

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第147回会合議事録

1. 日時 平成29年4月21日（金） 14:00～15:48

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- (1) 農薬及び添加物（プロピコナゾール）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（ジクロルプロップ、デスメディファム、フェニトロチオン、フェンブコナゾール）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬（2,4-D）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
- (4) その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、納屋座長代理、小野専門委員、三枝専門委員、代田専門委員、清家専門委員、長野専門委員、高須専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人、池専門参考人、永田専門参考人、松本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、海上技術参与、進藤技術参与、鈴木技術参与、吉田技術参与

5. 配布資料

- | | |
|-----|-------------------------|
| 資料1 | プロピコナゾール農薬・添加物評価書（案） |
| 資料2 | ジクロルプロップ農薬評価書（案） |
| 資料3 | デスメディファム農薬評価書（案） |
| 資料4 | フェニトロチオン農薬・動物用医薬品評価書（案） |

- 資料 5 フェンブコナゾール農薬評価書（案）
- 資料 6 - 1 2,4-D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 2,4-D農薬評価書（案）
- 資料 7 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 8 食品安全委員会での審議等の状況
- 参考資料 1 平成29年度食品安全委員会運営計画
- 参考資料 2 農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて（平成22年5月20日食品安全委員会決定）
- 机上配付資料 プロピコナゾール農薬・添加物評価書（案）参考資料（非公表）

6. 議事内容

○瀨砂課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第147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、御出席いただきましてまことにありがとうございます。

本日は農薬専門調査会幹事会に御所属の専門委員7名、また、専門参考人3名の先生方に御出席いただいております。

また、後ほど詳しく御説明申し上げますが、農作物の収穫後に添加物としても使用される農薬について、今回、御審議いただくため、添加物専門調査会に御所属の専門委員の高須伸二先生、また、本剤では防かび剤での耐性菌の選択についても御審議いただくため、薬剤耐性菌に関するワーキンググループの御審議に御参加いただいている専門参考人の池康嘉先生にそれぞれ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。

初めに、人事異動について御報告いたします。3月31日及び4月1日付で、小牟田専門職と小田嶋係員が異動いたしまして、後任として、山本専門職及び星川専門職がそれぞれ着任しております。

○山本専門職

山本と申します。よろしくお願ひいたします。

○星川専門職

星川と申します。よろしくお願ひいたします。

○瀨砂課長補佐

それでは、以降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ひいたします。

○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。

○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専門委員名簿のほか、

資料1 プロピコナゾール農薬・添加物評価書（案）、第2版のものでございます。

資料2 ジクロルプロップ農薬評価書（案）、初版のものでございます。

資料3 デスメディファム農薬評価書（案）、初版のものでございます。

資料4 フェニトロチオン農薬・動物用医薬品評価書（案）、第2版のものでございます。

資料5 フェンブコナゾール農薬評価書（案）、第5版のものでございます。

資料6-1 2,4-D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 2,4-D農薬評価書（案）。

資料7 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制。

資料8 食品安全委員会での審議等の状況。

参考資料としまして2つございます。

参考資料1 平成29年度食品安全委員会運営計画。

参考資料2 農薬であって農作物の収穫後に添加物としても使用されるものについて、食品安全基本法第24条の規定に基づき意見を求められた場合の取扱いについて。

さらに、机上配付資料が2点ございます。

机上配布資料1はプロピコナゾールの耐性菌の選択の部分で池先生からいただいております記載の修正案。

机上配付資料2としまして、ジクロルプロップの部分で永田先生からいただいたコメントがうまく評価書（案）に反映できていませんでしたので、そちらのほうを机上に配付してございます。

これらの資料につきまして、机上配付資料を除いて、近日中にホームページに記載する予定でございます。

配付資料の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、本日ですが、プロピコナゾールの概要書につきましては、机上にお配りしているとおりでございます。ほかの抄録、概要書につきましては、タブレットで御覧いただけますので、適宜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、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、事務局から報告を行ってください。

○瀨砂課長補佐

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。

○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。

次に、事務局から、運営計画についての説明があると聞いております。説明をお願いいたします。

○関野評価第一課長

それでは、私、関野のほうから、議事の前のお時間を少しいただきまして、報告をさせていただきます。

参考資料1を御用意いただければと思います。平成29年度食品安全委員会運営計画ということでございまして、年度で言いますと昨年度になりますが、ことし3月28日の食品安全委員会、いわゆる親委員会に取りまとめられたものでございまして、毎年度、最初の幹事会で内容について紹介させていただいておりますので、本日お時間いただくこととなりました。

資料をめくっていただきまして、ページが振ってあるところで申し上げますと、2ページから内容を書いてございます。2ページの冒頭、第1ということで重点事項について触れているわけですが、(1)の事業運営方針に関しましては、大原則といたしまして、食品安全基本法というものがございまして、これに基づいてしっかりと進めていくということでございます。

それを受けて、(2)で重点事項、①から⑤まで書いてございますけれども、当然のことながら、①に示してありますとおり、食品健康影響評価を着実に実施していくということがございます。

そのほか、②リスクコミュニケーション、③として調査ですとか研究事業を通じた取り組み、④といたしまして海外の関係の連携強化を含めた取り組み、⑤といたしまして危機管理的な対応も含めてでございますが、緊急時対応の強化といったことを重点事項として掲げております。

次に、3 ページになりますが、第 2 として委員会の運営全般について触れてございます。

第 3 のところでは、食品健康影響評価の実施ということでございますが、先生方に特に関係の深いところで申し上げますと、第 2 の（3）食品健康影響評価に関する専門調査会の開催、第 3 で申し上げますと、同じ 3 ページの下ほどでございますが、1 リスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件の着実な実施、このあたりに関しまして、昨年度も含めてでございますけれども、これまで先生方に御尽力いただいていることに対しまして感謝を申し上げたいと思います。加えて、本年度におきましても、引き続き御協力のほどをお願いしたいと考えているところでございます。

4 ページに参ります。冒頭のところ、続きとして書いてございますが、要請案件の中には標準処理期間が定められているものがございますので、こういったものに関しまして、進捗管理を適切に我々のほうも含めて行いながら審議を行っていきたいと考えております。そして、暫定基準が設定された農薬等に関しまして、着実に調査審議を行い、計画的に処理をしていきたいと考えている次第でございます。

一方で、個別の評価とともに、2 に書いてございますとおり、評価に関するガイドラインといったものも必要なものでございますので、策定について取り組んでいきたいと考えているものでございます。

次に、5 ページに参りまして、第 4 として、施策の実施状況の監視ですとか、第 5、研究・調査事業の推進といったところが触れられておりますけれども、最後の 4～5 行に書いてございますが、研究事業を行うに当たりましては、毎年度、優先実施課題というものを決めておりまして、それらを決めた上で公募を行って、広く周知を行った上で、より適切な課題といいたしましょうか、研究の実施についての御提案を各研究者からいただいているということでございます。

したがって、この部分に関しまして、幅広く周知をすることも含めて、あるいは重点課題と思われるような優先実施課題に関する御提案を含めて、先生方から必要な御助言、アドバイス等をいただけたらと考えている次第でございます。

めくっていただきまして、6 ページに参りますと、中ほどに 2 食品の安全性の確保に関する調査の推進というのがございまして、こちらに関しましては、(1) の最後の行に書いてございますが、入札公告を行って、調査事業というものを行っていくのですが、大学等の関係研究機関も含めて周知を行って、その上で実施しているわけでございますけれども、このあたり、より評価に直接的につながるような情報収集等を行うための調査事業をこれからも着実に行っていきたいと思っているところでございます。

そのほか 7 ページに参りますと、リスクコミュニケーションの話ですとか、9 ページに参りますと、第 7 として緊急事態への対処、第 8 として各種情報の収集、整理、活用といったことを書いてございます。

同じ 9 ページの下になりますと、第 9 として国際協調の推進というパートが設けてありますが、めくっていただいて、10 ページになりますが、とりあえず今年度、我々のほうで

今予定しております各種国際会議ですとか学会等に関する予定を記してございます。10ページ冒頭でございます。

最後、11ページになりますが、(4)として海外への情報発信ということで、評価書の成果等に関しまして英訳を行うことですとか、段落が変わりまして最後の2行目のところではありますが、英文ジャーナルとしての「Food Safety」、こういったことに関しましても、先生方の御協力を今までいただいておりますけれども、これからも必要に応じてお願いをする場合もあるかと思えますし、また積極的に御投稿をお願いしたいと考えている次第でございます。

今年度の運営計画につきまして、かいつまんでございましたが、報告させていただきました。

以上でございます。

○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、御質問等ございませんでしょうか。

それでは、次に進みたいと思います。

農薬及び添加物プロピ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1をお願いいたします。プロピコナゾールでございます。

資料1の4ページをお願いいたします。経緯でございますが、4ページの一番下のほう、今回、第2版の関係で御審議をいただきます。

まず、2016年8月に農林水産省から畜産物の残留基準設定に係る依頼がありまして、それを受けて厚生労働省から2016年12月に依頼があったものでございます。

また、このものですが、農作物の腐敗、変敗の防止を目的として、収穫後に添加物としても使用されるものということで、添加物の指定に係る評価の要請もございました。

2017年2月に評価第一部会で御審議をいただいたものでございます。

11ページをお願いいたします。28行目にありますとおりの構造式でして、トリアゾール系殺菌剤で、糸状菌の細胞膜のエルゴステロール生合成阻害により殺菌効果を示すものでございます。内容については、13ページ以降になります。

このものですが、先ほど御説明させていただきましたとおり、まず、評価第一部会のほうで、今回追加された資料と急性参照用量の設定について主に御審議いただきました。さらに、添加物としての使用があるということで、本日、添加物専門調査会から高須先生と、添加物の指定に関連する資料といたしまして、耐性菌の選択に関する資料が出てまいりましたので、池先生に専門参考人として御意見を伺うこととしております。

本日、この評価書ですが、評価第一部会で御審議いただきました追加資料についての御紹介と、急性参照用量についての御説明、それと、今回、先生方からいただいたコ

メント、あと、耐性菌の選択に関する部分、こちらを中心に説明させていただきます。

まず、全体を通してですけれども、今回、高須先生にあらかじめ評価書を御覧いただきまして、全体的に特段の問題となる点はないというコメントをいただいているところでございます。

21ページをお願いいたします。ニワトリ③の試験です。今回追加提出された試験でございます。代謝物といたしまして、B、J、K、Wなどが認められております。

24ページをお願いいたします。らっかせい①の試験、こちらも今回追加されました。代謝物については、茎葉中ではございますが、Kの配糖体が認められております。らっかせいにつきましては、既に提出されていた資料といたしまして、26ページ以降にもありますが、同様の結果が得られております。

30ページをお願いいたします。トマトの植物体内運命試験で、代謝物Wを用いたものでございます。與語先生から、4行目の網かけの部分「表面」とはどこかと御質問いただきました。果実ではないかと思うのですけれども、この試験、JMPRの評価書の記載に基づき記載されておまして、こちらの【事務局より】にありますとおり、surfaceとしか記載がございませんので、評価書案といたしましては、これ以上の記載ができなかったものでございます。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。一番上の②の産卵鶏の試験でございますが、今回、海外評価書の記載から追記いたしております。産卵鶏の残留の試験になります。

また、36ページ、12行目、推定摂取量が今回再計算されております。

24行目から毒性でございます。まず、一般薬理試験でございます。

おめぐりいただきまして、経口投与の試験ですと、300 mg/kg体重で影響が出るという結果でございます。

38ページをお願いいたします。急性毒性試験でございます。全体的にLD₅₀ですが、経口の場合、500~1,500ぐらいの値が出ております。今回、38ページの1つ目の経口の試験、39ページの中ほどにありますシス体、トランス体の試験、40ページのウサギの経口投与の試験などが追加されておりますが、特段に新たな知見、毒性が強いかそういったデータが出ているものではございませんでした。

40ページから41ページに、代謝物と原体混在物のデータがございますが、41ページの表の一番下のほう、原体混在物のデータも追加されました。

41ページの2行目から急性神経毒性試験がございますが、こちらは急性参照用量の設定根拠とされた試験でございます。表を御覧いただきますと、100 mg/kg以上で爪先歩行ですとか立毛といった一般状態の変化がございまして、こちらが根拠とされました。

毒性についてですけれども、反復投与では主に肝臓に影響が出るような剤でございます。

45ページをお願いいたします。こちらの(5)の90日間亜急性神経毒性試験が追加されましたが、亜急性神経毒性は認められなかったという結果でございます。

(6)(7)の経皮試験についても、追加されました。

また、46ページの(8) 吸入毒性試験についても、今回追加された試験でございます。長期投与の試験が46ページからでございます。47ページにラットの試験、48ページにマウスの試験がございまして、マウスのほうでは肝腫瘍の発生頻度の増加が認められたという結果でございます。

50ページから生殖発生毒性試験でございます。

51ページを御覧ください。(2) ラットの発生毒性試験①が急性参照用量の設定根拠とされた試験でございます。90 mg/kgで認められました母動物の体重、摂餌量の変化と、胎児の口蓋裂、胸骨の未骨化がありますけれども、これらがエンドポイントと判断されました。

また、52ページにあります表58の脚注について、代田先生から御意見をいただいて、一部修正しております。まず、一番上の行ですけれども、表58の口蓋裂の脚注になりますが、最高用量で2例認められていることについて、同腹か異腹かわかるようにということで、2例は別々の腹からでしたので、「(異腹)」と追記させていただきました。

3行目の脚注ですけれども、こちらは表58の90 mg/kgの体重増加抑制の脚注でございますが、90 mg/kg以上ではいずれの用量でも妊娠6～8日に影響が認められておりますので、この3行目の記載は特段なくてもわかるものでしたので、申しわけございませんが、削除をさせていただきたいと思っております。

52ページの一番下の行になりますけれども、CMCの濃度がわかりましたので、追記しております。ほかの部分についても同様に修正しております。

54ページの15行目から遺伝毒性試験でございます。こちらについて、本間先生から御意見いただいておりまして、55ページの中ほどに細胞形質転換試験がございまして、こちらは遺伝毒性試験というよりも、その他の試験のほうでまとめるようにという御指示でございまして、そのように記載を整理しております。こちらの表からは抜きまして、63ページのその他の試験の項目に記載を移しております。

今回、56ページの表64、原体混在物のAmes試験についても追加されまして、陰性の結果が得られております。

63ページをお願いいたします。耐性菌の選択という項目がありまして、今回追加された資料でございます。こちらにつきまして、池先生から御意見をいただいておりまして、机上配付資料をお願いいたします。いただいた御意見について御紹介させていただきます。

耐性菌の選択といたしまして、15.(2)といたしまして、真菌のazole系薬に対する耐性機構ということで、(2)のパラグラフの後半になります。耐性機構は3つあるということでおまとめいただいております。1つ目が、14 α -demethylase酵素遺伝子の突然変異による14 α -demethylase酵素蛋白アミノ酸の置換変異。2つ目が、この遺伝子の転写亢進による同酵素の生産量の増加。3つ目が、薬剤の排出ポンプ蛋白の生産量亢進による薬剤の細菌細胞外への排出亢進の3種類の機構が報告されているとおまとめいただきました。

また、(3)としまして、真菌に対するazole系薬の影響をおまとめいただきました。

植物病原性真菌に対する影響としまして、植物等への環境における使用において、薬剤の真菌への暴露による耐性菌の選択に関しまして、各種文献の見解について、2ページ目におまとめいただきました。

また、2ページ目、下のほうになります、③人病原性真菌に対する影響という項目をおつくりいただきまして、指標となる真菌として、*Aspergillus fumigatus*と*Candida albicans*を挙げていただきまして、考察をいただきました。

まず、*Aspergillus*について考察を記載いただきまして、4ページをお願いいたします。2つ目のパラグラフがございますが、*Aspergillus*の感染症治療中に分離されるazole耐性菌は一般に複数の多様な耐性機構を保持しているということで、耐性菌の選択の可能性があると考察いただいています。ただ、人から人に感染することは非常にまれであるという御意見をいただいております。

また、その下のほうです。4ページの下から3つ目のパラグラフからは、*Candida*感染症に関しておまとめいただいております。*Candida*のazole耐性といたしまして、下から2つ目のパラグラフになります、長期継続治療中に個々の患者が保菌している*Candida albicans*の変異により生じた耐性菌が選択されているとしていただいております。

*Candida albicans*に関しまして、5ページの2つ目のパラグラフに作物に残留した場合のプロピコナゾールによる耐性菌選択の可能性についておまとめいただいております、その摂取量のレベルから判断して、薬剤耐性菌が選択される可能性は極めて低いと推測されるとおまとめいただきました。

また、5ページの(4)は真菌以外の微生物に対する作用ということでおまとめいただいております、このものは細菌に対しては抗菌活性がないということで御説明をいただいております、結論といたしまして、腸内細菌叢へ悪影響を及ぼすおそれはないとおまとめいただいているものでございます。

いただいた御意見については以上になりまして、御審議いただければと思います。

評価書にお戻りいただきまして、65ページから食品健康影響評価になります。

66ページにADI、急性参照用量がございます。このもの、今回第2版でございまして、ADIについては変更がないと御判断いただいております。急性参照用量につきましては、急性神経毒性試験と発生毒性試験を根拠といたしまして、無毒性量30 mg/kg体重を100で除した0.3 mg/kg体重と設定いただいております。

暴露評価対象物質ですけれども、66ページの12行目からございますとおり、農産物、畜産物中とも、プロピコナゾールのみと設定いただいております。

それと、評価書の82ページ以降、主に脚注の内容ですとか記載の平仄などについて、興語先生から修正をいただいておりますので、対応しております。

1つ御質問がありまして、108ページにコメントいただいております、この表中の網かけ部分、waxというのがあります、これは何ですかということなのですが、薬剤処理の際に実際に用いるワックス、保存用に使うということなのですが、そのワック

スを添加したもので試験がされているということでございます。御確認いただければと思います。

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、コメントいただいたところを中心に見ていきたいと思えます。

まず、30ページ、4行目に與語先生から、これはトマトのどの表面でしょうかという質問が出ていたのですが、事務局の説明では、明確な記載がないということでした。したがって、これについては、そのままにするしか仕方がないと思えます。

次が、51ページ、ラットの発生毒性試験①の試験です。表58について、52ページの5行目からのボックスに代田先生から2つコメントが出ております。1つは、52ページの1行目、口蓋裂について、高い用量で認められた2例については異腹、同じ腹でないということがわかる記載をお願いしたいということで、そのようになっているかと思えます。

2つ目は、52ページの3行目、aのところですが、これは既に表中に記載があるので、これを単純に削除するというを事務局から説明していただきました。

代田先生、それでよろしいですか。

○代田専門委員

結構です。

同腹、異腹のところは、次の②のところに異腹とかそういうことが書かれているので、記載をそらせるという意味で書いていただきました。結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、細かい記載整備についても、代田先生から幾つか指摘いただいております、それについてはそのように直っているかと思えます。

54ページ、遺伝毒性試験ですが、本日御欠席の本間専門委員から、細胞形質転換試験は遺伝毒性試験ではないという御指摘を踏まえて、その試験については、その他の試験に移動させることにいたしました。特に問題ないかと思えます。

あとは、急性参照用量については特に御意見いただいております、ラットの急性神経毒性試験と発生毒性試験①における無毒性量を踏まえてARfDを設定したということです。

もう一つの問題が耐性菌、特に真菌に対する耐性について、事務局から池先生のお考えをかいつまんで説明していただきましたけれども、池先生、何か御追加ございましたらお願いいたします。

○池専門参考人

横山さんの説明で十分だと思います。少し細かい点は、抗真菌薬、特にazole系は多く使用されていて、人の感染症に非常に重要な薬であるという位置づけであります。azole系に

対して *Aspergillus* の耐性菌の問題が2010年代になり多くの論文が報告されています。その中の主なものを整理して、机上配付資料として配っていただきました。

農薬等として使ったときに人の感染症にどう影響するかという問題でございますが、人の感染症を起こす真菌としては、そんなに多くはないですが、皮膚感染症をおこすもの、もう一つは深部感染症まで起こす *Aspergillus*、*Candida*、こういったものが代表でございます。

Aspergillus は自然界存在していて人に感染する。*Candida* は人に常在して、抗真菌薬を使ったときに耐性菌が選択されるという問題でございます。この薬を使ったときの影響を、これら2つの真菌を指標にして考察しています。特に *Aspergillus* がこの薬を農薬として使ったときに *Aspergillus* の耐性菌が出現し、それが人に影響するというのはヨーロッパを中心に多くの報告がございます。そして、今の段階でわかっているのは、4ページの上のほうの項目に書いてありますが、耐性菌とそうでないもの、人に感染したもので耐性菌と感受性菌では遺伝系統が異なっている。2つのグループとして分けられるということです。

もし、人に使った結果、耐性菌が出るものであれば、人から分離される感受性菌と同じ遺伝系統の耐性菌が出現していいはずであるけれども、耐性菌は全く違ったグループに属するので、これは別の外界から来たものであるという考え方がされております。

もう一つは *Candida* でございます。4ページで説明がありましたが、*Candida* は人に常在しておりまして、特にエイズ患者その他免疫不全患者が喉頭、咽頭部感染を起こした時長期にazole系薬を内服として使用されます。どれくらい投与すると耐性菌が出るかという論文データを、5ページの上の項目に書いてあります。この報告では相当長期に多量投与したときに耐性菌が出現します。その耐性菌が出ない量と出る量がだまかに推測できます。それを、評価書の36ページの摂取量から推計して、この摂取量、最高摂取量と平均摂取量から、これが耐性菌を選択するとして、どれくらい投与すればなるかということを推計しますと、600～1,000日間食べ続ければ出るということが推察されます。このデータを使っているかどうかはわかりませんが、今のところ適当な科学的な論文がございませんので、これを利用させていただくと、非常に可能性は少ないであろうという結論になっております。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

Candida に対しては、摂取量等を考慮すると薬剤耐性菌の選択の可能性が極めて低いという結論かと思いますが、*Aspergillus* についてはどのように。

○池専門参考人

真菌の耐性菌は、耐性機構で述べてあるようには全て突然変異で生じます。多分、薬が存在すれば突然変異の率は上がると思いますが、突然変異で生じた耐性菌が抗真菌薬を使った結果、選択されるということが起きます。ですから、農薬として使ったときに自然界

あるいは植物にいる *Aspergillus* の耐性菌がそれによって選択されるということが起きて、それを人が吸引すること、あるいは呼吸器から感染することによって、感染症を起こす可能性があるということは言えると思います。

ただ、日本においてはデータが今のところ非常に少ないです。ヨーロッパは非常に論文が多いですが、日本においては今のところ論文は少なく、探しましたが、まだないように思いました。1つの大学が報告していますがここには引用しておりません。あと、*Aspergillus* の臨床株においては、長崎大学で高度耐性菌があるという報告はございます。ですから、まだ日本においては、この影響についてどうなっているかということは不明でございます。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

農薬及び添加物に対しての評価をする必要がありますので、評価書の63ページに24行目からの文章、ちょっと記載整備を私からしたのですが、結論として、耐性菌が選択されるリスクはほとんどないと考えられるという結論は正しくないかと理解してよろしいのでしょうか。

○池専門参考人

これは2つに分ける必要がございませんでしょうか。自然界で使ったときと、それから、例えば人が果物を摂取したときに影響を及ぼす可能性。人の体内で影響を及ぼすことと、自然界で影響を及ぼす可能性、2つを分けられたらいかがでしょうか。

Candida については、恐らく人の中で選択される可能性は少ないと思います。ところが、環境において選択されるというのは、今、ないとは言えない状況になっているかと思われます。ですから、例えば監視が必要であるというような、まさに2000年代になって論文が出ておりますので、今後、その動向を見る必要があるということを一言加えていただくことは可能でしょうかというところでございます。

○西川座長

ありがとうございます。

できるだけ、いただいたコメントは盛り込みたいと思いますが、現時点でわかっているのは、この文章そのままでは少し御納得いただけないということですね。したがって、この評価書の修正案をまた御提案いただきたいと思いますので、その御提案については、座長預かりということではよろしいでしょうか。

では、そのようにしたいと思います。

○池専門参考人

机上配付資料は、一応、現状を整理させていただきましたが、これはこの委員会のスタイルに従って必要なものをピックアップしていただければいいかと思います。

そして、文章を今ちょっと見た限り、日本語として修正する必要があるところがありま

すので、至急修正して横山さんにお送りしたいと思います。

○西川座長

どこの部分の修正ですか。

○池専門参考人

例えば机上配付資料の4ページの一番上の項目のところ。

○西川座長

ですがいまして、いただいた文章をそのまま反映するということは考えておりませんので、それを要約したような形で追記したいと思いますので、もとの文章は特に修正は必要ないと思います。

○池専門参考人

わかりました。

耐性菌を議論する時、指標菌をとりあえず決めて議論されたほうがいいかと思います。

○西川座長

できるだけ簡潔な追記にしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

あと、高須先生、何かお気づきの点があればお願いします。

○高須専門参考人

私のほうから特に追加のコメント等はございません。

○西川座長

よろしいでしょうか。

全体を通して何かございますでしょうか。

ないようでしたら、薬剤耐性についての修正が一部残っておりますけれども、結論としては出せるかと思います。

まず、本剤、プロピコナゾールの日摂取許容量（ADI）につきましては、前版からの結論と同じ0.019 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及び発生毒性試験①の無毒性量である30 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.3 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、事務局からまとめてお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、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。

耐性菌の修正の部分につきましては、座長と御相談させていただきつつ、修正させていただければと思います。ありがとうございます。

○西川座長

よろしく願いいたします。

それでは、以後の議事は、通常の農薬に関する審議となりますので、高須先生、池先生

におかれましては、審議への御参加はここまでとさせていただきます。本日はどうもありがとうございました。

(高須専門委員、池専門参考人退室)

○西川座長

続きまして、農薬ジクロロプロップ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。ジクロロプロップでございます。

経緯でございますが、4ページをお願いいたします。2013年に暫定基準の見直し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。評価第三部会で御審議いただきました。初版でございます。

9ページをお願いいたします。9ページの一番下のほうから10ページに構造がございます。このものは、ジクロロプロップとして国内では登録され、使われておりますが、ラセミ体となっております。また、海外でジクロロプロップPといたしましてR体のみのものが使用されております。評価部会では、日本で使われておりますジクロロプロップのラセミ体のデータのほか、ジクロロプロップPに関しましてのデータも含めて総合的に評価いただいたものでございます。

10ページの8行目からになりますが、このものはクロロフェノキシ系の植物成長調整剤で、オーキシン活性によって植物のエチレン生成抑制及びセルラーゼ活性を抑制し、果実の離層形成を遅らせることにより植物成長調整効果を示すと考えられているものでございます。

11ページをお願いいたします。13行目からになりますが、少し既に御説明申し上げておりますが、このもの暫定基準値といたしましては、ジクロロプロップ(酸)として設定されておりますが、各種試験は、酸のほか、ジクロロプロップP(酸)、アミン塩、その他塩ですとか、エステルについても試験がございまして、評価書でまとめていただいております。

11ページの18行目から動物体内運命試験でございます。

まず、吸収率は、少なくとも74.5%と算出されてございます。

分布でございます。胃、血漿、肝臓、腎臓に主に放射能が認められております。永田先生からいただいている御意見ですけれども、机上配付資料2を御覧いただければと思います。1枚のものでございます。評価書本体では修正箇所がわからなくなっておりますが、机上配付資料で御覧いただきますと、11ページの34行目、よりわかりやすい文言にということで、「放射能が認められたが、時間経過とともに減少が認められた」と御修正いただいております。

また、同じ机上配付資料の裏面になりますけれども、12ページ、代謝でございます。12行目になりますけれども、主な成分は未変化のジクロロプロップでございます。

17行目に修正いただいております、「抱合化」の「化」を削除という修正をいただいております。

評価書案にお戻りいただきまして、13ページをお願いいたします。排泄は、主に尿中でございます。また、14ページからは、ジクロロプロップPのデータでございます。ジクロロプロップと同様の結果が得られております。ほかに、16ページには、エステルの結果ですとかがございます。

17ページ、14行目からヤギの結果でございます。こちらはジクロロプロップPのデータですけれども、主要成分は未変化の親化合物ということでございます。

25行目から植物体内運命試験でございます。小麦と、次のページにりんごのデータがございます。代謝物といたしましては、M1、M2が認められておりますが、いずれも10%TRR未満という結果でございます。

20ページをお願いいたします。26行目から作物残留試験でございます。最大残留値はりんごの0.038 mg/kgという結果でございます。

21ページから毒性でございます。まず、一般薬理試験でございます。経口投与で実施された試験、マウスの試験で中枢神経系の結果がございます。100 mg/kgで一般状態の変化などがございまして、こちらが急性参照用量の設定根拠とされております。

22ページを御覧いただきまして、急性毒性試験の結果でございますが、555～1,500ぐらいの間にLD₅₀があるという結果でございます。

そのほか24ページを御覧いただきますと、アミン塩ですとか、25ページ、こちらはジクロロプロップPのほうの結果がございます。親化合物とそんなに変わらない結果が出ているかと思えます。

26ページの5行目をお願いいたします。ジクロロプロップPの急性神経毒性試験でございます。

おめくりいただきまして、無毒性量125 mg/kg体重という結果でございます。こちらは表14にありますとおり、250 mg/kg体重以上でFOBの変化が種々認められております。これに関しまして、小野先生から、これらの変化は神経毒性ではないという判断でしょうかと御質問をいただいております。こちらにつきましては、この試験、海外評価書の記載に基づき評価いただいたものでございます。海外評価書のほうで、27ページの2行目から3行目にもあるのですけれども、立毛以外の臨床症状は投与7日後までに回復し、中枢と末梢神経系に特異的な影響が認められなかったということで、急性神経毒性は認められなかったと判断していたことについて、部会のほうで内容の御確認をいただきまして、そちらの内容で了解されたというものでございます。御確認いただければと思えます。

28ページから反復投与の亜急性毒性試験がございます。この剤の主な影響は、体重増加抑制ですとか肝臓、腎臓への影響でございました。

34ページから長期の試験がございます。ラット、マウスとも発がん性なしという結果でございます。34ページの(2)のジクロロプロップの併合試験がADIの設定根拠となりました。

長期の試験は、先ほど御説明したジクロロプロップのほか、37ページからはジクロロプロップPの結果もでございます。いずれ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。

38ページの19行目から生殖発生毒性試験でございます。まず、繁殖毒性試験ですが、39ページを御覧いただきまして、1つ目の3世代の試験では、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。

39ページの(2)の試験では、最高投与量の2,000 ppmで出産率の低下、交尾率低下等が認められております。

41ページから生殖発生毒性試験で、ラット、ウサギとも催奇形性は認められなかったという内容でございます。

42ページの20行目から遺伝毒性試験でございます。結果は、43ページのとおり、ジクロロプロップのPの試験がございまして、これらの内容を総合的に御判断いただきまして、生体において問題となる遺伝毒性はないと考えられたとおまとめいただいております。

45ページから食品健康影響評価でございます。まず、5行目からございまして、用いた試験ですけれども、ジクロロプロップのマウスを用いた発がん性試験、神経毒性試験、ジクロロプロップPのほうでは慢性毒性試験、発がん性試験、繁殖試験の情報が一部不足しているものがありましたが、ジクロロプロップとジクロロプロップPの毒性と体内動態を御評価いただきまして、いずれも類似していると考えられたことから、両者の毒性試験を総合的に判断して、食品健康影響評価を行っていただいたものでございます。

主な所見などについては、45ページの26行目からおまとめいただいております。

32行目にありますとおり、暴露評価対象物質は親化合物のみと御判断いただいております。親化合物は、ジクロロプロップPを含むジクロロプロップというふうに御設定いただいております。

ADIにつきましては、46ページのとおり、ADIは、ラット併合試験の無毒性量3.64 mg/kg体重/日を100で除した0.036、急性参照用量は、一般薬理試験の無作用量30 mg/kg体重を根拠として0.3 mg/kg体重と設定いただいております。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

コメントいただいたところを中心に見ていきたいと思っております。

まず、11ページ、動物代謝の分布に関するところで、34行目に永田先生から修文の御提案が出ております。

これでももちろんいいと思うのですが、高い残留放射能が認められたが、時間経過

とともに減少したというような表現ではだめでしょうか。

○永田専門参考人

それで結構です。

○西川座長

では、そのように。認められたが2回続くのはどうかなと思いましたので。

それから、12ページの17行目にも永田先生から記載整備の御提案が出ておりまして、「抱合化」の「化」を取って「抱合」にするということです。ありがとうございました。

あとは27ページ、ラットの急性神経毒性試験に関する事で、小野先生から、急性神経毒性が認められなかったという結論について、FOBでの変化はどのように判断したかということですが、これは部会においても議論したことであって、他機関でもそういう判断をしていることから、急性神経毒性は認められなかったということにしたわけですが、小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

結構です。念のために確認したかっただけです。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは特にコメントいただいているとは思いますが、全体を通して何かございましたら、お願いいたします。よろしいですね。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ジクロロプロップの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3.64 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.036 mg/kg体重/日とし、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30 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.3 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っております。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。

次に、農薬デスメディファムの食品健康影響評価について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。デスメディファムでございます。

3ページに経緯がございまして、2011年に暫定基準の見直しに関しまして評価依頼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いた初版でございます。

8ページをお願いいたします。構造式は27行目のとおりでございます、カルバニラー

ト系の除草剤で、非ホルモン型、吸収移行性の光合成阻害剤で、雑草の茎葉部に処理することによって効果を示すと考えられているものでございます。

10ページをお願いいたします。動物体内運命試験でラットの結果でございます。まず、薬物動態学的パラメーターは表1のとおりとなっております。

11ページをお願いいたします。吸収率は少なくとも72.3%と算出されております。

分布は、肝臓、腎臓、全血、血漿等で高い放射能が認められております。

12ページに代謝の結果がございまして、主要代謝物はBという結果でございます。

13ページをお願いいたします。排泄のデータ、表4のとおりでございまして、低用量では主に尿中、高用量では主に糞中に排泄されております。

14ページの4行目から家畜の試験でございます。ウシ、ニワトリの結果がございまして、代謝物B、D、Gが10%TRR以上認められております。

15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、てんさいで試験が実施されてございまして、代謝物といたしまして、K、L、N、Q、B、Sが10%TRRを超えて認められております。

28行目、品種の部分に記載があったものですが、これは学名ということで、申しわけございません。品種は不明のため、そのように修正させていただいております。

22ページをお願いいたします。作物残留試験、てんさいを用いて実施されてございまして、デスメディファム、代謝物B、全て定量限界未満という結果でございます。

その下から毒性でございまして、まず、一般薬理試験、おめくりいただきまして概要が表になっております。

50 mg/kg以上で呼吸不規則、遅延という結果が出ております。脚注を御覧いただければと思いますが、脚注のdになりますけれども、こちらの50 mg/kgの用量で認められた影響です。

一般薬理の結果でございますが、その他の試験で認められた症状等と照らし合わせまして、こちらの試験の結果につきましては、急性参照用量の設定には用いないと御判断いただいたものでございます。

25ページから反復投与の結果でございます。主な影響といたしましては、体重増加抑制、メトヘモグロビン血症による貧血、甲状腺への影響が認められております。

26ページの15行目からのイヌの亜急性の試験でございます。おめくりいただきまして、1行目にありますとおり、総T₃、T₄などが測定されてございまして、影響が認められていなかったのですが、その旨が評価書本文からわからなかったため、西川先生の御指摘を受けまして、5行目のとおり追記をさせていただきました。御確認いただければと思います。

また、29ページからのイヌの1年の試験でございます。表21の30ページの一番上の雄の所見ですが、尿素減少という所見がございまして、こちらについて、西川先生から、尿素窒素ですかと御質問いただきました。

松本先生からは、尿素窒素又は尿酸ではないかと思われまうというふうにいただいております。報告書を確認しましたら、ureaという記載で、単位はmmol/Lというものでございまして、どのように記載したらよろしいか、御指示いただければと思います。

また、同じ表21の雄の記載ですけれども、臓器重量の肝臓と腎臓が2行にわたって同じことを記載してしまいましたので、削除をさせていただいております。ありがとうございます。

30ページの11行目からラットの併合試験がございます。

おめぐりいただきまして、所見等は31ページでございます。発がん性は認められなかったという結果です。この試験がADIの設定根拠とされました。

また、マウスの結果もございまして、32ページ、33ページです。いずれ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。

34ページから生殖発生毒性試験でございます。2世代繁殖試験①と、次のページに②がございまして、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。

35ページの19行目から発生毒性試験がございまして、こちらは母動物に毒性影響の認められる用量で胎児に外表異常、骨格異常などが認められております。

②の試験、③の試験も同様の結果でございます。

ウサギの試験が37ページからございます。ウサギにつきましては、催奇形性は認められておりません。

38ページの(7)の②の試験、こちらが急性参照用量の設定根拠とされました。270 mg/kg 投与群で認められました母動物の体重減少、摂餌量減少、こちらがエンドポイントと御判断されたものでございます。

38ページの遺伝毒性試験でございます。

おめぐりいただきまして、表37に概要がございまして。一部染色体異常試験の陽性の結果などがございまして、総合的に判断して、生体にとっ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。

40ページの脚注です。2行目、3行目の単位について御指摘いただきまして、修正しております。ありがとうございます。

また、40ページの21行目から、メトヘモグロビンに対する影響検討試験というものがございまして。

おめぐりいただきまして、41ページに結果がございまして。メトヘモグロビン血症ですけれども、単回投与によっても起きる可能性のあるものと考えられておまして、そのため、この試験については大変慎重に御審議いただきました。

表40にありますとおり、この剤、少しイレギュラーなデザインの試験でございまして、漸増投与による検討がなされておりました。そのことと、メトヘモグロビン血症のメトヘモグロビンの増加の程度を御確認いただきまして、その程度から御判断いただき、急性参照用量の設定根拠とはしないとされたものでございます。その内容については、41ページ

の11行目から13行目に記載いただきました。

43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。暴露評価対象物質につきましては、31行目にありますとおり、親化合物のみと設定いただいております。

44ページを御覧いただきまして、ADIはラットの併合試験を根拠にして、安全係数は100でADIは0.032 mg/kg体重/日、急性参照用量につきましてはウサギの試験、こちらは母動物の一般毒性がエンドポイントになっております。無毒性量90 mg/kg体重/日を100で除したものとっております。

御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。

最初が15ページ、27行目のてんさい①の試験で、てんさいの品種と記載があったものは実は学名であるので、品種不明とすべきという御意見が16ページの7行目からの興語先生のコメントとして出ています。これはやむを得ないと思うのですが、清家先生、御意見ございますか。

○清家専門委員

この興語先生の御指摘どおりで、品種不明でよろしいかと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。

次が、イヌの13週間試験ですが、27ページの1行目にT₃、T₄等を測定したとあるのですが、その結果が書いていないので、やはり書くべきかなということで記載をしていただきました。

それから、イヌの1年間試験に関することですが、まず1つは、30ページの表の一番上にある尿素の減少。時々こういう所見が出てくるのですが、通常、血液生化学的な検査値としては、尿素窒素ではないかということが考えられたのでコメントをしたのですが、事務局の説明では、抄録を見ても尿素、ureaとしか書いていないということですね。松本先生、どうでしょうか。

○松本専門参考人

先ほどmmolの単位の表現があったので、私はどちらかという尿酸かなと思うのですが、後でもう一度確認させていただけないでしょうか。

○西川座長

細かい点ですけれども、できれば松本先生に御確認いただいた上で確定したいと思えます。ありがとうございました。

あとは重量の重複があったので、削除したということです。

それから、40ページ、遺伝毒性試験ですが、脚注に単位の間違い、「μ」が抜けているということで、これは単純なミスですけれども、このまま残してしまうと影響が大きいと思えますので、本間先生には感謝いたします。

あとは特にいただいていると思うのですが、全体を通して何かございますでしょうか。ないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、デスメディファムの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3.2 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.032 mg/kg 体重/日とし、ARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験②の無毒性量である90 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.9 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

それでは、評価書案を整えて、食品安全委員会に進めさせていただきます。

先ほどの点は、松本先生に御確認いただいて対応します。

○西川座長

それで結構です。お任せしたいと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○西川座長

続きまして、農薬フェニトロチオ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4をお願いいたします。フェニトロチオンでございます。

経緯でございますが、5ページをお願いいたします。今回、第2版の関係で御審議をお願いするものでございます。適用拡大に関連いたしまして、2017年1月に厚生労働大臣から評価について要請のあったものでございます。評価第三部会で御審議いただきました。

14ページをお願いいたします。このものは殺虫剤で、農薬のほか、動物用医薬品としても使われるものでございます。構造は24行目のとおりでございまして、有機リン系化合物でございます。

今回、重版の御審議ということで、追加された試験成績は、作物残留試験成績のみでございます。その点と、急性参照用量を御設定いただきましたので、そちらのポイントを中心に、あと、先生方からいただいたコメントについて御説明させていただきます。

まず、15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が、永田先生から、表1につきましてコメントをいただきまして、AUCの単位につきまして、具体的には脚注3)のところですが、ウェット又はドライのどちらでしょうかという御質問をいただきました。報告書からは、永田先生が直接御質問されているウェットかドライかというような情報は、これ以上は得られませんでした。また、表1の結果に関しまして、リンの標識体と炭素の標識体の2種類の試験がございまして、それは表1の左側の列と右側の列のデータなのですけれども、同じ用量にもかかわらず、C_{max}とかAUCの値が大

大きく違っているもので、これはなぜかということについて部会で御審議がありまして、リンの標識体のほうは血中の放射能の濃度を全て測っているのに対しまして、炭素の標識体については未変化体のみを測っているということで、表中にわかるように記載をしているのですけれども、その点が原因ではないかと御審議いただいたものでございます。

33ページをお願いいたします。作物残留試験、4行目から記載がございます。今回、ねぎ、トマト等の結果が提出されました。可食部の最大残留値は、みかん（果皮）の値ということで、特に修正はございませんでした。

38ページから毒性になります。一般薬理試験の概要がございますが、経口投与の結果ですと、800 mg/kg投与群で自発運動の低下などの影響が出ております。

41ページを御覧いただきまして、急性毒性試験につきましては、経口で330～1,700ぐらいといった結果が出ております。

45ページをお願いいたします。急性神経毒性試験の結果がございます。こちらは無毒性量が雄で12.5、雌で50未満という結果でございますが、この試験ではコリンエステラーゼ活性が測定されていないということで、急性参照用量の設定根拠としては考慮されませんでした。

コメントをいただいております、62ページをお願いいたします。遺伝毒性試験の部分でございます。結果は表55のとおりでございます、総合的には遺伝毒性なしという御判断をいただいているものでございます。本間先生から、構造から推察すると、本剤の遺伝毒性プロファイルはパラチオン、メチルパラチオンと同様で、パラチオンもTA100株の+/-S9で陽性を示すことが報告されているということです。ただし、ニトロレダクターゼ欠損TA100NRでは陰性であることから、生体での変異原性はないと考えますというコメントをいただいております。

66ページをお願いいたします。今回、急性参照用量の設定根拠として、22行目からの4日間投与試験というふうに御判断いただきました。この試験では、4日間投与いたしまして、0.36 mg/kg体重/日でも影響が出なかったという結果でございます。

1つ上に急性投与試験、単回投与の試験がございます、19行目にあります無毒性量は0.33 mg/kg体重となっておりますが、最高用量で影響が出なかったというもので、0.33で影響なしで、その下の試験は0.36で影響なしということで、急性参照用量の設定根拠としましては、下の試験の0.36のほうが採用されたものでございます。

69ページをお願いいたします。暴露評価対象物質でございますが、37行目から、農産物、畜産物、魚介類中で親化合物のみと、前版と変わらぬ判断でございます。

ADIは、70ページにありますとおり、前版からの変更はなく、0.0049 mg/kg体重/日、急性参照用量は、ヒトの4日間の試験、安全係数は10となりまして、0.036 mg/kg体重と御判断いただいたものでございます。

以上になります。

○西川座長

ありがとうございました。

まず、15ページ、ラットの体内運命試験で、表1の脚注について、15ページの一番下のボックスですが、永田先生から、この網かけ部分について、組織がウエットであるのか、ドライであるのか、どちらでしょうかと。ちょっと事務局でも御質問の意図がよくわからなかったということですが、永田先生、お願いいたします。

○永田専門参考人

AUCを見ると明らかに300 µgぐらい違うわけで、基本的にあり得ないなど。単位を見ると、炭素にラベル体を用いた場合はµgで、上はmLですね。上はグラムで割ってあるのです。数値が違う可能性としては、グラム当たりがウエットの、要するに組織当たりのグラムではなくて、測るときに全部乾燥させて測ったのかなとふと思ったのですが、先ほど説明があったように、未変化体を全部測ったという説明があって、部会でもそういう議論があったということで、それ以上のデータもないと伺っておりますし、結果的に言いますと、これは吸収されて非常に代謝が早いということが逆にこの結果からうかがわれるのかなと思いました。

別にこれは訂正する必要はございませんので、私はコメントをしただけです。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、この部分は特に修正不要ということで対応してください。

あとはほとんどないので、62ページ、遺伝毒性試験について、10行目からのボックスに、本日御欠席の本間専門委員から、「本剤の毒性プロファイルはパラチオン等と同じと考えられる。パラチオンでも陽性を示すことが報告されている。ただし、そのメカニズムはニトロレダクターゼ欠損では陰性であることから、生体での変異原性はないと考える」というコメントが出ておまして、コメントのみで特に修正の必要はないと思うのですが、8行目に「フェニトロチオンには遺伝毒性はないものと考えられた」、こういう記載は通常真っ白の場合に記載してきたと思いますので、念のため、本間専門委員にこの記載でよいか確認をしていただけますでしょうか。よろしく申し上げます。

そのほか特にないようですが、よろしいでしょうか。

では、本日の審議を踏まえまして、フェニトロチオンのADIにつきましては、前版からの結論と同じ、0.0049 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ヒトにおける4日間投与試験の無毒性量である0.36 mg/kg体重を根拠として、安全係数10で除した0.036 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

先ほどの遺伝毒性のところは記載ぶりで、最近では生体にとって問題となる遺伝毒性はな

いというふうを書くことが多いので、その点の文言の御確認ということで、よろしければそちらを御確認いただいた上で食品安全委員会に進めさせていただきたいと思えます。

○西川座長

そのようにお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○西川座長

それでは、続きまして、農薬フェンブ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5をお願いいたします。フェンブコナゾールでございます。

4ページをお願いいたします。経緯でございますが、今回、第5版の御審議をお願いするものでございます。2016年12月に適用拡大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いたものでございます。

10ページをお願いいたします。構造式は28行目のとおりでございます、トリアゾール系の殺菌剤となります。

今回、適用拡大に関連いたしまして作物残留試験成績が提出されましたので、その点と、部会では急性参照用量の設定について主に御審議いただきましたので、その点を中心に御説明させていただきます。

まず、20ページをお願いいたします。25行目から作物残留試験でございます、今回、国内のブルーベリーの試験が追加になりました。最大残留値の修正はございませんでした。

21ページから毒性でございます、まず一般薬理試験でございます。こちらは経口投与の試験がございませんので、急性参照用量の御検討には御利用いただいております。

22ページを御覧いただきますと、急性毒性ですけれども、5,000超というLD₅₀が得られております。

29ページをお願いいたします。マウスの発がん性試験でございます。30ページの上のほうにボックスがありますが、西川先生からコメントをいただいております、こちらの肝腫瘍について、29ページの22行目から説明がございます。雌の最高用量で肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が増加したことに関する説明で、26行目、27行目のところで、腫瘍発生頻度の増加及びこれらのパラメーターの変化は高用量にのみ認められ、用量相関性がなかったとあるのですけれども、少なくとも腫瘍性病変は最高用量のみですし、用量相関性については特段、最高用量だけということなので、用量相関性がないとは言えないという御指摘でございます、そういたしますと、29ページの27行目「用量相関性がなかった」という網かけの部分だけ削除ではいかがかと思えますが、御確認いただければと思えます。

32ページをお願いいたします。発生毒性の試験、ラットとウサギがございまして、(2)

のラットの試験の母動物の75 mg/kg体重/日以上的一般毒性、体重増加抑制などが認められた点と、胎児の150の吸収胚、生存胎児数減少が急性参照用量のエンドポイントと考えられました。

また、ウサギの試験では、33ページの上のほうに表がありますが、60 mg/kg体重/日の胎児の生存胎児数減少、着床後胚死亡が単回投与の影響と御判断されました。

食品健康影響評価でございますが、38ページからでございます、39ページを御覧ください。暴露評価対象物質ですが、農産物中の暴露評価対象物質は親化合物のみと御確認いただいております。また、39ページの下の方にありますが、ADIは前版と同じ0.03 mg/kg体重/日と変わらぬ数字となっております。急性参照用量につきましては、ラットとウサギの発生毒性試験を根拠にされておまして、無毒性量30 mg/kg体重/日を100で割ったものとなっております。

以上です。

○瀧砂課長補佐

1点だけよろしいでしょうか。ADIの値は一切変わらないのですが、26ページにお戻りいただきまして、こちらは併合試験についてなのですが、前版までは(2)の試験と(3)の試験を一本で書いていたのですが、部会のほうで、これはそれぞれの試験を独立させるということで御判断いただいております、①と②の試験ができました。ですので、こちらの設定根拠となっている試験は、今、併合試験としか書いていないのですが、①というふうに追記をさせていただければと思います。申しわけございません。

○西川座長

ありがとうございます。

これにつきましても、ほとんどコメントがないのですが、何もないのはいかがなものかということ考えたわけではないのですが、29ページの27行目、高用量のみに色々な変化が認められたということ。こういう場合、傾向検定をやれば有意になる可能性もあるわけですので、ここはそこまで踏み込んで記載する必要はないという観点から、「用量相関性がなかった」という部分を削除してはどうかというコメントを出したのですが、いかがでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

あとは特にコメントがないのですが、今、事務局から補足していただきましたように、ADIにつきましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験①の無毒性量3.03 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.03、これは前版と変更になります。ARfDにつきましては、ラット及びウサギ①の発生毒性試験での無毒性量30 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.3 mg/kg体重と設定することにしたいと思っております。

以上の結果を農薬専門調査会幹事会の審議結果として、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

評価書案を修正いたしましたして、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

よろしく願いいたします。

どうぞ。

○吉田委員

今回のフェンブコナゾールもトリアゾール系の殺菌剤なのですが、机上に置かせていただいておりますトリアゾール共通代謝物ということで、農薬専門調査会でも以前御評価をいただいたところがございますが、2015年にペンコナゾールという剤がJMPRで審議されまして、その際に新しい、これ以降に提出されました試験をもとに1,2,4-トリアゾール、あるいは酢酸、アラニンというものについて評価がリバイスされましたので、可能であれば、何かの機会に農薬専門調査会としてもリバイスをされたらよろしいのではないかとこのことを情報としてお伝えしたいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

トリアゾール共通代謝物に関する記載のアップデートということでよろしいでしょうか。ちなみに、アップデートする大きなポイントというのはどこですか。

○吉田委員

主に酢酸とアラニンについてのデータが追加されました。こちらのほうは毒性としては弱いのですが、2010年、2011年、2012年といった新しいデータが出てきておりますので、できればアップデートのほうよろしいかと思っております。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、事務局、よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、進め方などについては、また座長に相談させていただきたいと思っております。よろしく願いいたします。

○西川座長

よろしく願いいたします。

続きまして、農薬2,4-Dのパブコメ回答案について、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料6-1と6-2をお願いいたします。農薬専門調査会で御審議いただきまして、食品安全委員会に報告した評価書案につきましては、1か月間、国民からの意見・情報の募集を行ってございます。本日は、先ほど御紹介いただきました2,4-Dに関しまして、寄せ

られた意見、情報への回答案につきまして、御審議をお願いするものでございます。

資料6-1をお願いいたします。こちらは2,4-Dですけれども、意見を2通いただいております。いただいた意見の1つ目としましては、まず、輸入カカオ豆について、2,4-Dを分析対象とした残留試験が実施された。結果は別紙4に示されている。輸入カカオ豆の2,4-D最大残留値は、ベネズエラ産の1.5 ppmであったということで、こちらは資料6-2の2,4-Dの評価書案でございますと、34ページの6. 作物残留試験の(1)作物残留試験の下から8~5行目にかけての記載でございます。こちらについて、これは2011年10月に公表された残留農薬基準値違反の事例です。農薬の作物残留試験は、承認を受ける又は受けた使用基準に従って行われるべきものであり、審議結果案においてカカオ豆の使用基準又はそれに相当するものが示されていません。輸出国の使用基準とそれに従った残留試験の残留量を示すべきであり、示すことができないのであるならば、残留試験ではなく食品汚染実態(基準値違反)と記載するのが正しい表現ではないでしょうかといったものでございます。

こちらの回答案ですが、御指摘いただいた輸入カカオ豆中の2,4-Dの残留試験については、農林水産省の定めたテストガイドラインに沿って実施されたものではなく、厚生労働省から提出されたカカオ豆の残留農薬試験の検査実績に基づいて記載されています。そのため、評価書におきましては、作物残留試験ではなく、残留試験といった形で記載していますという回答になってございます。

2ページにお移りいただきまして、意見の2通目でございますが、4ついただいております。まず1つ目といたしまして、発がん性の評価をやり直すこと。こちらはIARCの評価で2Bとされているにもかかわらず、発がん性も遺伝毒性もないと評価されることは大変不可解です。評価のやり直しを要望します。

2つ目としまして、3ページに移りますが、催奇形性の評価をやり直すこと。こちらですが、2,4-Dは動物実験として仔に骨格異常が生じていることを記述していながら、催奇形性がないと結論していることは不可解です。評価のやり直しを要望します。

3つ目としまして、内分泌攪乱性の評価を実施することということで、甲状腺ホルモンや性ホルモンを攪乱する内分泌攪乱物質であると疑われます。そちらの評価を要望しますといったもの。

4ページにお移りいただきまして、不純物について評価するというところでして、こちらの2,4-Dは不純物としてダイオキシン類が含まれていることが知られています。先進国では低減対策がとられているとしても、途上国から輸入される農薬もあるため、不純物の評価を実施すべきと考えますといったものでございます。

お戻りいただきまして、2ページの(1)の回答案でございますが、まず、食品安全委員会農薬専門調査会では、海外の評価機関による評価書等も参照していますが、原則として提出された試験成績を用いて食品健康影響評価を行っているということ。

次の段落では、IARCがどのような評価を行っているかということに加えて、IARC自身

も述べているように、これはあくまでもハザード評価であり、ヒトに対するリスクを述べたものではないといった記載。

次の段落では、食品安全委員会を含む各リスク評価機関においては、国際的に合意されたテストガイドラインに従って行われた、主にGLP試験の成績を用い、ヒトに対するリスクを評価することを目的としているということ。今回提出された2,4-Dを用いて実施された発がん性試験と遺伝毒性試験の結果から、2,4-Dには発がん性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められないと判断したということ。

次の段落では、EFSAであるとかEPA等の海外のリスク評価機関においても、同様に発がん性及び遺伝毒性は認められないとされているという記載案になってございます。

3ページの催奇形性の評価をやり直すことについての回答案でございますが、幹事会においても御審議いただいた部分でございますが、2,4-D並びに2,4-Dの塩類及びエステル類を用いて実施された発生毒性試験の結果、いずれの試験においても無毒性量は得られており、食品安全委員会農薬専門調査会は、今回設定したADI、ARfDに基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、食品を介した安全性は担保されるといったこと。

次の段落では、2,4-DのTIPA塩の発生毒性を除いたものについては、胎児の骨格への影響はいずれも骨格変異又は骨格遅延であるということ。また、2,4-DのTIPA塩を用いたラットの発生毒性試験においては、最高用量投与群の胎児で骨格異常が認められていますが、同投与群の母動物で死亡等の重篤な所見が認められる。また、中用量投与群の胎児で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、食品安全委員会農薬専門調査会は、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し、さらに、ウサギを用いた試験では催奇形性が認められていないことから、総合的に見て2,4-Dに催奇形性はないと判断したといった記載案になってございます。

3つ目につきましては、まず初めに、甲状腺でありますとか生殖器に関する変化やその重量変化、萎縮等がまず認められていますが、いずれも無毒性量は得られているということ。2,4-Dに関しては、ADIのLOAELとなった所見が腎臓等への所見でございましたので、ここを一度、文を切るという案になってございます。その上で、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に基づく適切なリスク管理措置が実施されれば、食品を介した安全性は担保されると考えていますという案になってございます。

(4)の不純物に関する回答案でございますが、評価に用いた毒性試験の中には2,4-Dの含有割合が不明な試験もありますが、原体投与による毒性試験では、原体に含まれる不純物による影響も含めて評価されていることから、不純物そのものの毒性試験結果を評価の対象とする必要はないと考え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。

ただいまの回答案に関する説明について、御意見等をお願いいたします。

よろしいですね。ないようです。

続きまして、次の議題に入りたいと思います。調査審議を行う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。

○瀧砂課長補佐

資料7の1ページをお願いいたします。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、事務局で作成した振り分け案について、事前に幹事会に御所属の先生方に御相談させていただきまして、その結果を幹事会に報告することを原則としまして、調整のつかなかった場合については、幹事会で御審議いただくこととされております。今回、振り分けを行う剤につきましては、事前の調整が終了いたしておりますので、御報告するものでございます。

トリフルメゾピリムという剤でして、こちらはメソイオン系の殺虫剤でございます。現在、案としましての試験成績の概要ですけれども、吸収率につきましては投与後48時間で、低用量群ですと77%以上、高用量群ですと54%以上でございます。臓器や組織における蓄積性は認められないといったものでして、御覧の各代謝物が認められているものでございます。

また、畜産動物を用いた試験においては、未変化のトリフルメゾピリムが主要成分で、10%TRRを超えるものとしましては、J、Jg、Cなどが認められている。

また、水稻を用いた植物体内運命試験では、10%TRRを超える代謝物としては、玄米ではH、茎葉、稲わら等ではLが認められている。

また、この毒性につきましては、体重でありますとか肝臓に認められるものでして、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められないと思われる。また、併合試験において、雌で子宮の扁平細胞上皮がん、マウスですと、雄で肝細胞腺腫の発生頻度が増加したが、遺伝毒性メカニズムによるものとは考えがたいと思われるものでございます。

こちらにつきましては、評価第三部会で御審議いただくということで調整がついております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、トリフルメゾピリムの審議を評価第三部会で行うことでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

あとは順次、事務局より説明をお願いいたします。

○瀧砂課長補佐

資料8をお願いいたします。食品安全委員会での審議等の状況でございます。

まず、リスク管理機関からの要請事項説明ですが、前回の幹事会以降は受けてございません。

国民からの意見・情報の募集は、御覧の3剤につきまして、現在、募集を行ってまいります。

また、リスク管理機関への通知ですが、こちらは今週火曜日に開かれた親委員会を通じまして、クロラントラニリプロール、フルチアニルの2剤について、それぞれ答申を行ったものでございます。

日程でございます。今後の幹事会の開催予定ですが、次回の幹事会につきましては、5月19日金曜日に開催することを予定してございます。

また、各評価部会につきましては、評価第一部会は5月12日金曜日、評価第二部会につきましては5月15日月曜日、評価第三部会につきましては5月10日水曜日をそれぞれ予定してございます。

以上です。

○西川座長

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

ないようですね。

それでは、事務局から、ほかに何か連絡事項等がありましたら、お願いいたします。

○濱砂課長補佐

特にございませぬ。

○西川座長

ないですね。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147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