

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第144回会合議事録

1. 日時 平成29年1月25日（水） 14:00～15:39

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（2,4-D、ピラジフルミド、ミクロブタニル）の食品健康影響評価について
- （2）農薬（EPN、ジノテフラン、メタアルデヒド）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、三枝専門委員、清家専門委員、
中島専門委員、長野専門委員、林専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

上路専門参考人

（食品安全委員会）

吉田委員、山本委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、
岩船係長、諧係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、
海上技術参与、鈴木技術参与

5. 配布資料

資料1 2,4-D農薬評価書（案）

資料2 ピラジフルミド農薬評価書（案）

資料3 ミクロブタニル農薬評価書（案）

資料4-1 EPN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（案）

資料4-2 EPN農薬評価書（案）

資料5-1 ジノテフラ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（案）

資料５－２ ジノテフラン農薬・動物用医薬品評価書（案）

資料６－１ メタアルデヒド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

資料６－２ メタアルデヒド農薬評価書（案）

資料７ 農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について（案）

資料８ 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成28年４月農薬専門調査会決定）

資料９ 食品安全委員会での審議等の状況

６．議事内容

○濱砂課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第144回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中を御出席いただきまして、まことにありがとうございます。本年もよろしくお願いいたします。

本日は、農薬専門調査会幹事会に御所属の先生方９名、専門参考人の先生１名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは２名の委員が出席しております。

議事に入ります前に、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。熊谷委員が退任になられまして、このたび新たに委員に就任されました山本委員でございます。

○山本委員

このたび委員になりました山本でございます。

食品安全委員会のほうは、発足当初からプリオン専門調査会の専門委員をやらせていただいております。そこにずっとかかわってきたわけですが、このたび、熊谷委員の御退任ということで、その後を継いで、微生物・ウイルス、かび毒・自然毒といったところの担当ということになるかと思えます。農薬のほうは今回御挨拶ということで出席をさせていただきました。どうもありがとうございました。よろしくお願いいたします。

○濱砂課長補佐

山本委員におかれましては、この後、御予定により御退席される予定でございます。

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。本年もよろしくお願いいたします。

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。

○濱砂課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会幹事会の専門委員名簿のほか、

資料１、2,4-D農薬評価書（案）、初版のものでございます。

資料２、ピラジフルミド農薬評価書（案）、こちらも初版のものでございます。

資料３、ミクロブタニル農薬評価書（案）、こちらは第３版のものでございます。

資料４からは、国民からの意見・情報の提供が寄せられたものでございます。

資料４－１、EPN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（案）、

資料４－２、EPN農薬評価書（案）、

資料５－１、ジノテフラ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（案）、

資料５－２、ジノテフラン農薬・動物用医薬品評価書（案）、

資料６－１、メタアルデヒド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（案）、

資料６－２、メタアルデヒド農薬評価書（案）、

資料７、農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について（案）、

資料８、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成28年４月農薬専門調査会決定）、

資料９、食品安全委員会での審議等の状況になってございます。

これらの資料につきましては、近日中にホームページに掲載する予定でございます。

配布資料の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、本日は、抄録につきましてはタブレットのほうに収載してございますので、そちらを御活用いただければと思います。

以上です。

○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。

○濱砂課長補佐

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。本日の議事につきまして、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でした。

○西川座長

御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2,4-D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。2,4-Dでございます。

経緯ですが、4ページをお願いいたします。こちらはちょっと長い経緯になっているのですが、最初に暫定基準の設定に関連して諮問があったのが2010年、その後、2013年にインポートトレランスの設定の要請に関連しまして、厚生労働大臣から評価の要請がありました。その後、2013年に旧評価第四部会で御審議いただきまして、その際に幾つか資料の不明点がありまして、要求事項が出されて、5ページのとおり、2016年に再度、今度は評価第三部会になりました部会で御審議いただいたというものでございます。今回、初版の御審議をいただくものでございます。

12ページ、構造は23行目からのとおりでございます。フェノキシ系の除草剤で、オーキシシン作用により植物の分裂組織を異常に活性化させ、茎葉の捻転等を生じさせると考えられているというものでございます。

こちらは初版でございますので、評価の概要について説明させていただきます。

13ページの8行目からご覧いただければと思います。2,4-Dですが、基準値は2,4-Dの酸として設定されております。ただ、試験成績につきましては、酸のほかにエチル体ですとか塩のもの、エステル体ですとか、そういったものを用いて試験は実施されております。後ほど食品健康影響評価のところでもご覧いただくのですが、いろいろな塩の試験がございますので、食品健康影響評価でADIとか急性参照用量の設定に当たりましては、これらの酸ですとか塩類、エステル類の毒性が同等又は同質であると御判断いただきまして、酸のデータを対象として、最終的には食品健康影響評価を行っていただいたというものでございます。

13ページのラットの動態の試験です。血漿中薬物動態学的パラメータは表1のとおりでございます。

14ページにお移りいただきまして、吸収率は少なくとも90%となっております。分布は腎臓ですとか心臓で比較的高いものが認められております。

おめくりいただきまして、代謝ですが、9行目からご覧いただきますと、ラットにおきまして、2,4-Dはほとんど代謝されることなく、急速に尿中に排泄されるものと考えられたとされております。また、排泄は尿中に主に排泄されております。

15ページからラットの試験がありますけれども、IPA塩、ほかの塩ですとかエステルでの試験も実施されております。おめくりいただいて、マウスの試験もございました。

18ページ、家畜の試験です。ヤギとニワトリの試験が実施されておまして、10%TRRを超える代謝物は認められないという結果でございます。

19ページ、ニワトリの記載です。8行目「アルカリ加水分解後に放出」とありまして、こちらは海外評価書の記載のとおりに評価書案は記載されたものなのですが、通例、評価書案では「検出」ですとか「認められた」というような記載が多いということで、御修正を踏まえて、事務局のほうで修正させていただきました。

20ページ、こちらはヒトの情報でございます。永田先生から網かけ部分の文章について、2,4-Dが24時間以内に全て排泄されるわけではないし、考察などで省いたほうがよいと思いますということで御意見をいただきました。この部分ですけれども、参照5とありますが、こちらはJMPRの評価書の記載を参照して部会のほうでおまとめいただいたものでございまして、投与量が確かに5 mg/kg体重ですが、1 mg/kg体重の場合で推定された値ということで、このような記載がございまして、部会のほうではそのとおりにおまとめいただいたというものでございます。扱いについて御確認をいただければと思います。

21ページ、こちらから植物体内運命試験の結果でございます。結果といたしましては、非遺伝子組換え作物におきましては、代謝物Gが単独で10%TRRを超えて認められております。一方、2,4-D耐性遺伝子組換え作物の結果もございまして、その作物では代謝物Cが10%TRRを超えて認められるという結果になっております。

34ページまで飛んでいただきまして、残留性ですけれども、34ページから記載がございします。親化合物といたしまして、2,4-Dですとかエチル、塩などの製剤を用いて試験が実施されております。

代謝物としましては、35ページをご覧くださいまして、代謝物Cも分析対象に含めた試験というものが実施されております。

36ページから一般薬理試験、毒性が始まります。37ページをご覧ください。一般薬理試験の概要がまずございまして、100 mg/kgですと異常歩行とか歩行失調などが認められるという結果でございます。

38ページ、急性経口毒性の結果ですけれども、LD₅₀が500 mg/kg体重近傍というような値でございます。

そのほか、おめくりいただきますと、エチルですとか塩といったものの結果もございします。

42ページの4行目から、ラットの急性神経毒性試験がございします。この試験では運動協調性失調ですとか異常歩行などが出ておりまして、43ページのとおりに、無毒性量は雌で15 mg/kg体重というのが求められておりますが、こちらが急性参照用量の設定根拠と評価されております。

43ページの14行目から反復投与の結果でございます。主な毒性所見としましては、体重増加抑制、尿細管上皮変性、肝臓の肝細胞肥大、精巣の重量の減少、眼などに影響が出ております。

53ページの8行目からのラットの2年間の併合試験、こちらがADIの設定根拠とされたものでございます。このものではラット、マウスとも発がん性なしという結果でござい

す。

59ページから生殖発生毒性試験でございまして、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

61ページから発生毒性試験でございまして、(3)、(4)とありますのが酸の結果でして、催奇形性は認められなかったという結果でございます。そのほかに塩などの結果がございまして、63ページの(8) TIPA塩というものがございまして、こちらでは外表、内臓、骨格奇形が胎児で認められたという結果でございます。ウサギについては、催奇形性は認められなかったという御判断をいただいております。

遺伝毒性試験につきましては、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とまとめていただいております。

72ページ、食品健康影響評価でございます。33行目に納屋先生からコメントをいただいております。このものの催奇形性につきましては、72ページの31行目にありますとおり、催奇形性なしという判断がされております。一方、先ほど御説明をさせていただきましたが、TIPA塩を用いたラットの発生毒性試験では、外表異常などの異常が認められております。1つの試験で催奇形性ありという判断の場合は、通常では催奇形性ありとの判断になるのですが、部会でこういった議論があったのか説明してくださいというコメントをいただいたものでございます。

お答えにつきましては、73ページに記載させていただいたのですけれども、まず冒頭で御説明させていただきましたとおり、この剤の評価につきましては、各種の塩ですとかエステルの結果を並べて総合的に評価をしていただいたものでございます。こちらのTIPA塩の結果ですけれども、高用量で母動物に死亡が認められるような重篤な症状が認められる場合に胎児の異常が認められておまして、その下の用量では、ほかの試験と同様に骨格変異しか認められていないということで、基本的には2,4-Dの酸ですとか、ほかの塩の特性と同質であると判断してよいだろうということで、2,4-Dとして総合的に判断をしていただいた結果、このような催奇形性なしになったというものでございます。御確認をいただければと思います。

73ページの2行目からありますとおり、暴露評価対象物質につきましては、CとGが10%TRRを超えて認められておまして、Cにつきましてはラットで認められず、毒性に関する詳細な情報が不明であるということがございましたので、農産物中につきましては、暴露評価対象物質を2,4-Dと代謝物C、畜産物では親化合物と設定していただいております。

ADIにつきましては、ラットの併合試験を根拠に0.0099 mg/kg体重/日。急性参照用量はラットの急性神経毒性試験の結果を根拠に0.15 mg/kg体重と設定していただいております。

説明は以上です。

○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中心に見ていきたいと思います。最初は19ページの8行目、中島先生から文言の修正をいただきました。事務局から説明がありましたように、もとの文章は原文を忠実に訳したものでしたが、内容的には御指摘のとおりで「検出」という言葉に直すということだったのですが、中島先生はいかがですか。

○中島専門委員

ほかの箇所でも放射能を検出という言葉を使っていますので、検出のほうが妥当かなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのように修正したいと思います。

20ページはヒトの試験ですが、8～9行目に本日御欠席の永田先生から、この網かけ部分は考察であるので省いたほうがよいのではないかということでした。事務局の説明では、この文章そのものはJMPRの評価書に忠実に記載したものであるということでしたが、中島先生、この点について何か御意見はございますか。

○中島専門委員

5 mg/kgで48時間後に73%が尿中に排泄されて、それをもとに1 mg/kgで24時間に排泄されるとは根拠がなくてわからないので、この文だけでは推定で、通常、評価書は考察とか推定とかは書かないので、私も最初はこの文章はなくてもいいかなと思ったのですが、部会で判断されて残っているということと、今、事務局が御説明されたように、JMPRの評価書にあった記載から書かれているということであれば、残したほうがいいのかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

部会の判断を最大限に尊重するという。それから、JMPRの評価書の原文そのままの記載であるということから、この記載は残したいと思います。よろしいでしょうか。どうぞ。

○林専門委員

これは前回からいろいろ議論している幹事会での役割にも通ずると思うのですが、こういうふうには部会できちんと議論をされて文章になったもので、これは間違いではないわけです。推定なので、あくまで「推定された」と書かれているだけなので、こういう文をいちいちこの幹事会で取り上げて議論するというのはやめたほうがいいのかというのが、また繰り返しになりますけれども、私の意見です。

○西川座長

ごもっともな御意見だと思います。少し迷いまして、ケース・バイ・ケースで対応を考えていきたいと思いますので、御意見をいただきまして、ありがとうございます。次回からは、このような修正についてはできるだけ議論せずに持っていきたいと思います。ありがとうございました。

あとはほとんどなくて、食品健康影響評価のところですね。72ページの下のボックスに納屋先生から、TIPA塩を用いたラットの発生毒性試験の最高用量で胎児に外表異常、骨格異常、内臓異常等が認められているので、この所見があるにもかかわらず催奇形性なしとの判断は、部会において、どのような議論の結果そうなったかを教えてほしいというコメントがありまして、73ページに事務局からの回答として、母動物に死亡が認められている用量であるということ等から、催奇形性がないと判断したということでしたが、納屋先生、よろしいでしょうか。

○納屋座長代理

生殖試験の項目で一個一個を見ていったときに、ほとんどの塩とか酸で問題はないのですけれども、1つの酸だけで外表異常とか認められていました。総合的に考えて催奇形性なしとしたのだらうけれども、その経緯がよくわからなかったので、どういう議論があったのかを教えてくださいと申し上げたところです。73ページに部会での議論のことが書いてございましたので、私自身は総合的に考えて、催奇形性なしとされたということに対しては全く異存はございません。部会の御判断を最大限尊重しております。

ただ、重版になって、このままにしておくとも毎回毎回同じようなことを繰り返し質問することがあろうかと思いますので、そのような不要な議論を繰り返さないためには、生殖試験のどこかの項でまとめて、73ページのボックスの中に書いてある内容を追加で記載していただいて、総合的に見て催奇形性なしと判断したのだということにさせていただいておけば、次からは今回のような質問をしなくて済むと思います。ですから、その点について皆様方に考えていただきたいなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

いただいたコメントとその回答について、発生毒性試験の最後に総合評価としてまとめたほうがよいのではないかという御意見だったかと思えます。確かにそうすれば、重版を繰り返す場合にも同じようなコメントが出てこないということは明らかなと思いますが、ただいまの御意見に対して、何かありますか。

林先生、どうぞ。

○林専門委員

今の意見は非常に重要な点だと思います。この食品安全委員会ではないのですけれども、ほかのところでも評価の単位というものを何にするかというので非常に議論になっていることがあります。今回、事務局のほうから最初のときに説明されたように、いろいろな塩とか酸が混じっているというか、全てを使って試験がなされているので、それをどういうふうに評価するかという説明があったのですけれども、あの説明をもう少しきちんと文字化しておくとか、今、納屋専門委員がおっしゃったように、これはあくまで総合評価でこうしたのだということがわかるような説明というのがどこかに入っていると、先ほどもおっしゃったように重版のときに、また同じ議論をすることがなくなるだろうと予想されま

すので、ぜひその辺は考慮していただきたいし、幹事会の立場として、こういう場合にはこういうふうにするのだということをやはり明確にしておくのも必要かなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

発生毒性試験の総合評価を追記するという御意見だったと思うのですが、私もそれはそのほうがよいと思いますが、何かありますか。

○横山課長補佐

まず1つ補足させてください。私の説明が少し抜けてしまったのですが、72ページの食品健康影響評価の冒頭に、最初の口頭で説明した内容です。3行目の終わりのほうから、いろいろな塩等でやった試験があるので、これを並べてみて、2,4-Dの塩類及びエステル類の毒性は2,4-Dと同等又は同質であると考えられることから、2,4-Dを対象として食品健康影響評価を行ったという前提ですね。ここは部会のほうでおまとめいただいていることをまず補足させていただきます。

○西川座長

その点については、この記載ぶりでよいと思いました。問題は発生毒性試験の総合評価をつけ加えるかどうかです。よろしいでしょうか。特にその総合評価を加えたとしても、最終的な結論に影響を及ぼすわけではないので、特に部会に戻す必要はないと思いますが、よろしいですね。その追記する文章については納屋先生にいただくということでよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

では、提案させていただきます。66ページの34行と36行の間くらいに総合評価として加えていただく。そのときに73ページに「本試験では」と書いてありますけれども、ここを何とか塩のラットの発生毒性試験では、に変えれば、あとは全部そのまま使えるのではないかと思いますので、提案させていただきます。

○西川座長

そうですね。では、そのように対応したいと思います。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おりますが、全体を通して何かお気づきの点があれば、お願いいたします。よろしいですか。

そうしますと、本日の審議を踏まえまして、2,4-Dの一日摂取許容量（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①の無毒性量である0.99 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0099 mg/kg体重/日とし、急性参照用量（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15 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.15 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2,4-Dの審議は終了しましたが、事務局からの連絡事項を含めて、ここまでで何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。今の催奇形性の追記案につきましては、この会議の間に御確認いただけるようでしたら、文案をご覧いただくように準備します。その上で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。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

それでは、続きまして、農薬ピラジフル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いたします。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。ピラジフルミドでございます。

経緯ですが、3ページをお願いいたします。こちらは2016年10月に新規の農薬登録申請に関連いたしまして、厚生労働大臣から評価の要請のあったものでございます。12月の評価第三部会で御審議をいただきました。

構造ですけれども、6ページの28行目のとおりのものでございます。おめくりいただきまして、ピラジビフェニル型カルボキサミド系の殺菌剤で、作用機序は病原糸状菌のミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱの活性を阻害することにより孢子発芽、菌糸伸長及び孢子形成を抑制して殺菌効果を示すと考えられているものでございます。こちらが初版ですので、概要について説明させていただきます。

8ページから動物体内運命試験で、まずラットの試験がでございます。薬物動態学的パラメータは表1のとおりでございます。

9ページに吸収率がございまして、少なくとも90.3%と算出されております。分布につきましては表2のとおりですが、脂肪ですとか消化管、肝臓、副腎に放射能濃度が高いという結果でございます。

13ページ、排泄に関しましては、主に胆汁を介して糞中に排泄されと考えられております。コメントをいただいているのは1点のみなので、ここで御紹介させていただきます。

13ページの(2)肝ミクロソームによる代謝のところでございます。各種の動物の肝ミクロソームを用いた試験でございまして、永田先生から14ページに、これはつぶやきということで御意見をいただいたものなのですけれども、21行目の後ろのほうから、試験の条件を追記したほうがよいとありまして、そこらは確かに抜けていたと思いましたので、事務局のほうで追記させていただきました。37℃で60分間インキュベートを追記しております。23行目はよりわかりやすくなるようにということで、永田先生から記載整備をいただいておりますので、反映させていただいております。

14ページから植物体内運命試験で、水稻、レタス、ミニトマトで試験が実施されておまして、主な成分は未変化のピラジフルミドで、10%TRRを超えて認められた代謝物は稲わらで認められたBのグルコース抱合体という結果になっております。

20ページ、作物残留試験につきましては、親化合物と代謝物Bのグルコース抱合体を含

むもので分析がなされております。

21ページ、毒性でございます。まずは一般薬理試験ですが、この剤は2,000でも影響なし、22ページのとおり急性毒性試験の結果もLD₅₀値が2,000超と非常に毒性が弱くなっておりまして、急性参照用量につきましては、設定不要と御判断をいただいたものでございます。

22ページから反復投与の結果がございまして、主な毒性は肝細胞単細胞壊死ですとか、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大などが認められております。

26ページの7行目からの2年間のラットの併合試験ですが、こちらがADIの設定根拠となりました。発がん性に関連いたしまして、腫瘍性病変といたしましては、甲状腺ろ胞細胞腺腫、ろ胞細胞癌、肝細胞腺腫の発生頻度が増加するという結果がございました。マウスでは発がん性は認められておりません。

29ページ、生殖発生毒性試験です。まず2世代繁殖試験ですが、繁殖能に対する影響は認められなかったという結果でございます。

30ページの下の方ですが、発生毒性試験はラット、ウサギとも催奇形性は認められなかったという結果でございます。

遺伝毒性試験は生体にとって問題となる遺伝毒性はないと、まず原体について御判断をいただいております。原体混在物Ⅰに関しても表32のとおり、試験が実施されております。こちらは結果のみの記載となっております。

32ページの14行目から、肝臓における発がんメカニズム試験。おめくりいただいて、甲状腺のメカニズム試験も実施されております。

35ページ、食品健康影響評価をお願いいたします。24行目からありますとおり、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、Bのグルコース抱合体が認められましたが、これらはラットにおいても認められるということで、農産物中の暴露評価対象物質を親化合物のみと設定いただいております。ADIについてはラットの2年の併合試験を根拠に0.021 mg/kg体重/日、急性参照用量は設定の必要はなしと評価をいただいております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

いただいたコメントは1つだけでした。お一人だけで、実は2つに分かれています、13ページと14ページのところです。14ページの9行目からのボックスに本日御欠席の永田先生から、まず下の②からですが、酵素反応の条件を書いたほうがよいという趣旨から、13ページの21～22行目にかけて、37℃で60分間インキュベートしてという追記の御提案があります。事務局としてはうっかり忘れたものと判断できるので、この追記をできれば認めたいということだったのですが、中島先生、この点についてはいかがですか。

○中島専門委員

永田先生の御意見の②についてですけれども、定量データが至適条件下で行われたかの判断がつかないとおっしゃっているのは、表6の中で例えば、マウスのところのデータを見ていただいて、親化合物ピラジフルミドがもうなくなるほど代謝がどんどん進んでいる条件下で*in vitro*の代謝実験を行っていることになります。通常、*in vitro*で代謝実験を行うときは、基質、親化合物が枯渇しない条件下で酵素濃度に依存的かつインキュベーション時間依存的に直線性が保たれた条件下で速度論的解析をしないと正しい代謝活性が出ないです。

親化合物がなくなる条件下でインキュベーションしているということは長かったのであろうということで、永田先生のコメントになっていると思うのですが、そういう意味で、37℃60分インキュベーションと条件が入るのは結構だと思います。この上で、正確には速度論的な定量的な評価はできていないのですけれども、どの代謝物がどれくらいできているかの数値の比較はできるので、そういう意味では代謝物の評価はできていると思います。

そういう意味では、13ページの23行目で「定量試験が実施された」ではなくて、「生成量の比較が実施された」と訂正されているのも妥当だと思います。かつ、各動物で同じ条件下で比較しているよという「同一条件下で」という追加も妥当だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

①についてもあわせて御意見をいただきました。基本的には13ページの21～23行目の永田先生の修正案はこれでよいということですが、それに加えて、もう少し追記したほうがよいという御意見でしたでしょうか。

○中島専門委員

もし可能であれば、基質、親化合物の濃度がどの動物でも同じだよというのがあれば、なおいいのですけれども、インキュベーション時間が同じだけではなく、濃度も動物間には全部、多分一緒だと思うのですけれども、それがあれば、なお安心します。突然ですみません。

○西川座長

その後のほうに言われたデータがないと、そういう前提がないと書けないということになるのでしょうか。

○中島専門委員

その%*TAR*の数値を動物を越えて比較することが正しくなくなってしまうので、親化合物の基質の濃度が違えば、代謝の行き具合が動物間で違ってしまう可能性もあるので、そこが同じ条件下ですよとあれば、なおいいのですけれども。

○西川座長

大きくはないのでしょうかけれども、あまり大きな修正はできるだけ避けたいというのは、先ほど、申し上げたおりますように、部会の意見を最大限に尊重するというようなスタン

スで幹事会の評価を行っておりますので、それが本当に必須であれば、必要なのでしょうか。

○中島専門委員

通常は同じ条件下でやっていると思うので、それが当たり前だと思って読んでいますけれども、そういうことであれば、大丈夫だと思います。

○西川座長

永田先生は本日御欠席なので、この点について深い議論が難しいと思うのですが、中島先生が最後におっしゃったように、通常こういう前提で記載しているということであれば、あえて追記する必要はないということですね。一応そのようにしたいと思います。ありがとうございました。よろしいですね。

特にほかのコメントはありませんので、全体を通して何か気づかれた点がございましたら、お願いいたします。よろしいですね。

そうしますと、本日の審議を踏まえまして、ピラジフルミドのADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である2.15 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.021 mg/kg体重/日とし、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、設定は必要なしといたします。農薬専門調査会幹事会の審議結果としまして、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ます。ありがとうございました。

○西川座長

続きまして、農薬ミクロブタニ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。ミクロブタニルでございます。表紙にありますとおり、今回は第3版の御審議をいただいたもので、追加データとしましては、目次の1ページをご覧くださいますと、21行目、22行目のヤギと産卵鶏の代謝の試験、38行目の作物残留試験成績の一部、しそのデータと、2ページの2行目、3行目の牛と鶏の残留試験が追加されました。

3ページ、審議の経緯ですけれども、第3版のところで2016年10月にしその適用拡大に関連いたしまして、厚生労働大臣から評価の要請があったもので、12月に評価第二部会で御審議いただいたものでございます。

8ページ、構造については28行目のとおりで、トリアゾール系殺菌剤で菌類の細胞の構成成分であるエルゴステロール生合成の過程において、2,4-メチレンジヒドロラノステロールの脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害するというものでござ

います。

今回御審議をいただいた部分を中心に説明させていただきます。14ページをお願いいたします。今回、ヤギと鶏の代謝の試験が出てまいりまして、10%TRRを超える代謝物として、M2、M3、M4、M5、M6、M7+M15、それとM19が認められております。

そのほか、ヤギと鶏については分布ですとか、そういったデータもございまして、ラットと同様、肝臓とか腎臓に比較的高い残留が認められるというような結果でございます。

17ページ、18ページは與語先生から記載整備をいただいております。既に確認の上、修正させていただいております。

22ページ、作物残留試験成績、しそが追加されました。最大残留値は荒茶ということで、変更なしという結果になっております。

29行目からの牛の残留試験、おめくりいただいて、鶏の残留試験についても追加提出されました。代謝物としては、M4、M6、こちらも分析対象とした試験が実施されております。

23ページの26行目からの推定摂取量も計算見直しがされております。

24ページから毒性でございます。まず一般薬理試験の結果概要がございます。720の経口投与ですと歩行異常とか散瞳、これらの症状がございまして、こちらのエンドポイントに無毒性量240を根拠に一般の集団を対象にした急性参照用量を設定していただいております。

25ページ、急性毒性の結果としましては、LD₅₀は2,000超もしくは1,600という結果がございますが、750 mg/kgでも症状が出るというような結果もございます。

今回、ADIにつきましては、設定根拠試験が32ページの併合試験で、前版までの判断と変わらないと御確認いただいております。

36ページ、ラットの発生毒性試験でございます。この試験で93.8 mg/kgで胎児死亡率の上昇がございまして、こちらは母動物で影響の認められない用量で認められたということで、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象に急性参照用量の設定根拠としていただいております。

代田先生からコメントをいただいております。「母動物の所見を急性影響と判断しなかった理由が分かる記載を加えてはいかがでしょうか」というものです。こちらは4行目からありますとおり、母動物の症状が口及び膣からの赤色浸出物、糞便量の減少等がございまして、これらが急性影響と判断されなかった理由ということで御意見をいただきました。代田先生のほうでは、膣からの赤色浸出物というのがありまして、この所見はもし流産に関連したような所見であれば、少し検討が必要であろうということで注目され、部会でどのように審議をされたのかという点を教えてほしいというような趣旨でのコメントというふうにいただいております。

この点につきましては、発生時期が不明というような所見でございまして、部会のほうでは所見とその時期の関係から、急性参照用量のエンドポイントとは判断されなかったものでございます。代田先生のほうから、膣からの赤色浸出物が気になると伺ったので、念

のため、発生例数も確認しましたが、25例の雌動物で1例の発生ということで確認しましたので、少し補足させていただきます。

36ページの12行目からウサギの発生毒性試験がございまして、19行目にあります胎児の生存胎児数、胎児生存率の低下というのがございますが、こちらでも急性参照用量のエンドポイントにされた所見でございます。

38ページの14. その他の試験の(1) 繁殖能に対する影響検討試験(ラット)がございまして、こちらの試験の目的といたしまして、5行目、6行目にラットの2世代繁殖試験の死産児数の増加ですとか、6行目にラットを用いた発生毒性試験の胎児死亡率の上昇についての検討を行うためと記載があります。こちらは代田先生から下のほうにコメントをいただいております、発生毒性試験については母動物で着床する時期ごろまでは検体投与をしていないということもありまして、ここに書いてあるような試験では、この影響を確認することができないと思うので削除ということで、削除の御意見をいただいております。御確認をいただければと思います。

39ページ、Ⅲ. 食品健康影響評価でございます。この剤といたしましては、主な影響としましては、肝臓ですとか精巣に認められまして、こちらは部会のほうでは審議済みの部分ということで御確認をいただいたというものでございます。

24行目の長期投与における精巣の影響というふうにあまり普段は書いていないようなことが記載されておりますので、こういった経緯でこの言葉が入ったかという点について御説明をさせていただきますと、こちらの初版の審議のときに、35ページの2世代繁殖試験を見ますと、精巣の委縮という所見が1世代目ではなくて、2世代目に出ていたということで、これはこういったものかということで議論をされた経緯がございまして、ほかの試験を見ますと、ラットですと2年間の長期の試験になると、こういった影響が出てくるということで、この24行目にも、こういったことを記載する必要があるのではないかと御議論をいただいたものでございます。

暴露評価対象物質に関しましては、30行目からのパラグラフにありますとおり、農産物中、畜産物中ともミクロブタニルと設定いただいております。

ADIにつきましては、前版までと変わらないもの。急性参照用量につきましては、40ページの下の方にありますとおり、一般の集団に対してはマウスの一般薬理試験の結果を根拠に2.4 mg/kg体重。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に関しましては、ラットの発生毒性試験を根拠に0.31 mg/kg体重と御判断をいただいております。

51ページの別紙の代謝物です。こちらはM7の化学名ですけれども、より適切な記載があるということで、今、確認中なのですが、幹事会終了後にきちんと確認をして修正をさせていただきたいと考えているところでございます。申しわけございませんが、よろしくお願いいたします。

説明は以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

17ページの5行目に與語先生から「茎葉処理」の「茎葉」の追記の御意見が出ておりまして、そのように修正されています。ありがとうございました。

18ページの15行目、りんごの品種について、スペルミスですね。「MacIntosh」の「a」が不要だということで、これも與語先生からコメントをいただいております。ありがとうございました。

28ページの17行目、これは事務局から説明はなかったのですが、ビリルビンの減少というのは毒性としてこないことがほとんどなのですが、これを削除したほうがよいのかなと思います、いかがでしょうか。これは第二部会ですので、三枝先生に御意見をお願いしたいと思います。

○三枝専門委員

これは重版ものということで、その前は私らの班とは違ったので、特に話題に上がりませんでした。

○西川座長

最近の評価では、ビリルビンの減少というのは毒性ととらないことがほとんどなのですが、この際ここを削除するというのは、三枝先生、いかがでしょうか。

○三枝専門委員

全然構いません。

○西川座長

よろしいですか。では、そのようにします。ありがとうございました。

36ページ、ラットの発生毒性試験について、10行目からのボックスに本日御欠席の代田先生からコメントをいただいております。母動物の所見を急性影響と判断しなかった理由がわかるような記載にしてはどうかという御意見で、詳細については事務局から説明がありましたが、結論として、5行目と6行目の所見に発生時期が不明である。したがって、急性影響とは判断できないという趣旨の事務局からの説明がありました。この点について、御専門の納屋先生に御意見をいただきたいと思います。

○納屋座長代理

私としては、この文章を追加していただくことに異論はございません。三枝座長に御同意いただければ、それでよろしいかと思います。

○西川座長

三枝先生、いかがでしょうか。

○三枝専門委員

納屋先生の御意見に従います。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、そのようにしたいと思います。

38ページのその他の試験で5行目と6行目に、代田先生から、この試験で評価できない

影響であるので削除したほうがよいというコメントが出ておりまして、納屋先生はいかがでしょう。

○納屋座長代理

御指摘はごもっともでございますので、削除することについて異存はございません。これはもともとは遺伝毒性の中の優性致死試験という分類に入っていて、ほとんど説明もなく表の中に入っていたのを後から、別にその他の試験として取り出したほうがよいという遺伝毒性の専門委員のお言葉がございましたので、事務局が苦労して、ここに冒頭の文章をつくったのです。それが書き過ぎだったということだけでございまして、本質的に問題はありませんので、削除することでよいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

三枝先生もそれでよろしいですね。

○三枝専門委員

はい。

○西川座長

林先生、どうぞ。

○林専門委員

今ので気になったのですけれども、優性致死試験というのは、今このテーブルの中にはないですね。あるかな。

○横山課長補佐

少し補足させてください。最初は優性致死試験ということで遺伝毒性の試験として記載していただいていたのですけれども、この剤は精子に異常があるとか、妊孕率が低下するというようなことがありまして、そういうことを踏まえると、優性致死試験として陰性だったという結果というよりも、どういう項目が見られて、どういうことだったかをこういうふうに書いたほうがよいという御指摘がありまして、遺伝毒性の表からは削除して、ここに内容を書いたというのが経緯でございます。

○林専門委員

でも、もし“dominant lethal test”としては成立していて、その結果が陰性であったというのであれば、それはこの遺伝毒性のテーブルの中にあるべきだと思うのですけれども、それはいかがでしょうか。何も優性致死試験というのは、おっしゃっているように、生殖発生をきっちり見ている試験ではもちろんないので、それはやり方は違うと思うのですけれども、優性致死という観点から、もしそれが陰性であるということであれば、その陰性というのは大きな意味を持っていると考えます。

○西川座長

そうですね。優性致死試験も遺伝毒性試験の一つとして、はっきり位置づけられておりますので、そういう意味では遺伝毒性試験の項目に書くべきことかなとも思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、今、38ページを御覧いただいていると思うのですが、16行目に「優性致死誘発性は認められなかった」と書いたのですが、ここは削除をして、遺伝毒性の表にもともとあったように試験条件などを書いて、陰性という記載を書くということで。

○西川座長

そうですね。それがよろしいかと思います。

納屋先生、よろしいでしょうか。

○納屋座長代理

私は部会で議論があったため、では、そうしてくださいとただけでございまして、これは林先生と本間先生で話をして決めていただくのが一番いいのではないかと思います。

○林専門委員

これは確かに部会尊重なので、この幹事会でもし今のように変えていただくのであれば、これは部会に戻していただいて、そこでもう一度、確認をしていただく必要はあると思います。そこまでするのか、もうこの文章だけで。

○横山課長補佐

補足しますと、部会の判断ということでございます。本間先生と林先生で話し合っただけ必要は必ずしもございません。

○西川座長

本質的なところではないと思うのですが、試験の項目として優性致死がないということをはっきり書くかどうかですね。

○林専門委員

すみません。これは第2版はどうなっていたのですか。

○横山課長補佐

2版は遺伝毒性の表中にのみ陰性の結果がございました。

○西川座長

新たに3版では、その表から削除して、その他の試験で別項目にしたということですね。

○吉田委員

若干、私がかかわったので、3年前にミクロブタニルのモノグラファーとしてJMPRに参加しました。そのときに繁殖毒性をコンファームするためにということで、この38ページの試験は提出をされた試験で、その中の1項目として優性致死試験があったということをお話ししました。これはもう既にモノグラフに書いてあります。それをお伝えしたところ、今、事務局が新しくこの文言のたたき台を考えてくださり、遺伝毒性のどこに入れようかということになりましたので、そういう形でということです。どういう形にしる、それは幹事会の御判断だと思います。

○西川座長

要するに、JMPRではこの試験を優性致死ではなくて、別の取扱いをしているというこ

とですよ。それに準じて、評価書の記載も変えたということですね。

○吉田委員

そのような形に今はなっています。

○西川座長

いかがでしょうか。

○林専門委員

ここは日本の内閣府の食品安全委員会であって、JMPRの下部組織でも何でもないので、食品安全委員会の各部会の委員の意見が最も尊重されるべきだと思っています。そういう意味では、第2版から第3版にこういう大きな変更がなされるというのが、その部会の先生方全員の総意であれば仕方がないと思うのですけれども、それは食品安全委員会の本当に立ち位置の問題ですから、そこはしっかりとしていただきたいと思います。

○吉田委員

それでは、林先生にお尋ねしたいのですけれども、私は生殖能の異常をどこに書くかということについては全く私のタッチするところではないのですが、今までJMPR等で新しい情報が出たときは評価書に追記してきたということがありますけれども、そこにも立ち入られますか。いかがでしょうか。

○林専門委員

それは、情報は情報としていただければ、最終的な食品健康影響評価等々の書きぶりに反映されるかもしれないですけれども、それをそのままここに入れていくというのではなくて、やはり日本の場合はデータのエビデンスベースの議論ですから、実際にあるデータをもとに、それをどういうふうに振り分け、振りつけ、解釈するかというのは各部会に任されているのではないかと考えます。

○吉田委員

1点だけ事務局に確認したいのですが、今回は全てのデータセットが提出されてきたのですよね。ですので、今回は36ページに記載されているデータも専門委員の先生は御覧になっているということでございます。

○林専門委員

であれば、“dominant lethal”はもとのテーブルに戻すべきだと思います。

○西川座長

今のお話を聞いていて、遺伝毒性試験の一つである優性致死試験の結果も含めたほうがよいと思いますので、少なくとも表2はその試験の結果を戻すとして、38ページの14. その他の試験からは、優性致死がなかったということについては削除ということでよろしいですね。

次は、そういう変更というか修正をどのように取り扱うかですが、やはり部会に戻したほうがよろしいですか。結果には全く影響ないと思いますけれども、三枝先生はいかがですか。

○三枝専門委員

このいきさつを部会で説明したほうがいいと思います。

○西川座長

戻して議論する必要はなくて、報告だけでよろしいということですか。

○三枝専門委員

はい。

○西川座長

林先生、よろしいですか。

○林専門委員

はい。

○西川座長

では、一応、幹事会での結論は先ほど申し上げたようにして、その結果については部会に報告するというにしたいと思います。ありがとうございました。

あと1つは、39ページの24行目に精巢の所見に関して、「長期投与における」という、ほかの評価書ではあまりないような記載があって、この部分は本来、ADIの設定に絡むような大きな影響について書いてきたということから、要するにADIというのは長期の安全性を担保するという意味合いがありますので、ここで長期投与によるということをわざわざ言う必要があるのかなという気もしますが、この点についてはいかがでしょうか。

○浅野専門委員

ほとんどの健康影響評価の毒性所見というのは長期投与による所見だと思います。そうすると、全ての評価書がそういう記載になると思いますので、ここは統一して除いたほうがいいと私は思います。

○西川座長

ありがとうございます。

最初の要約にも同じ言い回しがあるのですが、浅野先生からの御説明があったように、全て長期投与にかかわるような試験であるので、ここでわざわざ長期投与におけるという記載は不要ではないかということでしたが、その点についてはいかがですか。

○林専門委員

確かに全て長期投与の影響なのかもしれないですけども、この精巢に関する所見というのは本当に長期投与の試験だけでしか認められなくて、ほかの試験では全く認められていないのかどうか。その辺はこういう議論になってしまうところなので、その辺は部会の先生方がデータを一番よく見られていると思いますので、私はもとのままにしておいたほうが、これは無難ではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

その経緯については、先ほど事務局から説明があったように、確かに長期でしか認められない所見です。ですが、通常は他の多くの所見は長期投与で見られるものも相当あると

思います。したがって、ここだけをわざわざ長期投与によるという記載は、特に要約では必要ないかなという気がします。いかがでしょうか。

○三枝専門委員

再三申し上げますけれども、これは第3版というもので、幹事会も1度、目が通っているので、話題には上がりませんでした。

○西川座長

決してこだわるものではないのですが、気になったので確認のための議論をしたいと思っていました。

○浅野専門委員

ただ、重版のものでも記載整備というのがあると思うのです。最近の判断で長期投与によると言うと、みんながこれになってしまうので、ここはすっきりとほかの評価書に合わせたほうがいいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

いかがでしょうか。どちらでもいいと思うのですけれども、くどいというか、しつこいような表現になっているかなと思いました。

○林専門委員

もしどちらでもいいのだったら、残してください。

○西川座長

私は、最終的にはそのようにしようと思うのですが、とりあえず皆さんの御意見を聞きたいと思いました。

長野先生はいかがですか。

○長野専門委員

これは私も読んでいて気になって、確認したら、確かに長期の試験だけ精巢の変化が出てきて、そういう意味で書かれているのは納得したのですけれども、確かに今、浅野先生がおっしゃるように、多くの長期試験で出るデータについて書くようになると、これからはなかなか書きづらくなるという問題があります。そういう面では、もしも文章整備をしていいならば、切っておいたほうが後々は楽になるような気はします。

○西川座長

非常に細かいことなので、あまり時間を使って議論するようなことでもないかもしれませんが、私としてはこの際すっきり、今後も影響しそうな表現についてはできるだけ整理して、削除すべきところはしたほうがよいのかなと思います。大勢には全く影響がないので。

○浅野専門委員

今後の新しく出てくる評価書に関しては、こういったところを整備するというのが皆さんの同意でしたら、ここは残しておいて、そのままだでも構わないと思います。今後は出てきた毒性所見を述べるということでよろしいかと思います。

○西川座長

いいですか。この評価書については記載をそのままにして、今後についてはそういう記載は加えない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。

いただいたコメントについては議論が尽きたかと思います。全体を通して何かありましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、ミクロブタニルのADIにつきましては、以前の結論と同じ0.024 mg/kg体重/日とし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する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31.3 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.31 mg/kg体重とし、一般集団に対するARfDにつきましては、マウスを用いた一般薬理試験の最大無作用量である240 mg/kg体重を安全係数100で除した2.4 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。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

それでは、評価書案は御指摘のあった点を修正いたしまして、食品安全委員会には進めさせていただきます。部会のほうには報告ということで、どのような議論が幹事会であったかということについて説明させていただきます。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。

続きまして、農薬（EPN、ジノテフラン、メタアルデヒド）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です。まず、EPNについて事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

10月の幹事会で御審議の後、パブリックコメントの募集手続を11月から12月にかけて実施したもののうち、先ほど御紹介いただきました3剤につきまして、寄せられた意見・情報がございましたので、そちらの回答案についての御審議をお願いするものでございます。

資料4-1をお願いいたします。EPNにつきましては1件寄せられてございます。

その内容としましては、（意見1）厚生労働省が設定した現行のEPNの食品別残留基準の資料では、TMDI総量が高いということで、特に、小麦と魚介類の総TMDIへの寄与率が高い。残留基準をもっと低くするように同省に申し入れられたい。

その理由としまして、厚生労働省の残留基準値が当委員会の評価書における作物残留試験の最大残留値に比べ高過ぎるといったもの。また、2ページのほうに移りまして、農薬評価書に長期及び短期推定摂取量も示されていないといったものでございました。

こちらへの回答案につきましては、食品安全委員会農薬専門調査会は今回設定したADI及びARfDに基づく適切なリンク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えているということ。また、摂取量につきましては、今後、厚生労働省において表に応じて残留基準値の検討がなされ、その際に長期及び短期摂取量の推定も行わ

れるものと考えられます。

「なお」以降ですけれども、今回、長期の推定摂取量につきましては、表12のほうに示されてございますので、そちらの説明もしてございます。御指摘いただいた事項については厚生労働省に情報提供いたしますという案になってございます。

（意見2）としまして、ARfDの値を0.0066 mg/kg体重にすることに反対である。発達神経毒性などを公表し、再考すべきである。

その理由としましては、アメリカやEUでは、神経毒性の強いEPNは登録されておらず、ADIやARfDは設定されていない。農薬評価書には、その理由について記載されていない。また、ラットの単回経口投与試験の結果が最小毒性量を評価し、安全係数は300を採用されている。その根拠となる試験については、データの詳細が不明といったものでございます。理由の3つ目としましては、ラットの発達神経毒性試験については記述があるけれども、データが示されていない。データの詳細も不明であるといったことです。4つ目としまして、EPNは急性毒性が強く、毒劇法では、毒物に指定される有機リン剤で、使用禁止にすべき農薬であるといったものでございました。

こちらの回答ですけれども、まず、資料の扱いにつきましては、農薬抄録等については幹事会終了後に閲覧可能になっているという、これまでの回答ぶりと同様の案になってございます。また、EPNのARfDにつきましては、急性神経毒性試験における最小毒性量の2 mg/kg体重を根拠にARfDを設定しているということ。それに当たって、軽度の立毛及び活動低下が認められたLOAELでしたので、追加係数の3を加えて安全係数を300としているということ。発達神経毒性について、母動物並びに児動物で認められた所見、また、いずれも単回投与による影響ではないと判断しているということ。さらに児動物で認められた所見が体重増加抑制のみで発達神経毒性は認められないものと判断したという回答案になってございます。

（意見3）としまして、アセチルコリンエステラーゼ活性に影響を与える、ほかの有機リン剤による複合作用も毒性評価に取り入れるべきであるといったものでございます。

その理由としまして、有機リン剤やその代謝物は、日常的にヒトの尿中に検出されるということで、以下の3つの参考文献のほうも示されてございます。

2つ目といたしまして、当委員会が2011年3月に「ヒトの発達障害と農薬に関する情報収集調査」の結果を公表し、その中で、有機リン系農薬と発達障害に関する疫学調査等の論文が紹介されているといったものでございます。

こちらへの回答案です。こちらの文献につきましては、尿中に有機リン剤でありますとか、その代謝物が出ているといったものでございまして、摂取されているEPNとの直接的な関連が不明確であることから、食品健康影響評価に用いることは困難と判断しましたという記載になってございます。

御提示いただきました当方の委員会の情報収集調査の内容については、有機リン剤、カーバメート系、ネオニコチノイド系、ピレストロイド系の4系統の農薬を対象に最新の知

見を得ることを目的として情報収集を行ったものであるという、前回と同様の回答ぶりになってございます。

また、複合影響につきましても、前回の幹事会の場合でも回答について御審議いただきましたが、そちらと同様に、現段階では国際的にも評価方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が困難であると考えております。複数の農薬が同時に摂取された場合のヒトへの健康影響について、FAO/WHOでは「①100倍の安全係数に複数の化合物の暴露を受けた場合に起こり得る相乗作用も考慮されている」、
「②相互作用については、農薬だけでなく人が暴露する可能性がある全ての化合物についての問題であり、その組み合わせは膨大であることから、非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用のみを特別の懸念として取り上げる必要はない」とされていますという回答案になってございます。

これらの回答案について御審議をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

パブコメに対する回答案の説明でした。何かございますか。よろしいでしょうか。

細かい点ですが、3ページの左側の御意見のほうで、これは御意見のほうはそのまま記載しているということですね。

○濱砂課長補佐

恐らく「Aya Osaka *et al.*」だと思います。

○西川座長

わかりました。結構です。よろしいでしょうか。

では、次の剤のパブコメ回答案について説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

続きまして、資料5-1をお願いいたします。ジノテフランでございます。こちらにつきましても1通、意見・情報の御提供がありました。

(意見1)としまして、こちら厚労省が設定した現行のジノテフランの資料では、TMDIの総量が高い。残留基準設定に際しては残留実態を反映させ、もっと低く設定するよう厚労省に申し入れられたいというものでございました。

その理由としましては、残留基準が2 ppmを超える食品が多数あるといったものです。2つ目としまして、厚生労働省の残留基準と当方の残留基準の最大値と農水省の調査の事例を示した上で、残留基準も残留試験値も残留実態より高過ぎるといったものでございます。3つ目としまして、ジノテフラン単独の残留基準だけでなく、こちらはほかのネオニコチノイド類として複合摂取した場合の基準の設定が必要であるといったものでございます。

この後、順番は前後しておりますが、(意見3)としまして、意見1に関連するとは思いますが、こちらはほかのネオニコチノイド類、さらにはネオニコチノイドと同じ

く神経伝達経路に作用するコリン作動性物質である有機リン、カーバメートを含めた、複合毒性の評価をすべきであるということです。

こちらは理由としましては、ネオニコチノイド系農薬は日常的にヒトが取り込んでおり、複数のネオニコチノイド類が尿中に検出されているといったことで、2つの文献等の御提示をいただいております。理由の2つ目としまして、ネオニコチノイドとともに有機リンやカーバメート及びその代謝物などがヒトの尿中に検出されているということで、こちらは3つの文献等について御提供をいただいております。さらに3番目としまして、ネオニコチノイドは人体中の代謝物も含め毒性評価すべきであるということで、こちらは講演会テキストの資料を御提示いただきました。

1ページにお戻りいただきまして、(意見1)と(意見3)についての合わせての回答案になります。まず初めに、先ほど申し上げましたとおり、ADI及びARfDに基づく適切なリスク管理が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されと考えています。EPNと同様に、いただいた文献情報等については、こちらでも尿中のジノテフランの濃度がどれくらいかというような文献もございましたが、摂取との直接な関連が不明確であり、評価に用いることは困難と判断をしましたという案になってございます。複合影響につきましては、先ほどのEPNの回答案と同様のものになってございます。御指摘いただいた残留基準値の設定については、厚生労働省に情報提供をいたしますといった回答案になってございます。

(意見2)としまして、3ページの真ん中からです。ネオニコチノイドのミツバチやポリネーター、水生生物への悪影響が明らかになっているが、ヒトにおいてもネオニコチノイドの発達神経毒性が懸念されていることに鑑み、当該毒性試験成績の詳細を公表して再検討すべきであるといったものでございます。

こちらの理由の1つ目につきまして、農薬評価書案において、各ページでの発達神経毒性試験の概要及び結果のまとめ一覧が示されており、発達神経毒性は認められなかったと結論されているが、そちらの試験データの詳細は不明である。文末の参照は未発表である。示している参照の内容が残留基準に関するものだといったことで、本文に示されていないといったものでございます。

2つ目としまして、先ほどのEPNと同様に、当方の取りまとめた内容について御指摘いただきまして、こちらはネオニコチノイド関連の論文等の調査はされていないということで、さらに参考文献として、講演会テキストの内容を御提示いただいたものでございます。

こちらの回答案につきましては、先ほどのEPNと同様、資料の公開につきまして、同様の回答案になってございます。こちらにつきましても、御提示いただいた文献情報等について、記載されている内容とジノテフランの摂取との関連が不明確であり、食品健康影響評価に用いることは困難と判断したということになってございます。また、発達神経毒性試験につきましては、児動物に検体投与の影響は認められなかったことから、発達神経毒性は認められないものと判断しましたといった回答案になってございます。

事務局の不手際で、ジノテフランの参照番号の記載に誤りがございまして、本日お配りした資料５－２のほうで参照番号を正しく修正してございます。御指摘いただいた部分に関しましては、152は149、157は154の誤りということで、御指摘をいただきまして、ありがとうございますという回答案になってございます。

以上です。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

いかがでしょうか。特にないということよろしいですか。

それでは、次のパブコメ回答案について、説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

３つ目ですが、メタアルデヒドの評価書案に対して、こちらも１通の意見・情報等をいただいております。

（意見１）でございますが、厚労省が設定した現行のメタアルデヒドの食品別残留基準の資料では、TMDIの総量を示された上で、当方の推定摂取量もさらに記載してございます。その上で、残留基準は残留実態を反映させ、もっと低く設定するよう厚労省に申し入れられたいといったものでございます。

その理由としましては、１つ目としまして、厚労省の残留基準設定に関する資料によると、米の総TMDIへの寄与率が一番大きく、キャベツ、レタスがこれに続いているということ。２つ目としまして、メタアルデヒドによるラットの併合試験で、雌で肝細胞腺腫が増加している。非遺伝毒性メカニズムと考えられているが、ほかの発がん性物質、放射能の影響が不明であり、がん患者への影響もわからないため、このような物質の摂取はできる限り減らすべきである。そのために残留基準を低くすることは国民の安心・安全につながるといったものでございます。

こちらに対する回答案でございます。まず、遺伝毒性に関しまして、食品安全委員会農薬専門調査会は、メタアルデヒドにおける肝細胞腺腫の発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたいことから、評価に当たり閾値を設定できると考えましたということになってございます。ADI、ARfDの設定に当たっては、ほかの発がん性物質と放射能の影響が不明といったところの御指摘に関しまして、ヒトの個体差も考慮されており、これらに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されと考えていますといった回答案になってございます。残留基準の設定については厚労省のほうで、今後必要に応じて検討がなされ、御指摘いただいた事項については厚生労働省に情報提供いたしますといった回答案になってございます。

裏面の（意見２）でございます。こちらはARfDを欧米並みの0.3 mg/kg体重としているが、メタアルデヒドの代謝物の１つにアセトアルデヒドがあり、これを含め、再検討すべきである。理由としまして、酒に弱いヒトは、エタノールの代謝物アセトアルデヒドの分解能が低いとされているといったものでございます。

こちらへの回答案でございます。ARfDの設定に当たって、考慮すべき代謝物/分解物につきましては、「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方」に基づき検討しています。アセトアルデヒドについては、植物体内運命試験において検出されなかったということから考慮する必要はないと判断しました。また、動物体内運命試験において、血漿中でアセトアルデヒドが検出されていることから、メタアルデヒドを用いた毒性試験成績において、アセトアルデヒドによる影響も含まれていると考えられますといった回答になっています。ARfDの設定に関しては、人種、健康等、あらゆる人の個人差を考慮して安全係数を設定しますといった回答案になってございます。

どのような回答案がよろしいか御審議をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

いかがでしょうか。特にないようですね。それでは、お認めいただいたものといたします。ありがとうございました。

それでは、次に農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について（案）でしょうか。事務局から説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料7をお願いいたします。農薬専門調査会幹事会及び評価部会の運営等について（案）でございます。こちらは先月の幹事会におきまして、幹事会及び評価部会の運営の具体的な内容について御議論をいただきました。その御議論に基づきまして、今回、事務局のほうでまとめさせていただきましたので、御説明申し上げます。

1 ページを御覧ください。1. 幹事会の（2）審議内容の2）評価部会における調査審議結果の確認ということで、こちらの項目を中心に御議論をいただいたものでございます。

また、幹事会と評価部会の関係ということで、2 ページの32行目から、評価部会において、（2）調査審議すべき内容及び留意事項ということで、各部会から結論が得られず、幹事会に評価を要請された内容を部会から幹事会に上げるといったものと、幹事会が得られた結論を部会のほうで報告をするということで、こちらは両者が整合をとれるようにまとめてございます。

3 ページの9行目から新たな項目としまして、（3）企業関係者等の参加についてということで、前回の幹事会において、新たにこちらを入れるというふうに御審議いただきました。

その他、記載整備等を行って、こちらのほうにまとめてございます。

これらにつきましては、事前に先生方に御確認いただきまして、特段コメントのほうはいただいてございません。

以上です。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

これについては前回ほぼ議論が尽きたということで、最終案として提案されているものです。何か御意見がございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

もしもないようでしたら、これを最終の改正案としたいと思います。ありがとうございました。

それでは、続けて、事務局からお願いいたします。

○濱砂課長補佐

先ほど、2,4-Dの評価書におきまして、発生毒性試験のところのまとめについて御提案いただきましたので、事務局のほうで案を作成しましたので御議論をいただきたいのですが、よろしいでしょうか。

○西川座長

お願いします。

○濱砂課長補佐

お配りしました、2行目からの(17)で、こちらは発生毒性試験の最後の試験でございます。

その後、13行目のところですが、＜催奇形性について＞ということでまとめてございます。「2,4-DのTIPA塩を用いたラットの発生毒性試験〔評価書12.(8)〕において、最高用量投与群の胎児で外表異常、骨格異常、内臓異常が認められたが、同投与群の母動物では死亡等の重篤な所見が認められること、中用量投与群の胎児ではほかのラットを用いた発生毒性試験と同様に骨格変異しか認められていないことから、2,4-Dの塩類及びエステル類の毒性は2,4-Dの毒性と同質であると判断された。また、ウサギではいずれの試験においても催奇形性は認められなかった。」という案にしております。

その後の最後の書きぶりですが、事務局のほうで2案作成しておりまして、「以上から、2,4-Dは塩類及びエステル類も含めて、催奇形性がないものと判断された。」という案①でございます。

案②としまして、「塩類及びエステル類」と何度も出てくるのもあれですので、「以上から、総合的に判断して、2,4-Dには催奇形性がないものと判断された。」といった案になってございます。

どのような記載ぶりがよいか御検討をお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、追記の案が2つ提示されております。これは発生毒性試験ですので、納屋先に案①、案②のどちらがよろしいか決めていただきたいと思います。

○納屋座長代理

案②のほうがいいと思います。いかがでしょうか。

○西川座長

よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、案②でいきたいと思います。

それでは、事務局から続けて、順次説明をお願いします。

○濱砂課長補佐

資料9をお願いいたします。食品安全委員会での審議等の状況についてでございます。前回の幹事会から本日の幹事会まで、リスク管理機関からの諮問を受けている案件はございません。

国民からの意見・情報の募集につきましては、3剤、現在募集をお願いしているところでございます。

リスク管理機関への通知でございますが、こちらの3剤について、1月17日の親委員会で報告の上、通知を行ってございます。

今後の日程です。今後の幹事会の開催予定ですけれども、次回幹事会は2月16日木曜日に開催することを予定してございます。

各評価部会につきまして、評価第一部会につきましては2月10日金曜日、評価第二部会につきましては2月20日月曜日、評価第三部会につきましては来週1月30日月曜日にそれぞれ予定しております。

以上です。

○西川座長

以上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か。

ないようでしたら、事務局から、ほかに連絡事項等はございますか。

○濱砂課長補佐

特にございません。

○西川座長

それでは、これをもちまして、第144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