

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第6回会合議事録

1. 日時 令和2年11月27日（金） 14:00～15:12

2. 場所 食品安全委員会 会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）農薬（ペンディメタリン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

浅野座長、平塚座長代理、赤池専門委員、清家専門委員、田中専門委員、
中塚専門委員、野村専門委員、藤本専門委員

（専門参考人）

堀本専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員

（事務局）

鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、中井専門官、
塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 ペンディメタリン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 食品安全委員会での審議等の状況

机上配布資料 ペンディメタリン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第6回農薬第二専門調査会を開催いたします。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス

感染症の蔓延防止のため、「テレビ会議又はWeb会議システムを利用した食品安全委員会等への出席について」に基づき、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。Web会議システムを利用した専門調査会への出席につきましては、まだ経験が浅いところではございますので、事務局に不慣れな部分も多く、議事進行に支障が生じる場合もあるかと存じますが、何とぞ御理解、御協力のほど、よろしくお願い申し上げます。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員の先生方8名、専門参考人として〇〇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。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ペンディメタリン）の食品健康影響評価についてです。

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、非公開で行いますので、よろしくお願い致します。

事務局より、資料確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密または企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、
資料2としてペンディメタリン農薬評価書（案）、
資料3として論点整理ペーパー、
資料4として食品安全委員会での審議等の状況。

また、机上配付資料を1点御用意しておりまして、評価書の主に記載に関連したコメントをまとめさせていただいたものでございます。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただきたいのですが、先生方、よろしいでしょうか。何かございましたら、チャット等を使ってお知らせください。

なお、本日はWeb会議形式で行いますので、注意事項を3点お伝えさせていただきます。

1点目、こちらは常時の内容となりますが、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願い致します。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、発言時の内容ですが、御発言をいただく際はお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただきます。なお、途中で挙手機能及び映像機能が機能しなくなった場合は一度退室していただき、再度入室を試みてい

たきますようお願いいたします。

次に、事務局または〇〇が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で発言を開始いただき、発言の最後に「以上です」とおっしゃっていただき、マイクをオフとしてください。

3点目、接続不良時の内容ですが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと、オン・オフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡ください。予期せず切断されてしまった場合には、再度入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくようお願いいたします。

〇 〇〇

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」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

〇 〇〇

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

〇 〇〇

先生方、提出いただいた確認書につきましては、相違はございませんでしょうか。

それでは農薬(ペンディメタリン)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局より説明いただけますでしょうか。

〇 〇〇

よろしくお願いいたします。

それでは、資料2を御覧いただければと思います。農薬評価書(案)ペンディメタリン、第3版でございます。

表紙の【事務局より】を御覧いただければと思います。

今回は、農薬取締法に基づく農薬登録申請(適用拡大(甘草))、それからインポートトレランスによる残留基準値の設定の要請、畜産物の残留基準値設定の要請、それから飼料中の残留基準値設定の要請に係る評価依頼に関しまして、評価をお願いするものでございます。それに合わせまして、下に記載されている追加の資料がございますので、そちら御審議をお願いいたします。

また、急性参照用量の設定がまだですので、そちらについても御検討をお願いするもの

でございます。

それでは、4ページをお願いいたします。

審議の経緯になります。第3版は次の5ページの2行目から記載をしております。

先ほどの要請事項につきまして、厚生労働大臣、それから農林水産大臣から本年の10月に要請がございまして、今回審議をお願いするものとなっております。

剤の概要でございます。11ページをお願いいたします。

ペンディメタリン、用途は除草剤でございます。

化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます。

開発の経緯ですけれども、ペンディメタリンはジニトロアニリン系の除草剤でございます。作用機構としましては、雑草の発芽または発生時に幼根または幼芽部に作用し、生長点の細胞分裂及び細胞伸長を阻害することにより枯死させるというものでございます。海外においても登録がございまして、日本では1983年に初回農薬登録がされてございます。

試験の概要でございます。13ページをお願いいたします。

10行目から、動物体内運命試験でございます。

今回、動物体内運命試験につきましては、新たに追加されたデータはございません。

先生方からもコメントがない旨、頂戴しておりまして、〇〇からは農薬抄録の代謝物一覧の代謝物Mの構造式について誤植があるということで御指摘をいただいておりますので、こちらを申請者にお伝えしたいと思っております。

動物体内試験につきましては、以上でございます。

○ ○○

動物の代謝に関しまして、追加のコメント、〇〇ありますでしょうか。

○ ○○

〇〇です。

特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。

では、次の植物体内運命試験をお願いします。

○ ○○

20ページをお願いいたします。

4行目から植物体内運命試験でございます。

植物体内運命試験、それから環境中の土壌中、水中運命試験、それから土壌残留試験につきましては、今回新たに追加のデータはございません。一部記載を最近のまとめ方に従いまして修正しております。

〇〇からは特段、修正やコメントがない旨、頂戴をしております。

27ページをお願いいたします。

16行目から【事務局より】で1点記載しておりますけれども、抄録の中に土壌微生物へ

の影響試験というものが記載をされておりました。

前版までに特段の議論はこの試験につきましてされてはいないのですが、ペンディメタリンが土壌微生物の活動に影響するかを確認した試験でございまして、土壌中運命試験と異なる目的の試験であることから、前版の評価書と同様に評価書案に記載をしませんでしたということで、御紹介させていただきます。

続きまして、ページを飛んでいただきまして、30ページをお願いいたします。

6行目から作物等残留試験でございまして。今回、作物残留試験と畜産物残留試験が新たに提示されておりますので、そちらを追記しております。

まず、7行目から作物残留試験でございまして。

国内の試験ですけれども、結果は別紙3にまとめております。今回、甘草のデータが出ておりますのと、それから抄録に記載されていて評価書案に未記載のデータにつきましても、今回、別紙3に記載をしております。

結果につきまして、本文中12行目のところに最大残留値を記載してございまして、今回農薬登録の登録または申請された使用方法において最大となる残留値を記載するように整理をし直しております。

30ページの14行目から、海外の試験が今回提出されております。

結果は、後ろの別紙4にまとめてございまして。

17行目から最大残留値について記載をしておりますが、フェスキュ及びブルーグラスの乾牧草で1,240 mg/kgというデータでございまして。また、代謝物Pも測定してございまして、そちらもブルーグラスの15.7 mg/kgであったという記載です。可食部につきましては、カンタロープが提出されておりますけれども、そちらはいずれの分析化合物も定量限界未満であったという結果でございました。

31ページをお願いいたします。

9行目から畜産物残留試験でございまして。

今回新たに追加されたデータとしましては、18行目のウシ②の試験でございまして。

先ほどの牧草のデータにのっとりまして、飼料中の濃度をその残留値に合わせた投与量で実施された試験でございまして、ペンディメタリンと代謝物P及びUを分析対象化合物としたデータでございまして。

結果としましては、26行目から乳汁中ですが、ペンディメタリンの最大残留値は0.023 $\mu\text{g/g}$ 、対象物P、Uはいずれも定量限界未満であったと記載をしております。クリームと無脂肪乳についても記載をしております。

32行目から、臓器及び組織中における結果ですけれども、ペンディメタリンの最大残留値0.180 $\mu\text{g/g}$ 、対象物Uは2.47 $\mu\text{g/g}$ という結果でございまして。代謝物Pは、定量限界未満でございました。

次のページをお願いいたします。

8行目、ヤギの試験、こちらは前版から記載をしているものですが、結果を別紙

6に整理をしております。

続きまして、33ページの1行目から、今回新たにニワトリの試験が追加をされておりました、ペンディメタリン、代謝物P、Uを分析対象化合物として実施されております。

結果としては、7行目から記載をしておりますが、15 mg/kg飼料投与群の脂肪中のペンディメタリンを除いて、全ての投与群で定量限界未満という結果でございます。脂肪中のペンディメタリンは最大で0.014 μ g/gという結果ございました。

その下、21行目から推定摂取量の計算を今回、記載をしております。結果としましては、詳細は別紙7に記載をしておりますけれども、表22に数値をまとめてございます。

作物残留試験まで、以上でございます。

御確認のほど、よろしく願いいたします。

○ ○○

どうもありがとうございます。

そうしましたら、一度20ページに戻っていただきまして、今回は植物体内運命試験にしましては追加された試験等もありますけれども、これらの記載に関して○○、何かコメントはありますでしょうか。

○ ○○

○○です。

特段、コメントはないのですが、確認を一応しておいたほうがいいかなと思うところがあります。30ページの残留試験のところ、体内運命試験に関しての追試はないので、このままでいいと思います。

残留試験の30ページのほうで、今回、甘草とカンタロープなどの追加があったということで、国内の試験において甘草等、ほかの何種類か表3に追加がされているということですが、それに関しては何にも触れていないのです。ペンディメタリンの最大残留値は、追加試験前の残留値の記載に修正が入っていますけれども、その後、海外においていろいろな牧草の試験、その後、可食部ではカンタロープがここで特出されているのですが、結局特出していても定量限界値未満であったことを述べていますよね。

これを述べている理由と、国内試験のほうで今回追試でやったもののデータに関しては触れていないことはいいのかというところを、確認したほうがいいかなと思いました。

○ ○○

お答えいたします。事務局です。

まず、こちらの30ページの記載につきましては、基本的に最大残留値について述べるということで、作物が追加されてもそれが最大残留値に影響が及ばなければ述べないこととなります。

一方、20行目の定量限界未満なのに述べているということに関しましては、その前までの記載で、ブルーグラスは食べませんので、食品健康影響評価ということで、可食部での最大値は何かということにも触れることにしておきまして、可食部の試料としてはカンタ

ロープだけで、こちらで定量限界未満だったということを記載したかったという趣旨でございませう。

○ ○○

○○、よろしいですか。

○ ○○

分かりました。

国内だろうが海外だろうが、可食部で今回追試されたので、カンタロープだけだったから、カンタロープに関しては定量限界値未満という記述にしたということですね。

それであれば、問題ありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、追加で何かコメント等ありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、毒性のほうへ進めてもらってよろしいですか。

○ ○○

そうしましたら、34ページからお願いいたします。

一般薬理試験から毒性の試験でございますけれども、1行目から【事務局より】でございますが、今回、ARfDの設定をいただくに当たりまして、各試験の毒性所見の発生時期、用量等を追記しております。

また、肝肥大ガイドランスに沿った見直しにつきましては、ADI設定根拠であるイヌを用いた試験の最小毒性量で肝細胞肥大の所見が認められていないことから、今回、見直しは行っておりませうということ御説明させていただきます。

2行目から一般薬理試験でございます。結果、表21ですけれども、最初の運動協調性の試験の結果に記載されております回転棒からの落下が有意に増加した所見につきまして、発生時期を追記しております。

続きまして、11行目から急性毒性試験でございます。原体の結果はその後、表22でございます。経口の試験につきまして投与量と、それから得られた所見について発現時期、発現用量を今回整理しております。

結果としましては、投与量がかなり高い用量で試験が実施されておりますけれども、2,000 mg/kgを超えるような投与をしたときに、自発運動低下などの所見が認められているような結果でございます。

36ページの表23に、代謝物の結果がございますけれども、代謝物Aの試験につきまして今回見直したところ、雄の結果はなかったようでしたので、そちらを削除するように修正をしております。また、観察された症状のところも死亡の例数を記載しております。御確認いただければと思ひます。

続きまして、37ページ、4行目からお願いいたします。

急性神経毒性試験でございます。今回、新たに追加された試験でございます。

結果としましては表24に記載をしております、300 mg/kg以上の雌雄で所見が認められているような結果でございます。

こちらにつきまして、事務局から事前に2点お伺いしております。

まず1点目ですけれども、雄で認められました300 mg/kg体重の自発運動量減少につきまして、御検討をお願いしております。

こちらにつきましては、300 mg/kg体重では統計学的有意差は認められませんが、測定初期のインターバルにおける自発運動量が対照群に比べて減少傾向にあることや、全インターバルにおける自発運動量の合計も減少傾向にあるということから、毒性所見とするような案でお伺いをしてございました。

先生方からのコメントを御紹介させていただきますと、〇〇から、300 mg/kg体重の投与群におきまして、雌では統計学的に有意に減少していますけれども、雄の減少は有意ではなく減少の程度も大きくないということで、300 mg/kg体重投与群で自発運動量減少を毒性所見とするのは雌のみで、雄は1,000 mg/kg体重投与群としたほうがよいと考えますとコメントをいただいています。

〇〇、〇〇、〇〇からも同様の御意見を頂戴しております。

先生方からのコメントを踏まえまして、表24を事務局のほうで修正させていただいておりますけれども、300 mg/kg体重の雄のところに記載しておりました自発運動量減少につきましては、1,000 mg/kg体重から毒性所見とするような形で修正をしております。御確認いただければと思います。

また、2点目につきましては、この試験の結論に関するところでございます。

本試験ですけれども、自発運動量減少との所見が認められております。急性神経毒性の有無についてどうするかというところでございますが、1,000 mg/kg体重投与群の雌では死亡も認められるような結果でございますのと、報告書におきましても、認められている所見は神経毒性に関するというよりは、むしろ全身状態の悪化に関連したものという考察もされている状況でございます、急性神経毒性は認められなかったとする御提案をさせていただきます。

先生方からは、そちらにつきましては御同意を頂戴しております。ですので、今、事務局案で示しておりますが、37ページの12行目の後ろから「急性神経毒性は認められなかった」と本文中に記載をしております。こちらについて、御確認をいただければと思います。

また、1点、追加で御検討をお願いしたいところがございまして、300 mg/kg体重以上の雌雄で認められております変色尿につきまして、〇〇から御指摘がございまして、こちらにつきましては300 mg/kg体重のところ雌雄で各1例ずつ認められておきまして、1,000 mg/kg体重のほうで複数例出ているような所見ではございますけれども、こちらは本当に毒性かというところで一度御検討をお願いできればと思います。

周辺情報としまして本剤の検体の色ですけれども、抄録には暗褐色と記載がされてございます。また、ほかの試験も含めてですけれども腎臓におきまして何か毒性が見られるような所見は認められてはいないところでございまして、こちらの変色尿につきまして毒性とするかどうか、大変恐縮ですけれども御審議をお願いできればと考えております。

急性神経毒性試験につきましては、以上でございます。

よろしく願いいたします。

○ ○○

どうもありがとうございます。

そうしましたら、34ページに戻っていただきまして、一般薬理試験、急性毒性試験の結果、症状がかなり高いところ出てくる。これも発現時間を書いていただいていますけれども、いずれもカットオフ値以上のところだと思います。

37ページです。今回、追加された試験の急性神経毒性試験。ここで、300 mg/kg体重以上で、雄のほうでFOBで自発運動量減少というのがあるのですけれども、有意差がないということと程度も低いということで、この300 mg/kg体重からは入れなくていいのではないかと、先生方の御提案は全て一致しているのですけれども、この点に関しては特に問題ないですか。

○○、大丈夫ですかね。

○ ○○

はい。コメントに書いたとおりですけれども、確かに雄の300 mg/kg体重は測定初期の全ての時点で、コントロールと比べて減少傾向がはっきりとは認められていません。

ただ、全体として総運動量では有意差はありませんし、また減少の程度も少ないということから、毒性とは取らないほうが良いと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も御同意でよろしいですね。ありがとうございました。

それと、この部分を削ってから気がついたのですけれども、変色尿というのがありますね。これについて、先ほど○○からお話がありましたように、ほかの試験では特に腎臓に毒性の所見がないということと、被験物質が褐色という今回データがあって、投与量が多くなればそれが尿に出てくるのかなというような感じもしますので、毒性の所見からは外したいなと思うのですけれども、先生方いかがでしょうか。

毒性の先生方から同意をいただきましたので、変色尿に関しては全て除くという形でもよろしいですか。ありがとうございます。

毒性所見からは変色尿を除いて、評価書の作成をお願いいたします。

そのほか、追加の事項はありますか。よろしいですか。

そうしましたら、続いて亜急性毒性試験の説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、38ページの下からお願いします。

亜急性毒性試験でございまして、事務局から1点、ボックスを設けさせていただいております。

混餌投与試験におきまして、投与初期に体重増加抑制が認められた試験に関しまして、摂餌量減少が伴っている場合には、摂餌忌避の可能性が考えられたことから、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。これに該当とする試験につきまして記載をしております。

こちらにつきましては、いずれの先生方からも御同意の御意見を頂戴しております。

各試験に移らせていただきます。39ページの2行目からお願いいたします。

まず、ラットの試験でございませけれども、こちらの結果につきましては表26に記載をしておりますが、こちら体重増加抑制、摂餌量減少について発現時期を記載しております。

その下、もう一つラットの試験がございませ。

こちらにつきまして、次のページの表28に、同様に体重増加抑制と摂餌量減少につきまして、発現時期を記載しております。

また、表中にございませ肉眼所見、甲状腺の暗色化につきまして、事務局で削除をしております。

その下の90日の試験に関しましても、次のページの表29に所見がございませますが、こちらの体重増加抑制について、投与期間累積であったことを記載しております。

その下、(4)の90日間の亜急性神経毒性試験につきましても、表31の所見でございませますが、こちらにも体重増加抑制と摂餌量減少について、記載をしております。御確認をお願いいたします。

亜急性毒性試験につきましては以上でございませ。

○ ○○

ありがとうございます。

亜急性毒性試験において、最初に断り書きがありましたように、混餌の試験では、摂餌量の減少と体重増加抑制ということでARfDの対象としないということで進めておりますけれども、この亜急性毒性試験に関しましては単回経口投与に生じると考えられる毒性影響等に当てはまる所見はないということで進めていきたいと思っておりますけれども、先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

毒性の所見の内容等々で、追加のコメント等はございませでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、次の慢性毒性試験のほうにお願いします。

○ ○○

そうしましたら、42ページをお願いします。

9行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

こちらにつきましても、所見の発現時期を記載しておりますが、記載しているところとしましては、43ページの17行目からの(3)2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験のラットの②の試験でございます。

次の44ページですけれども、本文中、〇〇のほうから誤記を御指摘いただいております、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。

所見としましては、表36に記載をしております、こちらにも体重増加抑制、摂餌量減少について記載をしております。

また、〇〇のほうから、肉眼所見について削除の御修正をいただいております。ありがとうございました。

こちらの、体重増加抑制につきまして、投与1週から認められてございまして、摂餌量減少が投与2週以降ということもございましたので、こちらの程度を御確認いただいた上で、ARfDのエンドポイントとなるか御検討をお願いしております。

程度としましては、雄の体重増加量が対照群57.1gに対して46.6g、雌は対照群が27.2gに対しまして18.5gということで、軽度と考えましてARfDのエンドポイントとしない案で御提案をしております。

先生方からはエンドポイントとしないところを同意いただいております、〇〇からはほかのラット亜急性の試験で摂餌量への影響があったことなどから摂餌量減少の要因ではないかということもコメントいただいております。御確認をお願いいたします。

次の試験でございますが、45ページの4行目から18か月間の発がん性試験、マウスの試験でございます。

こちらにつきまして、表39に所見をまとめておりますが、雌の5,000 ppmで体重増加抑制が投与1週から認められております。こちらに関しましても、程度を御確認いただきましてエンドポイントとなるかどうか御確認をお願いしております。

程度としましては、5,000 ppmの雌の体重の平均値21gでございまして、この試験は対照群が2つございますけれども、1つが22gで統計学的有意差がある。もう一つの対照群が21gで有意差はないという結果でございましたので、対照群との差は僅かだと考えまして、ARfDのエンドポイントとしない案で御提案をしております。

先生方からも、エンドポイントとしない案で御同意をいただいております。

慢性毒性、発がん性試験まで以上でございます。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

では、42ページからに戻りますけれども、特に御指摘はなくて、44ページですね。

所見の中の肉眼所見を消していただいていることと、体重増加抑制について、この試験とその次の18か月マウスの試験、両方とも対照群との差が僅かということで、ARfDのエンドポイントにする必要はないでしょうということだったのですけれども、これは〇〇、

いかがですか。

○ ○○

書いたとおりなのですが、事務局が書いていらっしゃる「軽度と考え」というのが、結構あるのではないかなと思ったので、ここでは摂餌量を見ると3週間目でしか認められないのですが、1週間目もあってのそうだったのかちょっと僕は忘れてしまったのですが、いずれにせよ他の試験などから摂餌への影響はあるだろうということは想定できるので、それが要因であれば省くというような、少し追加のコメントをさせていただきました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も、この事務局案でよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

事務局案に同意します。

○ ○○

ありがとうございました。

ほかに追加のコメントもなさそうですので、事務局案どおりということで進めさせていただきます。

○○、お願いします。

○ ○○

今のARfDのことではないのですが、発がん性が終わったのでコメントしてもいいのでしょうか。発がん性のことなのです。

○ ○○

はい。

○ ○○

43ページ、表34の500 ppm以上の雌雄が両方そうなのですが、雄の2番目に書いてある同心性層状細胞形質体は、臓器は肝臓ですか。あるいは、臓器を書いたほうがいいのではないですか。

○ ○○

確かにそうですね。

では、これはちょっと確認してもらってよろしいですか。

○ ○○

念のため、確認いたします。

○ ○○

すみません。

それと、そのターミノロジーと40ページにあるターミノロジーが違うので、これは専門

外なのであまり言えないですけれども、統一したほうがいいと思います。

以上です。

○ ○○

先ほどの表34につきましては、同心性層状細胞形質体は肝臓の所見のようです。

○ ○○

そうですね。

それと、40ページの表28に同じような変化があるのですけれども、こちらは「封入物」になっているので、多分同じものだと思うので、そうであれば統一したほうがいいのかなと。大した話ではないです。

○ ○○

承知いたしました。

今回は、急性参照用量の御検討を中心に御議論いただくこととなっておりますので、次回改訂の際には注意するというところでよろしいでしょうか。

(同意の意思表示あり)

ありがとうございます。

○ ○○

お願いします。

ほかに、この慢性毒性試験でコメント等ありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、生殖発生毒性試験の説明をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、46ページお願いいたします。

12行目から生殖発生毒性試験でございます。

追記したところといたしましては、47ページの18行目からの試験でございます。(2)の2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。

こちらの結果を表42にまとめておりますが、親動物の雌雄で認められております体重増加抑制、摂餌量減少につきまして発現時期を追記しております。

続きまして、48ページの26行目をお願いいたします。

発生毒性試験、ウサギの試験でございます。こちらに関しまして次の49ページ、3行目、4行目のところ、母動物で認められた所見、摂餌量及び飲水量減少、それから体重増加抑制につきまして、発現時期を記載しております。こちらの所見につきまして、ARfDのエンドポイントとなるか、御検討をお願いしておりました。

まず一つ目としまして、摂餌量と飲水量の減少でございますけれども、こちらは一般症状の観察におきまして認められた所見でございます。発現時期についての情報は不足しております。投与期間中というところ以外の情報がないということでもありますので、

ARfDのエンドポイントとしない案として御検討をお願いしておりました。

〇〇からは、ARfDのエンドポイントとするには情報が不足していますということでコメントをいただいております。〇〇からも、数値的な評価ではなく観察所見であり発現時期も不明のため、エンドポイントにはできないと思いますということでいただいております。〇〇からは、抄録の申請者注も加味してというコメントでございますけれども、先生方いずれも事務局案に御同意をいただいております。

2つ目、体重増加抑制につきまして、投与初期における変化量について、ボックスの中に表でまとめてございます。

妊娠6日から9日のデータでございますが、対照群の52.7 gに対しまして、60 mg/kg体重では体重増加量25 gという結果でございます、僅かな変化と考えてARfDのエンドポイントとはしない案として御提案しておりました。

〇〇からは、毒性学的に意味のある変化とは思いませんということでいただいております。〇〇、〇〇からも事務局案に同意するとのコメントを頂戴しております。御確認いただければと思います。

また、〇〇から、このウサギの試験に関しまして、60 mg/kgのところ、報告書の結論で評価書のとおりということですが、申請者の判断が抄録にございまして、そちらは無毒性量が60 mg/kgとなっているということで御質問をいただいております。過去の評価会議でエキスパートジャッジされたと理解してよろしいでしょうかといただいております。

こちらの所見に関しまして、抄録の毒の134ページに記載されている申請者注のことかと思っておりますけれども、過去の評価資料を確認しましたところ、この記載はございませんでしたので、今回の抄録から記載されていることを確認しております。御確認いただければと思います。

生殖発生毒性試験につきましては、以上でございます。

よろしく願いいたします。

〇 〇〇

どうもありがとうございます。

生殖発生毒性試験でコメントがあるところは49ページのところですけれども、最初の事務局の①のところ、ARfDのエンドポイントとするには情報が少ない、足りないということで、発現時期も分からないですからこれでいいと思うのですけれども、2番目につきましても先生方に同意をいただいております。

最後に事務局から説明がありましたように、〇〇方、コメントをよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

この抄録の書き方のところで確認したかったのは、前回の評価時から追記されている部分については特に何の表示もないのですかということです。

前回評価している段階の資料と同じもので評価していると思っていたので、前回で判断

されたのかというところを確認したかったのです。

しかし、今、聞くと、新たに追加されたということは、この申請者注が入っていない段階で前回は審査したということですよね。

○ ○○

御説明いたします。事務局です。

先ほど事務局から御説明しましたとおり、前回は申請者注のない状態で御審議いただきました。ただ、報告書自体、元のデータ自体は変わっておりませんので、データを見る目が変わるということはないのではないかと思いますのですけれども、いかがでしょうか。

仮に、新たなエビデンスが加わって、データが追加になったというような場合は、事務局も注意して先生方にお知らせいたしますけれども、今回は申請者の説明が何行か加わったというだけでして、特段にデータの見直しを感じなかった次第です。よろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。今回の場合はそんなに大したことではないので結果としていいのですが、こういう前回評価をしているものに対して、新たに追加したものだとか分かるようにしておかないと困るかなど。気になったのは抄録を見るときに過去の評価時と同じもので判断しているのかどうか分からないというところだけです。こういう2回目とか3回目とかの評価の段階では、抄録を見るときには今後も特に分からないという理解でよろしいですか。

○ ○○

今回の抄録では、急性参照用量の設定に当たり多分申請者のほうで見直しをしたのだと思うのですけれども、変更部分には緑のマーカがついております。先生方の資料にもついているかと思うのですけれども、仮に先生方がそういうものを御覧になって、何かよく分からないという点がございましたら、コメントを出される前に事務局までお問合せをお願いできないでしょうか。

○ ○○

○○です。

分かりました。

○ ○○

過去に議論した内容とデータは変わっていませんので、そのとき出された結論というのに特に大きな問題がなければそのまま進みたいと思いますが、よろしいですか。

あと、ほかに生殖発生毒性試験に追加のコメント等ありますでしょうか。大丈夫ですか。

○○、大丈夫ですか。

○○から手が挙がっております。○○からお願いします。

○ ○○

ARfD以外はコメントするなということでご我慢しているのですけれども、確認だけお願いしたいのです。農薬抄録とか資料をみんな返送しているので、手元にないので確認しよ

うがないのでちょっと確認をお願いしたいのですけれども、47ページの表41です。

検体摂取量が500 ppm、2,500 ppm、5,000 ppmになって、見事に5倍10倍になっているのです。これは本当のデータかというのが一つ疑問です。GLPだから多分問題はないと思うのですが、これは前回調べるのを忘れたので、調べていただきたいです。

それだけです。

○ ○○

では、確認ということですね。

事務局、よろしいでしょうか。お願いします。

ほかにありますか。○○、ないですね。大丈夫ですね。

分かりました。

では、最後、遺伝毒性試験のところをお願いします。

○ ○○

そうしましたら50ページお願いいたします。

2行目から、遺伝毒性試験でございます。

今回、新たに追加された試験はございませんけれども、○○のほうから1点修正のコメントをいただいております。

場所としましては、11行目の復帰突然変異試験における記載でございます。こちらは、「一部の試験で認められた陽性反応には再現性が認められず、使用した代謝活性化系に依存しているものもあると考えられたことから、総合的に陰性と判断した」と前版から記載をしてございました。

こちらにつきまして、○○のほうからこの「使用した代謝活性化系に依存しているものもある」との記載に関しまして、意味がないのではないかとということでいただいております。

その下、17行目からのボックスに○○のコメントを記載しておりますが、今回この剤は突然変異試験4本提出されておまして、そちらの各試験につきまして、試験の状況、条件等を細かに解説いただいております。

次の51ページの真ん中の下のほうから、「以上4つのAmes試験が実施されています」以降を御覧いただければと思います。1つ目の1976年の試験ではS9で陽性反応が認められており、不純物の関与が指摘されているということ。

2つ目に関しましては、陰性の結果ですけれども、唯一沈殿について言及されておまして、最高用量が低くなっていて陰性の信頼性が低いものとなっているということ。

3つ目の試験に関しましては、ラットの肝S9を用いたプレート法で、一部の菌株で陽性を示していますということ。TA100株の±S9の反応は、再現性が確認されず、さらにハムスター肝を用いたプレインキュベーション法でも陰性という結果であるということ。

4つ目の試験は陰性という結果であるということです。

上記のように、4試験に関しまして使用した代謝活性化系に依存するような知見が示さ

れていないということで、指摘の本文の記載につきましては、適切性を欠くものであり、使用したS9の種類、濃度その他によって陽性反応を与える可能性があるとの印象を与えるということで、削除が望ましいのではないかといただいております。

こちらの本文の記載に関しまして、最終的に生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えられたところで、食品健康影響評価に係るような記載でございます。今回重版ではございますけれども、〇〇のほうで報告書も今回お送りして詳細を見ていただいて、そのような状況が確認できないということで、そちら御確認をいただきましたので、こちらに関しましては本文の代謝活性系に依存している旨の記載は削除する方向で今回整理させていただければと考えております。御検討をお願いいたします。

遺伝毒性試験につきましては、以上でございます。よろしくをお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

遺伝毒性試験に関しましては、既に評価が終わっている中で、50ページに〇〇御指摘の内容が今回出ています。〇〇からかなり詳しく書いていただいているとおり、結局、今、消されて修正されているところに根拠となるデータがないのですね。

ですので、個人的にはこれは〇〇のおっしゃるとおりに、重版ですがこの部分は削ってもよいかと思っておりますけれども、何かここで御意見ありますでしょうか。

同意でよろしいですか。ありがとうございます。特に反対意見はなさそうですね。

では、ここはしっかり見ていただいて、正しい文章に直したということで、修正どおりにしたいと思います。

どうもありがとうございます。

そうしましたら次、その他の試験のほうお願いします。

〇 〇〇

そうしましたら、53ページをお願いいたします。

5行目からその他の試験でございます。

各試験ですけれども、認められた所見で体重増加抑制、摂餌量減少などの発現時期について今回、追記をしております。(1) (2) それから(3)の試験に記載しています。

また、56ページの(3)の試験ですけれども、表51の中に誤りがございまして、rT4というパラメータですけれども、誤記でしたので削除をしております。御確認いただければと思います。

その他の試験につきましては、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

その他の試験、甲状腺の影響ということで試験が複数実施されております。

今、事務局から御説明がありましたように、56ページの表51のところも含めて〇〇、どうですか。御意見ありますでしょうか。

○ ○○

私はコメントをさせていただいたのですけれども、ここに反映していただけていないですが、3版ということでどうなのかということも含めてコメントしたのですけれども、今、出ました表51の記載は誤りがはっきりあったので、そこは重版ということであっても少し訂正していただいたほうがいいかなと思ってコメントしたのです。

○ ○○

恐れ入ります。事務局です。

先生のコメントは机上配付資料の2ページ目でございます。

もしよろしければ御覧ください。

○ ○○

そうなのですか、失礼しました。

○ ○○

今回、急性参照用量の設定には関連しないかと事務局のほうで思いまして、机上配付資料のほうにしてしまいました。

○ ○○

分かりました。

ですので、おっしゃるとおりなのですけれども、表中の誤りということで訂正をしていただいたほうがいいかなと思ったのです。

どういうふうな扱いをされるのか、重版ということもありますので、その辺の事情はちょっと分からないのです。

この辺は、判断がこれまであってそれをいじってはいけないのかというところもあるし、完全な言葉の誤りのように思えるものもありますので、その辺、再度確認いただいて、単純な転記ミスの方は訂正いただくのがいいのかなと思います。

○ ○○

先生から見て、これはもう完全に間違いとか、そういうのもあるわけですね。

○ ○○

私はそのように思ったのですけれども、それは事務局のほうでも最終的に判断を見ていただいて、どうなのかというところはあります。

○ ○○

事務局から御説明申し上げますと、重版の場合は今回、御議論いただく急性参照用量の設定に関わる内容であるかどうか、または食品健康影響評価の記載に関連が及ぶかどうかというところで、今回、修正を加えるかどうか御判断いただいているところでございます。

それを踏まえて、今回どのようにしたらよろしいか御指示いただければと思います。

○ ○○

分かりました。

今、おっしゃる論理であれば、また次回ということになるかもしれませんが、先

ほどから言葉の誤りについては、ですから本文に触るという話ではなくて表の中の言葉の誤りについては少し訂正していくということは幾つかあったように思ったので、その辺もあってちょっと勇気を持って言ってみたのですけれども、どうでしょうか。

それは、今の事務局がおっしゃった論理だけで行けば、今回はそのままということになるのかもしれないです。

○ ○○

分かりました。

そうしたら今回、見る視点というのを考えて、次回、再評価するときにまた修正することによってよろしいでしょうか。

○○、どうも御指摘ありがとうございます。またそれは参考にさせていただきますので、ぜひよろしく願いいたします。すみません。ありがとうございます。

ほかに、ここの部分に関しまして御意見等ありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、最後の食品健康影響評価の部分をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、58ページをお願いいたします。

食品健康影響評価でございます。

今回、新たに御審議いただいたところにつきまして記載を追記してございますけれども、まず15行目からの記載ですが、こちらは記載の整備でございますが、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてEが認められた旨、記載がなかったので記載をしております。

18行目からは、作物残留試験の結果でございまして、今回のデータを基に書き起こしております。

26行目からは、畜産物残留試験の結果でございまして、こちらも結果をまとめております。

次のページおめくりいただきまして、59ページの2行目になります。こちらはばく露評価対象物質に関する記載でございます。

2行目、3行目につきましては植物体内運命試験からの記載でございますけれども、こちらは「10%TRRを超えて」というところだけ追記をしております。それ以外は、前版のとおりです。

3行目の後ろからが、畜産物に関するものでございますけれども、動物体内運命試験におきまして10%TRRを超えて検出された代謝物Uにつきまして、前版は定量限界未満という結果でございましたけれども、今回新たに追加された畜産物残留試験の結果から、代謝物Uは残留しておりましたので、そちらは一部記載を修正しております。

残留試験はペンディメタリンよりも高い部位があるということですが、そちらの部位がウシ肝臓、腎臓に限られていることから、ばく露評価対象物質をペンディメタリンのみと設定する案で御検討をお願いしてございました。

〇〇から、こちらについてコメントを頂戴しておりまして、これまで評価してきたほかの剤のケースで、このような部位に限られるという理由でばく露評価対象物質から除外していたのであれば、事務局案に同意するというコメントをいただいています。

しかし、ケース・バイ・ケースであれば、比較的高く残留しているので畜産物のばく露対象評価物質に入れることもあるのかというところでいただいています。

ただ、残留濃度だけではなく摂取量も考慮に入れた場合には、肝臓や腎臓というところのフードファクターは極めて小さく、代謝物Uの摂取量は親化合物と比べて極めて少ないと推察されることを理由にするならば、親化合物のみでよいと思いますといただいております。

事務局案の記載でございますけれども、ほかの剤でも肝臓または腎臓のみに検出されたことを理由に対象としなかった剤が幾つかございまして、こちらを御提案させていただいております。

こちらにつきまして、追加で〇〇からコメントも頂戴しておりまして、こちらの肝臓及び腎臓に限られていることからという部分について、ちょっと整理を明確にしておきたかったということで頂戴しております。

ばく露評価対象物質の考え方についてまとめていただいておりますけれども、そちらに沿って御解説いただいております。まず代謝物Uが検討対象になるかということですが、そちらについては肝臓及び腎臓が食用部位になること。それから代謝物Uが家畜で特異または多量に残留しているというところに該当するというところで、ばく露評価対象物質の検討対象にはなると御判断いただいております。

一方といたしまして、考え方の中に、9. 留意事項(3)の①というのがございまして、そちらは特定の部位に限定される場合には慎重な対応が必要とおまとめいただいておりますけれども、そちらに該当するというので、今回の慎重な対応というのは、肝臓が食用部位なので摂取量の判断が必要と思ひ、最初のコメントをしたということでございます。その代謝物の摂取量は極めて少ないと推察ということを理由に、ばく露評価対象物質は親化合物のみにしてよいということにいただいております。

記載ぶりにつきましては、考え方が新たになったわけではないということですので、ほかの剤の事例に合わせた現在の評価書案のままでよいと思いますとコメントを頂戴しております。

そのようなところでございましたので、事務局で特に御提案の内容で修正をしておりますけれども、こちらにつきまして御確認をお願いできればと考えております。

よろしく願いいたします。

続きまして、最後ARfDの記載でございます。ARfDにつきましては67ページの表53を御覧いただいたほうが分かりやすいかと思ひます。

67ページの表53に、単回経口投与等により生ずると考えられる毒性影響等についてまとめております。

急性神経毒性試験につきましては、雄の無毒性量が300 mg/kg体重と審議の結果、御修正いただいておりますので、そちらは変更になりますけれども、一番低い無毒性量としましては、急性神経毒性試験の雌の自発運動量減少なども認められる無毒性量100となりますので、こちらを安全係数100で除したARfD 1 mg/kg体重で設定する案でいかがかと考えております。

こちらにつきましても御検討をお願いできればと思います。

食品健康影響評価につきまして、以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございました。

59ページの【事務局より】にあるように、○○から細かく御解説いただいております。

○○、この内容を踏まえた上で、最終的な結論としては問題ないということによろしいですか。コメントも含めてお願いいたします。

○ ○○

このコメントの文章が長くなっているのは、対面で行うという前提で、そうなると私は遅れて参加できないだろうと思って、考え方の部分も踏まえて詳しく書いたというところからです。

今まで、ウシの肝臓、腎臓のみに限定されているところで、その場合、濃度が高くて摂取量が結果的に多くなったら意味がないことになってしまいかねないので、特に一番の部分は、肝臓、腎臓に限られていることが摂取量の判断の部分も加味しているということなのかどうかということを確認したかったということになります。

結果的には、当初の事務局案で全然問題はなくて、書きぶりについても変える必要はないと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

このばく露評価対象物質に関しましての追加のコメント等は大丈夫でしょうか。

では、最後60ページになるのですけれども、今回設定しますARfDに対して、この辺の記載は事務局案どおりでよろしいかとは思いますが、内容という点では先ほど吟味したように、ラットの雄に関しては尿の変化は毒性としませんでしたので、無毒性量が300になります。ただ、雌のほうの無毒性量は100のままです。これを根拠にARfDが設定されます。

これも含めて、健康影響評価の部分で御意見ある先生はいませんか。大丈夫ですか。

特によろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、これで取りまとめて大丈夫ですか。

でしたら、本日の審議を踏まえまして、ペンディメタリンの許容一日摂取量、ADIにつ

きましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた2年間慢性毒性試験の無毒性量である12.5 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除したADI、0.125 mg/kg体重/日。また、ペンディメタリンの急性参照用量、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100 mg/kg体重を根拠として安全件数100で除したARfD、1 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございます。

では、どうもありがとうございました。

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。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

評価書案でございますが、本日、大きな修正はなかったかと思えます。

事務局のほうで修正をするということによろしいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

そうしましたら、修正の上、食品安全委員会に進めさせていただきたいと思えます。

続きまして、机上配付資料の御説明をさせていただきます。

○ ○○

そうしましたら、机上配付資料を御準備いただければと思えます。

こちらにつきましては、今回重版ということでございまして、審議の内容以外のところでコメントを頂戴したのものについてこのような形でまとめさせていただきまして、次回以降の改訂の際に、こちらの資料を確認させていただきながら、事務局のほうで整理させていただくような形でまとめさせていただいております。

少し内容を御紹介させていただきますと、まず1つ目の御意見としましては、3世代繁殖試験、ラットの試験でございますけれども、こちらは参考資料とされておりまして、参考資料とされた理由が本文のほうに記載されてございます。こちらに関しまして、○○のほうから、最近では脚注に記載しておりませんかということでございます。

そのほか、文中の記載をより分かりやすくという観点で修正をいただいております。

次のページには、議論にもなりましたが、○○のコメントもいただいております。こちらは次回見直すような形で進めさせていただければと考えてございます。

説明としては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

この机上配付資料に関しまして、何か御意見等、コメントはありますか。大丈夫ですか。そうしましたら、続いて、事務局のほうから御連絡をお願いします。

○ ○○

資料4を御説明させていただきます。

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意見聴取、これらの12剤についてございました。

また、リスク管理官への通知ということで、評価結果を以下の9剤につきまして通知したところでございます。

ありがとうございました。

○ ○○

以上、事務局から説明がありましたけれども、御意見、御質問等はございませんでしょうか。大丈夫ですか。

続けて、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、日程のお知らせでございます。

まず、本日は急な会議様式の変更に御対応いただきましてありがとうございました。

次回の日程でございますが、12月23日水曜日に予定しておりました会議は中止をし、1月15日金曜日とさせていただきます。

本年は、本日が最後の会議でございました。先生方、1年間ありがとうございました。

事務局からは以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

来年は、早くコロナも収束して、また皆さんと直にお会いしたいと思いますけれども、また状況を見ながら事務局より御連絡をお願いします。

以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局から何かございますか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

どうもありがとうございました。

以上