

# 食品安全委員会農薬第一専門調査会

## 第15回会合議事録

1. 日時 令和5年4月27日（木） 10:00～12:25

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（チオベンカルブ、ブタクロール、イソチアニル）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)

小野座長、美谷島座長代理、義澤座長代理、  
井上専門委員、小澤専門委員、杉山専門委員、清家専門委員、祖父江専門委員、  
堀本専門委員、本間専門委員、與語専門委員

(専門参考人)

赤池専門参考人、中島専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員、松永委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、井上評価情報分析官、  
寺谷評価調整官、横山室長、栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、  
落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、原田係長、山守係長、  
高橋専門職、町野専門職、川井技術参与、柳澤技術参与、吉田技術参与

5. 配布資料

- |     |                      |
|-----|----------------------|
| 資料1 | チオベンカルブ農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料2 | ブタクロール農薬評価書（案）（非公表）  |
| 資料3 | 公表文献リスト（ブタクロール）      |
| 資料4 | イソチアニル農薬評価書（案）（非公表）  |
| 資料5 | 論点整理ペーパー（非公表）        |

参考資料1 令和5年度食品安全委員会運営計画  
机上配布資料 チオベンカルブ参考資料（非公表）  
机上配布資料 ブタクロール参考資料（非公表）

## 6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第15回農薬第一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。

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まん延の防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日、農薬第一専門調査会の専門委員11名、専門参考人2名に御出席いただいております。

なお、今回、神経毒性に関する議論が想定されましたことから、事前に座長に御相談させていただきまして、神経毒性の専門の○○に専門参考人として御参加いただいております。

それから、食品安全委員会からは3名の委員が出席の予定でございます。

続きまして、組織再編及び人事異動について御報告をいたします。

このたび、4月1日付で食品安全委員会事務局の組織再編がございまして、評価第一課に新たに農薬評価室が設置されました。これに伴いまして、○○が室長に就任しております。

○ ○○

○○でございます。どうぞよろしく願いいたします。

○ ○○

また、室長補佐として○○、係長の○○がそれぞれ着任しております。

○ ○○

室長補佐を拝命いたしました○○と申します。よろしく願いいたします。

○ ○○

4月より農薬評価室に参りました○○と申します。よろしく願いいたします。

○ ○○

どうぞよろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を○○をお願いしたいと思います。

○ ○○

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は農薬（チオベンカルブ、ブタクロール、イソチアニル）の食品健康影響評価についてです。

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非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

では、まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○ ○○

ただいま○○から御説明いただいたとおり、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。

資料でございますけれども、お手元に議事次第、農薬第一専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、チオベンカルブ農薬評価書（案）。

資料2として、ブタクロール農薬評価書（案）。

資料3として、公表文献リスト（ブタクロール）。

資料4として、イソチアニル農薬評価書（案）。

資料5として、論点整理ペーパー。

参考資料1として、令和5年度食品安全委員会運営計画。

それから、机上配布のほうが幾つかございまして、まずチオベンカルブの関係で机上配布資料1というもの、これが代謝に係る記載検討内容のまとめでございます。

それから、机上配布資料2-1、2-2として、チオベンカルブの関係で確認事項への回答がそれぞれ2世代繁殖試験とウサギの発生毒性試験ということでございます。

それから、これから送付させていただくのですけれども、ブタクロールのほうで机上配布資料の追加がございまして、机上配布資料3と4と5という3点を今からメールでお送りします。御議論いただく際には間に合うかと思っておりますので、そちらも本日使用させていただきます。

以上でございます。

また不足等がございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はWeb会議形式で行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えします。

1つ目、こちらは常時の内容ですが、カメラは基本的にオンにさせていただくようお願いいたします。

それから、マイクは、発言者の音質向上のため、発言しないときはオフにさせていただきますようお願いいたします。

2つ目、こちらは発言時の内容でございますけれども、発言いただく際は、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。

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、一度退室いただいて、再度入室を試みていただきますようお願いいたします。

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発言を開始いただき、発言の最後には「以上」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つ目、接続不良時につきましては、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は、カメラ表示を切ることによって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況が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を利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、再度入室を試みていただくようお願いいたします。

以上、Web会議の注意事項となります。

よろしく申し上げます。

○ ○○

続きまして、事務局より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。

○ ○○

それでは、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いたします。

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きました確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

次に、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。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。

お手元に資料をお配りしている中の参考資料1を御覧いただければと思います。

令和5年度食品安全委員会の運営計画でございます。

毎年度、年度初めの専門調査会の会議の際に内容を御紹介しているということになります。

おめぐりいただきまして、ページ番号でいきますと1ページというところに、一番上に審議の経緯がございます。本年1月26日に企画等専門調査会で御議論いただきまして、食品安全委員会に報告した後、国民からの意見の募集を行って、3月28日に食品安全委員会

のほうで策定されたものということになります。

内容のほうはかいつまんで要点あるいは農業に関係するようなどころについて御紹介をさせていただきますと思います。

2ページをおめくりください。

最初のところに事業運営方針と委員会の運営全般がございます。昨年のものでここに重点事項という形でまとめたものがあつたのですけれども、重点事項に書く記載がその後ろに出てくるものと重複しているということで、今回はまとめた形は行わず、それぞれのところで記載しているということになります。

第2の「委員会の運営全般」というところになりますと、新しく加わったものとしましては、(6)に委員会におけるDXの取組についてという項目がございます。リスク評価業務の効率化や評価技術の高度化を図るため、データベースやAI等デジタル技術の活用可能性について今後検討を進めるということとしております。

次に、3ページにお進みください。

第3としまして「食品健康影響評価の実施」がございます。こちらは(1)に、第2段落ですけれども、農業の再評価についての記載を行っております。

それから、続きまして、4ページにお進みください。

第5としまして「食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進」がございます。こちらは従前どおりですけれども、次の5ページ目の下のほう、3番としまして記載しているのがプログラム評価等の実施でございます。今年は5年ごとのプログラム評価の年になりますので、(2)としましてプログラム評価の検討、実施の記載がございます。また、それを受けて、来年度にはその下のロードマップの改正を行うことになりますので、それに向けた準備を行うということになります。

6ページにお進みください。

第6「リスクコミュニケーション・情報発信の促進」については、全般的に記載を分かりやすくするようにより丁寧に記載を修正しております。

それから、少しお進みいただきまして、10ページまでお進みください。

第9としまして「国際協調の推進」がございます。こちらは国際会議等への派遣、出席等を毎年記載しておりますけれども、今年はJMPRのトレーニングコースなどについても参加を予定しているということとなります。

それから、11ページにお進みください。

3番としまして海外の食品安全機関等との連携強化の記載がございます。こちらも従前どおりですけれども、最後の一文3行のところに記載がございます。令和5年の委員会、今年は食品安全委員会のほうが設立20周年を迎えるということで、これを記念して海外のリスク評価に係る機関を招いた国際シンポジウムの開催を予定しております。また開催準備ができましたら、先生方にも御案内をさせていただくことになるかと思っております。

以上、かいつまんで御説明、御紹介しましたけれども、またお時間のあるときにお目通

しいただければと思います。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

以上、事務局から説明がございましたが、何か御意見、御質問等はございますでしょうか。よろしかったでしょうか。

特にないようですので、ありがとうございます。

それでは、農薬(チオベンカルブ)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、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。

お手元に資料1 チオベンカルブ(第3版)の農薬評価書案と机上配布資料1、机上配布資料2-1、机上配布資料2-2を御準備いただければと思います。

チオベンカルブにつきましては、確認事項を出していましたラットの2世代繁殖試験①及びウサギの発生毒性試験について回答が提出されました。

また、前回遺伝毒性試験まで御審議いただいております、それ以降について本日は引き続き御議論をお願いしたいと思います。

ページをおめくりいただきまして、4ページ、審議の経緯でございます。第3版関係は一番下のところでございますけれども、要請事項説明が10月4日にございまして、ページをおめくりいただきまして、2月24日に本剤の1回目の審議をいただいております。その後、3月13日に追加資料を受理しております。

そうしましたら、19ページをお願いいたします。

こちらの記載につきましては、一部審議が終わっていない部分がございます。前回の御審議におきまして植物、家畜及びラットの主要代謝経路に係る記載のまとめ方について再検討することとされまして、調査会後にメールにて御審議いただいたところがございます。

メールでのやり取りの内容を机上配布資料1に御準備しております。結果といたしましては、先生方に事務局案のままでよいと結論いただきました。

○○、○○より、了解しました。新たなコメントはございませんといただいております。

記載でございますけれども、19ページの22行目から植物体内における主要代謝経路について記載されております。

22ページ6行目から畜産動物に関する主要代謝経路でございます。

また、ラットにつきましては25ページの24行目から記載してございます。

これらの記載につきまして、24ページの9行目の【事務局より】ボックスでございますけれども、○○、○○からもコメントはありませんといただいております。

今回評価書をお送りいたしまして先生方からいただいたコメントを28ページの一番上

のボックスに記載しております。毒性関係の先生方から御返信いただいております、いずれの先生方からもコメントなどはありませんといただいております。

37ページをお願いいたします。

こちらは確認事項を出してございました生殖発生毒性試験でございます。38ページ1行目から記載のラット2世代繁殖試験①につきまして確認事項を出してございました。こちらの①の試験は今回ドシエに掲載されておらず、また、試験成績報告書も提出されていないという状況でございましたが、前回御審議いただいた際に、事務局から2世代繁殖試験（ラット）②とそれを補完する試験として1世代繁殖試験が提出されておりましたので、こちらの①の試験については削除してはいかかかということでお伺いしてございました。

こちらの御提案につきまして、〇〇から、新生児死亡が認められているということで申請者に考察をしてもらう必要があるとコメントを頂戴いたしまして、リスク管理機関に確認していたところでございます。

回答が提出されましたので、机上配布資料2-1に御準備しております。

回答の概要といたしましては、親動物F<sub>1</sub>、児動物F<sub>2a</sub>世代では、40 mg/kg群で哺育14日以降に死亡率の高値が認められるが、用量相関性も認められず、対照群でも死亡が認められることから、被験物質の影響はないと判断した。また、動物の観察や取扱いの不備や対照群の妊娠動物数が不十分であること、現行ガイドラインとの多数の相違点から、こちらの試験は提出していなかったという回答でございました。

〇〇からコメントを頂戴いたしまして、ボックスの下のところに記載しております。当該試験において、実験手技をはじめ、実験遂行上に種々の問題が含まれているような結果が得られていることを確認しました。出生児生存率の低下についても、交尾率・妊娠率の低値により母動物数が十分に得られていない状況での結果であること、追加試験においてより高用量でもそのような所見はみられていないことなどを勘案し、当該試験データの信頼性を疑う余地は十分あるとのコメントです。したがって、本試験結果を評価に用いることは適切ではないという判断をいただいております、評価書内での記載の取扱いについては会議で確認したいと思っておりますといただいております。

こちら、扱いについて御検討いただければと思っております。

ページを進んでいただきまして、41ページ、42ページをお願いいたします。

ウサギの発生毒性試験、こちら確認事項を出してございました。

42ページの【事務局より】ボックスでございますけれども、OECDのテストガイドラインからの逸脱について、投与期間がガイドラインより短かったという逸脱があったというものでございます。

こちらにつきまして、〇〇から考察が必要と考えますといただいております、回答が提出されました。そちらは机上配布資料2-2に御準備しております。

回答の概要といたしましては、妊娠6～29日の期間に投与されていないが、ラットの繁殖毒性試験、ラットの催奇形性試験、また、今回提出されましたウサギの催奇形性試験に

よる知見により、チオベンカルブに催奇形性はないと考えるという考察でございます。

〇〇からは、こちらの回答で問題ないと判断します。

また、〇〇からもコメントを頂戴しておりまして、一般的な器官形成期以降の妊娠期間では脳の発生は続くとともに、各器官・臓器も成熟化する時期です。本剤については、ほかの生殖毒性試験から妊娠期間の投与期間が短いことによる影響はないと考えられますといただいております。

ここまでの内容は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

前回審議以降に変わった部分として、主要代謝経路の記載です。19ページと22ページと25ページと植物体内、動物体内それぞれの主要代謝経路が記載されていますが、この記載ぶりについて、代謝の先生方、前回審議以降にメールでやり取りしていただきまして、その内容が机上配布資料1となっています。

最終的には事務局案で結構だという意見をいただいているのですが、先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

ということで、今の事務局案で御同意いただいております。

それから、前回指摘して申請者より回答があった部分として、まず初めに37ページの生殖発生毒性です。38ページからの2世代繁殖試験①となっているものですか。こちらについて、これは報告書が提出されていないのですが、内容について確認をしたところ、〇〇からデータの信頼性を疑う余地のあるような試験結果であるという評価をいただいているのですが、〇〇、コメントをいただけたらと思います。

〇 〇〇

〇〇です。

報告書を提出していただいて、データを確認しました。ここに色々書いたのですがけれども、投与過誤が出たり、交配試験をやっても妊娠率が半分、50%程度しかないとか実験上の不備というか、色々問題があるなど。そういうデータを用いた評価というのはやはり適切ではないと考え、だから、評価対象外の試験でいいのではないかと判断しました。

あと、この会議で確認したいというのは、第2版でこの試験というのは評価資料として評価されていて、再評価の第3版になったときに突然消えてしまうというところの経緯みたいなものをどういう扱いにするのかということを確認したいなと思ったのです。生殖試験はほかの剤でも恐らくこういう形で、例えば試験をやり直したりすると古いガイドラインのものは消えていって更新されていくような場合、前の評価書と新しい再評価の評価書との間をつなぐような情報みたいなものというのはどういうふうにするのかということを確認したいなと思ったのです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、この試験自体は評価には使えるものではないという判断だと理解しました。ただ、単純に消してしまうと、今、〇〇が言ったように、前の版の評価書のときには使っていたのが何もコメントがないまま消えてしまう。そういう扱いでよろしいのかという質問だったと思いますが、この辺りは事務局として何か方針とかはございますか。

〇 〇〇

方針と言うほどのものはなくて、これまでの慣例ですと内容に応じて御判断いただいているかと思ひまして、これまで評価に重要な影響があったものについて急になくなると分かりにくいというのはそのとおりに思います。例えばもうちょっと新しい試験が出てくれば前の試験は全然問題なくなってしまうというものはあるかと思ひますので、これまでの評価ではそういったものについてはケース・バイ・ケースで御判断いただいていたところでございます。

今回は報告書まで取り寄せてしっかり御検討いただいたということもありますので、評価書に何らか残していただいたほうがよろしいというような御意見かとも思ひますので、そういった場合には理由を付した上で今回評価に使わなかったであるとか、繁殖能に関する判断には用いなかったであるといった書き込みをしていただくということは可能かと思ひます。御検討いただければと思ひます。

〇 〇〇

ということですが、〇〇、この場合どのようにしたらよろしいですか。

〇 〇〇

具体的には私もそんなにアイデアはないのですが、これは第2版で出生児死亡という所見が残っていて、それが消えるということなので、やはりこのケースでは何らかの形で評価書の脚注でもいいから何か入れておいたほうがいいのかとは感じます。その表現の仕方は事務局のほうにお任せします。

以上です。

〇 〇〇

本日は〇〇はいらっしゃらないですね。

〇 〇〇

御欠席です。

〇 〇〇

なので、コメントはいただけないですが、今の〇〇の意見からすると、簡単に削除してしまうのではなくて、一応残した上で、残したとしても参考にしたわけではないから参考資料ではないですね。

〇 〇〇

要するに、経緯が分かるような形で脚注で書いておけばいいのかなと、この結果自体というよりは、①の試験の取扱いは、信頼性の問題があるので評価対象外にしたというよう

な。

○ ○○

だから、①の試験自体は今の記載を削除して、2世代繁殖試験自体は②の試験が新たに実施されたがあるので。

○ ○○

それがメインでいいと思います。逆にあまりたくさん残してしまうと複雑になってしまうので、ただ、2版と3版の間のつながりが分かるような記載が私はいいのではないかと考えています。あとは事務局のほうで案を作ってください、お任せします。

以上です。

○ ○○

事務局のほうで検討いただけますか。だから、①の試験の結果自体は削除して、②の試験のほうの脚注か何かで、以前の試験があったが、こうこうこういうふうな感じで信頼できないものであり、新たな試験が実施されたみたいなことが書いてあったらよろしいのではないですかねと思ったのですが。

○ ○○

記載ぶりを検討させていただきますが、現在の②の試験の実施の目的のようところで記載をする形でよろしいですか。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

そうしましたら、記載案はまた御担当の先生方に御確認いただくような形に今回はするということで。

○ ○○

それでよろしいかと思います。では、よろしく願いいたします。

さらに、前回確認事項があった部分として、41ページからのウサギの発生毒性試験です。こちらについては、前回審議時に確認事項を出しまして、回答に対して○○、○○はいずれも問題ないのではないかという回答だと思いますが、○○、こちらはいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○が書かれているようなところをもう少し回答の中で書いていただきたかったのですが、こちらのほうである程度エキスパートジャッジをした形で問題ないということになりましたので、いいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、こちらの試験については申請者からの回答で受入れ可能ということとさ

させていただきます。

説明いただいたのはここまでですよね。では、この先の部分の説明をお願いいたします。

○ ○○

事務局でございます。

43ページ2行目からは遺伝毒性試験でございます。こちら、今回、○○、○○よりコメントはありませんといただいております。

前回御審議いただいた審議済みの部分ではございますけれども、表42の一部の試験で陽性が認められた試験もございますので、コメントを頂戴できれば幸いです。

よろしくをお願いいたします。

○ ○○

○○です。

前回、これは審議済みということと新規の試験がないということ、あと、発がん性がないということで、特に問題がないと思ったのですけれども、今、事務局から言われましたように、表の中の陽性反応について少し確認したいと思いますので、説明します。

表42の陽性がある部分は、まず最初に、真ん中ぐらいに復帰突然変異試験で弱陽性とありますよね。こちらの陽性に関しては、ガイドラインは5,000 µg/プレートまでやることになっておりますけれども、この陽性というのは20,000 µg/プレートというガイドラインを超えた高用量での僅かな陽性反応であって、弱陽性ではありますけれども、この陽性に関しては特にこだわる必要はないと考えています。

あとは、下のほうにチャイニーズハムスターのCHL細胞を使った染色体異常試験があります。こちらは陽性になっておりますけれども、+S9で非常に細胞毒性が高い濃度での陽性反応ということです。一般的に細胞毒性が高いと非特異的な染色体異常が出ることがあるので、毒性が細胞生存率が50%を切るような場合に関しては要注意です。多分それに該当する陽性としているのですけれども、実は具体的な細胞毒性のデータが元の表にありません。申請者が細胞毒性が強いと言っているだけで、実際に具体的なデータがないので、どれだけ本当に細胞毒性が強いのかというのは判定できませんが、大きな問題はないかなという気がします。

ページを進んでいただいて、最初にマウスリンフォーマTK試験とありますね。こちらも陽性になっております。こちらも陽性となっておりますけれども、報告書を見ると、試験自体が成立していないという感じです。結論としては、本試験条件下において明確な陽性であると判定することはできなかったということです。この試験のガイドラインでのバックグラウンドの許容基準が50から170ですが、それを上回っています。試験は、GLPでやっていますが、基本的には判定不能です。ですから、陽性と言ってもその信頼性はわかりません。

次の小核試験、これは結構重要なのです。これは*vivo*の試験でGLPでやっております。こちらに関しても、こちらの評価書には43ページの下のほうから書いてありますけれども、

マウスの経口投与におけるLD<sub>50</sub>が雄で1,100 mg/kg体重、雌で1,400 mg/kg体重であり、LD<sub>50</sub>に近い投与量での反応であったことと書いてありますが、だからといってこれの陽性を否定することはできません。もともと小核試験というのはかなり高用量でやることは当たり前なので、この理由でこの陽性を否定することはまずできません。

ただ、報告書の中には低体温の影響ではないかと記載してあります。うずくまったり、元気がなかったり、そういったことがあったので、低体温が示唆されています。低体温になると、一般的に小核頻度が上がるということは言われていますけれども、この場合、体温を測っているわけではないし、低体温だからといって常に小核頻度が上がるというような保証はないです。我々は小核が出たときは低体温を疑いますが、マウスに致死量に近いような状態を打っていて、うずくまった状態で小核が出ないときは何で出ないのだという議論はしませんから、その理由も難しいのではないかと思います。したがって、この陽性反応は結構重いのではないかと私は思うのです。

しかも、EFSAはその下のUDSについて、UDS試験は2つありますけれども、最初のUDSの試験は陰性と書いてありますが、EFSAの評価では”equivocal”、下の陰性は”positive”と判定しています。真の判定結果も不明ですしUDS試験はそんなに重要な試験ではありませんので、この反応は無視してもいいのではないかと思います。ただ、小核の陽性があると、それも考慮する必要があるのかなという感じがします。

ただ、先に言いましたけれども、いずれにせよ、これ自体は発がん性が陰性なので、多少の遺伝毒性はこれまで無視していたと私は思いますので、それで特に問題はないと考えました。ただ、それはEFSAと意見が少し違うみたいですので、それをどう考えるかということです。だから、遺伝毒性だけを考えると、これは完全に白ではないというのが私の判断です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、何か追加でコメント等はございますでしょうか。

○ ○○

先ほど○○のほうから御説明いただいた内容につきまして、特に異論はございません。おっしゃるように、この小核試験の陽性というものは、やはり *vivo* の試験におきましては、現時点ではTG試験を行わないという中においては非常に重要な試験であることは間違いありませんので、その陽性を完全に否定するということに至っていないかともいう○○の意見につきましては、私も現時点でそれに対する反論はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

評価書の記載は何か変更したほうがよかったですか。

○ ○○

ですから、LD<sub>50</sub>に近い投与量の反応であったということが理由にはならないのではないかと思います。低体温という理由も、体温を測っていないので理由にならないですよ。

○ ○○

すると、どうしたらいいですか。

○ ○○

陽性ですか。

○ ○○

小核試験は陽性であったということですね。UDS試験については、今、評価書では陰性にしていますけれども。

○ ○○

それは特に、たしかEFSAは陽性、今言ったように”equivocal”、陽性としていますけれども、EPAは陰性であったと思いますので、そこはそれでいいのではないかと思います。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

EPAの結論は“there is low concern for mutagenicity”ですよ。そう考えると、最後のこの評価書のチオベンカルブが生体内で問題となる遺伝毒性を発現する可能性は低いものと考えられたという結論はEPAの結論とほぼ一緒です。ですから、この場合、EPAも小核は陽性と取っていますよね。

○ ○○

では、事務局のほうで記載の修正を御検討いただいて、今聞いていると、*vitro*の試験はオーバオールが非常に高濃度であったり、細胞毒性が出ている領域であったり、陽性とはいえ、そういう過酷な条件に限定したもののよう聞こえたのですが。

○ ○○

それでいいと思います。*vitro*に関しては特に懸念することはない。特にAmes試験はきれいに陰性なので、個人的には特に問題ないと思います。

ただ、小核試験は弱いのですけれども、結構再現性もあるし、これは陽性ではないかという気はします。

○ ○○

分かりました。

では、小核試験に関しては、用量が高いのは確かだけれども、だからといって否定できないということで、これは陽性であろうと。ただ、最終的には発がん性試験では発がん性は認められていないわけですから、そういうふうに考えると、最後の結論は今の書きぶりによろしいのかなといった御判断だったかと思いますので、途中の記載ぶりを修正いただければと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

かしこまりました。

○ ○○

ということで、今、遺伝毒性の話ですね。その先をまだ説明いただけていないので、12. 経皮投与、吸入ばく露等試験、未審議のところですね。こちら、説明をお願いいたします。

○ ○○

承知いたしました。

45ページ4行目から、こちら、前回御審議いただけていない部分でございます。経皮投与、吸入ばく露等試験につきまして、今回新たに追加されたデータはございません。

事務局よりお伺いしている点、まず1点目が、経皮投与（ウサギ）の試験につきまして、今回削除する案としておりまして、先生方より御同意いただいております。

46ページのほうに参りまして、②といたしまして、腹腔内投与、皮下投与で実施されました試験、こちらはドシエに記載がございまして、農林水産省の通知では提出が求められていない試験でありますので、評価書の記載の要否を御検討いただいております。

○○からは記載しておいてもよいと思いますというコメントを頂戴しておりまして、○ ○○からは記載の必要はないというコメントをいただいております。

結果につきましては、表43に記載のとおりでございます。

ページをおめぐりいただきまして、47ページ6行目下の【事務局より】ボックスをお願いいたします。

OECDのテストガイドラインからの逸脱についての記載でございます。

①、②につきましては、経皮投与の試験についてでございます。逸脱の点として投与開始週齢、又は投与量の設定等が挙げられているところでございますけれども、LD<sub>50</sub>値が得られているというような回答で考察がされております。

③、④につきましては吸入の試験でございます。逸脱の点といたしまして、③におきましてはばく露時間が1時間、また、ばく露チャンバー内のモニタリングが実施されていないことなどが挙げられておりますが、これらにつきましては④の試験で実施されているということでございます。④の試験につきましては、ばく露チャンバー内の湿度に逸脱があったと。また、使用動物数についても逸脱があったということですが、結果の妥当性が損なわれることはないかと考察されております。

48ページ、先生方より評価資料として採用で問題ないというコメントを頂戴しております。

また、【事務局より】でお伺いしております点、ラットを用いた急性吸入毒性試験について試験成績が提出されましたので、脚注を削除いたしました。こちらについても承知いたしましたということでいただいております。

48ページ2行目からは眼・皮膚に関する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼・皮膚に対する刺激性は認められなかったという結果でございます。また、皮膚感作性試験についても結果は陰性でございました。

48ページ7行目下の【事務局より】ボックスにガイドラインからの逸脱を記載してございます。

まず①でございます。ウサギの眼刺激性試験につきまして、疼痛及び苦痛の管理を実施していないということでございます。今回の被験物質は重度の刺激性物質ではないことから、麻酔剤及び鎮痛剤の使用の有無による影響はないものと想定されるという考察がされております。

②ウサギの皮膚刺激性試験でございます。こちらは投与手順に逸脱があったということでございますけれども、この逸脱によって試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられております。

ページをおめくりいただきまして49ページ、③はモルモットの皮膚感作性試験でございます。こちらについては、動物室の湿度、また、雌雄動物の使用について逸脱があったということですが、試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられております。

先生方より評価資料として採用してよいということでコメントを頂戴しております。

続きまして、49ページ2行目からは、21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。今回、試験成績報告書は提出されておられませんので、先生方に評価書の記載の要否について御検討いただいております。〇〇からは残していいと思いますといただいております。〇〇からも記載を残したほうがいいと思いますと頂戴しております。

本剤の試験内容についてですが、50ページの6行目、二重下線を引いてございますが、全投与群で皮膚への刺激性が認められたというような記載がございまして、この点について、〇〇よりウサギでは刺激性が認められなかったのにといただいております。

こちら、EPAの評価書を確認いたしまして、用いられた被験物質は原体ではなく製剤であるということが確認されましたので、49ページの3行目のところ、原体と記載していたところを製剤に修正しております。

50ページ12行目からその他の試験でございます。今回、し好性試験（ラット）について追記するとともに、新しく提出されました肝臓中のグルタチオン枯渇試験（ラット及びマウス）、また、公表文献における研究結果について追記いたしました。

50ページ13行目からはラットのし好性試験でございます。こちらの試験は前版の作成時に抄録に参考として記載されていましたが、評価書には記載がされなかった試験でございます。評価書への記載の要否について御検討いただいております。〇〇より記載してよいと思いますといただいております。

結果といたしましては51ページの5行目に記載しておりますが、チオベンカルブ混合飼料には非し好性がある可能性が考えられたという結果でございます。

51ページ9行目からラットの肝臓中のグルタチオン枯渇試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます。結果は表44に記載のとおりでございまして、チオベンカルブ投与によりグルタチオンの減少が生じることが示されたという結果でございます。

表44につきまして修正をした点がございます。

まず表中でございますけれども、次の試験の表45につきまして、〇〇からコメントをいただきまして、陰性対照の値及び各数値の絶対値を追記するという修正をしております。

また、脚注でございますけれども、こちら修正してございまして、〇〇から不等号の前後に半角スペースを入れる修正をいただいております、こちらは修正しております。

続きまして、52ページ2行目からマウス肝臓中のグルタチオン枯渇試験でございます。こちら今回追加された試験でございまして、結果は表45に記載のとおりでございます。チオベンカルブ投与によりグルタチオンの減少が生じることが示されたという結果でございます。

脚注bを御覧いただければと思いますが、こちらは二重下線を引きました、最初は事務局案で対照群の数値と書いていたところ、〇〇から対照群の濃度という修正をいただきました。また、絶対値につきまして、事務局案では脚注bの括弧内に記載するという案としておりましたが、こちらについて〇〇よりコメントを頂戴いたしました。

53ページを御覧ください。

脚注bについて、表中に絶対値が記載されていないので、ここで記載をされても、混乱を招くだけですので、なくてよいと思います。しかし、本来なら対照群の値とともに絶対値を示し、これに有意差マークをつけたほうがよいと思いますといただいておりますので、今回、事務局で絶対値の追記をいたしました。御確認いただければと思います。

続きまして、53ページ2行目からは公表文献における研究結果でございます。データベースを用いまして、2006年の1月1日から2021年4月1日を検索対象期間として公表文献検索が実施されました。この検索方法については、農林水産省の「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」に基づいて整理されたものでございます。検索により90報の公表文献が収集されまして、第1段階で表題と要約による適合性の確認、第2段階で文献全文の内容に基づいて適合性に基づく分類がなされまして、結果といたしましては食品健康影響評価に使用可能とされる公表文献は認められなかったという結果でございました。

また、このほかに専門委員又は専門参考人のほうからこういう文献があるということで御提示いただきましたら検討するところでございますけれども、今回御提出いただいております。

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した。

45ページから見ていきたいと思っております。経口投与以外の経路での毒性に関してですけれども、まず最初に、急性毒性試験については現在腹腔内と皮下、こちらは農水省では要求していないという試験結果で、僕はあるなら残しておいてもいいのではないですかと回答したのですが、ほかの先生方は特に残さなくてよいという意見だったようなので、削除でよろしいですか。

では、削除ということで。なかなか腹腔内とか皮下に投与される機会というのは一般的

にはないので、なくてもよいのは確かだと思います。ということで、削除をお願いします。

その次のページ以降は、特に先生方からコメントはいただいています。

試験のガイドラインからの逸脱というのは多少どの試験もあつたりしますが、それらについて先生方は受入れ可能であろうと回答いただいていますので、よろしいかと思ひます。

先に進みまして、49ページからの急性経皮のラット、参考資料ですけれども、この記載で皮膚刺激性が認められたと50ページに書いてあったのについて僕がコメントというか質問を出させていただいたのですが、いわゆる刺激性試験です。48ページに書いていますけれども、ガイドラインで刺激性試験では刺激性なしという結論になっているのに、こちらで刺激性が認められているのはなぜですかという質問をさせていただいたところ、どうもこの試験は製剤で行われているということで、そのせいかどうか分からないですが、ラットとウサギの違いかもしれないし、分からないですけれども、製剤で行われた試験だということで修正いただきましたので、これでよろしいかと思ひます。

それから、51ページ、52ページ、その他の試験としてグルタチオン枯渇の試験がされております。結果の表について〇〇からコメントをいただいで修正がされていますが、〇〇、このような形でよろしいですか。

〇 〇〇

大丈夫です。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、この剤を投与するとグルタチオン枯渇が起きるといふ結果だと思ひます。

ここまで全体を通して、先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしかったですか。

それから、公表文献については、この剤については評価に適合する公表文献はございませんでしたという記載が53ページにされております。

54ページから代謝物、原体混在物に関する試験です。説明をお願いいたします。

〇 〇〇

承知いたしました。

54ページ2行目から動物体内動態試験を記載しております。ラットを用いて代謝物M-15で実施された試験でございます。こちらは動物数が1匹と少ないことから参考資料とする案といたしまして、〇〇よりそれでよいと思ひますと頂戴しております。

54ページ10行目からは急性毒性試験でございます。

9行目下のボックスに記載してございますが、代謝物M-47、原体混在物I-11の急性毒性試験につきまして今回追記しております。また、原体混在物I-7については今回提出されていないので、削除する案としております。〇〇より了解しましたといただいでおります。

結果につきましては表46に記載のとおりでございます。

テストガイドラインからの逸脱を56ページの4行目下から記載しております。①から、

次のページに進んでいただきまして、④までございます。

こちら、逸脱といたしまして、投与開始週齢、また、使用動物に両性を用いていることなどが挙げられていますが、いずれの試験におきましても、LD<sub>50</sub>値が得られていることから、試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられております。〇〇、〇〇より評価資料としてよいと考えられますといただいております。

また、57ページの【事務局より】ボックスの2つ目でございますけれども、所見の記載の和訳を少し修正させていただいております、〇〇、〇〇より了解しましたと、いただいております。

57ページ3行目からは遺伝毒性試験でございます。今回、代謝物M-16、M-47、また、原体混在物I-11の復帰突然変異試験が提出されましたので追記しております。原体混在物I-7については、今回提出されていないので削除する案としておりまして、〇〇より異論ございませんといただいております。

結果につきましては58ページの表47に記載がございます。陽性とされました試験、58ページから59ページにかけてでございますが、代謝物M-17につきまして一部陽性の結果が出たという結果でございました。

60ページの2行目下から【事務局より】ボックスを記載しております。こちらはテストガイドラインからの逸脱の項目でございます。

①につきまして、試験菌株の不足、また、代謝活性化系存在下での試験について未実施であること、用量設定について逸脱があるということですが、これらの逸脱がありますが、試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられております。

また、②～⑥の試験につきましても逸脱があったということで、試験に使用されたプレートが2枚であるということでございますが、こちらも結果の妥当性に影響しないと考察されております。

〇〇から①～⑥の試験について異論はございませんといただいております。

食品健康影響評価の前まで以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

代謝物、原体混在物についての急性毒性、遺伝毒性の試験ですが、先生方からは事務局案に対していずれも御同意という形でコメントをいただいていたかと思いますが、先生方、何かコメントはございますでしょうか。

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

〇〇です。

これに関してもコメントしたいと思います。遺伝毒性ですけれども、今、事務局から説明がありましたように、追加された試験に関しては陰性なので特に問題がないのですけれども、59ページの一番最初の陽性の試験に関しては、ガイドラインの適用内の用量におい

て複数の用量で陽性反応が出ています。用量相関性はみられないのですけれども、再現性があるということで、こちらに関しては陽性でよろしいのではないかと思います。けれども、評価書の書きぶりが問題です。M-17は一部の菌株に対して代謝活性化系存在下において復帰突然変異試験において陽性を示したが、M-17の生成量のごく少量であることから、生体にとって問題になるものではないと考えられたということで、この少量というのが引っかけられます。これは何か少量の基準があったのでしょうか。もともと全てにおいて少量なのですよ。

○ ○○

代謝物ですからね。

○ ○○

事務局です。

今の少量の基準についての御質問なのですけれども、今のところ、調査会のほうで少量の基準というのは設けられていないところでございます。

これは前回の審議の際に記載された部分なのですけれども、この記載の意図としましては、M-17なのですが、17ページ以降の植物代謝試験を御覧いただきますと、表14の稲わらですとか表19のにんじん、これは可食部の根部です。根の部分でも検出されているのですけれども、こういった情報がある一方で、作物残留試験成績も提出されておりまして、73ページからになるのですが、この結果を見ますとM-17自体は測定されていないので、植物代謝試験の結果、親化合物との比ですとか、そういったものになるのですけれども、ここら辺のデータを総合して少量と考えられたのかなと想像されるのですが、前回の審議以降、作物残留試験も追加されているような部分もございまして、ここら辺、検出されているレベルかどうかということかと思うのですけれども、その辺をどう考えたらよろしいかは、また食品健康影響評価のところでも○○からも代謝物についてコメントを頂戴しているところでもありますけれども、そこら辺も再度御確認いただく必要があるかなと思っておりました。

○ ○○

分かりました。では、食品影響評価のところでも議論するというところでよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、お願いします。

○ ○○

今言っていた59ページの一番上の試験は、58ページが一番下の試験と1つの試験なのですか。

○ ○○

ここにあるのはそうですね。

○ ○○

58ページのところには陰性と書いてあるのですけれども。

○ ○○

これは間違いですかね。

○ ○○

途中で改ページしておりますので、すみません。今、元の記載を確認しています。

○ ○○

TA100だけが125からで、あとは250からなのですね。ただそういった感じですね。

○ ○○

菌株が違うのですね。

○ ○○

そうですね。ですから、TA100で陽性が出ているのです。ほかの菌株では陰性だということ。

○ ○○

分かりました。

途中で改ページされてしまうと、見にくい。最終的にどうなるか分からないのですけれども、見にくいかなと思います。

○ ○○

だから、これは陰性はないほうがいいですよ。

○ ○○

普通は全体で陽性か陰性かですよ。

○ ○○

そのとおりですね。

○ ○○

見にくい資料になってしましまして、申し訳ございません。最終版としましてはきちんとしますが、今、状況としましては、TA100株とその他の株の間に横線が引いてあって、陰性と陽性が分かれているというような形になっています。

○ ○○

分かりました。そうならいれば分かるかと思えます。

それ以外に、先生、あと何か追加でございますでしょうか。

では、少量であるという部分は後々考えるとして、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○ ○○

食品健康影響評価でございます。

61ページをお願いいたします。

5行目下から【事務局より】で記載させていただいております。こちら、過去のテストガイドラインに基づき実施された試験があったことに関して、御審議の結果を踏まえて記載したいと考えております。

6行目から8行目につきましては、植物代謝試験の結果を記載しております。こちらは10%TRRを超えて認められた代謝物を記載するという形にしております。

9行目から14行目につきましては、作物残留試験の結果を記載しております。二重下線の部分、〇〇より修文いただいております。

15行目から21行目につきましては、家畜代謝試験の結果、家畜残留試験の結果を追記いたしました。

23行目から30行目につきましては、最近の評価書の記載に従って記載を修正しております。

31行目からは各種毒性試験の結果を記載しております。

62ページ1行目から3行目でございますが、神経毒性試験につきまして追記いたしました。急性神経毒性試験においては歩行異常、感覚反応の低下等が認められましたが、90日間の試験においては神経毒性は認められなかったという結果でございます。

4行目からはばく露評価対象物質の選定に係る記載をさせていただいております。

7行目のところ、遺伝毒性試験はいずれも陰性であったと記載してございまして、こちらは〇〇より、前回、代謝物M-17の試験の陽性が問題なければこれでいいと思いますといただいております。今回M-17は10%TRRを超える代謝物から除外されていますので、この指摘に関する検討は不要ですというコメントを頂戴しております。

62ページの【事務局より】ボックスの2点目でございますけれども、こちらはばく露評価対象物質についてチオベンカルブ（親化合物のみ）とする案としてございまして、先生方に御検討いただいております。

〇〇から事務局案に同意しますといただいております。各代謝物につきましてコメントを頂戴しております。

また、〇〇から、上記の遺伝毒性試験結果が問題なければ、事務局の提案とおりで結構ですといただいております。

63ページをお願いいたします。

63ページ、3行目から8行目につきましてはADIにかかる記載でございます。

9行目以降はARfDに関する記載でございます。

9行目から14行目につきまして、事務局からの御提案といたしまして、胎児の胸骨変異について、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量のエンドポイントとして設定する御提案をしておりましたが、こちらは〇〇、〇〇からエンドポイントとしなくてよいというコメントを前回頂戴いたしましたので、削除する案としております。

15行目からARfDの設定に係る記載でございます。

表49、69ページを御覧いただければと思いますけれども、マウスの試験につきまして、

一般薬理試験、90日間亜急性毒性試験の結果を総合評価いたしまして、無毒性量は150ということで御提案しております、それを踏まえた上で最小の値ということで、ラット急性神経毒性試験の100を安全係数100で除した1 mg/kg体重を急性参照用量と設定するという記載でございます。

23行目のところでございます。記載しております内容で「以上のことから、」と結んでおりましたところ、〇〇から、「以上のことから、」とありますが、後の「ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量100 mg/kg体重であった」の記載がこれより前にありません。急にラット急毒情報が出てきて唐突な感じがしますが、よろしいでしょうかとコメントを頂戴しております、こちらは「したがって、」と修正させていただければと思います。御検討いただければ幸いです。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

61ページには10%TRRを超える植物代謝、それから、動物代謝ですかね。畜産動物の代謝等の結果が記載されていますが、先生方、特にこれでよろしいですか。何かコメント等はございますか。

先ほど遺伝毒性のところでは話があったM-17は、そもそも10%TRRを超えていないので、ここには全く出てこないのですけれども、先ほどの遺伝毒性のところはごく少量であるというのはそのままいいのですかね。何か書きようがあるのですかね。

〇 〇〇

私としては、少量だから問題ないという言い方は、基本的には変異原性には閾値がないので、これはそのまま陽性を示した、でいいのではないかと思います。

〇 〇〇

ということですが、どうですか。だから、遺伝毒性のところの記載としては、M-17は陽性を示したというのが結果だと思うのですけれども。

〇 〇〇

事務局ですけれども、よろしいですか。

遺伝毒性の結果が陽性というのは事実として記載していただくことでよろしいのかなと思うのですけれども、また一方、62ページのばく露評価対象物質についても、10%TRRを超えていないのでばく露評価対象物質として扱わないというのは一つの御判断かなと思うのですけれども、一方、遺伝毒性はAmes陽性のものが作物に残ってくるということについてどう考えたらよろしいのかというところは御議論をお願いできればと思います。その際に、〇〇がおっしゃるように少しでも残っていたら駄目ということなので、検出されるかどうかという観点になってしまうのかなと思うのですけれども、少し御議論をお願いできないでしょうか。

〇 〇〇

普通、リスクの考え方だと、TTCがあつて、変異原性があつたとしても、TTCのような

リスクが無視できるような部分だったら問題ないという形にするのだけれども、この場合はそういったことはできますか。

○ ○○

今のところはTTCを使ったリスク管理を農薬では日本ではしていないので。

○ ○○

そうですね。だから、対象物質としないということでもいいのではないかと思います。ですから、基本的には問題ないと思います。

○ ○○

実際に予想されるM-17の摂取量なんていうのは分からないのですよね。先ほど事務局からは残っているというような言いぶりでしたけれども、残留試験とかでは見ていないのか。

○ ○○

もう一度繰り返しますと、植物代謝試験では一部の稲のわらですとかにんじんの根と茎葉で検出されていまして、73ページから作物残留試験成績があるのですが、M-17自体は測定されていませんので、摂取量を考えるとしますと、親化合物が定量限界未満というような情報がありますので、植物代謝試験で認められている親化合物との比を用いて計算していくような形になるのかなと思います。その際に、植物代謝試験の認められた部位、稲わらで認められた検出状況をどの作物に外挿したらよろしいのかとか、そういった点を御考慮いただく必要があるのかなと思います。

○○が挙手されています。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

まず、M-17ができたのが、繰り返しになりますが、稲わらとにんじんで確認はされている。ただ、にんじんのほう、代謝試験で出ている濃度というのは0.01 ppmぐらいといういわゆる定量下限、要は出るか出ないかの話ぐらいのところですので、ここはほぼ無視してもいいかなと思っています。

稲わらのほうはもう高いレベルで出ているということは想定されるのですが、稲わらということで結局は家畜のほうに入っていく。家畜のほうで、ニワトリではなくてウシの餌のほうを中心に見たほうがよいと思います。その観点で畜産物の残留試験の結果、例えば77ページを見ますと、ここは測定対象になっていないのですが、親化合物のチオベンカルブは全部定量下限未満とか、あるいは次の78ページの表とかを見てみると、これも全部定量下限未満みたいな数字になっているということからすると、先ほど事務局のほうからありました親化合物との比率とかという観点で見たときに、計算はできないのですが、現実には稲わら経由の家畜というところではM-17はほぼ残っていないだろうということは推察できるかなと思います。

以上です。

○ ○○

ということで、稲わらは食べないですから、恐らく人が摂取する農産物にはほとんど含まれないというような話であったかと思うのですけれども、その辺をどう書くか。

○○、お願いします。

○ ○○

今言った書きぶりは分からないのですけれども、○○が言ったことで僕はほぼよいと思います。それで、先ほど事務局のほうから、この稲わらでの挙動を例えばほかの作物なりに外挿できるのかを考えられるかということだったのですけれども、例えばこのチオベンカルブ自体は水稲では畑水分と湛水の両方の条件で処理します。何れの場合も、最終的には水稲の根や基部から吸収されるというのが基本的な考え方になります。そうすると、今、このチオベンカルブで農薬登録が取れている作物を考えたときに、水稲用の混合剤以外湛水条件で処理されるものはないので、代替できるものがないということがあります。一方、提出された水稲の試験は畑水分条件で処理していますので、むしろ畑作物に近い吸収特性になると思います。にんじんは畑状態でやっているのですけれども、根でこのぐらいしか出てこないということは、逆に言うと、薬剤の地上部への移行をさほど考えなくてもよいということがあるので、それを考えると、先ほど○○は稲わらが家畜を経由してということの説明だったのですが、そのことをきっちりと考えることができれば、少量という言葉は先ほどの遺伝毒性のところはどう書くかというのと別の話ですけれども、特に問題はないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ということで、どういう書きようがあるのか、誰か先生方、いいアイデアがあったらお願いしたいところですが。

○ ○○

遺伝毒性に関してはこれは陽性ということなのですけれども、今のことは食品健康影響評価のほうに書き入れていただきたいですよね。試験結果と違いますからね。

○ ○○

ということですが、事務局、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、ばく露量の観点で一文書いていただくということかと思うのですけれども、食品を介した摂取の可能性がないとか。

○ ○○

ほとんどないと。

○ ○○

ので、いいと思ったというような文章になるかと思うのですけれども、その撮取の可能性についてどの程度と書いたらよろしいか。

○ ○○

どれくらい詳しく書くかみたいな部分ですよね。だから、例えば検出されているのがにんじんの根っこがちょっとと、あとは稲わらだったという話まで書いたほうがいいのかどうかというのもあるかと思うのですよね。稲わらは食べないですから。○○が言うのは、遺伝毒性の部分には単純にM-17は陽性だったという話で終わりにして、M-17が陽性だったけれども、こうこうだから問題ないということは健康影響評価に書いてほしいということですよ。○○。

○ ○○

そのとおりです。

○ ○○

その方向で、事務局のほうで記載ぶりを含めて検討いただけたらと思います。

M-17についての記載は検討いただくとして、それ以外の代謝物の記載については、先生方、よろしいでしょうか。61ページ、何かコメントがございましたらお願いします。ないでしょうか。

それから、62ページのほうはばく露評価対象物質について、最終的に親化合物のみということですが、こちらについてもよろしいでしょうか。

それから、神経毒性について62ページの一番上、1、2、3行目までに書いてあります。

こちらは○○、記載はこれでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

このとおりで結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、先生方、特に記載ぶりについては結構だということですので、63ページのほうに行きまして、ADIについては前版と変わりません。急性参照用量に関しましては、発生毒性試験は急性参照用量のエンドポイントとしなくていいという専門の先生方からのコメントがございましたので、最終的には急性の神経毒性試験が最も低い値、無毒性量が最も低い値ということで、マウスについては薬理試験の結果を総合評価するような形で記載がされていますが、先生方、この文章については、毒性の関係はこれでよろしいですか。

御同意いただきました。

では、まだ記載ぶり等について御検討いただかないといけない部分がありますが、本日の審議を踏まえまして、チオベンカルブの許容一日撮取量（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0.9

mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除したADI0.009 mg/kg体重/日。それから、チオベンカルブの急性参照用量 (ARfD) につきましましては、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係数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、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。

○ ○○

では、本日の審議結果を踏まえまして、先ほど幾つか修正点がございましたので、事務局のほうでまずは修正させていただきまして、先生方にメールで御確認をお願いします。その後、評価書案を委員会のほうに報告させていただければと思います。

○ ○○

では、そのようによろしくをお願いいたします。

では、このまま次に進んでしまってよろしいですか。次の議題として農薬（ブタクロール）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、事務局より準備ができましたら説明をお願いいたします。

○ ○○

失礼しました。お待たせいたしました。

そうしましたら、資料2をお願いいたします。

ブタクロール（第2版）でございます。

こちら、経緯を御説明いたしますと、前回、3月の第14回農薬第一専門調査会においてその他の試験の途中まで御審議をいただいておりますので、そちらから引き続き御審議をお願いできればと考えております。また、前回の審議を踏まえまして修正した部分もございますので、そちらも併せて御確認いただければと思います。よろしくをお願いいたします。

そうしましたら、評価書案のほうをお開きいただきまして、11ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要でございます。

まず、環境中の動態試験、それから、植物関係の試験でございますけれども、こちらは審議済みでございますので、○○、○○からコメントはない旨をいただいております。

続きまして、ページをお進みいただきまして、17ページをお願いいたします。

3行目から動物体内動態試験になります。こちらにつきましても審議済みでございますので、○○、○○から追加のコメントはいただいております。

続きまして、ページをお進みいただきまして、毒性のほうまでいきたいと思っております。27

ページをお願いいたします。

22行目から急性毒性試験等となります。こちら、一般毒性の試験についてですけれども、〇〇、〇〇、〇〇からコメントはない旨をいただいております。

亜急性毒性試験のところの一部御確認いただきたいところがございます、31ページをお開きいただければと思います。

2行目から(2)の90日間亜急性毒性試験(ラット)の②の試験でございます。こちらは前回の審議におきまして参考資料と御審議をいただきました。そちら、参考資料とした理由について、本文の脚注のほうで記載をしております。より実施年が新しく、より低用量まで実施された試験、7.(1)の試験です。ラットの①の試験になります。こちらで亜急性毒性の評価は可能と考えられたことから、参考資料としたということで記載をしておりますので、こちら、御確認いただければと思います。

そのほか、慢性毒性試験及び発がん性試験についてもコメント等はいただいているところがございます。

更にお進みいただきまして、39ページをお願いいたします。

3行目から生殖発生毒性試験でございます、こちら審議済みになります。〇〇からコメントはない旨をいただいております。

次の40ページ27行目を御覧いただければと思います。

遺伝毒性試験になります。こちら審議済みでございます、今回新たにコメントはない旨を〇〇、〇〇からいただいておりますけれども、前回の審議におきまして両先生方は御欠席ということもございまして、念のため御確認いただければと思います。

試験の結果が(1)の分析用の標準品、それから、42ページの5行目からの(2)原体の試験と実施されてございます。結果を見ますと、表49、表50になりますが、復帰突然変異試験の一部で陽性がみられております。こちらにつきまして問題ないかということで前回御確認いただきましたけれども、新しく実施されたGLPの試験でも陰性の結果が出ているということで、特段修正等はいただいているところではございますが、そちら、もし追加のコメント等ございましたら、念のためいただければと思っております。よろしくお願いたします。

続きまして、44ページからの11番の経皮投与、吸入ばく露等試験につきましてもコメントはいただいているところがございます。

その他の試験の前まで説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

基本的にその他の試験の前までは前回審議済みで、先生方から特にコメントはいただいているのですが、31ページのラットの90日間試験の②という試験です。こちらについては前回参考資料としてはどうかということで、その理由について脚注に記載させていただきました。

こちらは、先生方、この脚注でよろしいですか。

御同意いただきました。

それ以外、先生方、毒性試験の部分まで特に何かコメントはございますでしょうか。生殖発生毒性試験についても審議済みということで、遺伝毒性試験の部分は前回御担当の先生方が御欠席であったということで、改めてコメントをいただきたいということですが、〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

では、私からまた説明しますね。

表49ですけれども、3番目のAmes試験が陽性になっています。こちらは、+S9のTA100で2倍を超える僅かな陽性が出ていますけれども、この陽性に関しては判定はそのままでよろしいのではないかと思います。

下のほうでドシエ該当ページの161、162は陽性がありますけれども、これはすごく濃度が高いところの陽性です。Ames試験は5,000 µg/プレートまでが限界なのですけれども、これだと10,700 µg/プレートで陽性が出ていますので、この陽性に関しては、陽性ですけれども、これは特に問題はないと考えています。

あと、表50のほうです。表50のほうはちょっと厄介で、一番最初の試験、陰性、陽性と書いて陽性がありますけれども、これも先ほど言ったように非常に高い濃度での陽性なので、これは基本的に陰性でもいいかもしれませんけれども、記載としては陽性でも構わないと思います。

その下からですよ。陽性が出て、次のページに向かってずっと見てみますと、この試験は私は全部削除でいいと思います。なぜかという、これは全部試験を-S9でしかやっていません。時々陽性が出ていますけれども、ここの陽性は2倍を超えるところではなくて、何らかの統計的な手法を使っています。これはあまり受け入れられないので、今言ったように-S9だけで、しかもTA100だけで多くの試験をやっていますよね。これは私としては試験として成立していないのではないかと思いますし、非GLP試験です。従って、表50のものからずっと-S9だけでやっている、ドシエ該当ページの181、182までの部分、この試験は削除していただきたいと思います。ほかの試験はちゃんと+/-でやって複数の菌株でやっていますので、こちらに関してはいいかと思えますけれども、今該当したものは、申し訳ないけれども、見るに堪えない。

〇 〇〇

ということですが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

先ほど〇〇から御説明があったところに関しまして、特に大きな異論はないのですけれども、特に原体のほうでございます。陽性が散見されていっています。〇〇からの御説明にもございましたけれども、非GLP、TA100のみでかつ-S9と、陽性が出れば陽性だという

考え方というのは、Ames試験においては一応そういう評価にはなるのですけれども、先ほど事務局のほうからも御説明があったと思うのですけれども、43ページ、原体の下から2つ目でございますか。復帰突然変異試験 [2021年、GLP]、こちらの試験がしっかり陰性が出ているというところで、上の先ほど〇〇がおっしゃった、見るに堪えないといえますか、そういうような成績、試験結果につきましては、情報を提供するという意味で出すということを強くお考えの場合はあってもいいのかなと思うのですけれども、実際に遺伝毒性を評価するということに大きな目的を置いて表を作成するとした場合には、私もこれは削除でもいいのかなと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ということです。

僕から質問なのですけれども、42ページの一番最初の試験が一番上の濃度が107,000 µg/プレートと書いてあるのですけれども

〇 〇〇

これはとんでもない量ですよ。

〇 〇〇

こんなことはあり得るのですか。

〇 〇〇

私もよく分からないけれども、これは多分液体なのでそのまま添加しているのではないかと思います。要は液体だと107 µLなのですよ。だから、できなくはないわけです。グラム数に換算するとこれだけ高いということですから。ですから、比重を計算して、多分試験報告書はµLになっているのです。比重を計算するとこのµg数になるようです。

〇 〇〇

できなくはないのですね。

あと、分析用標準品と原体は何が違うのですか。

〇 〇〇

たしか濃度、純度がかなり違ったのではないかと思います。

〇 〇〇

原体というのはかなり純度が低いのですか。

〇 〇〇

いえ、むちゃくちゃ低くはなかったと思いますけれども、どこかで確認できたら。

分析用標準品が99.9%です。原体はたしか●●●です。約100%と●●●ぐらいですかね。

〇 〇〇

分かりました。

ということで、TA100だけで-S9だけ、あと、陽性判定も特殊なやり方をしているという試験については、評価に値しないといった意見だったと思いますが、これは削除で。これ

とこれとこれを削除するというのは具体的に先生方で言って、事務局にお知らせいただくという形でいいですか。

○ ○○

今言ったように、-S9だけでやっている試験ですよ。分かりますよね。42ページの下からと43ページの上の3分の2ぐらいですか。それは多分要らないですよ。

○ ○○

ということです。

こちらの分析標準品のほうの陽性のものは、これは陽性なのですか。

○ ○○

一番最初のものは、陽性と考えざるを得ないです。ただ、2倍を僅かに超えるので、陽性ですけれども、ただ、2つの用量で陽性が出ていますから、判定は基本的に陽性です。

○ ○○

陽性なのですね。

でも、*vivo*は染色体異常しかやっていないのか。

○ ○○

でも、Ames試験もさっき言ったように微妙な陽性というのはボーダーラインですから、大体生物学的な試験というのはぶれがありますよね。こういったことは当然あるので、複数の試験で僅かな陽性だったら、全体を考えて陰性でもいいのではないかと思います。

○ ○○

そうですね。幾つか復帰突然変異試験がやってあって、陰性になっていますかね。

○ ○○

はい。

○ ○○

そういう意味で、評価書の書きぶりは今のままでよろしいでしょうか。

○ ○○

大丈夫だと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

ということですので、事務局のほうで整理、修正をお願いいたします。

では、先に進んでもよろしいですか。先ほど説明もしてもらいましたか。まだですよ。

○ ○○

一度念のため確認してもよろしいでしょうか。今、-S9でのみやっているものを表50の中から削除するという事で御意見をいただいたかと思うのですが、表49の分析用標準品のほうも同様に削除してしまってよろしいのか、念のため御確認をお願いできればと。

○ ○○

分析用標準品はマイナスだけでやっているのではないのではなかったですか。あるか。

○ ○○

はい。表49の。

○ ○○

あるね。これは削除してもいいと思います。どっちみち陰性だから、あまり気にしていなかったですけども、削除してください。非常に不完全な試験ですから、何で-S9だけでやるのかが理解できない。

○ ○○

承知いたしました。参照51と書いているものについても削除するということで。

○ ○○

はい。お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

よろしいでしょうか。

先ほど説明いただいたのはここまででしたよね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

では、この先もしばらく審議済みではありますけれども、この先の説明をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、46ページをお願いいたします。

その他の試験からになります。こちら途中まで御審議はいただいております。メカニズム試験が数多く実施されているというものでございます。

未審議のところ、続きの部分でございますけれども、54ページまでお進みいただければと思います。

(11) の腫瘍の総合考察の部分でございます。

①の腺胃腫瘍についてでございます。こちらは前回の審議におきまして公表文献の結果も見ていただきながら御意見をいただいたところでございまして、次のページに【事務局より】のボックスが記載されております。

56ページの上から今回追記という部分にしておりますけれども、腫瘍発生メカニズムについて御議論いただくに当たりまして、公表文献の内容も記載しております。そちらについては54ページの20行目から記載しております。公表文献の内容について記載をしております。そちらの報告では、23行目からでございますけれども、こちらにおいては壁細胞数減少を誘導する分子レベルでのキーイベントは決定されていないが、各メカニズム試験の結果から、メカニズム経路を裏づける十分な証拠が得られており、キーイベントとされている高ガストリン血症とエンテロクロマフィン細胞過形成はヒトの外挿性は低いとされ

ているということで記載をしております。

〇〇から修文もいただいております。〇〇からもコメントをいただいております。56ページになります。記載ぶりによるようにも思いますがということで、本剤のメカニズムから、より外挿性は低いと考えられる旨を強調してもよいのではないかと考えていただいております。

そちらも踏まえまして、修文案のほうを作成しております。先ほど机上配布資料としてメールで先生方にお送りさせていただいております。10時20分頃ですかね。〇〇のほうから先生方にお送りしていると思いますので、そちらを御確認いただければと思います。

机上配布資料を3点お送りしているかと思ひまして、机上配布資料3が修正案となります。

それから、机上配布資料4と5につきましては、〇〇から参考資料ということで、書籍ですかね。書籍の抜粋版をいただいております。そちらで今回の神経内分泌細胞の癌についての記載があるということで御紹介いただいております。

机上配布資料3のほうをお開きいただければと思います。

修正案でございますけれども、3行目は「不明」というところを削除しまして、本腫瘍の発生メカニズムとして以下の経路が推察されたということで記載をしております。

12行目からのパラグラフは先ほど説明したとおりでございます。 「栄養性」というところは削除させていただきます。

20行目からのところが修文しているところでして、粘膜萎縮については再評価として実施された腫瘍発生機構に関する試験においてのみ観察されているものの、高ガストリン血症及びエンテロクロマフィン細胞過形成はヒトの外挿性は低いことから、本剤で認められた神経内分泌細胞種はヒトへの外挿性は低いと考えられた。

「一方」としまして、MNNGを用いた二段階発がん性試験におきましては、高用量の群のみでプロモーション作用による胃粘膜上皮系の腫瘍の増加が認められたが、イニシエーション作用による腫瘍は認められなかったと結果を記載しております。

27行目から「いずれにしても」ということで、ブタクロールに生体にとって問題となる遺伝毒性がないことから、腫瘍の発生メカニズムは遺伝毒性によるものではなく、胃腫瘍の発生は139 mg/kg体重/日という最大耐量を超える投与により引き起こされ、それ以下の投与では観察されていないことから、明らかな閾値が存在すると結論したということで修文案を作成しております。

こちらを御確認いただきまして、どのような記載がよろしいか御審議いただければと思います。

評価書のほうにお戻りいただければと思います。56ページになります。

2行目から②の鼻部腫瘍、それから、20行目から③の甲状腺腫瘍について記載をしております。〇〇から一部修正をいただいております。

次のページにお進みいただきまして、(12)の公表文献における研究結果でございます。

こちら、結果をおまとめしておりますけれども、資料3のほうも御覧いただければと思います。

資料3は公表文献の報告書から作成してあります公表文献リストでございます。前回の審議の際に、4番の文献になりますけれども、こちらは評価書案に記載をしております御検討いただいたものでございますけれども、審議におきまして評価には使用しない文献ということで御審議をいただきましたので、右側の2列、研究結果の分類について評価に使用しないデータ、それから、判断理由について記載のとおり修正をしておりますので、こちらも御確認いただければと思います。

説明は以上でございます。よろしくお願いたします。

○ ○○

その他の試験は53ページまでは前回審議済みということで、先生方からも今回特に修正等はいただいていたと思います。

何かございますか。よろしいですか。

54ページからが実は未審議の部分で、この剤についてはラットの発がん性試験で胃、鼻腔、甲状腺といったところで腫瘍が認められていますが、それらのメカニズムについて追加のその他の試験がされていて、その総合的な考察が54ページの(11)というところにまとめられていますが、特に腺胃の腫瘍に関して記載ぶり、本日メールで机上配布資料3という形で配布されたものが最新の案なのですが、お手元に届いていますか。そちらを御確認いただきまして、腺胃の腫瘍は、資料3に書いてあるとおり、発がん性試験で認められた神経内分泌細胞腫という腫瘍であるものについては、そこに書いてあるようなメカニズムからヒトへの外挿性は低いとされているものであるということが最初に書いてあります。

一方、二段階発がん試験というのがこれは行われていて、こちらは上皮系の腫瘍の増加が認められているのですけれども、あくまでもプロモーション作用によるもので、イニシエーション作用、だから、その剤自体が腫瘍を引き起こしたのではなくて、イニシエーターと言われるMNNGという物質で発現した腫瘍を増殖させた。増殖させる作用は食塩でも認められますので、イニシエーション作用がないということがここは重要であるというような書きぶりになっている。

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いうことも併せて、腫瘍の発現メカニズムとしては遺伝毒性ではないということと、ヒトの外挿性は低いということということで、閾値を設定したようなリスク評価は可能であろうといった書きぶりになりますが、先生方、これで何か追加でコメント等はございますでしょうか。

お願いします。

○ ○○

○○です。

机上配布資料3でいただいた内容で修正していただいて、基本的にこれでよろしいかと

思うのですが、余計に書き過ぎてしまって、二段階発がんの試験です。それではプロモーション作用はあったけれども、〇〇の御説明のとおりで、これはたまたま別のメカニズムの話であって、高投与量群のみでと入れてしまったのですが、実際には高投与量群のみではないので、実はこれと同じ記載は評価書案の47ページにございまして、13行目ぐらいに、高投与量で認められたと書いてありますので、一応プロモーション作用はあるけれども、高投与量だけですよということを言いたかったものですから、この「群のみで」というのは修正いただいて、この記載と一緒に、高投与量でプロモーション作用による変化が認められたみたいな書き方に直していただけたらと思います。追加の修正の修正で申し訳ないのですが、よろしく願いいたします。

○ ○○

「高投与量で」とすればいいですか。

○ ○○

「でプロモーション作用による」がいいかなと思います。よろしく願いいたします。  
以上です。

○ ○○

ということで、事務局、把握できましたか。「高投与量で」ということです。

先生方、ほかはよろしいですか。上皮系の二段階発がんのほうはいいのですけれども、神経内分泌細胞腫のメカニズムについて、〇〇、ほかに資料も御提供いただいたということのようなので、少し説明を。

○ ○○

〇〇でございます。

メカニズムはまだ不明な点はあるというのはそのとおりだと思うのですが、誘発された病変自体がエンテロクロマフィンセル、神経内分泌細胞の腫瘍ということで、基本的にはガストリン濃度を上げるような作用があるのですが、ヒトでは細胞増殖までには至らず、ラットに特異的であるということが言われています。ですから、誘発された事象が病変としてヒトへの外挿性が少ないとされているような変化でありますので、その辺は強調していいのではないかとということであり、教科書的にも言われていることでもありますので、そこはメールでお送りいただいた内容のとおりであります。

説明になっているでしょうか。

○ ○○

よろしいと思います。

○ ○○

以上です。よろしく願います。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、何か追加でございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

特に追加はありません。このとおりです。私たちもこういうふうに必要なに教えていますので。

○ ○○

ということで、教科書にも書いてあるような、メカニズム的にヒトへの外挿はできないといった腫瘍であるということだと思います。

この部分、ほかに先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしかったですか。

追加の机上配布資料3は胃の腫瘍についてですが、それ以外、評価書に戻りまして、56ページから鼻部の腫瘍、それから、甲状腺の腫瘍、甲状腺の腫瘍は、UDPGTのところは酵素と○○に入れていただいておりますが、それ以外は先生方にコメントはいただけていないのですが、こちらについては、先生方、特に追加でコメント等はないということでもよろしかったでしょうか。

では、腫瘍に関しての総合考察は、机上配布資料の腺胃の腫瘍、それから、評価書案の56ページからの鼻部腫瘍、甲状腺腫瘍、それぞれについて現在のこの記載で御同意いただいたということで、ありがとうございます。

それから、公表文献についての記載は審議に合わせて修正しますとなっておりますが、先ほどの腺胃の腫瘍のところはIPCSフレームワークによって解析した結果云々と書いてありますが、こちらは公表文献からの引用となっております。それが1報ということですかね。

58ページのほうは先ほど説明いただいたか忘れましたが、代謝物の遺伝毒性、こちらは説明していませんでしたか。

○ ○○

まだでございます。

○ ○○

まだでした。

では、57ページまで、先生方、何か追加でございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございました。

では、58ページから説明をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、58ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要、代謝物の試験でございます。こちらは遺伝毒性試験、代謝物[19]と[20]で実施された試験の結果を記載しております、いずれも陰性ということで記載しております。先生方からも特段意見、修正はいただけていないところでございます。

説明は以上でございます。

○ ○○

こちらは陰性の結果、代謝物[19]、[20]、陰性の結果で、特にコメントはないかと思いますが、よろしいですね。

では、食品健康影響評価の説明をどうしますか。あと5～6分ぐらいしかない気がしたのですけれども、今日は何時まででしたか。

○ ○○

今日の会議の時間は12時半までです。

○ ○○

12時半までですね。では、やって大丈夫ですね。

では、食品健康影響評価の説明をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、59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。

6行目からの【事務局より】を御覧いただければと思います。

①、②としておまして、①についてですが、過去のテストガイドラインに基づき実施された試験であったことに関して、御審議の結果を踏まえて記載したいと考えておりますので、こちらは御確認いただければと思います。

②につきましても、評価に用いた試験成績に関しまして、本剤に係る神経毒性試験、発達神経毒性試験等は実施されていないところでございまして、ドシエのほうで以下のおり考察されております。いずれもほかの試験結果から提出を除外できると考えるということで記載がされているものでございます。一方、結果を見ますと、マウスを用いた一般薬理試験、腹腔内投与のものでございますけれども、こちらで自律神経系の抑制等が認められています。ほかの試験におきましては、急性経口毒性試験におきまして立毛等の所見、それから、亜急性毒性試験のマウスで6,000 ppm投与群の雌で脳コリンエステラーゼ活性の減少、こちらは20%未満でございまして、それぞれみられております。それ以外の反復投与試験では一般状態の変化等の症状は毒性所見とされていないところでございます。そちらを踏まえて、試験が実施されていないことの妥当性について御検討いただければと考えております。

先生方からいただいた御意見でございます。○○から、①について了解ですという御意見。②につきましても、特に問題ないと判断しますといただいております。

また、○○から御意見をいただいております。一般薬理試験等において神経系に対する影響によると考えられる作用がみられている点が気になりますが、比較的高用量での作用であり、それ以外の試験では神経系に対する作用を強く示唆する所見は認められていませんので、追加要求する必要はないと考えますといただいております。

こちら、御審議いただければと思います。

続いて、60ページにお進みいただければと思います。

1行目からのパラグラフにつきましては植物代謝の結果を記載しておりまして、10%を超える代謝物として[20]、[25]が認められた旨を記載しております。

また、8行目からのパラグラフでございます。こちらは作物残留試験の結果でございまして、結果について修正をしております。

あと、12行目からのパラグラフは動物体内動態試験の結果について記載されたところでございます、修正等を加えております。

20行目からはサルを用いた動物体内動態試験の結果が記載されております。こちらの一部修正を加えております。

25行目からのパラグラフに各種毒性試験の結果を記載しております。投与による影響は、主に肝臓、腎臓、鼻腔、腺胃、甲状腺や血液に認められたと記載をしております。

29行目から発がん性の結果について記載しております。こちらを見ますと、胃についての記載は32行目からございますけれども、結論については変わらないものと思いますが、念のため修正等がないか確認いただければと思います。

続いて、36行目からばく露評価対象物質に関する記載でございます。10%を超える代謝物として[20]と[25]が認められておりまして、代謝物[20]はラットで認められております。復帰突然変異試験の結果も陰性と記載しております。代謝物[25]についてはラットでは認められておりませんけれども、極性が高いと考えられたということで、以上のことから、ばく露評価対象物質はブタクロールのみと記載しております。

こちら、【事務局より】でございますけれども、今回改めて整理をさせていただいております。代謝物[25]につきましては、植物代謝試験におきまして茎葉部で親化合物より高い残留が認められているということでありまして、情報としましてラットで認められないということと、それから、毒性に関する情報がないということでございます、扱いについて御検討をお願いできればと考えております。

〇〇からコメントをいただいております、[25]はラットにおいて検出されていないということですが、その代謝経路中の化合物が多く見ついているということコメントをいただいております。また、スルホン酸ということで水溶性が高いことが推測されるということで、動物体内で排泄されやすいと考えられますといただいております。10%TRRを超えるものが茎葉部ということで、家畜を経由することから、ヒトに対する残留はさらに低いと想定されるということで、毒性試験はないが、ばく露評価対象物質にしなくてもよいと思いますといただいております。

こちら、御確認いただければと思います。

続きまして、その下4行目からADI、ARfDに関する記載でございます。

6行目からの記載につきましては前版において記載があったものでございますけれども、今回の審議を踏まえまして削除してはいかがかということで先生方にお伺いをしております。こちら、先生方からはいずれも削除でよいとの御意見をいただいております。

続いて、次のページ2行目からラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験についての記

載でございますけれども、こちらは②の試験と③の試験を総合評価して御判断いただきましたので、そちらに合わせて修正をしております。こちらにつきましても、いずれの専門委員からも御同意の御意見をいただいております。

その下に行きまして、11行目からADIの記載でございますが、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の②、③の総合評価における無毒性量1 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.01に設定したということで、値については前版と同様となっております。

また、その下15行目からARfDでございますが、今回御審議をいただくものでございます。結果を66ページの表60におまとめしてございますので、そちらも御確認いただければと思います。表60の中で一番低いエンドポイントといたしまして、ウサギの発生毒性試験でみられております母動物の49 mg/kgというところでございます。こちらを根拠としまして安全係数100で除した0.49 mg/kg体重で設定する案で記載をしております。こちらについて御確認いただければと思います。

説明は以上でございます。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

まず初めに、59ページに【事務局より】ということで、本剤は神経毒性関係の試験は省略されておりますが、それについての申請者からのコメントが書いてありますが、こちらは○○、これでよろしいのですか。

○ ○○

私のほうのコメントにも書かれているとおりですけれども、説明いただいている内容で、できればやはり神経毒性試験があったほうがいいにこしたことはないのですけれども、実際にみられている神経系に対する影響と思われるものはかなり高用量、いわゆる一般毒性がみられるような量でしかみられていませんので、あえて追加する必要はないだろうということでこのような回答をさせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、受入れ可能ということでよろしいかと思います。

それから、60ページのほうに行きまして、元の評価書から色々記載が多少修文されておりますが、こちらは先生方、よろしかったですか。特にコメントはございませんでしょうか。

僕が気になったのは、先ほど胃の腫瘍に関して少し議論がありましたが、60ページの32行目ぐらいから胃の腫瘍について、「胃についての発がん機序は不明な部分が残されているが」と、残されているといえれば残されているのですけれども、発がん性試験で認められた腺胃の腫瘍に関してはヒトの外挿性の低いものであると先ほど先生方に結論いただきました。

したので、そのような記載ぶりにはどうかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

毒性の先生方、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○の御意見に賛成です。そういうふうにしたほうが明らかに分かりやすいと思います。

○ ○○

ということで、事務局、そこの記載を御検討いただけますか。

○ ○○

承知いたしました。神経内分泌細胞腫はヒトへの外挿性は低いと考えられるというような旨の記載ということでよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

その後、60ページの一番下から、10%TRRを超える代謝物として本剤では[20]と[25]というのが認められていて、[25]はラットでは認められていなくて、毒性に関しても情報が特にないということで、その扱いについて○○から一応コメントをいただいておりますが、○○、説明をいただけますか。

○ ○○

○○です。

これに関しては、ここに説明を書きましたけれども、代謝マップを見ると、例えば今、[20]というのが一つ挙がりましたが、[20]の後が[25]という代謝物なのです。水稲の試験は2つぐらいやっているのですけれども、それらが検出されているので、その経路は存在するということがまず一つあります。それで、この[25]というのはスルホン酸なので、これから考えるとここに書いてあるとおりの水溶性は高いと考えられること、あとは代謝試験の中ではいずれの代謝物も茎葉で見つかっているというのがあるので、先ほどの議論と少し類似性はあるのですが、これは家畜を経由することが想定されますので、そうなってくると、ヒトへの残留はさらに低いということが考えられますから、その辺のところを総合的に判断すれば、ばく露評価対象物質にしなくてもいいかなと判断しております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も同じような意見でしょうか。

○ ○○

〇〇です。

私も〇〇と同じような意見で、同意いたします。

あえて補足すると、代謝物に関する作残試験が73ページに参考資料的な形でジエチルア  
ニリン系代謝物の含量値という形で出ている表があるのですが、そちらの表は実際  
問題としては色々な代謝物の含量という形で出ている数字なのですが、実際に例えば[20]  
とか[25]の代謝物に落とし込むとすると、もっと5分の1とか3分の1とかかなり低いレ  
ベルになるだろうということが推定できますので、結果として〇〇の御意見にも同意する  
という形になります。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

先生方、ほかに何か追加でコメント等はございますか。よろしいですか。

ということで、[25]については、ただいま説明がございましたように、ばく露評価対象  
物質としなくてもよろしいということで御同意いただきました。

その先、61ページからの記載、もともとラットの2年間の発がん性併合試験についての  
総合評価的な記載があったのですが、こちらについては先生方はいずれも削除でよろしい  
という御意見ですね。ということですので、こちらは削除でよろしいかと思えます。

それから、62ページに移りまして、こちらは最終的なADIの記載です。それから、ARfD  
の記載がされていますが、こちら先生方は事務局案にいずれも同意ということで、何か  
追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

では、よろしいと思えますので、こちらについてもADI、ARfDは決定とさせていただきます  
たいと思えます。

ということで、本剤については、本日の審議を踏まえまして、ブタクロールの許容一日  
摂取量(ADI)につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の②及  
び③の総合評価の無毒性量である1.0 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した  
ADI0.01 mg/kg体重/日。また、ブタクロールの急性参照用量(ARfD)につきましては、ウ  
サギを用いた発生毒性試験の無毒性量である49 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100  
で除したARfD0.49 mg/kg体重としたいと思えますが、御同意いただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、本剤の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。

〇 〇〇

本剤につきましても、本日の審議の結果を踏まえまして、修正事項を反映して、関係す

る先生方のほうにはメールで確認させていただいた上で、食品安全委員会のほうに報告という形で進めさせていただければと思います。

○ ○○

では、よろしく願いいたします。

予定よりかなり時間がかかってしまったので、残り時間が中途半端な感じですが、次に入ってしまいますか。

○ ○○

もう少し時間がありますので、イソチアニルも途中まで御審議いただきつつ、今のところ大丈夫かと思いますが、生殖発生毒性試験のところは事前に○○と○○からいただいた部分、確認事項を今出しておきまして、まだ回答待ちというところございますけれども、何かほかに確認すべき点とかがありましたら、本日お知らせいただければ助かります。

○ ○○

ということですので、時間の許す限りということになろうかと思いますが、農薬（イソチアニル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

よろしく願いします。

資料4を御用意ください。

イソチアニル農薬評価書案の第2版でございます。

こちら、表紙に記載されておりますとおり、再評価を行うものでございます。初版が2009年に出ておきまして、ARfDは評価されておきませんので、今回設定についての御検討をお願いいたします。また、今回追加された試験はこちらの表紙に記載のとおりでございます。

評価書案の記載順に従って御説明をさせていただきます。

まず、審議の経緯ですけれども、4ページを御覧ください。

昨年12月に再評価に係る評価要請がございまして、要請事項説明が行われております。評価対象農薬の概要については7ページから記載してございます。

7. 物理的・化学的性状について追記をしております。

また、開発の経緯は次のページになりますけれども、本剤は病原菌に対する直接抗菌作用はなく、植物自身が持つ防御機能を活性化する薬剤（プラントアクチベーター）であります。我が国では2010年に初回農薬登録され、海外ではオーストラリアで登録されているという状況です。

こちらにつきまして、○○からプラントアクチベーターは最後は伸ばす記載のほうが一般的だと思いますということでコメントをいただいております、修正をしております。

続きまして、9ページからが安全性に係る試験の概要です。

まず土壌中動態試験についてですけれども、今回、好氣的土壌中動態試験が新たに提出されたので、追記をしております。それ以外は新しい評価書の標準的記載順序に基づき、

修正後のとおり記載を修正しております。

こちらについては、先生方から確認しました。また、特段指摘はありませんといただいております。

今回追加された試験を記載しているのは、11ページの(2)になっております。

続きまして、12ページから水中動態試験でございます。こちらは今回新たに追加された試験成績はございませんで、新しい記載様式に基づきまして、修正後のとおりに記載を修正しております。

こちらも先生方から特段の指摘はありませんといただいております。

続いて、16ページから3. 土壌残留試験を記載しております。土壌残留試験につきましては、ほ場試験(畑地)が今回新たに提出されましたので、追記しました。また、前版に記載されていた容器内試験については、今回提出されなかったため、削除する案としました。そのほか、記載整備を行っております。

先生方からは、確認しましたですとか、また、現在の農薬テストガイドラインでは容器内試験の提出を求められていないため、削除する案に同意しますということで、〇〇から御意見をいただいております。

続いては代謝と残留の試験になりますけれども、17ページからです。

まず、植物代謝試験につきましては、一部作物が追加をされておりますので追記しております。追加されたものとしましては18ページ以降になりますが、ばれいしょ、トマト、レモンが新たに追加されております。植物代謝試験全体の結果としましては、M1、M4といった代謝物が10%を超えて認められたほか、レモンでは、10%未満なのですが、M11、M12というのが認められたという結果となっております。

こちらについて先生方からいただいたコメントとしましては、19ページを御覧ください。

トマトの代謝物M4の値について誤りがございましたので、〇〇に修正をいただいております。

それ以外は特段コメントはいただいております。

21ページから、今回追加された作物の結果を踏まえまして、植物における主要代謝経路について新たに記載しております。こちらにつきましても、先生方から事務局案で同意しますといただいております。

その次が作物残留試験、22ページの4行目からでございます。こちらは一部作物が追加されておまして、それを踏まえて、また、可食部以外の最大残留値を追記するという修正を本文で行っております。こちらも特段コメントはないということでいただいております。

その下、推定摂取量につきましては、評価後にリスク管理機関から推定摂取量報告を受け取ることとするため、削除しております。

続いて、23ページからが家畜代謝試験です。こちらは今回追加された試験となっております。ヤギとニワトリの試験が1つずつ出されております。どちらも共通して結果としま

しては肝臓、腎臓の残留放射能濃度が比較的高かったというのと、また、10%を超えて認められた代謝物としてはM1、M4、M6、M7やその抱合体という結果となっております。

こちら、一部、先生からコメントと修正をいただいております。26ページの2行目を御覧ください。

こちらはニワトリの試験なのですが、カプセル経口投与と記載していたところ、シリンジを用いていますということで〇〇から御指摘をいただきまして、「強制経口投与」に修正をいたしました。

また、次の7行目からですが、こちら〇〇よりコメントをいただいております。投与8日と二重下線部に書いておりますが、投与8日について、初回投与7日後なので1日プラスしたと考えてよいでしょうか。また、投与9日というのも同上ということで御質問いただきました。

その下、【事務局より】のボックス、28ページの下の方で記載しておりますが、御指摘のとおりでして、投与開始日を投与1日としておりますので、初回投与7日後というのは投与8日としております。

家畜代謝はこれぐらいで、それ以外は先生方から特段コメントはございませんでした。

続きまして、29ページからが畜産物残留試験です。こちら今回追加された試験です。ウシとニワトリの試験が1つずつ出されております。結果としましては、ウシでは腎臓で代謝物M1とM6の抱合体が認められたのですが、休薬6日には定量限界未満となったという結果でございました。また、次はニワトリですが、こちらは卵で代謝物M1が認められました。あとは、臓器・組織中ではイソチアニル親化合物と代謝物M1、M6抱合体が認められましたが、こちら休薬4日までに定量限界未満となったという結果となっております。

続いて、30ページの2行目から御覧ください。

乳汁移行試験について少し事務局からお伺いしております。こちら、前版に記載されていた乳汁移行試験なのですが、今回提出されておりました。ただ、新たに提出された家畜代謝試験と畜産物残留試験において乳汁への移行が確認されているため、こちらの乳汁移行試験を削除してよいか御確認くださいとお願いしてございまして、〇〇より削除してよいと思います。また、〇〇より、代謝試験では乳汁からM1、M6の硫酸抱合体とその異性体が検出されたようですが、ごく僅かであること、残留試験では定量限界未満であったことから、乳汁移行試験を削除してもよいと思いますといただいております。

続いてその下、(5)魚介類における最大推定残留値、こちら今回追記しております。魚介類における最大推定残留値は1.59 mg/kgであったということとなっております。

動物体内動態試験の前までは以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

開発の経緯等から動物の体内動態の前まで説明いただきました。

土壌中動態試験、水中動態試験、土壌中残留試験、動植物の残留試験です。新たに追加された試験も含めて、細かい修正等はいただいておりますが、大きなコメント等はいただけていないようですが、先生方、何かコメント等はございますでしょうか。よろしかったですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

大したことではないのですが、22ページで括弧で含まれている【事務局より】のところの2つ目の確認したのは、後のほうの作物残留の確認だったということだけ申し添えます。

以上です。

〇 〇〇

上のボックスですか。

〇 〇〇

22ページの上のほうにありまして、確認しましたら、2つ、「事務局案でよいと思います」と、他に「確認しました」とあって、「確認しました」のほうは残留のほうの話だということだけです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

失礼いたしました。誤って【〇〇より】を2つ記載してしまっていました。植物の代謝経路のほうなのですけれども、〇〇からも問題ないと思いますといただいていたのですが、これと誤って記載してしまったので、失礼いたしました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

例えば12ページの土壌吸着試験（分解物M1）と書いてあるのですが、ほかに後ろのほうを見ると代謝物M1と出てくるのですが、分解物M1、代謝物M1は同じものですか。これは何か書き分けている理由があるのですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

これは以前からずっと議論していて、そう決めたのですが、環境中では分解物、植物体とかの中では代謝物というような書き分けをしています。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

ほかは先生方、よろしいでしょうか。

では、ほかはないようですので、これは先に進んでしまってもいいですか。

○ ○○

切りがよさそうなので、この辺りで終わりですかね。

○ ○○

分かりました。

では、動物体内動態試験以降については次回以降ということにさせていただきたいと思いますが、では、事務局から今後の予定等を含めてお願いいたします。

○ ○○

では、今後の開催日程をお知らせいたします。本調査会につきましては、次回、6月8日木曜日の午前の開催を予定しております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかに先生方、若しくは事務局から何かございますでしょうか。よろしいですか。

では、進行が予定より長引いてしまいまして、終わらなくて申し訳ございませんでした。

以上をもちまして、第15回農薬第一専門調査会を閉会とさせていただきたいと思っております。どうも御協力ありがとうございました。

以上