

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第169回会合議事録

1. 日時 平成31年3月29日（金） 14:00～16:48

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（イミノクタジン、カルタップ、チオシクラム、ベンスルタップ、フロルピラウキシフェンベンジル）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（フルチアニル）の食品健康影響評価について
- (3) 農薬及び動物用医薬品（ペルメトリン）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について
- (4) 農薬（ビフェントリン、フロニカミド）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について
- (5) 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、代田専門委員、清家専門委員、中島専門委員、長野専門委員、本間専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

三枝専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

川島事務局長、小平事務局次長、中山評価第一課長、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、山本専門職、海上技術参与、倉田技術参与、吉田技術参与

5. 配布資料

- | | |
|-----|-------------------------------|
| 資料1 | イミノクタジン農薬評価書（案） |
| 資料2 | カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップ農薬評価書（案） |
| 資料3 | フロルピラウキシフェンベンジル農薬評価書（案） |

- 資料4 フルチアニル農薬評価書（案）
- 資料5-1 ペルメトリン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 ペルメトリン農薬・動物用医薬品評価書（案）
- 資料6-1 ビフェントリン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6-2 ビフェントリン農薬評価書（案）
- 資料7-1 フロニカミ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7-2 フロニカミド農薬評価書（案）
- 資料8 残留農薬に関する食品健康影響評価指針（案）
- 資料9 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10 食品安全委員会での審議等の状況

6. 議事内容

○濱砂課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第169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こと、まことにありがとうございます。

本日は、農薬専門調査会幹事会に御所属の先生方10名、また、専門参考人として三枝先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、2名の委員が出席でございます。後ほど、川西先生は遅れて出席と聞いてございます。

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たします。

○西川座長

議事に入ります前に、私から一つ紹介させていただければと思います。

上路雅子先生におかれましては、本年1月に御逝去され、今月初めに、お別れの会が開かれました。上路先生には、評価部会の座長を初め、農薬の食品健康影響評価に御尽力いただき、多大なる御貢献をいただきました。

また、各省庁の審議会でも御活躍されたと伺っております。ここに、農薬専門調査会を代表して、謹んで感謝と哀悼の意を表したいと思います。

上路先生、ありがとうございました。

（黙祷）

○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、よろしくお願ひいたします。

最初に事務局より、資料確認をお願いいたします。

○瀧砂課長補佐

本日は、資料が大部であります。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が3つに分かれておりまして、一つが農薬評価書イミノクタジンとなっているもの。2つ目が第一部としてイミノクタジナルベシル酸塩というもの。第二部がイミノクタジン酢酸塩でございます。

これまでの以上3つが資料1でございまして、資料2が4つございます。1つが、カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップという表紙になっているもの。2つ目が第一部としてカルタップ。3つ目が第二部としてチオシクラム。4つ目が第三部としてベンスルタップの各評価書（案）です。

資料3がフロルピラウキシフェンベンジル農薬評価書（案）。

資料4がフルチアニルの農薬評価書（案）、こちらは第3版のものでございます。

資料5が2種類ございまして、資料5-1がペルメトリン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）で、資料5-2がペルメトリン農薬・動物用医薬品評価書（案）。

資料6は、2点ございまして、資料6-1がビフェントリン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6-2がビフェントリン農薬評価書（案）。

資料7も2点ございまして、資料7-1がフロニカミ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）で、資料7-2がフロニカミド農薬評価書（案）。

資料8が残留農薬に関する食品健康影響評価指針（案）。

資料9が論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制。

そして、資料10が食品安全委員会での審議等の状況でございます。

また、先生方のお手元には、机上配布資料等がございまして、評価指針に対する林先生のコメントをお配りしてございます。

机上配布資料を除きまして、これらの資料につきましては、近日中にホームページに掲載する予定でございます。配布資料の不足等ございましたら、事務局までお申し出いただければと思っております。

また、農薬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いたします。

本日の議事につきまして確認書を確認したところ、議事1の農薬イミノクタジンに関しまして、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に林専門参考人が該当してございまして、林先生からは既に確認書が提出されてございます。また、それ以外につきましては、本日の議事について、同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員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。

同委員会決定2の(5)では、2の(1)に該当する専門委員等は調査審議等に参加させないということになっております。したがって、林専門参考人におかれましては、イミノクタジンの審議には御参加いただかないこととなりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、農薬イミノクタジ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。イミノクタジンでございます。

まず、経緯でございますが、イミノクタジンという冊子のiiページ目をお願いいたします。4行目の「-適用拡大、ポジティブリスト制度及び畜産物の残留基準設定関係-」のところを御覧いただければと思うのですが、暫定基準の見直しと適用拡大、畜産物への基準値設定依頼に関連いたしまして、2010年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す。2010年から4度にわたって、評価第三部会で御審議いただいたものでございます。

同じ冊子のXページをお願いいたします。こちらはイミノクタジンとして評価依頼されたものでございますが、Xページの1行目からです。イミノクタジンは、アルベシル酸塩と酢酸塩として使用されているものです。各種試験はそれぞれの塩を用いて、塩ごとにパ

パッケージになるように試験が実施されておりましたので、まずは、個別にそれぞれ評価していただいた上で、イミノクタジンとしての総合評価が実施されたものでございます。資料といたしましては、こちらがイミノクタジンとしての総合評価の冊子になりまして、ほかにその後ろについている資料ですが、第一部イミノクタジンアルベシル酸塩という資料と、第二部イミノクタジン酢酸塩という構成になっております。

まずは、それぞれのアルベシル酸塩と酢酸塩がどのようなものかというところを御確認いただきたいと思います。第一部のイミノクタジンアルベシル酸塩の資料をお願いいたします。

こちらの資料の1-10ページをお願いいたします。このものの構造は28行目にあるとおりのものでございます。グアニジン系の殺菌剤で、生物活性はイミノクタジンによるもので、作用機構は、病原菌の脂質生合成系や細胞膜機能に作用して、胞子の発芽、侵入菌糸の伸長を抑制することで殺菌効果を示すと考えられているものでございます。

2剤を比較して御覧いただくこともありますので、食品健康影響評価、1-46ページをお願いいたします。こちらにこの剤の概要がございまして、まず、4行目からのパラグラフになりますが、動物体内運命試験の結果といたしましては、吸収率は低くなっておりまして、低用量投与群で少なくとも6.61%から19.7%、高用量の場合は5.53%から9.54%となっております。

主な分布ですけれども、臓器、組織への移行性自体は高く、主に腎臓ですとか消化管で高い放射能濃度が認められております。主に糞中に排泄されております。胆汁中排泄は微量というものです。大部分が未吸収であることが示唆されたというものでございます。糞中放射能の大部分がイミノクタジンで、代謝物としてBが検出されております。

その次のパラグラフですが、植物の体内運命試験の結果ですと、残留放射能のほとんどがイミノクタジンで、10%TRRを超える代謝物は認められておりません。特徴的な代謝物といたしましては、光分解で生じるKというものが検出されております。

20行目からになりますが、乳汁移行試験、畜産物残留試験で残留量についても確認されております。

22行目から、主な毒性についてですけれども、主に腎臓、尿細管上皮変性ですとか、雄の生殖器、イヌでは精子無形成等、ラットでは精子肉芽腫等が認められております。発がん性、遺伝毒性は認められておりません。

また、ラットを用いた2世代繁殖試験において、授精率及び受胎率低下並びに着床数及び産児数減少が認められておりまして、雄ラットに認められた精子肉芽腫に起因する精液減少によるものと考えられております。

精子肉芽腫は、特徴的な所見なのですけれども、こちらについては1-43ページを御覧いただきますと、7行目から「精子肉芽腫発現機序検討試験のまとめ」とおまとめいただいているのですが、その他の試験、メカニズム試験の結果といたしまして、精子肉芽腫の発現については、輸精管等の筋収縮障害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。なお、この変化については、イヌとサルでは同様の作用は認められていなかったものでございます。

1-46ページにお戻りください。28行目になりますけれども、発生毒性試験に関しましては、ウサギでは骨格異常が認められておりますが、ラットでは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。

暴露評価対象物質につきましては、イミノクタジンアルベシル酸塩とイミノクタジン、親化合物とイミノクタジンの塩の外れたものというふうに、この剤では判断されました。

ADIとARfD、イミノクタジンとしての総合評価があるのですけれども、このアルベシル酸塩だけを見たときのADIとARfDにつきましては、1-47ページにありますとおり、ADIはイヌの1年間の試験の無毒性量を根拠に、急性参照用量はウサギの発生毒性試験の体重等の変化、こちらを根拠に判断されております。

続きまして、第二部のイミノクタジン酢酸塩の評価書をお願いいたします。

経緯については先ほどのアルベシル酸塩と同様でございます。

2-12ページをお願いいたします。構造でございますが、24行目にありますとおり、塩の部分がアルベシル酸塩から酢酸塩というもの変わったものになります。

食品健康影響評価、2-52ページをお願いいたします。4行目からのパラグラフになりますが、ラットの動物体内運命試験の結果ですが、吸収率は低くて8.17%と算出されております。残留放射能は主に腎臓で高く認められておりまして、排泄は主に糞中に排泄されております。主な代謝物としましてBとDがございます。先ほどのアルベシル酸塩ではBだけが主な所見とされておりましたが、Dという代謝物は、Bからさらに代謝されたものでございます。

また、植物でございますが、10%TRRを超える代謝/分解物といたしまして、Kが認められております。これは光由来で植物に残るというものでございます。

20行目に参りますが、乳汁移行試験、畜産物残留試験が実施されております。

23行目からの主な毒性所見につきましては、腎臓ですとか、雄の生殖器に出るという点は先ほどと同じです。催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められておりません。

26行目からありますとおり、発がん性試験で、ラットの雌雄で副腎褐色細胞腫、雄で単核細胞性白血病の発生頻度増加、また、マウスでは、雌雄で腎上皮性腫瘍の発生が認められております。このメカニズムについては、いずれも遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能であると判断いただいております。

2世代繁殖試験についても、先ほどのアルベシル酸塩と同様のおまとめをいただいているところでございます。

32行目からの暴露評価対象物質に関しましては、代謝/分解物Kが10%TRRを超えて植物で認められております。これにつきましては、もとの文章では毒性の試験が実施されておりました、一般毒性のほうの毒性が弱いのと、遺伝毒性も問題がないということで、これ

らを踏まえてイミノクタジン酢酸塩とイミノクタジンと設定されているものでございます。

この記載ぶりに関しまして、代謝/分解物Kはラットで認められておりませんので、その点を明確に記載したほうがよろしいのではないかとということで、與語先生からコメントいただいております。コメントは次のページに記載されているのですが、そのコメントを受けまして33行目のところに「Kはラットで認められないが」という文章を追記しております。このような追記でよろしいか御確認いただければと思います。

右肩に資料1と記載がございます、イミノクタジンの総合評価の冊子にお戻りいただければと思います。

xページの7行目からは、今、御説明させていただきましたアルベシル酸塩の主な毒性等に関する要約でございまして、32行目からは酢酸塩の要約となっております。

酢酸塩のADIと急性参照用量の設定根拠について、今、御説明を申し上げますでしたが、酢酸塩のADIにつきましては、イヌの90日の試験を根拠にされております。また、急性参照用量については、ウサギの発生毒性試験を根拠に御判断いただいているものでございます。

xiページの20行目から「3. 総合評価」がございまして、こちらで総合的に判断いただいております。

内容でございまして、21行目からありますとおり、イミノクタジンアルベシル酸塩及び酢酸塩の毒性試験において、各塩の投与による主な影響が同様であったということで、動物における毒性発現は、主にイミノクタジンによるものと推察されたとおまとめいただきました。このことから総合評価を行っていただきました。

内容といたしましては、無毒性量の、ADIの設定根拠の選定について、28行目から記載していただいているものでございますが、両方の試験を見たときに最小の無毒性量については、30行目からありますとおり、イミノクタジン酢酸塩を用いた試験で得られた、イヌを用いた90日と1年間の試験の0.132 mg/kg体重/日でございました。

一方、アルベシル酸塩を用いた試験では、無毒性量0.239 mg/kg体重/日が得られておりました。これらの試験の最小毒性量では、同様の所見が認められていること、イミノクタジン酢酸塩のほうが最小の無毒性量が小さかったのですけれども、最小毒性量で認められた所見、これが精細管萎縮だったのですが、それが軽度であったことから、こちらのより大きな値のアルベシル酸塩の無毒性量0.239 mg/kg体重/日を根拠として、ADIを設定することとされたものでございます。こちらの無毒性量を100で除した0.0023 mg/kg体重/日をADIと設定していただきました。

また、xiiページの5行目からのパラグラフに、急性参照用量の設定についての記載をいただいておりますが、ウサギを用いた発生毒性試験が根拠になっておりました。まず、アルベシル酸塩の無毒性量が2.66 mg/kg体重/日。一方、酢酸塩では無毒性量が5.31 mg/kg体重/日というものがとれておりました。両試験の最小毒性量、こちらは体重への影響なのですけれども、同様の所見が認められているということで、両方を総合評価いただきまし

て、無毒性量5.31 mg/kg体重/日と御判断いただきまして、これを100で除した0.053 mg/kg体重をイミノクタジンの急性参照用量と設定していただいたものでございます。

また、17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、酢酸塩でのみ10%TRRを超えたものでございますが、両方の剤で共通に認められている代謝/分解物Kにつきまして、ラットでは認められていないのですけれども、毒性が弱いことを考慮いたしまして、暴露評価対象物質についてはイミノクタジンアルベシル酸塩、酢酸塩、イミノクタジンと設定していただいたものでございます。

また、本剤につきましては、畜産物の基準値設定について依頼を受けたものではございますが、家畜でどのような代謝物が出るかということがわかる試験、家畜を用いた代謝試験が今回提出されておられませんので、畜産物に関する暴露評価対象物質は設定はしていただいております。

食品健康影響評価に関する説明は以上になりますが、各剤、各資料につきまして、数点コメントいただいておりますので、そちらを御説明させていただきます。

まず、このイミノクタジン評価書案のxivページをお願いいたします。表1に無毒性量の一覧がございますけれども、こちらのイミノクタジンアルベシル酸塩の2世代繁殖試験の繁殖能に関する所見ですけれども「交尾成立所要日数の軽度遅延」という所見でございます。こちらは日数に対して遅延という言葉遣いをしておりまして、こちらについて代田先生から、遅延ではなくて増加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。もし修正するとしましたら「交尾成立所要日の軽度遅延」というのもあるかと思っておりますので、御確認いただければと思います。

また、その横のほうになるのですが、イミノクタジン酢酸塩の親動物の雄の「精管の上皮細胞変性/再生等」という所見ですが、西川先生から、精管ではなくて精細管ではないかというコメントをいただきました。こちらに関しましては、原語が精細管とは別の原語でございまして、“vas deferens”ですか、ちょっと読めないのですが、違う原語が用いられておりまして、そのとおりの所見となっておりますので、御確認いただければと思います。

また、イミノクタジンアルベシル酸塩の評価書、第一部農薬評価書になりますが、そちらの1-12ページをお願いいたします。

中島先生から、この代謝試験がラットで用いられたものであることを表題で明示したほうがよろしいというコメントをいただきました。今日、御審議いただく剤の中にもそのようにしている剤もありまして、そのような観点からの御指摘かと思っておりますし、今後検討させていただきたいと思うのですが、この剤についてはラットでしか試験がやっていないこと、ガイドラインでも通常はラットを用いるとされていることもあること、本文中にSDラットを用いたことを明記していることもありますので、この剤についてはこのままの記載とさせていただけないかと思っておりますので、御確認ください。

また、1-23ページをお願いいたします。植物体内運命試験の代謝経路のところ、19行目に「代謝物Iの生成」とございます。

これにつきまして與語先生から、りんごの代謝物であるFとHに関しては、代謝物Iの前の段階でしようけれども、代謝物Gは異なる代謝経路ですかと御質問をいただきました。示されている代謝経路ですと、イミノクタジン炭素鎖の酸化によって代謝物FからI、ヒドロキシル化によって代謝物Gが生成するとされておりまして、異なる経路で生成されると考えられます。御確認いただければと思います。

さらに、1-39ページをお願いします。2世代繁殖試験でございます。

代田先生から御意見をいただいております。まず、ボックスの中の①の御意見ですが、表の39の親動物の雌の所見ですが、黄体消失について、出産しているのに黄体が認められないということでしょうか。正常な動物では離乳すると性周期を回帰し始めるので、黄体が観察されます。詳細がわかるようでしたらお教えくださいというコメントです。

これについては、黄体の消失は16分の2で認められておりまして、これらの動物で妊娠は認められないという結果となっております。御確認ください。

また、コメントの②でございますが、先ほども御説明しましたが「交尾成立所要日の軽度遅延」でいかがかと思うのですけれども、御確認をお願いいたします。

コメントは以上になります。

すみません。今は第一部でした。第二部をお願いいたします。

イミノクタジン酢酸塩に関するコメントでございます。

まず、2-18ページをお願いいたします。16行目からの*In vitro*の試験、何の細胞を使ったかわかりにくいこともありまして、ラットと追記いたしました。

また、植物体内運命試験、水稻ですけれども、29行目のテンタカクという品種ですが、こちらは平仮名が正しいということで、2-19ページに御解説をいただいているところです。

2-20ページのイヌリンゴの試験、表9でございますが、シンプラスト系という記載について、脚注のところで「原形質連絡を通じてひとつながりになった原形質のまとまりのこと」と説明させていただいているのですが、次のページに與語先生から、処理部位以外に移行したものをこのように表現するのでしょうかと御質問いただいているところです。もし、よりよい表現があるようでしたら御紹介いただければと思います。

2-22ページをお願いいたします。

13行目からの光分解試験、こちらは分解物M5、こちらは光によって生じる系なのですが、こちらが本当に光分解によるものであるかを確認する目的で実施された試験です。こちらについて與語先生から、どの植物で検出された代謝物でしょうかという御質問をいただきまして、2.(3)イヌリンゴ②のところで認められている代謝物です。

18行目からも、少し説明が記載されているところでございます。御確認いただければと思います。

さらに、2-42ページをお願いいたします。

10行目からの参考資料ではございますが、2世代繁殖試験です。追加実施された試験でございますが、19行目ぐらいから読みますが、2世代の200 ppm投与群の雄を繁殖期終了

後に未処置の雌と交配して、優性致死突然変異誘発性が検討されたものでございますが、この「繁殖期」終了後というところの記載について、43ページにコメントいただいておりますが、代田先生から「交配期間」としてはいかがでしょうかというコメントです。また、代田先生のコメントの②ですけれども、2-43ページの1行目に黄体数減少という記載がありますが、未処置雌動物の黄体数減少は偶発的な変化と考えられますというコメントです。着床率の減少が認められているようでしたら、そちらを記載したほうがよいというもので、その下の【事務局より】にありますとおり、所見については以下のような内容になっておりまして、着床率については算出されていないという状況でございます。扱いについて御検討いただければと思います。

また、代田先生のコメントの③ですけれども、5行目のところの記載です。「授精能の阻害は、雄の精子肉芽腫に起因する精液減少によるものと考えられた」というところに関連いたしまして、14. その他の試験（1）のところ、精子肉芽腫の発生機序についての検討がなされているのですけれども、そちらを読むと精子肉芽腫と精液減少は、ともに精管の収縮低下による影響とも考えられますが、議論はありましたでしょうかということで、そちらの精子肉芽腫については、精管の収縮低下による影響という結果が出されておりました、さらにそれによって精液減少もあったのではないかとということで、このような記載をしていただいたものでございます。御確認いただければと思います。

コメントについては、以上になります。よろしく願いいたします。

○西川座長

2つの塩違いのイミノクタジンについて、それぞれ評価しそれを総合評価していただいたところ、見ていく順番としては、まず、それぞれの剤についていただいたコメントを中心に見ていき、最後に総合評価を見ていきたいと思っております。

まず、資料1の①です。イミノクタジンアルベシル酸塩についての評価書ですが、最初が1-12です。中島先生から、動物体内運命試験について、ラットと明示しなくてよいかという御意見でしたが、事務局から説明がありましたように、このような試験はおおむねラットで実施されているということがありまして、これまであえて記載してこなかった経緯があるのですが、中島先生、御意見はございますか。

○中島専門委員

ほかの剤でもラットしかないときもラットと書いてあったので、あったほうが親切かなと思ったのですけれども、わかりますのでこのままで結構です。

○西川座長

なるほど、ラットと記載のあった評価書もあったようです。ありがとうございました。扱いについては事務局にお任せしたいと思っております。

次が1-23ページの19行目です。與語先生から、代謝物Gは異なる経路で生成されるのでしょうかということでしたが、事務局からは、一応異なる経路で生成されると考えられるということでしたが、與語先生、何か追加はございますか。

○與語専門委員

前のページのところに、要は一緒になって書いてあったのでどうかなと思って、今、抄録を調べたら事務局の説明のとおりでしたので、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1-39の表39です。これは2世代繁殖試験、ラットの試験で認められた毒性所見について、代田先生から2点コメントが出ております。1つ目は、黄体消失について、出産しているのに黄体が認められないということに関することですが、事務局の説明では、消失している個体は妊娠がなかったということですので、これはよろしいでしょうか。

○代田専門委員

わかりました。

○西川座長

それからもう一点は「交尾成立所要日数の軽度遅延」というところを、事務局では「交尾成立所要日の軽度遅延」とするのはどうかという提案があったのですが、代田先生、いかがでしょうか。

○代田専門委員

よろしいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

では、日数の「数」を削除ということにしたいと思います。

アルベシル酸塩については、以上がいただいたコメントの全てかと思いますが、全体を通して何かございましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、次に酢酸塩について見ていきたいと思います。

まず、2-18ページです。これも中島先生から、*in vitro*の代謝試験について、ラットで実施されたことを明記してはどうかということで、事務局としてはこれを追記するということですね。

○横山課長補佐

はい。

○西川座長

ので、ここについては、ラットであることを明記したということです。中島先生、ありがとうございました。

同じページの植物体内運命試験、水稻について、水稻の品種が片仮名表記ではなくて平仮名表記であるということで、與語先生から御指摘いただきまして、その旨の修正がなされていると思います。與語先生、ありがとうございました。

次が2-21ページです。ここに與語先生からのコメントを示すボックスがあるのですが、それは実は前の2-20ページの表9について、二重下線が引いてある「シンプラスト系」が

わかりづらいということで、事務局から「原形質経路を通じてひとつながりになった原形質のまとまり」として、このように記載してあるということですが、與語先生、何かほかにより用語があればお願いいたします。

○與語専門委員

御存知かもしれませんが、体内の物質移動は、今、先生から説明があったシンプラストという中を通るのと、外側のアポプラストという移行が2つあるのですけれども、このものの抄録を見ると、何をみているかということ、要は処理を全体にした後、新葉が展開してくるのです。新しい葉っぱが生えてきてそこに移行するのをいっているということであって、シンプラストとかアポプラストのところは調べていないことが明確なのです。例えば、新展開葉への移行試験と変わらないですけれども、そのまま抄録の方法に書いてあることを書けばいいのかなと思いました。

○西川座長

できれば、今、與語先生がおっしゃった言葉に直していただきたいと思います。ありがとうございました。

次が、2-22ページの一番下のボックスに、2-22ページの14行目にある二重下線の部分ですが、これはどの植物で検出されたのでしょうかというコメントでしたが、事務局では、これは2-20ページ、イヌリンゴに関する試験の一つであるので、イヌリンゴであるということでしたが、與語先生、いかがでしょうか。

○與語専門委員

評価書を見ていると、2-21の19行目から20行目に「代謝/分解物Kと推定される」とそこに既に書いてあり、2-22の24行目あたりにも書いてあるというので、非常に文章的にわかりづらいなと思ったので、何か工夫ができないかなと思って聞いてみたのですけれども、別に間違いではないのでこのままでいくか、そうでなければ、この代謝/分解物Kと推定されるのはこの光分解試験をやったことであれば、2-21の「代謝/分解物Kと推定される」というのを、例えば、わからないですけれども、そこを削除してしまうのもありかなと思ったりもしたのです。

○横山課長補佐

その部分に[2.(3)③]によると書いていますので、それでお許しいただけないかと思っていたのですけれども。

○與語専門委員

わかりました。では、このままで結構です。

○西川座長

よろしいでしょうか。

○與語専門委員

はい。

○西川座長

では、そのままにしたいと思います。ありがとうございます。

次が2-43です。これは前のページからのラットの2世代繁殖試験にかかわることです。43ページのボックスに代田先生から、3点のコメントが出ておりまして、一つ一ついきたいと思います。

まず、2-42ページの20行目にある「繁殖期」終了というところです。これは季節性の繁殖と混同されないように「交配期間」としてはどうかということですが、確かにそのほうがわかりやすいのかなと思うのですが、納屋先生、いかがですか。

○納屋座長代理

御指摘のとおりです。季節性の繁殖と誤解されるおそれがありますので、御指摘のとおり「交配期間」のほうが適切だろうと思います。ただ、言いわけをさせてください。

参考資料になっているこの試験は、2用量で行われた試験だったので、これはたしか2010年ごろに評価を最初にしたのですが、そのときに3用量でないからだめだよということを申し上げて、これは(1)のほうですね、3用量の試験をやり直していただいたのです。ここは2用量だったので参考資料に落としたので、真剣に予後まで見ていなかったというのが正直な言いわけでございます。お許してください。

○西川座長

ありがとうございました。

より正確な記載ということで「交配期間」ということに直したいと思います。

それから、2つ目が43ページの1行目に記載のある、黄体数の減少ですが、これは未処置の雌動物においては偶発的な変化であろうと考えられるので、これは削除したほうがよいという御意見かと思うのですが、代田先生、追加はございますか。

○代田専門委員

排卵数が黄体数に反映されますので、何もしていない動物であれば、多分偶発的にそうになっているのかなと思いました。

○西川座長

ということで、1行目の「黄体数」は削除ということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それから、3点目が雄の精子肉芽腫についてのことですが、その発生が精細管の収縮低下による影響とも考えられるが、議論がありましたかということですが、詳しく事務局から説明していただきましたように、その点についてはしっかり議論がなされたということです。

代田先生、よろしいでしょうか。

○代田専門委員

ここでちょっと気になったのは、実は後からやっていただいた試験では、精子肉芽腫という所見が出てこなかったり、今のメカニズムを考えたときに、表39のところで「精巣上体の精子数増加」と、増加が影響としてとられているのですけれども、恐らく鬱滞したのかなと。だからこういうことになっているのだらうと。肉芽腫との関係はどうなっているのかなと思って、御議論について伺った次第です。

○西川座長

議論がなされていたということで、御了承いただけたと思いますけれども、よろしいですね。

○代田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございました。

あとは2-52ページです。これは食品健康影響評価ですが、33行目に與語先生から、代謝/分解物Kについてラットで認められないがということをはっきり書いたほうがよいということで、一応そのような修正になっていると思うのですが、與語先生、追加はございますか。

○與語専門委員

事務局の修正どおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

酢酸塩についても一通りコメントをいただいたところを見てきましたが、何か特にそれ以外に気づかれた点があればお願いいたします。

どうぞ。

○代田専門委員

食品健康影響評価のところ、30行目のところに「精子肉芽腫に起因する精液減少」と書いてあるのですが、確かにそういうことが起こっているのですが、今、お話をしましたように、評価の対象になっている試験では精子肉芽腫がとられていないようなのですが、この辺のところはどういう整理をしたらよろしいでしょうか。

○西川座長

部会座長は納屋先生でしたか。

○納屋座長代理

2010年は三枝先生。よく覚えていないのですが、私かな、私が座長でしたか。ほかのラットの反復投与毒性試験あたりとの総合的な判断だったと思います。あやふやな記憶でありますけれども、そういうことで、もう一つの3の剤と比べて基本的に同じことが

起こっていると判断をした記憶がございます。

○西川座長

代田先生、よろしいでしょうか。

○代田専門委員

よろしいかと聞かれても、御判断がそういうことで、参考資料としたものではこういった所見がとられ、その後に群数を増やしてなされた試験では、精子肉芽腫という名称、ここに書かれているものが同等なものなのか類似したものなのかというのものもあるかと思うのですけれども、その辺のところがわかれば、食品健康影響評価に書かれているものが参考資料のものを引いているのではなく、こちらのほうになっているのだという整合性はとれるかなと思います。

○西川座長

このあたりは、以前の部会から日にちがたっていることもありますし、メカニズムについて十分議論していただいたことはよくわかりますので、部会の意見を尊重するという形で対応したいと思います。ありがとうございました。

総合評価に移りたいと思いますが、総合評価については余り御意見をいただいておりますが、xiiページの18行目、これは先ほど與語先生から御指摘いただいた、代謝/分解物Ⅹについてラットで認められないというところをはっきり記載したということです。

それから、xivページの表1について、一つは、これも既に議論が終わっているところですが、これは「交尾成立所要日の軽度遅延」等に修正したいと思います。ありがとうございます。

それから、もう一つ、酢酸塩について2世代繁殖試験のところ、上皮細胞の変性とか再生なので、これは恐らく精細管の誤りかなと思って、確認のためにコメントを出したのですが、事務局が確認したところ、“vas deferens”、精管、輸精管であることが確認できたので、ここはそのままにしたいと思います。ありがとうございました。

そのほかに何かございましたら、お願いいたします。よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、イミノクタジンの一日摂取許容量（ADI）につきましては、イミノクタジンアルベシル酸塩を用いたイヌの慢性毒性試験における無毒性量のイミノクタジン換算値0.239 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0023 mg/kg体重/日、急性参照用量（ARfD）につきましては、イミノクタジン塩酸塩を用いたウサギの発生毒性試験における無毒性量のイミノクタジン換算値5.31 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.053 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。

（「はい」と声あり）

○西川座長

以後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

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

よろしくお願いいたします。

続きまして、農薬カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

農薬評価書カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップという資料2をお願いいたします。

おめぐりいただいて、iiページの1行目から記載がございます。ネライストキシンをリード化合物とする殺虫剤のカルタップ、チオシクラムシュウ酸塩とベンスルタップについて、いずれもネライストキシンを經由して代謝/分解されると考えられているものでございまして、これらは別の農薬として使われているもので、先ほどのイミノクタジンは塩違いだったのですけれども、こちらについては構造が全然違うものでして、ネライストキシンを活性本体とするようなものであるということで、厚生労働省から評価の依頼を受けた際に、まとめて評価できるかどうかも含めて評価してほしいという依頼のあったものでございます。

これらにつきましては、独立してそれぞれデータパッケージがございまして、まずは、個別に評価をしていただきました。その上で、動物及び植物体内運命試験の結果、いずれの化合物も主にネライストキシンを經由して代謝されると考えられること、動物で認められる主要代謝物が同様であることから、総合評価について検討していただいたものでございます。

資料といたしましては、こちらの総合評価の資料のほか、第一部としてカルタップの農薬評価書案、第二部としてチオシクラム農薬評価書案、第三部ベンスルタップということでおまとめいただいたものでございます。

まずは、各剤の内容について御確認いただければと思います。

まず、第一部のカルタップの評価書案をお願いいたします。

1-3ページをお願いいたします。まず、経緯でございますが、暫定基準の見直しと適用拡大に関連いたしまして、2018年10月に厚生労働省から、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。また、2018年11月には、適用拡大で追加で資料受理しているものでございます。また、2018年12月、飼料中の残留基準値設定に関する評価依頼が農林水産大臣からされているものでございます。

1-6ページをお願いいたします。構造につきましては26行目のとおりでございます。先ほども御説明したとおり、ネライストキシンをリード化合物とする殺虫剤で、昆虫の中樞

神経シナプス後膜に存在するアセチルコリン受容体に結合して、アセチルコリンの刺激伝達作用を阻害することで効果を示すと考えられているものでございます。

試験結果の概要になりますが、1-31ページ、食品健康影響評価の記載に基づき説明させていただきます。

まず、動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率については90.2%と算出されて吸収率のよいものでございました。排泄は速やかで、投与後24時間で約90%TARが尿中に排泄されております。主に尿中に排泄されるというものです。尿中の主要代謝物としましては、E、F、M等が認められております。糞中ではA、D、E、F、組織中ではE、Fなどが認められておまして、代謝物Aというのがネライストキシンというもののなのですけれども、E、F、Mですとか、L、N、Oなどは、その代謝物A、ネライストキシンからさらに代謝/分解されたものでございます。

また、植物体内運命試験の結果は、10%TRRを超える代謝物としましては、AですとかQが認められております。

残留試験の結果が、カルタップ塩酸塩、代謝物Aの含量の最大残留値が茶の14.2mg/kgという結果でございます。

また、畜産物残留試験の結果もでございます。

21行目に主な毒性の所見、毒性影響についての記載がございますが、主に体重増加抑制ですとか、振戦等の神経系に認められております。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったものでございます。

暴露評価対象物質に関しまして、24行目から記載がございますが、植物体内運命試験で代謝物AとQが可食部で10%TRRを超えて認められております。作物残留試験では、代謝物Aに変換される代謝物を一括して分析しておまして、代謝物Qも含まれると考えられましたので、農産物中の暴露評価対象物質についてカルタップ塩酸塩、カルタップ及び代謝物A、これはアルカリ条件下で加水分解、酸化することでAに変換される代謝物を含むと設定いただいたものでございます。

このもののADIと急性参照用量につきましては、1-32ページにございますが、ADIがサル2年間の慢性毒性試験の無毒性量3.0 mg/kg体重/日を100で除した0.03 mg/kg体重/日、急性参照用量が急性神経毒性試験が実施されておまして、こちらと一般薬理試験の無毒性量10 mg/kg体重/日を100で除した0.1 mg/kg体重と設定いただいているものでございます。

続きまして、第二部のチオシクロラムをお願いできればと思います。経緯は2-3ページになりますが、暫定基準の見直しに係る評価依頼ということで、厚生労働省から依頼されているものでございます。

構造につきましては、2-6ページの24行目を御覧いただければと思います。

主な試験結果につきましては、2-31ページをお願いいたします。14行目から、ラットを用いた動物体内運命試験の記載がございますが、吸収率は86.4%と算出されております。

ほとんどが尿中に排泄されておりまして、投与後72時間で87.9%TAR以上が排泄されるものでございます。尿中の主な成分は代謝物F、ほかにA、D、E、H、いずれも代謝物Aからさらに代謝されたものが認められております。

植物体内運命試験の結果、主な成分として代謝物J、Kが10%TRRを超えて認められております。

作物残留試験の結果としましては、チオシクロムシュウ酸水素塩と代謝物Aの含量ですが、お茶における11.2 mg/kgという結果です。

主な毒性については、先ほどの剤と同様で体重増加抑制、痙攣等神経系に認められております。

発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったという評価をいただいております。こちらの森田先生のコメントについては、この後、御説明させていただきます。

暴露評価対象物質については、28行目からありますとおり、JとKが10%TRRを超えて認められておりますが、残留量が低かったことなどを考慮していただきまして、農産物中の暴露評価対象物質をチオシクロムシュウ酸水素塩、チオシクロム及び代謝物Aと設定いただいております。

2-32ページにございますとおり、ADIについては、イヌの2年間の慢性毒性試験の無毒性量2.11 mg/kg体重/日を100で除した0.021 mg/kg体重/日、急性参照用量につきましては、ウサギの発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日を100で除した0.1 mg/kg体重と設定いただいております。急性参照用量のエンドポイントとしては、体重減少とされております。

この資料の2-28ページにお戻りください。遺伝毒性試験に関しまして、森田先生からコメントいただいております。

コメントは2-29ページにございます。こちらの表25を御覧いただきますと、復帰突然変異試験が3本ございまして、新しいものから3本記載されておりますが、真ん中の試験で弱い陽性、WP2hcr株で弱い陽性の結果が認められております。これに関しまして、2-28ページの30行目から34行目ぐらいまでの記載ですけれども、もともとの記載が32行目にありますとおり「同じ処理濃度で実施されたほかの復帰突然変異試験では陰性であった」ということで、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御結論いただいたものでございますが、森田先生のコメントでは、ほかの試験でなかったからというよりは、同系列の株、uvrA株を用いて試験をやったところ、陽性の結果が出ていなくて再現性がなかったということをきちんと明記したほうがいいのではないかとということで、30行目から31行目の修正の文章をいただいているところでございます。

また、Ames試験の中で、こちらを問題ないと、陰性と判断するのであれば、最後の33行目から34行目の「生体において問題となる遺伝毒性はない」という記載よりは、全て陰性なので遺伝毒性はないというような記載ぶりでのよいのではないかとコメントをいただいているところでございます。記載ぶりについて御確認いただければと思います。

続きまして、第三部のベンスルタップの評価書（案）をお願いいたします。

経緯については3-3ページでございますが、暫定基準の見直しに関する評価依頼が厚生労働大臣からされたものと、飼料中の残留基準値設定に関する評価依頼もされているものでございます。

3-6ページの26行目にありますとおりの構造式でございます。

コメントを先に御紹介します。

3-10ページの18行目の表3ですが、まず、永田先生からですが、単位が%TRRではなくて%TARではないでしょうかということ。あと、こちらの尿中代謝物についての記載ですけれども、糞中の代謝物は測定されていないのでしょうかという御質問で、単位については間違いないことを確認しました。また、糞中代謝物については、出された資料には記載がございませんでした。

3-31ページをお願いいたします。

まず、4行目から、ラットの動物体内運命試験の結果ですけれども、吸収率はやはりよくて86.5%と算出されております。主に尿中に排泄されております。排泄も速やかです。主な代謝物としてやはりE、Fが認められております。植物体内運命試験では、10%TRRを超える代謝物として、小麦のわらでXが認められております。

12行目から、作残の結果ですけれども、ベンスルタップと代謝物Aの含量で、稲わらの12.4 mg/kgが最大残留値、可食部では玄米で0.02 mg/kgという結果です。

ベンスルタップ投与による影響は、主に体重増加抑制と振戦等の神経系に認められております。血液貧血ですとか、肝臓重量増加ですとか、小葉中心性肝細胞肥大が主な所見として認められております。

繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

また、18行目からありますとおり、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験で、雄で精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められておりますが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考えがたく、評価に当たり閾値を設定することは可能とおまとめいただきました。

植物体内運命試験について、小麦のわらで代謝物Xが10%TRRを超えていますが、家畜の飼料で使う部分でのみ認められ、極性が高いと考えられることから、暴露評価対象物質をベンスルタップと共通して認められる代謝物Aと設定いただいております。

ADIと急性参照用量ですが、まず、ADIがラットの2世代繁殖試験の無毒性量2.52 mg/kg体重/日を100で除した0.025 mg/kg体重/日、急性参照用量は、マウスの一般薬理試験の最大無作用量30 mg/kg体重を100で除した0.3 mg/kg体重とおまとめいただきました。

一般薬理試験のLOAEL所見になりますが、こちらは最大無作用量が30ですが、エンドポイントとなる所見は振戦等が認められておりました。

総合評価の冊子です。カルタップ、チオシクラム及びベンスルタップ、資料2と記載のある冊子にお戻りいただければと思います。

iiページの16行目から各剤の要約が記載されております。

またivページには、ネライストキシンの毒性に関する内容、急性経口毒性試験の結果、比較的毒性が強いものでございます。こちらと遺伝毒性の結果についておまとめいただいております。

結果はvページの表2のとおりでございますが、細菌を用いたDNA修復試験、Ames試験で陽性の結果が得られておりますが、DNA修復試験では高用量で認められた非特異的な反応、復帰突然変異試験では再現性が見られなかったということで、ネライストキシンスルフェート塩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とおまとめいただきました。

vページの8行目、総合評価になります。

これらの3剤ですけれども、いずれも動物体内においてネライストキシンを經由して代謝/分解されることが確認されました。また、毒性所見における各剤の投与による主な影響についても同様であり、動物における毒性発現は主に共通代謝物によるものと推察されました。そこで、各剤を用いた毒性試験等の結果に基づいて各剤のADI及びARfDの設定を行い、これらの評価結果を検討して、総合評価を行ってグループADI、ARfDを設定していただいたものでございます。

また、17行目からございますが、カルタップ塩酸塩では、発生毒性試験の投与期間、チオシクロアミンシュウ酸水素塩では、慢性毒性/発がん性の併合試験と3世代繁殖試験の用量設定について、ガイドラインを充足していない部分がございます。ですが、それぞれの剤、それぞれの得られた試験の範囲内で、まず、御評価いただきまして、それぞれについて判断は下していただいたのですが、その上でということになりますけれども、3剤を見比べたときに、3剤の結果で、いずれの剤でも繁殖能に対する影響ですとか、催奇形性、遺伝毒性が認められなかったこと、発がん性についてはカルタップ塩酸塩においては認められず、ベンスルタップにおいては、雄で精巣間細胞腫の発生頻度増加が認められましたが、閾値の設定は可能と考えられているようなことも勘案して、評価は可能だと御判断いただきました。

viページの5行目からは、ADIの設定についての記載でございます。こちらは各剤の無毒性量のカルタップ塩酸塩換算値のうち、最小値を採用していただきまして、ベンスルタップの1.60 mg/kg体重/日を100で除した0.016 mg/kg体重/日をADIと設定いただきました。

また、16行目からは、急性参照用量についての記載がございますが、やはりこれもカルタップ塩酸塩換算値のうち最小値、こちらは10 mg/kg体重/日を100で除した値0.1 mg/kg体重を根拠にARfDを設定していただいたものでございます。

暴露評価対象物質につきましては、29行目からありますとおり、それぞれの剤、カルタップ塩酸塩、チオシクロアミンシュウ酸水素塩、ベンスルタップと、それぞれカルタップとチオシクロアミンも含めまして、そのほかに代謝物A、アルカリ条件下で加水分解、酸化されることによりAに変換される代謝物も含めまして、農産物中の暴露評価対象物質と御判断いただいたものでございます。

説明については以上でございます。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、これにつきましてもそれぞれの3剤について、個別に見た後で総合評価に移りたいと思います。

まず、最初のカルタップですが、どうも事前にコメントをいただいている様子がないようです。時間の関係で、特に問題がなければその次の剤に進みたいと思いますが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○赤池専門委員

1点だけ用語の問題で、マイナーな点で恐縮ですけれども、1・6ページ、最初のところでは、開発の経緯で32行目に「アセチルコリンの刺激伝達作用を阻害」と書いてありますけれども、ほかの剤は遮断となっていますし、神経伝達は遮断と表現するのが一般的なもので、ここも「遮断」に変更したらいかがでしょうか。

○西川座長

ありがとうございます。

1・6ページの32行目を「刺激伝達作用を遮断する」ということに修正したいと思います。ありがとうございました。

それでは、ほかになれば次の剤、チオシクロムに移りたいと思います。この剤については、コメントを1ついただいております。それが2・29ページです。森田先生からのコメントで、要はその前のページ、2・28ページにおいて、30行目から32行目、復帰突然変異試験が3つ実施されていますが、そのうちの1つで弱い陽性という結果が得られておまして、それについて同じ菌株を用いて陰性という結果もあるところ、その31行目に「再現性は示されなかった」という修正案をいただいております。

まず、森田先生はお休みですので、部会座長の本間先生にご意見をお願いいたします。

○本間専門委員

これは第四部会で議論した点です。森田先生が言うように、本剤のAmes試験の結果が再現性のないというようであれば、この書きぶりでもいいのですが、実はこの剤、チオシクロム、ベンスルタップ、そして最初のカルタップ、この3剤とも大腸菌の株においては全て、あと最後のネライストキシシン、この4剤に関しては全て、大腸菌においては陽性もしくは陽性傾向を示しています。

Ames試験の陽性の判定は、対照群の2倍を超えるものを陽性としていて、そのときに陽性になったものがたまたまこの陽性です。我々としてはこれに対しては、陽性反応は再現性があると考えています。最後の総合評価でも言いましたように、ただ、この陽性反応は非常に高濃度で起きていて、生体にとっては特に問題ないという形で最後の評価書に織り込んでおります。実はこれについて森田さんとは既に議論済みで、森田さんも了承して

いますので、前の原文どおりにして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

そうしますと、2-28ページは、修正をもとに戻して原案どおりということになるかと思
います。それに関連して、同じページの33行目から34行目の「生体において問題となる」
は残すということになるのでしょうか。

○本間専門委員

はい。

○西川座長

そうすると、全てもとのままに戻すということになるかと思えます。この点について何
か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。

それでは、次に3つ目の剤、ベンスルタップについてです。

まず、3-10ページに、本日御欠席の永田先生から、よくあるコメントですけれども、表
3について%TRRではなくて%TARではないかということ。それから、糞中代謝産物は測
定されていないのかという御質問が出ておりましたが、事務局から説明がありましたよう
に、これは%TRRで間違いないということです。それから、糞中の代謝物については、抄
録及び報告書に記載がなかったということで、これは御了承していただくしかないかと思
います。コメントはこれ1つですね。

あと各3剤について、特に何か御指摘いただけたらお願いいたします。

ないようですので、次に総合評価に移りたいのですが、まず、この3剤を総合評価して
よいかどうかについて、御意見をお願いしたいと思います。これも部会で十分議論した上
で、毒性のプロファイルがよく似ているとか、そのもととなる物質がネライストキシンで
経路で発生するという、そういうことから総合評価が可能ということで、グループADIを
設定したのですが、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

その中で、総合評価のところでもいただいたコメントは、先ほどのiiiページ17行目の遺伝
毒性にかかわることで「生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった」というと
ころの「生体において問題となる」は削除してはどうかという、森田先生のコメントが出
ていたのですが、これは残すということになりましたので、この部分においても残すこと
にしたいと思います。

以上で、この3剤についての総合評価は終了することになりますが、よろしいでしょ
うか。

どうぞ。

○納屋座長代理

今のものがvページの総合評価のところにも、同じように「生体において問題となる」というところがありますけれども、それはそのまま残していただくということですか。

○横山課長補佐

はい。関連の部分は全て確認して残します。ありがとうございます。

○西川座長

関連部分は全てそのようにお願いしたいと思います。

それでは、特にないようですので、本日の審議を踏まえまして、カルタップ塩酸塩、チオシクロムシュウ酸水素塩及びベンスルタップについては、グループADI及びグループARfDを設定することとし、ADIにつきましては、ベンスルタップを用いたラットの2世代繁殖試験における無毒性量のカルタップ塩酸塩換算値1.60 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.016 mg/kg体重/日、ARfDにつきましては、カルタップ塩酸塩を用いたラットの急性神経毒性試験及びマウスの一般薬理試験並びにチオシクロムシュウ酸水素塩を用いたウサギの発生毒性試験における無毒性量のカルタップ塩酸塩換算値10 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.1 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。

(「はい」と声あり)

○西川座長

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

よろしくお願いいたします。

続きまして、農薬フロルピラウキシフェンベンジルの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料3をお願いいたします。フロルピラウキシフェンベンジルでございます。

3ページをお願いいたします。経緯でございますが、新規の農薬登録申請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。

6ページをお願いいたします。このものの構造は28行目にあるとおりのものでございます。

7ページに記載がございますが、アリルピコリン酸系の除草剤です。植物ホルモンであ

るオーキシシンに類似した作用を示すことで、正常な植物ホルモン作用を攪乱し生育を妨げることにより雑草を枯死させると考えられているものでございます。

8ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございます。血中濃度推移については、表1のとおりでございます。

9ページに吸収率がございますが、やはり吸収率は低くて、低用量投与群で少なくとも36.4%から39.6%、高用量ですと8.26%から8.81%と算出されております。

分布につきましては、膀胱、血漿、腎臓で比較的高く認められております。

代謝ですけれども、10ページの19行目から記載がございまして、おめくりいただいて表4のとおり、主な代謝物としてAですとかB、D、N、Cなどが認められております。

排泄は主に糞中に排泄されております。

12ページにヤギの試験。

次のページからニワトリの試験がございまして、可食部で10%TRRを超える代謝物として、A、B、Lが認められております。

14ページの11行目から、植物体内運命試験、水稻の試験がございまして、10%TRRを超える代謝物として、A、Bの抱合体も含むもの、Hの抱合体を含むものが認められております。與語先生からコメントいただいております。14ページの35行目からの網かけのところの記載ですけれども「代謝物の分析は行われなかった」という記載があるにもかかわらず、次のページの表を見ますと、代謝物の分析がやっておりますのでどういふことですかというコメントです。このパラは、穀粒についての記載をしているつもりだったのですが、わかりにくかったということですので、35行目から36行目にかけて「穀粒の」という補足の追記をしております。御確認ください。

19ページをお願いいたします。好氣的湛水土壤中運命試験、6行目から7行目に「暗条件下」という試験条件を追記しております。與語先生、ありがとうございました。

続きまして、26ページの4行目、作物残留試験でございますが、フロルピラウキシフェンベンジル、代謝物A、Bの最大残留値は、それぞれ水稻（稲わら）の2.81、0.227、0.131 mg/kgでした。可食部では、いずれの分析対象化合物においても定量限界未満という結果になってございます。

畜産物残留試験についても実施がございまして。

27ページの3行目から、推定摂取量の記載がございまして、いずれの分析対象化合物においても定量限界未満ということで、算出がなされておられません。

続いて、27ページに急性毒性試験の結果がございまして、いずれも経口、経皮ともLD₅₀が5,000超、吸入も毒性の弱いものになっております。

この剤の反復毒性の結果が28ページからございまして、主な毒性としましては、軽度の体重増加抑制が認められております。

28ページの5行目から、反復投与試験における血中及び尿中濃度についてという記載がございまして、全体にわたって反復投与の試験で、親化合物と代謝物Aの血中濃度と尿中

濃度が測定されておりまして、それぞれの結果はそれぞれの試験のところにありますけれども、共通して認められた内容について、このようなまとめの文章を作成いただきました。

この記載にございますとおり、高用量になりますと、投与量と親化合物、代謝物Aの血中濃度に線形性がないということで、濃度を上げて暴露量が上がっていかないという特徴が確認されております。

29ページをお願いいたします。90日の試験の中で、血中の抗SRBC IgM濃度が測定されているのですが、この記載で毒性影響としていたのですが、毒性とまでは記載しなくてよいだろうということで、西川先生から修正いただいております。

29ページのこの試験ですけれども、90日の試験と神経毒性併合で試験が実施されておまして、亜急性神経毒性試験が認められなかったということと、試験が実施された条件下では免疫毒性もないとおまとめいただいております。

31ページの8行目からの亜急性経皮毒性試験の13行目から14行目に、被験物質を適用した部位ですけれども、過形成ですとか角化亢進が認められまして、炎症ですとか変性、壊死を伴っていなかったもので、局所的な処理に関連した変化と記載されております。これについて西川先生から、暴露もしくは刺激ですかとコメントいただいております。もう一度原文を確認したのですが、刺激ということよりは、貼ったり剥がしたりということも含めた、そういった適用に関することかと思っておりますので、強いて修正すれば「暴露」とかそういった記載になるかと思うのですが、確認をお願いいたします。

32ページの12行目からは長期の試験です。

34ページ、ラットの併合試験、マウスの発がん性試験とも発がん性は認められなかったという結果です。

37ページの11行目、2世代繁殖試験。繁殖能に対する影響は認められておりません。

38ページからの、ラットとウサギの発生毒性試験も、いずれも催奇形性は認められなかったという結果です。これらの発生毒性試験が今回、混餌投与で実施されておまして、40ページの4行目からのとおり、このことに関して「発生毒性試験のまとめ」というふうにおまとめいただきました。本剤では毒性が弱いということもありまして、限度試験として実施されていることもありまして、そこも含めておまとめいただいております。血中濃度の測定の結果がございまして、先ほど線形にならないとおまとめいただいている内容もございましたが、これ以上の用量を投与しても被験物質の体内暴露量は大きく変化しないと考えられたということで、催奇形性の評価は可能と御判断いただいたものでございます。

また、40ページの14行目から遺伝毒性試験ですが、全て陰性で遺伝毒性はないと考えられたとおまとめいただきました。

42ページに食品健康影響評価がございまして。

暴露評価対象物質に関しましては、28行目から記載がございまして。代謝物A、B、H、Lが10%TRRを超えて認められておりますが、残留量等を考慮していただきまして、農産物、

畜産物中の暴露評価対象物質をフロロピラウキシフェンベンジルと代謝物AとBと設定していただいております。このことについて與語先生から、AとBとさらにHも植物での残留量自体は同程度にもかかわらず、Hを暴露評価対象物質にしなかった違いは何ですかという御質問です。

清家先生から、家畜の飼料として供される部位から代謝物が相当量検出される場合に該当すると、AとBについては判断されたので、含めることとしたという御解説いただきました。

また、Hについては、42ページの33行目以降にもありますとおり、極性が高いこともありまして、家畜の飼料で認められていて極性が高いので、家畜自体の残留もそんなに懸念がないのではないかという御議論もいただいたところでございます。

43ページにADIの設定と急性参照用量に関する記載がございます。

ADIに関しましては、45ページ、46ページの表42を御覧いただくとわかりやすいかと思うのですが、マウスの90日の試験で体重増加抑制、摂餌量減少が認められておりますが、それ以外では、それぞれの試験の最高用量でも毒性試験が認められておりません。最高用量を見てまいりますと、イヌの長期の試験の240 mg/kg体重/日が一番小さな値であります。まず、イヌに関して見ますと、90日の試験でより高用量まで試験が実施されております。

先ほどのTKと尿中の濃度の結果です。各試験がございまして、それらを御覧いただきまして、より用量を上げて毒性が出ないであろう、1年の試験でより用量を上げた場合においても、毒性が出ないであろうと考えられると御議論いただきまして、イヌに対する無毒性量が90日のこちらの値となりました。

また、ラットについても同じような御議論をいただきまして、より短い亜急性毒性試験、こちらの結果、あと発生毒性の結果も見ていただきまして、より短い投与期間のものではございますが、こちらでも考慮した無毒性量が考慮されました。

また、マウスにつきましては、90日の試験で、最高用量で体重とか摂餌量減少に対する影響があったのですけれども、今度は18か月の試験で803 mg/kg体重/日という用量で特に影響が認められていないので、マウスの無毒性量が803と判断されたというものでして、これらの内容が43ページの3行目から記載がされております。

これらを総合的に御判断いただきまして、ADIの設定根拠といたしましては、マウスの発がん性試験の無毒性量803 mg/kg体重/日を100で除した8 mg/kg体重/日と設定いただきました。急性参照用量については、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響が認められないと御判断いただきまして、設定する必要がないと判断いただいたものでございます。

また、1点、評価書の修正がございまして、47ページをお願いいたします。

別紙1でございますが、代謝物DとJの化学名のところが「-」になってしまいまして申しわけございません。DはAのグルクロン酸抱合体、JはAのタウリン抱合体になります。

修正させていただきます。

説明については以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

最初が14ページ、水稻の試験です。35行目から36行目にかけて與語先生から、代謝物がその後で示されているけれども、ここではないと書いてあるのでわかりにくいということでしたが、事務局の修正では35行目に「穀粒の」ということであり、代謝物の分析は行われなかったことを明記したということです。

與語先生、いかがですか。

○與語専門委員

事務局の追記で結構です。

○西川座長

ありがとうございました。

次が19ページ、ここでは6行目から7行目に条件を明記するということで「暗条件下」という文言を追加したということです。與語先生、ありがとうございました。

次が29ページ、その前のページのラットの90日の亜急性毒性／神経毒性併合試験についてですが、これは免疫毒性の一つのパラメータとしてSRBC IgMを測定しているのですが、これ自体で毒性というよりは、単に影響と考えたほうがよいと思いましたので、毒性をカットするというコメントを出したのですが、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

次が31ページ、ラットの経皮毒性試験について、14行目に「局所的な処理に関連した変化と考えられた」というのがちょっとわかりにくかったので、要するに、投与方法が局所的なものだと理解したので、暴露がよりわかりやすいのかなと思ったのですが、事務局で確認していただいたところ、その文書の中にも、確かに反復するエクスポージャーによる変化と書いてあるので、ここは暴露のほうがわかりやすいのかなと思いましたけれども、よろしいですか。もし、反対意見がなければそのように修正したいと思います。

どうぞ。

○赤池専門委員

ここに“mechanical effects”と書いてありますので、要するに、トクホンみみたいなやつで薬をしみ込ませて貼って、それを剥がして貼ってという処置をしたときに、その貼って剥がすという処理そのもので、こういうことが起こったのではないかという表現ではないかと思うのです。暴露にするとちょっと意味が変わるように思います。

○西川座長

しかし処理だけではわかりにくいではないですか。今、先生がおっしゃったようなことを書かないと。

○赤池専門委員

処理よりは処置でいいのではないですかね。

○西川座長

貼付とそれを除く操作を繰り返しているということですので。

○赤池専門委員

いずれにしろそういう表現でいいものがあるとよろしいのですが、いずれにしろ機械的な刺激によるものだと思います。

○吉田（緑）委員

先生方の御意見を足して、機械的処理というのはいかがでしょうか。機械的な処置でもいいのですが。

○西川座長

局所的な機械的処理。

○吉田（緑）委員

塗布によるとか何かそういう。

○赤池専門委員

こうしてはどうなのでしょう。「局所的な」を省いてしまって、処理に関係した機械的变化と考えられると。

○西川座長

多分そのほうがよりわかりやすいと思います。では、そのように修正をしたいと思いません。ありがとうございました。

次が43ページのボックスで、その前のページの記載に関連することですけれども、與語先生から、代謝物AとBを評価対象物質とするのはいいとして、結構残留量が多い、特にHですね。これを含めないのはどうしてかという御質問だったかと思うのですが、清家先生からは、A、Bについて暴露評価対象物質に含めることは、量からいって妥当であるという御意見でしたが、Hについては結局ポイントが家畜の飼料であるとのようでしたが、結果的に與語先生は了解していただいておりますけれども、與語先生、何かございますか。

○與語専門委員

清家先生のこのコメントと、事務局の説明を両方合わせれば納得なので、このままで大丈夫です。

○西川座長

ありがとうございます。

以上でコメントをいただいたところは全て議論が終わったかと思えます。よろしいでしょうか。もしないようでしたら、結論に移りたいと思えます。

本日の審議を踏まえまして、フロルピラウキシフェンベンジルの一日摂取許容量につきましては、マウスを用いた18か月間発がん性試験の無毒性量である803 mg/kg体重/日を安全係数100で除した8 mg/kg 体重/日、急性参照用量につきましては、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfDの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っております。

(「はい」と声あり)

○西川座長

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っております。ありがとうございます。

○西川座長

よろしくをお願いいたします。

それでは、次の議事です。農薬フルチアニルの食品健康影響評価について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料4をお願いいたします。フルチアニル第3版でございます。表紙の下のほうにボックスがありますとおり、今回はADI、ARfD設定済みの剤に関しまして、追加データがあったものでございます。

経緯でございますが、3ページをお願いいたします。下のほうの「－第3版関係－」のところを御覧いただきますと、インポートトレランス設定の要請に関連いたしまして、本年1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。

9ページをお願いいたします。

構造は28行目のとおりで、チアゾリジン環にシアノメチレン基を有する殺菌剤となっております。

11ページをお願いいたします。

こちらの中島先生から、ラットと明示しませんかというコメントをいただいております。今後検討させていただきます。

追加された資料を中心に御説明いたします。

24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、海外の結果でメロン、りんご、おうとう、ぶどうが提出されました。10行目から新たに記載しております。フルチアニルの最大残留値がぶどう（果実）の0.498 mg/kg、代謝物Lはぶどう（果実）ですが、0.054 mg/kgという結果でございます。

25ページをお願いいたします。

急性毒性試験、表18のうち、経口投与と経皮投与は2015年のものです。こちらが提出されております。LD₅₀は5,000超という結果です。

28ページをお願いいたします。

(5)の28日間亜急性吸入毒性試験が追加提出されております。内容については記載のとおりで、肺細葉中心性の炎症等が1 mg/L暴露群の雌雄で認められておりまして、無毒性量は雌雄で0.1 mg/Lと記載しております。

【事務局より】にあります。この剤は経口投与の試験、例えば26ページのラットの90日の亜急性毒性試験、近位尿細管上皮細胞硝子滴沈着が認められておりまして、この試験では免疫染色がされておりまして、 α_{2u} -グロブリンによるものという確認がされております。

28ページの今の吸入の試験にお戻りいただきまして、この試験でも腎尿細管硝子滴沈着が認められました。この試験では免疫染色がされておらず、吸入試験ということもありましたので、事務局案としましては、毒性所見とする案としておりましたが、長野先生から、 α_{2u} -グロブリン沈着に起因した所見としてよいという御意見をいただきまして、9行目から15行目のとおり、雄ラットに特有の病変で、ヒトでは産生されないものであるというような書きぶりで追記をした上で、7行目の腎尿細管硝子滴沈着という記載を削除しております。扱いについて御検討をお願いします。

33ページをお願いいたします。

13行目からのラットの免疫毒性試験が追加されまして、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったと記載いたしました。御確認ください。

35ページ、食品健康影響評価でございます。20行目から、海外の作物残留試験の結果を追記しております。また、26行目に免疫毒性なしということで、こちらも追記しております。

36ページ、長野先生から、今回追加された試験によるADI及びARfDへの影響はないと考えますとコメントいただきました。食品健康影響評価に影響が及ぶかどうかを中心に、御検討をお願いできればと思います。よろしくをお願いします。

○西川座長

ありがとうございました。

最初は、11ページです。これは中島先生からいただいたコメントですが、これは最初の剤と同じですから飛ばさせていただきます。

次が28ページです。ラットの吸入試験において見られた腎尿細管の硝子滴沈着について、長野先生から、この試験そのもので確認したわけではないけれども、他の試験で α_{2u} -グロブリンであることが確認されているので、そのような扱いでよいというコメントが出ておりますが、長野先生、追加で説明をお願いします。

○長野専門委員

雄ラットだけにみられているということ。ほかの試験で α_{2u} -グロブリンであるということを確認されていること。あと同じように、2世代繁殖試験のラットでも同じような所見があつて、これは α_{2u} -グロブリンの検査をしていないけれども、 α_{2u} -グロブリンに起因したものでありますので、この試験についても同様の扱いにするのが妥当と思いました。

○西川座長

これも取り扱いの問題だと思うのですけれども、その試験で確認できていなくても、他の試験で確認されていればよいということでしたっけ。事務局に確認します。

○横山課長補佐

エキスパートジャッジいただいています、この剤でも、2世代繁殖試験、31ページを御覧いただきますと、この試験自体では免染をやっていないのですけれども、ほかの試験でも認められたのでということで、同様の扱いをしております例がございます。

○西川座長

わかりました。

では、この吸入試験だけを特別扱いするのも、また変な話ですので、同様に扱いたいと思います。したがって、ここは長野先生の修正案をそのまま採用することにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

では、そのようにしたいと思います。

あとは特にコメントいただけないものと思いますが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○與語専門委員

細かいところで申しわけないです。

48ページ、最後のほうのところなのですけれども、私が間違っていたら、事務局で確認してほしいのですけれども、私が指摘したのは、48ページの下から2番目のぶどう(果実)とあるのですが、その代謝物Lのところの一番右側の0.075が多分0.0175ですか、0.018になって。

○濱砂課長補佐

すみません。確認して適切に修正したいと思います。申しわけございません。

○西川座長

よろしく願いいたします。

よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、フルチアニルの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249 mg/kg

体重/日を安全係数100で除した2.4 mg/kg体重/日、ARfDにつきましても、以前の結論と同じ単回経口投与等により生じ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。

(「はい」と声あり)

○西川座長

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

よろしくお願いいたします。

それでは、次の議事です。農薬及び動物用医薬品ペルメトリン、農薬ビフェントリン、フロニカミドの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果（案）についてです。

まず、農薬動物用医薬品ペルメトリンについて、事務局より説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

農薬専門調査会等で御審議いただきまして、食品安全委員会に報告した各案件につきましては、1か月間、国民の皆様からの意見・情報の募集を行ってございます。

本日は、先ほど座長から御紹介をいただきました3剤につきまして、寄せられた意見・情報への回答案について御審議をお願いするものでございます。

それでは、まず、資料5-1と5-2をお願いいたします。ペルメトリンでございます。こちらの剤につきましては、平成30年10月の農薬専門調査会幹事会、また同12月の動物用医薬品専門調査会で御審議いただきまして上、平成31年1月30日から2月の終わりまで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いと思います。

まず、意見が1通のうち大きく分けて2つございます。

まず、1つ目がADIの0.05 mg/kg体重/日をもっと低値にするべきであるといったものでございます。こちらの理由ですが、まず、1つ目としまして、ほかの試験、ラットの試験においては、より低い無毒性量のものがあるといったことで根拠値よりも低いと。後者では、試験によっては試験期間中に用量の変更が行われており、試験経過が示されていないといったものでございます。

理由がたくさんございますので、順番に回答案も説明したいと思います。

まず、全体的な回答でございますが、ADIをどういう根拠で設定したかということ、ま

た今回設定したADIに基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、食品を介した安全性は担保されるものと考えますといった回答案になってございます。

理由1に対しましては、まず、御指摘いただいたラットの併合試験の①の試験においては、雄の無毒性量を最高用量と考えたということ。また、マウスの試験におきまして、雄の無毒性量が1.9 mg/kg体重/日でしたが、ほかのマウスの併合試験においては、雄の無毒性量として115 mg/kg体重/日が得られているといった点で、この差は用量設定の違いによるものと考えたということで、雌の無毒性量の値も考慮してマウスにおける無毒性量を5.4 mg/kg体重/日と設定したという点です。また、マウスの併合試験における用量の変更については、評価書内の脚注で記載しているといった記載になってございます。

理由の2つ目でございますが、神経毒性があるにもかかわらず発達神経毒性試験がないといったものでございます。

回答案でございますが、こちらは農林水産省が定めている「テストガイドライン」に基づく試験成績を用いて評価を行っており、申請のあった時点では要求に含まれていないといった回答案になってございます。また、胎児、児動物への影響については、発生毒性試験、繁殖試験等で適切に評価されているといったものでございます。

理由3としまして、マウスの併合試験において、良性腫瘍の発生頻度が認められたとされていますが、肝臓、肺での発生頻度が雌雄で異なる理由は不明であるという点。また、非遺伝毒性メカニズムとする理由の説明が明確でないといったものでございます。

こちらへの回答案でございますが、マウスの当該試験において、まず、どのような所見が認められたかということと、性差が生じる理由は明らかになっていないけれども、遺伝毒性試験の結果全て陰性で、これらの腫瘍発生メカニズムは、遺伝毒性によるものとは考えがたく、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したというものになってございます。

理由4としまして、ペルメトリンを含む蚊帳が売られてございまして、そちらの注意書きの内容から、残留以外の経口摂取や大気経由の摂取も評価すべきであるといったものでございます。

こちらへの回答案ですが、食品安全委員会では、食品を介した農薬等の摂取による健康への影響を、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に評価しているという点。また、食品以外からの摂取、環境への影響、使用規制に関する御意見については、各関係省庁に伝えますといったものでございます。

理由5と理由6に関しまして、まず、理由5ですが、マウスの試験で母乳を与えた仔の脳発達への影響が示唆されているといった点です。

また、理由6としまして、ピレスロイド系の殺虫剤とADHDの増加に関する疫学調査があるといったものでございます。

こちらへの回答案でございますが、胎児または児動物への影響については、先ほどの理由2の中の回答で言った点と、また疫学の調査に関しまして、今回リスク管理機関から提

出された試験成績にないということ。また、いただいた情報に関しまして、記載されている内容とペルメトリンの摂取との直接的な関連が不明確であって、評価に用いることは困難と判断しましたといったものになってございます。

理由7でございますが、3ページの終わりでございます。環境省のパフレットの中で、ヒトの尿中に、フェノキシ安息香酸であったり、ジクロロビニル-ジメチルシクロプロパンカルボン酸が検出されているといった点で、これらはペルメトリンらに由来の代謝物・分解物であるが、その毒性が評価されていないといったものでございます。

こちらへの回答案でございますが、こちらは評価書のそれぞれの代謝物のJ、Oに該当するものでございまして、J、Oは各家畜であったり、植物の運命試験で出てきているというのですが、ラットにおいても認められているということから、ペルメトリンを用いた毒性試験において代謝物の影響も含まれていると考えられ、それぞれの暴露評価対象物質を親化合物のみと設定したということ。また、代謝物Oにつきましては、急性経口毒性試験でありますとか、復帰突然変異試験の結果もございまして、そちらを紹介するといったものになってございます。

理由の8番目は、海外での登録状況についてのものでございます。

回答案でございますが、食品安全委員会では、基本的にリスク管理機関からの要請に応じて評価を行っているといった点。また、海外の評価機関の評価書等も参照しつつ、申請者から提出された試験成績などに答えてございまして、ペルメトリンにつきましては、2012年と2018年に、それぞれ要請を受けて評価を実施したことを紹介するという回答になってございます。

意見の2つ目としましては、ARfDの設定の値をもっと低くすべきといったものでございます。

こちらは理由が2点ございまして、まず、理由の1番目としましては、ラットを用いた急性神経毒性試験①と、発生毒性試験も①の試験がございまして、それを根拠にしているけれども、それよりも低い治験があるといったものです。

また、2つ目としまして、海外の評価機関では、ラットの単回急性神経毒性試験で、こちらは③の試験でございますが、無毒性量が得られておりまして、それを根拠に設定しているといったものでございます。

こちらへの回答案ですが、まず、どのような形で農薬専門調査会としてARfDを設定したかといった点と、ARfDに基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、食品を介した安全性は担保されると考えるというものでございます。

さらに、各理由につきましてです。

理由1につきましては、御指摘の試験については、海外の評価機関による評価書から情報を得たものでございまして、各毒性試験の発現時期は記載されていなかったということから、ARfD設定の検討には用いなかったという点。また、ほかの亜急性神経毒性におきましては、発現時期がわかってございまして、認められた振戦等の所見についてARfDの

エンドポイントにしたといった回答案でございます。

理由2に関しましては、御指摘の設定根拠となった試験につきましては、公表文献であって、テストガイドラインに従って実施されていないことから、参考資料として、設定の検討に用いなかったといった回答案になってございます。

回答案につきまして、御審議いただければと思います。よろしく願いいたします。

○西川座長

それでは、ただいまの事務局からの説明について、御意見等ございましたらお願いいたします。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

それでは、今後の進め方について事務局からお願いいたします。

○濱砂課長補佐

本剤につきましては、動物用医薬品の用途もございまして、この後、動物用医薬品専門調査会でも御審議いただきまして、食品安全委員会への報告に努めたいと思います。ありがとうございました。

○西川座長

それでは、次に、ピフェントリンについて、事務局から説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料6-1と6-2をお願いいたします。ピフェントリンにつきましては、昨年12月の農薬専門調査会幹事会で御審議いただきました後、1月の終わりから2月の終わりにかけて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。

まず、意見1でございますが、資料はよく整理されよく理解できましたが、以下の質問がありますということで、2ついただいております。

1つは、当物質は昆虫の神経系に作用し殺虫作用せしめるという殺虫剤であるのであれば、哺乳動物を用いた初期発生毒性由来するであろう、乳児・幼児における行動や末梢神経系への影響など観察記載がなされてしかるべきかと感じました。

2つ目としまして、当物質の乳児・幼児への行動などの影響から、ADI値等の毒性値はどのようになるのかを教えてくださいといったものでございます。

こちらへの回答案でございますが、まず、乳児・幼児への影響は、ラットを用いた2世代繁殖試験でありますとか、発達神経毒性試験において評価されていること。また、各繁殖試験とか発達神経毒性での児動物への影響について認められたかどうかを記載するとともに、発達神経毒性試験につきましては、振戦等が認められましたが、そちらについては無毒性量が得られていること。さらにADIの設定根拠としてラットを用いた発生毒性試験

で設定されてございまして、ADI等に基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、本剤の食品を介した安全性は、乳児・幼児への影響も含めて担保されると考えますといったものになってございます。

続きまして、意見2が大きく分けて2つございまして、まず、1つ目が、ADIを設定した資料を公表すべきといったものでございまして、こちらはマウスの発がん性試験における所見の内容でありますとか、また、発達神経毒性試験における児動物への影響につきまして、こちらの試験の内容が未公表であるといったものでございます。

そちらへの回答案でございますが、食品安全委員会農薬専門調査会幹事会で審議された剤のうち、公開で審議された農薬の審議資料につきましては、幹事会の終了後に閲覧可能となっております、ピフェントリンについても閲覧できるといったものです。

「なお」としまして、こちらが試験成績所有者の権利、競争上の地位その他正当な利益を害するおそれのある部分については、これまでと同様、非公開としておりますといったものでございます。

意見2-2としましては、ARfDの値をもっと低くすべきといったものでございます。理由としまして、海外の評価機関においては、ラットの発生毒性試験の無毒性量と、ラットの急性自発運動量影響試験などの無毒性量をもとに、ARfDを設定しているといったものでございまして、EFSAですと90日間の亜急性神経毒性試験の無毒性量を根拠にしていると。さらには、EPAにおきましては6歳以下への影響が大きいとして、追加の安全係数がかかっているといったものでございます。

こちらへの回答案でございますが、まず、農薬専門調査会としてどのような治験からARfDを設定したかということ。理由に関連しましては、JMPRとEPAが根拠とした、ラットを用いた急性自発運動量影響試験につきましては、こちら公表文献でございまして、実施された試験項目がテストガイドラインに則していないことから、ARfDの設定に用いなかったこと。

また、安全係数につきましては、あらゆるヒトの個人差を考慮したものであるため、子供への影響についても安全係数の中で考慮されていると考えますということで、今回設定したARfD等に基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、食品を介した安全性は担保されるものと考えますといった回答案になってございます。

ピフェントリンにつきまして、この2件に対する回答案について御審議いただければと思います。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。ただいまの事務局の説明について、御意見等ございましたらお願いいたします。特にないようです。

それでは、この案のまま進めたいと思います。今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○濱砂課長補佐

こちらにつきましては、回答案をつけまして、評価書案とともに食品安全委員会に報告したいと思っております。ありがとうございました。

○西川座長

よろしく願いいたします。

それでは、もう一つ、フロニカミドについて説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

資料7-1と7-2をお願いいたします。フロニカミドにつきましては、ことしの1月の終わりの幹事会で御審議いただいた後に、2月6日から3月上旬までパブリックコメントを実施してございます。こちらにつきましても意見が2通出てきてございまして、こちらへの回答案について御審議いただければと思っております。

まず、意見の1つ目でございますが、安全係数を100で除しているので一見安全のように見えるが、薄まっても生きものを殺すものであることに変わりはないということで、残留農薬等は一切認めないのが国民の健康を預かるものの基本的使命のはずといったもの。

また「ヒト」ではない実験の動物からもたらされたものであって、その数字で使用を認めるべきではない。

といって多量の農薬でありますとか添加物、遺伝子組換え物質等が認められる日本で、ヒトを使って試験をしているのではないかと疑われると。

他国での登録、使用状況を教えてほしい。また、諸外国ではこのような物質がどんどん抑制されている中で日本の数字が突出していることは、貴府でも重々御承知のことでしょうが、日本での残留農薬が認められている最新の数字も教えてほしい。

次のページに行きまして、100の安全係数で除しているからとの理由で、各種残留農薬、添加物、遺伝子組換え品目の複合影響を検証しないのも、リスクが高いといったものでございます。

こちらへの回答案でございますが、初めに、食品安全委員会ではということで、国民の健康の保護が最も重要であるという基本的認識のもと、科学的知見に基づき客観的かつ中立公正に、食品を介した農薬の摂取によるヒトの健康への影響について評価を行っているといったもの。

また、ADI、ARfDの設定では、各種毒性試験で得られた無毒性量から、ヒトと毒性試験に供した動物との種差でありますとか、ヒトの個人差を考慮した安全係数を除して決めているといったもの。

また、ADIやARfDに基づいて適当なリスク管理措置が実施されれば、食品を介した安全性は担保されると考えるというもの。

また、複合影響の指摘がございましたので、複合影響につきましては、現段階では国際的にも評価方法として確立したものではなく、基礎的な検討段階にあることから、総合的な評価は困難であると考えているということ。

またとして、複数の農薬が同時に摂取された場合のヒトへの健康影響について、100倍

の安全係数には、複数の化合物の暴露を受けた場合に起こり得る相乗作用も考慮されている。

また、相互作用については、農薬だけでなくヒトが暴露する可能性のある全ての化合物についての問題であり、組み合わせが膨大であることから、非常に低いレベルでしか存在しない残留農薬の相互作用のみを特別の懸念として取り上げる必要はないとされているといった、国際機関の考えを記載するといったものでございます。

さらに、人体や環境への影響を踏まえた禁止等の話もございますので、これらにつきましては、関係省庁のほうに情報のお届けをするといったこと。

また、登録数がどれぐらいか知りたいというような御意見もございましたので、そちらにつきましては、農薬取締法に基づくリスク管理については農林水産省、また、添加物でありますとか食品中の残留農薬等の食品衛生法に基づくリスク管理につきましては、厚生労働省にお問い合わせくださいといったものになってございます。

意見の2つ目としまして、大きく3つございます。

まず、意見2-1としまして、ADIの設定をもっと下げるべきといったものでございます。

理由としましては、こちらはEFSAの評価では、ウサギの強制経口発生毒性試験での無毒性量2.5 mg/kg体重/日を根拠にして、ADIを設定してAPVMAとかも同様といったもの。

理由の2つ目としましては、マウスを用いた発がん性試験において、肺腫瘍の発生頻度増加が認められているけれども、こちらはほかの発がん性物質との複合作用やがん患者への影響を考えると、このような農薬はできるだけ摂取を減らすべきといったものでございます。

こちらへの回答案でございますが、まず、ADIをどのような試験から設定したのかということ。また、ADIに基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、食品を介した安全性は担保されるものと考えますと断った上で、理由の1につきましては、海外の評価機関で設定した治験、ウサギの発生毒性試験ですが、そちらの胎児の所見につきまして農薬専門調査会は、いずれの投与群においても統計学的有意差が認められていないということから、毒性所見としなかったということで、無毒性量をそれぞれ設定したといった回答案になってございます。

2つ目に対する回答案につきましては、ヒトの個人差でありますとか複合影響の話ですので、意見1の回答のとおりですといったものになってございます。

意見2-2としましては、ARfDに関しましてもっと低値にすべきであるといったものでございます。こちらも理由としまして3つございまして、まず、理由の一つとしましては、海外、EFSAの評価などでは、ARfDがもっとほかの試験が低くなっているといったものの。

また、2つ目としまして、ウサギの無毒性量、こちらは先ほども申し上げましたが、農薬専門調査会での決定があるけれども、EFSAのほうではもっと低いこと。

また、3つ目としまして、ラットの発生毒性試験では胎児に頸肋骨の発現頻度増が認められているので、発達神経毒性や発達免疫毒性についても検討すべきであるといったものでございます。

こちらへの回答案でございますが、まず、ARfDにつきまして、一般と妊婦または妊娠している可能性のある女性に対するARfDをどう設定したかといったもの。

また、ARfDに基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考えるといったもの。

さらに、理由につきまして、まず、ウサギの発生毒性試験については、先ほどの意見2-1の中であった回答案と同様のものにしてございます。

理由の3つ目に関しまして、こちらの試験につきましては、農林水産省が求めているテストガイドラインの中で、発達神経毒性試験及び発達免疫毒性試験は、登録申請時点では含まれていないといったところ。また、胎児または児動物への影響については、発生毒性試験、繁殖試験等で評価されているといった回答案になってございます。

意見2-3としまして、こちらは経気に関するものでございまして、経気毒性試験が少ないと。散布地周辺でのフロニカミドだと思うのですけれども、それらを含む浮遊微粒子などの吸入によるヒトの健康への影響を考慮すべきといったものでございます。

理由が3つございまして、一つが吸入毒性について、評価書では未公表のラットの急性吸入毒性試験しか検討されていないといったもの。

2つ目としまして、こちらは製剤の中でウメのプラムポックスウイルス対策として用いられるということで、一般家庭にあるウメ等の宿主樹木に強制的に同剤を散布しており、吸入による住民への影響が懸念されるといった点。

また、3つ目としましては、がん発症者や妊婦が吸引した場合のリスクが評価されていないといったものでございます。

こちらへの回答ですが、まず、食品安全委員会がその食品を介した摂取による評価をしているといった点。

また、試験については、リスク管理機関から提出された資料を用いて行っているといった点でございます。

全体的な意見としては、関係省庁にお送りするといったものでございまして、特にあとの理由に関しまして、理由の1につきましては、今回提出された試験の中には、急性吸入毒性試験しかなかったといった点と、周辺影響に関する話もありますので、こちらは厚生労働省、農林水産省に加えて、環境省にも情報提供いたしますといった回答案になってございます。

これらの回答案について御検討いただければと思います。よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、何か御意見等ございましたらお願いいたします。よろしいですか。

ないようですので、特に修正の必要なしということで進めていただければと思います。
今後の進め方について、説明をお願いいたします。

○瀧砂課長補佐

こちらにつきましても、評価書案とともに食品安全委員会に報告したいと思います。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、次の議事に移りたいと思います。まず、残留農薬に関する食品健康影響評価指針について、事務局より説明をお願いいたします。

○瀧砂課長補佐

資料8をお願いいたします。また、先生方におかれましては、机上に林先生からいただいたコメントと、別途ほかの評価指針等も準備してございますので、そちらも御活用いただければと思います。

では、資料8をお願いいたします。まず、表紙を御覧ください。前回までの審議を踏まえて、事務局で資料を修正させていただきました。今回は以下の項目、第6の評価の部分の1から3につきまして、御検討をお願いしたいと思っております。

また、本日の議題でありましたネライストキシングループのようなものもありまして、こちらは前回、評価部会でグループADIにつきましても、この指針に入れてはどうかと御提案をいただいております。

事務局で記載する場合の案を作成してございますので、記載するかどうかも含めて御検討をお願いできればと思っております。

それでは、修正のあるところを中心に御説明したいと思います。

まず、3ページを御覧ください。25行目のところでございます。こちらは「第4 残留農薬の評価に関する基本的な考え方」の3の(2)のところでございますが、ドシエの部分につきまして、西川先生から日本語になりませんかということでございまして、こちらは農林水産省の資料とかを見てもドシエとなっておりまして、ただ、ここはドシエと書いて後ろに特に説明がないので、例えば後ろの用語の中で何か説明できないか、事務局で検討させていただければなと思っております。

5ページをお願いいたします。13行目から「第6 評価」でございまして、14行目からが動植物の代謝試験及び毒性試験の解釈、31行目からが「NOAELの決定」で、6ページの4行目からが「ADIの設定」でございまして、前回の議論で各先生方から意見をいただいたのを踏まえて、事務局で改めて修正案を御提示させていただきました。

特に、20行目以降のところでは今回、事務局の修正案に対して先生方からコメントいただいておりますので、紹介したいと思います。

まず、20行目のところでございますが「観察された毒性」というところを「影響」というふうに、西川先生から修文いただいておりますので、21行目から22行目の動態の話であ

りますとか、試験間での違いにつきまして削除ということをご提供させていただきます。これはその後の5ページから6ページにかけての部分に移したかなと思ってございます。

23行目のところの「病理検査」のところを「病理組織学的検査」と修文いただきました。これは試験によっては病理組織を見られないような試験もありますので、例えば病理学的検査とか、そういうのもあるのかなと思ってございますので、どのような文章がよろしいかお決めいただければと思います。

24行目のところの「供試動物に対する有害影響（毒性）か否かを含めて、検査ごとの統計学的有意性等を合理的かつ科学的に解釈する」ということで、西川先生より修文いただいております。

さらに26行目の終わりからの「ヒトへの外挿性」の部分でございますが、こちらも削除するという修文をいただいております。

32行目からの「NOAELの決定」の中で、その用量反応の話だとか反応関係の話でありますとか「ヒトへの外挿性を考慮し、NOAELを決定する」といったところでありますとか、6ページの上のところの「用量の違い等」ということで、西川先生より修文いただいております。事務局のほうで確認させていただきまして、西川先生から先ほど伺ったときに、

ハザードキャラクタリゼーションとアイデンティフィケーションのところに分かれるということで、キャラクタリゼーションの中にドーズレスポンスとかの話もあるので、そういう整理をしたと伺っています。この評価書をまとめる際に、一方で見ると、CHAPTERの4とかだと、アイデンティフィケーションとキャラクタリゼーションが両方入っていたりとか、EHCの中もなかなか整理が難しいのかなとも思っております。この指針の中でどう整理したほうがいいのかという部分が、多分御議論のポイントだと思いますので、御検討いただければと思います。

6ページの12行目のところでございます。「ADIの設定」の中で、代謝試験の結果とか作用機序に関する試験結果から、毒性影響のヒトへの外挿性も考慮すると、今回、事務局で案を記載してございましたが、長野先生から、この部分は再考したほうがよいということで、NOAELを決定した時点で考慮済みという御指摘がありました。西川先生からは、こちらの文章は削除するといった修正案をいただいております。

21行目の部分は安全係数のところでございます。こちらは以前、林先生より、追加の安全係数がある場合のところの係数の値等を削除されていたかと思いますが、こちらの安全係数を記載したほうがいいのかどうか、御検討いただければと思います。

さらに、31行目からのグループADIのところでございますが、これは追記する場合の案として、事務局で用意させていただきました。「複数の農薬において、同様の作用機序があり、かつ同程度の用量で毒性発現がみられ、それら全体の摂取を考慮して管理される場合、リスク管理機関からの要請に応じて、いずれの農薬も評価に必要な試験結果が揃っていること等を基本に、それらの農薬に対するグループとしてのADIを設定する。グループ

ADIの設定の際には、各農薬における試験結果を比較して、総合的に判断する」といったものでございます。

長野先生から、この項目を記載することについては賛成しますといった一方「いずれの農薬も評価に必要な試験結果が揃っていること等を基本に」というところは、不十分な試験を含む試験結果をほかの農薬の試験結果で補完するケースがあることを想定すると、記載しないほうがよいと思いますとなっております。

事務局としては基本的には、グループADIになる前に、検討する前に、各農薬に対して基本的なバッテリーなり試験が一通りそろっているものかなと思ひまして記載していたのですけれども、この一文についての内容を残すかどうか、全体の項目も含めてあわせて御検討いただければと思っております。

続きまして「4 ARfDの設定」「5 ばく露評価対象物質の設定」につきましては、林先生からコメントいただいております、7ページの22行目の下の部分を御覧ください。こちらの指針案には、概要を記載させていただいております。林先生からは、版を重ねるごとに内容が薄くなっているような印象を受けますということで、各項目の記載が短く、参照文書とのひもづけもないといった点。

例として、ばく露評価対象物質のところは「ばく露評価対象物質の設定を行う」としか読めないということで、正しく表記されていないのではないかとということ。また、こちらがどのような、誰を対象にした指針なのか明確ではないといったところ。第1の始めの最後に「今後は原則としてこれに基づき評価を行うこととする」とありますがということで、これは誰がいつどのように使うものを明確にして、その目的に向かったものにすべきということでコメントいただいております。

こちらへの事務局からの回答でございますが、2ページの12行目の目的にありますとおり、こちらの指針としては、評価に用いるデータの明確化でありますとか、評価方法の整合性とか、国際的な評価方法との整合性を可能な限り確保するために、世間、一般の方に示すものと考えてございます。

林先生とは、この後にまた電話でお話しさせていただきまして、基本的にその内容を御理解いただいた上で、ただ、関係資料としましては、後ろの部分にあってどれに関係するかという話があるのですけれども、それぞれの中でどの関係資料とリンクしているかというのを明確にすべきとコメントのほうもいただいております、前の部分も含めて、関係資料〇〇参照という形で、事務局で整理させていただいております。

また、與語先生からは、林先生の御指摘を踏まえればということで、暴露評価対象物質の考え方の一部を記載してはどうでしょうかといった点でありますとか、西川先生からも、ARfDの設定のところ御追記いただいておりますが、関係資料幾つを参照とすると、そちらにもっとすごく詳細なことも書いてございまして、ARfDとかでも、ADIとの同様の手順で設定を行うとあるのですが、例えば安全係数の話でありますとか、そういうのも全部ガイダンスに載っていますので、関係資料の幾つを参照ということで、うまくわかりや

すくなるかなと事務局としては思っています。

先生方からコメント等をいただいたところは以上でございます。

御検討よろしく願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

コメントのあったところを中心に見ていきたいと思います。

まず、3ページの25行目にドシエとあるのですが、通常これを日本語に訳すと関係資料ということになって、何かわけがわからなくなるのですが、抄録またはドシエとは、その抄録にかわるドシエとは一体何ですか。

○濱砂課長補佐

数年間に抄録制度からドシエ制度ということで、国際的な資料の提出様式の仕方とかを国際的にそろえるということで、書き方でありまして、そういったものも全部定められたものがございまして、それで今はドシエということになっていまして、制度が変わっているということです。抄録と書くと、逆にドシエが今度は入らなくなってしまって、事務局で並列に書かせていただいたところがございます。ただ、ドシエが何かというのは、例えば後ろのほうで何か書けるものがないか考えて、座長とまた相談させていただければと思っております。

○西川座長

その内容がわかるようにしていただければいいと思います。これを既に日本でも普通に使っているのであれば、それは全然問題ないと思いますけれども、それがどういうものかについて実態に即した記載をしていただければと思います。ありがとうございます。

次が5ページのところです。評価について幾つかコメントしたのですが、3ページにコーデックス委員会におけるリスクアナリシスの作業原則として、確かにそこには4つの段階「危害要因特定、危害要因判定、ばく露評価、リスク判定を含む」と記載があり、これはどちらかというとハザード（危害要因）を特定し判定するという方向ですけれども、WHOの同じリスクアナリシスの原則ですとハザード（有害影響）の特定および判定と明確に記載されております。したがって、同じハザードという言葉ですけれども、裏腹の関係になりますが、見ている方向が違うような気がしています。

どうもこの食品健康影響評価指針については、感覚的にはWHOの考え方のほうが、我々が実際にやっている評価とよりマッチするのではないかなという気がするのです。したがってそれを踏まえて、5ページのコメントを出したのです。

まず、1番の代謝試験及び毒性試験の解釈として、重要なのは、動物試験であれば動物に対する投与による影響があったかどうか。

次が、動物に対する影響が有害かどうか。そこまでを判断すればよいのかなと思います。これがいわゆるリスク評価の第一段階、有害性の特定になるかと思いました。

次が、有害性の判定としてNOAELの決定があるのですけれども、そこには動物の種差

とかを考慮して、投与用量を十分解釈した上で、一番低い毒性の出ない量を決定するという段階になると思いますので、ここに用量反応関係かヒトへの外挿性を含めたらどうかと思いました。

最後に、ADIの設定について、ここでは暴露評価はできていないのですけれども、それに関連した安全係数という概念を導入していますので、ここが最後の段階、リスク評価に関連する項目であろうと、そういうような観点から修文をしたわけです。

何か御意見があればお願いしたいと思います。

○吉田（緑）委員

私は、JMPRというコーデックスのところに10年ほど出ていまして、大変恐縮ながら、ADIの設定は、ハザードキャラクタリゼーションの最終であって、リスク評価ではございません。リスク評価は、ヒトがどのくらい摂取するかという、暴露評価というFAOのグループがしている評価をもとに、最終的にヒトへのパブリックヘルスに対するコンサーンがライクリーかアンライクリーかというのがリスク判定というのが、これが考えでして、これは恐らく微生物から化学物質に至るコーデックスのリスク評価の基本であろうと思います。

○西川座長

今の点ですけれども、ADIの設定はどの段階に入るのですか。

○吉田（緑）委員

EHCにクリアに書いてありますけれども、これは“health-based guidance value”、いわゆるADIあるいはARfD、TDIなどの設定は、ハザードキャラクタリゼーションです。これはEHCに必ず書いてありますので、どうぞお読みになってください。

○西川座長

いや、ぼくの読んだその文書では、リスク評価に入っていたのです。だから申し上げたのですけれども。

○吉田（緑）委員

いや、入っていません。

○西川座長

いやいや、確認すればわかることですからけれども。

○吉田（緑）委員

確認してください。

○西川座長

その4つのステップを忠実に踏まえて考える必要はないと思うのですけれども、つまりこれは、ここでの評価は、最終的なリスク評価はしていないのです。それを前提としてこのガイドラインをどうつくるかということで、4つのステップをどこに当てはめるかは別として、今、私が考えたこのアイデアはどうですか。

○吉田（緑）委員

先生のお悩みはわかります。ただ、先生が悩まれたということは、世界中みんな、実を言うと毒性評価においては、そうクリアに、例えばADIの設定の前までのことというのは、比較的、先生もJECFAに行っていて御存じだと思いますけれども、非常に最初から一緒に評価していくような部分であるのです。

○西川座長

ガイドラインについて今、教えてください。

○吉田（緑）委員

このガイドラインにつきまして大切なことというのは、先生が確かに消されたのですけれども、何のためにADMEのデータをするのかと言いましたら、今日、血中濃度の試験できちんと書かれていたような試験があって、それをもとに部会が判断されたというのは、これは体内動態の試験等があったから初めてできることです。

それから、先生が部会で参加してくださったペルメトリンにつきましても、ヒトへの外挿性ということが書かれているのは、そういった作用機序に対してなので、私は先生がNOAELの判定あるいはADIのところについてよりも、ここの最初の解釈というところは、私は原案が一番、この毒性の“toxicological profile”を見るに当たり、こういうことだということであれば、私はもとの文のほうがと。

そうしたら、何の試験、毒性試験さえあればいいのかということにもなりかねませんので、むしろこういうことで、先生方がエキスパートでいらっしゃるので、エキスパートの先生方がこういうことを全て込み込みで考えてください、これはどういう毒性のプロファイルがあって、それは吸収はどうだったのかということを考えながら御評価いただくというポイントとしては、私は事務局の原案でよろしいのかなと。その中でヒトの外挿性まで踏み込んでいただいてもいいのかなというように、ハザードアイデンティフィケーションということに余り強く引きずられる必要はないのではないかなと。タイトルもそのようになっておりませんし、いかがでしょうか。

○西川座長

端的に言いますと、この部分で追加したのは、供試動物に対する有害影響が単なる影響かを判断するということです。それは必要だと私は思うのです。

それともう一つは、体内動態の部分と用量の違い、これは残してもいいのかなと迷ったのですけれども、面倒くさいから切ってしまいました。

一つは、用量の違いは後からまた出てくるわけですから、どうしてもヒトであれば体内動態の部分は残しても全然問題ないと思います。そういう意見をお願いしたいために、コメント、提案したわけです。

どうぞ。

○川西委員

私はまだ素人状態かもしれませんが、この調査会の評価を今まで半年ぐらい見させていただいて、ここの「エンドポイントの判定に際しては」という書き出しからいくと、

やはり体内動態とか試験間での動物種、用量の違い、こういうものを考慮しつつ判定している。これがこのままでいくと、何だかNOAELの決定のところ、そういう部分が初めてそこで登場するような印象を与えてしまう。だけれども、エンドポイントの判定のところ、私は西川先生が表現したいことは、理解はできるのですけれども、実態としてはエンドポイントの判定のときにも、こういうKineticsとかADMEとか、動物種とか試験の用量の違いとかその辺は、考慮して決めているとの印象を私は受けています。

○西川座長

そのとおりで、用量の違いは当然考慮しています。ところがADMEまで含めて評価しているかという、なかなかそうはいかないのです。例えば分布で多い臓器に毒性がない、よくありますよね。

○川西委員

これはそれも含めてというか、考慮しつつということですね。

○西川座長

ですから、これを加えても私は全然問題ないのです。この点については、余り深い議論は必要ないと思うのです。

○吉田（緑）委員

私は、先生が最初の毒性に影響にされた点については、全く異議はないです。最初はどんな影響かを見て、その中から毒性を選ぶという工程については、私は全く特に先生に賛同するものであります。

○西川座長

私が一番強調したかったのは、ある物質を投与すれば動物に何らかの影響が出ます。例えばAST、ALTが下がっても意味がないでしょうということです。でもそれが影響である可能性はあるのです。そこは書かないといけないと思ったのです。

まだ時間が少しありますので、皆さん、御意見をお願いします。

赤池先生、どうぞ。

○赤池専門委員

私もこの「体内動態や試験間での動物種、用量の違い等を考慮しつつ」は、残したほうがいいかなと思います。確かになくてもいいのかもしれませんが、実態はやはりこれですし、例えばですけれども、ある影響を見たときに、その薬物が例えば短時間で体内からなくなるのか、それとも大分残留するかとか、それから例えば中枢作用が出た場合に脳に移行するかどうかとか、そういったことは必ず考慮されますので、あくまで考慮しつつということで、そういった点では実態に合っているように、私は思います。

○西川座長

この部分で、面倒くさいから削除という意見を出したのですけれども、そこは冗談として、ここはエンドポイントの話ですから、そういう意味では、どういう検査に基づく所見がエンドポイントになり得るかということに記載したほうがいいと思ったのです。

ただ、こういう考慮は当然必要なので、この点は例えばNOAELの設定のときにも、毒性の発現のメカニズムとして当然重要になるわけですから、そういうことを盛り込めばいいのかなと思ったのです。実際に毒性試験を見て判断している際に、動物代謝の結果も相当考慮しているのですけれども、それは直接的にその結果に影響することは余りないような気がするのです。私の偏見かもしれませんが。

○赤池専門委員

ただ、やはり体内分布というのは、かなり結果に影響すると思います。特に私自身中枢の専門家ですから、絶えず脳に分布するかどうかというのはありますよね。

○西川座長

例えば毒性試験で明らかな結果が出て、体内動態であり得ないからと削除というのはあり得ないでしょう。違いますか。

○赤池専門委員

逆に言うと、あり得ないというよりも、ちゃんと合理的に合っているということの確認には必要かと。

○西川座長

今回も幾つかあったのですけれども、ある臓器にもものすごく高濃度に分布しているケースがありますよね。でもそこに何の毒性もないこともあるのです。

○赤池専門委員

むしろ逆です。それはあり得ると思うのですけれども、逆に例えばですけれども、脳に全然分布していないのに、明らかな中枢作用があるということは今までなかったように思いますし、むしろそちらのほうの確認で非常に分布は重要かなと思います。

○西川座長

この部分は当然加えてもらっても全然問題はないです。

ほか、よろしいでしょうか。今後の進め方として、きょうで一応議論を終了して、あとは座長預かりのような形でフィックスすることになると思いますので、残った時間でぜひ御意見をお願いします。

○吉田（緑）委員

先生、そういたしましたら、26行目の「ヒトへの外挿性も」という点についても、別にこの部分に、最初に出てきたとしても、特に先生としては違和感はないと考えてよろしいですか。今回のペルメトリンの件もございましたし、随分ヒトへの外挿性ということで、今、メカニズム試験はそういうことで行われているので、必ずしもNOAELのところではないというように私は理解していて、今後ますます重要性を増していく部分だと思っていますけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

ここはわかりやすくするために、余り同じ文言があちこちから出てくるのはまずいかなと思って、一応ここはカットしたのです。毒性の評価の一番のステップは、アドバーシテ

イかどうかということなのです。要するに、動物にとって有害影響があるかないかです。その段階を想定して、ここは次の段階、つまりヒトへの外挿性を加味してNOAELを設定することは、あえて次の段階に移したのです。

○吉田（緑）委員

先生、そういたしましたら、私はそのNOAELのところアドバーシティは必ずしも入るとは限らない。例えばきょうの α_{2u} もございましたね。私はやはり最初みんなで“toxicological profile”を考えようというときは、やはりここに入るのではないかと思うのですけれども。

○濱砂課長補佐

すみません。時間であれなのですけれども、この部分は、事務局も実際につくっているときに、EHCのガイドラインでも、要はハザードアイデンティフィケーションとキャラクター化が同じチャプターに入っていて、初めに御議論がありましたが、多分実際の作業も両方のことを考えながらずっと動いているのだと思います。事務局のほうも、実際にNOAEL決定は逆に1のほうでしっかり書いていると、逆に2は余り書かなかったりとかして、1と2は実は1個でつながるのかなとかも思ったりしていますので、今、御議論いただいた中で、もし、一つの提案ですけれども、また座長預かりにさせていただいて、残った時間でほかの部分の御議論いただけたらなと思っています。

○西川座長

そのほかのところ何かございましたらお願いします。

どうぞ。

○長野専門委員

23行目に「組織学」が入ったのですけれども、これは要らないですよ。臓器重量等がありますので病理検査のほうが。

○西川座長

「組織学」は削除するというのでいいと思います。発生毒性試験なんかのこともありますので。

よろしいでしょうか。これは結構時間をかけて議論してきたことなので、最後うやむやに終わってしまうのは非常にまずいと思いますので、ぜひ御意見をお願いします。

よろしいですかね。あと何か議題はありましたか。

○濱砂課長補佐

6ページの12行目、13行目はよろしければ削除ということと、6ページの21行目の安全係数のところで、一応キャップをかけるという形で残すかどうかというところ。あとはグループADIの部分です。あとARfD、暴露評価対象物質のところは、関係資料幾つを参照という形でよろしいようでしたら、ほかの追記の文章はないという形でどうかと思ってございます。

○西川座長

まず、ARfDのところは、関係資料がはっきり記載されていますので、それ以上細かいことを記載する必要はないと思いますので、ここはなくてもいいと思います。

それから、6ページの重篤性に関する追加の安全係数。林先生は、数字は要らないというお考えでしたけれども、これはやはり10までの係数を追加するという考え方が必要かなと思いますけれども、いかがでしょうか。

ちなみに、化学物質とかの場合は、当然この追加の係数として1から10ということが明記されております。

○濱砂課長補佐

あとARfDのガイダンスに関しても、結局安全係数の記載がございまして、そこも同様の記載になっていますので、事務局でつくるときに横並びとかでどうしても見てしまうのですけれども、そういうのも、同じように書いていくことも一つかなと思っています。

○西川座長

では、この数字は一応残すということにしたいと思いますので、よろしいですか。

どうぞ。

○長野専門委員

そうすると、今、本来は試験内容の妥当性と情報の充足性、それから毒性の重篤性、それぞれについて1から10という文章ですよ。1から10だけを残してしまいますと、全部で合計1から10みたいに見えませんか。

○濱砂課長補佐

ARfDのほうに関しては、それぞれの要因に対してもあわせて記載がありますので、長野先生の御指摘のとおりかと思ってございます。

○西川座長

より正確な記載にしていきたいと思います。よろしいでしょうか。

これ以上の御意見はないようですので、一応、この指針の取り扱いとしては先ほど申し上げたように、座長預かりとして最終化を目指したいと思います。ありがとうございました。

あと何か、事務局からありますでしょうか。

○濱砂課長補佐

それでは、以上をまとめまして、座長とまた御相談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。

続いてよろしいでしょうか。

○西川座長

ええ。続けて最後までお願いします。

○濱砂課長補佐

では、資料9をお願いいたします。まず、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実施についてでございます。審議予定剤の部会への振り分けにつきまして

は、幹事会での審議の効率化を図るために、事務局で振り分けを事前に作成してございまして、専門委員と御相談の結果を報告する形になってございまして。今回は、2剤でございます。

まず、資料9の1ページを御覧ください。ジクワットでございます。こちらは暫定基準が設定された剤でございまして、飼料中への残留基準の設定の見直しでありますとか、インポートトレランス申請が来ているものでございまして。こちらにつきましては、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。

4ページを御覧ください。2剤目がピロキサスルホンでございまして、こちらは今回、適用拡大が来ているものでございまして。こちらにも初版でございまして、こちらにつきましては評価第三部会で御審議いただくということで調整がついてございまして、御報告いたします。

続きまして、資料10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聴取でございますが、今週の火曜日に、御覧の6剤についてそれぞれ聴取を行ってございます。

また、国民からの意見・情報の募集でございますが、現在、御覧の3剤について行っているところでございます。

また、リスク管理機関への通知でございますが、こちらにも今週の火曜日に、御覧の2剤についてそれぞれ通知を行っている状況でございます。

ここまで以上です。

○西川座長

今までのところはよろしいでしょうか。

それでは、次に進めてください。

○瀧砂課長補佐

今後の日程でございます。

本日は、本年度最後の農薬専門調査会でございます。1年間まことにありがとうございました。

次の幹事会の開催予定でございますが、次の幹事会は4月25日の木曜日に開催することを予定してございます。

また、各評価部会につきましては、評価第一部会が4月12日の金曜日、評価第二部会が4月22日の月曜日、評価第三部会が4月18日の木曜日、評価第四部会がちょっと間があきますが、5月20日の月曜日にそれぞれ予定してございます。

以上です。

○西川座長

ただいまの事務局の説明について、何か御意見、御質問等ございましたらお願いいたします。ないようですね。

事務局からほかに連絡事項等がございますか。

○濱砂課長補佐

特にございません。1年間ありがとうございました。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、本日の議事は終了いたしました。

以上をもちまして、第169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