

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第12回会合議事録

1. 日時 令和4年1月19日（水） 14:00～15:13

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（ピラジフルミド、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）

本間座長、代田座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、加藤専門委員、
久米専門委員、玉井専門委員、西川専門委員、根岸専門委員、美谷島専門委員

（専門参考人）

川口専門参考人、與語専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、高山評価調整官、栗山課長補佐、
横山課長補佐、糸井専門官、中井専門官、藤井専門官、原田係長、高橋専門職、
三枝係員、宮木係員、
吉田技術参与、柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1 ピラジフルミド農薬評価書（案）（非公表）

資料2 フロニカミド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ピラジフルミド参考資料（非公表）

机上配布資料 フロニカミド参考資料（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12回農薬第五専門調査会を開催いたします。
先生方には、お忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。

また、本年もどうぞよろしくお願いいたします。

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、Web会議システムを利用して行います。

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員10名、専門参考人2名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、農薬ピラジフルミドとフロニカミドの食品健康影響評価です。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の剤につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま座長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、本会合により知ることとなった個人の秘密又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。

お手元に議事次第、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、ピラジフルミド農薬評価書（案）、

資料2として、フロニカミド農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を3点御用意しております、

1点目が、机上配布資料1、こちらはピラジフルミドの参考資料、

机上配布資料2もピラジフルミドの参考資料、

机上配布資料3がフロニカミドの参考資料となります。

資料は以上でございます。不足等ございましたらお申し付けいただければと思います。

よろしいでしょうか。

なお、本日は、Web会議形式で会議を行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、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いたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときにはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、御発言いただく際でございますが、まず、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。ちなみに裏は「同意」という内容になって

おりますので、適宜御利用ください。万が一、映像機能が機能しなくなるなどの障害がございましたら、ソフトウェアのほうの挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。

次に、事務局又は座長が、先生のお名前をお呼びしましたらマイクをオンにして、冒頭にお名前を発言いただいた上で、御発言を開始していただき、発言の最後に、以上ですと発言いただいてマイクをオフとする対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時ですが、会議中通信環境により音声途切れるなど聞き取りにくい状況になってしまった場合は、ビデオの表示を切ることで、比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックしていただくと、オン・オフができます。それでも状況が変わらないような場合は、チャット機能を使用して状況を御連絡くださるか、又は、再入室など、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。よろしくをお願いいたします。

○ ○○

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○ ○○

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。

○ ○○

先生方、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。よろしいですね。

ありがとうございました。

それでは、農薬ピラジフルミドの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より、説明をお願いいたします。

○ ○○

事務局でございます。

資料1、農薬評価書ピラジフルミド（第2版）を御覧ください。

表紙の【事務局より】のボックスを御覧ください。

今回は、にんじん、にんにく等への適用拡大申請及び畜産物への基準値設定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。

今回、追加提出された試験につきまして、ボックスの下のほうに書いてございます。こちらは事前に送付させていただいております、担当分野ごとに御確認いただいております。

ころでございます。

前版評価の際、ARfDは設定の必要なしとされておりますが、今回、急性神経毒性試験（ラット）が提出されましたので、ARfD設定を含む食品健康影響評価に影響が及ぶかどうかについて御検討いただきたいと思っております。

それでは、評価書（案）、3ページをお願いいたします。

審議の経緯でございます。

第1版では、新規農薬登録申請に係る基準値設定依頼がありまして、2017年に評価いただいております。

今回第2版につきましては、2021年12月14日に要請事項説明がございました。

7ページをお願いいたします。

剤の概要でございますが、ピラジフルミドは殺菌剤でございます、化学名、分子式、分子量、構造式は、7ページに記載のとおりでございます。

8ページをお願いいたします。

開発の経緯でございます。

ピラジフルミドは、ピラジンビフェニル型カルボキサミド系殺菌剤でございます、糸状菌のミトコンドリア電子伝達系複合体II活性を阻害することにより、孢子発芽、菌糸伸長及び孢子形成を抑制して、殺菌効果を示すと考えられております。海外での登録は、現在されておられません。

それでは、試験の概要にまいります。9ページをお願いいたします。

10行目からのボックスを御覧ください。

今回代謝関係につきましては、動物体内運命試験（ヤギ及びニワトリ）が提出されたので、それぞれ評価書に記載しております。

〇〇より、特段修正等のコメントはございません、〇〇より、コメントはありませんといただいております。

追記した箇所でございますけれども、16ページをお願いいたします。

(3) ヤギの試験につきまして、今回追加されましたので追記しております。

こちらの試験、ヤギに標識したピラジフルミドを5日間カプセル経口投与して実施された試験でございます、19行目からですが、乳脂肪中の主要成分といたしましては、未変化のピラジフルミドが、最大26.3%TRR、無脂肪乳中の主要成分として、代謝物Bのグルクロン酸抱合体が、最大16.8%TRR認められましたが、いずれも0.01 µg/g以下という結果でございました。

22行目から、組織中の主要成分といたしましては、未変化のピラジフルミドのほか、代謝物B、Bのグルクロン酸抱合体及び代謝物Iが10%TRRを超えて認められたという結果でございました。

続きまして、ニワトリの試験、19ページでございます。

2行目から(4)ニワトリの試験が今回追加され、追記いたしました。

こちらの試験は、ニワトリに標識したピラジフルミドを10日カプセル経口投与して実施された試験でございます。

14行目からですが、10%TRRを超えて認められた成分といたしまして、卵黄中で未変化のピラジフルミド及び代謝物B、卵白で代謝物Bのグルクロン酸抱合体及びI、臓器及び組織中では、未変化のピラジフルミド、代謝物B及びIが10%TRRを超えて認められたという結果でございました。

動物体内運命試験については、以上となります。

21ページを御覧ください。

16行目からの【事務局より】ボックスでございますけれども、植物体内運命試験につきましては、今回、新たに追加されたデータはございませんで、〇〇よりコメントはありませんと御返信いただいております。

続きまして、24ページをお願いいたします。

8行目からの【事務局より】ボックスでございます。土壌中運命試験につきましては、今回、新たに追加されたデータはありませんが、〇〇よりコメントを頂戴しております。

確認ですが、本剤は水稻でも利用しますが、農薬抄録の7-11にあるように、水溶解度が低い場合は、好氣的、嫌氣的土壌中動態試験は不要というルールでしたでしょうかといただきまして、【事務局より】で、農林水産省の通知の試験成績の提出の要否についての部分を抜粋させていただきました。

25ページを御覧いただければと思うのですが、嫌氣的土壌中動態試験につきましては、条件つきで提出が求められておりまして、今回、ピラジフルミドは、水溶解度が2.32 mg/Lとなっておりますので、試験成績の提出を要しない場合の③番の水溶解度が10 mg/L以下に当てはまる場合となっております。ですので、今回、試験成績は嫌氣的土壌中動態試験につきましては、提出がされていないという状況でございます。

続きまして26ページ、水中運命試験についても、今回提出されたデータはございません。

〇〇より、コメントはありませんと頂戴しております。

27ページをお願いいたします。

21行目からの【事務局より】ですが、土壌残留試験につきましても、今回新たに追加提出されたデータはございませんで、〇〇より、コメントはありませんと頂戴しております。

28ページをお願いいたします。

作物等残留試験でございます。

こちら、新たに提出されました作物等残留試験の結果につきまして、別紙3に追記いたしました。

〇〇より、別紙を含めてコメントはありませんと頂戴しております。

3行目からでございますが、作物残留試験につきまして、今回、別紙3に追記はいたしましたが、最大残留値に変更はございませんでしたので、本文中の記載は修正してございません。

13行目から畜産物残留試験でございます。

こちらは、〇〇より、コメントはありませんと頂戴しております。

①ウシの試験でございますけれども、こちらは、ピラジフルミドを31日間カプセル経口投与した試験でございます。

24行目からでございますが、ピラジフルミドの最大残留値は乳汁中で1.128 µg/g、乳脂肪中で0.099 µg/gという結果でございます。

また、29ページの3行目からになります。臓器及び組織中におけるピラジフルミドの最大残留値は、脂肪における0.628 µg/g、代謝物Bにつきましては、同じく脂肪で0.150 µg/gという結果でございます。

続きまして、10行目から②ニワトリの試験にまいります。

こちらは、ピラジフルミドを28日間カプセル経口投与して実施された試験でございます。20行目からでございますが、卵中においてピラジフルミドの最大残留値は全卵で0.014 µg/g、卵黄で0.042 µg/g、卵白中では定量限界未満という結果でございます。

臓器及び組織中におきましては、ピラジフルミドの最大残留値は脂肪における0.108 µg/g、代謝物Bは肝臓における0.067 µg/g、代謝物Iは定量限界未満という結果でございます。

31行目からは、推定摂取量の計算でございます。

今回提出された試験結果を加味いたしまして、推定摂取量の再計算を行っております。

表17に再計算した推定摂取量を記載しておりますが、計算の詳細は別紙6でございます。

こちらにつきまして、〇〇よりコメントをいただきました。

87ページ、88ページをお願いいたします。

88ページ一番下の部分に〇〇からのコメントを記載しております。

こちらは、87ページの西洋なしの項目につきまして、西洋なしを用いた試験はしていないのですが、必要でしょうかとコメントをいただきました。

基準値設定の際に、日本なしの作物残留試験の成績を用いて、西洋なしの基準値を設定することから、今回別紙6の推定摂取量の計算においても日本なしの値を西洋なしに用いて計算しております。

この読替えにつきまして、表の注に記載がございませんでしたので、88ページの注の中ほど、西洋なしについては、日本なしの値を用いたということで追記いたしました。

また、〇〇よりいただきました2点目の御意見といたしまして、表中キウイの部分ですが、88ページの上から2行目の部分になります。

こちらは、果肉の値を使用していると思いますが、他の作物と同様の記載にするならば、キウイについては、キウイの果肉を用いたなどの注釈が必要ではないでしょうかとコメントをいただきました。

こちらにつきましても、88ページの脚注の部分、こちら西洋なしの次の行になりますが、キウイについては、キウイフルーツの果肉の値を用いたということで、注に追記いたし

ました。

推定摂取量の計算までは、以上でございます。

○ ○○

どうもありがとうございました。

それでは、最初に戻っていただいて、今回追加された試験を中心に確認したいと思えます。

まず、動物体内運命試験に関しては、ヤギとニワトリの試験が追加されましたけれども、特にこれに関しては、○○、○○のほうからコメントがないということでした承いたしました。

それと、土壌残留試験のほうで、24ページ、25ページに、事務局への○○からの質問ですけれども、○○、こちらのことでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、今の事務局の説明で理解できましたので、これで結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それと、作物等残留試験で追加された試験に関しても、特にコメントはないということです。

最後に、推定摂取量のところで、○○のほうから質問されたことが、87ページ、88ページのほうで、今、事務局から説明がありましたけれども、○○、今の説明でよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。理解することができました。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生、ここまでよろしいですね。

ありがとうございました。

それでは、特に問題ないということで、毒性のほうに移ってください。

○ ○○

それでは、30ページから毒性のパートでございます。

こちら、今回、急性神経毒性試験ラットが提出されましたので、追記いたしました。

記載の箇所は31ページ、7行目からでございます。

こちらの試験につきまして、32ページの【事務局より】のボックスで5点先生方にお伺いしておりました。

まず、1点目といたしまして、雌における投与8時間後の自発運動量、総運動量及び歩行運動量の減少につきまして、毒性所見とする案としております。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、同意しますとの御回答をいただきました。

続きまして、②番でございます。

低覚醒が一部の個体で認められた件につきまして、対照群でも認められることから毒性所見としない案としておりました。

こちらにつきましても、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、同意しますとのコメントを頂戴しております。

③番につきまして、こちらは体温についてお伺いさせていただいております。

こちら、有意な低下がみられたものの、用量相関性が明確でないため、毒性所見としない案とさせていただいております。

こちらにつきまして、〇〇より、オーケーです。

〇〇より、体温低下につきましては、毒性と取らないでよいと考えます。自発運動量減少のみ毒性ということだと思います。

〇〇より、体温の測定方法が不明ですが、直腸温のように安定した条件で測定されているのであれば、検体投与の影響と考えられます。用量反応がないので、毒性所見とするか否かは、当日の議論でお願いしますとのコメントを頂戴いたしました。

こちらにつきましては、事務局で確認いたしましたところ、体温の測定方法につきましては、直腸に体温計を挿入し、体温を記録したとされていることを確認いたしました。

〇〇より、用量の相関性は明確でないため、事務局案に同意いたします。

〇〇より、当日確認したいですとのコメントを頂戴いたしました。

こちらにつきましては、机上配布資料1に結果の項目につきまして、抜粋をしております。

机上配布資料1ですけれども、1枚目、2枚目がテスト前の体温となっております、1日目、Day 0の結果については、3ページ、4ページに記載がございます。

また、背景データにつきましては、9ページ目、10ページ目に御用意いたしております。

続きまして、④番にまいりたいと思います。

こちら、急性神経毒性が、現在の事務局案では、ありとほしくない案とさせていただきましたが、用量設定試験におきまして、円背姿勢及び低覚醒が認められたため、扱いについてお伺いしていたものでございます。

こちらにつきましては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、事務局案に同意しますとのコメントをいただきました。

〇〇からは、本変化については、毒性としてよいと考えますとのコメントをいただいております。

⑤番の500 mg/kg体重以上投与群で認められた自発運動量の減少について、ARfDのエンドポイントとする案とさせていただいております、こちらにつきましては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、同意しますとのコメントを頂戴いたしました。

急性神経毒性試験については、以上となります。

○ ○○

ありがとうございました。

本日の論点は、ここぐらいですので、ここだけ少し議論したいと思います。

今、事務局から5点について専門家の皆様に御議論を求めることになりました。①、②、⑤に関しては、全て事務局案どおりということで問題ないかと思えます。

③番目の体温についてですけれども、こちらのほうは、ほかの先生、大体問題ないとしていますけれども、○○、今、事務局からの机上配布資料1の説明がありましたけれども、この説明に対して、先生はいかが考えますでしょうか。

○ ○○

○○です。

机上配布資料1の3ページ目、4ページ目、Day 0のところを見させていただきました。

この表中のグループ2というのが500 mg/kg体重のデータになるのですが、ちょうど2行目と言ったらいいのですかね、BODY TEMPERATUREというところ。ここを見ると、グループ2、すなわち500 mg/kg体重から37.9℃、37.6℃、37.8℃とありまして、一応37ぐらいまで落ちているということから、これを否定するのはどうかと、毒性として取っていたほうが無難ではないかなと思えます。

続けて雌についても、同様に37.7、37.8、37.4という体温なので、きれいに数字が用量依存にならなくても、程度で37℃台ということで毒性所見として残したほうがいいのではないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

ただいまの○○の御意見について、ほかの毒性の先生方、御意見をお願いします。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

用量相関性がはっきりしないということは確かですし、体温の低下についても、程度は大したことがないので、毒性とするまでもないかなと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

ほかの先生、いかがですか、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

やはり有意差はあるのですが、用量相関性がないというところで、ちょっと毒性と取るのはどうかというのが私の意見です。おっしゃるように、体温の変化というのは、

そんな用量相関的に落ちていくものかという議論になってしまうと、なかなかそういうことを言いづらいパラメータではあるのですが、あとは程度ですね、程度も、そもそも背景データの的にも、そんなに外れていることでもないということから、私は毒性としなくていいのではないかと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私も評価書（案）に書かせていただいたとおり、用量の相関性が明確でないということに基づき、程度も大したことないかなと理解して、毒性としなくていいという意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょう、今のほかの2人の専門家の先生のコメントを聞いて。

○ ○○

○○です。

そうであれば、この体温については、500 mg/kg体重、1,000 mg/kg体重、2,000 mg/kg体重、全部取らないということだったら同意します。

以上です。

○ ○○

ほかの先生も、その御意見でよろしいですね。

ありがとうございます。

では、ここは、事務局案どおりとし、取らないということにします。

3点目については、自発運動については、○○だけが毒性としてよいと考えていますけれども、○○、こちらは、どういった御意見でしょうか。

○ ○○

すみません、これは読み違えています。神経毒性は取らないという意味です。要は、自発運動量減少は、毒性ですかということと、ちょっとこんがらがってしまって、回答がちょっと。

○ ○○

急性神経毒性がないという理解でいいのですね、事務局のほう。

○ ○○

事務局のほうからは、自発運動量の低下だけだったので、神経毒性なしの評価書案のまじめにしましたけれども、御検討くださいというお問い合わせです。

○ ○○

急性神経毒性は、なしというほうに、私は同意します。ごめんなさい、自発運動減少のほうは、取ったほうがいいのかなどという考えで、取り違えました。同意します。

○ ○○

自発運動の減少に関しては、ARfDのエンドポイントとするということで、全員が同意していますので、そちらは問題ないと思います。

では、こちらは、少し勘違いがあったということで、5点とも、全て事務局案どおりということにさせていただきます。どうもありがとうございました。

それでは、次をお願いします。

○ ○○

事務局でございます。

それでは、41ページをお願いいたします。

今回、生殖発生毒性試験につきましては、新に提出されたデータはございませんで、○より、修正やコメントなどはございません、○○より、特にコメント等ございませんと御返信いただきました。

続きまして、43ページでございます。

13行目からの【事務局より】ボックスでございますが、遺伝毒性試験につきましても、今回新たに追加されたデータはございません。

○○より、特に修正等はありません、○○より、コメント等ありませんと御返信いただきました。

食品健康影響評価にまいりたいと思います。47ページをお願いいたします。

今回、修正いたしました点につきまして、3行目からでございますが、こちらについては、今回提出された試験を追記いたしました。

12行目からは、動物体内運命試験の結果を追記いたしております。

22行目からは、畜産物残留試験の結果を追記したものでございます。

30行目ですけれども、こちらは、神経毒性は認められなかったということで案を作ったものでございます。

36行目からにつきましては、こちらは、ばく露評価対象物質についての記載でございます。

48ページの7行目の下の【事務局より】ボックスを御覧ください。

こちらにつきまして、水稻を用いた植物体内運命試験において、反すう動物の飼料として用いられる稲わらで代謝物Bグルコース抱合体が10%TRRを超えて認められておりまして、また、ヤギを用いた動物体内運命試験、ニワトリを用いた動物体内運命試験において、代謝物B、Bグルクロン酸抱合体及びIがピラジフルミドより多く残留した組織がありました。

事務局案といたしましては、畜産物のばく露評価対象物質は親化合物のみとする案とさ

せていただいております。

理由といたしまして、下の4点を挙げさせていただきました。

上から順に代謝物B、Bグルクロン酸抱合体及びIがラットでも認められていること。

また、2点目としまして、稲わらにおけるBグルコース抱合体は、最大値11.7%TRRでございまして、残留の大部分はピラジフルミドであったこと。

また、3点目としまして、ウシの畜産物残留試験において、代謝物Bがピラジフルミドより多く残留した組織がありましたが、こちらは肝臓のみでございまして、ウシの予想飼料最大負荷量における残留は、定量限界未満と考えられること。

また、4点目といたしまして、ニワトリの畜産物残留試験におきまして、代謝物Bは肝臓で、代謝物Iは全卵の一部でピラジフルミドより多く残留いたしましたが、予想飼料最大負荷量における残留は定量限界未満と考えられることを挙げさせていただいております。

こちらにつきまして、〇〇より、これで結構だと思います。

〇〇より、よろしいかと思えます。

〇〇より、ばく露評価対象物質をピラジフルミドのみとすることについて同意いたします。

〇〇より、コメントはありませんと御意見を頂戴いたしました。

続きまして、49ページをお願いいたします。

1行目からですが、こちらARfDについての記載でございます。

8行目の下の【事務局より】ボックスを御覧ください。

今回、ARfDの設定をお願いすることになるのですが、こちらについて、ラットを用いた急性毒性試験において、無毒性量が設定できない案としておりましたので、過去の評価事例及び最小毒性量で認められた所見が自発運動量減少のみであったことから、追加の安全係数を3とする案としておりました。

また、本文中の記載について、所見の程度については記載しておりませんでしたので、この点につきまして、御意見を伺ったところでございます。

〇〇より、自発運動量減少は顕著であり、軽度な変化とは言えないので、安全係数は、もっと大きくすべきと思えます。雌雄差についても議論の余地はありそうです。

また、〇〇より、最小毒性量における本変化につきまして、追加の安全係数をかけること自体には同意します。その理由につきましては、過去の評価事例①～④のどれとも合致がしないように思われます。根拠に乏しいのですが、本変化に伴うその他の変化を認めず、反復経口投与毒性試験において関連する変化もみられないことから、追加の安全係数を3としたなどしか思いつかず、当日の審議でお願いいたしますと頂戴いたしました。

〇〇からは、追加の安全係数を3として、ARfDを算出する事務局案に同意いたします。

〇〇からは、当日審議でお願いいたしますとコメントを頂戴いたしました。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

まずは、生殖発生毒性試験と遺伝毒性試験ですけれども、特に新しい試験結果は出ていませんし、特に問題ないということなので、特に議論はしません。

次に、食品健康影響評価ですけれども、48ページのボックスのほうに、事務局からばく露評価対象物質を親化合物のみとするという案としましたというところで、全ての先生からよろしいということで意見をいただきましたので、ここは問題ないと思います。

問題は、49ページの最大無毒性量が認められなかったことから、最小毒性量からARfDを算出するということになるわけですけれども、この場合の安全係数について議論を少ししたいと思います。

事務局案では、追加の安全係数を3ということをご提案されていますけれども、〇〇、これについて御意見をいただけますでしょうか。

〇 〇〇

データは、32ページにあります。このデータを見ますと、雄では有意な変化はないのに対して、雌のみで500 mg/kg体重以上できれいな用量相関性をもった自発運動量の低下がみられます。

これは、決して軽度ないし軽微な変化とは言えないので、今までの幾つか例示されたものとは少し同じように扱えないような気がしたので、3という選択肢もあるのですけれども、例えば、5とか、その辺りの追加係数をかけてもよいのかなと思いました。

それと、コメントをしたように、これは明らかに雌雄差があるのですね。だから、その辺り何か説明がつくような知見を御存知でしたら教えていただきたいというのが、私のコメントです。

以上です。

〇 〇〇

今、〇〇から質問があった雌雄差に関して、何か追加情報とかありますか、事務局のほう。

〇 〇〇

情報としましては、今回の評価書案の反復投与試験以降を御覧いただくということと、それと単回の投与ですので、薬物動態学的パラメータですか、こちらを御覧いただければいかがかと思いますが、御確認をお願いします。

〇 〇〇

実際の評価書で見るということですか。

〇 〇〇

申し訳ございませんが、それ以上の情報は持ち合わせていません。

〇 〇〇

分かりました。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、これまで自発運動量低下のみで追加の安全係数をかけた例が幾つかあるのですけれども、その際に雌雄差というのはあったのでしょうか、それだけは確認したいのですけれども。

〇 〇〇

事務局、何か記録はありますか。

〇 〇〇

確認いたしますので、5分ばかりいただくことは可能でしょうか。

〇 〇〇

はい。ちょっと私もよく知らないのですけれども、もともと雌というのは自発運動量が多いのではないですか、動物というのは。たまたですかね、このデータは。

では、ちょっと安全係数のことを少しまた議論したいと思います。

今の安全係数のことに関して、〇〇のほう、何か御意見はいただけますでしょうか。

〇 〇〇

私も安全係数は必要だなというのは合意いたしておりまして、〇〇おっしゃるように、3がいいのか、5がいいのかというところには、なかなか難しいかなと思うのですけれども、1つは、やはり雄と雌で差があって、それは何でかと考えたときに、血中濃度にあまり雄と雌に差がなくて、あと T_{max} も結構後ろのほうなのですが、この所見が出ているのは60分くらいの割と早いほうなので、割と非特異的な部分もあって、毒性とはいうものの、コントロールの雌がちょっと高いというのも気になったものですから、私は、それほど器質的な変化というか、顕著な変化と取らなくていいのかなというのがベースにございましたので、追加係数としては3のいいのではないかと考えた次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も安全係数としては、3が適当であるという意見ですけれども、〇〇、追加の御意見をいただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。先ほど〇〇が触れられたのですけれども、総運動量と歩行運動量の合計で見ると、投与されたもの、農薬は特にそうなのですけれども、雄と雌と実は大した変わらないのです。雌ではコントロールの値が非常に高いので、下がるという結果にはなってしまっていますが、そういったことも加味しても、データとしては有意に落ちているので、毒性と取りますが、その程度が非常に問題になるようなことではないので、3で適当ではないかと考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局から準備していただいた49ページの8行目から下のボックスで、④が参考になるのかなという気がするのですが、チオキサザフェンですか、この場合は、所見が2つあったから安全係数が3ではなく5になったという理解でいいのでしょうかね。

それを考えた場合に、今回は、自発運動と種差と2つ項目があるので、そういう考え方も3より上でいいのかなという印象を持っています。

以上です。

〇 〇〇

事務局、お願いします。

〇 〇〇

補足いたします。

チオキサザフェンにつきましては、ほかのARfDの候補となった試験で無毒性量50というのが得られておまして、この自発運動量とか体重低下が認められた用量から安全係数5をつけると、ちょうど同じような値になるので、5で特段問題ないのではないかと判断されたようなものですので、所見の程度を検討して5を選んだというようなものではないことだけ補足させていただきます。

〇 〇〇

〇〇です。

〇 〇〇

どうぞ。

〇 〇〇

そうであれば、先ほどの〇〇の質問ともかぶるかもしれないですが、2つ項目があった場合に、安全係数が3よりも上だという事例はあるのですか。

以上です。

〇 〇〇

それは、まだ、今、調べている最中ですね。

〇 〇〇

調べている最中ですか、失礼しました。

〇 〇〇

まず、分かる範囲でお答えしますと、49ページの①番から④番までの事例を御覧いただきますと、②番のフルエンズルホンは、2つ以上の所見でLOAELでしたが、追加の安全係数は3としているということで、まず、御説明申し上げます。

あと、雌雄差についてですが、LOAEL所見がどちらの性で認められたかという観点で御紹介いたしますと、①番の剤は雌のみ、②番の剤は雌雄、③は雄のみ、④は雌雄、

すみません、事務局内の確認がまだ取れていないようですが、そのように見受けられます。

○ ○○

ありがとうございます。

④のほうは、急性神経毒性が認められたということで少し厳しめに取ったような気がしますけれども、私としては、雌雄差というのは、それほど明確ではないし、先ほど議論がありましたけれども、たまたまこのとき雌が、コントロールの値が高かったために、こういった結果になったような気がします。特に雌雄差で、こういったものがある可能性が低いというのであれば、それほど大きな問題ではないと考えますけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

○○が手を挙げていますので、その後で。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

すみません、今回、①のテプラロキシジムと同等という判断でいいかと考えます。ですので、安全係数3でいいという意見にします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

○○ですけれども、雌でコントロール値が高過ぎるのではないかという御意見もあったのですが、これは、背景値というのは、分からないのでしょうか。

○ ○○

32ページの投与8時間後の自発運動量の一番右のカラムが背景データになりますので、御確認ください。

あと、すみません、先ほど雌雄差で、私が紹介いたしました③の剤を雌のみと申し上げたと思うのですが、雄のみです。すみません、雌のみ、雌雄、雄のみ、雌雄で特段の傾向はなかったということで訂正させていただきます。すみません、御確認をお願いいたします。

○ ○○

○○ですけれども、ありがとうございました。

背景値も書いてあるし、雌のコントロール値の値が背景値を逸脱しているわけでもないし、あまりそこは指摘できないと思うのですが、先ほどの事務局の説明ですと、別に雌だけに自発運動量の低下が起りやすいわけでもないという、そういう御説明だったと思い

ますので、どうしたらいいかよく分からないのですけれども、あまり3とか5とか決める根拠は、恐らくないと思うので、3でもよいかないという気もしてきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

確かに背景値を見ると、逆に雄のほうが、今回コントロール値が低かったようにも見えますけれども、ちょっとこの辺は何とも言えない感じですね。

では、こちらは、ほかの先生も3でよろしいではないかということになりますので、3でよろしいですか、ほかの毒性の先生方も。

ありがとうございます。

それでは、追加の安全係数は、ここは3ということにして進めたいと思います。

ここまでの審議で、ほかに御意見はありますか。

それでは、ないようでしたら、本日の審議を踏まえて、ピラジフルミドの許容一日摂取量(ADI)につきましては、以前の結論と同じく、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2.15 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.021 mg/kg体重/日、また、急性参照用量につきましては、今議論のあったラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量500 mg/kg体重を根拠として、安全係数300、3かける10かける10で除したARfD1.6 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。

それでは、そのようにお願いいたします。

今後の進め方について事務局より御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。

大きな修正は特にないかと思いますので、事務局のほう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くことでよろしいでしょうか。

○ ○○

はい、そのようにお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

それでは、最初の剤が終了しましたけれども、このまま続けていきたいと思います。

それでは、次に農薬フロニカミドの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明してください。

○ ○○

資料2をお願いいたします。フロニカミドでございます。

経緯でございますが、7ページをお願いいたします。

今回、第8版の御審議をいただくものでございます。

適用拡大に関連いたしまして、2021年の12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。

14ページをお願いいたします。

このものですけれども、24行目にございますとおりの構造式の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、コナジラミ類など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おります。

今回は、適用拡大に関連しまして、作物残留試験成績が追加されたほか、代謝物の遺伝毒性試験が追加されております。

ADIとARfDについては、設定済みでございますので、今回は追加されたデータを中心に御説明させていただきます。

15ページ、安全性に係る試験の概要でございますけれども、まず、動物体内運命に関しましては、今回新たに追加されたデータはございませんでした。先生方から、特にコメントはないという旨、いただいております。

21ページから植物体内運命試験でございます。こちらにも新たに追加されたデータはございませんが、○○から、机上配布資料3のとおり、数字に関するコメントを頂戴しております。

今回追加されたデータではございませんので、申し送りとして、こちらの資料でまとめさせていただきました。

続きまして、23ページからの土壌中運命試験でございますが、やはり、今回新たに追加されたデータはございませんでした。

3の(2)の試験につきまして、○○からいただいたコメントについては、机上配布資料3に記載させていただいております。

また、25ページから水中運命試験でございますが、こちらにも特段追加されたデータはございませんでした。

26ページの土壌残留試験についても、追加はございません。

27ページをお願いいたします。

作物等残留試験でございますが、今回新たに追加提出されたマンゴーのほか、抄録に記載がございました試験結果を別紙3に追記してございます。推定摂取量についても再計算しております。

最大残留値に変更はないというふうに整理させていただいたものでお送りさせていただきます。

いたのですが、〇〇から御指摘をいただきまして、27ページの20行目から21行目の代謝物Dの最大残留値に誤りがある旨、御指摘いただきまして、確認の上、全体的に記載整備をさせていただいております。代謝物と残留値が1対1で見られるような記載に直してございます。代謝物の最大残留値、ホップの0.177 mg/kgに修正いたしました。

また、最大残留値が認められた試験ですが、最終散布9～11日と記載しておりますが、細かく確認いたしましたところ、散布9日後であることを確認いたしましたので、そのように修正させていただきたいと思っております。

別紙3の作物残留試験につきましても、9～11日と幅で書いていたのですけれども、9日と11日のデータの区別がつくように修正いたします。

具体的には、73ページです。こちらの別紙4の情報も分かりやすいように修正させていただきたいと思っております。すみません、まだ、修正ができていないのですけれども、調査会終了後、修正させていただきます。

〇〇からは、別紙3につきまして、コメントを頂戴いたしております。

コメントをいただいている部分は71ページから記載させていただいておりますが、71ページの下の方、まず、1点目、てんさいと、みつばの代謝物Dの測定データの表を分割しているのは、なぜかという御質問で、71ページの1行目からのてんさいと、みつばのDが分割している理由なのですけれども、お答えにつきましては、次のページ【事務局より】に記載してございますが、代謝物Dの測定は2作物だけでしたので、取りまとめの都合上、分割したほうが記載しやすかったということで、そのようにされたのではないかと、前版までの御審議で御判断いただいたものと思われまます。

また、2つ目の御質問、72ページが一番上ですけれども、表の脚注の1つのマークがあるものについては、71ページの11行目の記載、「モモの規定値である」という部分を追記いただきました。ももにおける一般的な比率であることを御確認の上、修正いただいたものです。

③のコメントにつきましては、脚注の2つの印があるもの、71ページの13行目、これは、みかんに関する脚注なのですけれども、農薬抄録の試料の重量比を用いて計算したのかということ、そのとおりと考えられることを確認いたしました。

また、④ですけれども、この評価書の67ページの値、申し訳ございません、これは68ページにページがずれておまして、68ページのみかんの計算値のことですけれども、どのようにして求めたかという御質問ですけれども、抄録ですと84、87、90ページに結果があるのですが、それらの最高値と平均値のそれぞれの平均、そちらを記載しているというものでございます。御確認いただければと思っております。

本文のほうにお戻りいただいて27ページの26行目から畜産物残留試験でございまして、こちらの泌乳牛のほうの記載ぶりにつきまして、〇〇から御指摘をいただいております、28ページの3行目の肝臓と脂肪というのが、肝臓と腎臓が正しい記載でして、単純な記載ミスということで、重版でありますので、机上配布資料3にまとめさせていただいたとこ

ろなのですけれども、もし、お許しいただけるようでしたら、誤記ですので、この機会に修正させていただいてはかがかと思うのですけれども、食品健康影響評価にも同じような記載があることもありまして、修正させていただければと思うのですけれども、御確認いただければと思います。

28ページの23行目からの推定摂取量につきましては、今回、追加された作物残留試験を踏まえて再計算してございます。

残留までは、以上になります。お願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、ここで追加された試験以外に、別紙の3にありますように、○○のほうから幾つかの誤記についての指摘がありました。こちらのほうは、修正するということでのよいですね。

○ ○○

ありがとうございます。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、追加された試験として、作物残留試験、27ページですけれども、こちらについては、一部修文を○○にさせていただきました。どうもありがとうございます。

あと、○○のほうからコメントをいただきました。こちらは、先ほど事務局から説明があったとおりですけれども、71ページから72ページですかね、こちらに関して、○○、このような回答ですけれども、御了承いただけますでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、今の事務局の説明で了解いたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それで、ここまでで特に問題ないということで、毒性のほうに移ってください。

○ ○○

29ページをお願いいたします。

毒性のパートでございますが、まず、一般毒性に関して、今回追加されたデータはございません。先生方から特に御意見は寄せられていないところでございます。

少し飛んでいただきまして、40ページをお願いいたします。

生殖発生毒性試験につきましても、今回新たに追加されたデータはございません。コメントも頂戴していないところでございます。

42ページ、遺伝毒性試験でございます。

今回、代謝物CとEを用いた遺伝子突然変異試験と染色体異常試験、*vitro*の試験になり

ますが、これらが追加されたところがございます。

43ページの3行目からの本文の記載と、表35に追記を行っております。

表35につきましては、Cの、おめくりいただいて上のほうから2つの試験、遺伝子突然変異試験と染色体異常試験、いずれも陰性の結果。

また、代謝物Eにつきましても、同様に遺伝子突然変異試験と染色体異常試験が追加されまして、いずれも陰性の結果というものでございます。

43ページの本文は、全て陰性であったという記載でございましたが、特に修正はしてございません。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も、特段追加等ございませんでした。

以上になります。お願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

毒性のパートでは、遺伝毒性試験以外については、追加された試験がありませんでした。

遺伝毒性試験に関しては、今、事務局から説明がありましたように、代謝物のCとEに関して、*vitro*の試験が追加されましたけれども、結果は全て陰性ということで、特に問題ないと思います。

○○、何か御意見いただけますでしょうか。

○ ○○

○○です。

特にコメント等ございません。この表に関してはございません。

○ ○○

ありがとうございました。

特に問題ありませんので、食品健康影響評価をお願いします。

○ ○○

49ページをお願いいたします。

今回のデータの追加を踏まえまして、3行目から4行目、こちらを追記しております。

また、49ページの26行目から30行目、作物残留試験成績の代謝物Dの修正のほか、記載整備をしております。

50ページをお願いいたします。

今回、代謝物の遺伝毒性試験の結果が提出されたということで、50ページの18行目からのばく露評価対象物質の選定に関する記載の部分、修正いたしました。

10%TRRを超える代謝物といたしまして、抱合体も含んでおりますが、CとDとEが認められておりまして、今回、CとEのデータが追加されました。

Dにつきましては、復帰突然変異試験が実施されておりまして、CとEにつきましては、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験、染色体異常試験が実施されておりまして、それぞれ分けて記載いたしました。

急性毒性試験については、提出済みで、前回毒性が弱いということは、判断済みでした。

その上で、農産物中につきましては、ばく露評価対象物質を親化合物と代謝物CとE、畜産物につきましては、ばく露評価対象物質をフロニカミドと代謝物DとEと判断されておりました。この理由といたしましては、いずれもラットで認められ、毒性も弱いのですけれども、作物残留試験成績と畜産物残留試験の結果、これらの代謝物の残留値が親化合物の残留値を上回る場合があったということで判断されたものでございます。

そのため、今回、遺伝毒性試験の結果、陰性であったことを追加するのみで、ばく露評価対象物質については、そのまま変更しないという案で修正させていただいております。

〇〇から、この記載ぶりにつきまして御意見をいただいております。原体と同じように遺伝毒性は認められなかったというまとめをしてはどうかという御意見で、修文案をいただいております。

修文案につきましては、51ページの上のほうを御覧いただければと思うのですけれども、代謝物C、D、Eの急性毒性は、いずれも弱く、いずれも遺伝毒性は認められなかったとまとめたほうが分かりやすいのではないかという修文案です。

こちらにつきましては、通例、農薬のデータ要求のパッケージが、遺伝毒性試験と *in vitro* の染色体異常試験と *in vivo* の小核試験となっております。こちらは原体のデータ要求なのですが、これらがそろっているときに、遺伝毒性がある、ないと判断していただいております。この剤につきましても、代謝物につきましては、全て陰性であったという判断のみをいただいているところから、具体的な試験名を記載させていただいたところがございますが、〇〇から御意見を頂戴いたしまして、過去の記載例を確認しましたところ、遺伝毒性試験の結果は陰性であったという試験結果について述べるという記載例がございましたので、こういった記載例でいかがかと思われましたので、御検討をお願いできればと思います。

〇〇と〇〇からは、事務局案に同意いたしますという御意見を頂戴しているところがございます。

ADIとARfDについては、変更なしという案とさせていただきます。御検討をお願いできればと思います。お願いします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

食品健康影響評価ですけれども、49ページの27行目からについては、〇〇からのコメントをいただき、修文いたしました。

あと、ページをめくっていただいて50ページ目からの代謝物に関する遺伝毒性試験の結果の表記の仕方ですけれども、修文案としてありますけれども、この修文案は、さらに今、事務局からの説明からいうと、私の理解では、51ページの上から、いずれも遺伝毒性試験の結果は陰性であったと、そういった内容ではどうかと、そういった意見ですね。分かりました。

私もこれでいいかと思えますけれども、〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

私、これを提案させていただいたのは、原体よりそんなに詳しく書く必要があるのかという、ちょっと疑問を持ちましたので、こういう提案をさせていただきました。

それで、理解できていなかったかもしれないのですけれども、代謝物の場合も、*in vivo*の試験がないと遺伝毒性は認められなかったという書き方はしないということをおっしゃられたのでしょうか。

○ 〇〇

これまでの御指摘では、遺伝毒性がなかったと判断されている場合は、そのように記載してよいけれども、試験が限定されている場合は、そこまでは記載できないのではないかという御指摘をいただいたことがございます。

○ 〇〇

分かりました。それで理解できました。

先ほど、御提案いただいたように、試験結果は陰性であったという書き方でまとめていただくのでいいと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、事務局のほう、そのように修文してください。

これで、全ての審議は終わりましたけれども、ADIとARfDに関しては、変更はないということですが、一応読みますか。

それでは、本日の審議を踏まえて、フロニカミドのADIにつきましては、以前と同じ0.073 mg/kg体重/日、また、ARfDについては、以前の結論と同じで、こちら3 mg/kg体重です。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性につきましては、ARfDにつきましても、以前の結論と同じ、こちらは1 mg/kg体重としたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 〇〇

ありがとうございます。

○ 〇〇

座長、1つだけよろしいですか。

○ 〇〇

どうぞ。

○ 〇〇

単なる確認なのですけれども、先ほど事務局から説明がありました食品健康影響評価ですと、49ページの下から4行目のところは、肝臓及び脂肪を腎臓に変えるとか、あと、28ページのところも同様に腎臓に変えるということは、それはそれでよろしいのですね、そこだけ確認です。

○ ○○

それは、先ほど○○からの指摘の部分ですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

これも変えるのですね、事務局のほう。

○ ○○

ここは変えさせていただければと思います。

○ ○○

それをお願いいたします。私は、それで結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

机上配布資料3の下のほうの記載のとおりにさせていただきます。

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明してください。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

こちらの剤も、今、食品健康影響評価の遺伝毒性のところの書きぶりの修正を御確認いただきましたので、事務局のほうで整えまして、食品安全委員会のほうに進めさせていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○ ○○

よろしく申し上げます。

それでは、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

そういたしましたら、日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回3月11日金曜日を予定しております。2月18日金曜日の御予定をいただいていたところですが、本日、2剤とも審議を終えていただきましたので、2月は開催せず、次回は3月11日金曜日となります。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

では、以上でよろしいでしょうか。事務局から特にないようでしたら、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