食品安全委員会農薬第三専門調査会

第42回会合議事録

１．日時　令和８年５月14日（木）　15：14～16：43

２．場所　食品安全委員会第二会議室（Web会議システムを併用）

３．議事

（１）農薬（シアゾファミド）の食品健康影響評価について

（２）その他

４．出席者

（専門委員）

小澤座長、豊田座長代理、佐能専門委員、杉山専門委員、中島専門委員、
八田専門委員、山口専門委員、渡邉栄喜専門委員、渡辺雅彦専門委員

（専門参考人）

久野専門参考人、平林専門参考人

（食品安全委員会）

祖父江委員長、浅野委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、鈴木係長、橋本係長、山口係長、
大塚専門職、藤原専門職、宗像専門職、太田技術参与

５．配布資料

資料１	シアゾファミド農薬評価書（案）（非公表）
資料２	論点整理ペーパー（非公表）
参考資料	「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について
机上配布資料	シアゾファミド参考資料（非公表）

６．議事内容

○　○○

では、お時間となりましたので、ただいまから第42回農薬第三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、農薬第三専門調査会の専門委員９名、専門参考人２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（シアゾファミド）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、よろしくお願いします。

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、お手元に議事次第、座席表、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料１として。シアゾファミド農薬評価書（案）。

資料２として、論点整理ペーパー。

参考資料として、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について。

机上配布資料として、シアゾファミド参考資料を御用意してございます。

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いたします。

本日の議事について、確認書を確認しましたところ、農薬（シアゾファミド）に関連して、平成15年10月２日委員会決定の２の（１）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に○○が該当しており、○○から既に確認書が提出されております。また、それ以外については、本日の議事について、同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○　○○

先生方、御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（シアゾファミド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○　○○

シアゾファミドは殺菌剤で、ぶどう、小麦等に使用します。今回、パセリの適用拡大申請がされております。

では、お手元に資料１を御準備ください。

こちらの表紙でございますが、先ほどご説明しましたとおり、今回パセリの適用拡大申請がされておりまして、第12版の評価をお願いするものでございます。

ADIは設定済み、ARfDは設定の必要なしとされております。

そのほか、評価書の表紙に記載しているとおり、記載整備等をしております。

また、今回新たに追加された試験に関しましては、表紙に記載されているとおり、植物代謝試験、作物残留試験、その他の試験として生殖機能を調節する内分泌に関する試験、あとは代謝物に関する毒性の試験として亜急性毒性試験、遺伝毒性試験の報告書が提出されております。

では、早速、中身に入らせていただきます。

８ページを御覧ください。第12版関係の経緯を記載しております。こちらですが、2026年３月17日に食品安全委員会において要請事項の説明がされ、本日、御審議をお願いするものでございます。

続きまして、16ページを御覧ください。４行目に８．開発の経緯が記載されております。本剤、シアゾファミドでございますが、シアノイミダゾール系の殺菌剤でございまして、作用機序はミトコンドリア内電子伝達系コンプレックスⅢのQiサイト阻害であり、藻菌類に対して種特異的に作用するものと考えられているものでございます。

では、お戻りいただいて、14ページを御覧ください。こちらは要約が記載されております。こちらの中で御確認のためにお送りした評価書から記載を変更している箇所が１か所ございますので、御紹介いたします。９行目のところですが、記載整備のために、動物体内運命試験を動物体内動態と修正をしております。

15ページを御覧ください。こちらは冒頭よりⅠ．の評価対象農薬の概要を記載しております。

追記をした箇所は16ページを御覧ください。冒頭より７．物理的化学的性状の記載がございます。こちらは追記をいたしまして、御確認いただいておりますが、特段のコメントはいただいておりません。

では、17ページを御覧ください。12行目から１．土壌中動態試験の記載がございます。こちらに関しましては、記載整備のみしております。

○○より、特にコメントはない旨の御連絡を頂戴しております。

23ページを御覧ください。15行目から２．水中動態試験の記載がございます。記載整備のみしております。

続きまして、26ページを御覧ください。14行目から４．植物、家畜等における代謝及び残留試験が記載されております。

こちらのタイトルの上に【事務局より】でお伝えしておりますが、今回新たに追加された試験として、植物代謝試験（レタス）、作物残留試験（パセリ）の結果が追加されております。また、推定摂取量に関する前版の記載に関しましては、評価後にリスク管理機関から、当評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受け取ることとするために削除しております。

では、追加された試験についての御確認をお願いいたします。28ページを御覧ください。19行目に⑤のレタスの結果を記載しております。こちらでございますが、試験結果といたしましては、24行目から記載しております。未変化体のシアゾファミドが89.3%TRR、代謝物Bが3.7%TRR、また、極性代謝物が3.3%TRR検出された等の結果となっております。こちらの追加された試験につきまして、特段のコメントはいただいておりません。

続きまして、30ページを御覧ください。９行目から植物におけるシアゾファミドの主要代謝経路について記載がされておりまして、こちらに関しまして、前版より変更のない内容ではございましたが、○○から修文を頂戴しております。また、コメントもいただいておりまして、植物体内での代謝経路の書きぶりを少々修正しましたとのことです。

その下に【事務局より】を記載をさせていただいておりますが、今版に関しましては重版の審議となるために、申し送り事項とすることも選択肢として考慮し、机上配布資料を作成いたしました。机上配布資料につきましては、お手元に御準備いただければと存じます。

また、主要代謝経路の記載は家畜代謝試験①ヤギ及び②ニワトリ及び動物体内動態試験にもあるため、これらについても修文する必要があるか併せて御検討をお願いしております。

それぞれの実際の評価書案上での記載箇所ですが、家畜代謝試験の①ヤギにつきましては、評価書の32ページを御覧ください。こちらの４行目から始まる箇所でございますが、こちらにも事務局のほうで同様な修正が必要かどうかということをお伺いしております。

また、ニワトリの結果につきましては、34ページを御覧ください。12行目からニワトリにおける主要代謝経路の記載がございまして、こちらについても【事務局より】で同様の

お伺いをさせていただいております。

また、動物体内動態試験の主要代謝経路の記載の箇所でございますが、37ページを御覧ください。12行目からの記載がございまして、こちらも同様な修正が必要かどうかということを申し送り事項とすることも含めて御検討いただくため、机上配布資料に記載をさせていただいております。

申し訳ございません。戻りまして、30ページをお願いいたします。こちらは17行目から（２）作物残留試験の記載がございまして、今回一部追加された試験がございます。データは巻末の別紙３にまとめておりまして、68ページを御覧ください。こちらが今回追記した箇所となっております。

戻りまして、30ページの評価書案本文を御覧ください。こちらですが、修正した箇所は、今回提出されたパセリの試験結果がシアゾファミドの最大残留値を更新するものでございましたので、その箇所を修正させていただいております。また、今回、別紙３に関しましては、PHIの逸脱の記載を削除しておりますので、それに従って、こちらの本文の結果も変わったところを修正、追記等をさせていただいております。

続きまして、31ページの（３）家畜代謝試験を御覧ください。こちらですが、御確認のためにお送りした評価書から一部事務局で修文させていただいた箇所がありますので、御紹介をいたします。

31ページの20行目、ヤギの投与後の検体の採取のところでございますが、「投与後４日及び５日の乳汁」の後に、「並びに最終投与８時間後の」という記載が抜けておりましたので、今回御確認をお願いした版から追記させていただいております。

毒性試験の前までは以上でございます。

○　○○

恐れ入ります。○○ですけれども、音声がつながらないということで、チャットでコメントを頂戴しましたので、読み上げさせていただきます。

前版の記載内容を踏襲しつつ、代謝物Kはスルホンアミド基の転位とし、代謝物Bの生成は加水分解というより、スルホンアミド基の脱離とすべきと考えます。また、代謝物Cはシアノ基の加水分解で生成するものと修正していただけるとよいです。代謝反応の様式が農薬抄録293ページに書かれていますので、そちらを参考に修正しましたというコメントを頂戴いたしました。

○　○○

ありがとうございました。

それでは、前のほうから順番に進めさせていただきたいと思います。

まず、16ページ、物理的化学的性状というところを今回追記していただいたということです。

それから、開発の経緯は、16ページの10行目、「第12版では、農薬取締法に基づく農薬登録申請（適用拡大：パセリ）がなされている」ということで、本日の御審議をお願いす

るということでございます。

それから、17ページ、12行目、土壌中動態試験でございます。土壌に関しては23ページまで続いているようですけれども、ここに関しては、○○から、特にコメントはありませんということでございます。

○○は、ちょっとコミュニケーションは無理ですかね。

では､先ほどのコメントをいただいたところのみということになりますけれども､○○、ここの部分はよろしいでしょうか。

○　○○

ここの修文については、特に異論はありません。

○　○○

ありがとうございます。

そうしましたら、17ページの12行目の１．土壌中動態試験というところは、ずっと行って、１か所修正、22ページの17行目、カラムリーチング試験の「（非熟成土壌）」というところが削除となっていて、これで問題ないのだろうと思います。

それから、23ページに進んでいただきまして、水中動態試験です。以前は「水中運命試験」だったのが「水中動態試験」に直っているということです。

23ページから始まって、24、25、26ページまで、特になかったかと思いますけれども、ここも特にコメントはいただいていませんので、いいですね。

引き続きまして、26ページの２行目、３．土壌残留試験です。ここについては特にございません。26ページの14行目の４．植物、家畜等における代謝及び残留試験、ここも「家畜等における代謝及び残留」というところを入れていただいております。13行目の【事務局より】ボックスで、今回新たに植物代謝試験のレタスと作物残留試験の国内のパセリの試験が提出されたということを書いていただいております。

そのほか、新しい評価書の標準的記載順序に基づいて、修正後のとおり記載を修正したということを書いていただいております。

それから、ここで一部、今回追加された試験ということで、それが28ページまで飛びますけれども、28ページのレタスというところでございます。

ごめんなさい。その前に、27ページのところで２か所、記載ぶりに関して、植物体内動態試験、２行目と33行目の書きぶりを変更していただいているということでございます。

28ページに進んでいただきまして、レタスについて今回追加された試験ということで、24行目から、未変化体のシアゾファミドが89.3%TRR、代謝物Bが3.7%TRR及び極性代謝物3.3%TRRが検出された。それから、少量代謝物として代謝物KとLが検出され、これらは葉の表面でシアゾファミドの光分解によって生成されたと書かれております。

それから、同じページの⑥ばれいしょのところですが、34行目、35行目を少し修文していただいています。

29ページは、やはり18行目のところで植物代謝試験に直していただいているということ

であります。

30ページにお進みいただきたいのですけれども、先ほど来、コメントを読み上げていただきましたが、○○より、30ページの10行目から13行目について御修文をいただいています。ここのところはどうしましょうということなのですけれども、事務局から御提案いただいているように、重版の審議であって、申し送り事項ということでもいいのではないかということです。

まず、○○からは既にコメントをいただいていますし、評価書も直していただいているわけですけれども、○○、ここはいかがいたしましょうか。この○○の御修文案を申し送り事項とさせていただくことでよろしければと思うのですが、いかがですか。

○　○○

私は申し送りでも問題ないと思います。

○　○○

ありがとうございます。

○○から、抄録の293ページを御覧になって、このように書いていただいたということで、化学構造という点からすると、特にBに関しては、これは加水分解なのか、イミダゾール環の窒素原子とスルホンアミドの硫黄原子の間の結合が開裂しているというところがBだと思うのですけれども、ここをどうするかというのは、やはり脱離かとも思うのですけれども、ここは申し送り事項とさせていただきたいと思います。

先へ進めさせていただきますが、30ページの17行目からの（２）作物残留試験、ここが今回一部追加されているということで、パセリですね。最大残留値が大きいほうを更新しているということで、37.9 mg/kgということです。このデータは68ページの別紙３に書いていただいています。

これに関しては、特に問題はないかと思うのですが、○○、よろしいですね。

ありがとうございます。

そうしましたら、この書きぶりで御修文いただくということです。

それから、31ページ、推定摂取量に関しては、事務局から御解説があったとおりで、評価後にリスク管理機関から評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けるということで、今の段階では削除をするということであります。

それから、同ページ、31ページの（３）家畜代謝試験ですけれども、ここは20行目、「投与後４及び５日の乳汁」の後、「並びに最終投与８時間後の」というのを追記していただきました。

○○、これもこれでよろしいでしょうか。

○　○○

よろしいと思います。

○　○○

ありがとうございます。

ということで御修文いただき、32ページの代謝経路の更新です。これに関しても、ここは申し送り事項ということで対応させていただきたいと思います。

それから、家畜代謝試験の今のが①のヤギ、それから、33ページの７行目が②のニワトリということになっておりますが、34ページに進んでいただいて、ここも代謝経路の表記に関しての申し送り事項ということで進めさせていただきます。

それから、35ページに進んで、５行目です。動物体内運命試験だったのを、動物体内動態試験に直すということです。

ここに関しては、新しい試験は加えられておりませんが、37ページに代謝経路の記載がございます。これは○○がコメントしてくださったものなのですが、16行目の【事務局より】ボックスにありますように、植物代謝試験の主要代謝経路にいただいたコメントに合わせて修文をしていただいています。これは統一を図るために修文していただいて、申し送りというのが妥当かと思いますが、ここはいかがいたしましょうか。

まず、○○、ここはよろしいかどうか、一言お願いできますでしょうか。

○　○○

植物に合わせて同様に修文で、申し送りで同意します。

○　○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○　○○

私もそのような形で異論ございません。

○　○○

どうもありがとうございました。

動物代謝の両先生からも御同意いただいたということで、ここは申し送りというふうにさせていただきたいと思います。

ここまでで動物体内動態試験まで終了ということで、40ページ、６行目の急性毒性試験等からの御説明をよろしくお願いします。

○　○○

では、進めさせていただきます。

40ページを御覧ください。６行目から６．急性毒性試験等が記載されております。

その上に【事務局より】というボックスを設けておりまして、急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験については、今回新たに追加された試験成績はない旨、お伝えしております。また、記載整備等をした旨をお伝えしておりまして、こちらは○○から、承知した旨、コメントを頂戴しております。

では、修正した箇所について御説明いたします。40ページを御覧ください。（１）急性毒性試験の表22がございますが、こちらは御確認のためにお送りした評価書案から修正点が１点ございます。軽微な点ですが、こちらの表の中のタイトルでございますが、投与経

路があって、その次に動物種、性別・匹数がございまして、そちらの性別・匹数が抜けておりましたので、記載をさせていただきました。

続きまして、44ページを御覧ください。20行目から９．神経毒性試験の記載がございます。そちらのタイトルの上に【事務局より】というボックスを設けておりまして、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ない旨、また、記載の整備をした旨をお伝えしておりまして、こちらに関しまして、○○から、承知した旨、コメントを頂戴しております。

続きまして、45ページを御覧ください。こちらは21行目に10．生殖発生毒性試験の記載が始まっております。

こちらに関しましても、タイトルの上の【事務局より】で、生殖発生毒性試験について新たに追加された試験はない旨、お伝えしておりまして、また、記載整備をしたことについても同様にお伝えしております。

○○、○○から、追加コメントはない旨、特にコメントはない旨の御連絡を頂戴しておりました。

続きまして、47ページを御覧ください。９行目から11．の遺伝毒性試験が始まります。

こちらに関しまして、【事務局より】はタイトルの上に記載いたしました。遺伝毒性試験については、今回新たに追加された試験成績はない旨と、同様に記載整備した旨をお伝えしておりまして、○○と○○から、追加コメント等はない、特にコメント等はない旨の御連絡を頂戴しております。

続きまして、48ページを御覧ください。４行目から12．経皮投与、吸入ばく露等試験の記載が始まっております。同様に、タイトルの上に【事務局より】として経皮投与、吸入ばく露等試験について、新たな試験成績の追加はない旨をお伝えするとともに、記載整備をした旨、お伝えしております。

こちらに関しましても、軽微な点でございますが、御確認をお願いした評価書案から一部修正をさせていただいておりまして、以前御説明したのと同様の内容で恐縮でございますが、表32の表の中のタイトルに関しまして、性別・匹数の記載を追加しております。

49ページの13．その他の試験の前までは以上でございます。

○　○○

どうもありがとうございました。

それでは、急性毒性のところ、40ページまで戻りまして、６行目、６．急性毒性試験等からでございます。このページは、表22の御修正を事務局からいただいています。これは経口投与というのを表22の表題に動かしていただいたということなのですね。それから、経皮投与、吸入ばく露のところがこの表から削除となっているので、これらについては書かないということかと思いますけれども、○○、そういう理解でよろしいですね。

○　○○

いいと思います。

○　○○

ありがとうございます。

あとは脚注として、溶媒が付け加えられているということですね。

それから、一般薬理試験、41ページに関しては、特に問題はないのではないかと思います。

それから、41ページ以下、７．亜急性毒性試験に関しては、42ページの17行目まで続いていますけれども、ここも特に御追加等はないのではないかと思います。

それから、42ページ、25行目から慢性毒性試験及び発がん性試験ということでありますが、ここに関しては、43ページの18行目に非腫瘍性病変ということが、表27に書いていただいているということであります。

それから、（３）18か月間発がん性試験（マウス）に関しては、特に追加されているところはないかと思います。

ここまでで毒性の御専門の先生、○○、この部分はいかがですか。

○　○○

特に追加はありません。

以上です。

○　○○

ありがとうございます。

○○、ここの部分に関してはよろしいですか。

○　○○

特に追加はございません。お願いします。

○　○○

ありがとうございます。

それでは、先に進めていってよろしいでしょうか。亜急性、それから慢性毒性試験、非腫瘍性病変と書いていただいたということです。

では、44ページの20行目、９．の神経毒性試験のところですけれども、ここに関しても特段追加された試験成績はない旨、御説明をいただいています。

新しい評価書の標準的記載順序に基づいて、記載を修正していただいていると。

それから、急性神経毒性試験と90日間亜急性神経毒性試験を神経毒性試験としてまとめていただいて、この項ができているということであります。

ここに関しても、○○から順番ですみません。問題ないでしょうか。

○　○○

特に追加はございません。

○　○○

では、○○、いかがですか。

○　○○

毒性はどちらもないということで、いいと思います。

○　○○

○○もよろしいですね、ここは。

○　○○

結構です。

○　○○

ありがとうございます。

そうしましたら、45ページ、21行目以下、10. 生殖発生毒性試験です。

ここに関しては、○○から、特にコメントございませんということでいただいておりますけれども、何か御追加がありましたらと思いますが、いかがでしょうか。

○　○○

このままで結構でございます。

○　○○

ありがとうございました。

そうしましたら、生殖発生毒性試験も、今日は○○はいらっしゃらないのですね。追加のコメントはなしということで、よろしいかと思います。

そうしましたら、47ページの11. 遺伝毒性試験ということでございます。47ページの11行目に若干の修正をいただいていますけれども、「（L5178Y　TK$^{+/-}$）」というところを記載整備のため削除いただいているということでしょうか。ここはいかがでしょうか。

○○、○○から、追加コメント等はございませんとありますけれども、○○、いかがでしょうか。

○　○○

特に追加はございません。よろしくお願いします。

○　○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○　○○

私も同じです。

○　○○

ありがとうございます。

そうしますと、48ページに進んでいただきまして、４行目の12. 経皮投与、吸入ばく露等試験、（１）が急性毒性試験、これに関しては、やはり表32のつくり方を少し直していただいて、性別・匹数を動物種の下に書いていただいて、御修正いただいているということと、それから、吸入ばく露試験に関しては、４時間ばく露でダストというふうに書いていただいています。

それから、（２）が28日間亜急性経皮毒性試験、これも問題ないかと思います。

（３）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験に関しても、特に問題はないのではないかと思います。

御説明はここまでだったと思いますが、毒性の先生方、何か特に追加ということがあればと思いますが、よろしいですね。ありがとうございます。

どうもありがとうございました。その次をお願いいたします。

○　○○

では、49ページを御覧ください。10行目から13. その他の試験の記載がございます。こちらは今回一部追加された試験がございます。

タイトルの上に【事務局より】でお伝えしている事項がございます。その他の試験として、生殖機能を調節する内分泌系の試験が何点か追加されております。

では、追加された試験について御説明をさせていただきます。24行目を御覧ください。（２）Hershberger試験が今回追加されております。①のアンドロゲン作用の結果につきましては、このページの最後、30行目から記載しております。アンドロゲン依存性器官の重量の増加は認められなかったことから、シアゾファミドはアンドロゲン様作用を有さないと考えられたという結果が得られております。こちらにつきまして、特段のコメントはいただいておりません。

続きまして、50ページの６行目を御覧ください。②の抗アンドロゲン作用について、今回追加をしております。こちらの結果でございますが、13行目を御覧ください。その他のアンドロゲン依存性器官の重量に変化は認められなかったことから、シアゾファミドは直接的抗アンドロゲン作用及び5α-還元酵素阻害作用を有さないと考えられたとの結果が得られておりまして、こちらに関しましても、特段のコメントはいただいてございません。

続きまして、18行目を御覧ください。（３）アンドロゲン受容体転写活性化試験が記載をされております。26行目を御覧ください。アゴニストアッセイにおいて、陽性対照と比較した最大応答レベルは10%未満であり、アンタゴニストアッセイにおいてシアゾファミドのIC_{20}及びIC_{50}は得られなかったことから、陰性と判断され、シアゾファミドはアンドロゲン受容体に対してアゴニスト活性及びアンタゴニスト活性を有さないと考えられたとの結果が得られておりまして、こちらに関しましても、特段のコメントは頂戴しておりません。

続きまして、33行目を御覧ください。（４）アロマターゼ阻害試験について記載をしております。こちらの結果ですが、37行目を御覧ください。シアゾファミドのIC_{50}は得られなかったことから、陰性と判断された。したがって、シアゾファミドはアロマターゼ活性阻害物質ではないと考えられたとの結果が得られております。こちらに関しましても、特段のコメントは頂戴しておりません。

続きまして、51ページを御覧ください。４行目から（５）ステロイドホルモン産生試験を記載しております。こちらの結果でございますが、９行目を御覧ください。17β-エストラジオール及びテストステロンにおいて、ホルモン産生に統計学的有意な変動は認められ

ず、誘導及び阻害作用は陰性と判断されたとの結果が得られております。

こちらの試験につきまして、事務局よりお伺いしている事項は13行目の下に記載いたしました。本試験の処理濃度は0.0625 nmol/Lから62.5 µmol/Lで実施されておりますが、62.5 µmol/Lについては報告書で以下のように記載されており、解析から除外されているため、処理濃度の記載を6.25 µmol/Lまでとしたことについてお伺いしております。30%を超える干渉が最高用量の62.5でみられたことより、そのデータは無効というような記載が報告書にございました。

こちらに関しまして、いただいた御意見でございますが、○○から、了解しました。○○から、6.25 µmol/Lまでとする件、承知しました。○○から、事務局案に異論ありませんとのコメントを頂戴しております。

Ⅲ．の代謝物等に係る試験の概要の前までは以上でございます。

○　○○

どうもありがとうございました。

それでは、49ページの10行目の13. その他の試験のところから進めさせていただきたいと思います。

（１）28日間免疫毒性試験（マウス）、2012年にGLPで行われているようですけれども、これに関しては、いずれの投与群においても検体投与による毒性影響は認められないということで、本試験条件下で免疫毒性は認められなかったという結論になっています。

それから、（２）の2023年、GLPで行われたHershberger試験、これが今回追加された試験ということで書いていただいています。49ページの25行目から、アンドロゲン作用ですけれども、性腺摘除のSDラットにシアゾファミドを10日間強制経口投与しています。投与量が300、1,000 mg/kg体重/日で、溶媒は0.5%のカルボキシメチルセルロース水溶液ということです。アンドロゲン作用について検討されていると。陽性対照として、プロピオン酸テストステロン（0.2 mg/kg体重/日）が用いられているということです。

いずれの投与群においても、アンドロゲン依存性器官の重量の増加は認められなかったということで、アンドロゲン様作用がないと考えられたということでよろしいかと思います。

先生方、ここは特に意見はないですね。

それでは、次に行かせていただきます。

50ページの６行目の②の抗アンドロゲン作用です。これに関して、特に新しいこともないのですけれども、精巣摘出したSDラット（一群雄６匹）にプロピオン酸テストステロンを0.2 mg/kg体重/日の用量で皮下投与するとともに、シアゾファミドを10日間強制経口投与、用量が100、300、1,000 mg/kg体重/日で、溶媒は0.5%のCMC水溶液として、抗アンドロゲン作用を検討されています。陽性対照としては、フルタミドを3 mg/kg体重/日で試験を行っています。

これは1,000 mg/kg体重/日投与群において前立腺重量に統計学的有意な変化が認められ

たが、認められた変化は増加であるということです。そのほかのアンドロゲン依存性器官の重量に変化は認められなかったので、シアゾファミドは直接的な抗アンドロゲン作用及び5α-還元酵素阻害作用を有さないというふうに結論されています。これもこの結果で問題ないですね。

そうしましたら、18行目、（３）アンドロゲン受容体転写活性化試験ということで、これが*in vitro*でGLPに従った2022年の試験で、今回追加をしてあります。これがシアゾファミドのアンドロゲン受容体に対するアゴニスト作用及びアンタゴニスト作用の有無を検討するということで、基本的にはレポーター遺伝子アッセイ試験なのだと思いますけれども、これを記載されているようなような濃度で実施しています。陽性対照として、アゴニストアッセイでは5α-ジヒドロテストステロン、アンタゴニストアッセイではフルタミドを用いているということです。アゴニストアッセイにおいて、陽性対照と比較した最大応答レベルは10%未満だったということで、アンタゴニストアッセイにおいて、シアゾファミドのIC_{20}、IC_{50}は得られなかったということで陰性と判断している。したがって、シアゾファミドはアンドロゲンレセプターに対してアゴニスト活性、アンタゴニスト活性を両方とも持たないと考えられたという結論になっています。

抗アンドロゲン作用、アンドロゲン受容体転写活性化試験も問題ないですね。よろしいですか。ありがとうございます。

それから、アロマターゼ阻害試験をやられておりますけれども、これは今回追加になっています。これはシアゾファミドのアロマターゼ阻害作用を検討するために、ヒト組み換えミクロソームを用いてアロマターゼ阻害試験を実施したと。処理濃度が0.1 nmol/Lから1,000 µmol/Lで実施されている。陽性対照としては、4-ヒドロキシアンドロステンジオンが用いられていて、シアゾファミドのIC_{50}は得られなかったので、これは陰性。したがって、シアゾファミドはアロマターゼ活性阻害物質ではないという結論になっています。

これも特段の問題はないかと思います。

51ページ、（５）でありますが、ステロイドホルモン産生試験、2023年のGLP試験で、これは今回追加された試験ということでありますけれども、シアゾファミドのエストラジオール及びテストステロン産生能への影響を検討するために、ヒト副腎皮質癌由来細胞（H295R）を用いたステロイドホルモン産生試験、これは処理濃度が62.5 pmol/Lから6.25 µmol/Lまでで実施されていると。これも17β-エストラジオールとテストステロンにおいてホルモン産生に統計学的に有意な変動はないということで、誘導及び阻害ともに陰性と判断した。このことから、シアゾファミドはエストラジオール及びテストステロンの産生に影響を及ぼさないと考えられたということであります。

これに関しては、事務局からの確認ボックスがありますけれども、せっかく出していただいているので、○○、これは了解しましたとありますが、よろしいですか。

○　○○

事務局から記載いただいたとおりで、6.25を最大とする書きぶりで結構だと思います。

○　○○
ありがとうございます。
○○、これでよろしいということですが、何か御追加などは。
○　○○
いいえ、ありません。結構です。
○　○○
○○もよろしいですね。
○　○○
はい。
○　○○
ありがとうございます。
ということで、51ページまで進んだということですが、16行目以下の安全性に係る試験の概要ということで、お願いします。
○　○○
ありがとうございます。
では、51ページ、16行目から代謝物の試験の記載がございます。
17行目に１．急性毒性試験等の記載がございまして、軽微な修正をしております。
52ページを御覧ください。表34ですが、こちらは前にも同じような修正をしておりまして、表34の動物種の下に性別・匹数を追記させていただいております。
続きまして、53ページを御覧ください。４行目に２．亜急性毒性試験が記載されておりまして、こちらは今回追加された試験となっております。
（１）といたしまして90日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物B）の試験を記載しております。こちらの結果ですが、17行目に記載しておりますとおり、本試験においていずれの投与群においても検体投与による毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量2,000 ppmであると考えられたと記載しております。
こちらについてお伺いしている事項は54ページを御覧ください。こちらは３点お伺いしている事項がございますが、①と②に関しましては関連する事項でございますので、続けて御説明をさせていただきます。①に関しましては、2,000 ppm投与群雄の肝絶対及び比重量並びに同投与群雌の肝比重量について統計学的有意な増加があったこと。こちらに関して、増加量が多くはなかったため、検体投与の影響としない案としたことについてお伺いしております。
②に関しましては、2,000 ppm投与群の雌雄でT.Cholの有意な増加が認められましたが、ドシエにおいて血液生化学的検査の他の肝機能関連の項目に変化がなく、また、肝臓の病理組織学的検査において検体投与に関連した変化が見られていないことから、毒性学的意義はないと考察されておりまして、毒性所見としない案としたことについてお伺いしております。こちらの２点に関しまして、いただいた御意見は、同じ54ページの下から３分の

１辺りを御覧ください。

○○からは、①と②に関しまして、肝細胞肥大等の病理所見は取られておりませんが、脂質代謝系/胆道系マーカーであるT.Chol/γ-GTPの増加を伴っており、毒性影響と判断したほうがよいと思いますと御意見を頂戴しております。

○○からは、①に関しまして、変化が比較的軽度ですので、検体投与の影響としない案に賛成です。②に関しましては、ASTやALTなどの逸脱酵素の増加や病理組織学的な変化に乏しいことから、毒性所見にしない案に同意しますといただいておりまして、○○からは、いずれも事務局案、毒性所見としないという案に同意しますと御意見をいただいております。

54ページの一番下に【事務局より】という記載がございますが、こちらの①と②に関しまして、関連する情報を55ページに記載しております。血液生化学的検査結果を記載いたしましたので、こちらも御参考に御議論いただければと存じます。

戻りまして、54ページを御覧ください。③のお伺いですが、2,000 ppm投与群雌の投与13週の10～20分及び0～60分の統計学的有意な自発運動量増加については、ドシエで、0～10及び20～60分のカウントには有意差が見られていないこと、同様の変化が雄では認められていないことから、毒性影響としない案としたことについてお伺いしております。

こちらのお伺いにつきましては、○○、○○、○○、いずれも毒性影響としない案に御同意をいただいております。

続きまして、55ページを御覧ください。３行目から（２）の28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物J）を記載しております。

こちらに関しまして、得られた結果でございますが、11行目から記載しております。5,000 ppm投与群の雌雄で前胃境界部の炎症性細胞浸潤、水腫及び粘膜上皮肥厚が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられたとの結果を記載しております。こちらの試験につきましては、特段のコメントは頂戴しておりません。

代謝物の遺伝毒性試験の前までは以上でございます。

○　○○

どうもありがとうございました。

そうしますと、51ページの16行目からの安全性に係る試験の概要というところですが、まず、17行目以下、急性毒性試験等、シアゾファミドの代謝物B、C、Jと推定代謝物Uの急性毒性試験を行っていただいています。

これに関しては、表のつくり方を改良していただいて、あと脚注を追加していただいております。これは特に問題はないかと思いますが、よろしいですね。

53ページの４行目から２．亜急性毒性試験、これは今回追加された試験ということで、53ページ、５行目の（１）90日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物B）で今回追加された試験ですが、18行目、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量であると考えられたということで、毒性は認められなかったという結論になっているのですね。それはそれでいいので

すね。

それで、【事務局より】ボックスをいただいていまして、①、②、③とあって、理解を容易にするためにというか、55ページに血液生化学的検査結果の表をつけていただいているわけです。これに関して、○○、○○、○○のお三方の意見が一致しているのは③ですね。これが2,000 ppm投与群雌の投与13週の10～20分及び０～60分の統計学的有意な自発運動量増加については、ドシエでカウントに有意差がない、それから同様の変化が雄では認められない、詳細な状態観察において探索行動に影響がないということから、毒性影響はない。ここは毒性影響がないということで、お三方に御同意いただいていますが、①、②に関して、ちょっと御意見が分かれているところですが、○○、御説明いただけますか。お願いします。

○　○○

○○です。

代謝物Bに関してのところなのですけれども、こちらは親物質があまり毒性が強くないのに対して、その前の52ページにちょうど急性毒性試験の結果が出ていますけれども、親物質と比べればかなり強い急性毒性が出ているのですね。雌雄で256 mg/kg体重以上でも死亡例が出ているのですけれども、現状の90日間亜急性毒性試験の最高用量が現在NOAELとされていますが、それが128 mg/kg体重/日と150 mg/kg体重/日ということで、これをNOAELとしたときに、その倍で死亡例が出るような剤になっているのですね。急性毒性と反復投与の毒性は違いがあるのは当然なので、そういうことがあってもおかしくはないのですけれども、そういった懸念を感じましたので、少し慎重に取ってはどうかなということです。

肝重量の増加と血液生化学検査で肝毒性を示唆するT.Cholとγ-GTPの増加が統計学的有意差を持ってあるということで、慎重に判断する意味でも、毒性影響と取ってよいのではないかと考えました。

以上です。御意見を伺えればと思います。

○　○○

それでは、○○、それから○○の順で御意見をいただければと思いますが、まず○○、いかがですか。

○　○○

○○です。

確かに代謝物の毒性が非常に強いということに納得できると思うのですけれども、肝臓だけをみてみると、絶対重量、比重量の増加は比較的マイルドで、ほかの逸脱酵素などのパラメータの増加があまり追随していないということを考えると、肝毒性は比較的弱い。ですから、適応性の変化、境界域かと思いますけれども、適応というふうに考えました。したがいまして、毒性と取らなくてもいいかと思っております。

以上です。

○　○○
ありがとうございます。
では、○○、お願いします。
○　○○
○○です。
私も、変化は用量依存的ではあっても軽微ですし、そこまで毒性と取らなくても適応でいいかなと思いましたので、事務局案に賛成したところでございます。
以上です。
○　○○
ありがとうございます。
そうしますと、最終的にどこに落としますかということですが、○○、お願いします。
○　○○
○○です。
お二人の先生方とも軽微な変化であるということで、毒性と判断しなくてもよいだろうという御意見ですので、私もそれでよいかと思います。ただ、その場合、53ページの14行目なのですけれども、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化がなかったと書いてあるのですが、コレステロールとγ-GTPは変化が有意に動いておりますので、この部分は削除していただいて、病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であるというふうにしていただきたいと思います。
○　○○
ありがとうございました。
そうですね。コレステロールやγ-GTPは確かに最高用量で動いているわけです。有意差を持った変化が認められているということで、「肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び」までを切るのですね。ありがとうございます。
ほかの先生方、それでよろしいですか。ありがとうございます。
○　○○
事務局です。すみません。
ここを切ってしまうと、どういう議論があったのか分からなくなってしまいますので、できれば切るだけというのはやめていただいて、パラメータを毒性影響と取るなら取っていただく。変化は出ているけれども、毒性影響とまでは考えないということであれば、そこを少し評価書に記載していただくことは可能でしょうか。
○　○○
その場合、その前の部分で、13行目から14行目にかけて「重量増加が認められたが」というところに、具体的に書いてもいいかもしれませんけれども、比重量増加及び血液生化学的パラメータの変化が認められたが、病理組織学的変化は認められなかったことからというふうに続けていただければよいのではないかと思います。

○　○○

ありがとうございます。

そうしますと、53ページの13行目から、2,000 ppm投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量増加が、同投与群の雌で肝臓の比重量増加が認められ、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化が認められたが、病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化という言葉はこれでよいのですか。

○　○○

○○です。

ここでちょっと先のところで肝毒性を示唆すると入れてしまうとちょっと微妙なので、比重量増加が認められ、具体的にT.Chol及びγ-GTPの増加の変化が認められたが、というふうに続けていただけばよいのではないかと思います。適応性変化という用語はこれでいいかと思います。

○　○○

ありがとうございます。

○　○○

すみません。事務局です。

T.Cholとγ-GTPが増えた場合は、一般的に適応性変化と判断されないケースもありますので、本日の御審議によりますと、軽度な変化でありというような、軽微か軽度かその辺のニュアンスは御指示いただきたいのですけれども、本日の御審議を踏まえた文言を入れていただいてはいかがかと思うのですが、いかがでしょうか。

○　○○

○○です。

文言については軽微でもいいのかと思うのですけれども、どちらかというと私は毒性寄りで考えていたので、軽微とお考えになっている先生方から、この辺の表現は考えていただけるとありがたいと思います。

○　○○

ありがとうございます。

ということは、比重量増加を認められてはいるのですね。ですが、総コレステロール及びγ-GTPのレベルが増加している。軽微か軽度かの変化はあるのですが、病理組織学的な変化はなかったという、これは重要で、ここはびしっと書かなければいけないだろうと思います。あと、本日の議論でこういうことが出てきたという結論はどうでしょう。毒性の先生方で文案をいただけるとありがたいと思いますけれども、いかがですか。

では、本日議論したということで、これは調査会後に少し議論させていただいて、ここの部分の表現を適切に変えるということでよろしいですか。

○　○○

そうしましたら、文案を御提案してもよろしいでしょうか。

○　○○

お願いします。

○　○○

同投与群の雌で肝臓の比重量増加が認められ、T.Chol/γ-GTPの変化も認められたが、変化の程度は、そこはちょっといただきたいのですが、僅か又は軽度であり、病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられた、でいかがでしょうか。

○　○○

○○ですが、いいですか。

多分、T.Cholとγ-GTPは変化ではなくて増加で、ただ、その増加は軽微にとどまったのでというようなことかなと思うのですけれども、○○、いかがですか。

○　○○

結構だと思います。

○　○○

○○、いかがですか。

○　○○

結構だと思います。

○　○○

ありがとうございます。

では、いただいた文案で進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

ここの部分はこれでいいのかな。55ページの（２）の28日間亜急性毒性試験に関しては、55ページの10行目からの結論でよろしかったかなと思います。11行目、5,000 ppm投与群の雌雄で前胃境界部の炎症性細胞浸潤、水腫及び粘膜上皮肥厚が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられたということでよろしいかと思います。

ここまで御説明いただいたのですね。では、56ページの３．遺伝毒性からお願いします。

○　○○

ありがとうございます。

56ページを御覧ください。１行目から遺伝毒性試験の記載をしております。こちらは今回一部追加された試験がございまして、追加された試験について御紹介いたしますと、表37にまとめておりますが、57ページの冒頭より始まるカラム、遺伝子突然変異試験、こちらが今回追加された試験でございます。表中に追記するとともに、本文中に記載をしております。５行目になりますが、下線を引いた部分でございます。「及びマウスリンパ腫由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験」と記載しております。

こちらの追記に関しまして、【事務局より】でお伝えしておりまして、○○、○○から、追加コメント等はございません、特にコメント等ございませんとの御意見を頂戴しております。

短くなりましたが、遺伝毒性試験、代謝物に関しましては以上でございます。
○　○○
ありがとうございます。
56ページの１行目からの遺伝毒性試験ですけれども、今、事務局に御説明いただきましたが、まずは○○、いかがですか。
○　○○
先ほどコメントを読み上げていただいたとおり、追加のコメントはございません。よろしくお願いします。
○　○○
ありがとうございます。
○○も追加なしでよろしいですか。
○　○○
なしで結構です。
○　○○
ありがとうございました。
それでは、先に進めていただければと思います。よろしくお願いします。
○　○○
ありがとうございます。
では、58ページを御覧ください。冒頭よりⅣ. 食品健康影響評価の記載をしております。
今回修正、追記等をした箇所でございますが、３行目からでございます。こちらですが、今回提出された試験について記載をしております。
そのほかの修正箇所といたしまして、順に御説明いたしますと、15行目に修正の跡がございまして、動物体内運命試験の名称を家畜代謝試験に変更したことによる修正をしております。こちらは事前にお送りしている評価書案には修正を記載しておりませんでしたので、御確認をお願いいたします。
同様に、24行目にも、植物体内運命を植物代謝試験と修正させていただいております。
また、27行目から29行目に関しましては、作物残留試験の結果を記載しております。先ほど作物残留試験の個別の試験の御説明の際にお話をいたしましたが、パセリの今回得られた試験結果がシアゾファミドの最大残留値等を更新するものでございましたので、修正をしております。こちらの修正値に関しまして、○○から一部修文をいただいております。箇所といたしましては、見にくくて恐縮でございますが、28行目の末尾のところでございます。1.98と記載していたところを2.95と修文していただいております。
こちらでございますが、32行目に【事務局より】で経緯を記載しておりまして、こちらの二重下線部に関しまして、パセリ（茎葉）の代謝物Bの最大残留値については、シアゾファミドに換算していない値を記載していたため、御指摘を受けまして、作物残留試験の記載に合わせてシアゾファミド換算値に修正させていただいております。

また、59ページを御覧ください。こちらでございますが、３行目から５行目の辺りにばく露評価対象物質の記載をしております。こちらに関しましては、コメントをその下の【事務局より】で記載していまして、本版の改訂に当たり植物代謝試験（レタス）が提出されましたが、10%TRRを超える代謝物は認められなかったため、ばく露評価対象物質の変更はありませんとお伝えしております。

こちらに関しまして、○○からは、承知いたしましたとコメントをいただいております。

そのほかにつきましては、軽微な修正ではございますが、59ページの17行目「ばく露評価については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする」という一文を入れさせていただいております。

そのほかの修正箇所でございますが、65ページを御覧ください。こちらは別紙３の作物残留試験でございますが、例えば65ページでございますと、修正点がばれいしょ、2006年の結果に入っておりまして、PHIのところのaという記号が消されております。こちらに関しましては、脚注の修正もございまして、70ページを御覧ください。９行目から10行目に関して記載しております。こちらは、PHIの逸脱に関しましては記載しないこととなりましたので、取消しをさせていただいております。

以上でございます。

○　○○

どうもありがとうございました。

ちょっとお戻りいただいて、58ページの１行目、食品健康影響評価でございますが、これに関しては、今回、12版の改訂に当たってということで、リスク管理機関から植物代謝試験（レタス）、作物残留試験（パセリ）、亜急性毒性試験（代謝物B及びJ、ラット）、遺伝毒性試験（代謝物B）の成績が新たに提出されたということです。

そのほかに６行目、動物体内運命試験という表現を動物体内動態試験に改めるということが、15行目、24行目でも続いております。

それから、27行目に行ってパセリの最大残留値をつけていただいている。

それから、代謝物Bの最大残留値を、○○からの御指摘に従って、シアゾファミド換算値に直していただいたということです。

それから、59ページに進んで、３行目は表現を変えているということです。

それから、ばく露評価対象物質ですけれども、10%TRRを超える代謝物としてはBがあったのですけれども、代謝物Bはラットでも検出されるということから、農産物中のばく露評価対象物質はシアゾファミド（親化合物のみ）と設定されたということであります。

それから、「ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め」というのが59ページの17行目にあって、そこは追記していただいたということです。評価後にリスク管理機関から、当評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けるということでございます。

そこまででよろしいですかね。

そうしたら、ADIに関するところの説明ですか。お願いします。

○　○○

では、ADIに関する説明をさせていただきます。

59ページを御覧ください。今回、ADIに係る新たに提出された試験はございませんでしたので、現行の試験結果、すなわち59ページの７行目に記載しております。こちらですが、各試験の無毒性量のうち最小値がラットを用いた２年間慢性毒性/発がん性併合試験の17.1 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.17 mg/kg体重/日を許容一日摂取量と設定する案といたしました。

また、シアゾファミドの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響は、認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は引き続き設定する必要がないと判断したという案にしております。

以上でございます。

○　○○

ありがとうございました。

59ページの７行目以下、各試験における無毒性量等を表38にまとめていただいていまして、８行目以下、食品安全委員会農薬第三専門調査会は、各試験の無毒性量のうち最小値がラットを用いた２年間慢性毒性/発がん性併合試験の17.1 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.17 mg/kg体重/日をADIと設定する。それから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断されていますということでありますが、これは先ほど御議論のあった53ページの90日間亜急性毒性試験の評価結果でひっくり返るようなことはないわけで、ADIの設定はこれでよろしいのかなと考えます。

先生方、それでよろしいですね。ありがとうございます。

そうしますと、評価書案は軽微な修正が相当箇所ありますけれども、確認事項は特にないということだと思いますので、本日の審議を踏まえて、シアゾファミドの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じで、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得られた無毒性量17.1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.17 mg/kg体重/日、急性参照用量（ARfD）については、以前の結論と同じで、設定する必要がないとしたいと思いますけれども、これでよろしいですね。

（「はい」と声あり）

○　○○

特段の御意見なしと認めます。ありがとうございました。

そうしますと、今後の進め方について、事務局から御説明をいただきたいと思います。お願いします。

○　○○

それでは、本日の審議結果を踏まえまして、評価書案を修正の上、食品安全委員会に報告する予定です。

修正の過程で先生方に御確認いただきたい点が生じた場合には、メール等で御確認をお

願いさせていただければと存じます。

○　○○

それでは、そのようにお願いいたします。

そうしましたら、そのほかに事務局から何かございましたら、よろしくお願いします。

○　○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は６月10日水曜日、午後の開催を予定しております。

○　○○

ありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。

特段ございませんようでしたら、以上をもちまして、第42回農薬第三専門調査会を閉会といたします。どうもありがとうございました。

以上