

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第173回会合議事録

1. 日時 令和元年7月12日（金） 14:00～15:45

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（ジクワット、ピリミジフェン、ブロフラニリド）の食品健康影響評価について
- （2）農薬（ベンチオピラド、メチルテトラプロール）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について
- （3）その他

4. 出席者

（専門委員）

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

（専門参考人）

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、中山評価第一課長、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、宮崎係長、
瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、
河野技術参与、清水技術参与

5. 配布資料

- 資料1 ジクワット農薬評価書（案）
- 資料2 ピリミジフェン農薬評価書（案）
- 資料3 ブロフラニリド農薬評価書（案）
- 資料4-1 ペンチオピラド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 ペンチオピラド農薬評価書（案）

資料５－１ メチルテトラプロール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５－２ メチルテトラプロール農薬評価書（案）

資料６ 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７ 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

６．議事内容

○永川課長補佐

定刻になりましたので、ただいまから第173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。

なお、内閣府において、５月１日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、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所属する専門委員13名、専門参考人２名の先生方に御出席いただく予定です。

食品安全委員会からは３名の委員が出席されています。

人事異動について御報告いたします。

７月８日付で事務局長の川島が退職いたしまして、後任として小川が着任しましたので、御紹介いたします。

○小川事務局長

皆さん、こんにちは。

今週の月曜日に辞令をいただきました小川でございます。

前任の川島さんと同じように、農林水産省の消費・安全局担当の審議官から参りました。

よろしくお願いいたします。

○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委員名簿のほか、資料１としてジクワット農薬評価書（案）、

資料２として、ピリミジフェン農薬評価書（案）、

資料３として、ブロフラニリド農薬評価書（案）、

資料４－１として、ペンチオピラド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として、ペンチオピラド農薬評価書（案）、

資料５－１として、メチルテトラプロール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５－２として、メチルテトラプロール農薬評価書（案）、

資料６として、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制、

資料７として、食品安全委員会での審議等の状況。

そのほか、参考資料１として、「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として、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。

こちらの資料が配布されております。

これらの資料は、近日中にホームページに掲載されます。配布資料の不足がございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。

また、抄録等については、タブレットで御覧いただけますので、御利用ください。

○西川座長

続きまして、「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（ジクワット）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。ジクワットでございます。

経緯でございますが、4ページをお願いいたします。飼料中の残留基準設定に関連いたしまして農林水産大臣から、また、インポートトレランス設定の要請に関しまして厚生労働大臣から2019年1月に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ております。

9ページをお願いいたします。このものでございますが、28行目に構造式がございます。非選択性の接触型のビピリジリウム系除草剤です。ジクワットのフリーラジカルが酵素分子によって酸化され、もとのジクワットイオンに戻る際に生じる過酸化物が植物細胞を破壊し、除草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。まず、動物体内運命試験でございます。

吸収率でございますが、少なくとも2.9%~6.3%程度と算出されております。

分布でございますが、高用量投与群で腎臓、肝臓で比較的高く残留が認められております。

代謝につきまして、12ページの3行目から記載がございまして、結果は表2のとおりでございます。ピリジン環の酸化又は開裂によって生じたB、Cなどの代謝物が認められております。

表2の記載につきまして、永田先生から、本文中の糞の量については%TRRとなっておりますが、%TARではないでしょうか。そうでないと文章の意味がわかりませんという御指摘をいただきました。

16行目の脚注にありますとおり、糞については抽出液中放射能に対する割合で示されていると説明がございまして、この点が少しわかりにくかったかと思います。

いずれも%TRRであることは確認いたしまして、そのことがわかりやすいように表2の表題の後ろにまず単位を記載いたしまして、少し記載を修正させていただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、12ページの19行目から排泄でございます。いずれの投与群でも排泄は速やかで、主に糞中に排泄されたという結果でございます。

13ページの6行目、ラット②の試験がございます。こちらでは表4のとおりパラメータが算出されております。分布につきましてもデータがありますが、こちらは①の試験と同様の結果が得られております。

14ページの19行目からラット③の結果がございまして、こちらが異なる標識体を用いた結果でございます。

おめくりいただいて15ページに代謝、排泄の結果がございますが、これまでの試験と同様の結果でございます。

16ページには、単回の経皮の結果もございます。表8でございますが、単位の間違いがございますして、永田先生の御指摘に沿って修正させていただきました。

18ページをお願いいたします。ヤギの試験がございますが、ほかに家畜の試験といたしまして、ウシ、ニワトリの試験が実施されてございます。10%TRRを超えて認められる代謝物といたしましては、B、C、Eとなっております。

24ページをお願いいたします。12行目からのニワトリ②の試験でございますが、おめくりいただきまして、25ページの8行目「主に排泄物中に排泄され」というところ、永田先生から削除いただいております。これは次の9行目に「排泄物中に94.5% TAR認められた」という記載がございますして、そちらを見ればわかるからという理由かと思えますけれども、ふだんこのような記載をしていることもございますので、このままの記載でもよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

29ページをお願いいたします。9行目から植物体内運命試験でございます。大麦ほかの麦類、なたね、ばれいしょ、トマト、後作物で試験が実施されております。10%TRRを超える代謝物としてはEが認められております。

13行目に、処理方法に枯凋処理というものがございまして、これについて與語先生から、収穫直前に作物を乾燥させる目的で処理するものですという御解説をいただいております。

31ページをお願いいたします。14行目からの、えん麦の試験でございます。25行目に與語先生のコメントを記載させていただいておりますが、次のページの表34と表35のジクワットの値が異なるのはなぜかというコメントです。

【事務局より】で御説明させていただいておりますが、表34の数値は2試料の平均値、表35はそのうちの1試料について代謝物などの存在量を確認しておりますして、そのため違う値となっているものでございます。

48ページをお願いいたします。4行目から作物残留試験の結果がございます。国内、海外で試験が実施されておりますして、分析対象化合物は親化合物のジクワットとなっております。最大残留値は国内の結果ではたまねぎの0.014 mg/kg、海外の結果ではひよこ豆の0.65 mg/kgとなっております。

畜産物残留試験も実施されておりますして、ウシ、ヒツジともに臓器及び組織中の残留量は検出限界未満という結果でございます。

おめくりいただいて、ニワトリでは砂嚢で0.022 µg/g認められているというものでございます。

49ページから、一般薬理試験の結果でございます。概要は表55のとおりでございますして、コメントをいただいております。50ページのラットの一般状態の試験の結果の概要のところでございますが、「腹側部」という記載につきまして、コメントは51ページにございますが、解剖学的には「側腹部」が正しいという御意見でございます。「側腹部」に修正し

てよろしいか、御確認いただければと思います。

この「腹側部」という記載につきましては、ほかにも何点かございますので、御指示に従って全体的に見直しをしたいと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

51ページの7行目から急性毒性試験でございます。LD₅₀は、ラットの経口の試験ですと214～222といった結果が出ております。

52ページの表中のウサギの試験の観察された症状でございますが、胃粘膜の破壊という所見がございまして、これについて、おめくりいただいて53ページに西川先生から、欠損又は潰瘍ではないかというようなコメントをいただいております。原語を確認しましたところ、“destruction of the gastric mucosa”ということでございまして、どのような記載が適切か御確認いただければと思います。

54ページをお願いいたします。表58のとおり代謝物につきましても結果がございしますが、いずれも急性毒性は弱いものとなっております。

11行目から急性神経毒性試験の結果がございまして、55ページを御覧いただきますと、150 mg/kg体重の用量で歩行の異常や自発運動量の低下などが認められております。無毒性量75が急性参照用量の設定根拠と御判断されました。

55ページの7行目から眼・皮膚刺激性、皮膚感作性の結果がございまして、眼粘膜や皮膚では軽度の刺激性があるというものでございます。

同じページの19行目から反復投与の結果がございまして、本剤投与による主な所見としましては、体重増加抑制ですとかラット、イヌの白内障、舌や口蓋の炎症がラットで認められておりましたり、ほかに腎臓の尿細管拡張、尿細管内小脂肪滴形成などが認められております。

56ページをお願いいたします。表61でございしますが、2点コメントをいただいております。

まず、一つが眼の所見ですけれども、眼球病変として具体的な内容を肉眼、眼科学的検査、病理組織学的検査とそれぞれ認められたものをおまとめいただいているものでございますが、肉眼の観察につきましては、眼科検査所見や病理組織所見があるので削除ではないかというコメント。あと、雌の所見の尿素でございしますが、こちらは減少なので削除でよいのではないかというコメントをいただいているところでございます。

眼球の病変につきましては、この剤の主な毒性といたしまして、白内障様の所見が出ておまして、さまざまな所見名として記載があったこともございまして、部会のほうでまとめ方を色々御検討いただきまして、眼球病変とまとめた上で、それぞれ認められたものを書いたらどうかと御議論いただいたものでございますので、できればこのままの記載にいただければと考えているところでございます。

また、尿素に関しましては、57ページの【事務局より】に御説明を記載しておりますが、農薬抄録の記載によりますと、摂餌量や体重増加量の減少に伴って生じたものであるという記載がございました。御確認いただければと思います。

59ページをお願いいたします。6行目からの吸入試験でございますが、11行目の記載を「リンパ組織過形成」というふうに御修正いただいております。

60ページから長期の試験でございます。

61ページの7行目、ラットの併合試験でございます。

16行目から記載がございますが、骨肉腫の発生頻度の増加傾向が認められておりまして、有意差のない変化で59分の3例という変化でしたが、背景データですと2%ぐらいまでの変化ということで、背景データを超えて認められておりまして、このことから、この腫瘍発生を検体投与の影響とするかどうかという御議論を部会のほうでいただきまして、3例の発生ではあるのですが、それぞれの発生部位が異なること、あと、同じ試験の雌の低用量投与群でも2例認められているので、本剤の投与による検体投与の影響ではないと御判断いただいて、このように記載をいただいているものでございます。

西川先生から、検体投与の影響としない理由として、統計学的有意差がないことを加えるべきではないかというふうにコメントいただいているところでございますが、このものについては、統計学的有意差がないけれども、背景データを超えているので扱いをどうしようかということで、このような記載をしていただいたものでございますので、記載ぶりについては部会のほうでこのように御議論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。

62ページの18行目から、マウスの発がん性試験でございます。こちらが発がん性は認められなかったという結果でございます。

また、63ページの15行目から、生殖発生毒性試験でございます。2世代繁殖試験は、繁殖能に対する影響は認められなかったとおまとめいただきました。

また、65ページからございますが、ラット、ウサギの発生毒性試験、いずれも催奇形性は認められなかったと御判断いただいたものでございます。

66ページの9行目からのウサギの発生毒性試験でございますが、表74の母動物の所見につきまして、コメントをいただいております。母動物の10 mg/kg体重/日で認められました消瘦、糞量減少、無排便の所見でございますが、発生時期が比較的投与初期であることもありまして、コメントは67ページにございますが、代田先生から、ARfDのエンドポイントとして採用するかどうか、部会で御議論がありましたでしょうかというコメントをいただいております。

これにつきましては、【事務局より】に記載させていただきましたが、部会においては特段の議論はなかったものでございますが、確認いたしましたところ、妊娠7日に認められた糞量減少と無排便はそれぞれ20分の1例ということで、発生頻度なども踏まえて急性参照用量のエンドポイントと判断されなかったものかと思っております。御確認いただければと思います。

また、66ページにお戻りいただきまして、表74の3 mg/kg体重以上の所見といたしまして、体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少の所見がございます。10 mg/kg体重のほうでは

妊娠6～9日以降という記載をしております、この記載ぶりについて御質問いただいております。67ページに記載しておりますが、妊娠9日以降に体重増加抑制が認められたということでしょうかということです。これにつきましては、その妊娠6～9日に変化があって、それ以降も変化があったということで、「以降」ということをつけて記載させていただいています。

この試験の10 mg/kg体重では、体重減少がまず6～9日にあつて、その後、体重増加抑制が継続していたというものでございます。

また、この試験の比較的初期に、体重減少が認められているものでございますが、このものは刺激性が考えられまして、また、ラットのほかの試験で口腔内の炎症のような所見もありまして、この試験で認められました体重減少や摂餌量減少につきましては、強制経口投与による局所刺激によるものではないかという議論がされまして、急性参照用量のエンドポイントにしないと御議論いただいたものでございます。

67ページをお願いいたします。2行目から遺伝毒性試験がございます。マウスリンフォーマTK試験と*in vitro*の染色体異常試験で疑陽性又は陽性の結果が出ておりますが、その他の試験結果が全て陰性であったことから、ジクワットに生体において問題となる遺伝毒性はないものと御判断いただいたものでございます。

69ページの10行目から、その他の試験でございまして、本剤、白内障が認められるということで、機序検討試験が実施されております。

76ページに、機序のまとめをおまとめいただいております。ここにございまして、白内障は加齢や酸化的ストレスによって生じると考えられているものでして、ジクワットが還元されて生じる遊離基の酸化的ストレスによるものかどうか、その発生机序が検討されております。

その結果といたしまして、ジクワット遊離基が眼房水中のアスコルビン酸の酸化を触媒するといった結果も得られていますが、そのほかの結果を見ますと、その機序は完全には解明されなかったという結論でおまとめいただいているものでございます。

また、77ページの22行目にございまして、マウスの免疫毒性試験の結果がございまして、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったとおまとめいただきました。

78ページから、食品健康影響評価でございまして、まず、暴露評価対象物質でございまして、25行目からのパラグラフにおまとめいただきました代謝物Eがラットにおいて認められない代謝物として植物中で10%TRRを超えて認められたのですが、この代謝物の急性毒性がジクワットより弱く、遺伝毒性試験の結果も陰性であったというものでございまして、農産物中、畜産物中の暴露評価対象物質をジクワットのみと設定いただきました。

ADIと急性参照用量につきましては、79ページのとおり、まずADIがラットの併合試験の無毒性量0.58 mg/kg体重/日を100で除した0.0058 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75 mg/kg体重を100で除した0.75 mg/kg体重と御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。

それでは、コメントいただいたところを中心にしていきたいと思います。

まず、12ページ、ラットの代謝の試験で、表2について永田先生から、%TRRとなっているが、%TARではないかというコメントが出ております。それに対して、事務局から説明があったとおりの修正ではないのですけれども、タイトルを少し追記するとかにしております。まだ永田先生がお見えになっていないので、来られたら確認していただくことにしたいと思います。

次が16ページ、ラットの試験、吸収の表8のところですが、これは単位が $\mu\text{g/g}$ であったところ、実際は ng/g であったということで、永田先生の御指摘どおり修正させていただきます。

次が25ページ、ニワトリの試験ですが、8行目、間違いではないのですけれども、投与放射能は主に排泄物中に排泄され、その次に、採取した排泄物中に94.5%TAR認められたということで、なくてもいいのですけれども、永田先生の御指摘どおり削除してもよいし、でも、間違いではないからそのままということもありますので、これも永田先生が見えてから決めたいと思います。

次が29ページ、大麦①の試験で、33行目のボックスに與語先生から、13行目の枯凋処理は、収穫直前に作物を乾燥させる目的で処理するということですが、これはコメントということで、別に修正は。

○與語専門委員

特に修正とかではなく、多分、作物を枯らすなんて何てことだと思っていますけれども、普通にそういう作業があるということを御理解いただければと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、これも修正なしということにしたいと思います。

次が31ページ、えん麦の試験で、23行目～24行目についてですが、これは実は表34と35に関することで、表34と表35の値が違うことは何に起因しているかということについて、32行目の一番上のボックスに、事務局から、表34は2試料の分析値の平均値、表35は1試料の分析値ということで、そのために違いが生じているということですが、與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

抄録も確認しましたので、事務局の説明どおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

次が少し飛んで50ページです。一般薬理試験のまとめの表です。

その中に「腹側部陥凹」とあったのですけれども、通常、医学的には「側腹部」というのが正しいと思いまして、つまり、下腹部、上腹部という言い方があって、それと並びで考えると「側腹部」がいいのかなという気がしたのでコメントを出したのですが、これはいかがでしょうか。

浅野先生、いかがですか。

○浅野専門委員

一般的に使うのが「側腹部」かなと思いますので、それにそろえたほうがいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかに、多分、変え方はあると思うのですけれども、特に御意見がなければ「側腹部」ということにしたいと思います。ありがとうございました。

次が52ページで、急性毒性試験の概要の表ですけれども、ウサギの試験の所見の中に「胃粘膜破壊」というのがあって、これは毒性所見という意味からはなじまない気がしたので、確認の意味でコメントしたのです。53ページの8行目のボックスに【事務局より】ということで、もとの原語は“**destruction**”と書いてあるので、破壊としか言いようがないので、これはこれ以上追求しても仕方がないので、このままで結構です。

次が56ページ、ラットの90日間亜急性毒性試験の毒性所見のまとめの表61の中に白内障様の病変が出るのですが、その病変の中に肉眼観察と眼科的検査と病理組織学的検査の3つが並んでいるのですけれども、通常、肉眼的観察と組織学的検査の所見があった場合、肉眼所見を削除しているということもありますので、ここも消してはどうかなという気がしたのですが、議論した上で、肉眼所見も加えるということだったので、どちらでもいいことでもあるし、あまりさわらないようにしたいと思いますけれども、何か御意見はございますか。

どうぞ。

○赤池専門委員

やはり眼球、特にレンズの部分は外から見てはっきりわかる変化ですし、特にこういう白内障様の変化というのは肉眼観察できちんと調べられるものですから、私は入っていて差し支えないのではないかと考えます。

○西川座長

ただ、所見そのものは、例えば眼科的検査における白内障様変化で全て網羅できているような気がするのです。さらに追加する必要があるということですか。

○赤池専門委員

必要があるというか、外から見てもわかる変化であったということで書かれていると解釈すれば、少なくとも削除する必要はないと思います。

○西川座長

よろしいですか。

それでは、これについては肉眼的な所見も併記するということでいきたいと思います。
ありがとうございました。

次が59ページ、ラットの吸入毒性試験ですが、11行目に気管支周囲性のリンパ過形成とあったのですけれども、リンパというのはそもそも液体ですよね。だから、リンパ組織でないと意味がないので、これは「組織」を追加したほうがいいかなと思いました。

次が61ページ、ラットの慢性毒性/発がん性併合性試験で、16行目～20行目ですけれども、要は骨肉腫の発生増加が一番高い用量群で認められた。しかし、検体投与の影響でないと考えられた根拠として、一つが3例の発生部位がそれぞれ異なっていたということ。もう一つが、これは低い用量の雌でも認められた。これは逆に否定する根拠にならないと思うのですが、このあたりについて御意見をいただきたいと思います。

私としては、そもそも統計学的有意差ではないことですし、その上、明確な用量相関性もないことからみたいなことにしたほうがよいのかなと思いましたが、御意見を願います。

浅野先生、いかがですか。

○浅野専門委員

発生部位が異なるというのは、肉腫のことなので非常に難しいところなのですけれども、やはり用量依存性がないという言い方が適切なのではないかと思います。

○西川座長

そもそも統計学的有意差がないということは、統計学的有意差がなく、明確な用量相関性もないことからみたいことでいかがでしょうか。

どうぞ。

○赤池専門委員

もし統計学的有意差がないということを加えるのであれば、むしろその一つ上の17行目のところ、「認められ、統計学的有意差はないが発生頻度は試験実施施設における背景データを上回っていた」と入れておいたほうが、読みやすくないでしょうか。

○西川座長

投与の影響でないという根拠としては、一つだけ、用量相関性がないということで。

○赤池専門委員

ですから、もともと統計学的な有意差がないということの中で、ただ上がっていたのでそれを検討したならば3例であって云々という形に。だから、根拠そのものというか、データの背景としては統計学的有意差がない中で、背景データを上回っていたことで検討したというロジックのほうが素直かなと思ったのです。

○西川座長

それはわかるのですけれども、結論として投与の影響でないとしたわけですから、その根拠が必要なので、一つが明確な用量相関性がないということ。それだけでよろしいので

しょうか。

少なくとも浅野先生がおっしゃったように、骨肉腫ですから、発生部位が違うということは投与の影響を否定する大きな根拠にはならないと私は思います。

○赤池専門委員

確かに先生がおっしゃるとおりかもしれないですね。根拠のほうに入れるということですね。わかりました。

○西川座長

よろしいでしょうか。

結論としては、検体投与の影響でないということになるかと思うのですが、その書き方になります。

ほかに御意見がなれば、一応、同意いただいたものとして進めさせていただきたいと思っています。よろしいですね。ありがとうございました。

次が、ウサギの発生毒性試験、66ページについてのコメントです。これは67ページの一番上のボックスに、代田先生から、66ページの表74の母動物における10 mg/kg体重群の所見、消瘦等をARfDのエンドポイントとするかどうか部会で議論があったかということを確認されていたのです。実際にはその議論はなかったということですが、報告書を見ると、妊娠7日における糞量の減少、無排便というのは20分の1例しかなかったということで、急性参照用量のエンドポイントとしなかったということです。

もう一つ、続けての御質問ですが、表74の3 mg/kg体重/日以上群における体重減少等が見られた妊娠6～9日以降という書き方について、これは妊娠9日以降ではなくて妊娠6～9日に体重減少が認められたということを示す記載で、でもこれはこのような記載をしてきたということでした。

以上の2点について、代田先生、御意見をお願いします。

○代田専門委員

急性参照用量の考え方につきましては、事務局からの御説明でそのような結論に達したということがよくわかったのですが、記載いただいたところで、最初からついているもので「以降」というのは、どちらからスタートするのかがよくわからないなということで疑問を發したものです。

ただ、実際のデータを見てみると、ここを全部一括して書くとよくわからなくなるようなふうにも読み取れるので、体重減少があったのは何日から何日、増加抑制は何日で摂餌量は何日というふうに分けて書いたほうが、妊娠期間を書くのであればわかりやすくなるのではないかと思います。

御検討いただけるでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

この剤については、これで一応御了解いただくとして、今後、書き方について事務局で

検討していただければと思います。ありがとうございました。

あとはなかったと思うのですが、よろしいでしょうか。

1点だけ、永田先生に確認していただきたいことがありました。どこでしたか。

○横山課長補佐

25ページです。

○西川座長

細かいことですが、25ページの8行目、「主に排泄物中に排泄され」というところを削除してはどうかという永田先生のコメントでしたが、できるだけ部会の結論を尊重したいということもあって、間違いでなければこれを残すという考えもあると思うのですけれども、永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

回りくどい言い方だなと思って、要らないかなと思ったのですけれども、部会でのいうことであれば、私は何も反対することはありません。

○西川座長

少なくとも間違いではないので、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

ADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である0.58 mg/kg体重/日（ジクワットイオン換算値）を根拠として、安全係数100で除した0.0058 mg/kg体重/日、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75 mg/kg体重を安全係数100で除した0.75 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、事務局よりお願いいたします。

○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います。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

続きまして、農薬ピリミジ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。ピリミジフェンでございます。

経緯でございますが、3ページの3行目に第2版関係というところがございます。そこを御覧ください。2019年4月に、残留基準設定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。評価第四部会で御審議いただいたものです。

8 ページをお願いいたします。このものは28行目のとおりの構造でございまして、フェノキシエチルアミン系の殺虫剤（殺ダニ剤）になります。筋肉細胞内のカルシウムイオンの代謝異常を引き起こすことにより、殺ダニ効果を示すものと考えられているものでございます。

おめくりいただいて、9 ページに続きます。今回はキャベツ、その他のスパイス等の残留基準値変更に係る要請がなされているものでございます。

今回追加提出された試験成績は作物残留試験キャベツ、温州ミカンでございまして、部会のほうでは、こちらのデータの御確認と、急性参照用量の設定を中心に御審議いただきました。今日はその点を中心に御説明させていただきます。

22ページをお願いいたします。2 行目から作物残留試験の記載がございまして。今回、キャベツ、温州ミカンのデータが追加になっておりますが、最大残留値等の記載について、今回は変更ございませんでした。

また、推定摂取量について、今回、計算して、記載をいただいているものでございます。

22ページの下の方から、一般薬理試験の結果がございまして。これは2 回投与の結果でございまして、20 mg/kg程度の投与で異常歩行が出るようなものでございます。また、23～24ページに急性毒性試験の結果がございまして、ラット、マウスのLD₅₀が100～200台ぐらいのものでございまして、このものについて、急性参照用量を設定いただくということで、御審議いただいたものでございます。

32ページをお願いいたします。11行目から記載がございましてウサギの発生毒性試験でございまして、こちらが急性参照用量の設定根拠と御判断された試験でございまして。

15行目から記載がございまして、母動物で投与初期に体重減少、体重増加抑制がございまして、こちらをエンドポイントとしていただきました。この用量では、母動物で切迫と殺の動物があったということもございまして、こちらがエンドポイントにされたものでございます。

食品健康影響評価でございまして、34ページをお願いいたします。26行目から暴露評価対象物質について記載されておりますが、農産物中の暴露評価対象物質「ピリミジフェン」ということで、前版の判断と変更はございませんでした。

また、35ページに記載がございまして、ADIはイヌの試験の無毒性量0.15を100で除した0.0015 mg/kg体重/日で、これも前版からの変更はございませんでした。

急性参照用量につきましては、先ほど御説明したとおり、ウサギの発生毒性試験の無毒性量4 mg/kg体重/日を100で除した0.04 mg/kg体重と御判断いただいたものでございます。

この剤については、特段コメントはいただいております。

以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

この剤については、コメントなしということだったのですが、何かお気づきの点があれば

ばお願いいたします。

部会では結構、議論のあった部分もありましたけれども、部会の座長の本間先生、何か一言ありますか。

○本間専門委員

特に何もありません。

○西川座長

なしでいいですか。

そうということで、ほかになれば、結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、ピリミジフェンのADIにつきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及び90日間亜急性毒性試験における無毒性量である0.15 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0015 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4 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.04 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

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

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

それでは、続きまして、農薬プロフラニリ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3をお願いいたします。プロフラニリドでございます。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。農薬登録の新規申請に関連したもの、また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、本年2月に要請のあったものでございます。評価第一部会で御審議いただきました。

7ページの上のほうに構造式がございます。本剤は新規骨格を有する殺虫剤です。昆虫のGABA受容体に作用し、クロライドイオンの神経細胞への流入を阻害することにより、殺虫活性を示すと考えられているものでございます。

本剤は初版でございますので、概要について御説明させていただきます。

8ページをお願いいたします。まず、動物体内運命試験、ラットの試験がございます。単回投与の結果でございますが、 C_{max} 、 AUC_t については、用量比に応じた増加が認められないという結果が得られております。

9ページをお願いいたします。反復経口投与の結果がございますが、単回投与の結果と

大きな差はないような結果でございました。

10ページをお願いいたします。吸収率でございますが、14.2%～22.9%と算出されております。

10ページの8行目から、分布、単回投与のものでございますが、主に脂肪や副腎などに高い残留が認められております。

11ページの2行目から、分布の168時間後、長時間たった後のものの結果がございまして、こちらでは脂肪への残留がまだ認められるという結果でございます。

12ページの8行目から反復経口投与の結果がございまして。こちらは単回投与と同様に、やはり脂肪や副腎、肝臓などで高い残留が認められております。

13ページをお願いいたします。代謝でございますが、*N*-メチル基が脱離して生じる代謝物Bが主な代謝物として認められております。

15ページの結果、反復投与でも同様にBが認められております。

排泄は29行目からございますが、比較的速やかで、主に糞中に排泄されたという結果でございます。

16ページの下の方に反復投与の結果もございまして、やはり主に糞中に排泄されております。

17ページには、胆汁中排泄の結果がございまして、表12のとおり、10%程度までぐらいの胆汁中への排泄量でございました。主に胆汁を介することなく糞中に排泄されと考えられたとおまとめいただきました。

18ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございます。水稻、だいず、だいこん、キャベツ、トマト、茶で試験が実施されております。代謝物B、Cなど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した。

29ページをお願いいたします。15行目から作物残留試験の結果がございまして。国内の結果をまず御説明しますと、ブロフラニリドの最大残留値がサラダ菜の6.13 mg/kg、代謝物Bがねぎ、だいこんの0.02 mg/kg、代謝物Cがやはり大根の葉の部分の0.01 mg/kgという結果でございます。

30ページに海外の結果のまとめがございまして、ばれいしょ塊茎でブロフラニリド及び代謝物Bがそれぞれ0.039及び0.0018 mg/kg認められたという結果でございます。代謝物Cは、いずれの試料においても検出限界未満という結果でございます。

同じページの18行目から一般薬理試験でございます。最大投与量の2,000 mg/kgでも影響なしという結果が得られております。

31ページに急性毒性の結果がございまして、LD₅₀、経口で5,000超という結果で、急性毒性は弱いものとなっております。

31ページの下の方から、表29に代謝物や原体混在物の結果がございまして。いずれも急毒は弱いというものでございます。

32ページの4行目から、急性神経毒性試験の結果がございまして、最高用量2,000でも

影響なしという結果でございます。このものにつきましては、急性参照用量は設定不要と御判断いただいております。

また、32ページの下の方から、反復投与の試験において、ブロフラニリドと代謝物Bの血漿中濃度が測定されておりました、そちらの内容についておまとめをいただいております。

内容としましては、おめくりいただきまして、血中濃度に一貫した線形成がなく、投与量の増加による吸収の飽和が考えられたとおまとめいただいております。

33ページの10行目から、反復投与の結果がございます。主な毒性といたしまして、体重増加抑制、貧血、副腎の重量増加や皮質細胞空胞化、卵巣の重量増加や間質腺細胞空胞化、子宮の腺過形成などが認められております。

37ページをお願いいたします。記載の修正をいただいております。亜急性吸入試験でございますが、表39の脚注21行目、23行目でございますけれども、繊毛の「損失」を「消失」と御修正いただいております。

原語のほうは、38ページの【事務局より】にございますが、“loss of cilia”となっております、御確認いただければと思います。

38ページの23行目から長期の試験でございます。おめくりいただき39ページの4行目からのラットの併合試験でございますが、この試験では、雄で精巣間細胞腫、雌で子宮内膜腺癌、卵巣の生殖索間質由来腫瘍の黄体腫や莢膜細胞腫、顆粒膜細胞腫、生殖索間葉腫瘍の合計の発生頻度の増加が認められておりますけれども、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、閾値の設定は可能と御判断いただいているものでございます。

また、40ページの26行目から、長野先生から御質問いただいております。雄の無毒性量が100 ppmになることについて理解できませんでしたというものです。慢性毒性群で30 ppmの無毒性量が得られているからという理由です。

この試験の無毒性量につきましては、40ページの19行目～23行目におまとめいただいております、試験といたしましては、無毒性量は雌雄とも100 ppm未満、慢性毒性群における無毒性量が雄で30 ppm、雌で100 ppmでとれているというまとめをしていただいております。

具体的には、41ページを御覧いただければと思うのですが、上のほうが表43-1で、試験全体の結果をおまとめいただいた表、表43-2のほうが慢性毒性群、計画殺群の結果をおまとめいただいた表になっております。

慢性毒性群のほうで100 ppm以上の雄になりますが、副腎皮質細胞空胞化がございます。

一方、発がん性群のほうは、100 ppm以上で用量が設定されておりました、30 ppmが設定されていないというものになっております。試験全体といたしましては、発がん性群で30 ppmが設定されていないということもありまして、無毒性量100 ppm未満とおまとめいただき、一方、慢性毒性群100 ppmのほうで所見がありますが、30 ppmでは何も認められないということで、そちらの無毒性量は30 ppmとおまとめ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。

42ページの7行目から、マウスの発がん性試験でございます。こちらは発がん性は認められなかったという結果でございます。

43ページの9行目から、生殖発生毒性でございます。まず、ラットの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おまとめいただきました。

44ページの5行目から、ラットとウサギの発生毒性試験がございますが、いずれも催奇形性が認められなかったとおまとめいただきました。

また、45ページの10行目から、遺伝毒性試験の結果がございます。結果は表49のとおり、全て陰性の結果でございます。プロフラニリドに遺伝毒性はないものと考えられたとおまとめいただきました。

また、46ページの表50では、代謝物、原体混在物の結果がございます。原体混在物4では染色体異常試験で陽性の結果がございましたが、小核試験のほうで陰性ということもございまして、特に問題ないという御判断を部会ではいただいているものでございます。

少し飛んでいただいて、47ページからその他の試験がございまして、52ページに精巣や子宮、卵巢の腫瘍の発生機序についておまとめいただきました。雄ラットの精巣間細胞腫の発生頻度増加につきましては、ステロイド合成阻害によるテストステロン減少とこれに伴うネガティブフィードバックによる黄体形成ホルモン分泌の増加によるものと考えられたとしていただきました。

また、雌ラットにおける卵巢の生殖索間質由来腫瘍の発生頻度増加につきましては、卵巢間質に脂肪変性が認められておりまして、ステロイド合成阻害等の関与が考えられたとしていただきました。

また、子宮内膜腺癌の発生頻度増加につきましては、副腎皮質細胞及び卵巢間質腺細胞空胞化並びに卵巢卵胞のう胞増加を伴い認められていることから、検体投与による持続的なホルモン不均衡に起因する可能性が考えられたとおまとめいただいております。

また、16行目からラットの免疫毒性試験の結果がございますが、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったとおまとめいただいております。

54ページ、食品健康影響評価でございます。30行目から、暴露評価対象物質についての記載がございまして、植物体内運命試験において10%TRRを超える代謝物が認められておりませんので、暴露評価対象物質は、農産物中でプロフラニリドと設定いただいております。

また、ADIにつきましては、54ページの33行目からのパラグラフに無毒性量がとれていない試験もございましたので、説明を記載していただいております。55ページにございますが、特にイヌの1年の慢性毒性試験で認められた所見につきましては非常に高用量の所見でして、ADIの値を0.017と設定すれば、用量差が大きいので問題ないということ。あと、ラットの雌の卵巢間質腺細胞空胞化の所見がございまして、無毒性量が発がん性群において認められていないものにつきましては、安全係数3を考えれば問題ないということ

でおまとめいただいております。

ADIの値につきましては、55ページにありますとおり、ラットの慢性毒性試験の無毒性量1.7 mg/kg体重/日を100で除した0.017 mg/kg体重/日、急性参照用量につきましては、設定の必要なしとおまとめいただいております。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

まず最初が37ページ、ラットの亜急性吸入試験について、表39が毒性所見のまとめの表ですが、その中に「絨毛の損失」とあって、消えていることを損かどうかはラットが考えることであって、消失しているのであろうということで確認していただいたらやはり“loss”であるので、消失のほうが適切かなと思います。

これでよろしいですね。

次が40ページ、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験に係るところで、26行目のボックスに長野先生から、この試験で雄の無毒性量が100 ppm未満となっていることについて、ちょっと理解できないということでした。

事務局の説明では、発がん性群に30 ppm群が設定されていないのでこのような記載になったということです。

長野先生、何か追加の発言をお願いします。

○長野専門委員

雄に関しては、発がん性群で一番下の用量100 ppm以上で副腎皮質細胞空胞化と書いてありますけれども、脚注で見ると発がん性群が300 ppm以上になっていますので、発がん性試験群では、雌は一番下の100 ppmまで毒性所見がありますが、雄に関しては100 ppmは無毒性量として捉えていると思うのですけれども、違うのですか。

○西川座長

ちょっと意味がよくわからなかったのですけれども、雄では100 ppmで副腎皮質の所見がなかったということですか。

○長野専門委員

そうです。

○西川座長

それはちょっと確認しないといけないですね。

○長野専門委員

それは脚注で見ると§3で、発がん性群では300 ppm以上投与群で認められたと書いてありますので。

○横山課長補佐

雄の副腎の所見でございますが、発がん群のほうの最終と殺群では、300以上で認められております。

一方、慢性毒性群のほうで100で認められているので、試験全体としては100で認められたというふうに御判断いただいたものでございます。

○長野専門委員

ということは、無毒性量としては30 ppmということなのではないでしょうか。

○横山課長補佐

ただ一方、慢性毒性群のほうを見ますと、30 ppmが設定されていますので、評価書のほうは今のようなまとめ方でまとめていただいたものでございます。

試験を通した30 ppmという投与量がないので、このような記載ぶりをしていただいています。

○長野専門委員

ということは、今の文章ですけれども、すなわち20行目～21行目の文章というのは、全体ではないのですか。全体ならば30 ppmという記載になるような気がするのですけれども。その下の慢性毒性群と文章が重なってしまいますが。

私は、これを不思議に思ったのは、食品健康影響評価の54ページの36行目からの文章なのですが、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験の発がん性群の雌において無毒性量が設定できず、最小毒性量は5.9 mg/kg体重であったと書いてありますね。

今の部分を見ると、雌雄ともに100 ppm未満という文章になってしまっているのも、そこがうまく合わないのではないかというのが疑問です。

○横山課長補佐

雌のほうでは、発がん性群のほうで100 ppmまでしか設定できていなくて、100 ppmで所見が出ていますので、無毒性量が設定できなかったと記載されたというものです。

一方、雄のほうは、慢性毒性群で無毒性量100が得られているが、一方、発がん性群のほうになりますと、30 ppm投与群の設定がないので、ここについてはその点を細かく記載していただいたというものでございます。

○西川座長

どうぞ。

○三枝専門参考人

実は私も、長野先生と同じような疑問を持って、この表を見たときに、脚注で30 ppmが設定されていないということがあって初めてわかったのですけれども、これであれば、発がん性群と慢性毒性試験を別の表にして表示すれば、もっと理解がしやすいのではないかと思います。

そうしますと、発がん性では、無毒性量は設定できなかったけれども、慢性試験がきちんと30 ppmまで調べてあって、大丈夫だよということであれば、わざわざ安全係数3を出すとか、それがなくても済むのではないかというふうに私は思いました。

それは座長、いかがでしょうか。部会の座長に伺いたい。

○西川座長

どうぞ。

○浅野専門委員

これは、議論をしているときには、今、実際こういうまとめ方をしたものですから、ただ、先生方がおっしゃるのは、発がん性試験群のみの所見としての表が一つあって、それが慢性毒性群で認められた総合的な判断になるわけなのですけれども、その表が一つあったほうがいいという御意見でしょうか。

これだとわかりにくいということなのですか。

○三枝専門参考人

例えばですけれども、表43-1では、30 ppmというのは慢性試験では設定されているけれども、発がん性試験では設定されないというのは、脚注を見ればわかるのですけれども、直観的にこれを見て、毒性所見なしとあるのにどうして設定できなかったという表現になるのかというのが私はわかりにくかったです。

○西川座長

この併合試験のまとめ方ですけれども、これは発がん性試験と慢性毒性試験それぞれに無毒性量を決めていたのですか。

○横山課長補佐

表のまとめ方自体は、そもそも2枚つくる経緯がございまして、試験全体としての結果を確認できる表が1枚と、時期によって認められる発現が違うので、1年の慢性群だけは別に掲載するという事で2枚になったという経緯を踏まえて、ほかの剤のまとめ方と同じになるように、まず2枚作っております。

ですので、発がん性群と慢性群という分け方ではございません。試験全体と慢性群というものなので、通常の記載ぶりに沿ってやりますと、試験としては慢性群の30 ppmがありましたので、脚注で説明するという記載ぶりになった次第です。

○西川座長

併合試験のまとめとして、無毒性量について総合的に判断して無毒性量を決めていたのかどうかを今、確認しているのですけれども、そうではなかったですか。

○横山課長補佐

多くの試験はそのように。

○西川座長

そうでしょう。そうであれば、トータルとして、併合試験としての無毒性量を出せば済むことだと思うのですけれども。

○三枝専門参考人

この試験ではたまたま、発がん群で30 ppmを設定していないという計画ミスであると思うのです。

こういう例は併合試験ではまずなかったと思うのですけれども、何でこれに限って、発がん性試験で30を除いてあるかというのが実はミスではないかと私は思っていたのです。

○西川座長

ミスかどうかは別として、慢性毒性試験の無毒性量は併合試験の中の慢性毒性群で決めるというのが一つだし、もっと長い所見の出方を見て、総合的に決めるというやり方もあるし、多分、両方正しいとは思うのですけれども。

○横山課長補佐

ちょっと補足させてください。

ふだんは総合的に設定することが多いのですが、今回の試験の場合で御議論があったのは、慢性毒性群の同じppmでも、摂取量自体は発がん群になると少し小さくなるので、慢性群の値というのを明確にしておく必要があるという議論があって、このように書いた次第なのです。

○西川座長

多分、一番すっきりするのは、両方まとめた無毒性量を設定して、発がん性群に無毒性量が設定できなかったということではなくて、併合試験全体として無毒性量はこれこれであるからという論理の進め方のほうがすっきりするかなと思いました。

○吉田（緑）委員

このところは、第一部会で随分熱心に議論をされてこのようなまとめ方になったものですので、この間の取り決めどおり、部会の御意見を最大限に尊重するというに当たりましては、これがADIにさわらないようなものでしたらいいのですが、ADIの部分ですし、投与期間とともに、摂取量というのは同じppmでも下がってしまいますので、そこで一番厳しい値を我々はとってきたと思います。

そういう観点に照らしましては、第一部会で随分熱心に御議論いただいたところなので、この決め方ではよくないということならば、部会に戻していただくことになりますし、どうぞそのあたりは部会の議論があったということは御配慮いただければありがたいと思います。

○西川座長

できることならば部会に戻すことは避けたいと思うのですが、どうでしょうか。多分、私は長野先生がおっしゃるように、発がん性群で無毒性量が設定できないから、したがって安全係数に3を掛けたというのは、確かにあまり腑に落ちないところはありますね。

どうでしょうか。部会に差し戻すということではよろしいですか。

○横山課長補佐

今の長野先生の最後の発がん性群で認められないから3のところだけ説明させていただきます。

発がん性群で認められないからという記載ぶりがもしじっくりこないならば、記載ぶりとしては何か別のものがあるかもしれませんが、この考え方については説明させていただきます。

多分、雄は記載ぶりの話だと思うのですけれども、雌が大きく安全係数にかかわってき

ますので、ここだけは説明します。

雌につきましては、途中と殺群では300以上でしか影響は出ていないのですけれども、長期投与することによって、100でも影響が出るようになっていきます。ということは、投与期間が長くなることで、所見の発生する用量が下がっていますので、慢性毒性群の30が必ずしも無毒性量になるとは限らないという考え方で整理されています。

慢性毒性群のほうの無毒性量が今、1.7という数字がありまして、そこから考えて安全係数3程度を考慮すれば大丈夫であろうと判断されているので、このような内容になっておりまして、ここはもう一度、御確認をお願いしたいのです。

○西川座長

でも、今、説明のあったところはわからないではないですか。確認ができないというか。

○長野専門委員

私は今の事務局の意味はよくわかります。雌に関しては、一番長期の発がん性群で一番下の用量まで毒性が出てしまったので、そういう意味でそれ未満というのはわかります。

私がわからないのは、雄のほうで、2年ですと一番下の用量で毒性がないのに、雄と雌が同じ文章になってしまっているのですおかしいのではないかと、私が言っているのは文章の問題だけです。

○横山課長補佐

仮に文章だけお直ししてもよろしいということであれば、雄のほうの無毒性量を30 ppmと考えるとよろしいようであれば、そうした上で、雌については無毒性量を設定できなかったという記載になるかと思います。

○西川座長

雌の毒性の出方について説明があったのですけれども、聞いたらなるほどと思うけれども、それは確認できないではないですか。

○横山課長補佐

もう一度申し上げます。

41ページの表を御覧ください。表43-2は、途中屠殺群の結果がまとまっております。この結果を御覧いただきますと、雌の所見は300 ppm以上で認められております。

上のほうの43-1の表は、試験全体、つまり発がん性群も考慮した結果でございます。そうした場合に、卵巣間質腺細胞空胞化は、下のほうの表ですと300に入っていたのですけれども、それが投与期間が長くなることによって、100に入ってくるというようなまとめ方をしておりまして、この表の記載で今、申し上げたことが表現されているものなのですけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

何かよくわからなくなったのは、40ページの19行目を見て、最初に書いてあるのは発がん性群ですか。総合的な評価なのですか。その次に、慢性毒性群の無毒性量が書いてあるのですけれども。

○横山課長補佐

この文章につきましては、今、先生方に御議論いただいたとおり、少しわかりにくいということで、修正の余地はあるかと思います。

前段に試験全体の内容と、後段に慢性毒性群ではこうだったよという情報を書くというまとめ方をしているのですが、仮に試験全体のことを書くとしたら、雄の無毒性量が30、雌では100 ppm未満というふうになるかと思います。

○西川座長

これは補足しないとわからないですね。全体を言っているのか発がん性群だけのことを言っているのか、何だか。

○横山課長補佐

結論に影響が出ないということであれば、ここの試験の記載内容の変更につきましては、記載の整備ということでお認めいただけるようでしたら、先生方の御了解の上、記載ぶりの修正ということでいかがかと思うのですが。

○西川座長

どうぞ。

○三枝専門参考人

今、事務局がおっしゃったような対応で、私は結構だと思います。

というのは、ちょっとわかりづらいところを修正していただければ、そんなに本質的にかかわるものではないので、そのようにお願いできればと思います。

○西川座長

どうぞ。

○浅野専門委員

本当に自分の思い込みが激しかったので、これでいいかなと思ったのですが、先生方がおっしゃったように、記載ぶりというのは書き直す余地があるかなと思いますので、よりわかりやすい文章、試験全体としての判断というのをここに書きこむという形にさせていただきたいと思います。

○西川座長

多分、一番わかりにくいのは、40ページの記載と54ページの記載、ここで、例えば37行目に「発がん性群の雌において無毒性量が設定できず」と書いてありますよね。これはどこに相当するか、全然追跡できないではないですか。

○小野専門委員

そうなのです。だから、この試験の無毒性量という形で書いてもらわないと、今の40ページの記載は雌雄ともに100未満と書いてあった後に、雄は30、雌は100となっているから、どちらの値なのだみたいなことに多分なってしまう。

○浅野専門委員

よくわかりました。

どちらかという、最後がわかりにくいのでということで、55ページにかなり書きこんだところがあって、その大もとのほうをもうちょっとしっかりとわかりやすく、書きぶりを正確にして。

○横山課長補佐

申しわけございませんでした。

○小野専門委員

大もとのほうをきっちり書いたら、後ろのほうはもっと簡便にしていっていいのではないですか。

○西川座長

内容的にはよくわかりましたので、ちょっと記載を整備していただくということでよろしいですね。

○浅野専門委員

はい。

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

○西川座長

そのほかには特にコメントはいただいておりませんが、よろしいでしょうか。

よろしいですね。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ブロフラニリドとの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うちの慢性毒性群の無毒性量である1.7 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.017 mg/kg体重/日、ARfDにつきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、設定は必要なしとすることで農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

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ければと思います。ありがとうございました。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

それでは、次の議事に移ります。農薬ペンチオピラド、メチルテトラプロール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（案）について、まず、農薬ペンチオピラドについて、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た各案件につきまして、1 か月間、国民の皆様からの意見・情報の募集を実施しました。

資料4-1、ペンチオピラドのほうをお願いいたします。

平成31年4月25日の第170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5月22日から6月20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1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。

こちらの内容ですが、ペンチオピラドに関しまして、評価書案での「発がん性試験において、ラットで甲状腺ろ胞細胞腺腫、マウスで肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたが、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。」としていますが、たとえ考え難くとも、遺伝毒性メカニズムの可能性を100%否定できないということで、残留（使用）を一切禁止すべきであるという御意見です。

こちらに係る具体的な回答としましては、ペンチオピラドの遺伝毒性試験におきましては、CHL細胞を用いた染色体異常試験では、代謝活性化系存在下で陽性の結果が得られましたが、この染色体異常は強い細胞毒性が見られる濃度でのみ増加しており、マウスを用いた小核試験及びラット肝細胞を用いたUDS試験の結果が陰性であったことから、ペンチオピラド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こと。

また、発生機序検討試験の結果から、ラットを用いた2年間発がん性試験において認められた甲状腺ろ胞細胞腺腫は、ペンチオピラド投与により、肝臓中の薬物代謝酵素UDPGT活性が亢進し、血清中T₄が低下し、ネガティブフィードバック機構により甲状腺刺激ホルモン分泌が持続的に亢進した結果、誘発されたものと考えられ、また、マウスを用いた18か月間発がん性試験において認められた肝細胞腺腫について、ペンチオピラドはフェノバルビタール様の肝薬物代謝酵素誘導能を有し、投与初期において肝細胞の増殖活性を亢進すると考えられるとの知見が得られているということ。

以上のことから、ペンチオピラドを用いた発がん性試験において、ラットで認められた甲状腺ろ胞細胞腺腫及びマウスで認められた肝細胞腺腫の発生機序は、遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられ、また、今回設定したADIとARfDに基づき、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が担保され则认为するといったものとなっております。

なお、いただいた御意見はリスク管理にも関係するものと考えられることから、農林水産省及び厚生労働省に情報提供する旨もあわせて記載したものとなっております。

続いて、メチルテトラプロールもよろしいでしょうか。

○西川座長

続けてください。

○永川課長補佐

続きまして、資料5-1をお願いします。こちらにつきましては、平成31年4月25日の第170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5月22日から6月20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。

1件目は、意見が5つございます。1つ目ですが、急性神経毒性で、投与8日後以降に振戦や着地開脚幅増加が認められているが、これらは投与1日後（または T_{max} ）で見られなかったことから毒性ではないとしていること。そして、着地開脚幅増加については、1,000 mg/kg以上で統計的有意差があり、かつ背景データを超えているにもかかわらず、対照群が背景データよりも低かったという理由からも毒性影響ではないとしていることに対する御意見です。

回答ですが、振戦につきましては、1,000 mg/kg体重以上投与群の雄で、投与8日及び15日に振戦の増加傾向が認められましたが、投与8時間後（ T_{max} 付近）で増加傾向が認められないこと、また、対照群でも投与15日に10例中2例認められていること、試験実施施設における背景データでも4試験中1試験で投与1日に10例中2例認められていることを総合的に判断して、毒性所見としなかったという内容。

また、着地開脚幅増加につきましては、同用量以上投与群の雄で投与8日に認められた背景データを上回った着地開脚幅増加について、対照群の値が背景データを下回っていたことに起因して統計学的有意差がついたと考えられることのほか、投与1日及び15日では統計学的有意差はなく、所見の発現が一時的であったことから、毒性所見としなかったという内容を、メチルテトラプロールに神経毒性が認められなかった旨とあわせて回答する案としております。

2つ目の御意見ですが、ラット90日間亜急性毒性試験において、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったとの記載に対して、腎臓で見られた影響が雄ラットに対しては毒性であるのが事実であることから、「本試験において毒性影響は認められなかった」というのは不正確ではないかとの御意見です。

また、一般論として、当委員会の評価書に記載されている無毒性量は、その試験における試験動物に対して無毒性量なのか、この試験で得られた無毒性量のうち人に関する無毒性量なのかという御意見でございます。

回答案ですが、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験において、20,000 ppm投与群の雄で腎絶対及び比重量増加並びに腎近位尿細管上皮好酸性滴状物が認められましたが、免疫組織化学的検査の結果、増加した好酸性滴状物は α_{2u} -グロブリンの蓄積によるもので、これは雄ラット特有の沈着物であることから、これら腎臓の変化の人に対する毒性学的意義は低いと判断して、当該試験における毒性所見とはしませんでしたという内容に、各試験の無毒性量は人に対する毒性学的意義も考慮して決定している旨を加えた案としてございます。

3つ目ですが、こちらはイヌを用いた1年間の試験を慢性毒性試験に係る当委員会の考え方に関する御意見です。

回答案でございますが、まず、食品安全委員会はリスク管理機関である農林水産省が農薬登録申請時に求めている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。メチルテトラプロールについては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験とラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験、そしてマウスを用いた18か月間発がん性試験の3つに基づいて、慢性毒性及び発がん性の有無に対する評価を行ったこと。

また、農薬専門調査会で農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の取扱いについてを決定しているということを伝える案としております。

4つ目でございますが、ラット2年間慢性毒性/発がん性試験で見られた尿蛋白の増加について、対照群0.770 mgに対して投与群1.22mgで、この変化の程度は小さいとした記載に対する御意見です。

回答案でございますが、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の20,000ppm投与群の雌で認められた尿たんぱく増加について、変化の程度は投与52週、対照群0.770プラスマイナス0.364mgに対して、投与群1.22プラスマイナス0.886mgと小さく、データのばらつきが大きいことも考慮して、毒性所見としませんでしたという案としております。こちらに関しまして、4ページ目になりますが、林専門参考人のほうから、投与群の平均は、対照群の平均と標準偏差の2倍の合計、平均プラス2sdよりも小さいことも考慮できるのではないかとコメントをいただいております。

こちらに関しましては、部会において議論がなされておまして、ラットの場合は、雌の数値はかなり低いということから、例えばパーセントで、数十%動いていたといっても数値的には非常に小さいものであるといった御意見がございまして、毒性所見としないとの判断がされ、その後、幹事会での審議でも、対照群 0.770 ± 0.364 mgに対して、投与群 1.22 ± 0.886 mgと小さく、データのばらつきが大きいことも考慮して、毒性所見としないということとされておりました。御確認をお願いいたします。

次に、5つ目に移ります。こちらは、植物固有の代謝物Aについて、反復投与試験の結果から毒性の懸念はなく、暴露評価対象物質としていないということに関する御意見です。

こちらにつきましては、回答案ですが、代謝物Aが植物中で10%TRRを超えて認められ、ラットにおいて認められていないが、作物残留試験における残留値は親化合物と比べて低く、相当量の残留はないと考えられたことと、親化合物を用いた反復投与毒性試験で認められた所見と同様であるというところから、貧血の程度は低く、毒性について特段の懸念はないと考えられたといった理由を記載するものとしております。

続きまして、2通目の御意見になりますけれども、こちらは評価第二部会の2日前に追加資料が提出されたことに関しまして、通常部会における審議方法についての内容でございまして、また、優先審査に該当したからといって審査プロセスを変更すべきでないとの御意見です。

回答案としましては、まず、メチルテトラプロールが優先審査に該当するものとして評価要請を受けたものではないということを伝えました上で、通常、食品安全委員会農薬専門調査会においては、調査審議が効果的・効率的に行われるよう、事前に評価書案のたたき台を専門委員に御送付し、記載内容等について確認いただいた上で調査会での審議を行っていること。

また、調査会の審議においては、専門委員から事前に寄せられた御意見、リスク管理機関から提出された考察資料等を全ての委員の間で共有いただいていること。

次に、今回の追加資料提出までの経緯について記載した上で、各部会等での議論の内容については、「食品安全委員会の公開について」に基づき、食品安全委員会のホームページ上に議事録を公開していること。

また、農薬専門調査会の運営等について、関連の文書を公表しており、評価手続きの透明化を図っていることを記載する案としております。

回答案につきまして、御審議いただければと思います。よろしくお願いします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、2剤、ペンチオピラドとメチルテトラプロールのパブコメ回答案について、何かございましたらお願いいたします。

林先生。

○林専門参考人

今、どちらの議論をしているのですか。どちらでもいいのですか。

○西川座長

どちらでもいいです。

○林専門参考人

資料5-1ですけれども、これの4番目、私コメントしましたけれども、対照群0.770に対して投与群1.22ですが、この変化の程度は小さいと記載されています。本当に小さいのでしょうかという質問に対して、回答のほうで、対照群 0.770 ± 0.364 というsdが入っていますけれども、それに対して、投与群1.22云々と小さくと、質問と全く同じことが書いてあるので、これは回答とは言えないと思うのです。

毒性所見とはしませんでしたというのはあくまで我々の考えであって、だから、これが小さいと言うのであれば、何か小さい根拠として、ばらつきを $\pm 2sd$ の範囲内でしたので小さいと考えましたというのが回答ではないかと思って、これをコメントさせていただきました。

○西川座長

ですから、専門調査会でそういう議論がないことをここに書くのは多分難しいと思うのです。

そのあたり、事務局、いかがなのでしょう。部会の審議の中で、そういう議論はあつ

たのでしょうか。

○林専門参考人

これは専門調査会での議論もそうですけれども、パブリックコメントを出して、一般の方が疑問に思われたことを提出されたわけですね。だから、それは別に議論されていないところの部分でもいいはずなので、それに対してはきっちり回答をする必要があるのではないかと思います。

○西川座長

それでいいのですか。

事務局、どうぞ。

○永川課長補佐

補足させていただきます。

先方の質問は、尿蛋白が60%の増加は小さい変化なのでしょうかと。平均値の部分だけを比べて、まず60%の増加という指摘をしてきております。

それに対して、こちら側の回答は、 $\pm sd$ も含めた上で、データのばらつきが大きいということを含めた上での回答としております。幹事会のときにお見せしていたデータは、 $2sd$ ではなくて、対照群の $\pm sd$ と投与群 $\pm sd$ という値を見ていただいた上で、そちらで審議した結果、データのばらつきが大きいから毒性所見としないという結論が得られておりましたので、 $2sd$ まで記載するような審議の結果ではなかったものですから、幹事会のほうで御審議いただいた標準偏差という部分で回答を作成しているところでございます。

○林専門参考人

それでいいならば、それでいいですけれども、これは日本語としても答えになっていないですね。その辺が引っかけただけなので、我々が毒性としないと考えたというそれは、恐らく向こうの人もわかっていると思うのですけれども、でも本当に60%も違うので、これで小さいと言い切っているのですかというのが向こうの質問なわけです。それが小さいと言い切る根拠みたいなものを示してあげないと、向こうの人は納得しないのではないですか。私がもし質問者だったら、こんなのは絶対に納得しないです。

○西川座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

御提案といたしましては、修文でございますけれども、蛋白量の変化について、平均及び sd で示すと加えて、これこれでありましたと。我々としては、この差は小さく、かつデータのばらつきが大きいことも考慮してと少し文章を丁寧に加えていただくと、今の林先生の御質問にも答えられるし、御質問いただいた方にも答えられると思うのです。

ここに平均+ sd ということが書かれていませんよね。我々はついついこの数字を書くと、 sd だとすぐイコールにしてしまいますけれども、御質問していただいた方にとっては、 sd かもしれないし se かもしれないし、そのことは書いていないので、そういうことを少し丁

寧目に記載していただくことで御回答になるのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

ただいまの御意見に対して、どのように。

私は丁寧に書くというのはいいと思いますので、そのようにしていただければと思います。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○西川座長

それでは、文章をもう少しわかりやすくすることをお願いしたいと思います。

そのほか、この2剤のパブコメ回答案についてはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。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姿勢について、事務局から説明をお願いいたします。

○永川課長補佐

それでは、新規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、事務局で作成した振り分けの案について事前に幹事会に所属する専門委員に御相談させていただいて、その結果について、幹事会で報告することを原則として、調整がつかなかった剤についてのみ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、事前調整が終了いたしておりますので、御報告いたします。

それでは、資料6、ベンズピリモキサンになります。こちらにつきましては、新規登録となる剤でございます。本剤につきましては、評価第二部会で御審議いただくということで、御報告申し上げます。

○西川座長

続けて、最後まで事務局のほうで説明をお願いします。

○永川課長補佐

続きまして、暫定基準が設定された農薬等の食品健康評価の実施手順に基づく方向について、御説明申し上げます。参考資料1、2を御覧ください。

詳細は、係長の宮崎のほうから説明いたします。

○宮崎係長

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の数値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きの一つで、参考資料1の上の表では、各集団におけるTMDI及びEDIのADIに対する比率、下の表では、推定摂取量に対するARfD比の最大値

を示しております。

今回、上の表の1の剤シアノホスにつきまして、EDIがADI比で幼小児の35.0%以下となっていること。2の剤テトラジホンにつきまして、TMDIがADI比で幼小児の60.3%以下となっていること。

また、下の表1の剤につきまして、最大でARfDの90%以下となっていることの報告が来ております。

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

以上でございます。

○西川座長

事務局、続けてください。

○永川課長補佐

続きまして、資料7になりますけれども、食品安全委員会での審議等の状況について、御報告いたします。

まず、リスク管理機関からの聴取でございますが、6月25日に御覧の5剤についてそれぞれ聴取を行っております。

次に、国民からの意見・情報の募集でございますが、現在、6月19日から7月18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点、また、昨日から8月8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2点ございます。

また、リスク管理機関への通知でございますが、こちらは7月9日に、御覧の1点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。

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ございますが、次回幹事会は8月9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、7月26日金曜日に評価第一部会、8月22日木曜日に評価第二部会、8月1日木曜日に評価第三部会、8月26日月曜日に評価第四部会を予定しております。

○西川座長

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

事務局からはほかに連絡事項等はないですね。ありがとうございます。

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173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