

# 食品安全委員会農薬第二専門調査会

## 第33回会合議事録

1. 日時 令和6年9月9日（月） 14:00～16:58

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（ヨウ化メチル）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

堀本座長、義澤座長代理、安部専門委員、金田専門委員、佐藤専門委員、田中専門委員、野村専門委員、安彦専門委員、山折専門委員

（専門参考人）

篠原専門参考人、清家専門参考人、平塚専門参考人、森田専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

及川事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、鈴木専門官、中井専門官、藤原専門職、貞廣専門職、駒林係長、山守係長、鈴木係長、柳澤技術参与

5. 配布資料

- 資料1 チオファネートメチル農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 農薬（ヨウ化メチル）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）（非公表）
- 資料3 ヨウ化メチル農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 参考資料 カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの評価の進め方（非

公表)

机上配布資料 ヨウ化メチル参考資料 (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33回農薬第二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、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員9名、専門参考人4名に御出席いただく予定です。○○は所用により遅れて参加される旨御連絡いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。7月1日付で4名の委員が新たに就任されました。また、本日欠席でございますが、委員長に○○が再任されております。委員長代理には○○、○○、○○が着任されております。

委員に再任されました○○でございます。

○ ○○

皆様、こんにちは。委員に再任されました○○でございます。引き続き農薬のほうを担当させていただきます。よろしく願いいたします。

○ ○○

続きまして、新任の○○でございます。

○ ○○

今年の7月1日より常勤の委員に就任しております○○といたします。専門が疫学なのですけれども、農薬のほうも再評価が進んでいって、第一のほうには疫学の専門委員が何人か含まれています。疫学の辺りで貢献したいと思っておりますので、よろしく願いします。

○ ○○

続きまして、新任の○○でございます。

○ ○○

皆さん、こんにちは。同じく7月に委員に就任いたしました○○と申します。食品安全委員会にはこれまで添加物専門調査会等を中心に参加しておりまして、7月から農薬関係の調査会にも参加しております。どうぞよろしく願いいたします。

○ ○○

また、このほか、本日は欠席でございますが、○○が再任されており、新たに○○、○○が就任されております。

続きまして、事務局の人事異動について御報告いたします。評価第一課長であった○○

が異動しまして、7月1日付で後任として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

〇〇でございます。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

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（カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル）の食品健康影響評価について及び農薬（ヨウ化メチル）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果についてです。

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

ただいま〇〇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。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、チオファネートメチル農薬評価書（案）、資料2として、農薬（ヨウ化メチル）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）、資料3として、ヨウ化メチル農薬評価書（案）、資料4として、論点整理ペーパー、参考資料として、カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの評価の進め方、また、机上配布資料として、ヨウ化メチル関係が5点ございます。4点目までは評価書案等とともに送付させていただいたものでございます。5点目は6日の金曜日の夕方に電子ファイルで追加送付させていただきました。

資料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ください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いいたします。

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（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。

〇 〇〇

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

○ ○○

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。  
よろしいですかね。

それでは、議題に入りたいと思いますけれども、議題の進め方としましては、議事次第では2番目になっています、農薬（ヨウ化メチル）の食品健康影響評価に関する審議結果についての意見・情報の募集結果についてから先に進めたいと思いますので、まずは経緯を含めて事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、資料2と資料3、あと机上配布資料が1から5までありまして、机上配布資料5につきましては、Web参加の方に関しましては、オンラインストレージのものを御確認をお願いします。会場参加の方につきましては、机上配布資料5は机の上に配布させていただきます。

本剤は農薬第二専門調査会で御審議いただき、食品安全委員会に報告した評価書案につきまして、1か月間、国民からの意見・情報の募集を行っております。本日は寄せられた意見・情報への回答案について御審議をお願いいたします。

資料2を御用意ください。【事務局より】を作成しておりますが、6月4日の食品安全委員会で評価書案を報告させていただいておりますということと、意見が1件提出されたということを書いております。御意見で参照されたと考えられる厚生労働省部会報告書は机上配布資料1、ヨウ素の耐容上限量については机上配布資料2を御参照くださいとしています。後ほど御回答を詳細に見ていただく際に机上配布資料の説明もさせていただきます。

事前の確認におきましては、各先生から、現時点では特にコメントありませんということとさせていただきます。

1ページの【事務局より】の下のほうに書いているところでございます。ここに御意見での主な指摘内容は以下となりますということを書いております。まず経緯のほうを先に御説明いたします。

資料3を御覧ください。経緯として、まず3ページ、4ページを御覧ください。3ページの一番下の行に第3版関係とあります。2021年3月に農林水産省から厚生労働省へ農薬登録申請に係る連絡及び基準値設定依頼がなされ、適用拡大申請でブロッコリー、アスパラガス等としています。ほかにかぼちゃの計3品目、今回適用拡大申請がされております。

4ページへ移っていただきまして、2022年3月に食品安全委員会で要請事項説明が行われておりまして、その後、農薬第二専門調査会で2022年から継続して御審議をいただい

いるものになります。本年の2024年1月の第29回農薬第二専門調査会におきまして、ADIとARfDについて御審議いただきました。

その1月の調査会で1点、確認事項をリスク管理機関に出すこととされまして、そのリスク管理機関への確認事項が机上配布資料3でございます。机上配布資料3を御用意ください。四角の中がリスク管理機関に対しての確認事項内容ですが、今回適用拡大申請がなされている作物について、ヨウ素の残留濃度の分析が実施されていないが、くりのヨウ化物イオンの作物残留試験結果から、ヨウ化メチルと比較し高濃度のヨウ素の残留の可能性が考えられる。日本人の食事摂取基準において、ヨウ素の耐容上限値が算定されているところ、リスク管理機関として、本剤の使用により作物に残留するヨウ素のヒトの摂取量についてどのように考えるか説明することというような内容をリスク管理機関に聞いておりました。

今は基準値設定行政は消費者庁に移管されておりますが、当時は厚生労働省ということで厚生労働省からの回答を下に書いています。まず、別添の農林水産省提供資料のとおりと書いておりますが、別添というのは机上配布資料3の2ページ目からになります。農林水産省が厚生労働省にこういう内容を回答しているというものでございます。

2ページ目を御紹介させていただきますと、ブロッコリー、アスパラガス及びかぼちゃにおけるヨウ化メチルくん蒸についてというものでございまして、概要を説明しますが、今般、ヨウ化メチルくん蒸剤において農薬登録拡大申請を行っているブロッコリー、アスパラガス及びかぼちゃについては、植物検疫でのくん蒸の対象作物となるものであり、ヨウ化メチルによるくん蒸は海外から輸入されたものであって、植物防疫所による輸入検査で害虫が発見され、不合格となったものに限定される。

以下は過去5年間の統計のデータなどが2ページ目、3ページ目に書かれていまして、2ページ目の下線部を御紹介しますと、その結果、国内流通量の内くん蒸が行われる各品目の割合は、ブロッコリー0.3%、アスパラガス6.3%及びかぼちゃ6.6%と試算される。それぞれの作物の流通量のうち1桁%以下であるという内容でございます。

あと、くりについてはちょっとブロッコリー等とは状況が違いまして、4ページから先に記載されておりますが、くりは現時点で使用が認められているものでございまして、国内で流通するものに使っているという使用方法でございます。それについても、くりの国内流通量に占める割合は21.6%というような計算がされているところでございます。こちらについては今使っていて、今後もあまり変わらないというような回答でございます。

1ページ目に戻っていただいでよろしいでしょうか。1ページ目の厚生労働省からの回答の中です。別添の農林水産省提供資料のとおり、本剤は適用拡大の後は、輸入時における植物検疫でも使用されることになる。輸入検査にて害虫が発見され、不合格となった場合という極めて使用機会が限定されるものであり、本剤の処理で防除が可能な害虫に対して、現在使用されている検疫くん蒸を行う薬剤が本剤に全て置き換わったとしても、国内に流通する農作物に占める割合は、多く見積もっても、全流通量の何%、先ほどの数字程

度と推定されている。

このように、適用拡大されても、一般的な農薬とは異なり、摂取機会も当該農薬以外の農薬のように増大せず、摂取量の変動に与える影響は限定的と考えられる。

これまでに得られたデータからは、本剤を使用したアスパラガス、かぼちゃ、ブロッコリーからのヨウ素の厳密な摂取量を推定することは困難であるが、本剤で想定される限定的な使用場面等を踏まえると、通常想定される一般的な食生活において、本剤の使用がヨウ素の慢性的な過剰摂取につながるとは現時点では考えていないというリスク管理機関の回答でございました。

これを5月の第32回農薬第二専門調査会で御確認いただいて、その中で評価書案にリスク管理機関へ伝えることを追記するということになりました。それが資料3、評価書案の51ページと52ページのところでございます。51ページの上は、ヨウ化メチルについてのADIやARfDは幾らですということを書いています。最後に一番下の行です。ただし、ヨウ化メチルの使用により、食品に残留するヨウ素の摂取量が増加し、ヨウ素の過剰摂取とならないように、リスク管理機関において、引き続き関連情報の収集に努めるべきと考えるという旨を記載すると御審議いただいたところでございます。

資料2に戻っていただきますが、ちょうどこのリスク管理機関に確認したことと同じ懸念点を持っておられる方からの意見が提出されているというような状況でございます。1ページ目の【事務局より】の下半分のところです。まず、御意見での主な指摘内容（抜粋）は以下ですということで、3点こちらでまとめさせていただきました。

①なぜ食品安全委員会はヨウ素の残留について記載しないのかということです。

その5行ぐらい下にまた「①については」と書いていますが、こちらは事務局の考えた補足の内容でございます。①については、くりでヨウ素の分析が実施されていますが、ほかの作物については実施されていません。初版の審議では、ヨウ素を天然に多く含有する食品、例えば昆布で1,200～1,900 mg/kgと比べて、くりでの残留値が低いこと、ヨウ素はリスク管理機関において対象外物質とされていることを踏まえて、ばく露評価対象物質が検討されましたということでございます。

机上配布資料1はPDFで9ページまであるものですが、厚生労働省で今設定されているヨウ化メチルの基準値を決めたときの薬事・食品衛生審議会の部会報告書でございまして、平成23年のものがございます。6ページを見ていただきますと、ヨウ化メチル作物残留試験一覧表というものがございます。トマトとかメロンとかがありまして、下から2つ目がくりでございます。そこの一番右の列、最大残留量の列でございますが、0.12というのがヨウ化メチルの残留値の最大値で、スラッシュした後に書いているのがヨウ素の残留値でして、111と212が厚生労働省の公表している部会報告書において示されているという状況でございます。そのほか、トマトとかメロンとか、くり以外の作物については、現在は国内での使用登録が削除されているものになります。なお、くり以外の作物は全て土壌くん蒸剤として当時使い方があったという状況でございます。

次に机上配布資料4を御覧ください。まず、1、2ページ目が農薬抄録の抜粋でございます。1ページ目がヨウ化メチルの残留分析結果ということで、くりが既登録のもの、かぼちゃ、ブロッコリー、アスパラガスは今般登録申請が出されたものでございます。ヨウ化メチルのデータはこれだけです。くりであれば0.1とかそういう値です。アスパラガスでは全て下限値未滿、ブロッコリーだと0.24とか0.44という値が出ているところでございます。

めくっていただきまして、2ページには、一番上のタイトルのところ、参考ヨウ素の残留分析結果として、くりにおけるヨウ素の残留値が書かれています。これが100とかそういう桁のもので、先ほど厚生労働省が公表していた数字と同じものになります。くりだけヨウ素の試験もやっているという状況でございます。

資料2に戻っていただきまして、①については、2ページ目の回答案のほうの14行目からでございます。ヨウ素の残留については、第1版評価書の審議において、ヨウ素を分析対象化合物としたくりの作物残留試験結果が参考資料として厚生労働省から提出されました。示されたくり中のヨウ素の残留値は通常食される昆布のヨウ素含有量と比較して高くないことが確認され、ヨウ素の残留値は評価書に記載されませんでした。今回提出された作物残留試験（ブロッコリー、かぼちゃ及びアスパラガス）においては、ヨウ素を分析対象化合物とした試験は実施されていませんでしたという回答にしております。

続いて、1ページ目に記載している②のポイントにつきまして御説明いたします。②は、意見提出者の計算では、成人で一日当たり3,561 µg、子供で1,696 µgの農薬のヨウ素が毎日口に入る。国立健康・栄養研究所ではヨウ素の耐容上限量は大人が3,000 µg、妊婦が2,000 µg、6～7歳の子供が550 µgとなっている。これでも安全な農薬といえるのかという意見です。

事務局の補足の②で、意見の数字は、ヨウ素/ヨウ化メチルの残留値の比、111/0.012だと925、又は212/0.12だと1,767、ヨウ素とヨウ化メチルでこれぐらいの残留値の比があるという状況です。これをほかの作物に当てはめて摂取量を試算したものと考えられます。

例えば、ヨウ化メチルの評価書案の63ページにヨウ化メチルの推定摂取量を記載しております。資料3ヨウ化メチル評価書案の63ページを御覧ください。別紙4、推定摂取量でございまして、ヨウ化メチルの残留値及び国民平均、小児などの食品摂取量を掛け合わせて、トータルのヨウ化メチルの摂取量を出しておりますが、国民平均は2.81 µg/人/日、小児でいくと1.65 µg/人/日という値でございます。

こういった値でして、資料2の2ページ目の一番上でございます。先ほどのヨウ化メチルの摂取量に残留値の比、ヨウ素だと1,000倍とか2,000倍多く出るというのを乗じた場合に意見提出者の計算と同レベルの値になることを確認しています。全てのくり、ブロッコリー、かぼちゃにヨウ化メチルが作物残留試験の最大値と同じだけ残り、またくりでのヨウ素/ヨウ化メチルの比のとおりヨウ素が残留していたら、ヨウ素がこれぐらいの摂取量になるという試算は、その前提に立てば特段間違っている数字ではないということでございます。

ます。

こちらの回答につきましては、資料2の3ページ目の8行目から書いておりますが、一番最初にお伝えした机上配布資料3のとおりでして、厚生労働省に対して、本剤の使用により作物に残留するヨウ素のヒトの摂取量について、どのように考えるのかを確認し、厚生労働省から括弧で書いているような回答を受けており、回答をそのまま御紹介する形にしています。

資料2の3点目のポイントでございます。毎日の食事ではなく、一時的にでもこの農薬がかかったものを食べるとおなかの中の子供が死亡するということではないのかという御意見でございます。

こちらの補足については、2ページ目の「③については」というところ。ヨウ化メチルについて設定したARfDに基づくリスク管理措置が適切に実施されれば、本剤の食品を介した安全性は担保されると考える旨の回答案を作成していますということで、回答の3ページ、42行目から下に、今回、ヨウ化メチルだと単回経口投与によってウサギの発生毒性試験で胎児の影響とかが出ているということを書いている、それを基にARfDを設定している旨を書いております。

回答案としましては、最後、4ページ目の22行目から、今後、食品安全委員会の食品健康影響評価結果を踏まえ、消費者庁において必要に応じて残留基準値の検討がなされるものと考えられます。御指摘いただいた事項については消費者庁に情報提供いたしますと結んでおります。

それと、2ページ目の【事務局より】ボックスの一番最後のところでございます。ヨウ素の摂取量については、リスク管理機関にどのように考えるかを確認し、「本剤で想定される限定的な使用場面等を踏まえると、本剤の使用がヨウ素の慢性的な過剰摂取につながるとは現時点では考えていない」旨の回答がされております。農薬第二専門調査会の回答案ではそれを紹介するとともに、ヨウ化メチルの使用により、食品に残留するヨウ素の摂取量が増加し、ヨウ素の過剰摂取とならないように、リスク管理機関において、引き続き関連情報の収集に努めるべきとした評価書案の内容を記載しているところでございます。以上が意見の内容と回答案の御紹介でございました。

次に、机上配布資料5でございます。Web参加の先生につきましてはオンラインストレージからダウンロードというものでございますが、よろしいでしょうか。机上配布資料5は事務局でまとめ紙を作成いたしました。情報として得られているものと得られていないものを明確にしたいという意図でございます。最初、四角の中ですが、参考資料として、くりのみでヨウ素の作物残留試験が実施されているが、ほかの作物では実施されていないため、ヨウ素の残留の程度は不明であるということ。ヨウ素は微量ミネラルの1つであり、人体中ヨウ素の70～80%は甲状腺に存在し、甲状腺ホルモンを構成する。欠乏及び過剰摂取を回避することが必要ということ。この2点目につきましては、机上配布資料2の日本人の食事摂取基準の中にこういった内容が書かれているところでございます。

数字を書いているところ、ヨウ化メチルの最大残留値は、ブロッコリー、アスパラガス、かぼちゃ、くりでこの程度でございますが、ヨウ素の残留値につきましては、くりだけで試験が行われていて、今回新たに追加される作物であるブロッコリー、アスパラガス、かぼちゃではデータがないという状況でございます。

初版の審議では、昆布の天然含有量は1,200～1,900 mg/kgであることなどから、ヨウ素をばく露評価対象物質に入れなくていいのではないかという御審議で、今のところヨウ化メチルだけをばく露評価対象物質にするということで、初版からはそうなっております。

また、その下の構造式を書いているところでございますが、下の吹き出しです。炭素の<sup>14</sup>Cを用いた植物代謝試験、動物体内動態試験が実施されていて、ヨウ素を標識した試験は未実施でして、植物及び動物においてこういった物質が生成されるかや、その量については不明だということでございます。

あと、日本人の食事摂取基準は机上配布資料2でございますが、厚生労働省の栄養指導を担当する部署が公表している文書でございますが、その中では国内外の様々な報告などを基に耐容上限量は幾らというようなものも決められておりまして、その数字を御紹介させていただいております。1日当たりのヨウ素の耐容上限量は、成人だと3.0 mg、妊婦だと2.0 mgというものです。耐容上限量は習慣的なヨウ素摂取に適用されるもので、成人の場合は10 mg/日程度までの高ヨウ素摂取が間欠的に出現することは問題ないが、1週間当たり20 mg程度までにとどめることが望まれるというような内容が机上配布資料2の中に記載されております。こちらのまとめ紙も御参考にしていただければと思います。

こういった内容で、この回答案につきまして御審議をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

今、事務局から説明がありましたが、専門委員の先生方、なかなか一回で理解するのは難しいかもしれませんが、今の説明を聞いて、もし何か確認したいこととか疑問に思ったことがありましたら、初めに先生方から出していただくのがいいかなと思います。何かございますでしょうか。

整理すると、今回出された意見の要旨は3つあるということで、1つはヨウ素の残留についてなぜ記載していないのかということと、2つ目としては、試算をすると一日当たりのヨウ素摂取量が非常に多くなるのではないかとということですね。3つ目は、胎児が死亡するのではないかとという3つのことが意見として出されている。それに対しての回答がそれぞれ書かれているということで説明を受けたと理解していますが、その点について何か。4月から新しく委員になられた先生方もおられ、なかなか経緯は難しいと思いますので、その辺も含めて忌憚のない、まずは質問とか疑問があればそこからして、各先生方にある程度のレベルの理解、状況を理解していただいた上で、回答案に対してどういうふうにするかということに進めたいと思います。何か分からないなということがありましたら言っていただければよろしいですけれども。

どうぞ。

○ ○○

○○です。

4月からこの専門調査会に参加させていただいて、経緯などは今御説明いただくまであまり分かっていなかったところもあるかと思えます。ただ、今御説明を聞きまして、この意見に対する回答を、御説明いただいたものでよいと思うのですが、文章上もう少し安心させるような書き方ができないかなというのが正直感じたところです。例えば、摂取量が非常に多くなるのではないかという御指摘に対しては、そもそも計算の前提が間違っていると言うとちょっと意見をいただいた方に対して失礼もあるかもしれませんが、そういった計算にはならないということをもう少しはっきり書いていたほうがいいのではないかなということが1つ。それから、一回に食べたことでおなかの赤ちゃんが死ぬのではないかということについても、生殖発生毒性の試験についてあまり詳しく説明してもかえって逆効果もあるかもしれませんけれども、決して1回で死ぬような量を基準にして、基準量を決めているわけではないというふうなことをもう少し書ける部分もあるのではないかなということを、回答の文章上感じたところがありました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今、御意見いただいたのは、要するに言われているコメントに対しての3つのポイントについての回答の要旨の部分をもう少し分かりやすいように書いたほうがいいのではないかという意見だったと理解していますが、それでよろしいですか。

○ ○○

そのとおりでございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほか先生方から御意見ありますでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

ヨウ素に関しては、輸入検査で害虫が認められたときに1回だけくん蒸するのですね。輸入検査のときですよ。1回くん蒸したらほとんど害虫は死んでしまいます。だから、何回もくん蒸するものではないということなので、慢性的にばく露される可能性は本当に少ないというふうに理解していいですか。僕の理解は間違っていますか。検査くん蒸だけですよね。

○ ○○

事務局でございます。

1つのブロッコリーに対して何回かという点では確かに1回の使用というところござ

いますが、慢性的なばく露につながらないと考えている理由としましては、資料2の3ページにあります、13行目、輸入検査にて害虫が発見され、不合格となった場合という極めて使用機会が限定されるものということで、全部のブロッコリーにヨウ化メチルを使うものではないのだという、そのため摂取量の変動に与える影響は限定的と考えられますというリスク管理機関からの回答でございます。

○ ○○

まさにそのとおりだと僕も思います。検疫所に私は毎年行っているのですが、植物検疫の現場も見させていただいて、本当に限られたものだけなのですね。このとおりだと思います。だから、そんなに過剰摂取につながるようには私も思わないです。すみません。個人的な意見で申し訳ないです。だから、このとおりの回答が一番妥当かなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。今の○○の意見を確認すると、要するにヨウ化メチルというのは、ほかの農薬とは違って非常に限られた限定的な条件下での使用ということなので、過剰な摂取にはつながらないということをもっと明確に記載したほうがいいのではないかと理解でよろしいですかね。

○ ○○

まさにそのとおりです。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかの先生方、何か。植物代謝の先生方、もし何かあればお願いします。

○ ○○

○○です。

私も事務局案に基本同意する旨を事前のコメント確認で書かせていただきました。一応確認ということになりますが、リスク管理機関、特に農水省からの回答コメントのくりの部分です。ヨウ化メチルの使用実態から考えると、生産量、使用量をベースで考えたときに実態として流通しているものから考えると20%ぐらいであるという旨を書かれていて、つまり、摂取量という観点からすると、仮にきれいに均一にならして摂取したとしても、およそ5分の1とか4分の1とかそのぐらいであるという考えを持ってというか、それぐらいしか実は計算できないのだろうなという気もしています。ということもあって、2,000とかいう数字が出ていますけれども、実態としてはその4分の1、5分の1ぐらいなのだろうなというふうに理解しました。

その上で、これは多分回答案には書きづらい部分もあるかもしれませんが、分析という点で、くりの分析のための前処理として皮を除くという部分がありました。皮を除くという、どうも皮というのはいがぐりのいがの部分であって、栗の分析対象になるのは皮の部

分を除いたもの、つまり鬼皮のほうの硬い殻と中身を併せて分析するのだらうなというふうに捉えています。その点で考えたときに、ヨウ化メチルとかその由来のヨウ素はほぼほぼ鬼皮のところにあるのだらうなという気はしていて、通常我々が食べる中の軟らかい部分というか、いわゆるくりとして食べる部分までは、散布してからの僅か数日間ではあまり移行しないのだらうなということを考えると、実際の摂取量はさらに少ないのだらうなというふうに捉えました。

その上で、事務局からのコメントでも、多分こう書かざるを得ないだらうなというところをずっと責められていて、これ以上のことは書けないかもという部分がありました。

ということで、確認としては、最初のほうに言いましたけれども、現実の摂取量としては、使用量から考えると4分の1とか5分の1ぐらいなのだらうなと考えていいですかねというところ、ちょっと確認したかったところです。

以上です。

○ ○○

○○、ありがとうございます。最後のところは確認という理解ですか。それとも質問ということでしょうか。

○ ○○

これも微妙ではあるのですが、そういう考えに立ってもいいですよということですかね。というか、これが我々の評価書という点からすると、実際には4分の1とか5分の1ぐらいになるだらうと考えるのが妥当かなと思っているという私自身の意見に近いところだと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、お願いします。

○ ○○

事務局でございます。

まず、摂取機会という点では、農林水産省が出してきている資料のとおりで、くりであれば20%程度に使用しているということでございます。そのくりで、実際に食べるときにもある程度、検査は渋皮とかがついているというような御意見で、多分そうなのだと思いますが、ちょっとそういったことの、それがどれだけになるというのはデータが特にありません。

1点、○○に見ていただきたいのは、机上配布資料4の3ページ目以降にはくりの作物残留試験の抜粋の報告書の頭のほうでどこを分析していて、どういった分析方法かというのを報告書から抜いてきましたので、6枚あるうちの3ページに、分析部位は種子（外果皮を除く）というので検査して、分析値は150とかという値になっているのと、分析法の要旨というところを見ると、水抽出して、あとは精製した後に定量するという内容でござい

ます。

すみません。紹介だけで申し訳ございませんが、実際の分析値と食べるときにどれだけかというのは、これからもし分かることがあれば御意見いただければと思います。

○ ○○

先ほどの中で言いましたが、いわゆるいがの部分、あれが皮ということになります。鬼皮と渋皮と中身、およそ3部位に分かれると思うのですけれども、いがというのが皮で、鬼皮、いわゆる外側の硬い部分より中が果肉となって、あとは鬼皮をむいたときに出てくる薄い皮の渋皮と中身というのが種という扱いになります。

このときに分析部位が種子（外果皮を除く）という、その外果皮というのがどこまでの範疇かという部分がポイントになるのかもしれませんが、いわゆるいがの部分はなかろうと。その後の鬼皮、硬い部分が入っているかどうかという、ちょっとそこが微妙なのですが、種子となったときには、これも判断が難しいところではあるのですが、種というところから考えると、渋皮と中の軟らかい黄色い部分になるのだろうと想像はします。つまり、この分析部位としては、鬼皮が入っているかどうかというのが正確には判断できないというのが正直なところではあります。入っている可能性もあるし、入っていない可能性もあるしみたいな、ちょっと書きぶりの部分でその判断は難しいなというところではあります。外果皮というのが、いがの部分なのか、何を指しているのかちょっと分からないかもしれませんが、常識的には、口に入れるという判断からすると、鬼皮も一回口に入れるケースがあるので、そういう場合は分析部位として入れるというのを昔私は聞いたことがあって、硬い部分を一回口に入れて、結果的には出しますけれども、そういうのもあって、鬼皮を含めた形で分析しているのではないかなということを想像しています。間違っていたらごめんなさい。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、今の話はよろしいですかね。

そのほかの先生方、意見とか質問とか確認事項がありましたら、お願いします。

よろしいですかね。それでは、もう一度、出てきた意見のポイントの確認と、それに対応する回答部分を確認しながら回答案に進めていってよろしいですか。事務局のほうもいいですか。今の指摘のことで、それに対する回答のポイントみたいな部分も今から確認をしながら最終的な案にしたいと思いますが、よろしいですね。

○ ○○

先ほどの御意見を踏まえてもっと明確に書いたほうがよいとかでしょうか。

○ ○○

それも含めて、今から各専門委員の先生方と確認しながら進めたいなと思います。そういうことでよろしいですね。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

それでは、まずは1点目としてヨウ素の残留についてなぜ記載していないのかということに対して、これで見ますと、通常食されているものに比べてくりの残留値がそんなに高くないということで、ヨウ素の残留値の評価書に記載されませんでしたというところがその回答という形で理解してよろしいのですかね。この部分、ちょっと分かりにくいのかなと思っているのですが、前の1ページのところで書いてあるように、対象外物質とされていることを踏まえて、ばく露評価対象物質が検討されましたというのは、ヨウ化メチルをばく露評価対象物質にしたということで、ヨウ素はしなかったということですよ。その部分をもう少し明確に書いて、ヨウ素をしなかったということ、それでヨウ化メチルをしているということと、測定されていないけれども実際の使い方に関しては、ほとんどそういう機会がないので、していないというように明確な回答になるということでもいいのかしら。

○ ○○

事務局でございます。

そうしましたら、資料2の1ページ目に書いているような初版の審議時において、リスク管理機関においてヨウ素が対象外物質とされていることを踏まえて、ばく露評価対象物質にはされませんでしたということを2ページ、3ページ目のところにそこも含めて書くというようなことでしょうか。

○ ○○

今ここに書いてある中で、データを隠しているんじゃないかと言われている部分もあるので、きちんとそれに対しては測定されていないため、隠してはいないですよというのが事実なのかしら。

○ ○○

されていませんについては、3ページ目の3行目に「今回、提出された作物残留試験においては、ヨウ素を分析対象化合物とした試験は実施されていませんでした」ということにしています。くりについて書いていない理由は、もうちょっと明確にということ。

○ ○○

分かるのですけれども、当然事実としては、実施されていないというのは事実じゃないですか。それはそれとして、されていないけれども、問題としなかったという考え方を明確に書かないといけないのか、そのところはどのように理解したらいいのかしらと。

すみません。よく理解できていないので、確認しながら質問しているのですけれども、要するに、ヨウ素を評価対象物質としなかったのが、今回、ブロッコリーとかかぼちゃ、アスパラガス中のヨウ素の測定値がないということについては特に問題視しなかったという理解でいいのかしら。食品安全委員会としてはという、今までの審議の上でという単純

な疑問について教えていただければと思います。

○ ○○

事務局でございます。

ばく露評価対象物質については、調査会決定文書を御紹介させていただきますと、まず、農薬の食品健康影響評価においては、親化合物の評価に加え、食品を介してヒトへの悪影響が危惧される親化合物に由来する化合物、例えば今回で言うとヨウ素について、ばく露及び毒性の観点から検討する必要があるのかというようなことをしないといけないのですが、初版の審議においては、ばく露の量として天然の食品の高いものに比べてそんなに高くないということが意見として出て、ばく露評価対象物質には特段加える必要もないのではないかということになり、その後の作物残留試験については、ヨウ素は試験せずにヨウ化メチルだけがされてきているという状況でございます。

○ ○○

ということですね。ありがとうございます。

それについては、初版の段階ではそういう判断ということですがけれども、現時点でその判断について特に何か専門分野の先生方で意見がありましたらお願いしたいと思います。

○ ○○

○○です。

私も事務局案の文章、回答案も含めてそのこの部分はよいかなと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、その辺のところが明確に分かるように、素人でも読んですっと入ってくるような感じの文章にしたほうがいいのかと思います。多分、読み込めば今のことが書いてあるのですがけれども、さっと読んだときに、それがすっと入ってこなかったのが、ちょっと分かりにくいかなと思ったのです。その辺も含めて、要するに、書かなければいけないこととか、書ける内容というのはこれ以上のものは多分ないと思うのですがけれども、もう少し言っていることに対して対比した形での回答で、すっと入っていくような回答案にしたほうが分かりやすいかなと思うのです。

そのほかの先生方。多分、今まで言われたことは、使用の機会だとか、普通の農薬とは違うということをもっと明確にきちんと書いて、リスク管理機関が言われたことに対して、食品安全委員会としてもそれに対しては了承したというような理解をして、それに基づいてこう書いてあるということだと思ってしまうのですがけれども、何かそのほか御意見ありましたら。

お願いします。

○ ○○

○○です。

摂取量については、②の部分での回答という形になっているのかなと思っていまして、

①のほうは、要はヨウ素を何で書かないんだという部分に関しての経緯的な部分を書かれているので、私は①のところでは経緯を中心とした説明でいいのかなと。決してデータを隠蔽しているわけではありませんというのに対する回答にもなっているのかなというふうに捉えてはいるのです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、よろしいですかね。

そうすると、回答案の趣旨に関しては、これに基づいた形での回答案で各先生方、了承という理解でよろしいですか。文章面をもう少しよくする必要があるれば、今日出た意見で分かりやすくというところもあったと思いますので、その辺を踏まえた修正案を提案していただいて、それに基づいて各先生方に最終確認していただくという段取りでよろしいですか。事務局、どうでしょう。

○ ○○

承知しました。もう少し記載ぶりについては工夫するということかと思うのですが、1点、○○からの御指摘で、ヨウ化メチルの“Health Based Guidance Value”の範囲内で管理できているので胎児が死んだりすることはないということをもう少しというような御意見があったかと思うのですが、そこについて、ヨウ化メチルについてはADI、ARfDということで4ページに記載のとおりでよろしいという御意見だったのでしょうか。すみません。御意見の趣旨が分からなかったのが御教示いただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

分かりにくい意見表明で申し訳ありませんでした。お返事としては、それでいいということになります。ただ、一般の方の理解として、発生毒性、胎児に対する毒性というものが、その量を与えると、それでも胎児が死んでしまうというような値から決められているのではないんだということをもう少し伝えるようにする必要があるのかなと思ひまして、そうすると、生殖発生毒性試験の中身まで一から説明するような文章になりかねないところもあって、どこまで詳しくするかということは難しいところかと思うのですが、要は御指摘の事項には、一時的にでもこの農薬がかかったものを食べると子供が死亡するという事ではないのですかという指摘ですので、そうではありませんということがもう少し明確に伝わるというのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

この御質問をされている方の趣旨としては、ヨウ化メチルではなくてヨウ素のほうをもっと考えるべきという御意見で、それに対する回答としては、リスク管理機関からの回答にありますとおり、流通している農作物に占める割合がリスク管理機関から説明されてい

まして、こういった回答もあったからということで現状回答案を作成しているところです。ヨウ素に関してはこういった回答でよろしいか、御確認をお願いしたいのですけれども。

○ ○○

ありがとうございます。○○です。

そうですね。この指摘をしてくださった方が、ヨウ素に関する部分とヨウ化メチルという農薬に関する部分とどの程度分けて考えていただいているかということにはちょっと分からない部分もあるかなと思うのですけれども、科学的に正確な回答ということ考えた場合には、ARfD、ADIを基準にしているということを主体とした回答で、ヨウ素に関する部分については私もいいと思います。

失礼しました。摂取量ですね。厚労省からの過剰摂取につながるとは考えていないという回答を踏まえた回答でいいと私は思います。

以上です。

○ ○○

事務局です。

今、回答案で3ページの35行目から41行目に②の回答の続きとして、リスク管理機関に対し、ヨウ化メチルの使用により、食品に残留するヨウ素の摂取量が増加し、過剰摂取とならないように努めるべきとしていますと書いていますが、③の回答もこれと同じといえますか、過剰摂取とならないようにという点では一緒ですので、35行目から41行目は一番最後に移したほうが趣旨としてはよいのかなと。すみません。事務局案を作成していて当時気づかなかったのですけれども、後ろでよければ。

○ ○○

そうですね。ヨウ化メチルとヨウ素が混在して分かりにくいので、意見のほうとしては両方、ヨウ化メチルだけではなくてヨウ素も一緒に考えてくださいという形で書いてあることを踏まえると、その辺を整理して回答もしておいたほうが、多分読んでいて分かりやすいのかなと思います。ADIとかARfDが最後に来ると、こっちのほうで分かりにくいのかなと。これはこれで、事実は事実でという形なので、書き方としてはその辺を整理して書くのがいいのかなと思いますけれども、事務局、よろしいですかね。

○ ○○

はい。

○ ○○

そのほか回答案についてはよろしいですか。事務局のほうも確認しておくことは。

○ ○○

今日の議事を踏まえて追記案を検討しますので、御確認をお願いします。

○ ○○

あともう一点は、評価書の中の記載ぶりですかね。ちょっと確認をしておきたいのですけれども、評価書案の51ページから52ページにかけてのところ、**「ただし、ヨウ化メチ**

ルの使用により、食品に残留するヨウ素の摂取量が増加し、ヨウ素の過剰摂取とならないように、リスク管理機関において、引き続き関連情報の収集に努めるべきと考える」という一文を入れるという、この文案も含めて、もう少し詳しく書いたほうがいいのか、ここまで書く必要はないとか、もし御意見がありましたらお願いしたいと思います。

お願いします。

○ ○○

○○です。

コメントでも何でもないので、リスク管理機関において、引き続き関連情報の収集に努めるべきというのは、具体的にどういうふうにして。ごめんなさい。単純に疑問に思ったのです。ここの記載は私はこれでいいと思うのですけれども、具体的にどういうふうにするのかなと、もし御存じなら教えてください。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、何か答えられるようなことがありましたらお願いします。

○ ○○

事務局でございます。

ヨウ素の毒性とばく露の観点から懸念が出てきた場合には状況が変わるということですので、例えばばく露の観点でいくと、今想定している使い方よりも増えるとか、そういったことにならないように情報を集めてもらったり、毒性の観点からは、耐容上限量というのは今ある限りのデータでつけられていると思いますが、そこでも新しい知見とかが出てきたら、ヨウ素についてのデータがあればまた評価依頼が来るのかなと考えていますので、そういった毒性とばく露の観点からの情報収集をするようにということと考えています。

○ ○○

分かりました。例えばブロッコリーとかアスパラとかかぼちゃ、今回色々指摘がありますけれども、この残留値も含めて情報収集するということですよ、多分。聞かれたときにやはり明確に答えられたほうがいいかなと思いました。

すみません。申し訳ない。本題と違いますが、以上です。

○ ○○

ありがとうございます。ほかの先生方、よろしいですか。

私も質問というか確認ですけれども、ヨウ化メチルの使用によりということは、使用によって食品に残留するヨウ素の摂取量が増加するという前提条件のヨウ化メチルの使用が変わるとなると、今のままだも含めてという理解でいいのですか。使用の状況が変わったとか、それともただ単に決められた今の前提条件、我々がリスク管理機関から受けた使用の状況をそのまま続けてもというものも含めてという理解でいいのかしら。

漠然とヨウ化メチルの使用というのはどういうことが含まれているのかなという単純な疑問なのですけれども、もう少し明確に書いたほうがいいのか、それとも、それも全部含

めた形での使用というような言葉を含めてこういう形でとどめましょうとしたほうがいいのかというところの確認をしたいと思います。

○ ○○

農薬の使用自体は、一旦登録されますと、リスク管理機関のほうでラベルをつくって、その範囲内で使用しますので、使用の条件自体は今回の作物の追加がなされるときの条件からは基本的には変わらないという認識なのですけれども、仮に使用条件が同じでも、例えば検疫処理される作物の割合が増えるとか、そういった使用の条件以外の何らかの条件でリスク管理機関からお申し越しのばく露の機会が増える可能性があるとか、そういったことを考えた次第なのです。

○ ○○

ありがとうございます。

今の説明からいくと、使用はしていても、次のところに係ってくると思うのですけれども、食品に残留するヨウ素の摂取量が増加するという状況が起こり得ることも踏まえた上で、ただ単に使用という理解でいいということですかね。質問の意味が分からないですか。要するに、今、リスク管理機関から説明を受けた使用の状況は非常に限定的だということが前提条件になっていて、そんなにばく露はないだろうと、ヨウ素も含めてということ認識していると。ただ、その条件が変わると当然変わってくるだろうと。増加があるかもしれないから、そういうときにはという条件なのか、それとも、それも含めた形で、今のままの使用の状況下でも増えるということは、先ほど説明を受けたようにそういうことも当然考えられるのでということで、規定を変更するとかしないに関係なく、ただ単に使用によりという記載だという理解でいいということ。質問の意味は分かりましたか。

○ ○○

今記載しているのは、座長がおっしゃったとおりなのですけれども、より何かの条件を付記すべきということでしたら御意見を頂戴したいのですけれども。

○ ○○

今のは確認で、では、そういう意味でよろしいですねということですね。

ほかの先生方、よろしいでしょうか。

○ ○○

質問も含めてなののですけれども、今回この問題が起こったのは、くりで実際にヨウ化メチルでくん蒸したらヨウ素の濃度がかなり上がったという事実があったわけですね。くりに関してはどのぐらい上がったかという数字が出ているわけなのですけれども、今回適用拡大されるブロッコリーに対してはデータがないわけですね。その辺のデータというのは、引き続き関連情報を集める中に入るのではないかと。きっちりとヨウ化メチルでくん蒸した場合に、くりと同じような情報が得られれば、それは重要なデータになりますしというのが私自身の理解なのです。そういうのを含めて、リスク管理側でやるべきことを、ヨウ素のばく露が上がってしまうという状況を鑑みた上で注意してくださいねということしか

この委員会では言えないのかなと思うのです。

例えば、一々細かくヨウ素の濃度を測ってくださいますとかと言うのであれば言ってもいいのですけれども、今の状況ですと、注意喚起をして、回答の中には、実際に日本人はヨウ素摂取量が多いので、昆布自体、海藻類を取った段階でもすごく大量のヨウ素を摂取しています。そんな中で、この農薬第二の中で、ヨウ素は前回ばく露の対象にしなくていいという状況でヨウ化メチルでいったわけです。その辺のヨウ素に対しての状況は、実測も含めて管理側で注意してくださいますという注意喚起をこの調査会でしているというのが大事なことかなと思ひまして、あまり具体的なことを書かなくてもいいのではないかなというのが私の意見です。事務局としてはそんな感じで大丈夫ですかね。

○ ○○

ありがとうございます。

今、○○のほうから説明がありましたように、そういう背景でこういう文章になると。各先生方も同じような理解を持った上での評価書案の中の記載という形にしたいと思いますけれども、今の説明を踏まえた上で、何か各先生方から御意見等がありましたら。

よろしいですか。そうすると、現状の文章のままでいきたいと思いますが、先生方、同意していただけますでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

では、先生方に同意していただきましたので、文章としてはこのままでいくということにしたいと思います。

ヨウ化メチルの評価については以上となりますけれども、よろしいですか。

では、この議題については、ここで閉めたいと思います。

○ ○○

御意見ありがとうございました。

本日御審議いただきました回答案への修正は、事務局で案をつくりまして、先生方に御確認いただきまして、また食品安全委員会のほうに報告いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、3時30分から次の議題に入りたいと思いますので、10分弱ほど休憩を入れたいと思います。3時30分再開ということでお願いいたします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、時間となりましたので、審議を再開したいと思います。

続きまして、次の議題としまして、農薬（カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル）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、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルにつきましては、いずれも殺菌剤でございます。リスク管理機関から3剤のグループとしての評価依頼を受けているものでございます。チオファネートメチルはみかん、りんご等に使用するものでございます。

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準が設定されており、飼料中の残留基準値設定の要請もされております。

今回、チオファネートメチルについては、うめ、ぶどう等への適用拡大申請、ほかの剤でいくと、ベノミルについては麦類、かぶ等への適用拡大申請がされております。以前、ベノミルについては途中まで御審議いただいているところで、確認事項を出しているというところでもございました。チオファネートメチルにつきましては、評価書案を作成しておりますので、今回はチオファネートメチルについて御審議いただければと考えております。

資料1を御用意ください。まず表紙でございます。今回は、環境中動態及び毒性について御検討をお願いいたします。なお、4. と5. につきましても事前に確認が必要な点などがございましたら御意見をいただけますと幸いですと御連絡しておりました。

植物、家畜等における代謝及び残留試験と動物体内動態試験につきましては、現時点で農薬抄録に基づく記載案を作成しております。報告書による詳細及び海外評価書に記載された試験等の情報を追加し、次回以降の専門調査会時に御審議いただくよう作成いたします。

そうしましたら、めくっていただきまして、4ページ、審議の経緯でございます。今回、初版の審議でございます。2005年にポジティブリスト制度に基づく残留基準が告示されております。2023年11月28日に食品安全委員会で要請事項説明がなされたものでございます。チオファネートメチルは追加の試験がありますということで、2024年3月に追加資料を受理しております。

農薬の概要は7ページ、8ページでございます。用途は殺菌剤でございます。分子式、分子量、構造式につきましては、記載のとおりでございます。

8ページに開発の経緯を記載しておりますが、このチオファネートメチルはベンゾイミダゾール系殺菌剤でございます。病原菌の微小管構成タンパク質であるチューブリンに結合し、孢子形成を阻害して殺菌作用を示すと考えられているものでございます。国内では1971年に初回農薬登録されており、海外ではアメリカ、オーストラリア等で登録されております。

9ページから安全性に係る試験の概要でございます。まず、土壌中動態試験につきまして幾つか試験が実施されておまして、それぞれ表の中に概要及び結果を記載しております。好氣的湛水土壌中動態試験でいきますと、認められた分解物はMBCと記載しておりますが、これはカルベンダジムという、この分解物自体も農薬として海外では使われているものでございます。そのほかの試験につきましても、表3、表4などでまとめております

が、カルベンダジムはいずれの試験でも認められた分解物として出てくるものでございます。

11ページの11行目から下に【事務局より】を作成しておりますが、土壤に関する試験では、今記載しているもののほかに土壤微生物への影響検討試験、窒素固定作用への影響検討試験、土壤中移動性試験がありましたが、2つの影響検討試験はそれぞれ微生物に影響しなかったという結果、移動性試験は土壤TLCを用いて移動性が中程度であったという結果のみで土壤中動態に係る追加の情報がないことから、評価書案に記載しませんでした。試験の扱いについて御検討くださいと事前に伺っておりました。

〇〇より、事務局案に同意いたしますといただきました。

〇〇より、食品健康影響評価には直接関係するデータではないので、記載はしないということでよいと思います。

〇〇より、評価書案に記載しない理由に同意します。特に移動性試験は土壤溶脱性試験がありますので、3つの試験を評価書案に記載しなくてよいと思いますといただいております。

次に、12ページから水中動態試験でございます。まず（1）加水分解試験、認められた分解物はカルベンダジムなどとなっております。

8行目の下のボックスにつきましては、事務局が案を作成するに当たって、抄録では22℃において認められた分解物を示した表がありましたが、45℃及び65℃につきましては、報告書を基に記載していますという内容です。

各先生から確認しました、問題ありませんという旨の御連絡をいただいております。

続いて、水中光分解試験の概要は表8にまとめておりますが、カルベンダジムなどが認められております。

めくっていただいて、13ページ、水中微生物分解試験も実施されていて、結果は表9のとおりです。

続いて、土壤残留試験、13行目からでございます。チオファネートメチルの半減期や、チオファネートメチルと分解物の合計の半減期について表10にまとめております。

一旦ここまで、環境中について御審議をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻りまして、9ページのところから確認していきたいと思いますが、11ページの【事務局より】の土壤に関する試験で3つの試験がありますけれども、これについては評価書に記載しなくてよいですかということに関しましては、各先生方からいずれも事務局案に同意しますということで、2つの影響検討試験と移動性試験については記載しないということで同意していただいております。特に問題ないと思います。

それから、12ページの表7に関しましても、22℃のほかに45℃と65℃のデータを記載しましたということで、〇〇は確認しました、問題ありません。〇〇も問題ありませんとい

うことで、これについても同意していただいているということで、よいかと思います。

それから、12ページの下の方の表8のP、Q、これはちょっと補足があれば。

○ ○○

失礼しました。○○から修正をいただいている、表8の一番下の行でございます。滅菌自然水の認められた分解物、分解物PとQが漏れていたというところで、報告書等で確認いたしまして、追記しました。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、P、Q追加ということで、○○、特に問題ない。よろしいですかね。

○ ○○

○○です。

抄録のほうを見て確認して抜けていたので追記して、事務局のほうでも確認したということで、この修正で問題ないです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次かな。

○ ○○

そうしましたら、14ページからの植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

4行目の下にボックスを作成して、ここについては作成中であるということで表紙と同じようなことを書いているところです。

○○より、作成途中と思いますが、現時点で気づいたところを少しコメントしましたといただいております。その内容を紹介いたしますと、18ページの⑥アオイマメ、表16の記載でございます。25行目の下にボックスを作成していますが、表16、あとこの次のページの表17の中の代謝物J前駆体の記載について、人工的に代謝物Jに変換したものをJ前駆体と言うのは間違い。未同定代謝物として脚注aで説明すればいい。J中間体も未同定代謝物として脚注の説明でよいというコメントをいただきました。

事務局の修正としましては、表16と表17の御指摘の箇所については、それぞれ未同定代謝物として記載したいと考えておりますという修正をしております。

植物代謝につきましては以上で、次に、24ページからの家畜代謝試験でございます。こちらもいただいたコメントにつきまして御紹介させていただきます。

24ページからで、ヤギの結果につきましては、表24を次のページにまとめているところです。2行目の下にボックスを作成して、○○より、二重下線部、この試験に用いたのは2頭ではないでしょうかというコメントをいただきました。こちらは24ページの14行目でございます、事務局案は一群雌1頭と書いていたところでございます。過去の評価書案とかを見比べたときに、今回投与量が2種類ありまして、それぞれの投与量は1

頭ずつだということから、雌1頭という記載をさせていただいています。1頭ずつ用量が違うということを意図して書いているところがございます。御確認をお願いいたします。

また、〇〇よりもう一つが、尿及び糞中の採取について、1日2回ではないでしょうかといただきまして、そちらのほうは事務局も確認して間違いでしたので、尿及び糞の採取回数、24ページの16行目のところを2回に修正しております。

また、25ページ目の〇〇のコメントの3つ目、尿と糞は%TRRではないでしょうか。最右列も同様というのが表中の修正についてコメントをいただきました。

また、〇〇より、表24の尿及び糞について、投与量%だとコメントをいただきました。事務局案がもともと $\mu\text{g/g}$ で読める記載でしか書けていなかったもので、ここにはaという注釈をつけさせていただいて修正していますが、報告書等を確認した結果、%TARとするのが最適ではないかなと考えましたので、そういう修正にさせていただいていますので、御確認をお願いいたします。

続いて、26ページ、家畜の代謝の主要経路を9行目から14行目に記載しております。ここについて〇〇より、ヤギの主要酸化代謝物としてU、D、B及びEが生成される一方、ニワトリでは、Bの位置異性体U並びにEの位置異性体Dの生成が認められていません。上記のベンゼン環の酸化反応の位置選択性の差異についてその理由を考察してください。また、ニワトリの推定代謝経路において、B及びEの生成の必須中間体として親電子性代謝物アレノキシドを想定していますが、ヤギでも同様の酸化経路を想定しているか否かについて、その理由とともに御教示くださいというコメントをいただいております。この点について御解説をお願いできればと思います。

続いて、27ページからの動物体内動態試験につきましても、現時点での案ですということで、いただいたコメントを御紹介いたします。

まず、28ページの一番下から29ページにかけてボックスがありますが、〇〇より、表26-1、表26-2の $C_{\text{max}}$ の単位についてコメントをいただいて、正しいか。血液なので $\mu\text{g/mL}$ では。AUCを含め同様といただきました。

【事務局より】ですが、報告書を確認しまして、血中濃度表記がいずれも「/g」とされていたことから、報告書のとおり「/g」で記載していますというところがございます。

また、吸収率につきまして、6行目の下にボックスがありますが、〇〇より、数値が89.2%ではないかというコメント。

また、〇〇は直接評価書案に修文いただいています。

内容は、89.2が正しく、修正させていただいています。

また、いただいたコメントは、31ページの6行目の下のボックスでございます。その上にラットにおける代謝物の表がありますが、〇〇より、尿中代謝物M、B、E、Dはそれぞれ硫酸抱合体として代謝されているが、グルクロン酸抱合体の生成は認められないのでしょうか。硫酸抱合体の同定方法とともに御教示くださいという確認事項をいただいております。

続いて、33ページでございます。9行目に修正していますが、ボックスは14行目のところ。〇〇より、代謝物Nは入れなくてよいですかというコメントでございまして、正しくはNも検出されていることから、〇〇のコメントに基づき、事務局修文としております。

また、34ページ、〇〇より、こちらはマウスの試験の代謝物について、尿中代謝物M、B、E、Dはそれぞれ硫酸抱合体として代謝されているが、グルクロン酸抱合体の生成は認められないのでしょうか。硫酸抱合体の同定方法とともに御教示くださいという確認事項をいただいております。

あと、37ページをお願いいたします。(5) イヌの代謝試験のもので、10行目の下に〇〇より、尿中抱合体(MBC及びE)の種類を御教示くださいという確認事項についてコメントいただいております。

また、(6) ラット肝ミクロソームによる代謝試験と事務局では書いていたところでございますが、〇〇より20行目のところ、報告書の記載並びに農薬抄録によると、ラット肝ミクロソームではなくS9ですといただいております。事務局でも報告書を確認しまして、ミクロソームではなく、〇〇の御指摘のとおりだったことを確認しております。修正も加えております。こういう点についてコメントをいただきました。

確認事項はこれから出すというところで、確認事項の内容についても御確認をお願いいたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻って確認したいと思います。II. 4. とII. 5. につきましては、現時点では農薬抄録に基づいた記載案という形になっていまして、後日、報告書による詳細な記載、それから海外評価書の記載等も含めた情報を追加するというので、現時点では抄録に基づいての記載について各先生方からのコメントを確認したいと思います。

ということで、18ページの表16ですけれども、【〇〇より】ということで、人工的に代謝物Jに変換したものをJ前駆体と言うのは間違いだということで、未同定代謝物①、②という記載ということなのですが、②のほうは「未」が入っていないですね。

〇 〇〇

失礼しました。未同定代謝物と書く意図でしたが、修正を間違えてしまいました。表17についても同じです。未同定と書きます。

〇 〇〇

あと、18ページの脚注bの代謝物J前駆体からJへ自然に変化する過程の中間生成物というのはそのままでいいのかしら。この辺のところにつきまして、〇〇、コメント等をお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

代謝物前駆体Jというのは、脚注に書くのも適切ではないかなと思います。精製過程でできているものですので、前駆体と言ってしまいますと、生体内で生成している代謝物という勘違いをしてしまいますので、脚注aにも代謝物Jの前駆体とありますが、それは削除で、脚注の説明としては、クロマトグラフィー操作及び酸/アルカリ加水分解処理により代謝物Jに変換した代謝物でいいのではないですかね。

また、bのほうは、代謝物J前駆体ではなくて、未同定代謝物①からJへ自然に変化する過程の中間生成物と考えられたと書いたほうがいいですかね。

あと、表のほうも未同定代謝物①、②があって、最後に未同定代謝物とあるのですけれども、これは③としたほうがいいのかなと思いました。

表17も同じですね。脚注aの代謝物Jの前駆体というのはここには書かないで、クロマトグラフィー云々、加水分解処理により代謝物Jに変換した代謝物でいいと思います。

以上です。私のコメントです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局、よろしいですね。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

引き続きまして、今度は家畜代謝試験のところでは24ページ、ヤギの試験で一群雌1頭というところに関しましては、2頭ではないですかということと、それから、乳汁、尿、糞をいずれも1日2回ではないかということですが、事務局の説明では、各それぞれの用量は1頭だということで、一群雌1頭にしてあるということなのですが、〇〇、この説明でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

それで結構です。すみません。ちょっと勘違いをしました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それと単位ですが、%TRRではないでしょうかということに関しまして、これもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

そちらも了承いたしました。

〇 〇〇

〇〇もよろしいですか。脚注aという形にしてということですが、これもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次が、26ページの○○からのコメントです。上記ベンゼン環の酸化反応の位置選択性の差異についてその理由を考察してくださいということと、それから、ヤギでも同様の酸化経路を想定しているか否かについて、その理由とともに御教示くださいというところ。この辺、補足説明をお願いいたします。

○ ○○

お手元に資料があると思うのですが、残留-83と87ページにヤギとニワトリの代謝経路がありまして、それを御覧いただいたほうが分かりやすいのかなと思っております。基本的には代謝物として生成するフェノール代謝物の生成前駆体というのがどういうものを想定しているのかということによって、ニワトリとヤギの代謝の差異が認められますので、それについて申請者がどう考えているのかということをお説明いただきたいということです。特に残留-83の推定代謝経路ではニワトリにおける代謝経路が記載されているのですが、括弧づけになっているところに親電子性代謝物のアレンオキシドを申請者は想定しているわけですが、親電子性代謝物ですので安定性は非常に低いと思いますけれども、このものは生体内のヌクレオファイルと結合する可能性がありますので、こういった点も含めて御教示いただければという観点から御質問させていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、このコメントに対しては申請者側に確認を出すということによろしいですね。

○ ○○

できればよろしく願いいたします。

○ ○○

続きまして、27ページ以降のところ、29ページの吸収率、これは誤記だということで、89.2に修正されているということですね。

それから、28ページの○○からの指摘ですけれども、これは一応報告書では「/g」になっているということなのですが、○○、よろしいですか。

○ ○○

遺伝毒性に関する閾値のところからちょっと興味と関心があって血中濃度を見ていたところ、 $\mu\text{g/g}$ という表記だったので、あれと思った次第ですけれども、今ほかのところを見ていると、例えば25ページの表24は $^{14}\text{C}$ を使ったものかな。それについても血液で $\mu\text{g/g}$ となっているので、/gが多分正しいと思いますので結構です。了解しました。

○ ○○

ありがとうございます。

次が31ページで、尿中代謝物の硫酸抱合体の同定方法とともにということで、グルクロ

ン酸抱合体の生成は認められないのでしょうかというところで、これは〇〇、お願いいたします。

〇 〇〇

一般論としてフェノール性代謝物は抱合体として硫酸あるいはグルクロン酸抱合化を受けるとことが考えられますので、ここでは硫酸抱合体のみの同定と説明しかないので、グルクロン酸抱合体は一体できているのかどうか。硫酸抱合体の同定はどうやってやったのかということ。記載はされているのですが、その辺が不鮮明だったので、お伺いしたいという内容です。

以上です。

〇 〇〇

これも申請者側にコメントという形でよろしいですね。

〇 〇〇

できればそうしていただけるとうれしいなと思っています。

〇 〇〇

続きまして、33ページの代謝のところ、〇〇からの御指摘で、Nが抜けていたということで、Nを追記したということです。よろしいですね。

それから、34ページのマウスの代謝のところ、ここも同様にグルクロン酸抱合体の生成と、〇〇、これも同じような形で申請者への確認事項ということでよろしいですか。

〇 〇〇

はい。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

了解しました。

最後、37ページのラット肝のミクロソームではなくてS9による代謝試験ということで、〇〇のコメントに対しての修正が行われているということで、これも〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

報告書自体、肝ミクロソームのミクロソームという意味がどうもよく分かっておられないような感じがしていましたがけれども、これで結構です。

〇 〇〇

よろしいですね。それでは、37ページの急性毒性試験の前までですけれども、ここまでのところで何かほかの先生方も含めて気が付いたこととか、何かコメントとか追加がもしありましたら、お願いいたします。

よろしいですね。

では、次に進みたいと思います。急性毒性試験からお願いいたします。

〇 〇〇

37ページからお願いいたします。急性毒性試験（経口投与）につきまして、表38にある

試験がございまして、結果は表のとおりでございます。

〇〇より、確認ですが、振戦はイヌ、8. (1)を含め検討した全ての動物種で観察されていますが、毒性学的にどのように理解したらよろしいのでしょうかとコメントいただいております。

【事務局より】では、事務局で確認できたことを書いております。振戦については、急性毒性試験（経口投与；ラット、マウス、ウサギ及びモルモット）、1年間慢性毒性試験（イヌ）、急性毒性試験（腹腔内投与；ラット及びマウス、吸入ばく露；ラット）で認められています。このうち急性毒性試験の経口投与と腹腔内投与については、1970年に同一施設で実施された一連の試験で、報告書に振戦の認められた用量、匹数及び性別の記載はなく、詳細は分からないものでございましたが、いずれも死亡例が認められる高用量まで投与された試験というものでございました。

38ページが一番上のSDラットの試験だけが新しい1991年の試験で、その下のラット、マウス、ウサギ、モルモットについては1970年のちょっと用量の分からないものということでございます。御検討をお願いいたします。

続いて、一般薬理試験でございます。試験の概要及び結果については表39のとおりでございます。

40ページの2行目の下の【事務局より】でございます。ウサギを用いた血液凝固時間及び血液学的検査で認められた所見について、片性2例の試験であること、ラット、イヌ等を用いたほかの毒性試験で同様の影響が認められないことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたと伺っております。

〇〇と〇〇からは、同意、賛成ですということでございます。

〇〇からは、2例ではありますが、ウサギでの影響は否定できないと思いますとコメントいただいております。

続いて、7. 亜急性毒性試験でございまして、(1) 90日間亜急性毒性試験（ラット）①でございます。①が新しい試験で、②が1970年の古い試験ということございまして、①の結果は41ページの表41にまとめております。

こちらについて、42ページに【事務局より】ボックスを作成していて、事前に4点伺っております。①については6,200 ppm以上投与群の雄及び4,200 ppm以上投与群の雌の投与初期に認められた摂餌量減少について、同投与群において体重への影響が認められないことから、毒性所見とはしませんでしたという内容で、いずれの先生からも了承の旨、いただいております。

②甲状腺の絶対及び比重量増加について、雄では2,200 ppm以上投与群、雌では200 ppm以上投与群において認められますが、病理組織学的検査で甲状腺に影響が認められるのは雌雄ともに2,200 ppm以上投与群であることから、その2,200 ppm以上投与群を毒性所見としましたというものです。なお、EFSAのみ雌の200 ppmも毒性所見としていますというものです。

こちらについては、〇〇からは賛成ですといただいています。

〇〇から、毎度議論のあるところかと思いますが、現状の本調査会の方針は、メカニズムについての判断が十分できないため、甲状腺絶対及び比重量増加のみでも毒性影響と取る判断になるのかと思いますというコメントをいただきました。

〇〇からは、個体別に重量を見たところ、200 ppmではかなりのばらつきがあり、群全体としての統一した傾向とみるには難しいですし、組織学的変化もないことからこの判断が妥当かと思います。このような重量変化は用量によって段階的に増加するので、どこで線を引くかということによります。雄より雌のほうが毒性用量が低いというのは考えづらいということもありますというコメントをいただきました。

③腎臓の絶対及び比重量増加について、雄では腎臓（右）は4,200 ppm以上投与群で認められていますが、腎臓の左右いずれにも影響の認められる6,200 ppm以上投与群を毒性所見としました。雌では左右の絶対及び比重量増加のいずれもが認められた投与群はなく、毒性所見としませんでしたという伺いです。

こちら、〇〇からは賛成ですといただいています。

〇〇も同意といただいています。

〇〇からは、個体別表では雄2,200 ppmと4,200 ppmの重量の表が抜けていて正確な判断ができません。組織学的検査では4,200 ppmで腎臓の変化を取っているのに、重量も影響としてよいのではないのでしょうか。雌も同様に組織変化のある8,200 ppmでどうでしょうかというコメントでございます。

42ページ一番下に【事務局より】の③と記載していますが、報告書の個体別の臓器重量の表については、報告書のページの順序が乱れていたようでして、2,200 ppm投与群の雄は233ページと234ページ、4,200 ppm投与群の雄は235ページと236ページに記載がございましたので、御確認をお願いいたします。腎臓の重量変化については、次の43ページのボックス内に表を作成しておりますので、御検討をお願いいたします。今のところ、雄は6,200で取っていて、雌では取っていないという案になっています。

戻りまして、42ページの④でございます。4,200 ppm以上投与群で認められた精巣（左）の絶対及び比重量増加について、精巣（右）に影響は認められていないことから、毒性所見としませんでしたというもので、〇〇と〇〇は、同意、賛成といただいています。

〇〇からは、理由について、左右の理由ではなく（毒性ならば必ず両側に出るとは限らない）、用量相関がはっきりしないですし、組織で分からない精巣重量増加という現象の意義が分からないので、毒性所見としないという事務局の判断に同意しますといただきました。

続いて、43ページに、事前に伺っていた点とはほかの点でいただいたコメントでござい  
ます。

〇〇より、6,200 ppm以上投与群の雌の所見について、肝臓小肉芽腫ではとコメントいただ  
いていまして、表中、修正いただいております。6,200の雌でござい  
ます。

その点と、次に〇〇より、雄2,200 ppmから肝細胞腫大が認められているのに肝臓重量の増加を取り上げていないのが気になります。有意差はついていないものの、取り上げてよいのではないのでしょうかという点をいただきました。

【事務局より】で、肝臓重量について、雌雄とも2,200 ppm以上投与群の絶対及び比重量増加を毒性所見とすることでよいか御確認をお願いしますと書いていますが、今のところ雄が4,200以上、有意差がついているところの絶対及び比重量を取っていて、雌も有意差のマークのとおり、絶対重量が2,200で、比重量については4,200から取っているというのが今の表の形でございます。

〇〇の御意見を踏まえて、どこから取るかというところの御確認をお願いいたします。

〇〇のコメントのもう一つ、6,200 ppm以上投与群の糸球体上皮硝子滴沈着について、慢性腎症増加に含めてよいと思いますというコメントをいただきました。

41ページの表41の太い線を引いているところが糸球体上皮硝子滴沈着でございまして、こちらはその下にある慢性腎症増加というところに含めてよいかという御確認をお願いいたします。

43ページ、(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②でございます。こちらは44ページに【事務局より】を作成しています。本試験は1970年の非GLP試験であり、検査項目の不足、不足している点は【事務局より】ボックスに記載しているとおりでございます。及びより新しいGLP試験、7.(1)が実施されていることから、本試験の扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇より、Wistarラットでの試験はこの試験のみだと思えます。FischerラットのGLP試験では、この試験に比べて様々な毒性所見が得られているため、Wistarラットの試験の記載は不要にも思えます。

〇〇より、ラットの系統も違いますので残しておいてもよいかと思えます。

〇〇より、御指摘のように、より新しいGLP試験が行われ、従前のデータをカバーしているのであれば、削除してもよいのではないかと思いますといただきました。

〇〇からは、ほかの試験につきましても同様の御意見でいただいております。

〇〇より、同じラット90日間混餌試験なのに上記のFischerラットの試験と結果が違うのが気になります。しかし、上記試験より低い用量までみているので載せてよいと思えますということです。

こちら、評価資料として残すのか、削除するのか、参考資料とするのかといった点について御検討をお願いします。

続いて、(3) 6か月間亜急性毒性試験(ラット)でございます。こちらもボックスを45ページの10行目に作成してございまして、本試験は1970年の非GLP試験で、検査項目に不足がありますというのは先ほどと一緒です。それと、新しいGLP試験が実施されていることから、本試験の扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇の御意見は、SDラットの試験は、2年試験より短いものはこの試験しかありません。

参考資料として記載することができると思いますが、特に新しい情報はないと思いますので、削除するのもよいと思います。

〇〇より、ラットの系統も違いますので、残しておいてもよいかと思ひます。

〇〇は先ほどと同じで、〇〇は、GLP試験より低い用量をみているところから載せておいてもよいと思ひますという御意見でございます。

また、〇〇からは、別の意見として、8,000 ppm投与群の雌雄の肝臓の比重量増加は載せないのでしょうかという御意見です。肝臓は体重の増減によって重量が左右されやすい臓器です。体重が減少しているにもかかわらず肝臓の相対重量が増加していることは、肝臓がその体重の割には大きくなっているということを表しています。ほかの試験の結果も踏まえ、肝重量についても言及しておいたほうがよいと思ひますといただきました。

【事務局より】の下は、肝臓の重量変化について、〇〇から御指摘いただいた各試験について重量の表を作成しています。所見とするかについて御検討をお願いいたします。

続いて、(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。こちらにも古い試験であることをボックスに書いております。12行目の下、4点伺っております。1点目が本試験は1970年の非GLP試験で、検査項目の不足があること。ラットにおいてより新しい試験が実施されていることから、扱いについて御検討くださいということでした。

こちらの点については、〇〇より、発がん性試験はICRマウスで実施されていますので、特に重要な試験だとは思ひませんが、ICRマウスは6か月試験しかありませんので、参考試験として記載してはいかがでしょうか。

〇〇からは、これも同様にマウスのデータということで、残しておいてもよいかと思ひます。

〇〇からは、GLP試験より低い用量をみているところから、載せておいてもよいと思ひます。種も違いますしといただきました。

2点目、8,000 ppm投与群の雌雄で認められた甲状腺のろ胞上皮細胞肥大及び雌で認められた甲状腺コロイド減少について、抄録では毒性所見とされていますが、報告書では若干注目されたと言われたのみであり、雌雄とも12例中の1例ずつの所見であることから、毒性所見としませんでしたというものです。

こちらは、〇〇と〇〇は、同意でいただいています。

〇〇からは、他試験の結果からも甲状腺に影響があることは分かっており、ろ胞上皮の腫大とコロイドの減少はすなわち甲状腺上皮の肥大/過形成を示唆する像なので、毒性所見としてよいと思ひますというコメントです。

③1,600 ppm以上投与群の雌で認められた赤血球の減少について、報告書では、やや低い値を示したが異常値ではなく、生理的変動値内に終始していたとされており、毒性所見としませんでしたという点を伺っております。

〇〇と〇〇は、同意です。

〇〇からは、恐らくRBCに影響はあるのだと思ひますとコメントいただいています。

④8,000 ppm投与群の雌雄で認められた肝臓の絶対重量増加について、重量のみの変化ですが、血液生化学的検査で総タンパクしか測定されていないことから、適応性変化とはしませんでした。また肝臓の比重量は算出されていませんでしたと伺っています。

こちらは、いずれの先生も同意でいただいています。〇〇からは、同意ということと、ラット試験などの結果も踏まえといただいています。

(5) 6か月亜急性毒性試験(マウス)でございます。48ページに事前に3点伺っております。

1点目、本試験は、1970年の非GLP試験であり、検査項目が不足しています。ラットにおいてより新しいGLP試験が実施されていることから、扱いについて御検討くださいというもの。

〇〇からは、発がん性試験はICRマウスで実施されていますので、参考試験として記載してはいかがでしょうか。

〇〇は、同様で、別系統のマウスのデータですので、残しておくのがよいのではという意見。

〇〇は、同じ用量と同じ期間でラットもあり、あまり新たな情報も得られていないが、マウスのデータとして載せておいてよいと思うといただきました。

②が8,000 ppm投与群の雌で認められた心臓の絶対及び比重量増加について、心臓の病理組織学的検査では影響が認められていないことから、毒性所見としませんでしたという内容で、こちらはいずれの先生も毒性所見としないということでオーケーいただいています。〇〇からは、コメントとして、RBC低下による貧血状態が影響か。いずれにしても適応性変化であるので毒性とする必要はないと思いますといただきました。

③8,000 ppm投与群の雌雄で認められたRBC及びHt減少について、報告書では生理的変動の範囲内にあったとされており、毒性所見としませんでした。

こちらは〇〇と〇〇は、同意でいただいています。

〇〇は、評価書本文中ではRBC減少と書かれていますがということと、HtについてもRBCについても用量に相関した減少傾向がみられているので毒性所見としてよいと思いますといただいています。

47ページの10行目の記載で、ちょっと事務局が表と本文で違うことを書いてしまっていたというところがございます。表の中にはRBCを途中で削除したというところがございます。

〇〇の指摘に沿って、【事務局より】の中に、RBCとHtの変化に関する表を作成しておりますので、毒性所見と取るかどうかについて御検討をお願いいたします。

また、伺っていた点とは別の点で、〇〇より、8,000 ppm投与群の雌雄について、肝臓の相対重量の増加は要りませんかといただきました。肝臓の重量変化については49ページのところに表を作成しています。8,000の比重量を取るかというところがございます。

続いて、(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。イヌの90日の試験について

は、結果は表48のとおりでございまして、50ページに事前に伺っている点が4つございます。①200 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた体重への影響について、投与初期に認められたことから、ARfDのエンドポイントにしましたという点。

こちらはいずれの先生からも、同意の旨いただいています。

②脳及び肝臓の比重量増加について、絶対重量に有意差は認められず、同投与群にて体重増加抑制が認められていることから、毒性所見とはしませんでしたという点。

〇〇と〇〇は同意で、〇〇は、脳については同意します。体重の増減にあまり影響を受けない臓器だからということ。肝臓については、これまでに出示している理由と同じく、毒性所見であると思いますという御意見でございます。

肝比重量の増加については、51ページのところに表を載せております。こちらについては御検討をお願いします。

③200 mg/kg体重/日以上投与群の雄で認められた甲状腺の絶対及び比重量増加について、統計学的有意差は認められませんが、同投与群の病理組織学的検査において甲状腺ろ胞上皮細胞肥大等が認められていることから、毒性所見としていますということ。

こちらはいずれの先生からも、同意といただいています。

④50 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた甲状腺ろ胞上皮細胞肥大について、有意差があるのは800/400 mg/kg体重/日投与群のみですが、対照群では認められず、用量に相関して重症度が増していることから、50以上を毒性所見としていますという内容です。なお、JMPR及びEPAでは50 mg/kg体重/日以上投与群を毒性所見、Health Canadaでは50 mg/kg体重/日は影響であるがNo adverseと評価されていますと海外での情報も書いております。

こちらについても、いずれの先生からも50以上を取るということで同意いただいております。

めくっていただいて、51ページです。事前に伺っていた点のほかに、〇〇より、800/400 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた子宮内膜発情休止期頻度増加についてコメントいただきました。1年に2回ほどしか性周期の回らない季節繁殖の名残のあるイヌなので当たり前です。直接影響とは考えられない。あえて投与と結びつけるのであれば体重減少により二次的に性周期の開始がなくなったのかもしれないですとコメントいただいております。この点について表の中で消していただいております。49ページの一番用量の高いところの雌で削除いただいております。

また、〇〇からは、§2、50ページの3行目の注釈につきまして、体重減少の二次的な影響と考えられたという修文をいただいております。この§2については、雌の200 mg/kg体重/日以上、50ページの右上の脾リンパ球減少/萎縮や膵腺房細胞萎縮についての注釈でございますが、修文いただいております。こちらについて御確認をお願いいたします。

ちょっと長くなりましたので、ここで一旦よろしいでしょうか。亜急性毒性試験については以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

非常にたくさんあったのですが、元に戻って37ページの急性毒性試験についてです。○  
○より、振戦について、イヌを含めて全ての動物種で観察されていますが、毒性学的にど  
う理解したらよろしいのでしょうかというコメントについて、まず、○○のほうからこの  
辺の背景をお願いいたします。

○ ○○

○○です。

この辺はあまり詳しくなかったのを確認したかったのですが、振戦という現象が毒性と  
いう病的な反応で起こってしまっているのか、あるいは単に高用量の異物を投与したこと  
によって出てきた生理的な反応なのかというところが理解できなかつたものですから、そ  
の辺を確認させていただきたいと思って質問しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の質問に対しまして、毒性の先生、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

これは多分、死亡が発生するような投与量だろうと思うので、これは影響ではない可能  
性が高いと思います。ほかは毒性試験でも同様の影響は全然みられていませんよね。そう  
いうふうに私は考えました。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。遅れて参加しまして申し訳ありませんでした。

○○と同じ意見です。急性毒性なので、非特異的な変化だろうと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、何かコメントがありましたらお願いします。

○ ○○

特には、先ほどの御説明に補足はありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ここも発現用量が不明と書いてあるのですけれども、多分先生方はこの高用量の死亡例  
が出ているようなところの所見だろうということで、神経毒性ではないだろうという判断

だということでもよろしいかと思えます。

○ ○○

分かりました。ありがとうございました。

○ ○○

次が、40ページのウサギを用いた血液凝固時間及び血液学的検査で認められた所見についてということで、片方の性で2例の試験であること。それから、ラット、イヌ等で他の毒性試験で同様の変化が認められないことから、ARfDのエンドポイントにしませんでしたということにつきまして、○○と○○は同意しますということですが、○○はウサギでの影響を否定できないと思えますということです。今日は○○はおられないので、この辺、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

10 mg/mLでしょう。これだけ入れたらほかの化合物でも赤血球が溶けるのではないかなという気がするのですけれども、これで溶血作用ありと判断していいのだろうかというところが気になります。実際にデータとしては10 mgで溶血はしているのですね。結果として残しておくべきなのかな。

○○、どう思えますか。

○ ○○

この辺、同意した理由を今とっさに思い出せなくて大変申し訳ないのですけれども、事務局の書かれたことに、ああ、そうだよねとそのときは納得して同意しますと書いたのだと思います。すみません、こんな説明で。

以上です。

○ ○○

ほかの試験でラットとかマウスで一応RBCへの影響とかが出ていますけれども、例えばトータルビリルビンの増加とか溶血を示唆するような変化は認められていません。

○ ○○

出ていないですね。

○ ○○

出ていないですよ。

○ ○○

貧血傾向はあると思うのですけれども、溶血を示唆する所見は出ていないかなと思えます。

○ ○○

そこはちょっと気になる場所ですね。溶血作用ありと判断していいのだろうか。けれども、データからは溶血になっていますから、これは溶血作用ありとすべきなのでしょうね。どうなのだろう。ほかの毒性の先生、御意見ください。

こういうときは〇〇に振ろうかな。〇〇、どう思います。

○ ○○

御指名ありがとうございます。

ほかの試験でも貧血ぎみのデータは出ているのですよね。ただ、溶血性なのかどうかというのは不明なところがありますけれども、一般薬理で、これは雌雄不明ですし、しっかりとした実験系かどうかというのは分からないで、あまり使わない、もっとはっきりした症状でARfDは使っていることが多いので、ちょっと悩むところです。〇〇のおっしゃるとおり、ウサギでの影響が否定できないというのは確かなのですけれども、これを採用するかどうかというのは、個人的にはこれは避けたいかなとは思いました。いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。私も個人的には避けるべきだと思うのですが。

○ ○○

〇〇ですけれども、よろしいですか。

○ ○○

どうぞ、先生、お願いします。

○ ○○

これは*vitro*の試験なのですね。先ほど〇〇がおっしゃられた10 mg/mLでの影響が*vitro*で認められたということで、ものすごく濃い濃度なわけですね。恐らく浸透圧とかも変わっている可能性があって、例えば遺伝毒性試験では*in vitro*でmammalの細胞を使うときは、医薬品は別ですけれども、一般工業物質に関しては5 mg/mLが最高濃度でいいと言われていたぐらいなわけですね。ですので、この10 mg/mLというのも、薬剤の影響だけではない可能性があるんで、特段溶血作用というふうな形で取る必要は私はないのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

事務局です。

すみません。伺い方があまりよくなかったのですけれども、事務局が伺いたかったのは、経口投与で実施された血液凝固時間と血液学的検査の結果で1,000 mg/kgで影響があるところについて伺いたかったのですけれども、なかなか結論が出ないようでしたら、極めて高い用量での変化ですし、一旦ARfDのエンドポイントに入れておいて、全体を御覧いただいて、最後にARfDのエンドポイントを一覧にした表で御検討いただくときに毒性的意義ですとか用量との関係を比較しながら御検討いただくという選択肢もあるかと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局、ありがとうございます。

今の事務局からの提案につきまして、各先生方、いかがでしょうか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

それでよろしいかと思えます。

〇 〇〇

ほかの先生もよろしいですね。

では、今の事務局の提案のように、取りあえずは入れておいて、後で全体を見直してというところでもう一度確認したいと思えます。

では、次に進みます。次が、投与初期にみられた体重増加抑制についてはARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきましては、いずれの先生方も同意されているということで、問題ないと思えます。

次が、42ページ、ラットの90日間亜急性毒性試験ですけれども、まず1つ目が、6,200 ppm以上の雄、それから4,200 ppm以上の雌の投与1～2週で認められた摂餌量減少については、体重への影響はないということで、毒性所見とはしないということにつきましては、いずれの先生方も同意していただいているということでいいと思えます。

それから、2つ目、甲状腺の絶対重量及び比重量の増加について、雄では2,200 ppm以上、雌では200 ppm以上投与群においてみられているが、病理組織学的所見で甲状腺へ影響が認められるというところで、雌雄とも2,200 ppm以上を毒性所見としたということになっています。

なお、EFSAのみ雌の200 ppmも毒性所見としていますということですが、これにつきましては、〇〇は提案に賛成ということですが、〇〇は毒性影響と取る判断になるのかなと思えますということで、〇〇は、群全体としての統一性が難しいので、組織学的変化もないことからということで200 ppmの上で線を引くということだと思います。この辺、ちょっと意見が分かれているようですけれども、〇〇のほうからまずコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

①はオーケーですね。あと②の甲状腺のところですね。私は事務局の御提案でいいと思えます。200 ppmと2,200 ppmの検体摂取量、これは10倍以上違います。だから、かなりかけ離れているので、私は、200 ppmは組織学的変化もみられていないので影響とは取らないでいいかなというふうに思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、お願いします。

○ ○○

私は、200のところでは個体別に重量を見たのですけれども、かなりばらつきがあるという傾向があるかなと思いました。この群で影響があるというときは、大体どの個体もおしなべて増加傾向にあるとか、そういうところから見て、この群には影響があるんだなと判断するのだと思うのです。なので、このばらつきからも、ここを影響とするのは難しいかなということと、後のほうでメカニズム的なところも解明されているのですけれども、代謝による、酵素誘導による甲状腺の変化という可能性が考えられていますので、その際に雄より雌のほうが毒性用量が低いというのはちょっとラットでは考えられないので、200のところは影響なしで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。

今の両先生の話の話を聞いていると、2,200のところでは線を引くのが妥当だろうということだと思いますが、私もそのように考えます。そこで取りあえず線を引くということにしたいと思いますが、よろしいですか。

では、そのようにします。

それから、③の腎臓の絶対及び比重量増加についてですが、6,200以上を毒性としましたということで、雌では左右の絶対及び比重量増加のいずれもが認められた投与群はなく、毒性所見とはしませんでしたということにつきまして、○○は御提案に賛成ということで、○○も同意しますということで、○○は個体別のところを確認していただいたかと思えますけれども、○○、コメントをお願いできますか。

○ ○○

個体別、このページを確認させていただきました。雄については腎臓の背景的にある慢性腎症の病変が増加しているということがあって、重量の増加はそれを反映しているのだらうと思ったので、慢性腎症のグレードと重量の増加を個体別に見ていたりもしました。そうしたところ、雄では2,200から取れる重量増加、病理の像を反映している重量増加のかなと考えたのですけれども、雌のほうはそもそも病変が弱い。慢性腎症の増加とは書いてありますけれども、雄と比べたら非常にマイルドな変化であったので、個別のデータを見たところそうであったので、それで重量に影響を及ぼすとは考えられないので、雌については、私はここは雌は8,200と書いたけれども、これは撤回させていただきます。雄だけ組織学的変化のある2,200からと考えてもいいのかなと思ったのですが、ほかの先生方にも御意見をいただきたいと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どうでしょう。

○ ○○

○○です。

○○、詳細を見ていただいてありがとうございます。雄の2,200 ppmはアグリーします。組織学的に変化していると思いますので。雌に関してなのですけれども、8,200 ppmで慢性腎症の増加が認められているのではないですか。腎重量を見ますと8,200も4,200も全然変わらないのですね。だから、それほど重量にはあまり影響を与えていない。病変がマイルドだから影響を与えなかったということで、所見として取らないということですね、○○。

○ ○○

はい。文字だけ見ると、ただ雄と同じ慢性腎症増加になりますけれども、増加の程度が全然。

○ ○○

グレードが違うのですね。これはグレード分けすると全然違うのです。通常、プラスとかツープラスとか色々分けてこの辺をみるのですけれども、これはそこまでみていませんでしたよ。多分みていない。

○ ○○

変化のあった尿細管の個数みたいなもので書いてあったのですよね。1とか14とか5とか、そんなもので個別データみたいなものが表されていたみたいで、雌はもともとゼロか、あってたまに1ぐらい。それが、1が2になったとか、2が3になったとかその程度だったので、これでは重量には。

○ ○○

反映しませんね。分かりました。○○の御意見に賛成します。

○ ○○

確認しますけれども、腎臓の絶対重量、比重量の増加については2,200 ppm以上で、雄のほうは下げるとのことなのかしら。最終的に重量についてはどこで線を引くということになりますか。

○ ○○

雄の2,200 ppmは所見として取り上げる。

○ ○○

では、雄は2,200。雌は。

○ ○○

雌は影響なしということですね。

○ ○○

分かりました。

事務局。

○ ○○

事務局ですが、1個伺っていいでしょうか。

43ページに表をつけさせていただきましたが、2,200 ppmの雄で有意差があるのは重量の右、腎臓の右だけなのですけれども、左右の別みたいなものは表中に表したほうがよいですか。それとも、左右の別は書かずに2,200 ppmの絶対及び比重量については、有意差はないが、検体投与による影響と考えられたという注釈でよろしいですか。

○ ○○

そうです。左右の別は普通、記載しません。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続いては④4,200 ppm以上投与群で認められた精巣の絶対重量、比重量増加についてということですが、これも毒性所見としませんでしたということです。これはいずれの先生方も事務局の提案に同意するというので、いいということですね。これは毒性所見とはしないということにします。

次が、43ページ、○○のほうからの肝臓小肉芽腫ではということについて、説明をお願いいたします。

○ ○○

どこの小肉芽腫かなと分からなかったの、ちゃんと臓器名を入れておいたほうがいいかなということです。

以上です。

○ ○○

肝臓というのを入れたということですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、○○からの肝臓重量の増加、肝細胞腫大が認められているのにというところで、有意差はついていないものの取り上げてよいのではないのでしょうかということ、この辺も○○のほうから少し補足をお願いいたします。

○ ○○

通常、組織より重量のほうが敏感なので、重量で増加が取られないものを組織で取るのはいかがなものかというのが常識なのですけれども、組織で肝細胞肥大が取られているところで肝重量の増加について取り上げていないのはちょっと気になるなと思いました。通常とは逆パターンですよ。重量増加があるけれども、組織ではちょっと捉え切れないというところはあるかもしれないのですけれども、組織で捉えているのに重量に出てきていないというのは、読んでいてちょっと奇妙に思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

コントロールに比べて1.2倍ぐらい大きくなると肝細胞肥大が分かってくるのです。ちょうど微妙なところかなと思うのです。ただ、○○が言われたように、これは組織でも2,200 ppmで観察されていますので、有意差はついていないですけれども、2,200 ppmの肝臓の重量は影響として捉えたほうがいいかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、表中で肝重量増加を入れて、脚注でいつものような書き方ということになるという対応にしたいと思います。

次が44ページ。

○ ○○

糸球体上皮硝子滴沈着、慢性腎症増加に含めたらどうですかというコメントが○○からあります。

○ ○○

ここは○○はいかがですか。

○ ○○

アグリーです。何で僕は分けたのかなと。ローデータで分けてあるので、そのままにしていたのですけれども、多分関連する変化だと思います。○○の御意見に賛成します。

○ ○○

では、これは含めるということにしたいと思います。

次が、44ページのラットの90日間亜急性の1970年の非GLP試験についてですが、この試験の取扱いというところで、○○はこの試験のみなのでということで、記載は不要ということになっていますけれども、○○は、ラットの系統を重視した形で残しておいてよいのではないかと。それから、○○はカバーしているので削除でもよいのではないかと。○○は、Fischerとの結果が違うというところで、より低用量までみているというところで、ちょっと意見が分かれているように思いますけれども、この辺、○○のほうからお願いします。

○ ○○

○○です。

ラットの90日試験はGLP試験できちんとしたデータが得られて、より詳細な所見、毒性試験も認められています。Fischerラットの試験では無毒性量が200 ppmなのですね。今、1970年の非GLPで実施されたラットの試験を見たら、毒性所見はそれほど得られていない。新たな動物試験はほとんどないと思います。唯一、12.8 ppmと64 ppmがマイナスだった

と。この試験では、320 ppmがマイナスなので、それ以下は当然毒性所見を得られないと思いますので、私は、1970年の実験の質がどうなのかというのはまだ分からないのですけれども、あえてこれを残しておく必要はないのかなと思いました。

より長期の試験は全てFischerラットですので、残しても参考だと思います。

私の意見は以上です。

○ ○○

ありがとうございます。そうすると、残すなら参考資料だろうということだと理解しました。

○○、いかがですかね。

○ ○○

残すとか残さないとか、ちょっと私、一番苦手な分野でして、自分が考えたのは、先ほどのGLP試験の最低用量が200とその上が2,200なのですけれども、今回その間の1,600、320 ppmというのがあるということで、より細かく見られるのかなと思って、それより下のほうも余り意味はないかもしれないですけれども、見ているので、あってもよいのかなと思ってこのような書き方をさせていただきました。あまり有益な新規の情報はないので、参考程度でもいいと思いますし、ちょっと懐疑的なのは、8,000 ppmでも肝細胞腫大若しくは肥大を病理で取っていないというのは、ちょっと信用に足るのかどうかという疑問が残っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は必要ないということで、意見をお願いします。

○ ○○

○○です。

基本的には要らないのかなと思ったのですが、ほかの専門委員の方の御意見を伺って、例えば同じラットでも系統差があるということが知られているのであれば、その辺は少し残す余地も必要なのかなと思いましたが、○○と同じで、参考程度で残すということであれば、私も異論はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

私としても、単純に多分これは用量で検査項目等も違うので、古いし、参考にもしないで、新しい試験があるのでということで、座長としては削除でいいのではないかというように判断したいと思いますけれども、よろしいですかね。どうぞ。

○ ○○

○○です。

私もこれは最初から不要じゃないかなというのが意見です。やはりGLPできちんと評価されているので。

FischerラットとWistarラットの反応の違いというのはどうなのですかね。そんなに私は経験したことがないのですが、〇〇、何かあります。

〇 〇〇

腎症の程度が違う。Wistarのほうが腎症がSD系なのではっきり出るかなというぐらいの違いだと思います。皆さんが削除でいいというのであれば、私は特に是が非でもという思いで書いているわけではございませんので、よいのではないのでしょうか。

〇 〇〇

分かりました。腎臓障害はWistarで出ていません。

〇 〇〇

そうですね。なので、肝臓についても所見が書かれていないので、信用できるデータなのかなという疑問は残ります。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、削除でも構わないという御意見だと思うのですけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私も削除で構いません。

〇 〇〇

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

では、この試験は削除ということにしたいと思います。いいですね。

〇 〇〇

〇〇、すみません。御議論ありがとうございます。事務局です。

残り時間が5分というところですので、本剤は継続審議を今後お願いしたいと思いますが、現時点で、ほかの試験のところで確認事項をリスク管理機関に出すものがないかという点を御確認いただければ。動物代謝のところは出しますので、御確認をお願いいたします。

〇 〇〇

事務局、ありがとうございます。

もう残り時間がなくなってきましたので、次回以降も継続ということになりますが、ほかの試験のところで申請者側への確認事項等がありましたら、この時点ですべて出したいと思います。各担当のところでの確認事項というのがありましたらお願いいたします。現時点でよろしいですか。

ないようですので、事務局のほうはよろしいですか。先生から出ているところのコメントで確認をするかどうかというのがあれば。ないですか。

では、ないようですので、進めたいと思います。

今日の議題については、ここまでとしたいと思います。

では、事務局、お願いします。

○ ○○

それでは、○○からいただいた家畜代謝試験と動物体内動態試験のところにつきまして、確認事項をリスク管理機関のほうに発出いたします。

次回以降、本剤につきましては、本調査会にて御審議いただく予定としております。農薬評価書案につきましては、本日いただいた御意見を踏まえて修正をさせていただきます。

○ ○○

では、本日はここまでとしたいと思います。

今後の進め方について説明をお願いします。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は10月21日月曜日、午後の開催を予定してございます。

○ ○○

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

それでは、ないようですので、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