

# 食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

## 第177回会合議事録

1. 日時 令和元年11月15日（金） 13:59～15:07

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（イマザピル、ビキサフェン、ベンズピリモキサシ）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（トルピラレート）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、浅野専門委員、代田専門委員、清家専門委員、  
永田専門委員、長野専門委員、松本専門委員、森田専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

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）

小川事務局長、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、内田係員、  
海上技術参与、倉田技術参与

### 5. 配布資料

- |       |   |
|-------|---|
| 資料1   | イマザピル農薬評価書（案）                                       |
| 資料2   | ビキサフェン農薬評価書（案）                                      |
| 資料3   | ベンズピリモキサシ農薬評価書（案）                                   |
| 資料4-1 | トルピラレート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 トルピラレート農薬評価書（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  
机上配布資料 ビキサフェン参考資料（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177回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。先生方にはお忙しい中、御出席いただき、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いております。食品安全委員会からは3名の委員が出席されています。

人事異動について、御報告いたします。11月1日付で内田係員が着任しております。

### ○内田係員

内田と申します。よろしく申し上げます。

### ○永川課長補佐

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。

### ○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他、

資料 1 イマザピル農薬評価書（案）

資料 2 ビキサフェン農薬評価書（案）

資料 3 ベンズピリモキサン農薬評価書（案）

資料 4-1 トルピラレート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 トルピラレート農薬評価書（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

机上配布資料 ビキサフェン参考資料

をお配りしております。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。

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、抄録等につきまし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ましたところ、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、農薬イマザピ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1をお願いいたします。イマザピルでございます。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。

今回、第2版の関係のところを御覧ください。2019年9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があったものでございます。その後、同年10月にも農林水産大臣から飼料中の残留基準の設定に係る評価依頼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。

本剤に関しましては、今回、海外の作物残留試験、急性神経毒性試験、Ames試験が追加されまして、急性参照用量の設定を中心に、部会では御審議をいただいたものでございます。

7ページをお願いいたします。このものですけれども、27行目にありますとおりの構造式で、イミダゾリノン系の除草剤になっております。分岐鎖アミノ酸の合成を担うアセトヒドロキシ酸合成酵素を阻害して、DNA合成及び細胞分裂を阻止して枯死させると考えられているものでございます。

内容でございますが、追加されたデータと急性参照用量の設定に関連した部分を中心に御説明させていただきます。

20ページをお願いいたします。今回、作物残留試験につきまして、大麦の情報が追加されました。最大残留値でございますが、18行目からの記載にありますとおり、だいず（種実）で認められておりまして、前版からの変更はございませんでした。

21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14にありますとおり、急性毒性試験のLD<sub>50</sub>値は2,500若しくは5,000 mg/kg超ということで、大きな値となっております。ただ、最高用量では、流涎という所見もございますが、こちらは極めて高用量の所見でございます。投与液の刺激の可能性もあるということで、急性参照用量のエンドポイントとはされませんでした。

22ページをお願いいたします。1行目からございます急性神経毒性試験の結果が今回追加されました。最高用量の2,000 mg/kg体重でも影響が認められておりません。急性神経毒性は認められなかったという御判断をいただきました。

これらの結果から、急性参照用量については設定不要と御判断いただいております。

22ページから、反復投与の結果がございますが、反復投与試験で単回で生じ得る毒性と判断されたものはございませんでした。

26ページをお願いいたします。10行目から遺伝毒性試験がございます。表23の試験結果のうち、復帰突然変異試験の2つ目の試験が今回追加されまして、結果は陰性というものでございました。結果は全て陰性というものでございます。

28ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございますが、まず、暴露評価対象物質に関しましては、25行目からのパラグラフに記載いただいております。結論といたしまして、農産物、畜産物中の暴露評価対象物質をイマザピル親化合物のみということで、前版からの変更はないということで御確認いただいております。

急性参照用量につきましては、33行目から記載がございますが、単回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ことから、急性参照用量は設定する必要はないと御判断いただいたものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

特にコメントはいただいておりますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、本日の審議を踏まえまして、イマザピルの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280 mg/kg体重/日を根拠とし、安全係数100で除した2.8 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、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

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

○西川座長

それでは、次に農薬ビキサフェ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2をお願いいたします。ビキサフェンでございます。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。第2版関係のところを御覧ください。

2019年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。評価第二部会で御審議いただきました。

今回、植物体内運命試験、ばれいしょ、トマトの試験と、作物残留試験、急性神経毒性試験が追加で提出されまして、それらの確認と、急性参照用量の設定を中心に御審議いただきました。

7ページをお願いいたします。このものですが、28行目にありますとおりの構造で、殺菌剤でございます。ミトコンドリア内電子伝達複合体IIのコハク酸脱水素酵素を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

この剤についても、急性参照用量に関する部分と追加データの部分を中心に御説明させていただきます。17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が、5行目からのばれいしょの試験が、今回追加されたものでございます。内容といたしましては、代謝物M44とM45の含量とM47が10%TRRを超えて検出されておりますが、残留値はいずれも0.01 mg/kg以下ということで、非常に僅かなものということでございます。

與語先生から御修正いただいております。8行目のBBCH97についての説明、地上部消失期については茎葉枯凋期の方がよろしいということで、御修正をいただいております。

続いて、18ページをお願いいたします。5行目からのトマトの試験ですが、こちらも今回追加された試験になります。内容でございますが、10%TRRを超える代謝物は認められなかったというものでございます。

與語先生から、7行目のBBCH78～80という記載に関連いたしまして、78～79の方が適切ではないかという御意見をいただいております。

報告書の方を再度確認したのですけれども、78～80という記載でしたので、今のところ記載案はそのままのものにしてございます。御確認いただければと思います。

23ページをお願いいたします。35行目からの作物残留試験ですけれども、小麦、だいのほか、ラディッシュ、ばれいしょ等のデータが追加されました。結果といたしましては、

24ページになりますが、ビキサフェンの最終残留値ですけれども、親化合物と代謝物21のいずれもラディッシュの葉部の方で最大残留値が認められたという結果になっております。

24ページの下の方、30行目から急性神経毒性試験の結果の概要がございます。経口のLD<sub>50</sub>が2,000 mg/kg体重超と非常に毒性が弱いものとなっております。

25ページをお願いいたします。4行目から急性神経毒性試験がございますが、今回追加された試験結果でございます。こちらは1,000 mg/kg体重以上投与群で活動量の減少や体温低下が認められまして、無毒性量は250 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。この試験は、急性参照用量のエンドポイントの一つと御判断いただきました。

30ページをお願いいたします。マウスの18か月間の発がん性試験に関してコメントいただいております。西川先生から、30ページの5～6行目の死亡率増加に関する記載について、死亡率を念のため教えてくださいとコメントいただいております。

【事務局より】に記載いたしました、投与20週の時点で対照群0%に対して23%という増加が認められておりますが、基礎飼料を切りかえてからは死亡率増加はなくて、最終投与時点で24%、対照群は16%という結果になったというものでございます。御確認をお願いいたします。

32ページをお願いいたします。2行目からのラットの発生毒性試験でございますが、こちらの試験結果がARfDの設定根拠と御判断されました。具体的には、母動物の75 mg/kg体重/日以上投与群で体重の減少や摂餌量減少が投与初期に認められまして、そちらがエンドポイントと判断されました。

また、21行目からのウサギの発生毒性試験でございますが、やはり母動物の400 mg/kg体重/日投与群の投与初期に体重減少が認められておりまして、こちらも急性参照用量のエンドポイントの一つと御判断いただきました。

コメントでございますが、表40の中で、母動物の400 mg/kg体重/日の所見として痂皮と脱毛がございますが、この点につきまして代田先生からコメントいただきました。33ページの2行目を御覧いただければと思います。発生部位に背部、腹部等の一定の傾向がありますかと御質問いただきました。痂皮については首と腹部、脱毛は首、腹部を含めて前肢後肢などにも認められているという状況でございました。御確認いただければと思います。

36ページをお願いいたします。食品健康影響評価に関しまして、まず、代田先生から御質問いただいております。36ページの34～38行目の記載で、特に二重下線部の部分について御質問いただいております。37ページにコメントを記載しておりますが、ウサギ胎児で認められた血管走行の異常について、著しい母体毒性に関連した変化との判断だったでしょうかという御質問です。

これに関しましては、初版の審議のときに御議論いただいているのですけれども、異常の種類やその頻度、また母動物では切迫と殺があったような著しい母毒性が出るような用量であるということをお議論いただいた上で、ラットの状況も確認いただいて、こちらの

36ページのような記載をしていただいたというものであることを確認いたしました。御確認いただければと思います。

食品健康影響評価の内容ですけれども、37ページの2行目からのパラグラフに、暴露評価対象物質の設定に関する記載がございます。暴露評価対象物質に関しましては、農産物中についてはビキサフェン親化合物のみ、畜産物中につきましては親化合物と代謝物M21と設定されておまして、前版からの変更はないということを御確認いただきました。

急性参照用量でございますが、43ページの表46のとおり、エンドポイントについて選んでいただいております、ラットの発生毒性試験で認められました無毒性量20 mg/kgを安全係数100で除した0.2 mg/kg体重と御設定いただきました。ADIについては変更はございませんでした。

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。

それでは、コメントいただいたところを順番に見ていきたいと思っております。

最初が17ページの8行目、ばれいしょの試験で、より詳しくということでしょうか。地上部消失期というところを茎葉枯凋期に直した方がよいという與語先生のコメントです。

與語先生、追加で説明をお願いします。

○與語専門委員

下にちょっと書いてありますけれども、英語で言うと“senescence”や“dormancy”という言葉があって、どちらかというところ“senescence”の方に関係すると思うのですが、茎葉は枯れることはあってもなくなることはないのです、正確に言うと枯凋というのがいいのではないかとということです。

○西川座長

より正確な記載ということで、修正したいと思います。

事務局、それでよろしいでしょうか。

では、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

それから、18ページのトマトの試験で、7行目のBBCHの数字ですけれども、78～80というところを、78～79に直した方がよいのではないかと與語先生のコメントです。

これについても、與語先生、追加の説明をお願いいたします。

○與語専門委員

抄録を確認しましたら、抄録の中では確かに事務局が書いているように78～80とあるのですけれども、BBCHの本があって、トマトはナス科になるのですけれども、それで見ると80はないという状況です。

ただ、この抄録を作ったところがBBCHを作っているというか、関連しているメーカーなので、間違えることはないのではないかと、ここの修正は要らないかなと思っております。書いているままでいいかなという気はします。

○西川座長

では、修正なしということにしたいと思います。よろしいですね。

ありがとうございました。

次が、30ページのマウスの試験について、表37の一番高い500 ppmの群、雄の群ですけれども、死亡率増加と書いてあったので、発がん性評価にあまり死亡数が多いと評価が難しいかなと考えて、一応、死亡率について確認させていただきました。

確認したところ、最終と殺時で24%、対照群16%ですので、評価は可能であろうと思いました。

次が、33ページのウサギの試験について、代田先生から、表40の中にある痂皮及び脱毛について、発生部位に一定の傾向があるかどうかの確認が出ておりまして、事務局から痂皮は首、腹部、脱毛はそれを含めた箇所認められたとあるのですが、代田先生、このコメントの御趣旨は何だったのでしょうか。

○代田専門委員

痂皮とか脱毛というとなんか漠然としていたので、もし特定の部位があるようであればそれを書いた方がイメージしやすいかなと思いましたけれども、ランダムに部位が分かっているようですので、このままでよろしいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、この部分はそのままとしたいと思います。

37ページ、食品健康影響評価の部分ですが、これも代田先生から、ウサギの胎児で認められた血管走行の異常、この所見がみられたのは母体毒性に著しい変化があったレベルの話かどうかという確認があったのですが、事務局からは、切迫と殺があったような、一言で言えば強い毒性があったということだったので、代田先生いかがでしょうか。

○代田専門委員

催奇形性がなかったという判断の根拠はどういうところかなというところを少し教えていただきたいと思ってコメントをしましたが、初版のときに十分御議論されて、次の版のときに部会の方でその御議論を踏まえてこのようにされたので、判断そのものはこれでよろしいかと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

以上で、コメントいただいたところは全て審議済みかと思いますが、結論として、ARfDの設定についてはよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ビキサフェンのADIにつきましては、以前の結論と同じラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験②における無毒性量である1.98 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日、ARfDにつきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である20 mg/kg体重/日を安全係数100

で除した0.2 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えます。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を整えまして、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思えます。

また、先生方には机上配布資料としてお配りさせていただきましたが、今回の主な審議内容ではない部分に関して、いただいたコメントについて御紹介させていただきます。

机上配布資料1の内容になりますが、1枚紙で御用意しております。

西川先生からコメントを何点かいただいておりまして、要約の主な所見の選び方に関するコメントや、病理の所見に関するコメントもいただいておりまして、次回、評価書案を改定する機会に、こちら確認しつつ作業を進めさせていただきたいと思えます。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願ひいたします。

それでは、次に農薬ベンズピリモキサ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3をお願いいたします。ベンズピリモキサンでございます。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。2019年6月に、農薬登録申請（新規：稲）に関連いたしまして、また、畜産物及び魚介類への基準値設定依頼がございましたことに関連しまして、2019年6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。評価第二部会で、8月と10月の2回にわたって御審議いただきました。

このものですが、6ページの28行目にありますとおりの構造で、新規骨格を有する殺虫剤です。詳細な作用機序は不明とのことでございますが、水稻ウンカ類・ツマグロヨコバイ幼虫について特異的に脱皮異常を引き起こして、殺虫効果を示すと考えられているものでございます。

まず、5ページの要約のところコメントをいただいておりますので、御説明させていただきます。10行目の終わりから11行目にかけての腎臓の所見につきまして、ラット及びマウスの所見である旨記載されているところでございますが、それについて西川先生から、複数の動物種にまたがる所見については、動物種を記載しなかったのではないかという確認のコメントです。

こちらにつきましては、今回はラットとマウスということで、あえて記載をしていただいております。と申しますのは、腎臓の所見につきましては若干種差がありまして、イヌでは認められなかったというものでございまして、部会でも十分に議論いただいた部分でしたので、このような記載とさせて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。

8 ページをお願いいたします。剤の概要について御説明させていただきます。

11行目から、動物体内運命試験でございます。まず、ラット①の試験で、血中濃度推移に関しましては、パラメータが表 1 のとおり示されております。比較的速やかに $C_{max}$ に達するというものでございます。

表 1 の中の記載ですけれども、網かけの「日」というところでございますが、 $T_{1/2}$ の単位について永田先生から、時間で表わした方がよいのではないかというコメントをいただきました。コメントは 9 ページに記載されております。こちらは、報告書での報告が日単位のものでしたので、事務局の方では特に修正はしていない状況でございます。御確認いただければと思います。

9 ページをお願いいたします。吸収率でございますが、主に尿と呼気の排泄率から計算した吸収率は40.8～65.5%と算出されております。

また、7行目から分布でございます。 $T_{max}$ 付近で消化管、肝臓、腎臓、膀胱等で比較的高い残留が認められております。

10ページの8行目からの代謝でございます。主な代謝物といたしましては、アセタール環の開裂等によるM1、M2、M5、M6、それとその後のピリジン環とフェニル環の開裂によるM10などが主な代謝物として認められております。

13ページをお願いいたします。排泄でございます。尿、糞及び呼気中排泄でございますが、排泄は速やかであったというもので、尿中及び糞中には同じくらいか又は尿中に若干多いという結果でございます。

14ページをお願いします。4行目からラット②の結果がございまして、胆汁中排泄について検討がされております。吸収率は、胆汁中排泄を考慮して算出いたしますと、77.1～82.8%というものでございます。

10行目から代謝の結果でございます。胆汁中ではM2のグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体などが主に認められております。

24行目から、胆汁中排泄でございます。おめぐりいただいて、15ページの表 7 にありますとおり、胆汁中では30～45%ぐらいまでの値の排泄がございました。

また、15ページの17行目からございますとおり、*in vitro*の試験もございまして、M4がラット肝ミクロソームでは認められてはいませんが、その他の代謝物の発生状況につきまして検討されまして、マウス、イヌ、ヒト、ラットで特段の種差はないというおまとめをいただいているものでございます。

16ページの9行目から、ベンズピリモキサンの代謝物M4の分解性についても検討されております。

17ページの12行目から、ベンズピリモキサンの代謝物M4の代謝に関してまとめていただいております。ラットにおいて代謝物M4が検出限界未満で、認められていないのですが、ラット体内で生成後、速やかに代謝物M7を経由してM5まで代謝される可能性が

あるのではないかという考察をしていただきまして、代謝経路には種間差はないとおまとめいただきました。

M4につきましては、植物で10%TRRを超える代謝物として認められておりまして、このように丁寧に記載いただいたものでございます。

17ページの23行目から、ヤギとニワトリの結果がでございます。主な代謝物といたしまして、M1、M2、M5、M6が10%TRRを超えて認められております。

20ページをお願いいたします。植物体内運命試験が水稻で実施されておりまして、10%TRRを超える代謝物としてM4が認められております。

24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。ベンズピリモキサン、代謝物M4について分析対象とされております。いずれも稲わらで最大残留値が認められるという結果でございます。

25ページには、ウシ、ニワトリの畜産物残留試験の結果がでございます。ウシの方で肝臓、腎臓など臓器で残留が認められておりますが、筋肉、脂肪などでは比較的低濃度の残留であったという結果でございます。ニワトリも同様の傾向の結果がみられております。

26ページの5行目から、魚介類における最大推定残留値も推定されておりまして、0.24 mg/kgという記載でございます。

12行目からありますとおり、推定摂取量についても算出されております。

28行目から急性毒性試験の結果でございます。表15の内容ですが、27ページになりますけれども、経口の結果ですとLD<sub>50</sub>自体の値は2,000 mg/kg体重超と大きなものでございますが、単回投与でも腎への影響が認められるものでございます。

27ページの11行目には、M4の概要がございまして、やはり親化合物と同じような結果が得られております。

17行目から急性神経毒性試験の結果がでございます。1,000 mg/kg体重以上投与群の雄で、体重増加抑制や減少が認められまして、無毒性量は雄で500 mg/kg、雌は最高用量まで影響なしという結果が得られております。

28ページの15行目から反復投与の結果でございます。本剤投与による主な影響でございますが、体重増加抑制、貧血、肝臓の重量増加、肝細胞肥大、腎臓の尿路系の結晶形成による閉塞性腎症、腎盂上皮過形成などが認められております。

29ページの5行目から、マウスの90日間の試験に関しまして、30ページの表20の中の所見、肝内胆管増生、肝内胆管腔内と所見名を御修正いただいております。

32ページには、代謝物M4に関する90日間の亜急性毒性試験の結果がでございます。所見の種類に関しましては、親化合物と同じような毒性が認められておりますが、用量といたしましては若干毒性が強いような結果が得られております。この試験に関しましてコメントをいただいております。表24の雌の肝内胆管増生について御修正、また雄の方は、心臓動脈という所見ですけれども、こちらは心の冠動脈ではないかとコメントをいただいております。

コメントは33ページの18行目に記載しておりますが、心冠動脈ではないかという御質問につきましては、原語が“artery”という記載でして、どのような記載がよろしいか御確認いただければと思います。

また、コメントの2つ目です。骨髄への影響に関して、33ページの12～13行目の脚注部分に摂餌量減少などによるものであると記載しておりますが、この点について、骨髄が毒性の一次標的である可能性についてどういう議論があったかとコメントいただきました。

34ページの上の方にありますとおり、部会の方でも審議いただきまして、著しい摂餌量の減少や強い全身毒性に起因して造血が著しく抑制されたことによる二次的变化であるという内容を御確認いただいたところでございます。その結果を脚注に記載していただいたもので、一次標的ということではないという御議論をいただいたものでございます。御確認をお願いできればと思います。

34ページの3行目からのイヌの1年間の試験ですが、こちらがADIの設定根拠とされた試験でございます。

また、21行目からラットの併合試験がございますが、発がん性については認められなかったとおまとめいただきました。

35ページからのマウスの発がん性試験についても、発がん性は認められなかったという結果でございます。

36ページの17行目から、2世代繁殖試験の結果でございます。おめくりいただきまして、37ページの3行目から記載がありますとおり、出産率の僅かな低下や児動物の生存率の低下などが認められましたが、哺育不良による二次的な影響であるとおまとめいただいております。

37ページの14行目から、ラットの発生毒性試験でございますが、こちらの母動物で認められました体重増加抑制や摂餌量減少は急性参照用量のエンドポイントの一つと御判断いただきました。催奇形性は認められなかったというものでございます。

38ページの2行目からのウサギについても、催奇形性は認められなかったという結果です。

母動物の30 mg/kg体重/日投与群で体重減少や摂餌量減少が投与初期からございまして、こちらが急性参照用量の設定根拠と御判断いただきました。

13行目から遺伝毒性試験でございます。ベンズピリモキサンに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とおまとめいただいておりますが、表33の内容、染色体異常試験の陽性という判断につきましてコメントいただいております。この陽性の判断ですが、具体的には39ページの脚注にもありますとおり、6時間処理において数的染色体異常が認められたことをもって御判断いただいたものでございますが、その点について、39ページのボックス内にありますとおり、先生方から御意見をいただいております。

倍数体の変化であるということや、用量反応が明確でなくて、長時間処理では出ないということがございまして、今後どのように扱っていくかも含めて御意見をいただいている

ところでございます。御議論いただければと思います。

代謝物M4について、8行目にありますとおり、表34のとおりAmes試験の結果陰性というものが提出されております。

39ページの10行目からその他の試験で、尿結晶成分の分析がされております。40ページに記載がありますが、代謝物M5の二量体にマグネシウムイオンが付加したことによって、閉塞性腎症などの病理組織学的変化が生じるというような内容となっております。

40ページの16行目から、腎臓への毒性影響の種間差があったことについて、23行目から記載がまとまっておりますが、腎毒性の種間差の機序ですけれども、ラットではイヌやヒトに比べて尿の濃縮率が高くて、代謝物M5が濃縮されて結晶化され、イヌでは代謝物M5の濃縮が生じなかった可能性が考えられたということで、種間差があるのではないかとおまとめいただきました。

ヒトでは、イヌの方に似ているのではないかとこの考察をいただいております。

30行目からは、代謝物M4の毒性影響についてということでおまとめいただいております、M4の方が親化合物より毒性が強く出ていることにつきましては、代謝物M4の方を投与した場合に代謝物M5、これは腎臓の毒性のもととなっている代謝物と考察されておりますが、これの尿中の排泄量がベンズピリモキサンを投与した場合に比べて多いと考えられたためであると考察されております。

食品健康影響評価でございますが、42ページからの記載でございますけれども、まず、暴露評価対象物質につきましては、43ページの8行目からのパラグラフに記載がございます。代謝物M4につきまして、ラットでも生成する可能性があるものですが、毒性がベンズピリモキサンと同程度又は強い程度で認められているということがありまして、農産物中の暴露評価対象物質をベンズピリモキサンと代謝物M4、畜産物と魚介類中の暴露評価対象物質をベンズピリモキサン、親化合物のみと設定いただきました。

ADIにつきましては、イヌの1年間の慢性毒性試験の無毒性量2.68 mg/kg体重/日を100で除した0.026 mg/kg体重/日、急性参照用量につきましては、ウサギの発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日を100で除した0.1 mg/kg体重/日と設定いただきました。

説明は以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、最初に5ページ、10～11行目にかけて腎臓の変化、閉塞性腎症と腎盂上皮の過形成等について、ラット及びマウスという2種以上の動物種に関する記載があるのです。通常、動物種に特異的な病変である場合に、その動物を書いてきたと認識していたのですが、先ほどの説明で、どうもラット、マウス、げっ歯類とイヌ、ヒトとは腎毒性のあらわれる程度が違うということですので、ここはこのように書いてももちろんいいと思うのですが、多分、少しルールづくりをした方がいいと思いますので、ヒトへの外挿性を含めたことを考慮して記載していくべきかどうか。これは今後の課題にしたいと思います。

次が9ページ、8ページの表1、血中濃度推移に関する表ですけれども、単位が日になっているところ、通常は時間で表わすのがよいのではないかという永田先生のコメントですが、抄録にそう書いてあるし、間違いではないので。

どうぞ。

○永田専門委員

この値があまりにも細かいので、もともとは時間で計算したと思うのです。それを日にちに変えているというのは、そうすると見かけ上、すごく数値が少なくなるので、ただ、日にちに変えてあるので、それはそれでいいと思うのですけれども、コメントとして議事録に残していただきたい。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、これはこのままにしたいと思います。

あと細かい修正が、例えば30ページの表20、マウスの亜急性毒性試験ですけれども、胆管増生／炎症とあるのですが、これは肝臓の中の胆管なのか、肝臓の外の胆管なのかはわからないので、肝内ということを追記した方がよいと思いました。

同様に、32ページは代謝物M4のラットの90日間試験ですが、表24において、鉍質沈着の大動脈、腎動脈と並べて心臓動脈とあるので、本来ならば冠状動脈とすべきところですが、事務局に確認していただいたら、原語は心臓の動脈の鉍質沈着と書いてあるので、これはそのままやむを得ないと思います。

次に、33ページの今の表24の脚注についてですが、波線のところです。結構強い骨髄の造血低下がみられたので、その原因について、強い全身毒性に基づく二次的变化と考えられていたのですが、これは結構腎臓への影響も強いので、腎性の影響があるのかなみたいなことを考えてコメントしたのですが、部会では十分議論した上で、二次的变化と結論しておりますので、これはこれでよろしいかと思います。

松本先生、何かコメントはございますか。

○松本専門委員

議論させていただきましたけれども、一つは、増加があるのです。ですから、抑制はあるものの生体としては反応しているというかそういう状態なので、これはこういう全身性のことで、やや抑制があったということでもよろしいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

最後、38ページの遺伝毒性試験について、表33の染色体異常試験のところ陽性になっていることについて、3名の方からコメントが出ております。要するに、この数的染色体異常誘発があったかどうかについて、記載する必要もないという方が多くて、それぞれ追加の説明をしていただきたいと思います。

まず、林先生、いかがですか。

○林専門参考人

これはこのまますらっと読んでいたら流してしまいそうなものですし、ドシエを見ても、きちんと数的異常誘発と書いてあるので、これで全く間違いではないのですけれども、もとのデータをいただいて確認したところ、これを数的異常誘発というふうには全く読めないだろうという結論に至ったわけです。

森田委員の方からも、きちんとした説明がなされていますし、本間委員からも、本来ならば陰性と書いておいていいのではないかというコメントなのですけれども、こういうふうに一旦部会で決まっていますので、特にこの文言を修正する必要もないかなとは思いません。

しかし、この委員会では、ドシエをそのまま忠実に反映させるのではなくて、それをきちんと評価して、最終的な食品安全評価をするべきものなので、そういう意味からは、プラスのものをマイナスと書いてもいけないし、マイナスのものをプラスと書いてもいけないということからすれば、こういう意見があったよというのは議事録に残しておいていただければいいかなと思ってコメントさせていただきました。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、森田先生、お願いします。

○森田専門委員

今、林専門参考人がおっしゃったこととほとんど一緒なのですけれども、生物学的な意義はほとんどない程度の反応でしたので、特に問題ない。倍数体というのは、細胞周期の乱れから生じることが *in vitro* の場合は多いので、何十パーセントも出ているような反応ならばともかく、数パーセントのちょっとのコントロールからの増加というのは、ほとんど生物学的な意義はないと現在では考えられています。

○西川座長

倍数体が増えるということは、著明に増えればもちろん染色体異常につながる可能性があるという記載がされていますね。ですから、今回は倍数体の増加が軽度であったということでしょうか。データはまだ見ていないのでわかりませんが。

○森田専門委員

データを見た結果、非常に僅かでした。

○西川座長

そういうことですよね。

それで、解決策としては、一つは数的な染色体異常と書くのは恐らく誤りなので、削除してしまう。もう一つは、数的な染色体異常の内容を括弧書きで、軽度の倍数体の増加みたいなふうにするか、そのような選択肢があると思うのですが、いかがでしょうか。

○森田専門委員

陽性という反応に対するコメントとして記載するのであれば、今、座長がおっしゃった

ように、軽度の倍数体の誘発が認められたということが一番いいかと思います。

○西川座長

どうぞ。

○林専門参考人

それでもいいのですけれども、もし文章を変えるのであれば、これは数的異常の誘発もなかったので、染色体異常誘発は認められなかったにした方が、私はいいと思います。

○西川座長

どちらかにしたいと思いますので、御意見を統一していただければと思います。

これは初版なので、多少の修正は可能だと思います。

○森田専門委員

農薬抄録をつくられた企業の方のコメントに「陽性」と書いてあったものですから、それを生かすという手もあるのですけれども、3名の遺伝毒性の専門家がそれぞれ問題ないと述べていますので、農薬抄録の記載と多少相反するところがあっても、食品安全委員会の総意として、異常はなかったと書くことについては異存はありません。

○西川座長

よろしいですね。

では、38ページの20～21行目、数的染色体異常誘発が認められたがというところを削除ということにしたいと思います。

部会でまとめた評価書を少し修正することになりますので、その点については部会に報告をしていただきたいと思います。よろしいですね。

○横山課長補佐

部会の方の専門家も、軽度な変化で、特段の問題はないと思うというコメントを付した上でこのような記載ぶりとしていただいたことを考えますと、部会の判断と全く違うということではないと思いますので、部会の方には報告ということで、この剤の評価自体は進めさせていただくということによろしゅうございましょうか。

○西川座長

それをお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしますと、文案につきましては、全ての結果が陰性で、遺伝毒性はないという判断になるかと思うのですけれども、それでよろしいですか。

○西川座長

よろしいですね。

では、そのように修正を。

○横山課長補佐

そうしますと、食品健康影響評価のところも、今、問題となる遺伝毒性はないと。具体的には、43ページの2行目、問題となる遺伝毒性は認められなかったという記載ですが、

こちらは遺伝毒性は認められなかったという記載になりますけれども、よろしいでしょうか。

○西川座長

今の点についてもよろしいでしょうか。

林先生、森田先生。

○林専門参考人

これは全部とっていただいて結構だと思います。催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったでいいと思います。

○西川座長

森田先生もよろしいですね。

○森田専門委員

結構です。

○西川座長

では、そのように修正をお願いしたいと思います。

ほかに何かございますか。

どうぞ。

○清家専門委員

今の議論のところ、多分、要約の方もその文言がありますので、要約の方も修正をお願いします。

○西川座長

ありがとうございます。

では、それもあわせて修正をお願いいたします。

よろしいですね。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ベンズピリモキサンのADIにつきましては、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2.68 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.026 mg/kg体重/日、ARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である10 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.1 mg/kg体重と設定することで、農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思えます。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

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

○西川座長

よろしくお願いいたします。

次の議事に移ります。農薬トルピラレート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、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ま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トルピラレート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4-1をお願いいたします。トルピラレートにつきましては、令和元年9月5日の第175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10月2日～10月31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。その意見の内容と回答案について御説明したく存じます。

1通目でございますが、ラットを用いた2年間発がん性試験において、角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が認められたが、持続的な炎症によるものと考えられるとともに、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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と評価書に記載しておりましたところ、こちらにつきまして、持続的な炎症だとしても、癌が発生するのであれば問題である。癌が発生するものをなぜ認めるのかが全く理解できません。また、最初から癌になる可能性がある農薬を認める意味がわかりませんといった御意見でございました。

こちらにつきまして、食品安全委員会農薬専門調査会の回答案としましては、ラットを用いた2年間発がん性試験において、角膜の扁平上皮乳頭腫及び扁平上皮癌が認められましたが、遺伝毒性試験において、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、これらの所見は持続的な炎症によるものと考えられるとともに、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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。

また、このラットを用いた2年間発がん性試験では、無毒性量（角膜炎を含む毒性所見が認められない用量）が得られていること、そして、メカニズムの方も調べておまして、ラット及びマウスを用いた長期経口投与による角膜及び小脳分子層への影響試験では、ラットのトルピラレート投与群において、角膜炎の発生頻度の増加が認められましたが、マウスにはこの病変は認められなかったこと。また、マウス、ラット、ウサギを用いた血漿中チロシン濃度測定試験の結果では、最高濃度はラットが最も高く、次いでウサギ、そしてマウスになりますが、マウスの血漿中チロシン濃度はラットの3分の1程度であり、血漿中チロシン濃度の増加の程度には種差が認められ、高チロシン結晶による毒性発現の種差に関連していることが考えられたことから、安全性の評価が可能であると考えたこと。そして、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ると考えること。また、農薬登録にかかる御意見はリスク管理機関である農林水産省に情報提供することを記載した案としておりました。

続きまして、御意見の2つ目ですが、種々の影響が出ていても、発がん性が認められても、何だかんだ理由をつけて認めようとしていますということで、残留農薬の承認数は世界一ですが、長期にわたって摂取しても本当に大丈夫なのではないかとといった御意見でございます。

こちらにつきまして、回答案としましては、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ることを考えること。そして、農薬登録に係る御意見は、リスク管理機関である農林水産省に情報提供することを記載した案としておりました。こちらにつきまして、先生方からは特段のコメントはいただいている状況でございます。

回答案について、御審議のほど、よろしく願いいたします。

○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、専門委員の先生方から御意見をお願いいたします。

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

本剤について、食品安全委員会の方で御報告いたします。

○西川座長

よろしく願いいたします。

それでは、その他の議事に移ります。

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になってございます。今回は2剤でございます。

資料5の1ページを御覧ください。シフルトリンでございます。こちらは暫定基準が設定された剤で、本基準の変更での諮問も受けているものでございます。

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。

続きまして、資料5の4ページになりますが、フェンプロパトリンでございます。こちらは暫定基準が設定された剤で、適用拡大申請での諮問も受けているものでございます。

本剤につきましては、評価第四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。

す。

○西川座長

ただいまの事務局からの説明について、何か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

資料6になります。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。

まず、国民からの意見・情報の募集でございますが、11月13日～12月12日まで、国民からの意見・情報の募集を行ってございますものが3剤ございます。

また、リスク管理機関への通知でございますが、11月12日に1剤について通知を行っている状況でございます。

○西川座長

よろしいですね。

それでは、続けてください。

○永川課長補佐

今後の幹事会の開催予定ですが、次回幹事会は12月13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、2月5日水曜日に評価第一部会、1月27日月曜日に評価第二部会、12月6日金曜日に評価第三部会、12月9日月曜日に評価第四部会を予定しております。

○西川座長

以上の説明について、何かございますでしょうか。

ないようでしたら、事務局からほかに連絡事項等ございますでしょうか。

ないですね。

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177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