

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第159回会合議事録

1. 日時 平成30年4月18日（水） 16:15～17:15

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（カルバリル、フルピリミン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

西川座長、納屋座長代理、赤池専門委員、小野専門委員、代田専門委員、
清家専門委員、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）

林専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、小平事務局次長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、
岩船係長、宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、
山本専門職、海上技術参与、進藤技術参与

5. 配布資料

資料1 カルバリル農薬評価書（案）

資料2 フルピリミン農薬評価書（案）

資料3 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4 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

引き続きまして、ただいまから第159回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方には引き続き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出席の先生、専門委員の先生11名、また、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、3名の委員が出席でございます。

また、先ほどの農薬専門調査会において確認することとなっております平塚専門委員、堀本専門委員から評価第一部会の座長代理の御就任について、また、平林専門委員、義澤専門委員から評価第二部会の座長代理への御就任について、さらに上路専門参考人、三枝専門参考人、中島美紀専門委員、永田専門委員の幹事会委員への御就任についてそれぞれ御快諾いただきましたので、御報告いたします。

評価部会の先生方のメンバー構成につきましては、後ほどまた資料の確認をいたしますが、資料3の5ページに配付してございます。

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いいたします。

○西川座長

事務局から報告がありましたとおり、平塚専門委員、堀本専門委員に評価第一部会の座長代理を、平林専門委員、義澤専門委員に評価第二部会の座長代理を、上路専門参考人、三枝専門参考人、中島専門委員、永田専門委員に幹事会委員をそれぞれお願いすることにいたします。

それでは、幹事会の議事に移ります。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としましてカルバリルの農薬評価書（案）、こちら初版のものでございます。

資料2としましてフルピリミンの農薬評価書（案）、こちら初版のものでございます。

資料3としまして論点整理ペーパー及び先ほど申し上げました農薬専門調査会の体制。

資料4としまして、食品安全委員会での審議等の状況でございます。

これらの資料につきましては近日中にホームページに公開する予定でございます。

配付資料の不足等ございましたら、事務局までお申し出いただければと思います。

また、本日、各抄録等につきましてはタブレットで御覧いただけますので、御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きまして、御報告申し上げます。

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。ありがとうございます。

それでは、農薬（カルバリル）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。カルバリルでございます。

まず経緯でございますが、資料1の4ページをお願いいたします。中ほど、ポジティブリスト制度及び飼料中の残留基準設定関連というところでございますが、2012年に厚生労働大臣から暫定基準の見直しと、農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る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。2013年に旧評価第四部会、2018年3月に旧評価第三部会で御審議をいただいた初版でございます。

13ページ、構造は24行目のとおりでございます。カーバメート系の殺虫剤です。神経系のアセチルコリンエステラーゼ活性を阻害することで、殺虫効果を示すとされているものでございます。

このもの初版ですので若干、剤の概要についても御説明をさせていただきます。

14ページ、まず動物体内運命試験、ラットでございます。吸収率は少なくとも85.0%と算出されております。代謝でございますが、代謝物としてW、F、U、抱合体を酵素又は酸加水分解後にF、B、D等が認められております。

15ページ5行目から排泄でございますが、結果は表2のとおりでございます。主に尿中に排泄されております。投与後24時間で大部分が排泄されるという結果でございます。

18行目からのラット②というのは、標識の仕方が若干違うようなものを使った試験でございます。基本的には①の試験結果と同様の結果が得られております。

16ページの2行目から吸収のところ、パラメーターは表4のとおりでございます。この表4の中のパラメーターにつきまして、中島先生からコメントをいただいております。AUCは算出されていないのでしょうかというコメントでございます。再度確認いたしましたが、AUCは算出されていないものでございました。中島先生御欠席ですので確認いたしましたところ、血中濃度若しくは血漿中濃度を測定されているようなものでございましたら、できるだけAUCは計算したほうが評価に非常に有益なデータが得られるということで、

このような御質問をいただいたというのですが、今回のこの剤につきましては、部会の審議でないという前提のもとで御審議いただきまして、評価が終わっているものということで、今回については記載がないということについて御了解いただいたものでございます。

16ページ11行目から分布でございまして、結果は表5のとおりでございます。臓器では肝臓に多くの残留が認められております。ほかに参考資料としてイヌのデータなどございます。

20ページ、家畜のデータでございます。16行目からウシがございまして、次のページにニワトリのデータがございます。10%TRRを超える代謝物といたしまして、H、W、Bが認められております。

21ページ、植物体内運命試験でございます。だいこんのほか、いんげん等の結果がございまして、加水分解処理を経ずに抽出された代謝物で10%TRRを超えたものはなかったという結果でございます。

26ページ29行目から作物残留試験でございます。カルバリルを分析対象化合物として試験が実施されております。おめくりいただきまして最大残留値ですが、温州みかんの果皮の12.0 mg/kgという結果でございます。

畜産物残留試験、ウシの乳汁の結果がございまして、H、AAの測定結果について6行目以降、記載がございました。

14行目以降、毒性でございます。下のほうの表を御覧いただきますと、急性毒性試験の結果がございます。LD₅₀ですが、ラットですと200～600ぐらい、マウスですと175～600といった結果が出ております。

単回で実施した試験が30ページ17行目以降、急性神経毒性試験が何本か実施されております。最も鋭敏なパラメーターとしては、コリンエステラーゼ活性阻害が認められております。

33ページから反復投与の結果でございます。主な毒性といたしまして、コリンエステラーゼ活性阻害のほかに肝臓の小葉中心性肝細胞肥大ですとか、腎盂移行上皮過形成、また、膀胱、甲状腺などへ影響が認められております。

35ページから長期の試験がございます。

36ページの3行目からのラットの併合試験でございますが、腫瘍性病変といたしまして膀胱、腎臓、甲状腺、肝臓に腫瘍が認められております。

38ページ、マウスの2年間の試験でございます。この試験がADIの設定根拠となった試験でございます。

腫瘍性病変といたしまして血管腫瘍、腎臓の尿細管の腫瘍、肝腫瘍が認められております。

39ページ、下のほうに表31がございまして、血管肉腫の合計というところを御覧いただきますと、雄では一番下の用量の100 ppmでも発生数の増加が認められてございまして、こちらは検体投与の影響とされました。最低用量の無毒性量が得られておりませんで、その

所見が腫瘍性病変ということでしたので、この剤のADIにつきましては本試験のLOAELの用量を根拠として安全係数を掛けたものが採用されました。後ほど食品健康影響評価でもう一度、御説明させていただきます。

40ページ7行目から生殖発生毒性試験でございます。まず2世代繁殖試験ですけれども、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。発生毒性試験につきましても催奇形性は認められなかったという結果が得られております。

45ページ20行目から遺伝毒性試験でございます。結果については表37でございます。*in vitro*の試験の一部で陽性の結果が得られておりますが、総合的に判断して生体において問題となる遺伝毒性はないと判断していただいております。

46ページの表中の記載につきましては、単位等、記載整備の修正をいただいたものでございます。

52ページ、その他の試験の項目に入っているのですけれども、20行目から(8) コリンエステラーゼ感受性比較試験というものが実施されておまして、こちらは表44を御覧いただきますと、日齢の違う動物を使って試験が実施されておまして、日齢による感受性の差も確認されたという試験でございます。こちらによりますと日齢による投与による影響の差はそんなに大きくないものと判断されております。3 mg/kg体重でも影響が認められるということで、こちらはLOAEL所見となっております。

食品健康影響評価は57ページからになっております。まず暴露評価対象物質についてですけれども、57ページの29行目からございますパラに記載がありまして、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質、親化合物のカルバリルのみと設定いただいております。

ADIにつきましては58ページの20行目からのパラグラフに説明がありますが、マウスを用いた発がん性試験における最小毒性量を根拠として安全係数は2,000、種差10、個体差10、最小毒性量に基づくことによる追加係数2、最小毒性量で腫瘍性病変が認められたことによる追加係数10というものでございます。

急性参照用量につきましては67ページを御覧ください。これらのここに記載されている試験が単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響と評価した試験ということになりますが、先ほど御説明をさせていただきましたコリンエステラーゼ感受性比較試験3 mg/kgでも無毒性量が得られておりませんが、その上にあります90日間亜急性神経毒性試験、発達神経毒性試験①では、反復の結果ですけれども、1で無毒性量がとれているということで、これらの結果を総合的に判断いただきまして、無毒性量1.0を安全係数100で除した0.01を急性参照用量として設定いただいております。

説明は以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、コメント自体は2つ。まず16ページ、ラット②の試験で吸収について本日、御欠席の中島専門委員からAUCは算出されていないのかという質問に対して、事務局で確

認したところ算出されていなかった。部会でもAUCの記載が必要であるという議論はなかったということでした。これこそ事実誤認ではないので、部会の結論を尊重することになるかと思いますが、念のため何かこの点について御意見ございましたらお願いいたします。よろしいですね。したがって、修正はなしということで中島専門委員にその旨、お伝えいただければと思います。

2つ目のコメントといいますか、修正が遺伝毒性、46ページの表37の中でUDS試験について、これは単位が違っていたということで林先生から修正の御意見が出ております。これについて第四部会で議論したわけですが、よろしいですか。第四部会に所属する方はいないですね。ということで、この修正を了承したいと思います。林先生、ありがとうございました。

あと、この試験については、まずADIについてはその根拠となる試験がマウスを用いた発がん性試験であって、最小毒性量から腫瘍性病変、血管性の腫瘍が増加傾向にあったということから、追加係数として 2×10 で20を通常よりも多く掛けたということです。全体として安全係数は2,000になったということです。

もう一つが、急性参照用量について、総合評価としてラットの90日間亜急性神経毒性試験、発達神経毒性試験①、急性神経毒性試験②及び③、コリンエステラーゼ感受性比較試験を総合評価して求めたということです。この点について通常の評価書と少し異なる点があるかと思いますが、ADI及びARfDの設定について御意見等ございましたらお願いします。よろしいですか。

特に意見がないようですので、本日の審議を踏まえましてカルバリルの一日摂取許容量（ADI）につきましては、マウスを用いた発がん性試験の最小毒性量である14.7 mg/kg体重/日を安全係数2,000で除した0.0073 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90日間亜急性神経毒性試験及び発達神経毒性試験①の無毒性量である1.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.01 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いたします。

なお、本剤は動物用医薬品としての用途もありますことから、動物用医薬品専門調査会でも審議の上、食品安全委員会へ報告いたしますので、よろしくお願いいたします。

以上でカルバリルの審議は終了しましたが、事務局から今後の進め方についてお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

座長からも御説明いただいたとおり、この後、動物用医薬品専門調査会で審議されます。万一、何かございましたらまた座長と相談させていただいた上で、食品安全委員会に進めさせていただくことになります。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。

○濱砂課長補佐

事務局から1点補足がございまして、タブレットを配っていたのですが、一部開かない試験がいろいろあったということで、フルピリミンの抄録を机上にお配りさせていただきました。あまり使うことがないかもしれないのですけれども、おわび申し上げます。

○西川座長

了解しました。

続きまして、農薬フルピリミ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。フルピリミンでございます。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。2017年11月に農薬の新規登録申請に関連いたしまして、厚生労働大臣から評価の依頼があったものでございます。2018年3月に旧評価第一部会で御審議いただいたものでございます。

7ページ、構造式でございますが、28行目にあるとおりのものでございます。殺虫剤として、ニコチン性アセチルコリン受容体に作用することにより、殺虫効果を示すと考えられているものでございます。

9ページ、動物体内運命試験でございます。パラメーターについては表1のとおりでございます。このパラメーターに関するコメントをいただいております。中島先生よりというところでございますが、網掛けの22行目の記載についてです。薬物動態学的パラメーターは、標識体及び性別による差は認められなかったという記載でございますが、表1のデータを見ますと1つの標識体の投与時の $T_{1/2}$ とAUCに性差があるように見えますが、どうい議論があったのでしょうかとまず御質問をいただきました。

部会のほうでは濃度推移のデータを見ると、2相性の濃度減少が見られまして、半減期を求めるための直線をどこで引くか悩ましいようですというようなコメント、議論がありました。中島先生御欠席ということで、事前にさらに御意見を伺いましたところ、10ページの表を御覧になる限りでは、本文中に性別による差は認められなかったと明記するにしては少し差があるのではないかとといった御意見ということで、もし可能であればということなのですが、22行目の記載を標識体及び性別の「及び性別」を削除して、標識体による差は認められなかったと記載整備をされてはどうですかという御意見をいただいております。

この剤については浅野座長の部会で御審議いただいたこともありまして、座長のほうに御意見を伺いましたところ、より表現を適切にする方向での記載の修正ということで、本来であれば部会での審議があった部分ではありますが、記載修正の範囲であれば許容の範囲ですと御確認をいただいているものでございます。

10ページ、3行目の吸収率でございますが、少なくとも95.8%と算出されております。

その下の8行目からの分布でございますが、肝臓及び腎臓に高く残留が認められている

という結果でございます。

12ページの3行目から代謝でございます。おめくりいただきまして結果は表3のとおりですが、尿中では代謝物A、D、胆汁でG、Hなどが認められております。

その下の代謝経路の記載ですけれども、16行目、一部ほかの部分での記載と代謝経路の記載、若干合っていない部分がありましたので、こちら合わせるということで事務局で記載整備させていただきました。

排泄のデータが15ページにございまして、2行目からでございます。主に尿中に排泄されたという結果でございます。その下に胆汁中排泄の結果もございます。

16ページ4行目から家畜の試験でございます。ヤギとニワトリの結果がございまして、10%TRRを超える代謝物といたしましてC、Dが認められております。

20ページ、植物体内運命試験でございます。水稻、キャベツ、トマト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Aが認められております。

24ページ18行目からの好氣的土壤中運命試験でございます。おめくりいただきまして7行目、好氣的土壤中運命試験で湛水はしないで試験をやっているのですけれども、7行目に湛水という記載をしてしまいまして、御指摘に基づき修文いたしました。申しわけございませんでした。

28ページ、水中光分解試験でございます。29ページに網掛けがございしますが、こちら補正を行った推定半減期につきまして記載がございします。標識体2つの試験にかかわらず、結果が1つの記載になっているということで、どのように算出されたのですかと與語先生から御質問をいただきました。これは平均値を使って算出されたものでございます。

その下の試験についての御質問も同様でございます。御確認ください。

30ページ、作物残留試験でございます。フルピリミンと代謝物Aを対象として試験が実施されております。フルピリミンの最大残留値、玄米ですと0.41 mg/kg、代謝物Aは玄米で0.21 mg/kgという結果でございます。泌乳牛、産卵鶏の残留も実施されております。

31ページの18行目、魚介類における最大推定残留値も算出されておまして、0.028 mg/kgという結果でございます。推定摂取量も今回、算定しております。

32ページ以降、毒性でございます。一般薬理と、おめくりいただきまして急性毒性試験がございまして、原体ですとLD₅₀が33ページの表22のとおり300～2,000という結果でございます。主要な植物の代謝物Aについても表23のとおり結果が出ております。

34ページ、急性神経毒性試験がございまして、無毒性量50という結果も得られております。

35ページ、反復の結果でございますが、このものの主な毒性ですが、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大から始まりまして、壊死に及ぶような毒性が認められております。また、ラットでは甲状腺ろ胞細胞肥大なども認められております。

38ページからは長期の試験でございます。

39ページ13行目から2年間のラットの発がん性試験がございしますが、こちらがADIの設

定根拠となった試験でございます。腫瘍性病変といたしまして、肝細胞腺腫及び癌、また、甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌のほうで増加が認められております。

40ページに小野先生からコメントをいただいております。40ページの2～4行目に無毒性量の記載がありますが、その中でLOAEL所見の記載がございまして、小葉中心性肝細胞肥大等と記載しているのですが、この小葉中心性肝細胞肥大は単独では適応性変化と判断する場合もありまして、特にこの試験ですと39ページの26行目以降にありますとおり、雌の60 ppmでは適応性変化と判断されているようなものでございまして、毒性とされている用量ではほかの所見も認められているので、ここはわかりやすく小葉中心性肝細胞肥大だけを書くのではないほうがよいのではないかという御指摘でございます。

こちらは部会で評価された際には、このものの主要な毒性変化としましては、肝臓の所見としまして肝細胞肥大が主要な所見となっております、各動物共通で出ているということもございまして、このような所見が選ばれまして、小葉中心性肝細胞肥大等という記載とされたものでございます。

ちなみに食品健康影響評価のところで、この剤の主な所見という意味では、小葉中心性肝細胞肥大のほかに壊死も書いているという形で整理していただいたものでございますが、こちらにつきましては座長の浅野先生にお伺いいたしましたところ、部会ではそういった観点で記載したものでございますが、わかりにくいというような御趣旨での御指摘かと思えますということで、もしよりわかりやすくなるような記載ということであれば、幹事会でどういう記載がよいかということをお審議の上、修正が必要であればしていただければ許容の範囲ですというふうに御確認はいただいているところでございます。

41ページ、マウスでございますが、18か月の発がん性試験で肝細胞腺腫の発生頻度が増加しているという結果でございます。

42ページ10行目から2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。結果につきましては43ページの表41のとおりでございます。代田先生からコメントをいただいております。このものなのですが、P世代の親動物の雄で認められました肝臓の所見、具体的には腎近位尿細管上皮好酸性小体沈着と腎重量の増加、43ページの1行目から記載がありますが、これらが認められたのですが、90日のラットの亜急性の試験で免疫染色で α 2u-グロブリンによる小体沈着ということが確認されておりましたので、この試験におきましても雄のほうで認められました腎臓の所見につきましては、ヒトに対しては毒性学的意義は低いと御判断いただいたものでございます。

一方、この試験では雌のPの世代の動物でも腎重量の増加が認められておりまして、その点について御指摘いただいたものでございますが、部会での御審議といたしましては今、御説明させていただいたとおりでございます。雌では病理所見が認められなかったというものでございまして、御確認いただければと思います。

44ページに代田先生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。こちらは原始卵胞数の減少に関してでございます、表41の1,500 ppmのところ、親のF₁世代

の雌のところを御覧いただきますと、原始卵胞数の減少という所見がございまして、こちらに対するコメントをいただいています。まず部会での御審議の内容を御紹介しますと、こちらの原始卵胞数減少につきましては、減少が認められておりまして投与の影響と判断されたのですけれども、単回投与の影響によって生じたものではないという御判断をいただきまして、44ページの表の脚注のとおり、網掛けのところ、交尾率、受胎率に影響がないこと及び減少の程度から、急性参照用量のエンドポイントとしなかったというふうに記載していただいたものでございます。

この点につきまして代田先生からコメントをいただいております。まず原始卵胞数の減少の程度を聞かれています。また、原始卵胞数の減少が交尾率や受胎率に影響を及ぼす可能性はあまり高くないので、この減少を毒性とみなすかどうかの判断に採用するのは難しいという御意見。また、排卵数を反映し得る着床数が減少しているので、毒性の範疇に入らない程度の減少であるとの根拠がないようであれば、再考されてもよいのではないかとコメントをいただいたものでございます。

事務局よりのところで少し説明しているのですけれども、まず程度につきましては下のほうに表がありますとおり、対照群241、SDは68、 241 ± 68 に対して1,500 ppmでは 188 ± 32 というような結果でございました。

部会のほうではF₁動物は出生後から継続して発育抑制が起きていて、交尾率、受胎率に影響がないような状況、あと、着床率の減少はその程度が軽度であるということで、発育抑制が起きているF₁動物でしか明らかな影響が認められていないということ、あと、程度を勘案して単回投与により発現するものではないのではないかと御議論があったものでございます。扱いについて御確認をいただければと思います。

44ページ6行目から発生毒性試験がありますが、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。

45ページのウサギの試験の母動物20 mg/kgで体重減少が投与初期にございまして、こちらが急性参照用量の設定根拠とされたものでございます。遺伝毒性については全て陰性、代謝物、原体混在物についてのAmes試験の結果も全て陰性というものでございました。

食品健康影響評価は49ページからでございます。まず記載の修正ですが、49ページの27行目、こちらは主要な発生の状況についての記載なのですけれども、27行目、肝細胞腺腫、ラットの雌雄で、甲状腺ろ胞細胞腺腫を「並びに」でつなげてしまったのですが、甲状腺は雄のみでして記載ミスがございまして、申しわけございませんが、修正させていただいております。

暴露評価対象物質でございしますが、49ページの33行目からのパラに記載がございしますが、農産物、畜産物、魚介類中の暴露評価対象物質をフルピリミン親化合物のみと設定いただいております。ADIについては50ページ14行目からありますとおり、ラットの発がん性試験の無毒性量を100で除した0.011、急性参照用量についてはウサギの発生毒性の無毒性量8を100で除した0.08と御設定いただいております。

記載整備につきましては事務局で適切に確認の上、修正したということで浅野座長には御確認いただいております。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した。

それでは、この評価書については幾つかのコメントをいただいております。いただいたコメントのところを中心に見ていきたいと思います。

まず9ページ、動物体内運命試験の血中濃度推移に関するところ。22行目に薬物動態学的パラメーターは、標識体及び性別による差は認められなかったという網掛け部分に対して、中島専門委員からAUCに性差があるように見えるけれども、個体のばらつきが大きかったことから性差なしという結論に至ったのでしょうかという確認のコメントが出ておりましたが、事務局で確認したところ部会で2相性の濃度減少があつて、その線引きが難しいという議論があつたという紹介がありました。

本来これは事実誤認という問題ではないので、これで次に移ってもよいと思うのですが、当該部会の座長の浅野先生に確認したところ、性差なしとも言いきれないという点から22行目、標識体及び性別のところ及び性別を削除しても差し支えないという御意見が出ています。これをどうしたらいいか迷いますが、本来これは事実誤認ではないので次に移ってしまうという手もあると思うのですが、とりあえず御意見いただけますか。

林先生、どうぞ。

○林専門参考人

私も第一部会にいて、このときにいろいろ議論があつた結果、このような文章になったと記憶しております。

先ほども事務局から御説明がありましたように、この幹事会の運営は部会での結論を第一に考えるということがありますし、座長の確認をとられたということですが、座長が全ての分野を把握しておられるとも言いがたいところもあるので、この辺についてはやはり部会の意見尊重ということで議事を進めていただきたいと考えます。

○西川座長

私も林先生の御意見でいいと思います。したがって、こういう結果になったということを、コメントを出していただいた中島専門委員に返していただければと思います。

次が13ページで代謝に関するところ。16行目に追記の御提案が中島専門委員から出ておまして、これは事務局の説明にありましたように、他の箇所では「イミノピリジン部位の」という言葉が入っていますので、それと同じようにこの箇所については追記をしたいと思います。

25ページ、好氣的土壤中運命試験について7行目、本日御欠席の上路専門参考人から、これは湛水ではないということでその言葉を削除という御意見が出ておまして、そのとおり修正がなされております。

29ページ、これは水中光分解試験について、まずこのページの3～6行目の網掛け部分

について、それより前の文章で半減期について2つの点についての数値が出ているけれども、今の3～6行目については数字が1つずつしかないということで、それをどのように計算したかということでしたが、事務局からは平均から算出したということです。與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

抄録も確認しまして、それで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

したがって、同じページの25～27行目も同様になるかと思います。

次が40ページ、ラットの2年間発がん性試験。これは39ページの26行目から、この試験で認められた60 ppm、下から2番目の用量の投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたが、肝毒性を示唆する他のパラメーター等がなかったことから、適応性変化であると考えられた。40ページに小野専門委員のコメントがあって、適応変化と考えるのになぜ無毒性量の根拠にしたのかというような趣旨のコメントですが、違いますか。

○小野専門委員

そうではなくて、39ページのパラグラフは60 ppmの雌の話で、40ページは60 ppmの雄もしくは300 ppmの雌で、こちらは肝細胞肥大以外の所見も併用というか、認められているので、無毒性量の根拠としているということ、この評価自体には私は賛同なのですけれども、いわゆる肝肥大ガイダンスに基づくこの評価のことをよく知らない人が読んだときに、39ページから読んできて肝細胞肥大は適応性変化だと言っておきながら、40ページで無毒性量の根拠にしているのが、知っている人は問題ないのだと思うのですけれども、ちょっと不親切ではないかなと思って、だからコメントではほかの所見を書いたほうがいいと書きましたけれども、肝細胞肥大ともう一つ、ほかの所見を書いておくとか、ちょっと工夫をしたほうがいいのではないかというコメントです。

○西川座長

わかりました。ちょっと誤解したようですね。

そうすると雄の60 ppmにおける小葉中心性肝細胞肥大は、変異肝細胞巣があるからこれを毒性と考えたということですね。したがって、多分よく読めば誤解はないと思うのですけれども、その前の文章と一緒に読んでしまうと混乱が生じる可能性がある。そういうことですよね。どうしましょう。多分これも事実誤認ではないことは明らかなだと思います。したがって、部会の結論を最大限尊重するという観点からいけば、このままという可能性もありますが、よろしいですか。

○小野専門委員

もちろん先生方それでよろしいということであれば、40ページのほうには肝細胞肥大等と書いてありますので、そういった意味では間違いではないので、もちろん構わないですけれども、そういう感じがしたというコメントです。

○西川座長

議事録には残りますのでいいと思いますけれども、よろしいですね。

次に移りたいと思います。次が43ページの5行目から代田先生のコメントで、このラットの2世代繁殖試験で認められたP世代の雌における腎臓重量の増加。これはそもそもの御質問は組織所見が雄と異なっていたかどうかということでしたが、事務局の確認では組織所見はなかったということです。したがって、この御質問についてはよろしいでしょうか。

○代田専門委員

私がここで御質問を申し上げましたのは、好酸性小体については雄ラットに特異的な変化だという考察で、そのとおりかなと思ったのですけれども、重量増加が雌でも認められているので、切り離して考えるものなのか、好酸性小体に付随した変化と理解しておくものなのか、そんなところを確認させていただきたかったです。

○西川座長

雄で α_{2u} -グロブリンが認められた場合は、それに起因すると考えるのが普通ですので、雌についてはそういう蛋白がないということから、腎臓重量の増加を所見として残したということだと思うのですけれども、よろしいでしょうか。ほかに今の点について違うという御意見があればお願いいたします。

それでは、次に44ページ、このラットの2世代繁殖試験で認められたF₁世代の雌における原始卵胞数の減少。これに関して表41の脚注にこの所見をARfDのエンドポイントとしなかった根拠が書いてあります。これについて44ページの4行目からのボックスに代田先生から、そもそもの質問は原始卵胞数の減少の程度はどうであったか等について確認のコメントが出ておりました。結論として事務局からは、これは継続した発育抑制に随伴するような所見であるし、その程度もそれほど大きくないことから単回投与の影響ではないだろう。したがって、ARfDのエンドポイントとしないという部会の議論があったという説明があったのですが、代田先生、いかがですか。

○代田専門委員

このコメントを読ませていただいて思いましたのは、影響ではあるけれども、毒性ではないという評価を部会でされたのかなと思ったものですから、その根拠として随伴するような変化がなかったということで、交尾率ですとか受胎率は上げられているのですが、原始卵胞の変動についてはあまり交尾率や受胎率というものよりは、むしろ着床数ですとかそういったあたりに影響が出てきてもよさそうかなと。そうしますと、そのところの数値にちょうど影響が出ていたものですから、これは毒性とみなされてもどうかなという意見です。

○西川座長

私の理解では、この所見は毒性であるが、単回投与で出てくるものとは考えにくいという部会の議論があったということですか。

○代田専門委員

その点に関して言いますと、親世代、Pのほうの卵巣は調べていないわけなのですけれども、これがそうかどうかというところは別としまして、可能性として胎児の時期に化学物質の暴露を受けることによって原始卵胞がもともと減るということはあって、それが単回投与でもこのものがそういうことを起こすかどうかはよくわかりませんが、そういう事例もあるということで余計なことかもしれませんが、コメントをさせていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。

そういう点を踏まえた議論をした上で、ARfDのエンドポイントとしないという結論に至ったということですので、御了承いただければと思います。

○吉田委員

今日担当の座長がいらっしゃらないということで、そのときの部会に出席していた者として申し上げます。

随分ここにつきましては個体別表まで見て、方法論も見て、随分御議論をいただきまして、表には入れるけれども、ARfDのエンドポイントとしない。今、西川先生がまさしくおっしゃったような結論とされたというものです。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、部会の結論を最大限尊重するという観点からも、このままにしたいと思えます。

あと代田先生のコメントで脚注に問題があるということなののでしょうか。そのあたり確認させてください。

○代田専門委員

交尾率、受胎率に影響がないことというのは、入れなくても減少の程度からでもそのように細かく検討されているのでしたら、よろしいのではないのでしょうか。

○西川座長

なるほど。ARfDのエンドポイントとしない根拠として交尾率、受胎率ということはあまり関係ないということですね。よろしいのでしょうか。林先生、どうぞ。

○林専門参考人

この点については私の専門外なのですが、部会のときにかなり時間をかけて突っ込んだ議論がなされた結果、こういう文言で落ち着いたと私は理解しております。だからこれがもしだめだというのであれば、もう一度、部会に持ち帰らないと座長の先生のオーケーだけではこれはだめではないか。ARfDのエンドポイントにするかどうかという非常に大きなポイントだと思いますので、そのように考えます。

○西川座長

同感です。これは部会で慎重な審議の上、決定したことから、一応それを尊重することにしたいと思います。

次が49ページでしょうか。27行目の文章で長野先生から、実はこれは事実誤認があるということで、ラットの雌雄で肝細胞腺腫及び癌が増加したのですが、甲状腺ろ胞腺腫及び癌の合計が増加したのは雄のみであるので、その旨、修正したということです。長野先生、どうもありがとうございました。事務局でその点を確認しているということです。

以上になりますが、全体を通して何かお気づきの点があればお願いします。よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえ、フルピリミンの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1.12 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.011 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の無毒性量である8 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.08 mg/kg体重とすることで、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

御欠席の先生にはフィードバックさせていただいた上で、記載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

よろしくお願いいたします。

それでは、その他の議事に移りたいと思います。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。

○濱砂課長補佐

資料3をお願いいたします。

まず評価部会に関しまして、初版のものにつきましてはどの評価部会であればよいかということで、振り分けをお決めいただくものでございます。こちら御覧になりつつ、どの評価部会が適切であるか御意見をいただければと思います。

資料3の1ページを御覧ください。まずシクロピリモレートでございます。こちらは初版の剤でございますが、4番のところでイヌとかにも所見が認められるようなもので、こちらにはないですが、イヌの血液とかにも影響が出るようなものでございます。こちら評価第二部会としてはどうかという事務局からの御提案でございます。

もう一つ、プロチオホスは2ページを御覧ください。こちら暫定基準が設定されたものでございます。こちらにつきましてはコリンエステラーゼ活性阻害等が認められるものでございまして、こちら評価第一部会ではどうかという御提案でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ただいまの事務局からの説明について、何か御意見、御質問ございますでしょうか。よ

ろしいですね。

それでは、プロチオホスについては審議を評価第一部会に、シクロピリモレートにつきましては評価第二部会に審議をお願いすることよろしいでしょうか。ありがとうございます。

続いて、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料4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等は、前回の幹事会から受けてございません。

国民からの意見・情報の募集に関しましては、御覧の3剤について現在、行っております。また、リスク管理機関への通知でございますが、3月に御覧の6剤、また、昨日、2剤をそれぞれ答申しております。

続けて今後の日程を紹介させていただきます。

今後の幹事会の開催予定ですが、次回の幹事会は6月13日の水曜日。

評価部会につきましては先ほども御案内いたしましたが、評価第一部会が5月25日の金曜日、評価第二部会が5月21日の月曜日、評価第三部会が6月4日の月曜日、評価第四部会が5月14日の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、事務局から説明がありましたが、何か御意見、御質問はございませんでしょうか。

ないようです。事務局、ほかに連絡事項等ございますか。

○濱砂課長補佐

特にございません。

○西川座長

それでは、これで本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして第159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