

# 食品安全委員会農薬第二専門調査会

## 第38回会合議事録

1. 日時 令和7年3月3日（月） 9:59～12:23

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スピロジクロフェン）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、金田専門委員、佐藤専門委員、藤本専門委員、安彦専門委員、山折専門委員

(専門参考人)

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、森川技術参与、柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1 カルベンダジム農薬評価書（案）（非公表）

資料2 スピロジクロフェン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（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 カルベンダジム参考資料（非公表）

## 6. 議事内容

○ ○○

それでは、ただいまから第38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8名、専門参考人3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スピロジクロフェン）の食品健康影響評価についてです。

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

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、資料1としてカルベンダジム農薬評価書（案）、資料2としてスピロジクロフェン農薬評価書（案）、資料3として論点整理ペーパー、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、それから、机上配布資料が2点ございまして、まずカルベンダジムにつきまして○○より情報提供いただいた文献、2つ目、スピロジクロフェンの評価書案についていただいた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、よろしくお願ひいたします。

○ ○○

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。

(専門委員首肯)

○ ○○

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。

○ ○○

よろしく申し上げます。

この3剤についてはいずれも殺菌剤で、チオファネートメチルはみかん、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おります。今回、チオファネートメチルとベノミルについては適用拡大申請がされております。

それでは、まず、前回も同様でしたが、参考資料1のほうの御説明からさせていただきます。

カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの評価の進め方というもので、見ていただいているもので、表のほうにそれぞれの構造式や分子量、土壌中や植物中の代謝物の関係性を書いております。

これまでにこの調査会ではチオファネートメチルとベノミルについて御審議いただいております。今回はカルベンダジムの評価ということになります。

それでは、この関係性を見ておいていただいて、次に資料1のカルベンダジムの農薬評価書について御説明させていただきます。

表紙でございますが、カルベンダジムについては、チオファネートメチル及びベノミルの主要代謝物、各評価書では代謝物MBCとこれまで記載いただいております。海外でカルベンダジムとしても評価、農薬登録されております。第10回農薬第一専門調査会で改正された「農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方」に基づき、海外の評価機関（JMPR、APVMA、EFSA、EPA及びHealth Canada）の作成した評価書等から、評価に用いられた試験結果及びADI等の設定に係る評価結果を基に評価書案を整理しております。

今回は毒性パートについて御確認をお願いいたします。植物、家畜等における代謝及び残留試験及び動物体内動態試験については、次回以降の専門調査会に御審議いただくよう、現在作成中でございます。

また、農薬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カルベンダジムの復帰突然変異試験、ベノミルの申請資料として提出されたカルベンダジムの「アンドロゲンレセプター及びエストロゲンレセプターを用いたレポータージーンアッセイ」も記載しております。

それでは、評価の経緯でございますが、2ページでございまして、カルベンダジムについては今回第38回農薬第二専門調査会で初めて御審議いただくという形になります。

では、5ページ、評価対象農薬の概要でございます。

用途は殺菌剤でございまして、構造式等は記載のとおりでございます。

物理的・化学的性状につきましては各評価機関の評価書に記載がありましたが、ここでの記載はJMPRとEFSAの記載を基に記載しております。

作用機序・海外登録状況等につきまして、カルベンダジムはベンゾイミダゾール系殺菌剤であり、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、有糸分裂を阻害して殺菌作用を示すと考えられるものでございます。日本では1973年に農薬登録されていましたが、1999年に登録が失効しております。海外では豪州、米国、カナダ等で登録されております。この登録については、脚注を書いておりますが、米国及びカナダでは非食用用途の登録のみ確認ができました。EUでは過去に登録されていたが、現在は登録されておられません。

7ページから安全性に係る試験の概要でございます。植物、家畜、また、動物についての代謝、動態につきましては、【事務局より】ボックス内にこういったものを書き出すということを記載しておりまして、今のところコメントはありませんという形です。

あと、9行目の下のボックスの最初のところですが、評価書評価に関する考え方の規定2(5)に基づき、土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験、作物残留試験等については記載を省略しております。

ここまでをお願いいたします。

○ ○○

では、一旦ここで切って、ここまでのところに関しまして、特に各先生方から何かありましたら。よろしいですね。

では、引き続き毒性のほうに入ってください。

○ ○○

8ページから毒性試験をまとめております。

まず急性毒性試験でございまして、その上に【事務局より】を作成しております。ここでは、海外評価機関が作成した評価書等から、評価に用いられた試験結果のうち、原体の経口投与の急性毒性試験について表にまとめております。

JRMR①について、ラットの試験が幾つかありますが、LD<sub>50</sub>はいずれも10,000 mg/kg体重を超える結果であったことから、最も新しくEFSA及びEPAと同試験と考えられる、1975年の試験のみを記載しています。それ以外については、ほかの評価書で確認できたラット、マウス、ウサギ、イヌ、モルモットの試験を書いております。いずれもLD<sub>50</sub>は高い値となっているという状況でございます。

9ページから10ページにかけて、ボックスは9ページでございますが、各種毒性試験及び無毒性量でございます。ここでは、原体を用いた亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験、生殖発生毒性試験等について、動物種ごとに試験名、系統・性別・匹数、投与方法・投与量並びに海外の評価機関それぞれの無毒性量等及び最小毒性量で認められた毒性所見を表にまとめております。

ADI、ARfD等の根拠とされた無毒性量等については、表の中に四角囲みで書いているADI等の記号を記載しております。

また、海外の評価機関におけるADI及びARfDの設定に係る評価結果について、表の最後に整理しております。

JMPRの評価については、1995年にADI、2005年にARfDが評価されましたが、2023年の評価において、十分な毒性情報が提出されなかったとしてADI及びARfDが削除されました。ここでは何の試験が不足しているかの記載はありませんでしたが、あった記載としましては、カルベンダジムはチオファネートメチルの主要な血漿中代謝物であるが、チオファネートメチルと比べて“significantly more toxic”であるとの記載がありました。一方、そのほかの評価機関では、ADI及びARfDが設定されていることから、これらの評価結果からADI等の設定が可能かについて御検討をお願いいたします。

カルベンダジムの毒性試験については、それぞれの評価機関で同種の試験が複数ある場合は、用量設定試験、参考資料とされた試験、製剤を用いた試験等については記載を省略しております。

〇〇より、表中の四角囲みADI、ARfDの記載が不足しているようです。ラット発生毒性試験①及びウサギ発生毒性試験の欄に追記しましたということで修正いただいております。

〇〇より、発生毒性試験①のところの「aRfD」について「ARfD」ではないかと記載のことについて御意見をいただいているところなのですけれども、ここについては、EPAではADIはcRfD、ARfDはaRfDと海外の評価書の記載がそういうふうになっていたということから、各評価機関の記載に合わせていますというところ です。

〇〇より、JMPR④では古い試験を再試する新しいデータがないことから再評価できないとしているようです。古い試験が中心ではありますが、重篤な毒性を示唆するような所見もないことから、これまでのデータからADI等の設定は可能なのではないかと考えますといただいております。

10ページ、①ラットの試験でございます。ここでは亜急性毒性試験から順番に書いておまして、93日間亜急性毒性試験につきまして〇〇よりコメントをいただいております。文

章の読み取りのようなこととなりますが、JMPRでは、“on the basis of reduced body weight at 10,000 ppm”が根拠となっており、APVMAでは精巣への影響も併せて判断したと記されています。

【事務局より】ですが、御指摘いただいたJMPRのほか、APVMAではこういう記載がありました。あと、Health Canadaについてもこういう記載ですということをボックス内に書いております。

表中の修正いただいているところについて、ここは修正しているというところでは。

11ページにつきまして、今度は15週間亜急性毒性試験、EPAで評価しているものです。

〇〇よりコメントをいただいております。「定性使用」では意味不明なので、定性的評価といった感じでしょうか。ただ、定性的評価であれば、数字は書かないほうがよいのかもという御意見でございます。

【事務局より】で、海外評価書の記載は“qualitative use only”とされている試験について、いずれも無毒性量の記載を削除しました。なお、EPAではげっ歯類を用いた亜急性毒性試験でこの定性的評価のみの試験のほかに受け入れられた試験はないというところでは。同じ種の慢性毒性試験によってデータ要求は満たされるとEPAには書いてありましたというところを書いております。数字を消して、定性的評価のみという括弧の記載になっているということです。

12ページ以降、慢性毒性試験でございます。13ページ、拡張1世代繁殖試験のところにはボックスがありまして、〇〇より、試験名を「拡張1世代生殖毒性試験」と修正してはどうかというコメントをいただいております。このEOGRTSが拡張1世代繁殖試験でございます。原語にToxicityが含まれているのと、繁殖能だけでなく児動物への影響も見ているので「生殖毒性」がよいようにも思います。食品安全委員会の用語集でも、“reproductive toxicity study”の訳語は「生殖毒性試験」となっておりますといただきました。

【事務局より】でございますが、“Two-Generation Reproduction Toxicity”は「2世代繁殖試験」とされていることと、過去の別の評価書で“Extended One-Generation Reproductive Toxicity Study”が「拡張1世代繁殖試験」とされていたことから、そちらに合わせている事務局案ということでございます。

また、表の中、〇〇から、EPAの親動物、児動物をまとめて毒性所見を書いているところ、甲状腺ホルモン濃度の変化というのが所見名なのですけれども、親動物では増加、児動物では増減両方ありという修文をいただいております。EPAではこの試験がcRfD、aRfDの根拠となっております。

以降、14ページから繁殖に関する試験を記載してございまして、表の中に〇〇から修文いただいているところがあります。こちらは15ページにボックス作成してございまして、繁殖／発生毒性検討試験について、まず、無毒性のところではハイフンを書いているところのハイフンの意味を明記する必要があるのでは。ほかも同様といただきました。そこについては表

の注釈を記載しています。17ページの2行目のところ、ハイフンは無毒性量が設定できなかったという注釈にしております。一番低い用量で毒性が出ているという意味でございます。

15ページに戻っていただきまして、APVMAの評価結果について、精巣精子数減少は最小毒性量での所見ではないのではと修正いただいております、事務局でも確認しまして、精巣の精子数減少は最小ではなくて200以上の所見であることを確認しました。

次に、胎児、児動物に関する記載はというコメントでございまして、【事務局より】ですが、胎児について、最小毒性量で認められた異常な増加を追記しました。いずれの評価機関もこの【事務局より】内に書いているような記載がありましたというところで、14ページでございまして、一番下のところのボックスで、今まで母動物についての毒性所見だけ書いていたところですが、胎児／児動物というところで異常増加を記載しております。

続いて、15ページの下のところ発生毒性試験①、②と幾つかありますが、発生毒性試験の胎児で認められた影響が各国のADI、ARfDの根拠になっているというところがございます。胎児で試験によって海外評価書の記載に合わせてそれぞれ書いておりますが、水頭症などが認められたということでございます。

17ページに行きまして、精巣への影響に対する検討試験がございます。ここについて〇〇よりコメントをいただいております。この試験の系統・性別・匹数のところ、匹数に太下線を引いておりますが、雄20匹以降の括弧について修正する案をいただいたのですけれども、単回投与なのでこのままでも分かるとは思いますが、誤解を避けるための修正案ですといただきました。

そこについては、これまでの評価書での記載で、投与後何日という記載と投与2日後という「後」の位置で記載を分けているというところもありまして、ここでは投与2日後とするのが適切かなという事務局案で考えていたところがございます。

もう一つが二重下線部、精上皮細胞脱落、精巣輸出管閉塞、未成熟生殖細胞脱落という事務局案で書いていた毒性所見名について、用語を確認くださいといただきまして、ボックス内に各海外評価書でどういうふうに記載されていたか原文を書いておりますので、御確認をお願いいたします。

精巣への影響に対する検討試験のところにもARfDのマークをつけている国がありまして、ただ、無毒性量としている国と一番低い用量でも毒性が出たとしている国が両方パターンあるというところがございます。

18ページからマウスでございまして、こちらは〇〇からコメントをいただいております、表の中の修正もいただいております。

19ページにボックスがありまして、まず80週間発がん性試験のHealth Canadaの記載について、「試験法に不備があるが評価可能」等でしょうかという修正の提案をいただきました。また、22か月間発がん性試験のHealth Canadaについて「評価不可」とのみ記載したらどうでしょうかというコメントです。

【事務局より】の下は、Health Canadaでは80週間発がん性試験でこういう記載がありましたというところ、22か月間発がん性試験は“Unacceptable”というようなこういう原文の記載がありましたというところを書いております。

22か月間発がん性試験については評価不可であることとその理由を記載する案としてはどうかと事務局案を修正しています。本試験の病理組織学的検査不十分については、DARのほうで肝臓、肺及び所見の認めた臓器／組織でのみ実施されたと記載があったというところでは、

18ページは、評価不可とされているほうについては、括弧で病理組織学的検査不十分等にした上で、所見は書いていないというところ。80週間発がん性試験は、試験法に不備があるが評価可能という記載になっております。

続いて、③のイヌの試験が19ページから続いておりまして、こちらは21ページに2年間慢性毒性試験①と②がございまして、①の試験、ADIというマークがついている国がJMPRとAPVMAでございまして、無毒性量は2.5という値になっています。ただ、この試験は投与方法の列に純度53%と記載してございまして、そういった製剤を用いた試験であるというところをございまして、

また、②の試験のほうでは、Health Canadaでは②をADIの設定根拠にしているというところをございまして、こちらにもJMPRでは病理組織学的検査不足とかというような情報も書いてあったところでは、

続いて、ウサギの発生毒性試験につきましては、ラットと同様に胎児で着床数減少や吸収胚増加といった所見が出ているところで、ラットと同じ無毒性量10がARfDの根拠になっていたところでは、国によってはADIの根拠としているところもございまして、

ニワトリについては遅発性神経毒性試験を表にまとめております。

23ページ、〇〇より、急性遅発性神経毒性試験の投与量のところにmg/kgで合っていますか。ppmではないでしょうかといただきまして、事務局で改めて確認しましたが、いずれの海外評価機関もmg/kg体重/日という記載だったというところでは、DARの394ページの記載からコーン油に懸濁して強制経口投与した試験と確認してございまして、

23ページの3行目から下については、各評価機関のADIについて何を根拠にどういう値になっているかということに記載してございまして、

23ページの18行目からは、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に基づくARfDについて、各国がどういうふうに書いているかというところを記載してございまして、その内容につきましては、24ページの参考と書いている表と一致するものでございまして、各国は様々な値をつけているというところをございまして、25ページのほうに【事務局より】を作成してございまして、各国の評価の結果、ADI、ARfDはこういうふうになるというところをございまして、どちらを採用するかといったところの整理のために事務局で考えたところ、ADI 3点、ARfD 3点ずつ書いてございまして、

まず、①EFSAの評価では、JMPR及びAPVMAと同様にイヌでの毒性が最も鋭敏に認め

られる。EFSAでのイヌを用いた2年間慢性毒性試験①の無毒性量は2.6 mg/kg体重/日と記載されておりましたという状況ですが、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日に追加の安全係数5を用いた値がより低くなることから、EFSAではそちらを根拠にADIが設定されております。また、ADI0.02 mg/kg体重/日とラット精子細胞を用いた*in vivo*小核試験の無影響量50 mg/kg体重とのマージンについてEFSAでは言及しており、2,500倍のマージンは不確実性をカバーするのに十分であるとされています。追加の安全係数について根拠の詳細な記載はありませんでした。

②EPAの評価では、イヌを用いた2年間慢性毒性試験①は製剤を用いた古い試験であり、試験設計に欠陥があるとされた記載がありました。イヌを用いた1年間慢性毒性試験は、慢性毒性試験として受入れ可能とされています。なお、拡張1世代繁殖試験が提出される以前の2014年のEPAの評価書ではイヌを用いた2年間慢性毒性試験①の無毒性量2.5 mg/kg体重/日を根拠にcPADが設定されておりました。古いほうのEPAの評価書についても海外評価書CDには入れております。なお、EPAにおいて、イヌを用いた2年間慢性毒性試験②、こちらは原体を用いた試験でございますが、これを評価に用いたかどうかの記載はなくて確認はできませんでした。

③Health Canadaの評価では、イヌを用いた2年間慢性毒性試験①について、製剤を用いた試験であることから参考資料とされており、イヌを用いた2年間慢性毒性試験②の無毒性量9 mg/kg体重/日を根拠にADIが設定されておりました。

御検討くださいとしまして、〇〇より、イヌを用いた2年間慢性毒性試験①の無毒性量を用いることに賛成です。

〇〇より、EFSAの追加安全係数5の根拠が不明なので、イヌを用いた2年間慢性毒性試験①の無毒性量2.6 mg/kg体重/日に基づきADIを定めるのが適切にも思います。ただ、原体を用いた2年間慢性毒性試験②が存在することから、根拠としてはこちらが適切なようにも感じます。その場合、若年者の感受性を考慮した追加係数として3を付しているHealth Canadaの判断は根拠のないものではないと思います。②、③の点についての所感も上と同様ですといただいております。

ここから下はまた【事務局より】でございますが、ARfDについていずれの海外評価を妥当とするか、主な論点は以下のとおりですとさせていただきます。

④ラットを用いた精巣への影響に対する検討試験について、APVMA及びHealth Canadaでは50 mg/kg体重を最小毒性量とされていますが、JMPRでは50 mg/kg体重で認められた影響は僅かな変化であり、毒性学的関連が不明確として無毒性量としています。

⑤EPAの評価ではラットを用いた精巣への影響に対する検討試験は公表文献であり、被験物質の情報及び個別データがなく、定性的な使用とされています。また、拡張1世代繁殖試験の無毒性量14 mg/kg体重/日により、精巣への影響は保護されるとしています。なお、拡張1世代繁殖試験が提出される以前の2014年のEPAの評価書では、当該精巣影響試験の最小毒性量50 mg/kg体重を根拠に安全係数を掛けてaPAD=0.17 mg/kg体重という値

が設定されていたというのが、EPAの過去の評価書です。Health Canadaの評価では当該試験については参考資料とされております。

⑥EFSA及びHealth Canadaでは、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日に追加の安全係数が必要とされていますというところです。

〇〇より、どの試験を使用するかは難しいところなので、当日議論させてください。

〇〇より、④論文では投与2日後、70日後のデータが示されていますが、2日後に50 mg/kg体重投与群で有意差がついているデータはないようです。50 mg/kg体重は無毒性量としてよいように思います。

⑤50 mg/kg体重を無毒性量とした場合、拡張1世代繁殖試験の無毒性量14 mg/kg体重/日から安全係数100として求めた値のほうが小さくなり、ARfDとして適切と感じますとコメントをいただきました。

もう一つ、27ページ、⑥評価書の記載を見る限り、20 mg/kg体重/日での主な所見は胎児重量の減少と思われる、単回投与で生じ得るものか個人的には疑問です。ARfD設定根拠として採用する場合でも、追加の安全係数までは必要ないように思いますといただいております。

遺伝毒性の前まで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、戻って確認をしていきたいと思えます。8ページの急性毒性試験のところからですけれども、誤字の修正が入っているというところで、急性毒性試験の原体に関しては特になんかということですか。

それから、次が各種毒性試験及び無毒性量のところで、まずは誤記の修正と漏れていたところの追記というところになります。9ページのコメントのところで、〇〇からの漏れていたところに関しては追記をしたということで、次の〇〇からのコメントのARfDの表記の仕方は各評価機関の表記の仕方に合わせているということですか。

それから、〇〇からのコメントでは、再評価できないとしているようですが、評価、ADIの設定は可能ではないかというコメントをいただいております。これについては後でまた議論したいと思えます。次が10ページで〇〇からコメントが出ていますけれども、これに関しまして【事務局より】にコメントが書かれていますが、〇〇、これに対してコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

これでよろしいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局のこの訂正でいいと思います。

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ね。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

〇〇、1点だけ。振り返りますけれども、8ページの【事務局より】のところでEFSA及びEPAと同等の試験と考えられる1975年の試験のみ記載しましたと書いてあるのですが、表4を見てもどこにも1975年の記載がなかったので、これは1995年の間違いですか。事務局、いかがですか。ちょっと振り返りますけれども、分かりますか。

〇 〇〇

何ページですか。

〇 〇〇

8ページ、急性毒性試験のところですか。上から4行目かな。「最も新しく、EFSA及びEPAと同試験と考えられる1975年の試験のみ記載しました」と書いてあるのですが、表4を見る限り、1975年の知見はどこにもないので、これは恐らく1995年の誤記かなと思うのですが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

恐れ入ります。事務局です。

先生が御覧になっているのは参照の欄だと思うのですが、表4の一番左のカラムで。

〇 〇〇

分かりました。1975年が正しいですね。ありがとうございます。失礼いたしました。

以上です。

〇 〇〇

了解しました。

それでは、次が、11ページのところに関しましては定性使用を定性的評価に変えたということで、こういう表記にするということですね。

これに関しては、〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

〇〇です。

私はこういった非常に大局的なことを言う立場では全くないのですが、文章を読んだときに収まりがいいというか、定性使用というのは明らかにこんな表現は普通ないと思うので、定性的評価というのが普通の言い方かなというぐらいのことです。そうであれば、数字は書かない。この辺、先生方の御意見を伺えればという意味も含めて書きました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

私も、こういう形で修正していただいていた方がいいかと思えますし、あと、無毒性量を記載しない、削除という対応も適切かと考えましたけれども、そのほか特にこれに関してないですね。皆さん同意していただいているということでよろしいですね。分かりました。

それから、12ページの2年間慢性毒性／発がん性併合試験②のところに関しまして、○○のほうから削除されているという形ですが、これは事務局は用語の確認のために併記をしたのかと思っているのですけれども、この表のところに関しまして、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

単に上の日本語の英語版が下に載っていたので、重複しているのが削除でいいのではないかと思います。

○ ○○

用語としてはこれで適切だということでもよろしいですか。

○ ○○

日本語の用語は大丈夫です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

それから、13ページの拡張1世代繁殖試験の試験名の用語ですけれども、ほかの評価書との兼ね合いもあってこの試験名にしているということでも、○○、これでよろしいですか。

○ ○○

これまで見逃していて、急にコメントして申し訳ありません。ほかのことと混同する恐れはないわけですし、整合性ということが保たれていればいいと思いますので、特に強く主張するものではございません。ただ、食安委の用語集を見たときに訳語が合わないところがあるなというのは気になったので、もし将来的に検討されることがあったら検討いただければという程度です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

続いては、13ページの拡張1世代繁殖試験の中のEPAのところの甲状腺ホルモン濃度の

変化の記載が親動物と児動物で若干結果が違うので、ここはまとめて書かないで分離して書いたほうがいいのかと思ってこういうコメントをしたのですが、事務局、お願いします。

○ ○○

いただいたコメントのところは、ほかのところの記載に合わせて、親動物と児動物でそれぞれ分けて所見名を書くことにさせてもらえればと思います。

○ ○○

分かりました。では、そのように対応をお願いします。

そのほかはかなり確認して修正をしております。

私からのコメントに対する対応に関しましては、事務局の対応で特に問題ないと判断しております。

それから、次は17ページのところまで行きますけれども、表記の仕方、投与何日に関しても、こういう形で使われているということで了解しました。

あと、私も用語のところでは病理の専門家の先生たちに確認したいと思って、精上皮細胞脱落、精巣輸出管閉塞、未成熟生殖細胞脱落という用語がそれぞれの評価機関で若干使い方が違うのでということで、一応原文のところを表記していただいたのですが、この表現の仕方でいいかどうか、病理の先生、まず○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

原文のとおりに訳しているのですが、まずはそのままいいと思うのです。標本を見たら多分同じような変化だと思うのですが、ここであえて統一する必要はないと私は思います。原文のままの記載でよろしいかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいですね。

お願いします。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいでしょうか。

精上皮細胞脱落、精巣輸出管閉塞はいいのですが、未成熟生殖細胞脱落については、事務局が書いてくれています英語を読む限り、未成熟な生殖細胞も脱落しているけれども、その他の細胞も脱落している。未熟なものではないものも脱落していますので、これは一番最初に書いている精上皮細胞脱落と同じことだと思っています。“missing immature germ cells with round spermatids (stage I and II), elongated spermatids sloughed from stage VII epithelium.”、この記載ですよというのであれば、精上皮細胞脱落でいいのではないかと思うのですが、○○、どうですか。

○ ○○

事務局に確認ですが、今の表記はHealth Canadaの85ページのところです。

ほかの病理の先生方、いかがですか。

お願いします。

○ ○○

○○です。

○○が言われていることは確かなのですよね。精上皮細胞脱落で一言にまとめられると思うのですよ。なぜHealth Canadaがこういう表現を取ったのかというのは分からないのですけれども、これは原文のレポートがそう書いてあったからそのまま引用したのだと思います。まとめるのなら精上皮細胞脱落で意味は通じます。

○ ○○

分かりました。

これは同じ試験を各評価機関で表現しているのであって、そういう意味では同じ表記ということで、精上皮細胞脱落のほうに修正するというにしたいと思います。よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

分かりました。

事務局、対応をお願いします。

○ ○○

はい。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

今聞き忘れてしまったのですが、APVMAの四角の中に未成熟生殖細胞早期放出というのがありますが、こちらと同じ用語由来かと思いますので、ここも修正ということになりますでしょうか。

○ ○○

そうですね。同じ所見だと思います。これも脱落です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかはよろしいですね。

では、次はマウスの試験のほうに進みたいと思います。

マウスのところでの不備があるが評価可能と、ここは○○のほうからコメントが出てい

ますけれども、この辺、少し説明をお願いいたします。

○ ○○

○○です。

ここも事務局が書いていただいているとおりの原文があって、それをここにどう書くかということだけなのですけれども、他の評価機関では別の判断をしているということがあって、**Health Canada**では基本的には評価不可と判断したり、不備があるけれども評価可能と判断しているわけですので、それはそのまま記載したらどうかということで、そのように書きました。なので、事務局は修正いただいているので、これで良いかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの病理の先生、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

80週間の発がん性試験に関しては、不備はあるけれども評価可能という判断でよろしいかと思います。

その次のマウスの試験ですけれども、多分肉眼異常臓器だと思うのですが、僅か肝臓、肺しか病理検査していないということで、通常の発がん性試験は評価できていないという判断になると思いますので、評価不可という記載でよろしいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局案の修正どおり行うということにしたいと思います。

あとは、ウサギの試験に関しましても修正をいただいているということで、**ADI**という表記の追加と所見の変更ということで、私の修正は、吸収胚の増加とかは親の所見なのか子の所見なのかということ、親の所見で書いてある機関もあれば子の所見のところで書いてあるということで、一応ここでは従来から子供の所見のほうで記載しているところに合わせて、こちらのほうに修正という形にしております。

特に修正に関しましては問題ないかと思いますが、○○のほうも修正がありますけれども、問題ないですね。

○ ○○

修正いただいております。ありがとうございました。

○ ○○

ということで、あと、23ページの単位の表記のところに関しましても、○○のほうから **ppm**ではないかということですので、ここに関しましてはこのように書いてあるということですが、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

そのとおりであるならば、そうであろうと思います。ただ、ぱっと見てはすごい量を投与するのだなと思ってしまったもので、以上です。

○ ○○

いいですね。

あと、表に関しての記載の修正等はここまでということで、ここからはADI、ARfDの設定というところになるのですが、普通の評価の中では一応全部終わってというところでは本来決めるのでしょうかけれども、評価書評価の場合、この段階で取りあえず明確にしていきたいと思います。あと、今日はやっていないですけれども、代謝とかの全体のところまで全部、遺伝毒性も含めて終わった時点で、これから判断するADI、ARfDに何か影響を及ぼすようなことがあればもう一度見直すということにしたいと思います。今日は取りあえずこの時点でADI、ARfDに関しまして議論して決めたいと考えております。

ということで、まずはADIですけれども、25ページから26ページにかけて各評価機関のそれぞれの考え方を事務局のほうでまとめていただいていますけれども、これに関しまして○○、○○のほうからコメントをいただいていますので、まずは○○のほうからADIに関してのコメントについて御意見をお願いいたします。

○ ○○

○○です。

私はイヌの2年間の毒性試験の①を無毒性量に用いるほうがいいかと思ったのですが、これは製剤で、原体は53%なのですよね。そこは非常に気になるところなのですが、これまで製剤を用いてADIを設定したという剤はありますか。そこだけ確認させてください。

○ ○○

ほとんどないと思います。紹介できるものがないです。

○ ○○

例えばこれは53%だったら、投与量に0.53を掛けて外挿するという手もあるのですが、そういうこともやっていないのですね。多分やっていませんよね。そうすると、そういう情報がなければ、原体を用いたイヌの1年間の毒性試験で評価するほうがいいかなと今思いました。いかがでしょうか。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

発生毒性のことが設定に使われているようなので、何かコメントしなければということで、一般毒性のイヌの試験のほうまでコメントをしてしまったのです。なので、これまでの例ですとかそういったことをあまり知らずに感想的なコメントをつけてしまって恐縮なところなのですが、私も製剤ということが気になったのと、試験が古いというEPAのコメントも根拠がないものではないなと思ったところです。そうは言いながら、EPAが評価し

ていない原体を用いた試験があつて、Health Canadaがそれを基に出している。Health Canadaの追加係数3というのも、これまでの例ですとか根拠というのは分からないままコメントしてしまったのですが、若年者の感受性を考えて追加係数をというの納得できない話ではないと思ったので、結果的にはHealth Canadaの設定の方法がよいのかというのが私のコメントです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

では、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私もその辺というか、そもそもの評価書評価ということなので、さっきおっしゃったように製剤であるかどうかというようなことまでこちらが見て判断しなくてもいいのかなということで、○○の御提案であった2年間慢性毒性試験でいいのかなと思います。いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

原体の製剤の用量の表記は製剤での用量表記ということで、実際としては換算したわけではないですね。多分今の意見はそういうところになっているのかなと思って。

○ ○○

そこは我々には分からないのかな。どうなのでしょう。

以上です。

○ ○○

こういう純度の低いのは純度換算して投与量を表記したような試験が昔あったような気がするのですがけれども、僕の記憶違いかな。

事務局、いかがですか。

○ ○○

まずは海外評価書のほうでどういう計算をしているか確認させてください。一般的には検体中の原体の純度が高いものについてはそのまま使うケースもありますけれども、低い場合には換算したり、そもそも混餌投与の場合は含有量の分析をしたり、やり方は色々あるかと思うので、まずは海外評価書のほうを確認させてください。

○ ○○

すみません。よろしく願いいたします。

○ ○○

今のところ、純度の問題もあるのですが、基本的にはイヌの2年間の慢性毒性試験の値を使うというのが食品安全委員会農薬第二専門調査会の中でのADIの根拠になる試験の用量と考えてはいますが、ほかのところでは発生毒性の試験を使っているところもあるということなのですけれども、特にこれに関しましてはよろしいですか。

では、取りあえずADIに関しましてはそのような考え方で行きたいと思います。次にARfDにつきまして議論したいと思うのですけれども、ここに関しましては、〇〇は当日議論させてくださいということです。

では、まず〇〇のほうからコメントをお願いします。

〇 〇〇

頂いた資料で分かる限りのところを見てみたのですけれども、論文試験であるということから採用していないところもあるようなのですが、これは幾つも採用している評価機関があるということで、データが追跡可能であるということであれば、採用するのはいいのではないかなと思ったところです。

精巢に関する論文で2日後と70日後のデータがグラフで示されていたのですけれども、2日後、50 mg/kg体重投与群は確かにグラフが少し高くなっているようには見えたのですが、有意差まではついていなかった。その上の用量でははっきりついていたということで、50 mg/kg体重の用量は無毒性量という判断でいいのではないかと論文を見た限りでは思ったところです。

もし50 mg/kg体重投与群を無毒性量とした場合に、EPAの採用データですけれども、拡張1世代のNOAELから設定した値のほう小さくなりますので、そちらのほうARfDとして適切ではないかと考えたところです。

最後、20 mg/kg体重/日の投与での影響というのを見ていたのは、発生毒性試験の20 mg/kg体重/日投与群での所見からARfDを設定している例については、20 mg/kg体重/日投与群での主な影響というのが胎児重量の減少と思いましたので、それが果たして単回投与で生じるのかというところは疑問に感じたところです。

ARfDに発生毒性試験を使っているところは追加係数まで付しているところがあるわけなのですけれども、もしも採用するとしましても、追加係数まで付してこの値を取る必要があるのかというところは疑問に感じたところです。

長々とすみません。以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

私の意見としましては、ARfDについてはEPAの考え方に近いのかなと考えています。まず、ラットの精巢の試験というのは公表文献であるということで、こういう公表文献のデータをARfDの設定の根拠に使うというのは制限があるのかなと考えています。それならばやはりレギュラトリーな試験で得られた発生毒性試験の所見に基づいて設定するのがいいのかなと考えています。

それからいくと、ラットもウサギも無毒性量10 mg/kg体重/日という胎児のところ、20 mg/kg体重/日に出ている所見の程度が非常に軽度なもので、胎児死亡とか異常とかというのに関しましては、その上の用量では明確ですけれども、20 mg/kg体重/日では非常に軽度だということで、10 mg/kg体重/日の無毒性量に関しまして、これに対しての追加係数は必要ないのではないかと考えています。

ということで、私としてはラット、ウサギを用いた無毒性量10 mg/kg体重/日で特に追加係数は必要ないという判断をしているということですが、これにつきましてほかの方で何か意見がありましたら。

今の考え方につきまして、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

基本的には同意です。あとは、拡張1世代のデータと発生毒性のデータのどちらを取るかということかと思えますけれども、私、個人的には発生毒性試験でみられた胎児重量の減少といったものは単回投与で出る影響なのかというところが疑問なので、私の考えとしては、拡張1世代のほうのNOAEL 14から算出するほうが根拠としては明確なのではないかと思うところです。

以上です。

〇 〇〇

ただ、ウサギのほうの発生毒性試験だと胎児死亡が増えていっている。それは20 mg/kg体重/日に出ていると思うのですけれども、それを考えると、当然10 mg/kg体重/日というところが無毒性量になるのかと考えていますが。

〇 〇〇

〇〇です。

ウサギのほうを注意して見ていなかったかもしれません。胎児死亡というところになりますと、確かに単回という影響があり得るようには思いますので、ありがとうございます。それであれば、私もウサギの発生毒性試験のNOAEL 10 mg/kg体重/日から参照するというほうが適切かと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そのほかの先生方でARfDに関しまして何かコメントはありますでしょうか。よろしいですか。

では、ARfDとしては、発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日で追加係数なしということにしたいと思います。

事務局、お願いします。

〇 〇〇

まず、ADIについてのところでございますが、イヌの2年間慢性毒性試験①は製剤の試験だったのですが、DARの記載を今確認したのですけれども、53%の製剤を使っていますが、50%とみなして計算した値になっているというような記載になっていて、その値が各国の2.5 mg/kg体重/日という値と一緒になるところでございます。

あと、2年間慢性毒性試験②のほうは、原体ではやっているのですけれども、JMPRのほうで今21ページにNOAELは設定できずと書いていますが、JMPRの判断では②の試験のほうは病理組織学的検査不足でNOAELを設定できるような試験ではないということを言っているようでしたので、また②の試験についても確認したいとは思いますが、各国①も②も両方とも欠点はそれぞれあるようで、その中から①のほうで決めた国がJMPRとAPVMA、②のほうで決めたのがHealth Canada、EPAはもともと①で決めていたのですけれども、拡張1世代の試験でADIを決めるのがいいのではないかとということで、今はイヌの2年間の試験は①のほうは受け入れていないという記載があったという状況でございます。53%の計算については、そういう計算をしているというところでございますというところだけです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

2.5 mg/kg体重/日というのは換算値ということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

それでは、今の事務局の説明を整理すると、2年間の①、②の試験で、①のほうの試験は一応換算した値で表記されているということで、ただし、Health Canadaではこれは参考資料としているということです。

②のほうの試験は原体が使われているけれども、病理組織学的検査が不足しているということで、JMPRではNOAELは設定できていないというような判断をされているということです。

ということで、どちらの試験を採用しましょうかということになるかと思うのですが。

○ ○○

①のほうは、②に比べたら全身の病理変化、病理組織学的検査は実施されているというところが一番違うところですね。それをどう考えるかだと思います。

○○、御意見をください。

○ ○○

この手のものは苦手ですね。すみません。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

今、○○がおっしゃったとおりで、少なくとも病理検査的に比較的まともなのは①ということであれば、製剤ということについて計算してあるということに目をつぶってというか、それを受け入れて①のほうがまあいいのかなと思います。

ただ、言い訳的なことになりますけれども、どの評価書でも古い試験しかないということが少し不満を持って書かれているように思います。この点は今回の評価書評価の評価書の中でも少し匂わせるようにしておくべきではないかとは思っています。

以上です。

○ ○○

今、各担当の先生から①の試験は病理組織学検査が適切かどうかという質問が出ていますけれども、事務局で判断はできますか。担当の先生方にしてもらわないことにはできないのかなと思ったのですけれども。

分かりました。では、事務局のほうで確認をしていただくということで、今日は全部終わらないので、次回までの間で少し見ていただく。DARのところには詳しく書いてあるようなので、できれば各担当の先生方も少しその辺のところも見ていただいて、次回までに意見をいただきたいと思いますので、宿題としてよろしくお願いします。

それと、ARfDのところを確認を忘れましたが、今、発生毒性の胎児のところということで、これは限られた女性のところでの用量という形になって、一般のほうの集団に関してのARfDというのは拡張1世代試験の値を使うという形でいいのかどうかということになると思うのですけれども、事務局としてこれは分けて設定する必要がありますよね。

○ ○○

今お聞きしていたところでは、妊婦等については、母動物に影響が出ていないところで影響が認められたラットとウサギの10 mg/kg体重/日を基にする。あと、精巣への影響が出ているということで、JMPRは精巣への影響検討試験の50、APVMAは50 mg/kg体重は毒性が出ているからLOAELが50 mg/kg体重、EPAはそれらも見た上で、拡張1世代繁殖試験の無毒性量を使えばそれで問題ないとして、ARfDは0.14にしている。Health CanadaはLOAEL 50 mg/kg体重に対して安全係数をさらに掛けているというようなところでございます。各国は精巣への影響を基に男性に対するARfDを決めているようですので、御検討をお願いいたします。

○ ○○

ということは、基本的には公表文献ではない試験での根拠を考えるとすると、拡張1世代繁殖試験の結果と発生毒性の試験結果を考えると、発生毒性のほうでは親は20 mg/kg体重/日で無毒性量になっているということですよ。拡張型のほうは14 mg/kg体重/日で

ね。EPAの評価の結果を使うということですか。そうすると、一般の集団では14 mg/kg体重/日の無毒性量になるという判断でいいのですか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

おっしゃるとおりの判断で私は異存ございません。

〇 〇〇

分かりました。

事務局、よろしいですね。

〇 〇〇

はい。承知しました。

〇 〇〇

では、そのようにお願いします。

今日はここまでにしますか。

では、遺伝毒性までお願いします。

〇 〇〇

そうしましたら、27ページから遺伝毒性試験をまとめております。

ボックスがございますが、①海外の評価機関が作成した評価書等から、評価に用いられた試験結果のうち、遺伝毒性試験を原体及び代謝物についてそれぞれ表にまとめましたということで、代謝物については現在作成中で、次回のときには見ていただけるようにしておきます。

②復帰突然変異試験について、チオファネートメチル評価書案から登録申請資料、チオファネートメチルの代謝物の毒性として提出された試験を含めて記載しました。そのほかに海外評価書で古い複数の試験が評価されていますが、現在のOECDテストガイドライン471に示された5つの株で実施された試験のみを記載しましたとしていて、ちょっと分かりにくいですね。すみません。復帰突然変異試験がかなりたくさん試験をされていたので、そこから現在のガイドラインに合わないものについては省略しているというところでございます。

表11に結果を書いておりますが、陰性の結果と陽性の結果と様々ありまして、特にチオファネートメチルとベノミルで御審議いただいたように、この剤は異数性誘発というのを示すということで、それに関して陽性の結果、*in vitro*、29ページのところでは陽性の結果が出ているけれども、閾値を検討した試験がありまして、それぞれ閾値はここ、NOAELはここですということを各評価書ではまとめられておりましたので、それを記載しております。*In vivo*に関しましては、こちら小核試験で小核の陽性がみられたというような結果や、染色体異常試験で陽性が出ている。異数性の検討試験というのが33ページにありまして、この剤の作用機構として異数性を誘発するというので、そのNOAELの値が海外評価書に書かれていますので、それをまとめております。

また、戻って32ページでございますが、遺伝子突然変異試験につきまして、上から4行目、陽性、200 mg/kg体重としていて、そこにaの注釈を付けているものがあります。そこについては〇〇から修正の提案をいただいているのと、32ページの5行目のところに新たに〇〇にコメントをいただいた、こういう文献がありますということで提示いただいたものを記載しております。

ボックスは34ページでございますが、遺伝子突然変異試験（スポットテスト）の陽性知見は、脚注aで述べられているようにJMPRでは不純物のフェナジン類によるものと考察されています。最近OECD TG488に準拠したMutaMouseを用いた28日間経口投与による遺伝子突然変異試験が実施され、そこで肝臓と腺胃で陰性の結果でした。これは重要な知見ですので、情報として記載する価値があります。書きぶりについては事務局にお任せしますといただいている、当初注釈に書く案もいただいたのですが、表の中に入れる案としております。

ただ、32ページのところ、一番右の列に参照17として、海外評価書ではなく文献を基にしている結果ということは示すことにしております。

海外のまとめは33ページでございますが、4行目からでございます。JMPR、APVMA及びEFSAでは、各種試験で認められた影響はチューブリン重合阻害による異数性誘発に基づくものであり、ヒト末梢血リンパ球を用いた異数性閾値検討試験の結果から *in vitro* の最小影響濃度は0.2 µg/mL、ラットを用いた小核試験及び異数性閾値検討試験の結果から、閾値（無毒性量）は50 mg/kg体重であると判断された。遺伝子変異及び染色体構造異常は引き起こさないと判断された。EPA及びHealth Canadaでは、カルベンダジムは異数性誘発能があると判断されたということで、遺伝毒性に関しましては、各評価機関はカルベンダジムには異数性誘発があるということで、構造異常は引き起こさないとということで、評価については大体同じような記載があったというところでございます。

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、遺伝毒性試験のところを確認したいと思います。

修正が出ておりまして、追記のところも踏まえて〇〇からコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

コメントさせていただいたところは、まずは31ページの上から3つ目の小核試験、これはmLとなっているのでmgに直してくださいというのは、既に直っていますね。

あと、32ページ目の上から4つ目ぐらいのところですか。この遺伝子突然変異試験はマウススポットテストと言われるものですので、遺伝子突然変異試験の下に「スポットテスト」というのを書き加えていただいて、さらに処理濃度と投与量のところですけども、これは妊娠動物に投与していますから、そのことが分かるようにきちんと記載していただ

いたということです。

その下に新たな試験として遺伝子突然変異試験、これはトランスジェニックげっ歯類を使った試験のデータを、当初、書きぶりは事務局にお任せしますということだったのですが、脚注に書けばいいのではないかなと思ったところ、表に追記いただいたという形です。

この記載なのですけれども、対象のところ「トランスジェニックMutaマウス」という書き方をしているのですけれども、これは上の試験の記載に合わせて、遺伝子突然変異試験の後に「(トランスジェニックげっ歯類試験)」と書いていただくのがいいかと思えます。それで、対象のところは今長く書いてMutaマウスと書いてありますけれども、動物種としてMutaマウスと書いていただくのがいいかと思えます。その際に、Mutaマウスというのは英語でMutaとMouseを続けて、言ってみればこれは登録商標みたいなものなので、そこでの記載どおり、英語で”MutaMouse”と。Mはどちらも大文字です。MutaのMとMouseのMは大文字で書いていただければと思います。

あと、前回のコメントで忘れたのですけれども、32ページの一番下のところです。「ラット（精子／抹消赤血球）」とあるのですけれども、末梢の字が間違っていますので、ここ「末梢血赤血球」としていただければと思います。

それと、33ページに行っていたら、脚注のところJMPRで判断している内容を記載していただいたのですけれども、変異原性とざっくり書くとよく分からないので、遺伝子突然変異と内容をきちんと書いていただきました。ありがとうございました。

以上です。ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、先ほどの修正のところに関しては、対応はよろしいですね。では、お願いいたします。

では、ここまで遺伝毒性試験のところ、○○も何かありますでしょうか。

分かりました。では、よろしいですね。

では、この剤につきましては、今日はここまでということにしたいと思います。

○ ○○

では、本剤につきましては、次回以降、本調査会にて本日の続きについて御審議いただく予定でございます。先ほどのラットの試験の試験設計なども含めまして確認いたしたいと思います。

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。

○ ○○

では、次の議題に移る前に休憩を入れて、11時30分から再開したいと思いますので、よろしく申し上げます。

(休 憩)

○ ○○

それでは、時間となりましたので、審議を再開いたします。

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

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、資料2の御準備をお願いします。

表紙ですが、本剤は適用拡大に係る評価依頼に関して第2版の評価をお願いするものです。

今回新たに追加された試験は、【事務局より】ボックスの一番下に記載しております作物残留試験の日本なし、もも等ですが、こちらは試験の表題の後に今回一部追加された試験のマークを付しています。追加された試験の御確認と急性参照用量の設定について御検討をお願いいたします。また、前回評価以来、評価書の記載様式が変わった部分についても修正しております。

ADIの設定根拠試験である1年間慢性毒性試験（イヌ）において、肝臓に係る毒性影響が認められていないことから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行っておりません。

ページをおめくりいただいて4ページ、審議の経緯でございます。

第2版関係として、2024年12月に要請事項説明のあった剤でございます。

8ページをお願いします。

評価対象農薬の概要ですが、用途は殺ダニ剤でございます。

9ページの7番、物理的・化学的性状を今回追記しました。

3行目の8番、開発の経緯ですが、スピロジクロフェンは環状ケトエノールに属するテトロン酸誘導体でハダニに広範囲な活性を有する新規構造を有する殺ダニ剤です。作用機構は脂質生合成に関与するアセチルCoAカルボキシラーゼを阻害することにより殺ダニ活性を示すものと考えられるものでございます。

10ページから安全性に係る試験の概要をまとめております。

10行目の【事務局より】で、土壤中動態試験については今回新たに追加されたデータはなく、新しい評価書の標準的記載順序に基づき、《修正後》のとおり記載を修正しております。

○○より、追加のコメントはありませんといただいております。

10ページ11行目から土壤中動態試験をまとめております。

12ページまで進んでいただきまして、29行目の【事務局より】です。水中動態試験について、今回新たに追加されたデータはありません。こちらも新しい評価書の様式に基づいて、《修正後》のとおり、記載を修正してございまして、水中光分解試験の緩衝液と自然水をまとめて記載して、別々に記載していたものをまとめたものになります。

〇〇より追加のコメントはありませんといただいております、13ページから水中動態試験の結果をまとめております。

続いて、16ページをお願いします。

16ページの10行目、(3)水中光分解試験②の試験について事務局よりお伺いしておりました。初回審議時の評価書には光照射区の推定半減期として63日と記載しておりましたが、改めてEPA②を確認したところ、13.7日であったため、修正しました。また、場所の記載についてもより詳細な記載とするように修正しました。

〇〇、〇〇より問題ない旨、御意見をいただいております。

17ページ2行目から土壌残留試験の結果をまとめておりますが、こちらについても今回新たに追加されたデータはなく、様式修正をしております。

〇〇より追加のコメントはありませんといただいております。

続いて、17ページの表6に関して、18ページの2行目、【事務局より】でございます。処理濃度及び被験物質の脚注について、農薬抄録に基づき修正しました。御確認をお願いしております、〇〇より、容器内試験における濃度について、農薬抄録からは原体1.5 ppmという情報しか確認できませんでした。ほ場試験の濃度については確認しましたといただきました。こちらは事務局でも確認しまして、先生の御指摘どおりでしたので、表6の濃度のところを修正しております。

続いて、18ページ4行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験の結果をまとめております。こちらは表紙の【事務局より】でもお伝えしたとおり、今回新たに作物残留試験の日本なし及びももの試験が提出されました。また、作物残留試験のりんご、すもも、おうとう及びぶどうの結果について、前版に記載のなかった新たなデータが追記されたため、農薬抄録の記載を基に別紙3に追記しております。こちらも様式修正のところは「修正後」のとおり、記載を修正しております。

〇〇、〇〇より特段コメントはない旨いただいております。

21ページをお願いします。

21ページの9行目から植物における代謝経路についてまとめていたのですが、16行目、〇〇より⑤グレープフルーツの試験の後に移動したほうがよいと思いますと御意見をいただきましたので、22ページの7行目に記載を移動しました。

続いて22ページ16行目、作物残留試験は、今回一部追記された試験でございます。〇〇より追加のコメントはありませんといただいております。

こちらは別紙3の【事務局より】を御確認いただきたいので、80ページをお願いします。

80ページの6行目に記載しております。回数の列にaのマークを、脚注に当該マークに関する説明を記載しておりましたが、削除しました。本内容は推定摂取量算出のために記載しておりましたが、現在は食品安全委員会の審議後に消費者庁にばく露報告を求めていることから、このような対応をいたしました。また、本修正に伴い、本文も修正しております。

2つ目、前版で表中に記載していた「果肉、果皮のデータより算出するため平均値を用

いた」及び「検出限界未満の場合は検出限界値を用いて算出した」については、脚注として記載するよう修正いたしました。

また、机上配布資料2を御確認ください。

別紙3の72及び73ページに関して、項目としては夏みかん（果皮）の2000年の合計値について、〇〇より御意見をいただきました。前ページ温州みかんのように不等号は不要だと思います。以下同様に確認をお願いしますとデータの算出に関する御意見をいただいております。

今回の剤は重版でして、新たに試験の提出がない内容に関していただいたコメントは申し送り事項とさせていただくことを考えておりますので、そのような対応でよろしいか御確認をお願いします。

別紙3の説明については以上ですので、22ページにお戻りください。

先ほどの脚注の削除の対応に伴いまして、22ページの21行目から27行目にかけて本文の修正を行っております。

続いて30行目、(3)家畜代謝試験の結果をまとめております。

こちらに関して、23ページ15行目の【事務局より】を御確認ください。現行評価書には動物体内運命試験の項に畜産動物としてヒツジの知見が記載されておりましたが、改めて文献を確認したところ、家畜代謝試験のヤギの知見であったため、記載を一部修正しました。こちらは〇〇、〇〇より確認しましたといただいております。

また、22ページの35行目ですとか23ページの表11のタイトルに関して先生方から御意見をいただいております。〇〇、〇〇より、最終投与は4時間ではなく6時間ではないかといった旨の御意見をいただきました。事務局にて確認したところ、本文の5行目には最終投与6時間後とあり、4時間か6時間かどちらかが誤記であると考えられまして、再度EPAの文献を確認したところ、誤記であったために、本文及び表11のタイトルを6時間と修正しております。

動物体内動態試験の前までは以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、元に戻って確認していきます。

10ページの安全性に係る試験の概要のところの土壤中運命試験が動態試験に、ここから以下のところの主な修正は新しい評価書の様式に基づいた修正ということです。

12ページのところに関しましても、緩衝液と自然水の試験のデータを1つにまとめたということで、特に問題ないということです。

それから、16ページの(3)水中光分解試験②の試験の光照射区での日にちが63から13.7に修正されたということで、これも確認して問題ないということになっています。

続いて、土壤残留試験のところも特に修正はないということです。

それから、表6の〇〇からのコメントで、濃度のところで確認できなかったことで、原

体1.5 ppmを1.5 mg/kgという形の修正にしたということです。

それから、次が21ページです。9行目から16行目の表記については、⑤のグレープフルーツのデータの後に移動するというので、これは〇〇のコメントに従った形の修正となっているので、特に問題ないということです。

それから、作物残留試験のところ、今回一部追加された試験のところですけども、ここに関しまして〇〇のほうから出たコメントに関しては申し送り事項というような形で対応するということですけども、〇〇、これにつきましてコメントをお願いします。

〇 〇〇

ぜひその形でよろしく願いいたします。

〇 〇〇

では、その対応をしたいと思います。

それから、次は家畜代謝試験のところ、このヒツジという記載を確認してヤギに修正したということ。それから、最終投与の時間の4時間を確認したら6時間が正しいことで、コメントに従い修正しましたということ。

これに関しまして、〇〇、特にコメントはありますか。

〇 〇〇

〇〇です。

特にありません。これで結構です。ありがとうございました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そこまでですね。

では、引き続きお願いします。

〇 〇〇

動物体内動態試験の前に、1つ説明が漏れてしまったのですけれども、先ほどの別紙3で国内の作物残留試験の結果のところの脚注の削除の説明をさせていただきましたが、別紙4、84ページの海外の作物残留試験の結果についても、脚注の削除等、同じ対応をしております。

続いて、24ページの1行目から動物体内動態試験の結果をまとめていて、こちらについても今回新たに追加された試験はなく、〇〇よりコメントはございませんといただいております。

続いて、31ページをお願いします。

毒性試験についてARfDの設定に関連した毒性所見の発現時期の追記を行いました。急性毒性試験等、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、神経毒性試験、生殖発生毒性については、今回新たに追加された試験成績はありません。

〇〇より、全体を通してコメントはございませんといただいております。

31ページ2行目の急性毒性試験等について、3行目、(1)急性毒性試験、13行目、(2)

一般薬理試験をそれぞれまとめております。

33ページの3行目からお願いします。7. 亜急性毒性試験について、(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)について、表23に発現時期を追記しております。

20行目の【事務局より】をお願いします。12,500 ppm投与群の雌雄で投与初期に認められた体重増加抑制について、初版審議時に毒性所見とならなかった摂餌量減少が認められ、摂餌忌避と考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

こちらについて、〇〇、〇〇より事務局案に御同意の旨いただいております。

35ページ16行目、(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)です。こちら36ページの表26に発現時期を追記しております。630 ppm以上投与群の雌雄で投与初期に認められた体重増加抑制について、統計学的有意差はなく、また、変化量も僅かと考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

37ページに先生方の御意見をまとめていて、〇〇、〇〇より御同意いただいているのですが、〇〇より追加で御意見をいただきました。赤字で書き込まれた表中の(投与1週以降)についてですが、雄では投与1週では200 ppmでも同様な数値が出ており、どちらかというと雄では3週目以降に体重増加抑制がはっきりとしているように思いますが、1週目以降と書かれた理由を教えてくださいといただきました。

御指摘のとおり、雄の投与1週の値は200 ppmと同じ値でしたが、1週から対照群より低値になり、その後徐々に顕著になっていると考え、雌と併せて投与1週以降としておりました。所見の発現時期をどこからとするかも含めて、ARfDのエンドポイントとするか御検討ください。

続いて37ページの2行目、8. 慢性毒性試験及び発がん性試験をまとめておまして、38ページの8行目の(2) 2年間慢性毒性/発がん併合試験(ラット)をお願いします。

こちらは39ページの表30に発現時期を追記しております。

7行目の【事務局より】ですが、2,500 ppm投与群の雌雄で投与初期に認められた体重増加抑制について、投与1週以降の平均体重で低値が認められましたが、同群の雌雄で投与初期に僅かに摂餌量が減少しており、摂餌忌避の可能性を考えARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらは〇〇、〇〇より事務局に御同意の旨いただいております。

続いて、41ページの5行目から9. 神経毒性試験をまとめております。

16行目、(2) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)の結果について、42ページの2行目から4行目にかけて毒性所見を記載しておまして、発現時期を追記しております。

13行目、【事務局より】ですが、12,500 ppm投与群の雌雄において、投与1週に体重増加抑制がみられましたが、投与2日以降で摂餌量の有意な減少がみられることから、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

こちらは〇〇、〇〇、〇〇より御同意の旨いただいております。

〇〇より追加で、農薬抄録には第2週から体重増加抑制と書いてあるようですが、1週目は有意差のない程度の増加抑制ということですねと御意見をいただきました。【事務局

より】に記載しましたが、投与7日（day7）の平均体重に有意差が認められていたことから、1週としております。【事務局より】ボックスの表に報告書内の平均体重の値をまとめております。

43ページの2行目、（3）発達神経毒性試験①（ラット）の結果について、こちらも毒性所見は9～11行目にかけて記載しており、発現時期を追記しております。

24行目の【事務局より】を御確認ください。初版において、1,500 ppm投与群における児動物の毒性所見として摂餌量低下が認められたとされておりましたが、改めて農薬抄録及び報告書を確認したところ、児動物ではなく母動物でみられた所見であったため、誤記と考え修正しました。こちらは13行目に修正を加えておまして、〇〇より確認しましたといただいております。

また、〇〇より、10行目の妊娠0～6日という記載ですが、こちらは増加ではないですかと御意見をいただきました。もともと摂餌量低下の発現時期として書いていたのですが、事務局で確認したところ、先生の御指摘どおりでしたので、削除するよう修文しております。

続いて44ページの1行目、（4）発達神経毒性試験②（ラット）の結果について、8行目、〇〇より、脳の形態変化が認められたように誤解されるのを避けるための修正として、5～6行目にかけて修文案をいただきました。

44ページの25行目から10．生殖発生毒性試験をまとめておりますが、〇〇より全体を通して特にコメントはございませんといただいております。

（1）2世代繁殖試験（ラット）の結果について、45ページの表39に発現時期を追記しております。

46ページ3行目から【事務局より】を設けておまして、2点お伺いしておりました。

1点目、350 ppm以上投与群の雄及び1,750 ppm投与群の雌でみられた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が認められることから、摂餌忌避の可能性があると考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

2点目、1,750 ppm投与群の児動物の雄でみられた包皮分離遅延について、農薬抄録では1,750 ppm投与群の母動物でみられた体重増加抑制と関連があると考察されていたことから、母動物の二次的影響と考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

こちらは〇〇、〇〇より御同意の旨いただいております。〇〇より、②についてエンドポイントにする必要はないと考えます。母動物の二次的影響というより児動物の体重増加抑制に伴う発達遅延と考えますと御意見をいただきました。

48ページ3行目、（3）発生毒性試験（ウサギ）について、こちらも7行目から12行目にかけて毒性所見を記載しておまして、発現時期を追記しております。

17行目の【事務局より】で3点お伺いしておりました。

1点目、母動物で認められた脱毛、尿量減少及び糞排泄量減少について、妊娠7日から認められますが、初回発現日が投与初期とは限らないことからARfDのエンドポイントと

しませんでした。

2点目、母動物で認められた退色尿及び飲水量減少について、一般症状の観察により認められた所見であり、数値的な評価ではないため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

3点目、母動物で認められた体重減少について、300 mg/kg体重/日以上投与群で妊娠6～7日に体重が減少し変化量に有意差がみられましたが、僅かな変化と考えたことからARfDのエンドポイントとせず、併せて摂餌量減少についてもARfDのエンドポイントとしませんでした。

こちらは50ページに〇〇の御意見を記載しておりますが、いずれについても事務局案でよいと考えますといただきました。

遺伝毒性試験の前までは以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、24ページ、動物体内動態試験のところから確認していきたいと思いますが、ここに関しましても特に大きな修正等はないということです。この部分で担当の先生方から何か追加のコメントとか気がついたこととかはありますでしょうか。

〇〇、よろしいですか。

○ ○○

〇〇です。

追加のコメントはございません。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいですね。

○ ○○

〇〇です。

非常にマイナーなのですが、26ページの表14の雌の子宮(0.264)の後ろの「、」を取っていただきたいです。

以上です。

○ ○○

事務局、対応をお願いします。

○ ○○

修正します。

○ ○○

そのほかよろしいですね。ありがとうございます。

それでは、続いては急性毒性試験のところですが、ここ部分に関しましてもコメントはないということです。次は33ページの亜急性毒性試験で、【事務局より】という

ところで12,500 ppmの投与群の雌雄での投与初期に認め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関しましては、いずれの先生方も同意ということで、〇〇、よろしいですね。

分かりました。では、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進めたいと思います。

それから、次が36ページの【事務局より】というところで、90日間の亜急性毒性試験のイヌの試験の630 ppm以上投与群の雌雄での投与初期での体重増加抑制についてもARfDのエンドポイントとしませんでしたということに関しましても、いずれの先生方も同意していただいています。

この変化につきまして、〇〇より投与1週、3週ではっきりと出ているというところで、投与1週目での変化としては根拠ということで、事務局よりこのように書いていますけれども、これに対しまして、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

この平均体重の表を見ますと、1週目のところで雄で6.7が200 ppmのところから2,000 ppmまでの用量の平均になっているので、630 ppmから1週目から出ているとするには、ここで200 ppmと同じ平均値が出ているので、ちょっと難しいかなと。あれっと思った次第です。雌では確かに630から投与1週から下がってきている傾向があるのですが、630と2,000を比べた場合、用量相関という面では、投与2週までそうなのですけれども、逆転しているので、雌は数値だけを眺めていった場合に不思議に思っています。こういうのを投与1週目から増加抑制といって問題ないのであろうかということをはかの先生方にもお伺いしてみたいなと思っています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今のコメントにつきまして、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇が言われるのはごもっともだと思うのですが、イヌの毒性試験で100 gぐらいの減少は案外影響と取らないことが多いのですよね。ただ、これは確認していないのですが、個別別に見たときにどんと減った動物とかはいるのですか。

〇〇、個別別はどうだった。

〇 〇〇

すみません。事務局の提示してくれた資料だけを確認してしまして、個別別を見ていないのですけれども、やはりそこは見るべきでしたね。

〇 〇〇

私もそこまで確認できていません。すみません。イヌは基本は個体を見るというのが基

本中の基本で、私は毒性試験をやっていましたけれども、100 gぐらいの減少で影響とは取らなかったです。何の参考にもなりませんけれども。

○ ○○

なので、はっきりしているのはやはり3週ぐらいかなと思ったもので、個体別も確認すべきだなと確かに思いました。

以上です。

○ ○○

どちらにしても、ARfDのエンドポイントにはしないということに関してはよろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

もしこれは確認して変える必要があるというのであれば、担当の各先生方からまた出してください。ということで、3週以降のほうがいいというのであれば3週ということにします。その辺も含めて調べていただいて、コメントをいただければ。現時点ではこのままの形にしたいと思います。よろしくお願いします。

それから、引き続きまして、39ページの慢性毒性／発がん性試験の2,500 ppm投与群での雌雄の投与初期の体重増加抑制も投与1週以降の平均値の低値ということでしたのですけれども、摂餌忌避の可能性を考えてARfDのエンドポイントにしませんでしたということに関しましても、先生方から同意していただいているので、進めたいと思います。

次は神経毒性試験のところ、42ページのコメントですが、12,500 ppm投与群の雌雄の投与1週の体重増加抑制に関しましてもARfDのエンドポイントにしませんでしたということで、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よろしいですね。

これに関しまして、第2週から体重増加抑制があるのですがということで、1週目の有意差の程度ということで確認した事務局から、平均体重に有意差が認められていたということで1週にしましたということで、これにつきまして、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

下のほうに資料を添付していただきましたので、納得しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続いては43ページの【事務局より】というところで、初版の記載が誤っていたということで、摂餌量の低下は児動物ではなくて母動物であるということでの修正ということで、これを確認しましたということで、ただ、摂餌量の低下がみられている期間が哺育期間だけだということでの修正ということで、これも修正していただきました。

それから、次が44ページの発達神経毒性試験②のところでの私のコメントですけれども、

分かりやすいようにということで、①の試験では低用量、中用量では脳の形態計測が実施されていなかったということで、高用量のみの実施ということで、それを明確にするためにこういう修正案にしております。そういうことで合意していただいたということです。

それから、次が生殖発生毒性試験のところに関しまして、46ページの【事務局より】ですけれども、①に関しましては、350 ppm以上の投与群の雄と1,750 ppm投与群の雌でみられた体重増加抑制についても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も、各先生方から同意していただいているということです。

それから、②の児動物の雄でみられた包皮分離遅延に関しましても、ARfDのエンドポイントにしないということで、これについても同意していただいているということによろしいかと思えます。

それから、次がウサギの試験の48ページの【事務局より】の①に関しまして、脱毛、尿量減少、排糞量減少についても投与初期とは限らないということで、ARfDのエンドポイントにしないということ。

それから、②の退色尿及び飲水量減少についても、数値的な評価ではないため、ARfDのエンドポイントにしない。

それから、③の母動物で認められた体重減少ですけれども、僅かな変化だったということで、これもARfDのエンドポイントとしないと。

いずれもARfDのエンドポイントにしないということに関しましては、私のほうからは特にこれでいいとコメントしております。

これに対しまして、〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

全体を通してのコメントしかしませんが申し訳ありません。事務局案のとおりで私も異存ございません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、ここまでは確認したということで、次をお願いします。

〇 〇〇

50ページ3行目から11. 遺伝毒性試験をまとめておまして、〇〇より全体を通してコメントはありませんといただいております。

51ページ、表40に関しまして、7行目、〇〇より御意見をいただいております。復帰突然変異試験について、農薬抄録の225ページではTA102の記載もあるが、結果はないので、農薬抄録のほうが誤記と御意見をいただきました。事務局でも評価書の記載が正しいことを確認しております。

続いて51ページの9行目から12. 経皮投与、吸入ばく露等試験をまとめております。

52ページの11行目、(3) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)の結果について、こち

らは資料送付後に事務局にて修正したところがございます。本試験は参考資料としていることから、最近の評価書のまとめ方に従いまして、無毒性量の記載を削除いたしました。こちらは14～15行目にかけて事務局にて削除しております。御確認ください。

52ページ20行目からその他の試験をまとめておりますが、こちらについては特段修正等はありません。

続いて、60ページから安全性に係る試験の概要（代謝物）をまとめておりまして、表42に急性毒性試験の結果、表43に遺伝毒性試験の結果をそれぞれまとめております。

食品健康影響評価の前までについては以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、遺伝毒性試験から確認しますけれども、○○からのコメントに対しまして確認、事務局は対応したということですね。

それから、52ページの28日間の亜急性経皮毒性試験（ラット）に関しては参考資料ということなので、無毒性量の表記を削除したということですね。

あとは代謝物のところまで行ったということで、特に大きな修正、コメントはないのですけれども、ここに関しまして担当の先生方から何か追加とかコメントとかがありましたらお願いします。

よろしいですね。

では、次に進めてください。

○ ○○

61ページから食品健康影響評価をまとめております。こちらは様式修正等に伴う記載整備を行っておりまして、62ページの6行目から今回追記しております。スピロジクロフェンの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）は設定する必要がないと判断したと追記しております。

14行目の【事務局より】で、代謝物M1について、急性毒性試験で親化合物よりも強い毒性がみられましたが、動物体内動態試験（ラット）の代謝試験の結果から主要代謝物としてM1が認められており、また、海外評価機関において個別ADIが設定されていないことから、代謝物M1のADIは設定しない案としました。

○○より事務局案に御同意の旨いただいております。○○より、このようなケースはあまり経験したことがないので、部会当日に経緯を説明いただければと思いますと御意見をいただきました。

こちらについて、前版審議時は代謝物M1についてADIの設定が必要かどうか具体的に議論されておりました。海外評価機関のADIの設定状況も踏まえ、親化合物総体として代謝物を含めADIを設定する案としており、前版に引き続き代謝物についてのADIを設定する必要がないか御検討くださいという意図でお伺いしていたものでございます。御確認をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

食品健康影響評価のところですけども、まず1点目のところに関しまして、今回ARfDを設定するかどうかということに関しましては、これまでの結果の確認に基づくところ、特に単回経口投与等で生ずる可能性のある影響は認められなかったということで、今回は急性参照用量を設定する必要はないと判断したという記載になっているということです。

これについて特に各先生方からないと思います。よろしいですね。

では、ARfDは設定しないということにしたいと思います。

それから、次が62ページの【事務局より】というところで、代謝物M1のADIの設定というところで、しない案ということで事務局から出されていますけれども、これについて今、事務局から経緯の説明というのがありました。○○より事務局のコメントに対してお願いいたします。

○ ○○

○○です。

ケースとして個別に代謝物に関してADIを設定するとかというのは全然なくはないのでしようけれども、一応確認したかったのが、今回のケースは確認させてもらいました。ボックスの中にあります【事務局より】の説明を拝見して、私のほうは理解しましたので、そもそも特に反対意見があったわけではないので、事務局案に同意という方向にさせていただきます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかの先生方で、もし代謝物M1のADIの設定に関しまして御意見がありましたらお願いいたします。

特にないようですので、現時点では事務局案のとおり代謝物M1のADIは設定しないというところで進めたいと思います。

以上です。

では、ここまでで終了ですけども、さっきのイヌのところに関しましては、個体別のデータ云々という話がありました。

○ ○○

先ほどのイヌの90日間の試験ですけども、雌雄の個体別の体重のデータの抜粋をメールで先生方にお送りさせていただきましたので、もし可能であれば御覧いただけますでしょうか。

会議室から御出席いただいている先生方は、iPadで御確認いただけます。PDFの番号で5.3.2-1、204ページです。

○ ○○

担当の先生、どうですか。

お願いします。

○ ○○

○○です。

200 ppmの3週目、前半の4例が多分雄ですよね。後半の4例が雌だと思うのですが、1例だけかな。

○ ○○

773番が。

○ ○○

773番だけ気になるのですけれども、それ以外は全然何ともないような気がします。

○ ○○

200 ppmはそうですね。

○ ○○

200 ppmで変化が出てくるのが、どうなのだろう。

○ ○○

200 ppmは変化がないです。

○ ○○

200 ppmは現状影響なしと判断いただいています、630 ppmと2,000 ppmの発現時期の御確認をお願いしているところです。

○ ○○

分かりました。630 ppmの発現時期。

○ ○○

なので、最初の1週で200 ppmと平均で差がないから何とも言えないというのは、多分この773番が引っ張っているということが考えられるので、その1個体が引っ張っているということ言えば、200 ppmと同じだからということは理由にはならないということは分かったかなと思います。

○ ○○

次に630 ppmが何週から来ているか。630 ppmは投与後1週目は何かありそうですね。1例ずつですけれども、ちょっと減っているような気がします。

○ ○○

減っていますか。

○ ○○

雄でしょう。6.5 kg、6.4 kg、これは400 gか。次の775番が500 gでしょう。投与前値よりは減っているけれども、コントロールに比べたらほとんど同じだなという判断になりますね。

○ ○○

これは実重量ですよ。増加率ではないですよ。

○ ○○

そうです。だから、単純に引き算しなくてはいけないのですけれども。

○ ○○

減ってはいないけれども増えてはないのが765番。

○ ○○

増加抑制かな。大したことないですけれども、だから、投与1週ではなくて、投与1週ではそんなに明らかではないと思うので、1例だけ変わってくるけれども、投与3週としたほうが無難なような気がしますけれども、○○、どう思われますか。

○ ○○

私もそう思います。

○ ○○

このデータを見たらそういう気がします。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいですか。

ありがとうございます。個別別のデータを見ていただいた後にまた平均値とかを見直すと、今、○○、○○が御議論されているように3週以降とか、投与1週ではほとんど変化はないと思うのですよね。36ページは投与3週以降みたいな記載の変更ではいかがですか。平均として下がってくる、また、用量依存性も見えてくるのは3週以降のような感じですかね。あまり劇的に下がっていないのであれなのですけれども、体重増加抑制が認められるとしたら投与3週以降とか、そういう変更でいかがかなと今感じたところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。私もそれに賛成です。

○ ○○

私も賛成です。

○ ○○

分かりました。

それでは、投与3週以降ということで。

○ ○○

630 ppmも2,000 ppmも3週以降でよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、事務局、そのように対応をお願いいたします。

ということで、本日の審議を踏まえて、スピロジクロフェ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1.38 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIは0.013 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量につきましては、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）は設定する必要はない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した。

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

御審議ありがとうございます。

本日の御審議では修正事項を具体的にお示しいただきましたので、そのとおり評価書を修正しまして、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、そのようにお願いいたします。

続いて、その他というところで、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。

○ ○○

それでは、お手元に参考資料2の御準備をお願いいたします。

本件につきましては、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートの評価結果において、ばく露量については本評価結果を踏まえた報告を求め、確認するとされたことから、当時は厚生労働省でしたが、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ます推計摂取量の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。今回、上の表では対ADI比は幼児の5.3%等となっていることの報告が来ております。また、下の表につきまして、対ARfD比は10%以下となっていることの報告が来ております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がありましたけれども、これに対しまして何か御意見、御質問はありますでしょうか。

ないようですので、では、次に進めたいと思います。

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26日水曜日午後の開催を予定しております。

本日御審議いただいたカルベンダジムの続きということで、カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルをお願いしたいと考えておりますので、試験データですとか海外評価書などのディスクはお手元にお残しいただくようお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

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。

○ ○○

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