

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第176回会合議事録

1. 日時 令和元年10月25日（金） 13:59～14:56

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（イプフルフェノキン、シフルフェナミド、メフェントリフルコナゾール）の食品健康影響評価について
- （2）農薬（ピジフルメトフェン）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について
- （3）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、納屋座長代理、赤池専門委員、浅野専門委員、代田専門委員、永田専門委員、長野専門委員、本間専門委員、森田専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

三枝専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐
福地専門官、塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職
海上技術参与、柳澤技術参与、吉田技術参与

5. 配布資料

- 資料1 イプフルフェノキン農薬評価書（案）
- 資料2 シフルフェナミド農薬評価書（案）
- 資料3 メフェントリフルコナゾール農薬評価書（案）
- 資料4－1 ピジフルメトフェンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）

- 資料４－２ ピジフルメトフェン農薬評価書（案）
- 資料５ 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６ 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
- 机上配布資料 シフルフェナミド参考資料（非公表）

６．議事内容

○永川課長補佐

それでは定刻となりましたので、ただいまから第176回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。先生方には大変お足元の悪い中、御出席いただき、ありがとうございます。

本日は、農薬専門調査会幹事会に所属する専門委員10名、専門参考人１名の先生方に御出席いただく予定です。食品安全委員会からは３名の委員が出席しています。

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。

○永川課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会幹事会専門員名簿のほか、

資料１ イプフルフェノキン農薬評価書（案）。

資料２ シフルフェナミド農薬評価書（案）。

資料３ メフェントリフルコナゾール農薬評価書（案）。

資料４－１ ピジフルメトフェンに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）。

資料４－２ ピジフルメトフェン農薬評価書（案）。

資料５ 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制。

資料６ 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。

机上配布資料 シフルフェナミド参考資料。

を配布しております。なお、机上配布資料以外の資料は、近日中にホームページに掲載されます。

本日につきましては、永田専門委員につきましては、急遽御都合が叶い御出席、林専門参考人につきましては、急遽、御都合により御欠席となりましたので、議事次第、座席表につきましては、こちらを反映したものをホームページのほうに掲載いたします。

配布資料の不足等はありませんでしょうか。過不足等がございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。

また、抄録等についてはタブレットで御覧いただけますので、御利用ください。

○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。

○永川課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

本日の議事について、先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生はいらっしゃいません。

○西川座長

提出いただいた確認書について、相違はありませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬イプフルフェノキンの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料1をお願いいたします。イプフルフェノキンでございます。

経緯でございますが、4ページをお願いいたします。

新規の登録申請に関連いたしまして、厚生労働大臣から2019年6月に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。畜産物と魚介類への基準値設定依頼もございました。

6ページ要約にもコメントいただいておりますが、後ほど食品健康影響評価の部分を御覧いただきながら御確認いただきたいと思います。

7ページをお願いいたします。

このものでございますが、28行目にあるとおりの構造のものでして、新規骨格を有する

殺菌剤とされております。

9 ページをお願いいたします。ラットの動物体内運命試験でございます。

血中濃度推移でございますが、表 1 のとおりでございまして、比較的速やかに吸収されております。

吸収率は10ページの5行目からございますが、低用量投与群では90%以上吸収されております。高用量の投与群では若干吸収率が低くなるというようなものでございます。

その下の9行目からは分布の情報がございますが、肝臓、腎臓などで高く認められております。

11ページ、12ページを御覧ください。

代謝でございますが、主な代謝物については、表 3 を御覧ください。キノリン環又はベンゼン環のメチル基の水酸化による代謝物〔8〕とか〔9〕などが主に生成しております。

13ページをお願いいたします。

排泄でございますが、尿及び糞中排泄、胆汁中排泄の試験がございまして、主に糞中に排泄されておりました、腸肝循環が示唆されるというような結果でございます。

15ページをお願いいたします。ヤギ、ニワトリの試験がございました。

10%TRRを超える代謝物といたしましては、〔8〕から〔12〕、〔15〕、〔17〕など、ラットで認められない代謝物も含め、多数認められております。

19ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございます。

水稻、いんげんまめ、きゅうりで試験が実施されております。10%TRRを超える代謝物といたしまして、〔3〕、〔4〕、〔21〕が認められております。

20ページから21ページの、いんげんまめの試験につきまして、22ページに與語先生のコメントをいただいております。

21ページの表15の脚注、21ページの4行目にあります、その他の代謝物についての説明で、その中に12.4%TRRの代謝物がありまして、このものについて特定していない理由について、御質問いただきました。この脚注にありますとおり0.001 mg/kgと、残留量が僅かであり、特定が実施されておりました。

22ページから23ページにかけての表16の脚注についても同様の御質問をいただきました。

やはり、残留量が僅かであったので特定されていないというものでございます。御確認をお願いいたします。

26ページをお願いいたします。

作物残留試験でございますが、18行目から記載がございまして、イプフルフェノキンの最大残留値は荒茶の34.4 mg/kg、代謝物〔21〕、イプフルフェノキン配糖体群についても、残留値はそれぞれ求められておりました、0.988、1.72 mg/kgというものでございました。

ウシ、ニワトリについての残留試験も実施されております。

27ページの29行目に、魚介類における最大推定残留値がございまして、0.038 mg/kgと

算出されております。

28ページのとおりに、推定摂取量についても算出されております。

28ページの20行目から毒性になります。

まず、急性毒性試験の結果でございますが、経口投与の結果ですと、LD₅₀が2,000 mg/kg体重超で、症状も死亡例もないというようなものでございます。

代謝物の結果は29ページにございます。

30ページの3行目から、急性神経毒性試験がございまして、こちらですと500 mg/kg体重投与群で、体温の低下とか自発運動量の減少がございまして、無毒性量が雌雄で125 mg/kg体重とされておりました、こちらが急性参照用量の設定根拠とされました。

30ページの20行目から、反復投与の結果がございます。

主な毒性影響といたしましては、体重増加抑制とか切歯のエナメル質への影響、肝臓・甲状腺の肥大とか、結腸の粘膜上皮過形成などに認められております。

字句の修正をいただいております。

30ページの下の方からあります表22ですが、おめくりいただきまして、雌雄の最高用量の網状赤血球につきまして、略称の使い方がちょっとおかしかったので修正しております。網状赤血球数と網状赤血球の比が増加しているものでございます。

同様の修正を、32ページの表24についても行っております。

33ページの10行目からの表26につきましても修正いただいております、3,000 ppm投与群の雌雄の肝内胆管過形成と御修正いただいております。

35ページの1行目から長期の試験になります。

15行目からラットの併合試験がございしますが、発がん性は認められなかったという結果でございます。

マウスにつきましても、発がん性は認められなかったという結果でございます。

37ページを御覧いただきまして、8行目の副腎被膜下細胞過形成に発生頻度の増加が認められたのですけれども、それについて毒性所見とは判断しなかったということを8行目から11行目に記載していただいておりますが、この記載に関しまして、西川先生から、背景データの数字はあるのですけれども、所見の発生数の記載がございせんでしたので、記載すべきという御意見です。

また、背景データの内容も、念のため教えてくださいというコメントでして、背景データといたしましては、過去5年間に実施された7試験の結果が示されておりました、そちらの範囲が10行目にありますとおり、10.2～37.3%であったというものでございます。

所見の発生数につきましては、8行目の後ろのほうに51分の15例というように記載いたしました。御確認いただければと思います。

37ページの21行目から生殖発生毒性試験でございます。

2世代繁殖試験に関しましては、繁殖能に対する影響は認められなかったとおまとめいただきました。

また、39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すが、いずれも催奇形性は認められなかったと御判断いただいております。

40ページの1行目から、遺伝毒性の結果がございまして、全て陰性の結果が得られておりまして、遺伝毒性はないとおまとめいただきました。

代謝物等に関しましては、41ページ、42ページに結果がございますが、全て陰性の結果でございます。

43ページの1行目から、その他の試験がございまして、子供の肝臓、甲状腺に影響がございますことから、肝薬物代謝酵素誘導試験が実施されております。

21行目からありますとおり、肝細胞肥大は肝薬物代謝酵素の誘導によると考えられるということ。甲状腺細胞肥大は、肝薬物代謝酵素誘導による甲状腺ホルモン代謝亢進に伴うネガティブフィードバック機構に起因する可能性が考えられたとおまとめいただきました。

また、45ページの3行目からありますとおり、切歯への影響に対する毒性発現機序検討試験がございまして、この試験によりまして、21行目からございますが、切歯の病変は、最初に基質形成期のエナメル芽細胞の配列不整と変性が起きて、その後、切歯の成長とともに切歯の先端部へと広がり、段階的に形成されたと考えられたとされております。

47ページから食品健康影響評価でございます。

47ページの37行目、一番下から次のページにかけて、認められた主な所見の記載がございます。

この切歯の所見につきまして、西川先生からコメントいただいております。

切歯の影響、ラット、マウスのげっ歯類で出ておりまして、エナメル質形成不全という所見そのものはラットで認められているものでして、マウスでは切歯エナメル芽細胞異形成とか、ちょっと違う所見名であったことから「淡色化」とすれば共通の所見となるのではないかとコメントをいただいたものでございます。

部会のほうでは、エナメル質への影響から起きている切歯への影響ということで、こういった用語でまとめて記載してはどうかと記載いただいたものでございます。

また、2行目の結腸のところ、粘膜上皮過形成ですが、こちらはラットのみで認められておりまして、ラットという記載を追記いただきました。ありがとうございました。

また、暴露評価対象物質でございますが、48ページの6行目から選定の理由が記載されておりまして、結果的に代謝物〔11〕と〔17〕、代謝物〔3〕と〔4〕につきまして、その残留の程度などを考慮されまして、農産物中につきましては、イブフルフェノキンと代謝物〔3〕及び〔4〕、畜産物中の暴露評価対象物質といたしましては、イブフルフェノキンと代謝物〔11〕及び〔17〕と判断いただきました。魚介類につきましては、イブフルフェノキンのみと設定されております。

與語先生から、代謝物〔11〕はラットで認められているものなのですけれども、暴露評価対象物質とされた理由について説明を求めるコメントがございまして、こちらにつきまして

しては、残留の程度を加味した上で選ばれたというものでございます。

ADIと急性参照用量ですが、49ページにございますとおり、ADIはラットの併合試験の無毒性量4.84 mg/kg体重/日を100で除した0.048、ARfDにつきましては、急性神経毒性試験の無毒性量125 mg/kg体重を100で除した1.2 mg/kg体重と御設定いただきました。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、コメントをいただいたところを順番に見ていきたいと思います。

まず、最初が22ページの冒頭のボックスに、與語先生からのコメントがあります。その内容は、その前の21ページの脚注の4行目のところに「最大で12.4%TRR」と書いてあるところで、これは代謝物を特定できなかったのですかというコメントです。

事務局からは、残留量が僅かで、代謝物の特定は実施されなかったということでした。與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

事務局の回答で了解しました。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、次が31ページで、これはラットの28日間亜急性毒性試験に関する毒性所見の表で、網状赤血球をRetと略しているのですが、網状赤血球比についても、Ret比としたほうが多分いいのかなと考えてコメントしたのですが、これはよろしいですね。

ありがとうございます。

同様の修正が表の24にもあります。

それから、33ページ、これはマウスの90日間亜急性毒性試験における毒性試験の表ですが、雌雄3,000 ppm以上の群に見られた肝臓内の胆管過形成について、これは通常、用語として肝内胆管過形成という言葉を使うことが多いので、そのように修正したのですが、これはよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

次が37ページ、これはマウスの18か月間発がん性試験における、37ページの8行目であります副腎被膜下細胞過形成という病変の発生増加があったということですが、結論として、試験実施施設の背景データの範囲内であったことから、毒性所見と判断しなかったということですが、通常、この試験で認められた発生頻度については記載してきたと思いますので、その追記をお願いしたのですが、事務局からその追記をするという回答がありまして、これはこれでよろしいと思います。

よろしいですね。

ありがとうございます。

それから、48ページの食品健康影響評価に関するところで、まず、2行目に、結腸の粘

膜上皮過形成等とあるのは、これはラットのみの変化であるので、ラットを追記していただいたということ。

それから、1行目、切歯への影響というのは、ラット、マウスともに認められているのですが、ラット、マウスで微妙に所見のとり方が違っているというような気がしたので、ラット、マウス、2種類の動物で認められたということを書くよりは、共通した所見である淡色化として、動物種を記載しないという方法もあるのかなということをちらっと考えて、そのようにコメントしたのですが、そのままの記載でももちろん全く問題ないので、修正なしということにしたいと思いますが、これについてはいかがでしょうか。

よろしいですね。では、ここはそのままにしたいと思います。

それから、48ページの19行目のボックスに、與語先生から、暴露評価対象物質についてのコメントというか質問が出ておりまして、代謝物[11]を暴露評価対象物質としたのは、毒性が不明であると考えてよいかということでしたが、事務局からは、残留量が親と同等あるいはそれよりも高いことから対象物質としたという説明があったのですが、與語先生いかがでしょうか。

○與語専門委員

事務局から説明がありましたように、畜産物残留試験成績で泌乳牛を見ると、確かにたくさん残留しておりますので、事務局の説明で了解しました。

○西川座長

ありがとうございます。

以上で、コメントについては結論が得られたと考えますが、そのほか何かお気づきの点があればお願いいたします。

どうぞ。

○本間専門委員

勉強のために教えていただきたいのですけれども、急性参照用量のエンドポイントとなった急性神経毒性試験ですけれども、これは症状としては、体温低下と自発運動の減少ということで、NOAELを125 mg/kg体重にしておりますけれども、これはその前の急性毒性試験では、2,000 mg/kg体重までやって何も出ていませんよね。これというのは、なぜこちらのほうでは2,000 mg/kg体重までやって何も出ないのに、こちらでは。何か、この急性毒性試験のほうでも、そのような毒性の兆候があったのかどうかを知りたいなと思ったのですが。

○西川座長

詳しい方がおられたら説明していただきたいのですが、投与4時間後では測定してないということ、通常の毒性試験ですね。それが多分、大きな理由かなと思いますけれどもね。

○本間専門委員

観察時間が違うということですか。

○西川座長

観察時間を含めて神経毒性試験ではより詳細に検査することが違うところだと思います。
そのほかはよろしいでしょうか。

そうしますと、本日の審議を踏まえまして、イプフルフェノキンのADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である4.84 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.048 mg/kg体重/日、また、ARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である125 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除した1.2 mg/kg体重と設定することで、農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

その後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

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

○西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、次に、農薬シフルフェナ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します。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。シフルフェナミドでございます。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。第3版関係について、御覧ください。

インポートトレランス設定の要請に関連いたしまして、2019年の5月に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。評価第四部会で御審議いただきました。

8ページをお願いいたします。

このものでございますが、28行目にございますとおりの構造式で、アミドキシム骨格を有する殺菌剤となります。

おめくりいただきまして、9ページにありますとおりの、ホップについてのインポートトレランス設定の要請がございました。

今回は、急性参照用量の設定についての御審議と、追加データといたしまして、作物残留試験（ホップ）と急性神経毒性試験、28日間亜急性毒性試験の病理組織学的検査が追記されまして、それらの内容の御確認を中心に御審議いただいたものでございます。

本日もその内容を中心に御紹介させていただきたいと思います。

まず、22ページをお願いいたします。

24行目から作物残留試験がございます。

今回、ホップの試験が追加されまして、本文の記載につきましても、23ページの3行目からになりますけれども、最大残留値がホップの乾燥球果のものなりまして、2.25 mg/kg

と修正されました。また、推定摂取量も再計算されております。

24ページから、急性毒性試験の結果がございしますが、LD₅₀が5,000 mg/kg体重超というものでございます。

その前のページにあります一般薬理試験の結果でも、比較的毒性は弱いというものになっております。

25ページをお願いいたします。

3行目から、急性神経毒性試験の結果がございしますが、こちらが今回追加された試験になります。最高用量におきましても影響が認められなかったというもので、無毒性量は2,000 mg/kg体重、急性神経毒性は認められなかったと御判断いただきました。

これらの結果を踏まえまして、急性参照用量につきましては、設定の必要なしと御判断いただいたものでございます。

また、29ページの17行目からの（５）、28日間の亜急性経皮毒性試験につきましては、病理の結果が追記されまして、御確認いただきましたが、最高用量まで影響なしという結果でございます。

そのほか、反復投与試験の結果から、急性参照用量のエンドポイントとされたものはございませんでした。

食品健康影響評価でございしますが、45ページをお願いいたします。

まず、暴露評価対象物質でございしますが、32行目から記載がありますとおり10%TRRを超える代謝物はございませんでして、農産物中の暴露評価対象物質シフルフェナミド（親化合物のみ）という結論に変更はございませんでした。

また、46ページを御覧いただきまして、急性参照用量につきまして、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は認められなかったもので、急性参照用量は設定する必要がないと御判断いただいたものでございます。

また、先生方からいただいたコメントにつきまして、机上配布資料1にまとめさせていただきます。

重版のもので、既に前版までに審議を終えていただいている部分につきまして、いただいたコメントになります。これらについては、次回評価書案を改定する際に、事務局のほうで事実確認などさせていただきまして、適宜、修正などさせていただきたいと考えております。

説明は以上になります。よろしくをお願いいたします

○西川座長

ありがとうございます。

コメントは幾つかいただいているのですが、今回の評価には直接関わらないということで、机上配布資料1としてまとめてあります。

したがって、これは議論をしません、それを除くとコメントが全くないということですので、特に問題はないということになります。特に何か、今、気になることがあります。

したらお願いいたします。

よろしいですね。

そうしましたら、本日の審議を踏まえ、シフルフェナミドのADIにつきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である4.14 mg/kg体重/日及びラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である4.4 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.041 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。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

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

○西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、続いて、農薬メフェントリフルコナゾールの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料3をお願いいたします。メフェントリフルコナゾールでございます。

経緯につきまして、3ページをお願いいたします。

インポートトレランス設定の要請に関連いたしまして、2019年の5月に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。評価第四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行目にあるとおりのものでございまして、トリアゾール骨格を有する殺菌剤でございます。

8ページをお願いいたします。ラットの動物体内運命でございます。

まず、血中濃度推移でございますが、パラメーターにつきましては表1のとおりです。比較的速やかに吸収されるといったものでございます。

9ページをお願いいたします。吸収率でございますが、低用量投与群で80%付近、高用量投与群ですと、若干、吸収率が低くなるというようなものでございます。

11行目からの分布でございますが、消化管のほかに、肝臓とか副腎、腎臓で比較的高い残留が認められております。

12ページをお願いいたします。代謝でございますが、クロロフェニル環の塩素転移及び水酸化によるF015などの代謝物が主に認められております。

17ページ、18ページに排泄の結果でございます。

尿及び糞中排泄、胆汁中排泄の結果がございまして、投与された放射能は主に胆汁を介して糞中に排出されると考えられたとおまとめいただきました。

19ページの6行目からはマウスの結果がございます。

パラメーターは表9にありますとおりで、 C_{max} の増加ですが、用量比以下というような結果となっております。

20ページの4行目から、畜産動物の動物体内運命試験の結果がございます。

ヤギとニワトリの結果がございます。クロロフェニル環の脱離による代謝物F022などが主な代謝物として10%TRRを越えて認められております。

21ページからの表11の記載に関しまして、23ページの7行目からになりますが、永田先生からコメントをいただいております。表中の単位が若干紛らわしくなっております。23ページの一番上を御覧いただきますと、メフェントリフルコナゾールのところと抽出残渣のところは脚注の印をつけさせていただきまして、下に説明を新たに加えて、そちらの括弧内は $\mu\text{g/g}$ であって、代謝物の欄の括弧内は%TRRであることがわかりやすいように修正させていただきました。

同様のことが25ページ、ほかの表でございまして、修正させていただいております。御確認をお願いいたします。

26ページの5行目から植物体内運命試験でございます。

小麦、だいず、ぶどうの結果がございまして、クロロフェニル環の水酸化体であるF019などが主な代謝物として認められております。

27、28ページの表につきましても、単位の部分を修正しております。

33ページをお願いいたします。2行目から作物残留試験の結果でございます。

メフェントリフルコナゾール、代謝物F001、F029、F030、F031を分析対象化合物として試験が実施されております。

親化合物のメフェントリフルコナゾールの最大残留値につきましては、 2.43 mg/kg 検出されております。代謝物についても、以下、記載のとおりでございます。

また、ウシ、ニワトリの残留試験も実施されております。

35ページをお願いいたします。

急性毒性試験の結果でございますが、表19が原体の結果でして、 LD_{50} 、経口ですと $2,000 \text{ mg/kg}$ 体重超というような結果です。 $2,000 \text{ mg/kg}$ 体重投与ですと、うずくまりですとか一般状態の不良などが認められております。

表22は、代謝物F022の結果がございます。親化合物と同じ程度の毒性が認められているかと思えます。

35ページの18行目からは急性神経毒性試験でございます。

$2,000 \text{ mg/kg}$ 体重投与群では、自発運動量の減少などが認められておまして、無毒性量が 600 mg/kg 体重というものです。この値はカットオフ値以上ということで、急性参照用量につきましては、設定の必要なしと御判断いただいております。

36ページの17行目から、反復投与の結果でございます。

血漿中のメフェントリフルコナゾールの濃度が測定されておりまして、それらの傾向につきまして、19行目から22行目におまとめいただきました。雌雄とも投与量比と同様、又はそれ以上の増加が血漿中濃度に認められたというものでして、代謝酵素によるメフェントリフルコナゾールの代謝過程の飽和が考えられたとおまとめいただきました。

また、反復投与試験などで認められました主な毒性の影響につきましては、体重増加抑制とか肝細胞肥大、肝細胞壊死などが認められております。

37ページをお願いいたします。

8行目の表23の内容に間違いがございまして、松本先生に御指摘いただきまして、修正しております。

3,600 ppm投与群の雌のほうにALPの増加という所見がございしますが、正しくは1,200 ppm以上投与群のものでして、ダブって記載がございましたので、上の用量のほうを削除しております。申しわけございませんでした。

39ページをお願いいたします。

14行目から、代謝物F022の結果がございします。このものは暴露評価対象物質に設定されているものでございしますが、毒性試験の結果がございまして、先ほど急性毒性試験の結果も御紹介しましたが、親と同程度か、若しくは若干弱い程度というように御判断いただいているものでございします。

40ページの15行目から、長期の試験の結果でございます。

41ページの11行目からラットの併合試験がございしますが、発がん性は認められなかったという結果です。

42ページのマウスにつきましても、発がん性は認められなかったとおまとめいただきました。

また、43ページの3行目から、生殖発生毒性試験でございます。

まず、2世代繁殖試験に関しましては、12行目から13行目に記載がありますとおり、着床数の僅かな減少と、その結果、産児数の減少というものが認められております。

44ページの7行目から、ラットとウサギの催奇形性試験の結果がございしますが、いずれも催奇形性は認められなかったとおまとめいただきました。

45ページの8行目からは、遺伝毒性試験になります。

いずれの試験結果も陰性でございまして、メフェントリフルコナゾールに遺伝毒性はないとおまとめいただきました。

46ページには、代謝物F022の結果ございしますが、いずれも陰性の結果でございます。

47ページから、食品健康影響評価でございます。

まず、暴露評価対象物質ですけれども、48ページの6行目からのパラグラフに説明がございします。

このものはトリアゾール系の化合物でございまして、トリアゾール系の代謝物も認めら

れております。

また、代謝物F022ですけれども、ラットにおいて生成する可能性のあるものですが、毒性がメフエントリフルコナゾールと同程度か、若しくは若干弱い程度ということと、残留の程度を考慮いただきまして、農産物中につきましてはメフエントリフルコナゾールのみ、畜産物中につきましては、メフエントリフルコナゾールと代謝物F022、抱合体含むものと設定いただきました。

ADIにつきましては、マウスの発がん性試験の無毒性量3.5 mg/kg体重/日を100で除した0.035 mg/kg体重/日、急性参照用量につきましては、設定の必要がなしと御判断いただいたものでございます。

説明は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

最初が23ページです。これは21ページからの表11に関するもので、永田先生から括弧内の値について、2種類の括弧があって、1つはこの%TRR、もう一個の括弧についてはµg/gということで、その区別が一見わかりにくいので、もう少しわかりやすい記載にしてはどうかという御意見があって、このような記載にしたのですが、永田先生、よろしいですか。

○永田専門委員

結構です。ありがとうございます。

○西川座長

同様の修正が、表13とか14、15にもございますので、御確認をお願いいたします。

次が、37ページで、ラットの90日間亜急性毒性試験に関する表23についてですが、これは松本先生の御指摘とおり、表中にALPの増加が2か所あるので、高い投与群、3,600 ppm投与群におけるALP増加については、削除ということにしました。ありがとうございました。

あとは特にコメントをいただいていないかと思いますが、全体を通して何かお気づきの点があればお願いします。

よろしいですね。

それでは、本日の審議を踏まえまして、メフエントリフルコナゾールの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における無毒性量である3.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.035 mg/kg体重/日、また、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、毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値はラットを用いた急性神経毒性試験の600 mg/kg体重であり、カットオフ値500 mg/kg体重以上であったことから、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っております。

今後の進め方について、事務局からお願いします。

○横山課長補佐

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

○西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、次の議事に移ります。

農薬ピジフルメトフェンの食品健康影響に関する審議結果案についての意見・情報の募集結果についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○永川課長補佐

農薬専門調査会等で御審議いただき、食品安全委員会に報告した案件につきまして、1か月間、国民の皆様からの意見・情報の募集を実施しております。

本日は、先ほど座長から御紹介いただきましたピジフルメトフェンにつきまして、寄せられた意見・情報への回答案について、御審議をお願いしたく存じます。

資料の4-1をお願いいたします。

ピジフルメトフェンにつきましては、令和元年8月9日の第174回農薬専門調査会幹事会で御審議いただきました上、令和元年8月28日から9月26日までパブリックコメントを実施したものでございます。

今回、意見が2通出てきてございます。その御意見の内容と回答案について、御説明したいと存じます。

まず、意見の1通目でございますが「淡々と法令に基づき、ADI等を設定されていますが、どれだけ残留農薬が許容された食品を国民に接種させるつもりでしょうか？総量規制をご検討ください」といったものでございます。

こちらの回答案のほうでございますが、食品安全委員会では、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識のもと、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、評価を行っているということ。また、食品安全委員会の農薬専門調査会は、今回設定したADI及びARfDに基づき適切なリスク管理措置が実施されれば、残留した本剤の食品を介した安全性は担保され则认为していること。

また、複数の化合物への暴露につきましては、現段階では国際的にも評価手法として確立したものはなく、検討段階にあることから、現段階では総合的な評価は困難であると考えていること。

また、FAO/WHOの話になりますが、JMPRやJECFAにおいて、複数の化合物への暴露に対するリスク評価書について検討することとされていることから、引き続き最新の情報収集に努めてまいりますということ。

また、農薬の規制に関する御意見になっておりますので、こちらにつきましては、リスク管理に関係すると考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供いたしますといった内容となっております。

続きまして、【意見2】のほうでございますが、まず、御意見のほうですが、投与によ

る影響が、主に肝臓重量増加、肝細胞肥大等に認められたこと、そして、マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加が認められたにも関わらず、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられる。また、肝細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられたと評価書内に記載していることにつきまして、腫瘍発生機序は遺伝メカニズムによるものとは考え難くとしている部分と、ヒトへの外挿性が低いとした部分について、わかりやすく御説明をお願いいたしますといったものでございます。

こちらの回答案でございますが、ピジフルメトフェンを用いた各種遺伝毒性試験の結果、ヒトリンパ球を用いた*in vitro*染色体異常試験において、代謝活性化系非存在下で構造異常が認められましたが、マウス骨髄細胞を用いた*in vivo*小核試験を含むその他の試験においては陰性であり、ピジフルメトフェンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたこと、さらに、メカニズム試験の結果から、マウスの肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加は、マウスへのピジフルメトフェン投与によって起きた、CARの活性化による細胞増殖亢進に起因したものであると考えられたことから、マウスを用いた発がん性試験において、雄で肝細胞腺腫及び癌の発生頻度増加が認められましたが、腫瘍発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたこと、また、ヒトへの外挿性につきましては、CARの活性化がマウスと同様に認められましたが、培養肝細胞での細胞増殖亢進が認められなかったことから、ヒトへの外挿性は低いと考えられたといった回答案としております。

こちらにつきましては、先生方からいずれも特段のコメントはいただいていない状況でございます。回答案について、御審議のほど、よろしくお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。

事前にコメントいただいているのですが、何か気になる点がございましたら、お願いいたします。

よろしいですね。

それでは、事務局から本剤に関する今後の進め方について、説明をお願いいたします。

○永川課長補佐

こちらにつきましては、回答案を取りまとめて、評価書案とともに食品安全委員会に御報告いたします。

○西川座長

よろしくお願いします。

それでは、その他の議事に移ります。

まず、農薬の食品健康影響評価について、調査審議する評価部会の指定について、事務局より説明をお願いいたします。

○永川課長補佐

資料5をお願いいたします。農薬の食品健康影響評価について調査審議する評価部会の実施についてでございます。

審議予定剤の部会への振り分けにつきましては、幹事会での審議の効率化を図るために、事務局で振り分けを事前に作成してございまして、専門委員と御相談の結果を報告する形となっております。

今回は1剤でございます。資料5の1ページを御覧ください。

オキサゾスルフィルでございます。こちらは新規登録となる剤でございます。本剤につきましては、評価第三部会で御審議いただくということで御報告申し上げます。

○西川座長

ありがとうございました。

以上、事務局から説明がありましたが、何か御意見・御質問はございますでしょうか。ないようですね。

それでは、続いて、事務局より説明をお願いいたします。

○永川課長補佐

続きまして、参考資料1、2のほうになりますが、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、御説明申し上げます。

詳細は、係長の宮崎より説明いたします。

○宮崎係長

それでは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を、御説明させていただきます。

参考資料1と2を御覧いただければと思います。

本件につきましては、参考資料2の通知に基づく報告でございます。

いわゆる、ポジティブリスト制度の導入に伴います暫定基準が設定された剤の評価手順の手の一つで、参考資料1の上の表では、各集団におけますTMDI又はEDIのADIに対する比率。下の表では、推定摂取量に対するARfD比の最大値を示しております。

今回、上の表、1の剤、チアクロプリドにつきましては、EDIがADI比で幼小児の38.0%以下となっていること。2の剤、プロパニルにつきましては、TMDIがADI比で幼小児の11.1%以下となっていること。また、下の表、1の剤につきましては、最大でARfDの100%以下。2の剤につきましては、最大で0%以下となっていることの報告が来ております。

もし、問題等がございましたら、厚生労働省に対しまして意見を言うことができるようになっております。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

ただいまの事務局からの説明について、御意見・御質問はございますか。

よろしいですね。

それでは、事務局より続けて説明をお願いいたします。

○永川課長補佐

続きまして、食品安全委員会での審議等の状況について、御報告させていただきます。
資料6になります。

まず、リスク管理機関の聴取でございますが、9月10日及び10月15日に、御覧の5剤について、それぞれ聴取を行っております。

次に、国民からの意見・情報の募集でございますが、10月2日～10月31日まで、国民からの意見・情報の募集を行っておりますものが一点ございます。

また、リスク管理機関への通知でございますが、まず、10月1日の第759回食品安全委員会において、残留農薬に関する食品健康影響評価指針が決定され、今後は本指針に基づいて食品健康影響評価に関する個別の案件の審議を農薬専門調査会で進めることになりましたので、御報告いたします。

本指針の決定につきましては、リスク管理機関へ通知しております。

また、個別の剤の評価結果につきましては、テブコナゾール以下7剤について、通知を行っている状況でございます。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

ただいまの事務局からの説明について、御意見・御質問がございましたら、お願いします。

よろしいですね。

それでは、続いて、事務局より説明をお願いいたします。

○永川課長補佐

今後の幹事会の開催予定でございますが、次回の幹事会は11月15日金曜日に開催することを予定しております。評価部会につきましては、11月13日水曜日に評価第一部会、11月11日月曜日に評価第二部会、11月8日金曜日に評価第三部会、10月28日月曜日に評価第四部会を予定しております。

○西川座長

ありがとうございます。

何か御質問・御意見はございますでしょうか。

ないですね。

ほかに連絡事項等、事務局からございますか。

ないですね。ありがとうございました。

それでは、これで本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして第176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