがとうございます。

ほかに御意見、御質問ありますでしょうか。今回食用ぎくだけなので、前とあまり変わってはいませんが、基準値も変更は食用ぎくだけです。暴露評価も前回とあまり変わっていないところですよ。

その他、全体を通して何か御意見ありませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、訂正はなしですかね。

○事務局 別紙4のところで1点だけ修正いたします。

○穂山部会長 先ほどオレンジの暴露評価の46ページでしたっけ。

○事務局 45と46ページのオレンジ果汁のところですか。ここを2.8から2.3です。

○穂山部会長 下がるのですね。2.3に変更ということでもあります。よろしいですか。その修正だけですかね。その修正案をもって本部会の報告とさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○穂山部会長 ありがとうございます。それでは、そのようにさせていただきたいと思えます。

それでは、次の審議に移りたいと思います。次は農薬フェンピロキシメートの審議に入りたいと思います。事務局から資料の説明をお願いします。

○事務局 7剤目のフェンピロキシメートです。

資料7-1を御覧ください。本剤は、適用拡大申請に伴う基準値設定依頼が農林水産省からなされたこと及び関連企業から「国外で使用される農薬等にかかわる残留基準の設定及び改正に関する指針について」に基づく基準値の設定要請がなされたことに伴い、御審議いただくもので、2回目の審議となります。

このフェンピロキシメートですが、フェノキシピラゾール系の殺ダニ剤で、ミトコンドリア電子伝達系複合体Iの阻害により殺ダニ作用を示すと考えられています。

化学名については(3)に記載しておりますが、吉成先生からIUPAC名の最初のButyl (E)のEの部分、そして、その先のphenoxy-1HのHの部分を実体にとの御指摘がありましたので、修正したいと思います。

構造及び物性に関しては、記載のとおりです。

続いて2~5ページに適用の範囲及び国内、海外での使用方法についてそれぞれ記載しております。今回、かぼちゃについてIT申請が、すももに関して拡大申請がなされております。

続きまして6ページ「3. 作物残留試験」についてです。分析対象は、国内においては親化合物フェンピロキシメートと代謝物B及び代謝物M、海外においてはフェンピロキシメートとなっています。分析方法は記載のとおりです。

作物残留試験の結果につきましては、後ほど触れさせていただきたいと思えます。

次に7ページ「4. 畜産物における推定残留濃度」について記載しております。分析対象物質はフェンピロキシメート、代謝物G2、代謝物M-3で、分析方法は8ページに記載されたとおりです。

結果は9ページ表1に乳牛の各組織中における残留濃度を記載しております。この結果に関連して、JMPPRでは乳牛及び肉牛におけるMDBを3.503 ppm、STMR dietary burdenを1.595 ppmと評価しております。これらの結果から算出された畜産物中の推定残留濃度を10ページ、

表2に記載しております。

続きまして「5. ADI及びARfDの評価」についてです。ADIは前回と変わりなく雄ラットの慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量を根拠とし、0.0097 mg/kg 体重/dayと評価されております。一方、ARfDですが、こちらは前部会では記載のなかった部分です。こちら単回投与等の試験結果から、無毒性量1.5 mg/kg 体重/dayを根拠とし、安全係数100が適用され、0.015 mg/kg 体重となっております。

「6. 諸外国における状況」です。JMPRにおける毒性評価が行われ、1995年にADIが、2007年にARfDが設定されております。国際基準はぶどう、きゅうり等に設定されております。主要5か国においては米国、カナダ、EU、欧州において基準値が設定されております。

続きまして「7. 基準値案」です。農産物については、代謝物B及び代謝物Mの分析が行われていますが、これらフェンピロキシメートと比較して十分に低い残留量であることから、規制対象としては前回と同様にフェンピロキシメートのみとしています。また、畜産物については国際基準を案として採用することとしておりますが、JMPRにおいては畜産物における規制対象をフェンピロキシメート、代謝物G2及び代謝物M-3としております。

11ページ(2)の基準値案は別紙2に記載しておりますが、昨日メールにて御連絡させていただいた修正案を含めて、後ほどまた御説明させていただきたいと思っております。

続いて(3)の暴露評価についてです。食品安全委員会においては、代謝物Bを農産物中の暴露評価対象物質としていることを踏まえ、ADIに対する比はフェンピロキシメートとともに代謝物Bも含めて暴露評価しております。畜産物については代謝物G2及び代謝物M-3をフェンピロキシメートの残留濃度に換算し、フェンピロキシメートの和で暴露評価しています。

そして、その長期暴露評価の結果ですが、11ページの表に示すようにEDI試算の結果、一番高い幼児で23.2%のADI比という結果になっています。詳細は次の短期暴露評価とともに、別紙にて最後に御確認いただきたいと思っております。

それでは、別紙に移りたいと思っております。作物残留試験の結果ですが、国内で実施された作物残留試験の結果の一覧については13～15ページの別紙1-1を御参照ください。また、16ページ別紙1-2にはIT申請のあったかぼちゃに対して、ブラジルのきゅうりのデータが提出されています。このブラジルのきゅうりですが、国内で一般に知られているきゅうりとは大きく形態の異なるもので、ブラジルのかぼちゃの基準値の参考となっているというものでしたが、今回は国際基準が設定されたことから、17ページ真ん中辺りの別紙2に記載しましたように、国際基準をかぼちゃの案としています。

それから、なつみかんの果実全体からその他のかんきつ類果実の基準値案に関してですが、先ほども触れましたが、昨日、緊急のメールで修正案の御報告となってしまう、誠に申しわけありませんでした。以前から御相談させていただいた17ページに記載の案を修正し、なつみかん、すだち、かぼすのデータからなつみかんの最大値を参照し、1 ppmの現行維持と修正させていただきたいと考えております。

その他の基準値案につきましては、国内の作残試験あるいは国際基準を参照し、基準値案としています。

19ページ、別紙3には長期暴露評価の結果を示しております。先ほども触れましたが、詳細を御確認ください。

そして20ページの別紙4-1には国民全体の、そして次のページの別紙4-2には幼小児の短期暴露評価の結果を記載しております。幾つかの食品に関して100という数字になっていますが、いずれもこの100を超過したものはございません。

最後に、24、25ページが答申案となっておりますが、今回の基準値設定に関する規制対象の記載に関して修正を加えたもの、また、先ほどのなつみかんの果実全体等の値を修正したものを机上配付資料7-1として配付させていただいております。御確認ください。

事務局からの御説明は以上です。審議のほどよろしくお願いいたします。

○穂山部会長 ありがとうございます。

今回は適用拡大とIT申請で2回目ということです。前は平成26年で4年前です。ちょっと古いのでかなり改正がありますが、順を追って審議したいと思います。

まずは1ページ目の化学名、化学構造、用途、物性その他に関しまして、井之上先生、宮井先生いかがでしょうか。よろしいですか。

これは宮井先生、殺ダニ剤の場合はミトコンドリア電子伝達系複合体Iはこのままでよろしいですか。

○宮井委員 よろしいと思います。

○穂山部会長 構造式、化学名に関して、吉成先生から何かコメントはありましたでしょうか。

○事務局 先ほど申しましたようにEとHをイタリックに。

○穂山部会長 それでは、次、2ページ目の適用の範囲及び使用方法に関しまして、宮井先生いかがでしょうか。

○宮井委員 こちらもよろしいと思います。

○穂山部会長 今回すももとIT申請はかぼちゃですね。ブラジルのかぼちゃです。よろしいですか。

それでは、体内動態、代謝物、その他に関しまして、これは4年前なので最新の情報があるかもしれませんが、何かコメントありますでしょうか。

折戸先生、吉成先生から体内動態、代謝物に関して何か。

○事務局 特にございませぬ。

○穂山部会長 それでは、10ページ目の安全性のところですけども、まずは食品安全委員会の評価の概要について魏先生、よろしくお願ひします。

○魏委員 食品安全委員会の評価によりますと、フェンピロキシメートの遺伝毒性試験につきましては、*in vitro*試験として細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター胚由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、ヒト末梢血リンパ球を用い

た染色体異常試験及びラット初代培養肝細胞用いたUDS試験が行われました。

また、*in vivo*試験としてはマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施されました。全ての試験で陰性であったことから、遺伝毒性はないと考えられました。

各種毒性試験の結果から、フェンピロキシメートの投与による影響は主に体重、摂餌量減少及び下痢などでした。

植物体内運命試験の結果から、代謝物Bは10%TRRを超えて認められ、水中高分解試験の結果から、光照射によるフェンピロキシメート追加によって50%程度まで代謝物Bに変換される可能性があること、代謝物Bの急性経口毒性はフェンピロキシメートと同様であることから、暴露評価対象物質は農産物では親化合物及び代謝物B、畜産物では親化合物のみとしています。

なお、発がん性、生殖能に対する影響、催奇形性及び免疫毒性は認められませんでした。

以上です。

○穂山部会長 ありがとうございます。

ただ今の御説明で御質問ありませんでしょうか。遺伝毒性は全て陰性ですね。あとは懸念するところはないですかね。ADIは前回と変わっていないですね。ARfDが追加になっているところなのですかけれども、魏先生、この記載でよろしいですか。

○魏委員 結構です。

○穂山部会長 吉成先生、折戸先生から安全性の記載で何かありますか。

○事務局 特にございませんでした。

○穂山部会長 それでは、ちょっと戻りまして分析法、分析結果ですが、6ページ以降に戻っていただいて、分析法、分析結果で井之上先生、永山先生、根本先生、いかがでしょうか。

○井之上委員 畜産物に関して規格基準もありますので分析法に関してお伺いしたいのですが、筋肉及び牛乳の場合の分析方法に関しては、フェンピロキシメート、ネイティブの化合物及び代謝物G2を代謝物M-3に変換した後に定量を行うというふうに記載されていると思います。一方、肝臓及び腎臓に関しましてはそのような記載がないので、それぞれを代謝物G2、M-3及びネイティブの化合物をLC-MS/MSで定量したという理解になると思うのですが、これはもし規格基準とか試験法で評価する場合、試料によって最終的な分析対象を変えて評価するという形になるのでしょうか。

○事務局 部会報告の方法に準じて操作するとあるので、規制対象は一緒ですが、今後は統一した定量法になるように開発していくことになるかと思えます。

○穂山部会長 根本委員、これはできる限り統一した方法でやったほうがいいのですよね。

○根本委員 企業の方法として表1にあるようにフェンピロキシメート、代謝物G2の合計量を残留試験で求めてしまっているのですが、この方法としてはG2及びフェンピロキシメートをM-3にして測っている方法であることは確かなのですが、実際の規制する場合に、別に一つ一つ測って、それを合計しても理論的にはいいのかなと思います。残留試験の方法

と合わせても当然いいですし、別々に測って合計するというだけでもそんなに大きなご
はないのではないかと推定なのですが、よく資料を読み込まないと分からないので
すけれども、そういうふうには今のところは思います。

○井之上委員 現状はどちらでもいいということですか。ありがとうございます。

○穂山部会長 よろしいでしょうか。

ほかに分析法のところではよろしいですか。残留試験、石井先生から何かコメントはあ
りましたでしょうか。

○事務局 特にございませぬ。

○穂山部会長 それでは、10ページ以降の基準値案、規制対象、暴露評価、国際整合性の
ところで御意見ありますでしょうか。2007年にARFDが設定されています。規制対象が農産
物と畜産物では違っていますか。農産物はフェンピロキシメートで畜産物はフェンピロキ
シメート、代謝物G2及び代謝物M-3となっています。よろしいですか。

あと長期暴露評価、EDI試算で最大幼小児ADI比23.2%、短期暴露がももで100でちょっ
とぎりぎりですね。幾つかありますか。なしとぶどうですか。

○事務局 国民全体のほうでれんこん、幼小児のほうでぶどう、日本なしです。

○穂山部会長 ぎりぎりを超えていないということですか。

あと基準値がかなり変わっていますが、先ほどIT申請のかぼちゃですかね。ブラジルか
らの要請ですが、ブラジルきゅうりのデータをもって基準値案とする。

○事務局 という要請だったのですけれども、佐藤先生に御意見を伺ったところ、ブラジ
ルのきゅうりは大きく形態は確かに異なって、日本のものとは違うのだけれども、どうい
った性質を持っているのか、成育速度等、情報が全くないので現段階でこれを参考とする
というのはなかなか難しいところなんですということで、先ほど中でも触れましたが、国際基
準が今回新しく設定されて0.06、前回よりも少しだけ大きな値ですけれども、それが設定
されておりますので、今回はこちらは参考資料としてきゅうりのデータは一応、記載して
おりますが、国際基準を参照して0.06にしております。

○穂山部会長 分かりました。

今、画面上で見ているのとみかんからあれですか、その他のかんきつ果実。

○事務局 なつみかんの果実全体からその他のかんきつ類まで、現在の記載では0.7にして
おりますが、参考としたものはなつみかん、すだち、かぼすのみで、この案にしたもの
は平均値をとっていたのですけれども、最大値をとって1.0、現行維持と修正させていただ
きたいと思っております。

○穂山部会長 最大値からのアローワンスをもって1にするということですね。直前の変更
になりましたけれども、よろしいですか。何か御意見、コメントありましたら。

○井之上委員 今のところなのですけれども、これは国際基準の0.6は採用せずということ
ですか。

○事務局 そうです。ばらつきがあるということで、この最大値を参照にした。

○井之上委員 ばらつきがあるから、その最大値ということですか。分かりました。

○穠山部会長 これは国内のデータですか。

○事務局 はい、国内です。

○穠山部会長 よろしいですか。二村委員は特にいいですか。

それでは、全体を通して何かコメントはありませんでしょうか。よろしいですか。

机上配付の修正案の変更と、あと何かありましたっけ。

○事務局 最初の化学名で吉成先生からの御指摘の修正。

○穠山部会長 IUPAC名のEとHのイタリックだけでよろしいですかね。一応、変更案を部会の先生全員にお送りいただいて、御確認していただき、その確認をもって本部会の報告とさせていただきますと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○穠山部会長 ありがとうございます。そのようにしたいと思います。

それでは、最後の農薬マンデストロビンの審議に入りたいと思います。事務局から資料の説明をお願いします。

○事務局 8剤目の農薬マンデストロビンについて御説明いたします。

資料8-1を御覧ください。今回、農薬取締法に基づく適用拡大申請に伴う基準値設定依頼がなされたこと、また、インポートトレランス申請がなされたことに伴い御審議いただくもので、3回目の審議となっております。

「1. 概要」につきまして(2)用途ですが、ストロビルリン系の殺菌剤です。ミトコンドリア内チトクローム系に作用し、電子伝達を阻害することにより細胞の呼吸阻害を引き起こし、殺菌効果を示すと考えられています。

化学名、CAS番号、構造式及び物性については、(3)と(4)に記載しておりますが、ここで1点、修正させていただきたいと思います。マンデストロビンR体のIUPAC名で「N-」の箇所を斜体へ修正させていただきたいと思います。

続きまして3ページ「2. 適用の範囲及び使用方法」ですが、(1)に国内での使用方法、続いて(2)に海外での使用方法を記載しております。

今回、適用拡大申請がなされた品目は、はくさいとしゅんぎくです。使用方法については、3ページの中ほどでそれぞれの作物名に四角囲みをして示しております。また、なたねについてインポートトレランス申請がなされており、4ページの(2)②にカナダにおける使用方法を記載しております。

続いて4ページ「3. 作物残留試験」ですが、(1)分析の概要で、まず国内の分析対象物質は親化合物のマンデストロビンR体、S体、代謝物D、F、Iとそれぞれの代謝物の抱合体を測定しております。

続いて6ページ、海外の分析対象物質は、親化合物と代謝物D、F、Iのほか、代謝物Eを測定しております。

7ページ(2)作物残留試験結果につきましては、後ほど御説明いたします。

次に「4. ADI及びARFDの評価」ですが、(1) ADIは雄イヌの慢性毒性試験の無毒性量19.2 mg/kg 体重/dayを安全係数100で除した0.19 mg/kg 体重/dayです。こちらの値は前回部会から変更はありません。

ARFDは、無毒性量のうち最小値がカットオフ値以上であったことから、設定する必要がないと評価されています。

次に8ページ「5. 諸外国における状況」ですが、国際基準は設定されておられません。主要5か国では記載のとおり、基準値が設定されております。

次に「6. 基準値案」ですが、(1) 残留の規制対象はマンデストロビンR体とS体の和としております。作物残留試験において代謝物D、代謝物E、代謝物F及び代謝物Iの分析が行われているが、いずれも親化合物に比較して低い値であることから、代謝物D、代謝物E、代謝物F及び代謝物Iは、残留の規制対象には含めないこととしております。

なお、食品安全委員会は、食品健康影響評価において農産物中の暴露評価対象物質をマンデストロビン、親化合物のみとしております。

(2) の基準値案につきましては別紙2に記載しておりますので、後ほど御説明いたします。

続いて(3) 暴露評価につきまして、①、長期暴露評価結果はTMDI試算の結果、こちらに記載のとおりとなっております。詳細は14ページ、別紙3に記載しております。

続きまして9ページ、別紙1-1を御覧ください。国内における作物残留試験結果を別紙1-1、海外における結果を別紙1-2と1-3に記載しております。作物残留試験結果ですが、申請があったしゅんぎく、はくさいについて追記した部分は、網かけにして記載しております。海外における結果は、前回部会で審議済みのいちごについては別紙1-2、なたねについては別紙1-3に記載しております。

次に、基準値案ですが、13ページ別紙2を御覧ください。今回、適用拡大申請があった品目につきましては、登録の欄に「申」が記載されております。申請があった品目については、国内の作物残留試験結果から基準値を設定しております。インポートトレランス申請があったなたねについては、米国とカナダで行われた作物残留試験結果から基準値を設定しております。

最後に17ページが答申案となっております。

事務局からの説明は以上となります。御審議のほどよろしく願いいたします。

○ 穂山部会長 ありがとうございます。

今回は適用拡大及びIT申請で3回目ということです。前回は2年前です。

それでは、順を追って審議したいと思います。まずは1ページ目の品目名、用途、化学名、物性その他に関しまして、井之上先生、宮井先生いかがでしょうか。

○ 井之上委員 細かいところなのですが、マンデストロビンのS体のIUPACの構造名、最後のほうで切れてしまっているのか、途中で終わっているのかで修正をお願いします。

○ 穂山部会長 宮井先生、どうぞ。

○宮井委員 電子伝達系の複合体について特に書いていないのですけれども、これはストロビルリン系殺菌剤ということで複合体Ⅲの阻害なので、ほかのものに合わせてここもミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅲを阻害することによるとか、そういう記載にしたほうがよろしいかと思えます。

○穂山部会長 記載案はもう一度、後で事務局と御相談いただいて、電子伝達系複合体Ⅲ、ありがとうございます。

これは何か別名はあるのですか。特にないですか。では、よろしく願います。

あとはよろしいですか。どうぞ。

○井之上委員 もう一つだけなのですけれども、(4)の物性なのですが、水の溶解度に関しましてR体、S体で 2.58×10^{-2} 、 2.91×10^{-2} という形であるのですけれども、今度それのラセミ体だと 1.58×10^{-2} って、光学異性体で物性、水溶性がほぼ同じだと思うのですけれども、こんなにも変わるものなのでしょうか。資料の確認だけ願います。

○穂山部会長 これは原体と考えていいのですよね。確認だけ願います。

○事務局 確認いたします。

○井之上委員 光学異性体だと通常、物性がほぼ同じだと思うのですが、確認だけ願います。

○穂山部会長 ありがとうございます。

ほかによろしいですか。それでは、2ページ目以降の適用の範囲及び使用方法に関しまして、宮井委員いかがでしょうか。よろしいですか。今回はくさい、しゅんぎく、ITでなたねです。

次に、体内動態、代謝物その他に関しまして何か御意見ありませんでしょうか。これは前回とほぼ同じですか。折戸先生、吉成先生から体内動態、代謝物で何か。

○事務局 特に御指摘頂いておりません。

○穂山部会長 それでは、安全性のところに行きまして、7ページ目です。まずは食品安全委員会の評価の概要を魏先生、御説明をよろしく願います。

○魏委員 食品安全委員会の評価によりますと、マンデストロビンの遺伝毒性試験につきましては、*in vitro*試験として細菌を用いた復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター胚由来細胞を用いた染色体異常試験が行われました。また、*in vivo*試験としてマウス骨髄細胞を用いた小核試験が実施されました。全ての試験で陰性であったことから、遺伝毒性はないと考えられました。

各種毒性試験の結果から、マンデストロビンの投与による影響は、主に肝臓及び甲状腺に認められました。なお、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められませんでした。

以上です。

○穂山部会長 ありがとうございます。

ただ今の御説明で御質問はありませんでしょうか。よろしいですか。

これは前回とほぼ同じということでしょうか。

○事務局 はい、変更ないです。

○穂山部会長 ARfDも設定なしということ。

○事務局 はい。

○穂山部会長 魏先生、記述はよろしいですか。

それでは、少し戻りまして分析法のところ。4ページ以降ですが、分析法、分析結果に関しまして、井之上先生、永山先生、根本先生、いかがでしょうか。

○井之上委員 作物残留試験の(1)の分析法の概要のところ、国内の分析対象はR体とS体で分けて記載されていると思うのですが、分析法を見る限りR体とS体を分けて分析しているのかなというところが少し疑問なのですが、一方、海外の分析対象物質ではR体、S体を含めてマンデストロビンという形で記載してしまっていて、多分これは分けずに混合体で分析をしていると思います。

今回、基準値はR体、S体の合計値という形で記載されていると思うのですが、一方、作物残留試験のところを見るとR体とS体を分けて分析結果が出ているのですが、この辺どう理解したらよろしいのでしょうか。

○穂山部会長 根本委員、永山委員で分かりますでしょうか。抄録のほうでその辺の情報は書かれていますか。

○根本委員 分けて測っているのだと思います。

○永山委員 カラムの違いとかいろいろあるので。調べてみないと正確なことはあれですが、分けることはできると思いますので。

○井之上委員 でも残留基準は合算値。

○永山委員 そうです。

○井之上委員 海外のほうでは分けずに分析しているということですか。

○根本委員 分析値は分けて書いていないので合計だと思います。

○井之上委員 ありがとうございます。では、記載の仕方としてはこれでいいと。

○穂山部会長 よろしいですかね。

ほかにありませんでしょうか。よろしいですか。石井先生から事前にコメントはありませんでしょうか。

○事務局 特に頂いておりません。

○穂山部会長 それでは、8ページ目、基準値案、規制対象、暴露評価、国際整合性の部分ですけれども、何か御意見ありませんでしょうか。

先ほどお話がありましたように規制対象はマンデストロビン、R体、S体の和とするということで、ここは前回と変わっていないということですね。それで暴露評価は今回、しゅんぎくとはくさいが加わっていますので、TMDIで33.6、幼小児ADI比最大でよろしいですか。80%以下であります。

基準値案のところ、13ページ目ではくさいとしゅんぎくが申請が上がってきたということですね。もともとはくさい、しゅんぎくはなかったのですね。IT申請ももともとなかったということですね。

○事務局 はい。

○穂山部会長 よろしいですか。

それでは、全体を通して何か御意見等ありませんでしょうか。よろしいですか。

ないようでしたら、まずは最初のページのS体のところのアセトアミドが抜けているのですかね。その修正と、用途のところを宮井先生に御指導いただいて、電子伝達系複合体Ⅲの記載を入れた文章にさせていただくということで、あとは水の溶解度のラセミ体の溶解度がR体、S体と比べて低いのはどういうことかということですね。ちょっと御確認いただいて、あとはよろしいですか。修正部分は。なければ今のところを宮井先生と井之上先生に御確認いただいて、その修正案をもって本部会の報告とさせていただきたいと思いますが、よろしいですか。

(「異議なし」と声あり)

○穂山部会長 ありがとうございます。そのようにさせていただきたいと思います。

それでは、本日の審議事項は全て御議論いただきました。審議結果の食品衛生分科会での取扱いについて、事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 机上に配付しております、食品衛生分科会における確認事項と左肩のほうに記載のある1枚紙を御覧ください。平成22年3月3日に了承されました「食品衛生分科会における確認事項」に基づきまして、本日の部会で御審議いただいた動物用医薬品2剤、飼料添加物2剤、農薬4剤の分科会での取扱い原案を資料の右側に御用意させていただいております。

本日御審議いただいたフルメキン、[モノ、ビス（塩化トリメチルアンモニウムメチレン）]-アルキルトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、フェンピロキシメートにつきましては、既に設定されている残留基準の一部改正に該当することから、区分3（報告）としております。

イソピラザム、エトフェンプロックス及びマンデストロビンにつきましては、既に残留基準が設定されている物質に係る当該規格の一部改正のうち、既に行われている食品安全委員会の食品健康影響評価の結果に変更がない場合に該当するというので、区分4（文書配布による報告）としております。

グアニジノ酢酸につきましては、残留基準を設定しないということで、区分5（文書配布による報告）としております。

以上になります。

○穂山部会長 ありがとうございます。

ただ今説明された分科会での取扱い原案について、御質問、御意見ありますでしょうか。特になければ、当部会としてそちらの取扱い案で分科会長に承認を得たいと思います。

それでは、事務局から今後の手続について説明をお願いいたします。

○事務局 本日、御審議いただきました動物用医薬品2剤、飼料添加物2剤、農薬4剤につきましては、既に食品安全委員会からの通知を受けておりますので、各品目必要な修正を行った後に部会報告書とさせていただきます。

今後の手続につきましては、パブリックコメント、WTO通報、消費者庁協議など必要な手続を進める予定としております。

以上です。

○穂山部会長 ありがとうございます。

その他、何か事務局からありますでしょうか。

○事務局 本日は特にございません。

○穂山部会長 以上で本日の議題は全て終了いたしました。

事務局から、次回の部会の予定について連絡をお願いいたします。

○事務局 次回の本部会の開催日程につきましては、12月26日水曜日の午後を予定しております。また、机上に配付しております委員必要事項連絡票については、会議終了後に回収させていただきますので、お持ち帰りにならないようお願いいたします。

以上です。

○穂山部会長 次回は年末の忙しい時期ですけれども、よろしくをお願いいたします。

それでは、以上をもちまして本日の部会を終了いたします。お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。