

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第167回会合議事録

1. 日時 平成31年1月25日（金） 14:00～16:26

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（アフィドピロペン、オキスポコナゾールフマル酸塩、フロニカミド）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、浅野専門委員、小野専門委員、代田専門委員、清家専門委員、中島専門委員、永田専門委員、長野専門委員、松本専門委員、森田専門委員、與語専門委員

（食品安全委員会）

吉田（緑）委員

（事務局）

中山評価第一課長、橘評価調整官、濱砂課長補佐、横山課長補佐、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、吉田技術参与

5. 配布資料

- | | |
|--------|---------------------------------------|
| 資料1 | アフィドピロペン農薬評価書（案） |
| 資料2 | オキスポコナゾールフマル酸塩農薬評価書（案） |
| 資料3 | フロニカミド農薬評価書（案） |
| 資料4 | 残留農薬に関する食品健康影響評価指針（案） |
| 資料5 | 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6 | 食品安全委員会での審議等の状況 |
| 参考資料1 | 動物用医薬品に関する食品健康影響評価指針 |
| 参考資料2 | 添加物に関する食品健康影響評価指針 |
| 机上配布資料 | 残留農薬に関する食品健康影響評価指針（案）参考資料（非公表） |

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167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、御出席くださいます、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の先生方、12名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、1名の委員が出席でございます。

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。

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、アフィドピロペン農薬評価書（案）、初版のものでございます。

資料2としまして、オキスポコナゾールフマル酸塩農薬評価書（案）、こちらも初版のものでございます。

資料3としまして、フロニカミド農薬評価書（案）、こちらは第7版のものでございます。

資料4としまして、残留農薬に関する食品健康影響評価指針（案）。

資料5としまして、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制。

資料6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。

また、先生方の机上には、各ほかのハザードの評価指針でありますとか、指針の関係で各作物の残留量とADIやARfDの関係を表す図をお配りさせていただいております。

これらの参考資料と机上配付のもの以外につきましては、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、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等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

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

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（アフィドピロペン）の食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料1をお願いいたします。アフィドピロペンでございます。

経緯でございますが、4ページをお願いいたします。

インポートトレランス設定の要請に関連いたしまして、2018年の6月に厚生労働大臣から、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。評価第一部会で御審議いただきました。

8ページをお願いいたします。このものの構造は2行目にありますとおりものでございまして、糸状菌の発酵産物であるピリピロペンAをリード化合物とするピロペン系の殺虫剤です。害虫の摂食行動を制御する神経系等に作用して、摂食行動を抑制することにより間接的な殺虫効果を示すと考えられているものでございます。

9ページをお願いいたします。初版でございますので、内容について簡単に御説明させていただきます。

まず、動物体内試験は複数本実施されておりました、1本目の試験はピラノン基の6位の炭素を標識して実施されたもので、まず単回経口投与の結果、パラメータは表2のとおりでございます。低用量では C_{max} 、AUCは雌に比べて雄で高かったという結果で、高用量群では顕著な性差はなかったというデータでございます。

10ページをお願いいたします。こちらの表中の一番下のほうのコラムにあります全血/血漿中放射能濃度比に関しまして、3行目からのボックスにありますとおり、永田先生からこの比が1以下になるのはおかしいと思いますという御意見をいただきました。こちら

については濃度の比でございまして、ボックス内に実際の濃度、全血と血漿の両方の濃度を記載しておりますが、この比ということですので、このような値になっているものでございます。御確認いただければと思います。

同じページの5行目から反復投与の結果でございまして、こちらにつきましては、親化合物に加えて代謝物についても血漿中動態学的パラメータが示されております。

11ページに結果がございまして。吸収率は、11ページの12行目にございまして、少なくとも67.4%と算出されております。

12ページをお願いいたします。分布でございまして、肝臓、副腎、腎臓などで比較的高い放射能が認められております。

13ページをお願いいたします。15行目から代謝物に関してですけれども、尿中の主な代謝物としてB、Q、胆汁中でも同様です。そういったものが認められております。

14ページは反復経口投与の結果でございまして、やはりB、Qというものが認められております。

15ページをお願いいたします。排泄、単回、反復とございまして、いずれも主に糞中に排泄されております。

16ページには胆汁中排泄の結果が表11のとおりでございます。投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されたと考えられております。

16ページの17行目から、ピラノン基の4位の炭素を標識したのものを使った試験がございまして。

17ページの表12のとおり、パラメータについて算出されております。表12の中の単回の30 mg/kg体重投与群の雌のAUCですけれども、永田先生からこの値が大きいということで、桁を間違えていないか御確認がございました。数値については誤りがないことを確認しております。

17ページの9行目、吸収率でございまして、少なくとも56.8%と算出されております。

分布についてはやはり肝臓等で高く認められております。

18ページにありますとおり、代謝物もやはりB、Qなどが認められております。

20ページの5行目に排泄がございまして。やはり主に糞中に排泄されているということです。

21ページの胆汁中排泄の結果、主に胆汁を介して糞中に排泄されているということが確認されております。

22ページの2行目からは、代謝物Hについての試験もございまして、1匹で実施された参考資料ではございますが、代謝物Hの吸収率及びバイオアベイラビリティは非常に低いと考えられております。

12行目からのウサギの試験でございまして。こちらは原体を強制経口投与で実施された試験で、血漿中の薬物動態学的パラメータが親化合物と代謝物について算出されているものでございまして、與語先生から何を投与したか記載がありませんというコメントをいただ

きましたが、13行目にありますとおり原体を投与したものでございまして、この試験は標識体を使っていないので、通常どおりの記載としているものでございます。御確認いただければと思います。

23ページからはヤギの試験です。

25ページからはニワトリの試験がございまして、10%TRRを超える代謝物として、B、D、F、Q、AZ、BAが認められております。

26ページから植物体内運命試験でございまして、キャベツ、トマト、だいず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、HとABが認められております。

37ページをお願いいたします。

15行目から作物残留試験でございます。最大残留値でございしますが、アフィドピロペンと代謝物H、いずれもからしなの葉で認められた3.13及び1.70 mg/kgが最大残留値となります。最大残留値の記載に誤りがありまして、確認の上、與語先生の御指摘のとおり修正してございます。申しわけございませんでした。

25行目から畜産物残留試験がございます。

38ページにありますとおり、結果が出されておりますが、38ページの15行目から16行目にあります筋肉の最大残留値でございしますが、休薬期間のデータのほうがより高い値が出ているということで、確認の上、修正をさせていただきました。ありがとうございました。

38ページの25行目から急性毒性試験でございます。まず原体の試験が表38のとおりございまして、LD₅₀につきましては、経口のLD₅₀は2,000超という結果が出ております。

39ページには代謝物H、植物中で10%TRRを超えて認められておりますが、こちらについてもLD₅₀が2,000超という結果が得られております。

39ページの12行目から急性神経毒性試験でございしますが、700 mg/kg体重投与群で不安定歩行などが認められておりまして、無毒性量は200 mg/kg体重と御判断いただいております。明らかな急性神経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。

40ページの9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は、体重増加抑制ですとか、心臓の心筋への影響と肝臓の脂肪変性ですとか、大脳の白質及び神経網空胞化、子宮の内膜過形成などが認められております。

41ページをお願いいたします。

5行目からの(2)の試験でございしますが、心筋トロポニンIというものが測定されておまして、これについて42ページの5行目からありますとおり、西川先生からこの検査の目的、またその増加を毒性所見とすることについて、部会での議論をお教えくださいと御意見をいただいております。【事務局より】にございまして、開発の初期段階に実施された試験で、心毒性が認められたということで、本試験等で心筋傷害に対して感度の高い診断マーカーと考えられる心筋トロポニンIの測定が行われたとされております。部会のほうでは、ラットを用いた90日間亜急性毒性などで認められております心筋細胞の病理組織学的変化とも関連する結果であることが確認されまして、毒性所見とすると御判断いた

できました。御確認いただければと思います。

また、42ページの7行目からの(3)の試験でございます。

43ページを御覧いただければと思うのですが、毒性所見の表中にプロラクチン減少という所見がございまして、これについて西川先生から毒性所見としてよいですかという御質問をいただいております。これにつきましては、本剤投与により認められた性周期、卵巣、子宮重量等への影響について、本剤のドーパミンD₂受容体アゴニストに類似した作用に起因したプロラクチン減少が関与していると考えられていると御議論をいただきまして、所見の表にも載せるとされたものでございます。御確認いただければと思います。

46ページをお願いします。表51の雄の最高用量の死亡例での所見、外陰部の被毛の汚れという所見について、三枝先生から違和感を覚えます、御検討くださいというコメントをいただきました。

原語ですが、【事務局より】にございますとおり、“soiled fur in the external genital resion”、すみません。sはgですね。ちょっとスペルのミスがありますが、と記載されておりまして、原語のとおりかと思うのですが、御確認いただければと思います。

長期の試験でございますが、48ページからでございます。ラットの試験では心筋細胞の空胞化などが認められております。

49ページの12行目からのイヌの試験、こちらがADIの設定根拠とされた試験でございます。

50ページの表を御覧ください。雄の20 mg/kg体重/日の所見として、大脳白質及び神経網の空胞化が認められております。

これに関しまして、西川先生からADI設定のエンドポイントの一つであり、神経毒性としての重篤性を考慮する必要はないですかという御意見をいただいております。この所見に関しましては、表の脚注のaにありますとおり、ミエリン密度の低下が認められたようなものということで、御確認をいただいたということです。

また発生数については、最高用量で全例に認められているのに対して、このエンドポイントとされている用量では、白質空胞化が4分の1例、神経網のほうは4分の2例というふうに発生数は減っているということです。

あとイヌだけで認められている変化で、神経症状は出ていないということが、御確認されたものでございます。

続きまして、9行目からラットの2年間の発がん性試験でございます。

51ページにありますとおり、子宮腺癌の発生頻度増加が認められております。次の15行目からの試験においても、同様に認められております。

52ページの10行目からのマウスの試験につきましては、発がん性は認められておりません。

53ページの16行目から生殖発生毒性試験でございます。まず2世代繁殖試験ですが、54ページにありますとおり、この①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。

一方②のほうは、より高用量まで実施されているのですけれども、55ページの結果のとおり、着床数及び産児数減少が認められております。

56ページに発生毒性試験がございまして、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。

遺伝毒性でございますが、全て陰性の結果で、アフィドピロペン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。

60ページをお願いいたします。

本間先生からコメントをいただいております、特に大きなコメントはありませんということですが、表中の処理濃度ですとか、投与量の欄の記載ぶりについて、プレインキュベーション法とプレート法を書き分けているものがあります。復帰突然変異試験ですけれども、そのようなものがありまして、結果は全て陰性ですので、特に記載の必要はないかと思っておりますという御意見をいただいております。

これまでの評価書でも、最近、こういった両方の方法がある場合は、書き分けているようなものがあるということです。今回の場合は、特に複数の試験があつて、例えば59ページの表73では、2本の試験があつて異なる条件で実施されている場合もあつて、書き分けている次第ですけれども、今後どうしたらよろしいかも含めて御意見をいただければと思います。

60ページの6行目から、その他の試験がございまして、子宮腫瘍の発生機序検討試験が行われております。

61ページの8行目の記載ですけれども、ドーパミン受容体という記載があるので、エストロゲンレセプターをエストロゲン受容体に御修正の御意見をいただいております、記載整備させていただいております。

62ページの2行目からの試験についても同様です。

67ページにこれらの、その他の試験の結果を踏まえた雌生殖器及び繁殖能に対する影響並びに子宮腺癌の発生頻度増加に対する考察というふうにおまとめいただいております。

6行目からにありますとおり、アフィドピロペンは高用量投与ではドーパミンD₂受容体アゴニストに類似した作用を有すると考えられました。

この作用により、プロラクチン分泌が投与初期から低下して、繁殖に影響することが考えられたほか、アフィドピロペンが視床下部・下垂体・性腺軸に影響することにより、性周期への影響、卵巣の萎縮、子宮腺癌の発生頻度増加等の毒性影響が引き起こされることが考えられたという内容でおまとめいただいております。

68ページ、食品健康影響評価でございます。

まず19行目から26行目につきましては、残留値の記載に誤りがありましたので、修正させていただきます。申しわけございませんでした。

29行目の心臓の心筋壊死という所見ですけれども、こちら壊死はございませんで、病

理の主な所見としては空胞化ということで、確認の上、修正させていただきました。申しわけございませんでした。

69ページをお願いいたします。まず、7行目からのパラでございますが、暴露評価対象物質につきましては、農産物及び畜産物中の評価対象物質をアフィドピロペン（親化合物のみ）と設定いただいております。

それと、ADIについてですけれども、イヌの1年間の試験の無毒性量8 mg/kg体重/日を100で除した0.08、また急性参照用量につきましては、血中プロラクチン濃度測定試験における血中プロラクチンの減少をエンドポイントといたしまして、無毒性量を18.2 mg/kg体重/日を100で除した0.18と御設定いただいております。

これにつきまして、69ページの31行目から33行目に説明がありますとおり、プロラクチンの減少に関するものですが、ポピュレーションといたしましては、一般の集団を対象と御判断されました。その理由が今、御紹介申し上げた部分でございますが、その生殖器にも検体投与の影響が認められ、アフィドピロペンの視床下部に対する直接影響並びに下垂体及び性腺軸への二次的な影響は、雄にも起こり得ると考えられたことからというふうに、理由を記載していただきました。

これに関しまして、雌だけでなく雄でも同様なメカニズムで影響が起こり得るかについて、部会での議論をお教えくださいとコメントをいただきました。これにつきましては、本剤の投与により起きると考えられる視床下部への影響が反映されたパラメータとして、このプロラクチン減少というのが考えられまして、雄の生殖器に対する影響が起こり得る可能性も考慮いただきまして、男性も含めた一般を対象としたと御議論いただいたものでございます。

御説明については以上になります。よろしくをお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、コメントを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、10ページの永田先生からのコメントですが、これは前の9ページからの表2について、全血/血漿中放射能濃度比が1以下になるのはおかしいということだったのですが、事務局からこの数値については、放射能濃度の比を表しているの、いいのではないかと説明だったのですが、永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

恐らく、mL当たりはこうなるのかなと思ったのですけれども、ただ、この全血を血漿中の濃度で割るという意味が、私は理解できなくて、むしろ血中の濃度を血漿で割るほうが、もうちょっとデータのいいのではないかとというのが感覚で、これはあくまでもコメントです。数値としては恐らくこうなるだろうというふうに私も思いました。それ以上はありません。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、この点については特に修正が必要ない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17ページ、これはラットの②、吸収に関する検査結果が表12にあって、その中に30 mg/kg体重の雌におけるAUCの値が雄と比べても大きいということで、これはひょっとして1桁違っているのではないかというコメントを、永田先生からいただいたところです。一応、事務局で確認したところ、この数値に間違いはないということですので、永田先生、よろしいでしょうか。

○永田専門委員

前のパラメータのデータも見て比較すると、やはり違和感が非常に強いと。例えば300のところを見ても雄と雌でそんなに差がないのに、ここだけこれだけの差があるというのはやはり違和感があるので、確認をお願いしたということです。実際のデータがそうであれば、訂正する必要はないと思いますけれども、実験的にちょっと違和感を覚えるというのが私のコメントです。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、これもこのままとしたいと思います。

次が22ページ、これはウサギの試験で13行目、この二重下線部のところ、與語先生から何を投与したか記載がないということだったのですが、事務局からは、その括弧の前に原体とあるので、標識していないものについてはこういう記載をしてきたということです、よろしいかと思うのですが、與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

このままで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次が飛んで37ページ、作物残留試験について19行目から21行目にかけて、最大残留値について間違いがあるのではないかというコメントを與語先生からいただいて、事務局で確認したところ、與語先生の御指摘のとおりであることがわかったので、そのとおり修正したということです。

與語先生、ありがとうございました。

それから、次の38ページ、畜産物残留試験についてですが、38ページの15行目から16行目の二重下線部についても数値の誤りがあったということで、與語先生の御指摘どおり修正したということです。

與語先生、よろしいですね。

○與語専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次が毒性に行って、41ページのラット②、90日間試験について、これは42ページの5行目からのボックスにコメントさせていただいたのですが、心筋のトロポニンIを測定している目的がわからなかったということと、これを毒性所見として表中に記載すること、その妥当性について確認したわけですが、事務局から説明がありましたように、これは初期段階の試験において心毒性があったということです。

それから、心筋トロポニンIという検査項目が感度の高い診断マーカーであるということから、あえてこれを毒性所見の一つとして表の中に加えたという説明があったので、部会でちゃんとした議論があったということで、これはこれで了承したいと思うのですが、何か追加で御説明をいただける点があれば、浅野先生からお願いします。

○浅野専門委員

先ほど、事務局からよく説明していただいたのですが、この化合物の毒性の、特にラットの初期の短いところでの変化というのがかなり感度をよく表す所見ですので、これに対応した心筋の変化というのがパラレルに現れているということで、これを毒性所見として採用したという経緯があります。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

次が43ページ、これは90日間試験のラット③ですが、ここにも雌の一番高い用量の部分でプロラクチンの減少というのがあって、これは観察された毒性所見のメカニズムにかかわることであるので、これはこの表の中でもいいのかなと思ったのですが、例えば甲状腺ホルモン、TSH等の検査結果が有意に上がったり下がったりしているときでも、通常、表中には書いてこなかったという経緯があるので、一貫性を持たせる必要があるのではないかなということからコメントをしたのですが、特にこのプロラクチンの減少については、毒性の根幹にかかわるような所見であるので、これはいいかなと思うのですが、これについても浅野先生から何か御意見はありますか。

○浅野専門委員

この剤に特徴的な変化として、特に雌のほうの生殖器系に関するサイクルの変化ですとか、もともとこの剤は、ドーパミンD₂受容体アゴニストに類似した作用ということで、毒性のメカニズムに一番重要な部分ということで、プロラクチン減少ということをしっかり捉えたぞということで記述をしております。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、これも部会の結論を尊重してこのままにしたいと思います。

次が46ページ、これは12行目からのボックスに三枝先生から、表51、イヌの90日試験で

認められた死亡例ですが、外陰部の被毛、この記載について違和感があるということですが、事務局からは、確認していただいたとおりこのような英文であって、これをそのまま訳せば外陰部の被毛ということになるのかなと思いましたが、よろしいでしょうか。

○浅野専門委員

そうですね。これは死亡例ですし、外表所見をしっかりと捉えていますので。例えばラットなんかでよく認められる死亡例で何遍も併発するような肛門周囲汚れというのもありますから、これは原文どおりでよろしいかと思います。

○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なしということできたいと思います。ありがとうございました。

それから、次が50ページです。これは7行目からのボックスにコメントをしたのですが、これはイヌの1年間の試験で、この試験の無毒性量がADIの設定の根拠になったということで、そういう点から気になってコメントしたのですが、その無毒性量のエンドポイントの一つ、特に雄ですけれども、大脳皮質及び神経網の空胞化ということがあって、これはどうも神経における病理組織学的な変化であることから、毒性の重篤性、発がん性の場合には特にその重篤性を考慮するかどうかという判断が求められるわけですが、この神経の病変について、どのような考察のもとに重篤でないという判断が下されたかを知りたかったわけでコメントをしたのですが、例数も少ないということ、それから神経症状がないということで、同様の変化は他の動物にはないというところから、重篤でないという判断をされたと思うのですが、浅野先生、これについても何か追加はございますか。

○浅野専門委員

特に追加はないです。今、西川先生がおっしゃった根拠というところをベースにして、その上の投与量でも神経症状というのがはっきりと出ているところではないので、追加の安全係数というのは特につけておりません。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。よくわかりました。

次が60ページ、遺伝毒性にかかわるところですが、4行目からのボックスに、本日御欠席の本間先生から、この結果が陰性であるのに、プレインキュベーション法とかプレート法という記載をする必要があるかというコメントですけれども、最近の評価書ではこういう記載をしてきているという事務局からの説明があったのですが、森田先生、いかがですか。

○森田専門委員

きれいに書き分けてくださっているので、記載されていること自体は全然いいかと思います。ただ、場合によっては冗長に感じることもあるかもしれません。例えば58ページの

表の上から2つ目のところは、プレート法とプレインキュベーション法で同じ濃度範囲です。そういう場合は「プレート法及びプレインキュベーション法」とかとまとめることも可能かと思いますが、複数回やって再現性を確認しているという意味からは、このような記載でも十分意味は通じるものと思っています。

○西川座長

ありがとうございます。

この記載であっても特に邪魔なものではないという理解でよろしいですね。

○森田専門委員

ええ。

○西川座長

ありがとうございました。

次が68ページ、食品健康影響評価に行きます。まず、19行目から21行目は、これは先ほど議論した、與語先生からのコメントを受けて数値等の修正がなされております。

それから同様に、26行目についても数値の修正がなされております。これも與語先生からのコメントに基づいたものです。

29行目、これは心臓への影響として、「心筋壊死/空胞化」とあったのですが、どうも心筋壊死という所見はなかったようなので、この壊死を削除するということです。これは長野先生からのコメントを踏まえての修正です。長野先生、ありがとうございました。

あとは69ページ、この急性参照用量を妊娠しているあるいは可能性のある女性に絞った設定ではなくて、一般を対象とした設定にしたことについて、69ページの31行目から33行目に、このプロラクチン減少を経由した変化は雄にも起こり得るという理由で、一般を対象としたわけですが、実際にはこれは雄については、プロラクチン濃度が測定されていないということから、本当かなという素朴な疑問からそのようなコメントをしたのですが、別に一般に広げて安全性を考える上では、特に支障はないと思いますので、結論は結論としてこれでいいと思うのですが、一つ気になるのは、この血中プロラクチン濃度の値をARfDの設定根拠にしていることについて、EPAとか他の評価機関では使っていないですね。

○浅野専門委員

ええ。

○西川座長

だからその点について、もし何か部会で議論があれば教えていただきたいのですが、これは浅野先生、何か覚えておられればお願いします。

○浅野専門委員

この剤につきましては、非常に雌のほうの生殖器系の異常というのが、まずは性周期とかその辺の異常というのが非常に議論されまして、その中で剤の特徴としてドーパミンD₂受容体アゴニストに類似した作用というところが重要な点であろうということで、やはり

その部分というのをしっかりと見きわめたという意味でも、ARfDの根拠としてこれを用いたという経緯になります。

○西川座長

ありがとうございます。

部会の議論はよくわかりましたので、これはこれでいいと思いますけれども、こういうホルモンの値を急性参照用量の設定根拠にしたという事例は、今まであったのでしたっけ。

○横山課長補佐

いえ。

○西川座長

ないですね。これは初の事例になるかと思いますので、今後の評価書の作成については、この点も考慮しつつ進めていくべきかなと思いました。感想です。

そのほか、何かお気づきの点があればお願いいたします。

ないようですので、本日の審議を踏まえまして、アフィドピロペンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性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/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた血中プロラクチン濃度測定試験の無毒性量である18.2 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.18 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

よろしくをお願いいたします。

続きまして、農薬（オキシポコナゾールフマル酸塩）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。オキシポコナゾールフマル酸塩でございます。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。適用拡大に関連いたしまして、2018年11月に厚生労働大臣から、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。評価第三部会で御審議いただいた初版でございます。

9ページをお願いいたします。このものの構造は30行目のとおりのものでございまして、イミダゾール系の殺菌剤です。糸状菌に対してエルゴステロール生合成を阻害することにより、殺菌作用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、動物体制運命試験がラットで実施されております。血中濃度推移でございますが、

単回投与、反復投与の結果が表1、表2に示されております。薬物動態学的パラメータに性別等による顕著な差は認められなかったとおまとめいただいております。

12ページの11行目から吸収率がございまして、低用量ですと76.0%～82.6%と算出されております。高用量の雄では若干低い値が得られております。

12ページの17行目から分布でございます。単回の結果と、14ページに反復の結果がございまして、いずれも消化管、肝臓、腎臓などで比較的高い濃度が認められております。

14ページの13行目からは代謝でございます。

おめくりいただきまして、結果は表5のとおりでございます。主な代謝物として尿中ではQ、S、糞中でD、F、臓器、組織中ではD、H、Zなどが認められております。

また、9行目の終わりのほうから、尿中に微量の代謝物Tが認められたと記載してございまして、これについて與語先生から結果については表5に入っているのですけれども、そこにTの定量結果がないことから、そこに掲載できないほどの微量ということでしょうかという御質問をいただきました。

代謝物Tについては、存在は確認されたのですけれども、定量には至っていなかったもので、本文中に「微量の」と記載されました。Tの抱合体が植物で10%TRRを超えているということもありまして、そのような情報を評価書案に記載していただいたというものでございまして。

17ページをお願いいたします。

排泄でございます。やはり単回と反復の結果がございまして。尿中と糞中は同程度ぐらいの排泄でございまして。

18ページの20行目からありますとおり、胆汁中排泄の結果も考慮しますと、投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されるが、その一部は腸肝循環していると考えられたとおまとめいただきました。

19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して、りんご、みかん、きゅうりで実施されてございまして、10%TRRを超える代謝物といたしまして、B、C、L、Tの抱合体、U、V、Yが認められております。

29ページをお願いいたします。作物残留試験でございまして。

可食部における最大残留値ですが、オキシポコナゾールフマル酸塩及び代謝物Bは、温州みかん（果皮）の7.52及び3.10が最大残留値となっております。代謝物Uに関しましては、ぶどう（果実）の1.84、代謝物Lは温州みかん（果皮）の0.26、代謝物Vはおとう（果実）の0.074 mg/kgという結果です。最大残留値の記載に誤りがありまして、與語先生の御指摘どおり確認の上、修正させていただいております。ありがとうございました。

29ページの16行目から一般薬理試験でございまして。

結果は表18のとおりでございまして、経口投与の結果ですと一般状態観察の結果が一番上にありますが、320で脱毛ですとか、その上の用量ですと、よろめき歩行などが認めら

れております。

31ページの4行目から急性毒性試験の結果がございまして、経口のLD₅₀はラットで1,040から1,420、マウスでは702から1,070という結果が出ております。

33ページからは表20がございまして、代謝物等の結果がございまして、食品健康影響評価のところでは御議論、御確認いただくことになる代謝物Bという植物の代謝物になりますが、Bは2,000超、Uについては600前後ぐらいのLD₅₀の値となっております。

34ページの11行目から反復投与の結果がございまして、主な所見といたしましては、体重増加抑制ですとか、肝臓の小葉中心性肝細胞肥大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。

4行目からのラットの2年間併合試験、こちらがADIの設定根拠とされました。発がん性につきましては、ラット、マウスとも認められなかったとおまとめいただいております。

38ページの16行目から生殖発生毒性試験でございまして、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御判断いただいております。

39ページの8行目からラットの発生毒性試験がございまして、催奇形性は認められなかったとおまとめいただいております。

また、16行目から記載がありますとおり、母動物では体重減少、体重増加抑制がございまして、こちらが投与初期から認められておりますこと、あと胎児で胚・胎児死亡率の上昇等が認められてございまして、こちらが急性参照用量のエンドポイントと判断されました。

40ページの2行目からはウサギの発生毒性試験で、こちらは催奇形性は認められなかったという結果です。

その下の16行目、遺伝毒性試験でございまして、結果は全て陰性で、オキスポコナゾールフマル酸塩に遺伝毒性はないものと考えられたという結論でおまとめいただいております。41ページには、代謝物ですとか原体混在物の結果がございまして、全て陰性の結果でございまして。

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して、まず、14行目の植物体内運命試験についての記載ですが、植物であるにもかかわらず、「投与放射能」と記載してしましまして、「処理」というふうに清家先生に御修正いただいております。ありがとうございました。

20行目から21行目の記載は本文の記載に合わせまして、残留値についての修正をしております。

また、暴露評価対象物質に関しまして、26行目から記載がございまして、残留量も考慮して親化合物のほか代謝物Uを設定したという記載となっております。これにつきまして、與語先生からUだけではなくて代謝物Bも、作物残留試験において親化合物よりも残留値が高い場合があるのですが、代謝物Uとの違いは、代謝物Uにおいて急性経口毒性が高いことではないでしょうかという御質問をいただきました。Bにつきましても残留量が高いということで、BとUの違いがわかりにくいという御指摘かと思っております。

BとUの違いにつきましては、まずは毒性ですけれども、先ほど御説明したとおり、33ページ、34ページにありますとおり、Uは親化合物と同程度もしくは数字自体は少しUのほうが小さいというものです。Bについては、LD₅₀が2,000超で毒性が弱いということです。

43ページにお戻りいただきますが、残留量につきましても親と比べたときに、Uのほうが大きさの程度が大きいのではないかと考えられるのですが、そのような点を考慮して、このように暴露評価対象物質について御判断をいただいたところでございますが、書きぶりなどにつきまして御確認いただければと思います。

44ページにありますとおり、ADIにつきましてはラットの2年間の併合試験の無毒性量3.0 mg/kg体重/日を100で除した0.03 mg/kg体重/日、急性参照用量につきましては、ラットの発生毒性試験をエンドポイントにいたしまして、20 mg/kg体重/日を100で除した0.2 mg/kg体重と御設定いただきました。

説明は以上になります。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。

最初が15ページ、これは代謝のところ、與語先生から15ページにある表5に記載できないほどの代謝物Tであったかということですが、また代謝物Tについては、存在は確認されたものの定量には至っていない。したがって、こういう書き方になったということでしたが、何か追加を與語先生、お願いします。

○與語専門委員

事務局から説明があったように、ラットにおいてこの代謝物Tが認められたということが確認できましたので、このままで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次が飛んで29ページ、作物残留試験で、これについても最大残留値の数値が違っていたということで、與語先生の御指摘を踏まえて修正したということです。

與語先生、よろしいですね。

○與語専門委員

これも結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次が43ページ、食品健康影響評価で、まずは14行目、植物について「投与」という使い方はないので、「処理」という記載に変更したということです。処理放射能ということですね。どうもありがとうございました。

それから、同じページの20行目から21行目、先ほどの與語先生の御指摘を踏まえての修正が反映されております。

同じページの31行目に記載のある暴露評価対象物質について、親化合物とオキシポコナ

ゾール及び代謝物Uをその代謝物として設定しているのですが、代謝物Bも残留値が高いので含める必要はないかという御趣旨のコメントが與語先生からありました。事務局からの説明では、残留値は確かに高いのですが、毒性は親に比べても弱いということから、代謝物としなかったという説明があったのですが、與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

事務局から説明があったような内容を、もしも文章にも盛り込めればそのほうがわかりやすいかなと思うのですが。

○西川座長

事務局から修文についても御検討くださいというコメントがあったと思うのですが、與語先生、何か御提案をいただけますか。

○横山課長補佐

もしよろしければ、暴露評価対象物質の御判断ですとか考え方に特に御異論があるということでないようでしたら、記載整備の範囲でという御提案になるのですけれども、代謝物BとUが親より残留値が高く認められる場合があるという点と、代謝物Bの急性毒性は弱かったという点を盛り込むという方向でよろしければ、例えばなのですが、27行目の中ほどから始まる「代謝物B、C、L、V及びYはラットにおいて認められ」のところに、Uも入れて、次の行の「代謝物T抱合体はラットで認められていないが、代謝物Tがラットにおいて認められている」はこのままで、「代謝物Uはラットにおいて認められているが」というところは先ほど27行目に入れましたので削除で、「代謝物B及びUは」というのを挿入して、「作物残留試験の結果、オキシポコナゾールフマル酸塩より残留値が高く認められる場合があるが、代謝物Bの急性毒性は弱かった（LD₅₀: 2,000超）」という記載を入れてはどうかと思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

内容的にはいいと思うのですが、與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

結構です。すごくきれいにまとめていると思います。

○西川座長

では、そのように修正、追記をお願いしたいと思います。ありがとうございました。

その他に何か、全体を通してございますでしょうか。

ないようですので、本日の審議を踏まえまして、オキシポコナゾールフマル酸塩の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3.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.03 mg/kg体重/日、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20 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.2 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

評価書案を整えまして、先ほどの暴露評価対象物質に関する記載のところは、事務局のほうで修正をしてよろしいですか。

○西川座長

はい。内容的には確認しましたので、そのようにお願いします。

○横山課長補佐

では、その上で、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

よろしくお願いいたします。

それでは、続きまして、農薬（フロニカミド）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3をお願いいたします。フロニカミド、第7版でございます。

経緯につきまして、5ページをお願いいたします。第7版関係ということで、適用拡大に関連いたしまして、2018年8月に厚生労働大臣から、食品健康影響評価についての要請がありました。インポートトレランス設定の要請もございました。その資料も受理しております。評価第四部会で御審議いただきました。

このものでございますが、11ページの24行目にございます構造のもので、ピリジンカルボキシアミド系の殺虫剤です。アブラムシ類、コナジラミ類等の吸汁性害虫に対し、吸汁行動を阻害することにより殺虫効果を示すとされているものでございます。

今回は第7版の御審議ということで、まず、追加されたデータがございます。動物体内運命試験ヤギとニワトリ、作物残留試験、28日間免疫毒性試験、マウスを用いたものです。これらが追加されたのと、急性参照用量の設定について御審議いただきました。

本日は、追加されたデータの部分と今回いただいたコメントを中心に御説明をさせていただきます。

15ページをお願いいたします。12行目からヤギの試験があります。

また、16ページの4行目からニワトリの試験がありますが、これらの試験が追加されました。10%TRRを超える代謝物といたしましては、DとEが認められました。

また、残留に関して22ページをお願いいたします。作物残留試験でございますが、国内の残留試験としまして、未成熟トウモロコシ、こんにゃく、オクラ等、海外の結果としましてアーモンド、ピスタチオ、ホップ等が追加で提出されました。

最大残留値につきましては、追加データの内容により25行目から記載のある代謝物Eの最大残留値が変更、修正になりまして、オクラ（果実）の3.68 mg/kgです。

23ページにございますとおり、海外につきましては、フロニカミドと代謝物Eの最大残留値がホップの10.6及び0.95 mg/kgと修正となっております。

23ページの36行目から推定摂取量の記載がございますが、こちらも再度計算されております。

24ページの10行目から一般薬理試験がございますが、表15にありますとおり、経口の一般状態観察の結果ですと、5,000 mg/kg体重で、死亡ですとか自発運動低下などか認められております。

25ページに急性毒性試験の結果がございますが、経口でLD₅₀が雄ですと884、雌ですと1,770、雌雄とも1,250で死亡するという結果になっております。

26ページの13行目から急性神経毒性試験がございます。

27ページに本文の記載がございます。こちらの急性毒性試験が一般のポピュレーションに対する急性参照用量の設定根拠とされました。

こちらについて松本先生からコメントをいただいております。雌に600 mg/kg体重投与群が設定されていない点について、何か理由があるのでしょうかというコメントです。

2行目を御覧いただきますと投与量の記載がありますが、雄ですと100、300、600、1,000で、雌は600がなくて100、300、1,000となっております。

この理由ですが、【事務局より】にありますとおり、雄のほうはLD₅₀の値が小さいので、これを踏まえて雄は本試験の用量として600 mg/kg体重が最高用量、雌は1,000までと設定されて、雄では1群5匹から成る1,000を追加で設定されたということで、このような用量になったという記載がございました。

また、このようにカットオフ値ぎりぎりの前後で用量が設定されていなくて、結果的に雌の300のほうで急性参照用量が設定されたことに関しましては、本試験の雄で1,000 mg/kg体重投与群で死亡がみられることですので、急性経口毒性試験の結果も加味してほかの試験もみていただいた上で、設定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います。

36ページまで飛びますが、こちらの2行目からのラットの発生毒性試験です。こちらが急性参照用量の妊婦又は妊娠している可能性のある女性のポピュレーションに対する設定根拠とされました。

この試験の500 mg/kg体重/日投与群で認められた頸肋骨の発現頻度増加がエンドポイントとされたものです。これに関しまして、納屋先生からコメントをいただいております。妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量の設定根拠であることについて、食品健康影響評価に記載があるのですけれども、これについて本文中に具体的な記載が必要と考えますというコメントです。

43ページを御覧いただければと思うのですけれども、33行目から36行目になりますけれども、頸肋骨についてエンドポイントとしたことについて、御説明を記載していただいております。認められた所見は母動物に毒性影響が認められる用量における頸肋骨の発現頻度増加であったが、その発現頻度の増加が著しいことと、母毒性は重篤でなく発生毒性が母毒性に起因するとは考えられなかったことが理由とされた旨、明記していただいたも

のでございますが、36ページにお戻りいただいて、こういった内容をこの試験の本文のところにも記載する必要があるのではないかという御意見です。

具体的な発生率については【事務局より】に記載したとおりでございますが、ここの記載ぶりについて御議論いただければと思います。

40ページをお願いいたします。12行目からのメカニズム試験ですけれども、森田先生から記載の修正をいただいております、「レセプターバインディングアッセイ」は、「受容体結合試験」がよいと思いますという御意見に沿って修正した案としております。御確認ください。

40ページの32行目からマウスの28日間免疫毒性試験がございます。今回追加された試験です。

41ページにありますとおり、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったという結果でございます。

食品健康影響評価でございますが、43ページの16行目から暴露評価対象物質に関する記載がございます、農産物と畜産物中について、それぞれ農産物では親化合物と代謝物CとE、畜産物では親化合物とDとEということで、こちらは前版からの変更はなしということで、今回、家畜の代謝の試験が提出されましたが、変更なしということが確認されたものでございます。

ADIについても変更がなく、急性参照用量については、今回、一般の集団に対してはラットの急性神経毒性試験の無毒性量300 mg/kg体重を100で除した3 mg/kg体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性については、ラットの発生毒性試験の100 mg/kg体重/日を100で除した1 mg/kg 体重と設定いただいて、その説明については43ページの32行目から、先ほど御説明したとおり記載していただいているものでございます。

説明は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

いただいたコメントは3つです。

最初が27ページ、これはラットの急性神経毒性試験について27ページの11行目からのボックスに、松本先生から、用量設定に関する御質問があつて、雌で600 mg/kg体重の投与群が設定されていない。これについては事務局から説明がありましたように、雄で毒性が強く出て、雌では弱いということから、ちょっと変則的な設定になったということです。

松本先生、いかがでしょうか。

○松本専門委員

600 mg/kg体重という急性参照用量には、非常に微妙な用量を使っているながらその片方の性だけをやったというところが気になりましたので確認しました。今、事務局から全体の急性毒性の話をしていただいて、これはこれで納得できました。わかりました。

○西川座長

あいにく抜けていた用量がARfDに絡むようなところだったので問題になったかと思うのですが、松本先生からもありましたように、これはこの試験だけではなくて、急性毒性試験等のデータを総合的に考慮して決めたということですので、御了承いただきたいと思います。

次が36ページ、ラットの発生毒性試験、これが一方、ARfDの根拠となった試験で、10行目からのボックスに、納屋先生から妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDの設定根拠について、食品健康影響評価では母動物に毒性影響が認められる用量における頸肋骨の発現頻度増加であったが、その頻度が著増したということです。その際の母毒性はあまり重篤ではなかったということです。そういうことを理由に設定されたものですけれども、納屋先生の御意見では、その旨を食品健康影響評価だけではなくて、この試験のどこかに記載したほうがよいという御意見かと思えます。

恐らく、頸肋骨の発生頻度が半端ではなくて著増したということです。それから、その際にそのレベルの母動物の毒性は、軽度であって重篤ではなかったということを、この試験の結果のどこかに書けばよいということでしょうか。

納屋先生、御意見をお願いします。

○納屋座長代理

今、西川先生がおっしゃったとおりでして、36ページの本文の中身を見たところからは、食品健康影響評価のところが読み取れないので、同じ文章でもいいからこの36ページの中に書いておいたほうがよいなと思って、コメントさせていただきました。

以上です。

○西川座長

それでは、内容的には合意をいただいたので、追記するという事で、これはとりあえず事務局にお願いしてよろしいのでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

よろしくお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、次の議題をやっている間に書いてきて、御確認いただいたほうがよろしいですね。

○西川座長

そうですね。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

3つ目のコメントは、40ページのその他の試験のうちの一つ、ラットを用いた繁殖試験

におけるメカニズム試験ですが、20行目と23行目に森田先生から片仮名表記ではなくて日本語表記のほうがわかりやすいという御趣旨かと思うのですが、確かにそのとおりでと思いますので、修正したいと思います。ありがとうございました。

これでいただいたコメントについては議論を終わったのですが、何かそのほかにお気づきの点があればお願いいたします。

1 か所文章を追加することが残っていますが、結論的には変わりませんので、その審議の結果を申し上げます。

まず、フロニカミドのADIにつきましては、以前の結論と同じラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である7.32 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.073 mg/kg体重/日、また、一般の集団に対する急性参照用量（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300 mg/kg体重を安全係数100で除した3 mg/kg体重、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100 mg/kg体重/日を安全係数100で除した1 mg/kg体重と設定することで、農薬専門調査会幹事会の審議結果とし、食品安全委員会に報告したいと思います。

今、追加の文章を作っているところですが、それを合意いただくという前提で、その後の進め方についてお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、その修正の案をお認めいただけましたら、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。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、その他の議事に移ります。

まず、残留農薬に関する食品健康影響評価指針についてです。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。残留農薬に関する食品健康影響評価指針でございます。

こちらにつきましては、昨年6月の幹事会において、こういった作成方針であるかということで御議論をいただきまして、食品安全委員会農薬専門調査会でこれまで行った評価の実際の内容等をもとに、指針案のほうを事務局のほうで作成したものでございます。

こちらは項目ごとに説明と先生方からいただいたコメントについて、順番に説明させていただきたいなと思ってございます。

それでは、2ページをお願いいたします。背景でございますが、まず、2行目からにつきましては、農薬がこういったものかということで、食品安全委員会でどうやって評価するかというところでございます。実際に使われている残留することでありまして、それで残留したものを食品を通じて摂取することを考慮して評価を行っているといったもの

でございます。

こちらにつきまして、長野先生と森田先生から、6行目から7行目のところの「大量の食品の消費を通じてごく短期間に摂取する場合」ということで、こちらはARfDに関連するところの背景になるのですけれども、記載の「食品を通じて」を削除したほうがいいのではないかといったものですとか、たくさん食べたときのことですかというところの確認のコメントをいただいております。それに合わせて6行目の前半のところを「平均的に摂取する場合」ということで、「平均的」が何に対するものか対象がよくわかりませんということで、日常的ですかというふうにコメントをいただきました。

こちらにつきましては、先生方にお配りしました机上配布資料のほうを御覧いただきますと、以下のとおりまとめさせていただきましたが、それぞれADIとARfDです。

ADIにつきましては、各食品を長期的に摂取したときのことを設定しているものでございまして、こちらは各食品を通じて摂取される農薬の量の積み上げで比較するものなので、こちらはそのときの摂取の量に関しましては、一日の平均の摂取量を実際に使って算出しているというところから、本文でも「平均的」という文言を使わせていただいております。

また、ARfDに絡む部分に関しましては、ADIとは違って短期間で、場合によっては例えばりんごであるとかをたくさん食べることもあるので、各食品において最大摂取量を考慮して、そのARfDに比べて超えるかどうかというのを判断するというところで、管理・評価のほうを行っているということです。大量の食品の消費を通じてというのが何でもかんでもいっぱい食べるということもどうしてもあるので、例えばある食品についてとか、一つの食品についてというような形でもう少しわかりやすい表現にさせていただきたいなと思っています。御確認いただければと思います。

資料4のほうにお戻りいただきまして、10行目からのところでございますが、こちらは登録制度の話とか、そういった評価と直接的にもかかわってくところでもありませんので、そこら辺については後ろでも似たような記載のことを書いているところも何か所かありますので、この背景の中では削除させていただければということで、事務局のほうから提案させていただきました。

17行目から20行目が評価の指針を作るに当たって、こういった必要性があるかというところを記載しております。

また、21行目からですが、こちらは農薬に関しましてはこれまでの評価結果でありますとか、海外とかの考え方を基本にとりまとめたということで、原則これらも続いて行うという旨を書いています。

その後の部分でございますが、本指針では判断が困難な場合等は、その都度、個別に専門家が判断することになるということで、「ことになる」というところは林先生から削除の修文をいただいております。また、納屋先生からはこちらの内容については評価の話なので、背景に書くのは不自然と御指摘いただきまして、事務局からの提案でござい

すが、4 ページのほうにございます評価に関する基本的な考え方の2 番のところの中へ移してはどうかと提案させていただきました。御検討いただければと思います。

目的、定義のところはほとんどコメントがないので、そこまで進めさせていただいてよろしいですか。

○西川座長

はい。

○濱砂課長補佐

ありがとうございます。

3 ページにお移りいただきまして、2 行目からのところは目的でございます。本指針でございますが、データの明確化でありますとか、評価案件間と分野間における整合性でありますとか、海外との整合を可能な限り確保して、審議の透明性の確保及び円滑化に資することを目的とするという記載になってございます。

また、定義でございますが、まずは8 行目の農薬に関する定義であります。

また、20 行目からは有効成分ということで、こちらは有効成分に関連して農薬の原料である農薬原体については、有効成分以外にも不純物、こちらに原体混在物ということで含まれているという旨もあわせて説明させていただいてございます。

また、27 行目からは暫定基準のことです。

また、33 行目からは再評価ということで、農薬取締法により規定される国内登録のある、もともとは初めに事務局から先生方にお聞きしたときに、同一の有効成分を含むと記載していたのですが、こちらは有効成分を含む含まないとかではなくて、国内登録のある農薬について行うというものなので、わかりにくいかなということで、削除させていただいてございます。

その後に、一定期間ごとに行う評価ということで、こちらは森田先生から「農薬の何に対する評価ですか。有効性？安全性？」ということで御質問をいただきまして、こちらは食品安全委員会としては安全性の評価になるのですけれども、政府全体としては有効性でありますとか、環境とかそういった部分もありますので、ここでは評価という形で記載させていただきました。

定義までは以上になります。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、時間の許す限り順番に見ていきたいと思います。

まず、2 ページの背景、6 行目から7 行目にかけて長野先生と森田先生からコメントをいただいております。事務局から説明がありましたように、このあたりの文章は、食品安全委員会で示しているADI、ARfDの考え方に基づいて書いてあるということで、一部わかりにくいところがあれば、修正するということでしたが、長野先生、森田先生、いかがですか。

○長野専門委員

6行目に「大量の食品の消費を通じて」という文章があるのですが、5行目に「ヒトが農薬を、食品の消費を通じて」という文章が最初についていますので、その後は6行目の最初の部分、すなわちADIについては、長期間にわたって平均的に摂取する、この平均的に摂取するというのは、農薬を摂取するということだと思います。したがって、その後のARfDに相当する及び以降の文章は、長期間にわたってが短期間において、それから、平均的に摂取するというのが、大量に農薬を摂取するという文章かと思いました。

○西川座長

理解している範囲ではそのとおりだと思うのですが、この文章のどこが問題になるのでしょうか。

○長野専門委員

したがって、この文章を修正するならば6行目のところです。「及び」以降が、「及び短期間において大量に摂取する場合を考慮して」という文章だと思います。

○濱砂課長補佐

多分この5行目のところの「食品の消費を通じて」というのと、6行目でも「食品の消費を通じて」ということで重なっているところもあるので、ここの部分はまた記載のほうを考えさせてください。

○西川座長

そうですね。同じ繰り返しがあるのでわかりにくいということですね。わかりました。事務局で修正案をつくっていただきたいと思います。

森田先生はいかがですか。

○森田専門委員

この文章を改めて読んでみますと、平均的というのが日本人が平均的に摂取するという意味なのか、毎日、日々平均的にというのか、その辺がはっきりしなかったのでコメントさせていただきましたけれども、この資料を見て両方を含むのであらうと考えましたのでこれでいいかと思います。

2つ目の大量の食品関係のところは、今の説明で了解いたしました。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、この部分については少し修文を事務局に考えていただくことにしたいと思います。

それから、削除したところは飛ばしまして、次に2ページの23行目から24行目で、「本指針では判断困難な場合等は、その都度、個別に専門家が判断する」という林先生の修正案が出ておりましたが、それに対して納屋先生は、これは評価にかかわることであるので、4ページの第4、基本的な考え方の2番目のところ、そこに移動させてはどうかということで、これは確かにそうかなと思うのですが、納屋先生、何か追加の御発言はありますか。

○納屋座長代理

まさに今、西川先生がおっしゃったとおりでして、これ以上つけ加えることはありませんが、林先生がせっかく背景のところに入れたのを移してよいものかということだけが気がかりです。

以上です。

○西川座長

また、林先生にももちろん移動させたことをお伝えした上で、御意見を伺いたいと思います。

次が3ページの最後のところ、再評価に関して同一の有効成分を含むという部分について削除ということと、4ページの1行目の最後の部分の「評価」について、森田先生から有効性あるいは安全性のどちらですかというコメントが出ておりましたが、食品安全委員会は当然安全性ですけれども、全省庁といいますか、それを視野に入れた場合は両方入るということで、そういう意味から単に「評価」と書いてあるということでしたが、森田先生、いかがですか。

○森田専門委員

了解いたしました。

○西川座長

では、この部分は変更なしということにしたいと思います。

では、続きの説明をお願いいたします。

○小野専門委員

西川先生、ちょっといいですか。

○西川座長

どうぞ。

○小野専門委員

2ページ目の7行目の「食品健康影響評価（以下『評価』という。）」というのと、17行目、18行目の「食品健康影響評価（以下『評価という。』）」というのが文章がかぶっています。

○濱砂課長補佐

すみません。後のほうを削除させていただきます。失礼しました。

○西川座長

ありがとうございます。

これは修正していただきたいと思います。

では、続けて説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

4ページの3行目からが第4 残留農薬の評価に関する基本的な考え方でございます。

まず、1番のところでございますが、こちらはコーデックス委員会で作成されております。

すリスク評価について記載してございまして、本委員会では農薬ごとに各管理の状況が大きく異なっていることもございますので、評価のうち危害要因判定を当然行いますが、可能な範囲で暴露評価を行うという記載になってございます。

12行目からは評価の内容でございますが、基本的にはEHCの240番にのっとって実施するという事です。

15行目は、先ほども御説明いたしましたように移したところでございます。

18行目からが3番でございまして、評価に用いる試験成績等については、原則として以下のとおりとするということです。

まず、(1)が新規登録のものでございます。

2つ目に関しましては、暫定基準のものでございまして、使う資料等について記載してございます。

24行目からがインポートトレランス制度に基づいて評価の依頼が来たものでございまして、こちらのMRLsのところは、小野先生から用語の説明が必要と御指摘をいただきまして、残留基準値と修文させていただいてございます。

28行目からが特定農薬でありますとか、対象外物質に関するものでございまして、こちらは(1)から(3)までとは違って、こちらは、当該物質が通常農薬として使用される限りにおいて、食品に残留することによって人の健康を損なうおそれがあるかどうかという部分の観点で評価を行うという記載になってございます。

また、5ページのほうにお移りいただきまして(5)の部分でございしますが、こちらは必要な試験でありますとか考察等が必要なときに、追加情報の提出を要求するといった記載になってございます。

5行目からが遺伝毒性発がん物質の部分でございまして、こちらにつきましては閾値の存在に関して国際的な議論が行われており合意に達していないことから、当分の間、原則として閾値が存在しないという考え方にに基づき評価を行うといった部分でございまして。

また、あるか否かの判断においては、作用機序等を考慮し、慎重に検討するといった案になってございます。

この5行目、6行目の部分に関しまして、與語先生から少しわかりづらいということで修文のほうをいただいております。

また、遺伝毒性発がん物質の定義に関しましては、注のほうで記載してございまして、こちらは当該物質又はその代謝物がDNAに直接作用し、損傷性や染色体異常の誘発性、遺伝子突然変異誘発性等を示し、当該遺伝毒性にかかわる作用が発がん機序の一部であると考えられるものをいうと。その上で、当該遺伝毒性は*in vivo*で、可能であれば発がんの標的臓器で確認されることが望ましいと。遺伝毒性の中で遺伝子突然変異誘発性は、特に変異原性と定義される。遺伝子突然変異は細胞がん化の直接の原因であり、不可逆的、かつ永続的に次世代の細胞に受け継がれるため、理論的に閾値が設定できない。閾値の存在に関して議論が行われるのは、変異原性を意味する遺伝子突然変異誘発性に関するものであ

り、他の遺伝毒性に関しては、閾値は設定できるとするのが通説であるといったところでございます。

こちらに関しまして、林先生のほうから最後の「通説である」といった部分に関しましては削除するか、もしくは閾値を設定できるとの考えもあるぐらいでどうかということで、通説であるとは言えないと思いますということです。また、染色体異常試験等がガイドラインに残るのもおかしいという観点で、御修文のほうをいただいております。記載ぶりについて御検討いただければと思います。

上のほうにお戻りいただきまして、10行目からのところでございます。

こちらは農薬に関して原体混在物であるとか、代謝・分解物につきましても、評価の必要性を検討するといったところでございまして、與語先生から農薬というよりも農薬原体と言ったほうがより適切ということで、修文いただいております。

15行目からは、ヒトを用いた安全性に関する試験成績がある場合の記載でございまして、試験の信頼性等を総合的に判断するといった記載になってございます。

こちらの各記載について御検討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。

4ページからですけれども、15行目の追記は2ページ目からの移動ですので、これはこのままにします。

それから、24行目、残留基準値、当初はMRLsと書いてあったところを日本語に直したものですけれども、これはこれでいいのですけれども、その後を見ていくと、7ページにADIとかといきなり出てくるので、どうでしょうか。これは記載を初めて出てくる場所は、括弧でMRLs。

どうぞ。

○濱砂課長補佐

ADIとかARfDは迷って、後ろのほうの12ページからの用語の説明のほうを御覧いただきますと、ADIとかARfDは一応説明がありまして、MRLsに関して、その後ろにMRLsの説明を入れるか、前で残留基準値にするかと悩んだところなのですけれども、どちらかというと評価というよりも基準の話にもなってきて、管理なのでそこまでかなと思って残留基準値に直した次第です。

○西川座長

これは事務局マターでいいですね。

○小野専門委員

はい。これでいいと思います。

○西川座長

お願いします。

それから、次が5ページ、5行目からのところで、これは遺伝毒性発がん物質について

のところで、與語先生から国際的な議論が行われており、合意に達していないと。確かにそうですね。行われているものの、いまだ合意に達していないことからというのが多分事実かと思うのですが、まず、これについて森田先生にお伺いしたいのですが、こういう文章でよろしいのでしょうか。

○森田専門委員

與語先生が御提案されたほうがよりはっきりしていていいかと思います。

○西川座長

それと関連してこの脚注1と書いてあるところで、ちょっと長い、遺伝毒性発がん物質の評価に関する考え方が書いてあるのですが、まず、林先生の御意見は、脚注の最後のところに、変異原性を意味する場合は閾値を設定できないが、他の遺伝毒性については閾値を設定できると書いてしまうのがいいか。あるいはそういう考え方もあるという記載はどうかということですが、まず、森田先生、これでよろしいですか。

○森田専門委員

その脚注の遺伝毒性発がん物質とはということの説明は、確かに長いのですが、現在、どういうふうなものを遺伝毒性発がん物質というふうに考えているかというのは、考え方も非常にさまざまですので、こういった書き方でもしようがないかと思っています。

例えば、個人的には説明の上から3行目にあります「当該遺伝毒性に係わる作用が発がん機序の一部であると考えられるもの」と、確かに一部ではあるのですが、全く排除できないと遺伝毒性発がん物質というふうに評価するのか、あるいはその機序が大きいものを遺伝毒性発がん物質というのかという、その辺の定義づけも非常にさまざまですので、こういった表現になることもしようがないかと思っています。

あと、最後の通説云々のところですが、ここの記載はやはり林先生がおっしゃっているように、できるとの考えもあるとしたほうがよりいいかと思います。その理由というのは、そもそもこの5行目、6行目に「合意に達していない」ということが書かれてありますから、通説であるというふうにしてしまうと、合意に達しているととられかねませんので、そういった考えもあるというふうなのがいいかと思います。

○西川座長

要するに、重要なのは、統一的な見解が示されていないという段階です。ですから、そういう段階においてここまで踏み込んで記載していいかどうかというのは、私は非常に躊躇するのですが、いかがなものですかね。しかも、この遺伝毒性だけ非常に細かい、詳しいという記載になりますけれども、このあたりは林先生も本間先生も今日は御欠席なので、本当は御意見を直接伺いたいので、多分これは日を改めて議論することになると思うのですが、確認したいのはそもそも変異原性以外の遺伝毒性については閾値が設定できるという考え方でよろしいのですかね。

森田先生にお伺いします。

○森田専門委員

今ありますICHのM7での議論の中では、基本的にそういうふうな考えのもとに、いわゆる変異原性、遺伝子突然変異というものに非常に重みを置いた評価がなされている。そういった観点からは、いわゆる遺伝子突然変異以外のものは閾値が設定できるという概念も、実際には取り入れつつあるというところですよ。

○西川座長

農薬に関しては、閾値があるかないかというのを判断することが非常に重要でありますので、そういう意味から、例えば変異原性があるかないか、つまりAmesがあるかないかを試験すれば、ほかの試験は要らないということにはならないですか。

○森田専門委員

閾値がある、ないという観点からいけば確かにそういうふうにもとられかねません。ただ、合意は確かに得られていません。少なくともM7の考え方は、医薬品におけますごく微量の不純物、DNA reactiveな不純物について具体的に現実的にどう評価するかというのが背景にあって、現実問題として動物なりへの影響を見るのが困難でありますことから、Amesを主体でやりましょうと。Amesそのものをするにしても、現実的には難しいところがあるので、QSARで評価しましょうという大前提でのもとでの評価ですから、それは通常に試験が可能なもの全ての物質について当てはめるとするのは、まだ難しいのではないかなと考えています。

○西川座長

言いたかったことは、例えば染色体異常試験は要りますか。閾値があるかないかに関して。

○森田専門委員

私は*in vitro*試験としては非常に重要な側面を検出している系だとして、有用であると思っています。

○西川座長

有用となる点で、閾値があるかに関して言えば、陽性になっても別に閾値に関係ないという考え方ですよ。林先生と本間先生は。

○森田専門委員

林先生がおっしゃるこの染色体異常というのが要らないというのは、一方では、その*in vivo*の試験が、実際にこの農薬で小核試験とかが求められているわけです。そういった観点から現実問題として、承認されている農薬というのは、もちろんそういったセレクションがかかった後に承認を受けている、利用されているわけですから一概には言えないのですけれども、*in vitro*染色体異常試験が陽性であっても、*in vivo*で陰性であれば、もちろんほかの肝臓とかの影響ももちろんみるわけですから、それであれば、それをもって承認されて利用されているわけですね。そういったデータを見ますと、*in vitro*染色体異常試験のデータがなくても、結果的に問題がないというようなふうにも、データの側面等がありますので、こういった発言になっているのだと思うのです。

○西川座長

ありがとうございます。

本来はこの文章をつくった方々に質問すべきだったのですが、たまたま御欠席だったので、ちょっと調子に乗って踏み込んだことを言いました。すみませんでした。

○濱砂課長補佐

多分、座長がおっしゃっていることは、脚注の下の3行とか5行の後半のところだと思うので、そういった意見があったことを踏まえて、またほかの先生方に確認をとりたいと思います。

ありがとうございました。

○西川座長

お願いします。

次が5ページの10行目です。これは農薬原体ということで、與語先生からのコメント、御指摘を踏まえて修正をするということです。ありがとうございます。

続きを説明していただけますでしょうか。

○濱砂課長補佐

5ページの18行目から、評価に必要な資料、試験成績等の考え方でございます。

まず、19行目からでございますが、評価に必要な試験項目の範囲や留意事項については、原則として農林水産省のガイドライン、こちらがどういうものかというのは、後ろのほうの用語の説明のほうに記載してございます。そちらを基本とし、別表に掲げるとおりとするということで、10ページのほうをお願いいたします。

10ページのほうに別表ということで、有効成分の評価に当たり評価書に記載する項目ということで記載してございます。

こちらはまず、與語先生のほうからこちらはあくまでも有効成分の評価であって、原体に関しては必要に応じて対応するという理解でよろしいでしょうかということなのですが、当方で行っているものは、実際に原体を用いた試験を用いて各試験について評価しておりまして、基本的にはその有効成分の影響というふうにみているのですけれども、当然初めに申し上げましたとおり、原体混在物等の評価もあわせて行っていることもありまして、場合によっては原体混在物のみはどういったものかというのも評価することもありますので、原体を用いてにしてもこの表では、残留基準値とか有効成分で今、設定されていると、現状そういうこともありますので、有効成分と記載してございます。

また、長野先生のほうから、この試験項目の中に刺激性であるとか感作性試験を記載したほうが評価書の現状に合うと思いますと御指摘のほうをいただきまして、こちらは下から2番目の、その他の試験のところの括弧の中に、「刺激性に係る試験等」と記載してございます。このような記載でよろしいか御確認いただければと思います。

前のほうにお戻りいただきまして、6ページをお願いいたします。

6ページの上の部分でございますが、こちらの試験実施方法につきましては、農水省の

ガイドラインに規定する試験方法でありますとか、OECD等のテストガイドラインに準拠するものとするといった記載でございます。

その上で、3行目以降、一部を省略することができる場合としまして、説明としましては、その農薬が食品常在成分である場合でありますとか、食品もしくは消化管内で分解して食品常在成分になることが科学的に明らかである場合といったものです。

また2つ目としまして、既に委員会での評価が終了している農薬と塩基の部分が違うといった場合。また、その異性体である場合等ということで、科学的に合理的な理由がある場合というふうな案に示してございました。

與語先生のほうから異性体によって毒性が大きく異なる場合があるということで、「又はその異性体である」を削除しては如何でしょうかということで、剤によっては、最近の評価とかでもそういった部分で議論になっているのもありましたので、削除するといった案になってございます。

10行目からでございますが、こちらは同一の農薬について複数の登録申請があることによって、複数の安全性成績の試験のセットがある場合であって、原体の規格が同等であると判断された場合は、全ての安全性試験成績を総合的に判断できるといった案になってございます。

14行目からは、必要な資料としまして、要請者がその責任において提出するものでございまして、内容の信頼性は要請者が確保すべきといったものになってございます。

16行目からに関しましては、その試験方法でありますとか、信頼性確保の部分についての記載でございます。

21行目からでございますが、こちらは安全性に懸念を示す資料でありますとか、先ほど御覧いただきました別表に掲げる試験以外に得られている毒性、動態等に関する資料につきましては、これらに加えて可能な限り提出を求めるといった案になってございます。

さらに25行目からは公表文献の扱いでございますが、公表文献につきましては、リスク管理機関から提出されて、農薬専門調査会が使用可能と判断したものをを用いるといった案になってございます。

森田先生からはどのようなものが対象であって、毒性試験のデータでありますとか機序とかモニタリングなどさまざまなものがあるけれども、どのようなものが対象かということで、御指摘をいただいております。

これまでも審議の中で試験でありますとか、作用機序等につきまして、考察を求めることも結構ございまして、その中で公表文献等をリスク管理機関から提出されているものもございましたし、農薬の剤の評価であっても、リスク管理機関から、この公表文献も評価に使えるか判断してほしいということで、これまでにいただいているものがほとんどでございまして、ここはこのような記載にしているといったものでございます。

評価に必要な資料試験成績等の考え方については以上でございます。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。

この部分については2か所です。6ページの6行目、試験を省略できる場合の一つとして、塩基部分のみが異なる等、当初はその異性体である場合ということが書いてあったのですが、與語先生からの御指摘で、異性体においても毒性が大きく異なる場合があるので、その部分を省略するということです。

與語先生、よろしいですね。

○與語専門委員

よろしいです。結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

それから、25行目、公表文献についての取り扱いですが、森田先生から今までに利用した公表文献の全てがリスク管理機関から提出されたものでしょうかということで、これはそのとおりということでよろしいですか。

○濱砂課長補佐

基本的にはそうです。

○西川座長

森田先生、何か追加はございますか。

○森田専門委員

すみません。ここのコメントは基本的に撤回いたします。ほかの部会といいますか、ほかの添加物だとかそういうので、勘違いというか、そこも含めて考えていましたので。

○西川座長

わかりました。ありがとうございます。

それでは、続けて説明をお願いいたします。

○長野専門委員

すみません。先ほどの10ページの別表なのですが。

○西川座長

すみません。これを忘れました。刺激性にかかる試験等をその他の試験に追記するということですので。

○長野専門委員

これなのですが、そうすると皮膚感作性試験が消えてしまうので、それでしたらば、現在使っている、表題に使っている文章の「目・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」というのをそのまま書いておいたほうが間違いないような気がするのですが。

○西川座長

多分、その感作性というのはあまり食品健康影響評価に関与しないので、あえて記載がないというふうに理解しておりますけれども、事務局はいかがですか。

○濱砂課長補佐

感作性に関して、刺激性はよく最近ですと、ADIとかARfDもその剤が影響はどうかというのをみていて、感作性も絶対に使わないというのも、実際に皮膚の感作で要はかゆみが出るとか、そういうのもあって、投与の影響、検体で経口による影響なのか、何かがこぼれ落ちてなったのかというのでみたりすることなくはないということなのですが、ほかの刺激性に比べたら、あまり議論で主に使ってもないということで記載してない案にさせていただきます。

○長野専門委員

私が指摘したのは、現状の評価書がありますね。それとできるだけ合うようにしておいたほうがいいのかということ、それだったら、現在使っている評価書の表題を使ったほうがいいのかと思って指摘しました。

○西川座長

これもどちらかというと事務局マターですので、事務局に考えていただければと思います。よろしくお願いします。

○濱砂課長補佐

はい。

○西川座長

では、残りを続けて御説明ください。

○濱砂課長補佐

7ページをお願いいたします。評価に関する部分でございます。

まず、1番目は、代謝試験でありますとか毒性試験の解釈のところでございます。

こちらの3行目からに関しては、代謝試験等の評価の重要性について記載してございます。

6行目から7行目のところは、こちらは代謝・分解物も摂取することになるというこの記載について、永田先生からわかりやすく修文をいただいております。ありがとうございます。

10行目からは解釈の部分でございまして、こちらは毒性でありますとか残留性等が偶発的な影響ではなくて農薬の持つ特性であることを科学的に考察するといったことです。

また、エンドポイントの判定につきましては、動物種とか用量の違い等を考慮しつつ各項目に関連する食品について、有意差であるとか相関性等を合理的かつ科学的に解釈するといったものです。

また、作用機序等については、可能な限り明確にするといった案になってございます。

17行目からの「なお、毒性試験の共通的な判断が必要となる考え方等については、農薬専門調査会において定める」といった記載になってございまして、こちらはその共通的な判断がどのようなものか、森田先生からわかりませんというコメントをいただきました。

こちらは、肝肥大でありますとか、コリンエステラーゼとかそういった部分に関するも

のを事務局は想定して、こういう案にしてございましたが、試験の共通的な判断というのが、なかなか言葉がよくないのかなということもありまして、例えば試験データの共通的な解釈とか、そういった形でしてはどうかなということで、一つの案でございまして、また何かありましたら御指摘いただきますと助かります。よろしくお願いいたします。

20行目からがADIの設定でございまして、21行目に「ADIの設定に係る基本的な考え方は、次のとおりとする」ということで記載してございます。

まず、(1)でございしますが、こちらは毒性試験を総合的に評価した結果、複数のNOAELをもとにADIを設定する場合には、動物種、毒性試験、性別ごとに比較・考慮した上で、原則として最も鋭敏に毒性が発現する試験結果を優先して、可能な限り小さな値を全体のNOAELとするといった案になってございます。

こちらの優先するところに関しまして、林先生から「試験期間が長く、かつ」ということで追記いただきました。こちらは、林先生の御意見ではないのですが、例えば90日とか2年とかだとそういうこともよくあるかなと思っているのですが、繁殖とか発生とかの、その他の試験を考えたときに、多分期間の話だけではないところもどうしてもあるので、例えば23行目のところの毒性試験のところ、毒性試験の特性という形にして、括弧して用量とか、試験期間等というような形でくるめて書くのも一つの方法かなというのがあるのですが、どのような記載にすればいいか御検討をいただければと思ってございます。

また、28行目からが安全係数の話でございまして、安全係数は基本的に100とすると。ただし、不変のものではなくて、次のような毒性の性質、試験成績等を踏まえて設定するということで、3つの丸がございまして。

1つ目は、ヒトの試験成績の場合でございまして、こちらは種差を考慮する必要はなくて、個体差ということで1～10とするといったものです。

2つ目は、試験内容の妥当性、情報の充足性、こちらは森田先生より修文、コメントをいただいております。情報の充足性でありますとか、毒性の重篤性等を勘案して、追加の安全係数を用いるということで、こちらは、各要因に対して1～10というのを事務局のほうで記載してあったのですが、林先生からそこまでは要らないということで、「追加の安全係数を用いる」と修文いただいております。

また、③としまして、「LOAELをもとにADIを設定する場合には、追加の安全係数1～10を用いる。なお、この際、ベンチマークドーズを用いることもできる」といった案になってございます。

納屋先生からは削除が好ましいということでありまして、事務局のほうで以前に伺ったところでは、例えば農薬はほかのハザードと違って各試験がかなりしっかりされているといったようなものでありますとか、現在、食品安全委員会のほかのワーキングのほうでも、そういったベンチマークドーズに関する検討も進められていて、まだどういったものかとなっていない中、今、書くのはちょっとどうかというふうに御指摘いただいております。

また、森田先生からは、LOAELの場合だけですか、唐突な印象を受けます、参考とする文書などの引用が必要ではということで、コメントをいただきました。

ベンチマークドーズなのですけれども、今、実際にワーキンググループのほうで検討してございまして、例えば今年度の夏とかにも取りまとめていくと聞いてございます。この中で、実際に農薬の今の食品安全委員会の評価では行ってございませんで、例えば幾つかの選択肢があるかなと思うのですけれども、今後そういうのができた上で、この記載をどうするかというのを検討するでありますとか、ほかにも世界的にはTTCでありますとか、そういった話もあるので、そういうのも合わせてどこか別のところに書くであるとか、何も記載しないと、各方法があると思いますので、どういった記載にすればよいかを御検討いただきたいなと思ってございます。

7行目からでございますが、こちらはADIの設定が必要でない場合のことを記載してございます。こちらに関しまして森田先生から、「ADIの特定は」と書いているのですけれども、こちらは「設定」ではということで御指摘をいただきました。問題なければ「設定」のほうに変えさせていただければと考えてございます。

続けさせていただきます。

3番のところはNOAELの決定でございまして、こちらは異なる動物種で複数の試験が行われている場合には、各試験からNOAELが求められるといった場合でございます。

14行目から18行目のところは、先ほどのADIの設定の考え方のところに入ってくるようなことを記載してございます。また、その後ですが、その際には、証拠の重みづけを重視し、鋭敏に毒性が発現し、かつ妥当と考えられる試験結果のNOAELを採用するといったところです。また、その代謝の試験等に関して利用できる場合には、毒性影響に関してヒトに最も類似する動物種を用いた試験に基づき、求めることもできるといった記載になってございます。

こちらは小野先生から、ADIの設定の前にNOAELの決定が来るのではないのでしょうかということで御指摘をいただきまして、そのほうがよろしいと御判断をいただいて、仮にそのADIの設定の前に持ってくるとなったら、ADIの設定の中でのNOAELの話と、ここでのNOAELの話で、今、申し上げましたとおり重なってくるところもあるので、もう少しすっきりするほうがいいという話があったら、事務局のほうでまた考えさせていただければと考えてございます。

9ページのほうにお移りいただきまして、ARfDの設定でございますが、まず、2行目のところですが、こちらは食品に残留する農薬の濃度にはばらつきがありということで事務局のほうで記載してございまして、この部分に関しては、林先生、小野先生から、このようなものは記載なくていいのではないかとという指摘がありまして、こちらはARfD等の残留試験なり、その推定摂取を考えると、そのばらつきを考慮してARfD等を超えるかどうかというのをみるのですけれども、ARfDの設定そのものとは直接関係していないこともありますので、削除してございます。

3行目から4行目のところは、先ほど御指摘いただいた部分と同様でございます。

また、その後に、その指標となるARfDの設定を行うということで、急性参照用量の基本的考え方に従ってというところで、もともとは事務局案を記載してございまして、その後に事務局みずからが削除という形になっているのですけれども、小野先生からは、ここをなぜ削除したのでしょうかというところなのですが、そこは事務的にテクニカルなところでして、後ろの部分で一通り書く、関係するようなガイダンスでありますとか、そういうのを整理してありまして、本文にはそれになるべく記載せずにすっきりさせるといったところで、このような記載の案にしております。

8行目のところのばく露評価対象物質の設定に関しましては、こちらは各代謝・分解物でありますとか、さらには、ばく露評価対象物質の設定を行うといった記載です。また、可能な範囲で食品由来のばく露評価対象物質の推定摂取量を算出するといった記載になってございます。

評価に関しては以上でございます。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。

7ページからです。まずは、6行目から7行目にかけて、永田先生から修文の、読みやすいという点からの御提案がありまして、これはこれで非常にわかりやすいかと思います。ありがとうございます。

次が17行目の網かけの部分ですが、森田先生から毒性試験の共通的な判断と、確かにこれは何かの言葉が抜けていると思うので、事務局からは毒性試験結果の共通的な解釈という説明があったのですが、森田先生、いかがでしょうか。

○森田専門委員

事務局の説明でも、よりわかりやすいと思うですけれども、簡単に直すとすると、毒性試験ではなくて、毒性試験にとか、「の」が「に」に変わるだけでもいいかなと思いました。

○西川座長

なるほど。「毒性試験に共通的な判断」と。これも細かいことですし、また事務局に考えていただくということにしたいと思います。よろしくお願いいたします。

次が7ページの24行目に、林先生からADIの設定に用いる試験についてのところで、試験期間が長くということでしたが、事務局の提案では23行目、動物種、毒性試験の特性及び性別ごとに用量、期間等を考慮した上でということでしたか。

○濱砂課長補佐

毒性試験のところで、試験の毒性のとしては括弧して用量とか期間等という形でいかがかなということで提案させていただきました。

○西川座長

わかりました。毒性の後に用量、期間を記載して、あとは同じということです。これも

そうかなと思うのですけれども、要するに試験期間が長くということだけを強調すると、それこそ繁殖試験とか、発生毒性試験が入らないということにもなりかねないので、確かに事務局の修正案のほうがよろしいかと思います。林先生は今日は御欠席ですので、一応本日の会議では、そちらのほうがベターではないかということで進めさせていただきたいと思います。

それから、同じ7ページの一番下、試験内容の妥当性、情報の不足と、これは確かに相反することが書いてあるので、情報の充足性のほうがよりいいかなと思います。

8ページの1行目ですが、林先生から追加の安全係数に関することですのでけれども、その数字、1～10をあえて書かないということ等の御意見が出ておりまして、これについて御意見はございますか。通常、10までの追加係数を書くということが普通なのですが、あえて書かないということです。これは林先生にお伺いしないと真意がわからないので、またこれは、次回以降に回したいと思います。

大きな問題は、ベンチマークのところで8ページです。LOAELをもとにADIを設定する場合には、追加の安全係数1～10を用いると、その後に、「なお、この際、ベンチマークドーズを用いることもできる」ということについて、納屋先生からは、これは削除したほうがよいということで、その際に、納屋先生のお考えも承っております。どうしますかね。多分、その際に納屋先生がおっしゃったのは、農薬についてはデータが他の、例えば汚染物質等に比べると試験がそろっていて、このベンチマークドーズを使うこと、必要性が余りないということも削除の理由の一つだったと思うのですけれども、納屋先生、何か追加で御説明いただけますか。

○納屋座長代理

西川先生が今、御説明くださったとおりです。それから、先ほど事務局からも説明がありましたように、今、専門のワーキングがあって、今、検討中だということも御紹介いただきましたので、ワーキングでの結論が出てから、農薬でもベンチマークドーズが使えるのかどうなのかということを検討するのがいいのではないのでしょうか。今の段階で、ベンチマークドーズを使って申請資料を出してきてもいいよということを言っているように、誤解を受けることがないようにするべきだと考えます。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○小野専門委員

ベンチマークドーズの話ではないのですけれども、LOAELをもとにADIを設定したケースはあるのですか。

○納屋座長代理

あります。

○西川座長

それはあります。

○小野専門委員

本来であれば、無毒性量が求まっていないので、ガイドライン違反ですね。

○納屋座長代理

いや、追加のケースがあります。

○西川座長

そうです。追加のケースで対応していったのです。数は結構あります。

○小野専門委員

結構ありますか。

○西川座長

ありますよ。

○小野専門委員

今回できれば、無毒性量を求めていただきたいと思います。

○納屋座長代理

そういうふうここに書いておきますか。

○西川座長

ベンチマークドーズについては、遺伝毒性試験をどうするかということとも同じように、ある意味では大きな問題、議論の論点だと思いますので、これは少し時間をかけて決めていきたいと思います。

それに関連して、森田先生からLOAELの場合だけですかということで、これは追加説明をお願いします。

○森田専門委員

ベンチマークドーズは、さまざまな使われ方があるかと思いますが、ここに書いてあるのはLOAELをもとにする場合はという前書きがあったので、LOAELだけなのでしょうかというところと、ベンチマークドーズは非常に重みがある評価の一つですので、唐突にぽんと出てきたという印象がありました。

あと、この文書の評価の基本のところ、例えばコーデックスのこととか、**Environmental Health Criteria**のことが書いてありまして、そこには引用的なドキュメントが載っているわけですが、そういったものがあつたほうがよりわかりやすいかなと思って、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。

ベンチマークドーズを使う場合には、例えば用量設定が公比をとっていないとか、そういうものもあります。ですから、この部分の文章とは関係ないことですし、また、ベンチマークドーズについては。

○小野専門委員

先生、いいですか。

○西川座長

どうぞ。

○小野専門委員

今日も配られていますけれども、見ると、ほかの分野の食品添加物とか、そちらも同じような書きぶりになっているのですね。LOAELをもとにというところに、ベンチマークドーズというのが書いてあって、例えば添加物だと12ページの上のほうの5行目のところ、多分これをそのまま事務局的には持ってきているのだと思います。

今、森田先生が言ったように、ベンチマークドーズ自体はいろいろなことに使われようとしたりしていて、ただ、この間、納屋先生が言ったように、むやみやたらと使うものではないと。食品安全委員会としては、今、ワーキングで指針づくりをしているということです。それが出てきた段階で、どういうところで使えるというのがきっとその指針のところに書いてあるのでしょうかから、それが農薬に適用できるかというのはまた別ですが、それがまずできあがって、それが適用できるとなった段階で、農薬の指針に入れるということで、今はペンディングでもいいのかなという気も、ちょっとします。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

今、技術評価ワーキングで、まさにベンチマークドーズのところはもんでおります。また国際的にもベンチマークドーズというのは、農薬の評価でも使われております。ただ、確かに森田先生がおっしゃるようなここを出るのは唐突感はあるので、これはpoint of departureを決める指標なので、今回、小野先生が御提案のように、いきなりADI、NOAEL、ARfDという並びもということもありましたので、今後、技術評価ワーキングの結果を受ける、受けないは別として、この並びの中で、どこが一番おさまりよくということも含めて、この幹事会でもんでいただければ大変ありがたいと思っております。

○西川座長

ベンチマークドーズも、今、作成中の指針に盛り込む方向で検討していくと。だけど、その結果はどうなるかはわからないと。時期尚早という考え方もありますし、そういうことでいきたいと思います。

あとは細かい点で、8ページの9行目、毒性、残留性等が極めて低いと判断される場合には、根拠を示した上で、ADIの特定は必要ないと判断すると、これに対して森田先生は、特定ではなくて設定ではないかということですが、これはそういう非常に毒性の弱いものについては添加物ですと、ADI not specifiedという言い方をします。つまり、ADIを特定しないという日本語訳になると思うのです。

○濱砂課長補佐

すみません。これは事務局のほうが多分言葉が1個抜けている整理していて、「情報に基づきADIを設定することが可能であっても」が、その前の、点の基づきの後に入っていて、その後に、ADIの特定は必要はないということで、ほかの指針とかではそう書いていて、抜けがあったということです。すみません。

○西川座長

そうですね。それを加えればすつといくかなと思います。

森田先生、よろしいですね。

○森田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、11行目のこの記載の順番については、コメントをいただいた小野先生の意見に従って、順番を変えてみるということです。これは事務局にお願いしたいと思います。

次は9ページ、ARfDの設定について、2行目です。確かにこの残留する農薬の濃度に基づきがあるから急性参照用量を設定するわけではないので、この部分は、林先生、小野先生の御意見どおり削除したいと思います。

それから、長野先生から、先ほどと同じような大量の摂取について御意見をいただいておりますが、これは先ほど解決したものと思っているのですけれども、長野先生、どうですか。

○長野専門委員

大量に食べるのは食品ではなくて、農薬だと思うのです。したがって大量のというのは後ろに持って行って、食品を通じて大量の農薬を摂取という文章かと思いますが、違いますか。

○西川座長

大量の農薬を摂取することは、基本的にはあり得ないことだと思うので、先ほどどのように解決しましたかね。

○濱砂課長補佐

初めのところの背景のところで、書きぶりが重なっていたりするので、それを直すのに合わせて、こちらにも直したいと思っています。

○西川座長

そうですね。したがって事務局が今、修正案を考えていますので、それをまた見て御意見があれば適宜お願いしたいと思います。

それから、4行目から5行目にかけて、小野先生から、もとの文章にあった農薬の考え方にしたがってというのを削除したのはなぜかというのと、これはどちらかというのと事務的な書きぶりに従って削除したということですのでけれども、これはどうですか。

○小野専門委員

説明を聞いてそういうことかというのはわかったのですが、ADIの設定に比べてARfDの設定が妙に短かったので、ほぼ何も書いていないのと同じ状態になってしまうかなと思ったものですから、コメントを出したまでです。そういう整理であれば仕方ないかと。

あと1点、ADIの設定はいきなりADIの設定なのですが、ARfDのところは急性参照用量とわざわざ書いてあるのはなぜなのですかね。後ろに用語の説明があるので。

○濱砂課長補佐

すみません。事務局の整理が悪いです。適切に修正させていただきます。

○西川座長

ありがとうございます。

これも完全に事務局のmatterですから、事務局にお任せしたいと思います。ありがとうございます。

それから、残り第7と第8ですよね。これはほとんどコメントをいただいていないので、こちらで勝手に進めていいですか。

○濱砂課長補佐

では、最後まで説明させていただきます。

○西川座長

お願いします。

○濱砂課長補佐

第7の評価の見直しでございます。

こちらは評価を行った後に評価の見直し、または再評価を要請されて新たに得られた試験の結果でありますとか、国際的な評価基準の動向等を勘案して、判断を見直す必要が生じたと判断する場合は、最新の水準の科学的知見に基づいて評価の見直しを行うということで、必要に応じてはその前の行といいますか、そのカテゴリーで、必要が生じたと判断すると既に言っていますので、リダンダントで失礼いたしました。

第8は指針の見直しとしまして、こちらは評価基準の動向でありますとか科学的知見等を勘案して必要があると認めるときは、指針の見直しを行うとなっております。

また、12ページからは参考としまして用語の説明です。それぞれ出てくる食品健康影響評価に関連するようなところの用語を主に記載してございます。一部、6の安全係数のところで森田先生から、「NOAELに対して」ということなのですが、確かにLOAELのこともありますので、NOAEL等と変えています。

また、安全性の確保の部分に関しては、ヒトへのということで追記のほう、修正してございます。

また、13ページの34行目以降は、関係する資料としまして、これまでに作成しましたガ

イドライン等につきまして記載を行ってございます。

以上でございます。

○西川座長

大きなコメントはいただいていないので、9ページの16行目については、確かに繰り返しになりますので、「必要に応じて」は必要ない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。

あと、用語の説明等についても森田先生の御指摘どおりかと思しますので、そのように修正を加えたいと思います。

全体を通して、ほかの大きな問題点があれば、ぜひ御意見としていただきたいと思います。

どうぞ。

○納屋座長代理

本質的なことではないのですが、全く知らないので教えてください。

與語先生の10ページのコメントを見て、有効成分と農薬原体というのは同じものなのでしょうか、それとも違うのでしょうかという、非常に初歩的な疑問に突き当たったので、教えていただけませんか。

○濱砂課長補佐

有効成分は3ページのほうを御覧いただきたいのですが、この指針での有効成分というもののなのですが、こちらは食品衛生法の規定に基づいて農薬等の規格基準の設定等にあたって意見を求められる物質ということで、基本的に今のリスク管理機関、厚生労働省のほうは、要は効く成分とされるところを有効成分としますと。ただ、実際の原料に関しましては、その有効成分以外にも不純物が含まれてございまして、各試験についてはその原体を用いて試験を行うとなっております。

その中で、例えば原体混在物だけではなくて代謝物もそうなのですが、そういった毒性でありますとか、残留に影響を及ぼすようなものがあるとすれば、それに関するような試験等も必要に応じて出てくるといったものでございます。

○納屋座長代理

念のために確認しますが、農薬原体の場合には、有効成分が主成分で、不純物が少し含まれているということでよろしいですね。

○濱砂課長補佐

はい。

○納屋座長代理

そういう場合には、有効成分が何%以上でないとだめだとかいうような基準はあるのですか。

○濱砂課長補佐

まさに今回の農薬取締法の改正の中でその規格というものは新たに設定しようとして

いると聞いてございまして、有効成分でありますとか、原体混在物、影響があるものに関しては、それがどれぐらいのものが含まれるかということを見て、今、リスク管理機関のほうで管理のほうをしっかりとしようとしていると聞いています。

○納屋座長代理

非常に不規則発言で物議を醸すかもしれませんが、農薬原体が有効成分を90%以上とか95%を持っていれば、十分に評価ができると一般的には考えるのですけれども、常識的にはそんなものだと考えてよろしいですか。

○濱砂課長補佐

一般的にはそういうものが多いとは思いますが。

○納屋座長代理

ありがとうございます。

○西川座長

よろしいでしょうか。何か議論が不足しているようなところをお気づきであれば、お願いいたします。

ないようですので、それでは、この指針作成に係る本日の検討については、これで終了したいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

御審議ありがとうございました。

いただいた御意見等に基づいて、事務局のほうで修正を行いまして、また、先生方の御確認のほうをお願いしたいなと考えてございます。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をお願いいたします。審議等の状況でございます。

まず、リスク管理機関からの意見の聴取でございますが、御覧の6剤について昨年末に聴取のほうを行ってございます。カルタップ、チオシクラム、ベンスルタップにつきましては、これまでに残留基準のほうで厚労省のほうからいただいておりますが、追って飼料の基準値設定ということで農林水産省からいただいたものでございます。

2番の国民からの意見・情報の募集でございますが、こちらは2剤について昨日まで1か月間、意見・情報の募集を行ってございます。

リスク管理機関への通知でございますが、御覧の3剤につきまして、昨年度末と、こちらの2剤を先週にそれぞれ通知を行ってございます。

今後の日程でございます。次回の幹事会は3月1日金曜日に開催することを予定してございます。

また、各評価部会でございますが、評価第一部会が来週の1月28日月曜日です。評価第二部会が3月20日水曜日、評価第三部会が1月30日水曜日と2月20日水曜日、評価第四部会は2月6日水曜日に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、ほかに連絡事項等ありましたらお願いいたします。

○濱砂課長補佐

先ほどのフロニカミドの発生毒性試験に追記する部分につきまして、案ができましたので、御確認いただければと思います。

(机上配布資料配付)

○横山課長補佐

読み上げさせていただきます。

試験の無毒性量まで記載されている部分の最後の部分につけ加える形で、お配りした机上配付資料の10行目以降を追記の形です。

「500 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた頸肋骨は、発現頻度増加が著しかったこと、同用量における母動物毒性は重篤でなく、母毒性に起因するとは考えられなかったことから、頸肋骨の発現頻度増加をARfDのエンドポイントとすることが妥当と判断された。」

ARfDのエンドポイントとすることがというところを口語的に書いてしまったのですが、表現ぶりについては事務局のほうで、過去の記載例などを確認したいと思います。

○西川座長

これは納屋先生に御意見をいただきたいと思います。どうでしょうか。

○納屋座長代理

これは代田先生の御判断に従いたいと思います。

○代田専門委員

この部会で審議したものであるので、追記していただいてよりわかりやすくなったと思います。

○西川座長

では、この文章を追記する方向で、多少修正があるかもしれませんが、そのようをお願いいたします。どうもありがとうございました。

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167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