

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第181回会合議事録

1. 日時 令和2年3月5日(木) 14:00～14:30

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(ピメトロジン)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

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

(専門参考人)

三枝専門参考人、林専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田(緑)委員

(事務局)

小川事務局長、小平事務局次長、近藤評価第一課長、入江評価調整官、永川課長補佐、
横山課長補佐、福地専門官、塩澤係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、
沖山技術参与

5. 配布資料

資料1 ピメトロジン農薬評価書(案)

資料2 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3 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 ピメトロジン参考資料(非公表)

6. 議事内容

○永川課長補佐

では、ただいまから第181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8名、専門参考人2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。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと存じます。どうぞよろしく願いいたします。

○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委員名簿のほか、

資料1 ピメトロジン農薬評価書（案）、

資料2 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3 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 ピメトロジン参考資料（非公表）、

を配付しております。

なお、開催通知等で御連絡させていただきました議事に、農薬（1-メチルシクロプロペン）の食品健康影響評価についてを掲載しておりましたが、事務局の準備が間に合いませんでしたので、本日の議事から落とす形で進めさせていただきましたら幸いです。

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。

配付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、「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、事務局から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、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、農薬ピメトロジ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。ピメトロジンでございます。

まず、経緯でございますが、4ページをお願いいたします。

第2版関係のところを御覧いただければと思います。2019年12月に厚生労働大臣から残留基準の設定に関連しまして、すいか、メロンでございますけれども、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いたものです。

林先生の方から、経緯の部分の残留基準設定という記載ぶりですけれども、適用拡大でしょうかという御質問を頂いておりますが、5ページに【事務局より】で御説明申し上げておりますが、農薬取締法に関連した適用拡大申請に関連するものではございませんで、残留基準値の見直しのための評価依頼があったということでこのような記載ぶりになってございます。

関連する開発の経緯のところも、残留基準値の変更に関する要請ということで記載させていただきます。

9ページをお願いいたします。

本剤ですけれども、構造は28行目に記載しているとおりのものでございます。ピリジンアゾメチン系の殺虫剤です。半翅目の昆虫にのみ選択的な殺虫活性を示すとされています。

内容でございますけれども、今回は追加データといたしましては、代謝物の急性毒性試験、原体の亜急性毒性試験、発達神経毒性試験、原体と代謝物の遺伝毒性試験が追加で提出されております。

部会の方では、急性参照用量の設定を中心に御審議いただきましたので、本日もその点を中心に御説明させていただきます。

まず、残留試験ですが、30ページをお願いいたします。

前回初版の評価を頂いた後に、ばれいしょですとかしろり、みょうが、漬物用のメロンといったものの残留データが追加されまして、別紙3の方は修正してございまして、こちらの最大残留値の部分も見直しをしております。最終散布1日後に収穫したいちご（果実）の1.00 mg/kgが親化合物の最大残留値となっております。

31ページをお願いいたします。

推定摂取量についても再計算されております。

急性参照用量の設定に関してですけれども、31ページからまず一般薬理試験がございまして、一般状態ですと300 mg/kgですとか500 mg/kgの投与で自発運動の低下や歩行異常などが生じるといったものでございます。

一方、33ページ、34ページを御覧いただきますと、表18が原体のものでございまして、LD₅₀はラットでは5,000超、マウスですと1,730から3,040と比較的大きいものとなっております。

34ページの表19を御覧いただきますと、今回代謝物BとCのデータが追加になってございます。これはラットや植物で認められる代謝物でございまして、LD₅₀は2,000超というような結果でございまして。

35ページを御覧いただきますと、急性神経毒性試験が実施されてございまして、無毒性量は雌雄とも125 mg/kg体重で、その上の用量の500 mg/kg 体重ですと振戦や自発運動量減少といったものが認められております。

36ページから反復投与の試験でございまして、毒性といたしましては、肝臓などに主に影響が認められているようなものでございまして、3行目から28日の亜急性毒性試験（ラット）が今回追加されております。やはり肝臓などを中心に毒性が認められております。

続いて、45ページを御覧ください。

24行目からの発達神経毒性試験でございまして、今回追加された試験でございまして、46ページの1行目から5行目に記載いただいておりますが、小脳や大脳の形態学的変化が認められておりますが、明らかな用量相関性がないこと、関連する他の部位には変化がなかったことから、毒性影響ではないと御判断いただきました。

総合的に、9行目から10行目にありますとおり、発達神経毒性は認められなかったと御判断いただいたものでございます。

一方、表38にございまして、母動物で高用量ですと切迫と殺がございまして、難産といったものがございまして、児動物の死亡率の増加などが認められてございまして、この点については食品健康影響評価にも記載をさせていただいたところでございます。

46ページの17行目から、遺伝毒性試験につきましては一部の試験が追加されました。

原体につきましては、表39の47ページの*in vivo*の部分でございまして、UDS試験、コメット試験と、小核試験の2つ目の方の試験が追加されましたが、いずれも陰性の結果でございまして、全て陰性であったという判断に変更はございませんでした。

また、47ページから48ページの代謝物、分解物のデータに関しましては、今回代謝物B

と代謝物Gのデータが追加されております。

代謝物Bにつきましては、染色体異常試験で陽性及び弱い陽性反応が認められておりますが、マウスを用いた*in vivo*の小核試験で陰性であったということを確認いただいております。

また、代謝物GのAmes試験では、弱い陽性の結果が一部得られていますけれども、同様の試験条件で実施されたもう一方の試験で再現性は確認されていないという点を御確認いただいております。

また、48ページの代謝物Bのコメット試験のところを御覧いただきますと、結果は陰性と判断いただいておりますが、脚注のところを高用量投与群のみでtail intensityの有意な増加が認められたが、軽微な変化であり、毒性学的意義は低いと判断したと記載していただいております。こちらにつきましては、試験報告書の方では陽性という報告がされているものでしたけれども、部会の方の判断で非常に軽微な変化であるということで、陰性とエキスパートジャッジしていただいた上で、その判断がどういったものであったかということが分かるように、脚注にその理由を記載していただいたものでございます。

これにつきまして、48ページ一番下のボックスですけれども、西川先生から「改めて見直してみます」ということなのですけれども、統計学的に有意な結果を専門家判断により陰性と判定したことについて、軽微であるからだけでは根拠が希薄な気がします。もう少し丁寧な説明が欲しいところでしたが、結論に異存はありませんという御意見を頂いております。

そのことに関して、例えば弱い陽性というような判断につきましては、OECDのテストガイドラインにはない判定区分で、今後そういったものの扱い、定義などを明確にしていくということで、検討課題としてくださいというコメントを頂いております。

続きまして、食品健康影響評価、53ページを御覧ください。

今回、20行目から21行目の記載を追記いただきまして、先ほどの発達神経毒性試験の結果を踏まえて追記いただきました。また、暴露評価対象物質に関しましては、29行目から33行目に記載がございますが、10%TRRを超える代謝物としてJ、K、M（配糖体を含む）が認められておりますが、いずれもラットにおいて検出される代謝物であること、残留量が少量であることが示唆されているということで、農産物中の暴露評価対象物質につきまして、ピメトロジン（親化合物のみ）と前版と同じ判断であることを確認いただきました。

54ページにございますとおり、急性参照用量につきましては、ウサギの発生毒性試験が根拠にされております。具体的には62ページの表44を御覧いただければと思いますが、ウサギの発生毒性試験におきまして、母動物の方で体重増加抑制や摂餌量減少がございまして、それに伴って初期の胚吸収などもございまして、この点がエンドポイントと御判断されたものでございます。

54ページにお戻りいただきまして、ARfDは無毒性量10 mg/kg体重/日を100で除した0.1 mg/kg体重と御判断いただきました。

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。

コメントはほとんど頂いていませんが、4ページが一番下のところに、林先生から残留基準設定ではなくて基準値の変更ではないかというコメントが出ておりました、事務局からは変更であるとの説明でしたが、林先生、よろしいですね。

○林専門参考人

これはポジリスでもないし、なぜ突然第2版で出てきたのかなと思っただけで、今までこういうふうな書き方をされているのであれば、特に内容に関わるものでもないので、これで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、次が48ページの遺伝毒性試験のところ、これは代謝物Bの試験ですが、コメント試験で統計学的に陽性という結果が出たのですが、専門家の判断によって、その反応が軽微であったことから陰性と最終判定したということでした。

これはこれで問題ないと思うのですが、専門家判断の根拠が軽微な変化だけというのは、OECDのガイドラインを見てみますと、用量反応性を見るとか背景データを見るとか書いてあるのですが、この試験そのものがガイドライン作成以前のものであったというようなことも含めて、もう少し丁寧な書き方が必要ではないかという意味からコメントしたのですが、林先生、森田先生、もし御意見があればお願いいたします。

○林専門参考人

これはほとんど意味がない反応としか言いようがなく、私は個人的には48ページの脚注のcを削ってしまった方が誤解を招かなくていいのかなと思っているぐらいです。だから、このcがあっても構わないのですけれども、それぐらい弱いものだということが本間先生、森田先生も含めた3人でのコンセンサスであったということです。

○西川座長

ありがとうございます。

森田先生も同じですよ。

○森田専門委員

個別のデータも拝見させていただきましたけれども、言ってみれば対照群と処理群の反応の程度、個体別の反応を見ても大きな相違はなかったということから、ここでは軽微な変化と記載されたものと思います。

○西川座長

最終的には軽微な変化ということに落ち着くのでしょうかけれども、今、森田先生がおっしゃったように、対照群のばらつきとかも含めてということなのでしたか。そういうことですよね。

○森田専門委員

はい。

○西川座長

それは書けないのですか。というのは、先ほど申し上げましたように、OECDのガイドラインでは陽性、陰性、不明確という判定しかないのですよね。基本は統計学的判定に基づくという記載があって、そこを専門家判断で変え得る話だとは思うのですけれども、これは専門家判断ではなくても、「軽微な」ぐらいであれば誰でも判断できることではないですか。

○林専門参考人

「軽微な」がついても、陽性というような言葉が残ってしまうと、それは何らかの影響があったのだろうというような印象を与えてしまうのですけれども、この場合は、今、森田さんもおっしゃったように、報告書まで遡って見せていただいたのですが、統計学的にはたまたま有意になったのかもしれませんが、全くそういうレスポンスがあったというような値ではなかったのだからこういうふうには判断したわけですが、それを言葉で書くとなるとなかなか難しいものがあるのかなと思います。

○西川座長

余計なことを申し上げてすみません。

専門家判断である以上、もう少し専門家判断らしい記載があるのかなと思っただけの話で、結構です。

それから、2点目は、この表にも残っていますけれども、*in vitro*の試験で弱い陽性という結果が記載されています。弱い陽性というのはOECDのガイドラインにもない判定区分ですし、もしこれをそのまま継続して使うのであれば、やはり何らかの定義みたいなものが必要になるのではないかなと思ってコメントしたのですけれども、いかがでしょうか。

○林専門参考人

今のこの場合は、少なくとも*in vivo*の方で同じエンドポイントを見た試験で陰性という結果がはっきり示されていますので、内容的に問題はないというのがまず1つ。あと、*in vitro*の染色体異常試験というのは非常に結論を出すのが難しい試験ではあるので、単に統計学的なp値だけで結論できるようなものではないのです。だから、そういうところも含めて、本来ならこれは陰性と書きたいところなのではけれども、弱い陽性というような形で妥協しているというようなところではあります。

○西川座長

これ以上議論してもしようがないと思うのですけれども、例えば化審法ですと比活性値とかD20値を算出して、一応弱いという陽性の判定区分を定義しているのですが、それは必要ないということですか。

○林専門参考人

恐らく化審法よりかはこちらの方がいろいろデータもリッチですし、それらを総合的に

見て判断していますので、単に数字で機械的に線引きをするよりもっと詳しい評価を我々はしていると考えています。

○西川座長

これもガイドラインをよく見ると、弱い陽性という判定区分がないにもかかわらずこういう結果として示していることに対して、今後問題にならないかなという老婆心でコメントしたのですけれども、結構です。議論いただいてありがとうございました。

○林専門参考人

もう一つ付け加えるとすれば、今までも*in vitro*で陽性であっても、*in vivo*で同じエンドポイントで陰性であった場合は*in vivo*の陰性を優先していたのですけれども、そのときの判断の一つとして、*in vitro*でも非常に強い陽性の場合にはまた考えますというようなことがあって、弱い陽性であれば*in vivo*の陰性で判断しても構わないだろうというようなことで我々は評価しています。

○西川座長

ありがとうございます。

御説明は十分理解できましたので、あとは記載の問題ですよね。弱い陽性というのを限りなく陰性に近いと見るのか、やはり陽性は陽性なのかとか、いろいろな議論が出てくるので、今後の課題としていただければと思います。よろしいですね。

あとは特に頂いていませんが、何かお気づきの点があればお願いいたします。

よろしいですね。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ピメトロジンのADIにつきましては、以前の結論と同じラットを用いた2世代繁殖試験における無毒性量である1.30 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.013 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における無毒性量である10 mg/kg体重/日を根拠として、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います。

以上で審議は終了いたしました。事務局から連絡事項を含めて何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

評価書案を整えまして、食品安全委員会の方に進めさせていただきたいと思います。

それと、この剤に関しまして、今回御審議いただいた内容のほかに、記載内容等についてコメントを頂いたものにつきましては、先生方には机上配布資料としてお配りさせていただいております。

初版のときに審議された内容につきましては、このようにまとめさせていただきまして、次回改訂のときに事実確認などをさせていただきまして、対応させていただきたいと思っております。

事務局からは以上です。ありがとうございました。

○西川座長

よろしく願いいたします。

それでは、次の議事に移ります。

まず、「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、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

「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続の一つでございます。参考資料1を御覧いただきますと、こちらの上の方の表は各集団におけますTMDI又はEDIのADIに対する比率、下の方の表は推定摂取量に対するADI比の最大値を示しているものでございます。

内容を御覧いただきますと、上の表を御覧いただきますと、TMDIまたはEDIがADI比で74.7%以下、ダイアジノンの幼小児が74.7%かと思いますが、全体的にそれ以下となっております。

また、下の表を御覧いただきますと、ESTIがARfD比の80%以下となっていることの報告がされております。

もしこれらの内容につきまして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。

説明については以上でございます。

○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、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。

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3に基づき、食品安全委員会での審議等の状況を御説明申し上げます。

まず、リスク管理機関からの意見聴取でございますが、2月18日に御覧の4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、2月5日から本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1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、2月25日に4剤について通知を行っている状況でございます。

続けて、今後の会議日程でございますが、3月23日月曜日に評価第二部会、3月26日木曜日に評価第四部会を予定しております。幹事会、評価第一部会、評価第三部会につきましては、現在調整中でございますので、追って御連絡させていただきます。

○西川座長

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。

ないようですね。

事務局、ほかに連絡事項等はございますか。

○永川課長補佐

ございません。

○西川座長

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181回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。ありがとうございました。

以上