

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第37回会合議事録

1. 日時 令和7年1月27日（月） 13:59～16:11

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並びにクロフェンテジン）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

堀本座長、義澤座長代理、安部専門委員、稲見専門委員、金田専門委員、
佐藤専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、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)

中事務局長、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、中井専門官、駒林係長、鈴木係長、山守係長、
貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、松元技術参与、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 クロフェンテジン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 グルホシネート農薬評価書（案）（非公表）

参考資料1 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）

参考資料2 ばく露量算出結果の報告について

机上配布資料 クロフェンテジン参考資料（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37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して、登庁または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10名、専門参考人4名に御出席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。

それでは、以後の進行を○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

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並びにクロフェンテジン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

事務局より資料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または企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬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、クロフェンテジン農薬評価書（案）

資料3として、論点整理ペーパー

資料4として、グルホシネート農薬評価書（案）

参考資料1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

参考資料2として、ばく露量算出結果の報告について

また、机上配布資料として、クロフェンテジンの評価書（案）に対するコメントでございます。

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。

○ ○○

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。

○ ○○

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。

よろしいですね。

それでは、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。

○ ○○

いずれも殺菌剤で、チオファネートメチルはみかん、りんご等、ベノミルはもも、キャベツ等に使用します。カルベンダジムは日本国内で農薬登録はありません。

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います。

今回、チオファネートメチルについてうめ、ぶどう等への適用拡大申請、ベノミルについて麦類、かぶ等への適用拡大申請がされています。

本日は、チオファネートメチルの生殖発生毒性試験の続き及び経皮投与、吸入ばく露等試験以降について引き続き御審議をお願いいたします。

まず初めに、参考資料1の1枚紙を御覧ください。参考資料1については、第30回農薬第二専門調査会でも見ていただいているものでございますが、表でカルベンダジム等の構造式、分子量及び主要代謝物を示しております。この右側にあるチオファネートメチルとベノミルの分解物としてカルベンダジム、一番左のものでございますが、カルベンダジムについては、海外では農薬登録されている国もあるというものでございます。日本国内ではカルベンダジムの登録はございません。

今回、この3剤について、リスク管理機関からはグループでの評価依頼をされているところですが、

そうしましたら、資料1、チオファネートメチルについて、引き続き御審議をお願いいたします。

資料1の表紙でございますが、これまで第33回から36回農薬第二専門調査会で御審議を

いただいているところでございます。

4 ページ、審議の経緯でございます。直近では、第36回、12月に御審議いただいております。

環境中動態試験や植物、家畜等代謝試験につきまして、追加のコメントはございませんと担当の先生からいただいております。また、動物体内動態試験につきましても、担当の先生から追加のコメントはございませんといただいております。

毒性につきまして、いただいたコメントは36ページの【事務局より】ボックスに記載しておりますが、特段追加のコメントはないということと、ARfDの検討については当日議論させていただきますといったコメントをいただいているところでございます。

そして、45、46ページにかけて急性神経毒性試験（ラット）でございます。認められている所見につきましては表54-1と2のとおりでございます。前回の御審議で、この試験で認められた着地時開脚幅減少については毒性と取るということでございましたので、表と本文を修正しております。

48ページをお願いいたします。その着地時開脚幅減少について、現時点では毒性所見及びARfDのエンドポイントとすることとし、全体を確認後に改めて御確認いただき、ARfD設定根拠とする場合には、無毒性量が得られていないことに関する追加係数の検討を含めて判断することとされております。

着地時開脚幅減少のデータにつきましては、47ページの【事務局より】ボックス内に前回審議のまま残しているところでございます。

続いて、生殖発生毒性試験に関しまして、52ページをお願いいたします。発生毒性試験（ウサギ）①でございます。こちらは、前回調査会審議で40 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた肋骨対数につきまして、毒性学的意義は低いと考えると御審議いただきましたので、その旨を20行目に記載しております。

次の53ページの表61からは、肋骨対数増加を削除しております。

また、54ページの【事務局より】でございます。母動物の40 mg/kg体重/日投与群で認められた体重減少について、前回調査会では、妊娠6～9日の体重増加量に有意差が認められることから、ARfDのエンドポイントとする意見、平均体重に有意差が認められるのは妊娠10日以降であり、単回投与による影響が明確でないことから、ARfDのエンドポイントとしない意見が出され、現時点ではARfDのエンドポイントとしないこととし、全体の確認後に改めてコメントがあれば検討することとされております。

データにつきましては、53ページに記載してございまして、一番右の列、40 mg/kg体重/日のところで、まず上の表、体重につきましては10日のところから有意差のマークがついている。体重増加抑制につきましては、妊娠6～9日にかけての増加量に有意差がついていて、かつ-0.11と減少しているところでございます。こちらをARfDのエンドポイントにするかどうかについては、全体の確認後に検討するということでしたので、よろしく願いいたします。

54ページ、発生毒性試験（ウサギ）②でございます。こちらは前回の審議で参考資料とすることとされたことから、2行目のところに参考資料と記載し、脚注には、理由としまして、健康状態の悪い母動物の殺処分により供試動物数が少ないことなどを記載しております。また、前回審議で表66としてまとめていた記載については、本文としてのみ記載することになりましたので、その旨、修正して、加えて、前回審議時に胎児の6 mg/kg体重/日以上投与群で認められた13肋骨及び27仙椎前椎骨増加につきまして、毒性所見としないとされましたので、記載を削除しているところでございます。

55ページをお願いいたします。一番上からですが、発生毒性試験（ウサギ）①の無毒性量より低い用量である6 mg/kg体重/日の母動物で認められた体重減少の扱いについて御検討くださいとしています。

母動物の体重につきましては【事務局より】内の表のとおりです。

〇〇よりコメントいただいております。6 mg/kg体重/日投与群が6日と8日の間で体重減少していますが、減少は僅かであり、個体別体重を見ますと0 mg/kg体重/日、2 mg/kg体重/日投与群にも減少個体はいます。体重が減少している個体数は、0、2、6、20 mg/kg体重/日投与群で、順に6/12、5/10、7/12、9/9です。6 mg/kg体重/日投与群の体重減少はこの実験における個体のばらつきの範囲内と考えますといただきました。

こちら、6 mg/kg体重/日投与群の母動物の体重減少を毒性と取るかについて、どのような記載にするか御確認をお願いします。記載でいうと、54ページの9行目に現状は6 mg/kg体重/日で体重減少が出ているということを書いているところです。

続きまして、遺伝毒性試験につきまして1点コメントをいただいております。58ページでございます。注釈の8行目に〇〇から前回の審議を踏まえた修文をいただいております。こちらは事務局のほうで修文ができていなかったところでございます。失礼いたしました。

前回審議いただいたところにつきましては以上でございます。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻って、神経毒性の46ページのところですけれども、もう一度このところの確認です。ARFDに関連するところですが、着地時開脚幅の減少を所見として取るということですが、前回の議論の中では、何らかの影響があるのだろうけれども、それほど強い毒性所見ではないという認識だったと思います。この辺のところをもう一度、〇〇のほうから少しコメントがあればお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

今、〇〇のほうから御説明があったとおりでと思っています。再試験をやっても再現性が高く出ているので、何もないという判断はちょっと難しいということで、毒性所見とみなすということになったかと思っておりますので、それでよろしいかと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、毒性所見として進めたいと思います。

次が、生殖発生毒性試験の52ページの記載の修正で、肋骨対数の増加は変動幅が大きいということから、毒性学的意義が低いということで、そこに追記されていること。それから、マウスの試験を参考資料にするということでもいいかと思えます。

それから、54ページのウサギ②の試験、参考資料という形にはするのですが、6 mg/kg投与群での母動物の体重減少につきまして、○○から追加のコメントをいただいております。ばらつきの範囲内と考えるということです。この辺、もう少し補足の説明をお願いいたします。

○ ○○

○○です。

参考資料になったとはいえ、確かに数字を見ますと6 mg/kg体重/日の群で6～8日の間で体重の減少が見られると。ですが、これは個体別の体重を見ますと0 mg/kg体重/日、2 mg/kg体重/日の群でも体重が減少している個体はいます。これはこの実験における個体のばらつきの範囲内だろうというのが私の考えです。

記載をどうするかということをおはコメントに入れなかったのですが、6 mg/kg体重/日以上で体重減少というのはそのとおりではあるのですが、この実験におけるばらつきの範囲内ですとか、そもそも減少がわずかであるということで、これを毒性と取らないという書き方ができればよいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

私も今の○○の御意見に同意するというので、6 mg/kg体重/日群では影響なしで、20 mg/kg体重/日群でのみ母動物の体重増加抑制ということにしたいと思えます。

○ ○○

恐れ入ります。評価書案の記載ぶりで1点よろしいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

今の(6)の試験なのですけれども、6 mg/kg体重/日の体重の変化は毒性所見としないということで、20 mg/kg体重/日にまとめていただくということで、20 mg/kg体重/日投与群で糞の減少、無排便、体重増加抑制及び摂餌量減少がありますが、ここに体重減少も加えてよろしいですか。

○ ○○

いいと思います。今のところで、減少を追加でいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

続きまして、55ページ、遺伝毒性試験につきましては、○○の追記、修文を直されているというところです。○○、よろしいですね。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、引き続き、事務局、説明をお願いします。

○ ○○

58ページの12. 経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。

まず(1)急性毒性試験につきましては、59、60ページにかけて表63のとおりでございます。特段コメントいただいておりません。

(2)21日間亜急性経皮毒性試験(ウサギ)でございます。こちらについて【事務局より】を作成しております。1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた摂餌量減少について、雄では投与1週のみ、雌では試験期間を通じて有意な減少が認められましたが、同投与群で体重への影響が認められないことから、毒性所見としませんでした。なお、JMPRでは毒性所見、EPA及びEFSAでは毒性所見としていませんでした。御検討くださいと伺っておりました。

第33回調査会時にいただいた御意見でございますが、○○より、1,000 mg/kgの摂餌量減少は雄で1～3週、雌でも1～3週で見られるようですが、70～81%、体重への影響は不思議と少ないようですというコメント。

○○より、混餌でなく、経皮投与によって摂餌量が減少したので投与の影響ではあるわけですが、毒性所見とまでいえるのかどうかというコメントをいただいています。

○○より、事務局の御提案に賛成ですといただいております。

(3)28日間反復吸入毒性試験でございますが、こちらは検体投与による影響は認められなかったというものでございます。

(4)眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。こちらは【事務局より】ボックスを作成しています。眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験のいずれも1970年の非GLP試験も提出されていますが、より新しいGLP試験が実施されていることから、古い試験は評価書案に記載しませんでした。取扱いについて御検討くださいと伺っておりまして、いずれの先生からも、古い方の試験を書かないということに同意をいただいております。

この剤につきましては、軽度の眼刺激性が認められた。皮膚に対する刺激性は認められなかった。皮膚感作性は陽性であったという結果でございます。

続いて、20行目、13. その他の試験でございます。まず1つ目が、甲状腺及び肝臓毒性の発生機序検討試験でございます。この剤は、22行目にあるとおり、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌、マウスを用いた18か月間発がん性併合試験において、雌雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められたということで、こういった一連の検査がされております。

まず①ラット甲状腺ホルモンに対する影響検討につきまして、結果は表64にまとめておりますが、〇〇より、血中T₃、T₄値につきましては、Free T₃、T₄なのか、Total T₃、T₄かを明示的に記すべきかと思いますが、ここでは表に実単位が記されており、Total T₃、T₄と分かりますといただいております。

②ラット甲状腺重量の回復性検討が行われていて、結果としては、63ページの3行目、甲状腺の重量増加が投与群で認められたが、回復期間後には回復性が認められたという結果でございます。

続いて、③T₄添加によるラット甲状腺重量変化に対する影響検討ですが、16行目から、チオファネートメチル投与群では、T.Chol及びTSH並びに肝臓及び甲状腺の重量の有意な増加が認められた。T₄との混合投与群ではT.Chol及び肝臓の重量増加が認められたが、TSH及び甲状腺重量の変化は認められなかったという結果でございます。

④ラットを用いた肝薬物代謝酵素誘導試験でございます。5行目、投与群ではミクロソームタンパク濃度並びにシトクロムP450、シトクロムb5及びUDP-GT活性の有意な上昇が認められたという結果でございます。

⑤ラット及びマウス肝細胞増殖試験でございます。こちらは記載整備が幾つかございまして、細胞増殖活性率というところ、前回コメントいただいて事務局にて修文していただくところがございます。修正の漏れがありまして、〇〇から21行目につきましても修文をいただいているところがございます。

この結果としましては、マウスでは、チオファネートメチル投与2及び8日後のいずれもPCNA陽性細胞数及び肝臓の重量の増加が認められた。ラットでは、チオファネートメチル投与2及び8日後のいずれも肝臓の重量増加が認められたが、PCNA陽性細胞数の増加は投与2日後のみで、8日後には認められなかったという結果でございます。

65ページに3行目から、これらの発生機序検討試験のまとめの記載がございます。こちらは【事務局より】を書いております。一連の試験のうち、農薬抄録毒A-275及び276ページのブタの甲状腺ペルオキシダーゼ阻害試験については、農薬抄録において、チオファネートメチルの溶解限界を超えると推定される狭い濃度範囲でのみ実施されたものであり、信頼性に乏しいとされていることから、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伺ってございました。いずれの先生からも、書かないということで賛成いただいております。

〇〇からは、コメントとして、より広い濃度域による追試で阻害作用なしと判断されましたので、濃度範囲がはっきりしない結果は記載しないのでよろしいかと思っておりますと頂戴

しております。

また、まとめの記載について〇〇からコメントいただいております。この記載が「による」が3回繰り返されているのが気になりますということで、修正いただいたものが3行目からの記載になっております。「チオファネートメチル投与によって肝臓薬物代謝酵素が誘導され、甲状腺ホルモンの代謝亢進、 T_3 及び T_4 濃度の低下、ホルモン濃度低下の下垂体へのネガティブフィードバック、TSHの分泌亢進という流れにより、甲状腺ろ胞上皮への持続刺激が起こり、甲状腺ろ胞上皮細胞腫瘍を増加させたと考えられた」という修正をいただいております。

(2) 甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害検討試験 (*in vitro*) でございます。こちらの結果は表69にまとめているところで、まず修正いただいているところが、65ページ、13行目、調製の漢字が間違っていたところを〇〇に修正いただいております。

また、66ページの3行目から5行目にかけて、「ラット及びイヌではチオファネートメチルは弱い阻害作用を示したが」で、以降の記載を削除して、「ブタ及びヒトでは、阻害作用は認められなかった」という修正を〇〇にいただいております。

また、表の中及び表の注釈についても修正いただいております。

【事務局より】は14行目でございます。①は甲状腺ペルオキシダーゼ活性阻害検討試験については、動物種ごとに別々の報告書が提出されていますが、同類の試験として試験条件及び結果を一覧表にまとめました。としていまして、この記載の方法につきましては、これでよいとコメントいただいているところです。

加えて、〇〇からは、事務局が案に記載していた抄録のページについて誤っていますので訂正をお願いしますといただいております、修正しています。

②ラット及びイヌで算出された IC_{50} 値について、報告書において、ラットの確認試験の結果、ラットでの $100 \mu\text{mol/L}$ を超える濃度の阻害作用はプラトーに達すると確認されたこと、また、 $625 \mu\text{mol/L}$ を超える濃度での結晶析出が認められたことから、いずれも生物学的意義/毒性学的意義は乏しく、*in vivo*条件下においては阻害作用を示さないとされており、その内容を注釈として記載しました。御検討くださいと伺っておりました。〇〇から、結果は、*in vitro*試験での「弱い阻害～阻害なし」ですので、それ以上あまり書き込まなくてもよいのではと思います、削除しています。表の注釈についても同様ですといただいております、修正していただいております。

67ページ、(3) マウス精巣及び血漿中薬物濃度測定でございます。こちらはマウスを用いた*in vivo*小核試験及び*in vivo*染色体異常試験の補完試験として、骨髄及び精巣へのチオファネートメチルのばく露を確認するために実施されたものでございます。

こちらについても、表70、表71について間違いがありまして、〇〇に修正いただいております。

この試験のまとめとしまして、68ページの10行目からでございます。この試験の結果、チオファネートメチルは骨髄及び精巣へばく露していると考えられ、試験は適正に評価さ

れていると考えられたというものでございます。こちらは「評価」という修文を〇〇からいただいています。

また（４）子宮肥大試験がありまして、チオファネートメチルはエストロゲン作用を持たないと考えられたという結果でございます。

（５）Hershberger試験が実施されていまして、めくっていただいて69ページでございますが、チオファネートメチルはアンドロゲン作用及び抗アンドロゲン作用を持たないと考えられたという結果でございます。この抗アンドロゲン作用というところは、〇〇に追記いただいています。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻りまして、58ページ、12. 経皮投与、吸入ばく露等試験以降のところですが、コメントがあるのは60ページの21日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）で摂餌量の減少というところですが、事務局の提案としては、毒性所見としませんでしたというところですが、〇〇、〇〇は、いずれも同意というところですが、〇〇、少し補足説明をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

補足説明ではなくて、書いてあるとおりで、分かりませんというのが本当のところなのですが、ウサギについてはよく分からないし、摂餌量のこの程度の減少がどうなのかというのは分からないので、教えていただいた上で判断させていただければなと思ってコメントさせていただきました。

以上です。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇は、コメントがもしあればお願いします。

〇 〇〇

すみません。コメントといたしまして、感想文みたいなことを書いてしまっただけなのですが、毒性所見としていないという事務局の御提案に同意ということには変わりありません。でも、結構摂餌量の減少というのがデータを見ると明らかだったのに、体重に影響されていないんだなという感想を書かせていただきました。すみません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

明らかな体重減少を伴っていない摂餌量の減少ですので、毒性学的意義は少ないかなと思えました。

○ ○○

ありがとうございます。

ウサギの試験をやっていると、ウサギは食糞の習性があるので、どうしても摂餌量の減少がすぐ体重とかに影響が出てきづらいところがあって、相当な減少でないと体重のほうに出にくいというところなんです。ただし、食糞の習性あって、こういう傾向は出る可能性が十分あると思いますけれども、いずれも毒性所見とはしないということについて先生方が同意されていますので、このようにしたいと思います。

それでは、続いて、61ページの眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験のところでは、古い試験、1970年の非GLPの試験については評価書に記載しませんでしたということに関しましては、いずれの先生方も同意されているということで、記載しない方向でいきたいと思います。

次が、62ページのラット甲状腺ホルモンに対する影響検討というところで、○○のほうからコメントが出ていますけれども、これは明示すべきだというコメントでしょうか。少し補足をお願いします。

○ ○○

○○です。

一般論としては、明示すべきだといつも思っているところです。けれども、実際に報告書でもきちんと明示してないことも多くて、ラットの場合、通常、結合タンパクが成体期には発現していないことから、Freeをはかる意義はヒトとは違いあまりないということもあって、多分Total T₃、T₄を測ることのほうが多いと思うのですが、場合によっては両方測ってあることもあるので、そこは明確に書いてほしいなという気持ちはあります。が、ここでは、書きましたとおり、濃度の記載もあるということで、そこまでこだわらなくてもいいのかなということです。ですので、ここはこれでよろしいかと思います。

ただ、私としては、やはり将来的にTotal T₄、Free T₄というのはきちんと書き分けてほしいなということは主張しておきたいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今のコメントについて、○○、何かありますか。

○ ○○

これはTotalと分かるので、この記載でいいと思うのですよ。医薬品なんかでもこういうふうに記載すると思いますので。私の個人的なコメントです。

○ ○○

では、現時点ではこのままいくということにしたいと思います。

続いて、64ページの記載整備のところに関しまして、幾つか記載整備されて修文されているところですが、ここは〇〇のほうから追加の修文をいただいておりますが、この修文で特に問題ないでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

特にコメントはございません。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

続いて、65ページのまとめのところですが、【事務局より】のブタの甲状腺ペルオキシダーゼ阻害試験の結果については記載しないということについては、いずれの先生方も同意されているので、記載しない方向でいきたいと思います。

それから、〇〇より、重複の言葉があるのでということで修文いただいて、こういうふうに修文されていますけれども、〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、次が66ページで、動物種ごとのデータを一覧表にしたところですが、*in vivo*の条件下では示さないということに関しまして、〇〇のほうから修文が出ていて、ここの部分を削除ということです。ここのところに関しては、*in vitro*の試験という形で括弧書きされていますので、〇〇の修文、削除というところでもいいかというように判断しました。これについてよろしいですかね、〇〇。

〇 〇〇

特にこれ以上ありません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、このとおりにいきたいと思います。

それから、次が67ページの表70と71に関しましても、これは〇〇のほうから修正をいただいておりますけれども、この修正でよろしいですかね。

〇 〇〇

もとのデータを確認して修正していますので、問題ないかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

あとは、〇〇のほうから、68ページの試験は適正に評価されているということで、この

修文でいいと思います。

最後、69ページのHershberger試験のところの修文で、抗アンドロゲン作用というのを追記するというので、〇〇、このところでコメントがあればお願いします。

〇 〇〇

1つ前の試験のエストロゲン作用のほうについては卵巣を摘出したラットに検体を与えただけの試験になっておりますので、エストロゲン作用を見ているだけになります。けれども、こちらのアンドロゲン作用についての試験ではテストステロンと検体を投与した群もありますので、抗アンドロゲン作用を見ているということになりますので、追加させていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方も同意でよろしいですね。

では、こういう形で追記するというにしたいと思います。

ということで、69ページまで終わって、次に70ページのところ、代謝物に関するところから、事務局、お願いします。

〇 〇〇

70ページをお願いいたします。一番上のボックスでございますが、代謝物MBC（カルベンダジム）については、海外で農薬登録されており、3月の第30回農薬第二専門調査会で評価の進め方を御確認いただいたとおり、別の評価書として整理しますが、今回、チオファネートメチルの登録申請資料として提出された、代謝物MBCの復帰突然変異試験については、一旦本評価書案に記載しましたとしています。

〇〇より、承知しましたと頂戴しております。

急性毒性試験の結果でございます。表72にまとめております。代謝物E、F、Iにつきましては、いずれも症状は認められず、LD₅₀は投与量を超えるという結果でございます。代謝物Jにつきましては、流涎等が認められていて、LD₅₀は雄で746、雌で398という結果でございます。また、原体混在物の試験も行われていて、71ページの原体混在物につきましては、自発運動低下等が認められており、LD₅₀は雄で1,780、雌で2,010という結果でございます。

3行目、〇〇より、代謝物Eの雄のLD₅₀について、斜線ではないでしょうかといただいております。70ページの一番上の行でございます。こちらは雌だけをを用いた試験でございましたので、雄は数字を書くのが間違いで、斜線だったというところでございます。失礼いたしました。

続いて、71ページ、一番下の2. 遺伝毒性試験でございます。代謝物MBCなどで復帰突然変異試験等が実施されております。いずれの試験結果も陰性というものでございます。

74ページにコメントいただいております。〇〇より第33回にいただいたコメントでござ

います。代謝物Eの*in vivo*小核試験について、本試験は非GLPです。下の項にGLP知見があるので不要ですということをお願いしていて、こちらに関してもう一回、今回もコメントをお願いしていて、代謝物Eの小核試験について、以前コメントしたのは、試験方法が同じで匹数の多いGLP試験の結果が下に記載されているので、この非GLP試験そのものが不要ではないかというものです。もちろんこのまま残すのもあり得ますが、ほかの試験が全てGLPでのものなので、残す価値はないと判断しましたとお願いしていて、72ページの代謝物Eの*in vivo*、小核試験の行は2行ありまして、事務局のもともとの案がうまく分けられていなかったというところで〇〇からコメントをお願いしていたりするのですが、小核試験1つのほうは消すということをお願いしております。

また、〇〇のもう一つのコメント、脚注aが、どこにaがあるのか分かりません。いずれにしても不要と思いますとお願いをいたしまして、こちらには、もともと処理濃度のところにaというのを書いていたのですが、誤りでしたので削除しております。

代謝物の毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、代謝物の試験ですけれども、代謝物MBCというのはカルベンダジムです。別途まとめるということですが、今回は提出された代謝物MBCの復帰突然変異試験については一旦本評価書案に記載しましたということですので、そういう形で進めていきます。

それから、急性神経毒性試験の表のところでの記載を修正しているというところは、これでいいと思います。

次が、遺伝毒性試験の概要、表のところですが、〇〇から非GLPの試験は、GLPの試験があるので不要というコメントをお願いしていますが、削除することに関しましては、〇〇、もしコメントがあればお願いします。

〇 〇〇

賛成です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、削除するという方向で進めたいと思います。

あと、その他の修正文のところに関しまして、〇〇、この事務局の修正でよろしいですか。

〇 〇〇

これでオーケーです。ありがとうございました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、74ページまで、この修正文で進めたいと思います。

引き続き、事務局、お願いします。

○ ○○

75ページをお願いいたします。一番上のボックスでございます。植物、家畜等における代謝及び残留試験並びに動物体内動態試験について追記しました。ばく露評価相性物質の設定並びにADI及びARfDについては、ベノミル評価書案の際に御説明いたしましたが、カルベンダジム等3剤に係る代謝、残留及び毒性試験の御審議後に、それらの結果も踏まえて御検討いただいております。

○○より、事務局案に同意しますといただいております。

ということで、3剤まとめてまた最終的には御判断いただきたいと考えております。

食品健康影響評価の中身でございますが、まず、4行目から植物代謝試験のまとめを書いておまして、10%TRRを超える代謝物として、MBC、E、F及びJが認められたというものでございます。

作物残留試験につきまして、7行目からでございます、こちらは○○から修文いただいております。コメントとしましては、作物残留試験の本文に書いていますので、簡潔にここでの説明は不要に思います。次ページのばく露評価対象物質の説明にある「作物残留試験においてチオファネートメチルは代謝物MBCとして測定されていること」の記載で十分に思いますということで、分析化合物に関する記載は本文中に書くだけでよいのではないかと御意見をいただいております。

続いて、畜産動物に関する代謝試験につきまして、13行目からでございます、10%TRRを超える代謝物として、代謝物MBC、Bの抱合体、D、E及びEの硫酸抱合体が認められたとしております。

こちらの畜産物残留試験の結果につきましては、17行目からまとめております。

24行目からは、ラットを用いた動物体内動態試験の結果でございます、吸収率は88.0%～89.2%、投与放射能は速やかに、主に胆汁及び尿中に排泄されたというものでございます。残留放射能濃度は甲状腺、肝臓及び腎臓で比較的高く認められた。尿及び糞中において、未変化のチオファネートメチルが認められ、尿中では代謝物Eの硫酸抱合体、糞中では未変化のチオファネートメチル及び代謝物Bが10%TRRを超えて認められた。ほかに、代謝物MBC、D、E、F、I、J、M及びN並びにB、D及びMの硫酸抱合体が認められたとしております。ここは○○から記載整備の修正をいただいているところでございます。また、事務局修文で「及びN」というのが抜けていたので、書いております。

以下は、毒性に関しては、この影響は主に体重、肝臓、腎臓、甲状腺及び血液に認められたとしております。

10行目から記載の整備になりまして、事務局で修文させていただいておりますが、雄のみの所見なのか、雌雄の所見なのかを明確にするための修文をしております。

ばく露評価対象物質につきまして、17行目からでございます。認められた代謝物については、先ほどの説明のとおりでございます、19行目から、代謝物MBC、B、D、E、Eの

硫酸抱合体、F及びJはいずれもラットでも認められた。植物代謝試験において代謝物MBCが相当量残留していること及び作物残留試験においてチオファネートメチルは代謝物MBCとして測定されていること並びに畜産物残留試験において代謝物MBC及びEの硫酸抱合体が相当量残留していることから、農産物中のばく露評価対象物質をチオファネートメチル及び代謝物MBC、畜産物中のばく露評価対象物質をチオファネートメチル並びに代謝物MBC及びEの硫酸抱合体と設定するという案でございます。

続いて、ADIの設定につきまして、28行目から書いております。ウサギ②については参考資料とされたことから、その次に小さい無毒性量であるイヌの1年間慢性毒性試験の無毒性量8 mg/kg体重/日という記載にしております。それを根拠として、安全係数100で除した0.08 mg/kg体重/日をADIと設定するという案でございます。

また、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値につきましては、記載を一旦削除しており、【事務局より】ボックスで御議論の基になるエンドポイントをまとめております。急性神経毒性試験（ラット）の最小毒性量50 mg/kg体重で認められた着地時開脚幅減少は、現時点では毒性所見及びARfDのエンドポイントとする、また、発生毒性試験①（ウサギ）の40 mg/kg体重/日の母動物で認められた体重減少は、現時点ではARfDのエンドポイントとしないこととするとされ、いずれも全体の確認後に改めて検討することとされていますとして、表75は、それを踏まえた修文をしているものでございます。ラットの急性神経毒性試験が、無毒性量が得られていないということでハイフンにする案に修正しております。

その下のところですが、表の下、ARfDの設定根拠としてLOAELを用いる場合について過去例での記載を示しております。過去例は11件ありまして、追加の安全係数を3とした例が6件、毒性所見の重篤度やその他の試験の無毒性量を考慮し、3以外の数字にしているもの、2、5又は10と判断された例もありましたというふうに記載しております。

安全係数2とした例を77ページに評価書の記載をそのまま転記しているところでございます。例えば、下から4行目ですが、最小毒性量で認められている自発運動量の低下は軽微であったというような内容を踏まえて、安全係数は2でよいのではないかとといった判断をされている例でございます。

また、78ページには安全係数を5又は10とした例についても書いておりまして、無毒性量が得られなかった試験のほかの試験の無毒性量を踏まえて、5又は10とするということが分かるような記載を参考の剤ではされているところでございます。

追加の安全係数につきましては、農薬テストガイドラインの白い本の中にも記載があるところでございまして、まず、ARfDに関する文章が418ページからございます。419ページの一番下の（8）安全係数について種差、個体差及び追加の係数についてはADIと同様に考えるとされています。そのADIと同様に考えるというところについては、339ページがADIでの追加の安全係数の考え方です。339ページのところ、特に②ですが、試験内容の妥当性、情報の充足性、毒性の重篤性等を勘案して、必要に応じてそれぞれの要因に対して

追加の安全係数 1～10を用いる。③はLOAELを基にADI、ここはARfDと読み替えていただければと思いますが、設定する場合には、追加の安全係数 1～10を用いるというものです。

また、ARfDに関する安全係数を個別に書いているところは422ページにもございまして、422ページの一番下、③最小毒性量を根拠にARfDを設定する場合、原則として追加の安全係数を10とする。ただし、最小毒性量がほかの試験で認められた同じエンドポイントに対する無毒性量と近い場合には、追加の安全係数を3とするといった調査会の決定文書も御参考にしていただいた上で、今回の剤の最小毒性量で認められた毒性所見等について、追加の安全係数をいくつにするかを御検討いただければと思います。

過去の例としましては、3以外の追加係数を選んだ場合には評価書中にどういう考え方により決定したかということを書き添えていただいているところです。

この説明でよろしいでしょうか。よろしくお願いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、75ページの食品健康影響評価のところに行きたいと思いますが。これは事務局も最初のところで言われていたように、最終的などころに関しては3剤を終了してから再度検討するということですが、それぞれの剤の評価については、それぞれの時点でまず、ADIとARfDについては評価をしていくという形で進めているということで、このチオファネートメチルに関しても、現時点でのADI、ARfDの設定を取りあえずするという事で進めることになっています。

ということで、75ページからいきますと、代謝物MBCに関する記載のところ、○○のほうから、ここの部分は削除でいいのではないかと。7行目から9行目に関する記載ですけれども、これに関しまして、○○、何かありますか。

○ ○○

○○です。

私も○○の御意見に同意で、ここはなくてもいいかなと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、ここの部分の記載を削除という形で進めたいと思います。

○○、よろしいですね。

○ ○○

○○です。

結構です。

○ ○○

それでは、ここは削除ということで、それから、76ページの代謝物の記載、3行目のと

ころに関しましては、Nを追記という形で事務局の修文がついていますが、ここに関しまして、〇〇、よろしいですか。

○ 〇〇

〇〇ですけれども、どちらでしたっけ。私の修文ですか。

○ 〇〇

3行目のところの「及びN」、Nが追記されたということで事務局が修文していますが、これでよろしいですか。

○ 〇〇

これは僕じゃないですね。〇〇ですか。すみません。私はコメントしていません。

○ 〇〇

これは事務局が追記という形でされたということの説明です。3行目のところのN。動物の先生ですね。分かりました。

動物の先生、代謝のほうのNが追加されたということで、よろしいですか。

〇〇ですか。

○ 〇〇

〇〇です。

結構だと思います。

○ 〇〇

分かりました。

では、追記ということで進めたいと思います。

次が、ADIのところに関しましては、ウサギの試験が参考資料になったために、イヌの1年の無毒性量の8 mg/kg体重/日を100で除した0.08 mg/kg体重/日をADIとするという形で修文されているということです。

議論しなければいけないのは、ARfDの設定のところになると思いますが、77ページの表75の一覧のところを確認していきたいのですが、急性神経毒性試験の最初に話がありましたように、着地時開脚幅の減少を毒性所見として取るということになると、50 mg/kg体重未満になるということなので、最小毒性量が50 mg/kg体重で、追加係数をかけるということで、追加係数を幾つにするのかということが議論になると思います。

事務局のほうからいろいろと情報提供していただきました。今回、ウサギの発生毒性試験のところに関しまして、40 mg/kg体重/日のところはエンドポイントにするにはちょっと弱いということで、今回エンドポイントとしなかったということ、40 mg/kg体重/日という値が近似値としてあることを踏まえて、追加係数の絶対的な数値はないと思うのですが、私のほうから提案させていただきたいのは、50 mg/kg体重と40 mg/kg体重/日と近いということなので、追加の安全係数2にしてはどうかと考えています。2か3ということになるのでしょうけれども、私としては2ではどうかということですが、その追加係数のところに関しまして、コメントをいただきたいと思います。

まず、〇〇、どうですか。

○ 〇〇

〇〇です。

今回ポイントとなっているのは着地時開脚幅の減少ということなのですが、着地時の開脚幅増加の場合は筋力低下を示唆しているのですかね。これをちょっと教えていただきたいのですが、たしかそうだったと思うのですが、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇、お願いします。

○ 〇〇

〇〇です。

そういうことだと思います。基本的には筋力の低下と、あとは脳のバランス制御のところ、運動制御のところに影響しているということになるかと思います。

○ 〇〇

分かりました。

今回の減少の毒性学的意義というところが一番重要になってくると思うのですが、筋力低下を示唆するような所見ではない。あと、脳への影響なのなのですが、それもちよっとよく分かりませんよね。毒性学的にこれが重篤な変化かどうかというのが一番ポイントになって、それが追加係数に響いてくると思うのですが、この間の議論では、それほど毒性学的な意義が強いというふうなことにはなっていないかと思うのですが、もう一度、〇〇、ちょっと確認させてください。

○ 〇〇

〇〇です。

今、先生がおっしゃったとおり、毒性学的にそれほど強いものかということ、なかなかそういうふうにするのは難しいのではないかと。開脚幅が増加していれば話は簡単だったと思うのですが、減少ということで、必ずしも脳に非常に大きな影響があるとはちょっと考えづらいということと、急性ではなくて慢性で投与したときにはこれが引き続き出していないということからしても、脳にすごく大きなダメージがあればそれは続いているはずですので、そういう大きな障害はないということから考えても、毒性としてはそれほど厳しいものではないと判断していいのではないかと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。すっきりしました。

ということで、私も〇〇の御提案に賛成でございます。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

そのほか、今の〇〇の意見を踏まえると、今回の場合は、出ている毒性所見の重篤度、それからそのほかのウサギの試験での無毒性量との兼ね合いを考えると、追加安全係数2ではいかがかということになるかと思えます。これに関しまして、何か意見、コメントのある先生方がおられましたら、挙手なりをお願いいたします。

先生方、よろしいですか。追加係数2ということで同意していただけますかね。

(専門委員首肯)

○ ○○

では、追加安全係数は2ということで進めたいと思います。

ということで、事務局、よろしいですか。

○ ○○

はい。特にありません。

○ ○○

それから、追加の説明は、事務局のほう、よろしいですか。

○ ○○

すみません。いただいたコメントで紹介が漏れていたものがございました。

82ページでございます。各試験における無毒性量等のところ、〇〇から、90日間亜急性毒性試験①のEPAの記載の文章がおかしいですといただいております、82ページのEPAの列でございますが、誤りでしたので、評価書を確認して修正しております。甲状腺ろ胞上皮細胞肥大と書くべきところございました。

ほかはありません。

○ ○○

ありがとうございます。

では、本日の審議を踏まえた形での修正をお願いしたいと思いますけれども、事務局、よろしくをお願いします。

○ ○○

では、カルベンダジム、チオファネートメチル、ベノミルということで、次回以降、本調査会にて、カルベンダジム農薬評価書(案)について御審議いただく予定でございます。チオファネートメチル農薬評価書(案)につきましては、本日御指摘があった事項等を踏まえ、修正させていただきます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いしたいと思いますということで、次の議題に入りたいと思います。

続きまして、農薬(クロフェンテジン)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

それでは、経緯も含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

よろしくお願ひいたします。

お手元に資料2、クロフェンテジン農薬評価書（案）と机上配布資料1の御用意をお願いいたします。まず、資料2に沿って御説明を始めさせていただきます。

クロフェンテジンは殺ダニ剤で、りんご、なし等に使用します。表紙のボックスに記載しておりますが、今回はホップのインポートトレランス設定の要請に係る評価依頼に関して第3版の評価をお願いするものです。

ADIとARfDは設定済みです。今回追加された試験は、ボックスの下のほうに箇条書きしておりますが、こちらについて御確認いただくとともに、食品健康影響評価に影響が及ぶかどうかについて御検討をお願いしておりました。

また、第8回の農薬第一専門調査会で審議された評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行っております。

それでは、おめくりいただきまして、4ページをお願いいたします。審議の経緯です。6行目より第3版関係を記載しております。昨年12月に食品安全委員会で要請事項説明がなされ、本日、農薬第二専門調査会で御審議いただくものになります。

続いて、9ページをお願いいたします。評価対象農薬の概要です。27行目に物理的・化学的性状について今回追記を行っております。

また、次ページ、2行目から開発の経緯ですが、国内の登録状況について、2024年に登録が失効しておりましたので、その旨を6行目に追記しております。

おめくりいただきまして、次のページから安全性に係る試験の概要です。

11行目から土壌中動態試験ですが、今回追加された試験はなく、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の修正を行っております。

(1)の供試土壌に関して、12ページの9行目下にボックスを作成しております。【事務局より】として、供試土壌を報告書に基づいて初版審議時に記載することになった旨を御説明しております。〇〇より、初版審議結果でいいと思います。なお、国際土壤学会法で確認したところ、当てはまるものはありませんといただいております。

(2)の供試土壌についても、15ページの8行目下のボックスで同じ内容を記載しております。〇〇から、同じくそのとおりでよいですとコメントをいただいております。

続いて、15ページの10行目から土壌表面光分解試験です。こちらについては、16ページの10行目下にボックスを作成しております。【事務局より】として、前版では2試験を(3)と(4)に分けて記載されておりましたが、(3)として1つにまとめる案としておりまして、〇〇と〇〇から、よいと思いますといただいております。

続いて、17ページの6行目より水中動態試験です。水中動態について今回追加された試験はなく、記載整備を行っております。〇〇から、コメントはありませんといただいております。

続いて、21ページをお願いいたします。23行目より土壌残留試験です。こちらも追加された試験はなく、記載整備を行っております。

22ページの14行目下にボックスを作成しております。【事務局より】として、供試薬剤について、初版審議時に報告書に基づき記載されることになった旨を御説明しております。〇〇より、そのとおりでよいですといただいております。

環境中動態については以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、クロフェンテジンの評価書を確認していきたいと思いますが、今回、追加された試験が限られていまして、主なところに関しましては、新しい評価書の標準的記載の順序に基づいた修正が多いというところで確認していきたいと思います。

11ページからいきたいと思いますが、このところは専門用語になるので、〇〇のほうで少し補足の説明をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

12ページの土性の話の部分ですね。これは農薬抄録に書かれている数字、要は土壌の粒径に応じて砂とシルトと粘土の3種類に分けて、それぞれの割合で、例えば“sandy loam”とか、“loamy sand”とか、いろいろそういう分類をしていくという方法です。

抄録に書かれているデータを見ますと、実はこれは足し合わせても100%にならず、それもあってどうしたものかというところで、分類のしようがない部分がありました。

そういう意味も含めて、さらに評価書的にはさほど重要でもない情報ではあると思いますので、初版の審議の結果を尊重するという方向でいいと思っています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、特に用語はこれでいくということによろしいですね。

続きましては、16ページの土壌表面光分解試験に関しましては、①、②の試験を1つの項目としてまとめるということにつきましては、先生方から同意ということですので、修正案のとおりに進めたいと思います。

22ページまで進みますけれども、この表現につきましても、初版の審議に基づいて、50%フロアブル剤という記載にするということで、このとおりでいいと言われておりますので、この記載で進めたいと思います。

ほかに追加コメントは。よろしいですね。

では、引き続き、事務局、説明をお願いします。

〇 〇〇

22ページをお願いいたします。16行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験です。こちらでは、植物代謝と作物残留で追加された試験が1つずつございます。

まず、植物代謝については、(1)①のレタスになります。〇〇から、19行目と20行目、

次ページの1行目に一部記載の修正をいただいております。こちらでいただきました「茎葉部」を「葉部」に修正する点については、表11の表タイトルにも同様の記載がありましたので、事務局のほうで修正させていただいております。〇〇からは、コメントはありませんといただいております。結果については、表11のとおりで、代謝物は検出されませんでした。

植物代謝では、前版からの修正を行っている点がありまして、25ページをお願いいたします。23行目からの⑤ももの試験になります。

26ページの18行目下にボックスを作成しております。【事務局より】として、二重下線部、4行目の処理62日後の値について、処理直後の値が記載されていたことから、修正しまして、〇〇、〇〇、〇〇から、問題ありませんといただきました。こちらについてですが、改めて確認したところ、%TARではなく、%TRRの値で修正してしまっておりましたので、申し訳ございませんが、再度点線部として修正を行っております。

また、〇〇から、下線部、これは5行目の抽出残渣の値ですが、こちらを修正いただきまして、〇〇からは、8行目に誤記の修正をいただいております。

続いて、28ページをお願いいたします。18行目から作物残留試験です。こちらは追加されたホップの試験の結果に基づき、本文を修正したほか、29ページの1行目下のボックスに記載のとおり、ばく露量に関してはリスク管理機関に報告を求めることになったことから、使用方法の範囲内かどうかに関わらず、最大の残留値を記載する形に修正しております。〇〇と〇〇より、問題ありませんといただいております。

作物残留試験については、別紙4についても御確認いただいていた点がございました。別紙4の75ページをお願いいたします。75ページの表のほうに今回追加された試験の結果をまとめております。下のほうにボックスを作成しております。3点御確認をお願いしております。①では、使用量について、報告書の値を換算して記載しました。②では、二重下線部、こちらは2016年の合量の平均値の一部の値ですが、報告書と抄録で算出方法が異なっておりましたが、クロフェンテジンの平均値と同じ算出方法である抄録の値を記載する案としました。③では、波線部、こちらは2018年の合量の最高値の一部の値ですが、報告書では、試料ごとに算出した合量値、抄録では、複数試料の残留値のうちクロフェンテジンと代謝物Kそれぞれの最高値の合量値が記載されていますが、試料ごとに合計している報告書の値を記載する案としましたとしておりまして、〇〇と〇〇より、いずれも事務局案に同意いたしますといただいております。

植物、家畜等における代謝及び残留試験については以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻りまして、22ページ、植物、家畜等における代謝及び残留試験の項目で少し修文をいただいておりますということで、修文のとおりに進めたいと思います。

それから、26ページの4行目から5行目にかけての数値の修正ですけれども、この修正

に関しまして、〇〇、確認していただいて、問題ないかどうかをお願いします。

〇 〇〇

確認して数値を修正しましたので、事務局がそれでさらに確認して間違いなければ、こちらとしては問題ございません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいですかね。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

では、この修正どおりに進めたいと思います。

26ページのところに関しましても、〇〇が再修正したということで、先ほどのコメントに含まれているという理解でよろしいですね。分かりました。

続きましては、今回一部追加された試験ということで、作物残留試験の記載がありますが、29ページの【事務局より】で最大値の残留値を記載しましたということに関しまして、75ページの表のところ【事務局より】ということで3点あります。〇〇、〇〇、いずれも同意ということですが、〇〇もよろしいですかね。

〇 〇〇

御提案のとおりで大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、修正案のとおり進めたいと思います。

引き続き、事務局、説明をお願いします。

〇 〇〇

それでは、32ページをお願いいたします。1行目から動物体内動態試験になります。こちらについて、今回追加された試験はありません。〇〇より、コメントはない旨をいただいております。

こちらについては、前版からの修正を行っている点がありまして、40ページをお願いいたします。(6)のヒヒになります。こちらについては、41ページの一番上にボックスを作成しておりまして、表31、こちらは40ページの一番下に記載しているものですが、二重下線部、右上の投与量の「4回/日」について、こちらは非標識体だけに該当するため、誤解のないよう注釈に移動しておりまして、〇〇と〇〇より、問題ない旨をいただいております。

また、〇〇からは、こちらのヒヒと(1)のラットで認められた代謝物Fについてコメントをいただいております。机上配布資料1にまとめております。今回こちらの剤が重版

になりまして、新たに試験の提出がない分野の内容に対していただいたコメントについては、机上配布資料1のほうにまとめさせていただいております。食品健康影響評価に影響しない内容でしたら、申し送り事項とさせていただければと考えております。

〇〇からいただいたコメントは、表の1行目に記載しておりまして、メチルチオ代謝物Fはチオール代謝物ではなく、代謝物の分析時のメチル化によって生成した誘導体である可能性もありますが、誘導体化前の質量分析等による確認・同定はされていますか。メチル化の条件等も含め御教示くださいといただいております。

いただいたコメントに関して、下のほうにボックスを作成しております。【事務局より】として、裏面にかけて抄録と報告書から確認できる範囲で、分析法やメチル化に関してまとめており、また、報告書での考察や海外評価書の記載についても記載しております。こちらを御確認いただきまして、申し送り事項のままとするかどうか、御確認いただければと存じます。

動物体内動態については以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻りまして、動物体内動態試験のところですが、今説明がありました40ページの表31の「1日4回」という記載は、注射で非標識のクロフェンテジンのみに適用するという書き方で修正をしているということになると思います。

あと、〇〇から出ておりましたコメントが机上配布資料1のところで、申し送り事項という形での提案となっています。そのコメントに対しての事務局からの補足情報の提供がありますが、これも含めて、〇〇から補足の説明をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。御説明ありがとうございました。

結論から申しますと、申し送り事項とする必要はないというふうに考えております。また、評価にも影響は与えていないという内容です。

確認した根拠についてですが、ここに出てくるメチルチオ代謝物Fというメチルチオ化体の前駆体はSH、チオールになります。一般論ですが、したがって、チオールが検出されているかいないかという点について、メチル化後に分析したのであれば、既にSHはS-メチル化されてしまいますので、代謝物であるかどうかについての確認・同定というのは非常に難しくなるのではないかというところから、こういった質問をさせていただきました。

代謝物としてS-メチル体が生成されることは一般的に考えられておりますので、そういった意味で、こういったものが代謝物として生成するもの、つまりS-メチル体、Fですが、生成することについてはリーズナブルですので、特に申し送り事項とする必要はないということにさせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、今のところの〇〇のコメントを踏まえまして、申し送り事項とはしないということで進めたいと思います。

では、引き続き、事務局、お願いします。

〇 〇〇

では、評価書案にお戻りいただきまして、42ページをお願いいたします。こちらのページから毒性試験に入りまして、41ページの6行目下にボックスを作成しております。急性毒性試験等から神経毒性試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、代謝物の試験については、Ⅲ.として別にまとめました。

ADIの設定根拠であるイヌの1年間慢性毒性試験において、雌の最小毒性量で肝比重量増加が認められていますが、コレステロール増加などを伴うことから、適応性変化とは判断できないと考え、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行いませんでしたとしておりまして、先生方より、コメント等はありませんといただいております。

続いて、50ページをお願いいたします。4行目より生殖発生毒性試験です。こちらについても新たに追加された試験はなく、先生方から、コメントはありませんといただいております。

おめくりいただきまして、51ページ、22行目から遺伝毒性試験になります。こちらについても、今回新たに追加された試験成績はありません。〇〇より、コメント等はありませんといただいております。

52ページの表52について、〇〇より一部修正をいただいております。該当部分は、遺伝子突然変異試験のマウスリンパ腫細胞の記載となります。

〇〇からは、試験結果についてもコメントをいただいております。こちらは机上配布資料1にまとめております。いただいたコメントは、机上配布資料1の表の2行目になります。染色体異常試験の結果について、以下は単なる試験結果に対するコメントで、評価書の修正を求めるものではありませんとして、チャイニーズハムスター肺由来繊維芽細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験で弱陽性とされていますが、陽性知見は-S9の48時処理で認められたもので、現在では生物学的意義はないものと解されます。すなわち、現在では48時間に及ぶ長時間処理は実施不要で、かつ試験上限濃度を超える濃度での陽性反応だからです。また、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験での陰性知見は、最高処理濃度が水系での溶解限度濃度に基づいたものでその妥当性に問題があるため、この陰性評価には制約がありますといただいております。こちらについても、申し送り事項でよいか、御確認いただければと存じます。

では、評価書案のほうにお戻りいただきまして、53ページをお願いいたします。4行目から経皮投与、吸入ばく露等試験ですが、こちらとその後続くその他の試験について、追加試験はなく、特段コメントもいただいております。

続いて、57ページをお願いいたします。代謝／分解物の試験の概要になります。こちらは追加試験はありませんが、3行目の代謝／分解物Jに関して、前版の誤記と思われる部分がありましたので、修正しまして、先生方から、問題ありませんといただいております。

毒性試験については以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、毒性試験のところを確認していきたいと思います。

41ページの【事務局より】でイヌの1年間慢性毒性試験に関して、雌の最小毒性量で肝臓の比重量増加が認められていますが、コレステロール増加等を伴うことから、肝肥大ガイドランスに沿った見直しは行いませんでしたということに対しては、いずれの先生方も了承ということで、コメントはないということです。

それから、生殖発生毒性試験も特にコメントはないということで、あと、遺伝毒性試験のところ52ページの表52で○○から修正をいただいております。

それから、○○からコメントとして、机上配布資料1のところ申し送り事項という形でまとめられているのですが、この対応も含めて、○○から補足説明をお願いいたします。

○ ○○

○○です。

表52の下から3つ目のラインの修正です。これは「TK」から「TK⁺」というふうに修正いただいているので、このとおり修正された状況がいかと思います。

机上配布資料1でまとめていただいた私のコメントですけれども、申し送り事項というほどのものではなく、特段対応をする必要はないのですけれども、弱陽性というふうに書かれていて、うんと思う方もいらっしゃるかもしれませんが、実際にはこの陽性反応というのは生物学的意義がないと解されますので、現在の書き方ですと、陰性と書いて、ただし書きで、これこれ弱い陽性反応が認められたけれども、生物学的意義はないと判断されたとか、そういう形になるかと思います。

あと、陰性の試験がCHO細胞であるのですけれども、4 µg/mLという非常に低い濃度で陰性ということで、現実的にはその試験系における水系での溶解限度に基づいているというやり方での最高濃度の選定理由なのですけれども、これは現状では適切ではないと判断されます。要するに、処理濃度が低いということから、この陰性知見というのは、陰性として評価するには問題があるだろうというふうに考えますが、改めてそれについてどうのこうのということを記載するほどのものではないので、この部分に関しましては、申し送り事項とする必要はないというふうに思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今説明をいただいたところで、議事録での記録として残るという形で、申

し送り事項とはしないという形にしたいと思います。

あとは特に、57ページのところで事務局のほうから、植物由来である旨の追記というところに関しましても、特に先生方から問題ないと了承をいただいているということで、このままいきたいと思います。

ということで、一応、58ページまで終了ということで、引き続き、事務局、お願いいたします。

○ ○○

○○、すみません、○○ですけれども、いいですか。

○ ○○

どうぞ、お願いします。

○ ○○

今気がついたのですけれども、48ページの表47、文章中にもあるのですが、診断名のところが「ろ胞細胞腺癌」となっているのですけれども、先ほどのチオファネートメチルを見ていたときには「ろ胞細胞癌」になっていて、「腺」がないのですね。私もチオファネートメチルで書かれていた「ろ胞細胞癌」でいいと思っていたので、ここの「腺」は要らないかと思います。

○ ○○

表47の所見の4番目のところのカラムの表現ということですね。

○ ○○

はい。「腺」が要らなくて、「ろ胞細胞癌」でいいと思います。英語でも“adenocarcinoma”ではなく“carcinoma”ですので。

文中も6行目、「腺」が入っていますが、要らないかと思いました。

○ ○○

では、ここは「腺」を取るということにしますか。

○ ○○

はい。

○ ○○

誤記という扱いで修正します。

○ ○○

一般に「ろ胞細胞癌」と記述しますので、「腺」は抜いても構わないと思います。英語で言えば“follicular carcinoma”ですね。可能ならば。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

すみません。細かいことで申し訳ないです。

○ ○○

あとはよろしいですか。各先生のほうから各パートのところではないですね。
では、事務局、進めてください。

○ ○○

59ページをお願いいたします。食品健康影響評価です。

3行目から4行目と、9行目から14行目にかけて、新たに提出された試験等に基づき、修正を行っております。新たに提出された植物代謝試験では、主要代謝物の追加はありませんでしたので、ばく露評価対象物質は、60ページの1、2行目に記載しているとおり、前版と同様、クロフェンテジンのみとする案としております。この点について、○○から同意しますといただいております。

ADIとARfDについても、前版から変更はございません。

60ページの17行目から、ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとするとしております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

59ページの食品健康影響評価の項目ですが、一部修正をしておりますが、特にここに関しまして追加のコメント等、各先生方、今の説明でよろしいですか。

ADIは変更なしで、ARfDについては設定の必要がないと判断したということで、前回と変わっていないということですがけれども、よろしいですね。

では、この修正案のとおり進めたいと思います。

あと、事務局、よろしいですか。追加はなし。

では、クロフェンテジンについては、ここまでということにしたいと思います。

では、本日の審議を踏まえて、クロフェンテジンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量1.70 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した、0.017 mg/kg体重/日、また、以前の結論と同じく、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がある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）

○ ○○

では、いずれの先生方も了承していただいたということで、進めたいと思います。

事務局より、今後の進め方について説明をお願いします。

○ ○○

本日の審議結果を踏まえまして、評価書を修正しまして、その後、評価書案を食品安全委員会に報告する予定でございます。

○ ○○

では、そのようをお願いいたします。

それでは、次の議題に進む前に少し休憩を10分程度入れたいと思います。3時55分再開にしたいと思いますので、よろしくをお願いします。

では、休憩に入ります。

(休 憩)

○ ○○

それでは、時間となりましたので、議事を再開したいと思います。

次の議題に行く前に、先ほどのチオファネートメチルの評価書の食品健康影響評価のところの記載について、事務局より追加のコメントがあるようですので、そちらの説明をお願いいたします。

○ ○○

資料1の食品健康影響評価について2点御確認させていただきたいと思います。

76ページをお願いいたします。1点目、76ページの7行目です。毒性の記載について、今回、着地時開脚幅減少を毒性所見としていることから、神経毒性というところは削除させていただきたいと思います。それに関連して、神経毒性に関する考察の記載、何か書くことがありましたら、10行目以降に書くというところなのですが、そういったもの、何か考察事項があるかどうかの御確認をお願いいたします。

また、2点目でございます。ARfDの設定に関する文言です。今回の審議を踏まえて、こういった文章でよいかという点を読み上げさせていただきますので、御確認をお願いいたします。読み上げます。

チオファネートメチルの単回経口投与等に生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の40 mg/kg体重/日であった。一方、ラットを用いた急性神経毒性試験における最小毒性量は50 mg/kg体重であり、同投与量で認められた毒性所見の重篤度を考慮し、食品安全委員会農薬第二専門調査会は、ラットを用いた急性神経毒性試験における最小毒性量50 mg/kg体重を根拠に、追加の安全係数2を用いることが妥当であると判断し、安全係数200で除した0.25 mg/kg体重を急性参照用量 (ARfD) と設定したといった内容でよいかという御確認をお願いいたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

チオファネートメチルの食品健康影響評価の記載のところですけれども、76ページの7行目の急性神経毒性は認められなかったという文言は削除したということを踏まえて、このところの神経毒性を削除してはいかがかというのが事務局の問い合わせ。それで、なおかつ削除して追記のところの着地時の開脚幅減少等の所見で、先ほど○○から補足説明があったような文言を追記するかどうかというところの提案だと思うのですが、まずはその点につきまして、○○、何かコメントがありましたら、お願いいたします。

○ ○○

○○です。

削除のほうはもちろんそれでよろしいかと思うのですけれども、考察は、ARfDの設定根拠のところでもそのように説明されるのであれば、必ずしも書かなくてもいいのかなと思うのですけれども、何か書くとすれば、先ほどの縮小というところを、少し軽度な毒性所見として認められたというような感じで記載してもいいのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の○○のコメントにつきまして、○○、いかがですか。

○ ○○

どこかにやはり着地時開脚幅の減少というのを記載しておく必要があるのと、毒性学的意義ではそれほど重篤性はない点、この所見は筋力低下を示唆するような所見ではないと。それから、急性神経毒性試験においては変化が認められていないということ。それは脳に異常なんかがないというのを含めて、その辺のことがどこにも書いていないので、どこかに書いておく必要があるかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

今の○○のコメントに対しまして、何かほかの先生方、コメントありますでしょうか。

○○、いかがですか。

○ ○○

賛同いたします。

以上です。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

今、○○が言われたことを全部盛り込むとなると、結構長い文章になるのかなとちょっと心配はしたのですけれども、それだけです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どうでしょう。どこまでを記載するのがいいかというのを、もし意見がありましたら、お願いいたします。

○ ○○

○○です。

○○、長い経験から御判断されての御意見かと思しますので、簡潔にそれを記入された

らいいのではないかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今、私も聞いていてすごく長くて、そこまで書くのかというところがちょっとあるのですけれども、もう少し何かありますか。

○ ○○

亜急性毒性は書かなくていいと思いますので、それ以外は端的にまとめて書いていただきたい。

○ ○○

事務局、分かりましたか。案をつくっていただければいいかなと思います。

それと、もう一点が、ARfDの設定の記載内容につきまして、細かい文言は置いておいて、基本的な考え方としては、最小毒性量がイヌの1年の40 mgということと、それから、先ほどの神経毒性の所見の重篤度を考慮した上で追加の安全係数を2としたということで、それに基づいてARfDを設定したという記載内容だと思うのですが、基本的なところに関しましてはそれでいいかと思うのですが、コメント等ある先生がいらっしゃいましたら、お願いいたします。

よろしいですね。

では、今の案に基づいた形での修正をお願いいたします。

○ ○○

では、チオファネートメチルにつきましては、その方向で評価書案を修正させていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続いて、次のその他の項目で、農薬のグルホシネート評価書案における記載の修正についてです。

事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

資料4をお願いいたします。グルホシネートの第一部農薬評価書でございます。前回の審議では、ADI及びARfD、ばく露評価対象物質を設定いただきまして、食品安全委員会に記載を整備の上、報告することとされているものでございます。記載整備の中で確認させていただきたいことが3点ありまして、メールで御連絡させていただき、いただいた先生方のコメントにつきまして、○○に御相談させていただいて、修正したものが今回の資料4でございます。修正した箇所について御説明いたします。

まず、1-79ページでございます。代謝物Zを用いたラット中の動物体内動態試験の代謝の記載でございます。

17行目、「本試験において」というところと「可能性が」というところが追記箇所ございまして、代謝物Zについても原体の体内動態試験と同様の修正をするということで、担当の先生方から、いただいているところでございます。

80ページの注釈についても同様に「可能性が」と追記しております。

続いて、代謝物の遺伝毒性試験について、1-91ページからでございます。表103につきまして、ヒトリリンパ球細胞のところをヒト末梢血リンパ球に修正しています。こちらも原体の遺伝毒性試験で前回御審議いただいた際に出た修正を、代謝物の試験のほうでも同様に修正をしているものでございます。

また、1-91ページの本文について修正をしている箇所がありますが、今回の確認送付で、〇〇より、この表と本文を合うようにということで修正をいただいているものでございます。*in vitro*ではこういう試験が実施されていて、*in vivo*ではこういう試験が実施されているというものでございまして、いただいた修正を事務局のほうでも表と付き合わせて確認させていただいて、*in vivo*のところは少し追加の修正もさせていただいているところでございます。

続いて、食品健康影響評価でございます。1-94ページの29行目からラットを用いた動物体内動態試験の結果でございまして、「経口投与されたグルホシネートの吸収率は雄で6.9%~30.7%、雌で7.8%~27.5%と算出され」という記載で、前回の調査会の審議でこの記載を了承いただいたところでございます。この吸収率の高いほうの数字はラット③の試験、今回追加された試験で、低いほうの数字はラット①の試験でございます。③と①で吸収率の計算方法が異なっていたので、前回の審議ではこの6.9と7.8%というのを事務局で計算させていただいて、こういうふうに書いていたところですが、ただ、ラット①のもともとの記載、これは1-30ページにあります、こちらのほうに6.9%と7.8%という数字がなく、この数字がどういった計算から成るものかということが示せていなかったことから、担当の先生に御相談させていただいて、6.9%と7.8%を算出する計算について追記をするのがよいと、いずれの先生方からもいただいたというところでございます。

以上、グルホシネートにつきまして、調査会後に修正した箇所の御説明でございました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

グルホシネートの評価書の記載の修正が3点ありました。これは各先生方の確認をいただいたところの修正でありますので、今、3点の修正の説明がありましたが、これにつきまして追加のコメント等がありましたら、先生方から出していただきたいと思いますけれども、よろしいですね。

では、ただいまの事務局の説明の修正案のとおりに進めたいと思います。

○ ○○

では、グルホシネートにつきましては、本日の資料の方向で修正いたしまして、その後、

評価書案を食品安全委員会に報告する予定でございます。

○ ○○

それでは、そのようお願いいたします。

続いては、ばく露量算出結果の報告についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

続いて、参考資料2という1枚紙を御覧ください。本件につきましては、イミシアホスの評価結果、本調査会で御審議いただいたイミシアロスについて、ばく露量について、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとされていることから、当時は厚生労働省でございましたが、消費者庁にばく露量算出結果の報告を求めたものでございます。今般、消費者庁からばく露量算出結果の報告がありましたので、御説明いたします。

参考資料2の上の表では、各集団における推定摂取量のADIに対する比率、下の表では推定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。

上の表につきまして、対ADI比は幼児の60.0%などとなっているところです。また、下の表、対ARfD比は90%以下となっているとの報告が来ております。もし問題等がございましたら、消費者庁に対しまして意見を連絡いたします。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

今、事務局から説明がありましたけれども、何か御意見、御質問ございますでしょうか。

では、ないようですので、次に進みたいと思いますが、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

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3月3日月曜日、午前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。

では、ないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上