食品安全委員会農薬第一専門調査会

第33回会合議事録

１．日時　令和７年１月20日（月）　10:00～11:48

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（クロルタールジメチル）の食品健康影響評価について

（２）その他

４．出席者

（専門委員）

義澤座長、美谷島座長代理、池原専門委員、井上専門委員、
久米専門委員、中島専門委員、平林専門委員、堀本専門委員、本間専門委員、
與語専門委員、和田専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、小野専門参考人、杉山専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員、松永委員

（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

５．配布資料

資料１　　クロルタールジメチル農薬評価書（案）

資料２　　論点整理ペーパー

６．議事内容

○栗山室長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第33回農薬第一専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、会場傍聴者を受け入れ、また、Web会議システムの映像をYouTubeによりライブ配信することにより、公開で行いますので、よろしくお願いします。

本日は、農薬第一専門調査会の専門委員11名、専門参考人３名に御出席いただく予定です。

また、食品安全委員会から４名の委員が出席しております。

それでは、以後の進行を義澤座長にお願いしたいと思います。よろしくお願いします。

○義澤座長

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議事は、農薬（クロルタールジメチル）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議については公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

まずは、資料の確認を事務局からお願いいたします。

○栗山室長補佐

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第一専門調査会専門委員等名簿のほか、資料１として、クロルタールジメチル農薬評価書（案）。

資料２として、論点整理ペーパー。

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。

資料はホームページにも掲載されております。

本日、ハイブリット形式で行いますが、注意事項につきましては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。

○義澤座長

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の報告を行ってください。

○栗山室長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただ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。

○義澤座長

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。

ございませんね。分かりました。

それでは、農薬（クロルタールジメチル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて事務局より説明いただけますでしょうか。

○牧野専門職

クロルタールジメチルは除草剤で、日本国内で食用作物への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いわゆる暫定基準が設定されており、暫定基準の見直しに係る評価依頼がされています。

それでは、資料１、クロルタールジメチルの評価書案を御覧ください。

表紙の【事務局より】ですが、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作成しました。

本剤は、環境省、EPA及びEUの評価書等の記載内容に基づき主な科学的知見を整理しました。EPAでは2013年から再評価が実施され、食品及び飲料水経由の健康影響に関する評価が終了する前に、米国内でのクロルタールジメチルの使用停止の緊急命令が発出されていますが、評価書が公表されているため、評価に使用しました。EUではラポーター国によるドラフトアセスメントレポートが公表されていますが、EFSAによるピアレビューがなされていないことから、環境省及びEPAの評価書の内容を補足するなど、参考情報として利用する案としました。

また、表紙の下部に評価書評価により実施した旨を記載しました。

それでは、評価書案３ページをお願いします。

審議の経緯ですが、2011年に要請事項説明がなされているものでございます。

続いて９ページをお願いします。

Ⅰ．評価対象農薬の概要です。用途としては除草剤です。化学名、分子式、分子量、構造式については記載のとおりです。

與語専門委員より御意見をいただいております。ISO名自体は「chlorthal」です。ただし、派生物として「chlorthal-dimethyl」を含むとされており、そのCAS No.が1861-32-1です。また、アメリカ雑草科学会ではこの化合物を「DCPA」と命名しています。ちなみに「chlorthal-monomethyl」も除草剤としてCAS No.がありますと御意見をいただきました。

この與語先生コメントに関しまして、10ページの11行目でございます。「海外では」から続く文章なのですけれども、米国のところに注釈をして、「米国ではDCPA又はダクタールとして登録されていた」という注釈をつけて、分かりやすいように記載する案とすることとしました。評価書案には記載はないのですけれども、その案を考えております。

続いて10ページの１行目、７．物理的化学的性状は環境省の評価書を基に記載しております。

６行目、８．作用機序・海外登録状況等です。クロルタールジメチルは有機塩素系の除草剤であり、胚軸や子葉鞘に吸収され、発芽を阻止することにより作用すると考えられて

いる。国内では1971年に初回農薬登録され、その後、2005年に登録が失効し、2021年以降はたばこ用の植物成長調整剤としてのみ農薬登録されている。海外では、米国、EU及びオーストラリアでは過去に登録されていたが、現在は登録がないとしております。

続いて11ページ、Ⅱ．安全性に係る試験の概要です。

10行目、【事務局より】でございます。「農薬専門調査会における評価書評価に関する考え方」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ました。海外の評価機関の作成した評価書等から、評価に用いられた試験結果を表にまとめました。植物代謝試験については、植物名、処理条件、部位、総残留放射能、認められた成分を、家畜代謝試験については家畜名、投与条件、部位、総残留放射能、認められた成分を記載しましたとしております。

清家専門参考人より、一応環境省の資料で土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験を確認しましたが、問題ありませんと御意見をいただきました。

11行目、１．植物、家畜等における代謝試験についてです。

植物代謝試験については表１のとおりまとめておりまして、認められた成分としてクロルタールジメチル、TPA、MTPが挙げられております。

12ページ３行目に【事務局より】を設けております。植物代謝試験の結果について、以下は1977年に実施された非GLPの試験で、DARにのみ記載されていることから評価書に記載しませんでしたが、にんじん、豆、レタスについてはほかに情報が得られていないことから、取扱いについて御検討くださいとお伺いしておりました。

こちらは與語専門委員より２点コメントをいただいております。

１点目、1977年当時はGLPが義務化されていなかったことから、掲載してもよいと判断します。ただし、評価書における植物代謝試験データについて、GLPが条件であれば、参考資料としてください。なお、代謝物も上記の３作物と違いがなく、TPAやMTPもばく露評価対象になり得ることから、食品健康影響評価におけるばく露評価対象物質にも影響しないと判断します。

２点目、二重下線部ですが、12ページ、【事務局より】ボックス内の表の豆について、品種名「Tendergreen」から判断して、いんげん豆の可能性が高いですといただいております。

２点目については先生の御指摘どおりに修正しております。

１点目について事務局より補足させていただきます。評価書に関しては、GLP試験でなければ記載しないというものではございません。今回は評価書評価で海外評価書の限られた情報で御審議いただくに当たり、年度の新しいGLP試験の結果があるところ、本資料を評価に用いるか御判断いただければと思います。また、【事務局より】ボックスの試験はDARでのみ記載のあったもので、表紙で説明したように、ほかの評価書の補足となるよう参考情報として利用していることも踏まえ、御判断いただければと思います。

また、清家専門参考人より、３つの試験が非GLPであるため、今回の評価書に記載しな

くてよいと思います。ただし、本剤の作物への処理方法について土壌処理が登録されているのであれば、載せたほうがよいと思いますと御意見をいただきました。

事務局より、クロルタールジメチルを有効成分とする製剤の国内での食用作物への登録はありません。また、主要な海外において現在登録されていませんとしております。

13ページ２行目、家畜代謝試験について、こちらも表２のとおりまとめており、認められた成分としてクロルタールジメチル、MTP、TPAが挙げられます。

12行目、【事務局より】ですが、家畜代謝試験の結果について、年度が新しくGLP対応の泌乳ヤギの試験と同じ成分が認められていることから、以下の泌乳牛の結果は記載しませんでした。本試験の取扱いについて御検討くださいとお伺いしておりました。

14ページ、中島専門委員より賛同しますといただきました。

與語専門委員より、植物代謝試験と同様に、1974年当時はGLPが義務化されていなかったことから、掲載してもよいと判断します。ただし、評価書における、こちらは書き間違いですが、家畜代謝試験データについて、GLPが条件であれば参考資料としてください。

２点目、注釈a～eについて、部位は日本語のほうがよいと思いますといただきました。

１点目については、先ほど植物代謝試験でお伝えしましたが、限られた情報での御審議に当たり、年度の新しいGLP試験がある中で、本試験を評価に用いるかどうか御検討をお願いします。

２点目の注釈については、海外評価書を参考にしていることから、フェナミホスでは注釈は英語で記載いただいておりました。御検討くださいとしております。

一旦以上でお願いします。

○義澤座長

ありがとうございます。

では、１つずつ確認していこうと思います。

この剤については、一番最初の表紙に書かれていますように、環境省、EPA及びEUの評価書等の記載内容に基づいて主な科学的知見を整理したということが基本です。だから、これまでのように申請者からのデータ提供は全くありませんということをまずは御理解ください。

１つずつ行きます。

まずは、９ページを御覧ください。

與語専門委員から御指摘があって、そのとおりに事務局のほうで対応されています。

それと、10ページに、それを反映して、海外では、米国、EU及びオーストラリアでは過去に登録されていたが、現在は登録がない。その後に注釈を入れるのですね。事務局、どのような注釈でしたか。もう一回お願いします。

○牧野専門職

10ページ12行目の「海外では、米国、EU及びオーストラリアでは」という記載の米国のところに注釈を付しまして、「米国ではDCPA又はダクタールとして登録されていた」と

いう注釈を入れる案を考えております。
○義澤座長
　ありがとうございます。
　與語専門委員、このコメントですけれども、これについて何かコメントがあればお願いいたします。
○與語専門委員
　與語ですけれども、今の事務局の対応で結構だと思います。
　以上です。
○義澤座長
　ありがとうございます。
　ほかの先生方からも特にコメントはないということでよろしいでしょうか。
　では、そのように進めさせていただきたいと思います。
　続いて11ページです。安全性に係る試験の概要で、清家先生から、土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験を確認していただいて、特に問題はないというコメントをいただいております。
　そのほかの先生から何かコメントがあればお願いします。
　與語先生、何もないですか。
○與語専門委員
　與語です。
　私も確認したのですけれども、問題ないと思います。
　以上です。
○義澤座長
　そのほかの先生方も特にコメントがないと考えますけれども、このまま進めさせていただいてよろしいでしょうか。
　では、特にコメントはないということで、このままで進めさせていただきます。
　続いて、植物代謝試験でございます。12ページに、事務局から、植物代謝試験の結果について、以下は1977年に実施された非GLP試験で、DARのみ記載されていることから、評価書に記載はしませんでした。にんじん、豆、レタスについてはほかに情報が得られていないことから、取扱いについて御検討くださいということで、與語先生と清家先生からコメントをいただいております。これまでの評価書についても、非GLP試験だからといって採用しなかったり引用しなかったりすることはないのです。情報として利用できるものは利用しているということが現状だと思います。
　まず、與語先生のほうからコメントをお願いします。
○與語専門委員
　與語です。
　最初にこれは評価書評価という説明がありましたけれども、確かに評価書評価の場合は

なかなか情報が少ないので、このようにDARであっても確実な情報があるものは、私はできれば掲載したほうがいいかと考えています。ただし、先ほど私もコメントしたように、最初の３作物はGLPで残りのものは非GLPということだったので、評価書評価の前の記載のルールが思い出せないのですけれども、もしその違いをある程度意識するのであれば、参考資料として掲載してもいいというのが私の意見です。

以上です。

○義澤座長

ありがとうございます。

これまでも非GLPとGLPの試験は明確に分けておいたほうがいいということならば、非GLPの情報も重要ですので、これを参考資料として用いるということも妥当かなと思うのですけれども、そのほかの先生から御意見はありますでしょうか。

與語先生、そういう考えですよね。

○與語専門委員

與語です。

これは結果を見てもらうと分かるのですけれども、GLPの試験と非GLPの試験は結果的に非常に類似した結果が出ています。ということで、GLP試験の結果をさらに検証するという意味ではよいかというのが私の考えです。

以上です。

○義澤座長

ありがとうございます。

そのほかの先生方から御意見をいただければと思うのですけれども、特にございませんか。

ということで、この非GLP試験は参考資料として検証するという意味で掲載させていただくという方向で進めさせていただきたいと思います。

続いて、13ページの家畜代謝試験に入ります。家畜代謝試験については、新しくGLP対応の泌乳ヤギの試験と同じ成分が認められていることから、以下の泌乳牛の結果は記載しませんでした。本試験の取扱いについて御検討くださいというのが事務局からの問いでございます。

それに対して、中島専門委員から事務局の意見に賛同いたしますという御意見です。

與語専門委員からは、植物代謝と同様に、1974年当時はGLPが義務化されていなかったことから、掲載してもよいと判断します。ただし、評価書における家畜代謝試験のデータについて、GLPが条件であれば参考資料としてくださいということでございます。

中島先生、御意見をください。

○中島専門委員

事務局ボックスで挙げている理由から、記載しなくてもいいかなと思ったのですけれども、先ほどの議論の流れからすると、與語先生がおっしゃるように、情報を補完するもの

として参考資料にしてもいいと思いました。
　以上です。
○義澤座長
　ありがとうございます。
　與語先生、御意見をください。
○與語専門委員
　與語です。
　先ほど植物代謝のときにもコメントしましたが、やはり評価書評価ということでこういうデータは貴重だと思いますので、参考資料として掲載することがよいと思います。
　以上です。
○義澤座長
　ありがとうございます。
　小澤先生から何か御意見はございますか。
○小澤専門参考人
　私も情報があることを尊重して、データを参考資料として載せると。このアイデアでよろしいと思います。
　以上です。
○義澤座長
　ありがとうございます。
　そのほかの先生方から御意見があればぜひお願いしたいのですけれども、特にございませんね。
　ということで、これらは参考資料として掲載していただくという方針で進めさせていただきます。よろしいですね。
　では、事務局のほうはそれでよろしくお願いします。
　あとは、事務局より、注釈については、海外評価書を参考にしていることから、フェナミホスでは注釈は英語で記載しておりましたということで、それに合わせて英語で記載するということで進めさせてください。
　次は動物体内動態試験のところですね。では、続けて御説明をお願いいたします。
○牧野専門職
　ありがとうございます。
　15ページから２．動物体内動態試験でございます。環境省及び海外の評価機関の作成した評価書等から評価に用いられた試験結果を吸収、分布、代謝及び排泄を中心にまとめております。ラット①～④までありまして、①は環境省評価書、②～④は海外評価書を基に記載しております。
　２行目、（１）ラット①の吸収について、血中薬物動態学的パラメータは表３のとおりまとめております。12行目、クロルタールジメチルの吸収については「速やかに吸収され

た」としております。

こちら、13～14行目にかけて小澤専門参考人より修文がございまして「C_{max}やAUC_{last}の上昇程度」というところを「比」と。また、「投与量の変化」というところも「比」と修文をいただいております。

19行目、中島専門委員より二重下線部のところでコメントをいただいております。二重下線部は15～16行目、「高用量群においては雌のC_{max}が雄より高く」という記載について、大きな差ではないため、５匹でのSD値がどれくらいかで「高い」と言えるかどうか、本来ならば統計解析すべきですが、といただいております。

21行目、分布についてです。25行目からですが、「単回経口投与において、T_{max}における残留放射能濃度は脂肪、卵巣及び副腎で高かった」としております。

16ページ３行目です。反復経口投与において、こちらは６行目からまとめておりまして、「組織中のT_{max}における残留放射能濃度は単回経口投与時と比較して約1.5～２倍程度であったことから、クロルタールジメチルには蓄積性はないことが示唆された」とまとめております。

11行目、代謝については17行目からまとめておりますが、尿及び糞中の主要代謝物は表４のとおりです。「いずれの投与群でも、尿中では未変化のクロルタールジメチルは認められず、主要代謝物としてMTPが検出された。糞中では未変化のクロルタールジメチルのほか、主要代謝物としてMTPが検出された」としております。

26行目、「胆汁中では、未変化のクロルタールジメチルのほか、５～６種類の未同定代謝物が検出された。代謝物MTPは検出されなかった」。17ページ、「血漿中では、主要代謝物としてMTPが検出された。反復経口投与後に代謝物MTPが血漿中を循環している主要成分であることが示唆された」とまとめております。

17ページ３行目、小澤専門参考人より御意見をいただいております。二重下線部は16ページの21行目でございますが、「脱メチル化」とありますが、MTPはテトラクロロテレフタル酸一メチルと書かれているので、２つのメチルエステルのうちの一方の加水分解により代謝物MTPが生成しているということではと御意見をいただいております。

続いて17ページ５行目、排泄は表５のとおりまとめております。14行目からまとめていますが、「未変化のクロルタールジメチルは、ラット体内から容易に排泄された。低用量群では主に尿中に排泄され、高用量群では主に糞中に排泄された」としています。

続いて18ページ４行目、【事務局より】でございます。DAR②の５つの知見について、参考試験又は補足試験とされていること、ほかの試験で同様の情報を確認できることから、評価書案に記載しませんでしたとお伺いしており、特段御意見はございませんでした。

ラット②～④は海外評価書での知見ですが、いずれもラット①と結果は大きく変わりませんでした。

９～10行目に小澤専門参考人より修文案をいただきまして、高用量群では吸収量の飽和が確認されるという点について、「吸収量の増加は頭打ちであることが」と修文いただい

ております。

動物体内動態についての説明は以上です。

○義澤座長

では、一旦ここで止めさせていただきます。

動物体内動態試験のところを１つずつ確認していきましょう。

まず15ページでございます。本文中、13行目から14行目について、小澤専門参考人のほうから「C_{max}やAUC_{last}比」への変更が適切ではないかというコメントをいただいております。

中島先生、これでよろしいですね。

○中島専門委員

結構です。

○義澤座長

「比」のほうが適切だと思いますので、これで進めさせていただきます。

それから、15行目に二重下線を引いています。中島専門委員から、大きな差ではないため、５匹でのSD値がどれぐらいかで「高い」と言えるかどうか、本来ならば統計解析すべきですがというコメントをいただいています。

中島先生、この件はもっともな御意見だと思うのですけれども、これは統計解析していないのですよね。

○中島専門委員

多分そうだと思います。

○義澤座長

確認していないのですけれども、SD値はどれくらいですか。

○中島専門委員

私もデータは確認できなかったのです。

○義澤座長

そうか。できないですね。失礼しました。

○中島専門委員

多分ばらつきを考えると有意差はないのだと思われるのですけれども、C_{max}でいうと血漿で84.7と96.9で1.14倍しかないのです。

○義澤座長

では有意差は出ないですね。

○中島専門委員

これを高いと言うかどうかと思いまして、何も書かないか、あるいは書くとすれば「高い傾向があった」ぐらいにするか、どちらかかなと思っておりました。

以上です。

○義澤座長

ありがとうございます。
小澤先生も御意見をください。
○小澤専門参考人
全く同意します。
修文をどうするかは事務局にお任せしますかね。
以上です。
○義澤座長
修文はここで決めてしまいましょう。「若干高かった」でしょうか。
○小澤専門参考人
どうしましょう。「高い傾向にあった」ぐらいで書いていくというのはどうですか。
以上です。
○義澤座長
ありがとうございます。
中島先生、「高い傾向にあった」でよろしいですね。
○中島専門委員
結構です。
○義澤座長
事務局、「高い傾向にあった」という修文でお願いいたします。よろしいですか。
○栗山室長補佐
承知いたしました。
○義澤座長
では、それで進めさせていただきます。
次に、飛んで17ページに小澤専門参考人からの御意見がございます。その前の16ページの脱メチル化についてのコメントでございます。
小澤先生のほうから御説明をお願いできますでしょうか。
○小澤専門参考人
17ページの３行目に私の意見を書きました。一応薬物動態の用語からすると、こういう構造の変化の場合、あまり「脱メチル化」と言わなくて、「加水分解」と書くのが普通だと思うので、私はそのほうがいいのではないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。
以上です。
○義澤座長
ありがとうございます。
中島先生、いかがですか。
○中島専門委員
御指摘のとおりだと思います。「加水分解」でお願いします。
○義澤座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、「加水分解」という修正でよろしいですかね。

ということで、16ページの脱メチル化というところを加水分解という用語に修正してください。事務局、よろしくお願いいたします。

では、続けて18ページに事務局のコメントがございます。DAR②云々の記載について、参考試験又は補足試験とされていること、ほかの試験で同様の情報を確認できることから、評価書案に記載しませんでしたという事務局からの問合せがございますが、代謝の先生方のコメントがここに記載されていないので、１人ずつ御意見をいただきます。

中島先生、お願いします。

○中島専門委員

大丈夫です。

○義澤座長

大丈夫ですね。

小澤先生、いかがですか。

○小澤専門参考人

記載しないで結構です。

○義澤座長

ほかの先生方、毒性の先生も含めて、御意見はございませんね。ありませんね。

では、事務局の御提案のように、評価書に記載しないという方向で進めてください。よろしくお願いいたします。

それから、18ページの小澤先生からのコメントで、「吸収量の増加は頭打ちであること」、「飽和」ではなくて「頭打ち」と。一般的に「頭打ち」という言葉は使われるのですよね。

○小澤専門参考人

使うと思います。私も長くこの委員会に出させていただいていますので、色々な議論が十何年前からあったのですけれども、確か最近の調査会であまり飽和という言葉はやめようではないかという話があったと思うのですが、そのような記憶があったのでそうしたのですけれども、これは私は「頭打ちであることが」のほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○義澤座長

ありがとうございます。

中島先生、いかがですか。

○中島専門委員

以前も議論になった「吸収が飽和」と言わないという話だったと思いますので、結構だと思います。

○義澤座長

ありがとうございます。

毒性の先生方もこれでよろしいですね。

小野先生、何か御意見はありますか。

○小野専門参考人

いえ、先生方が言うとおりだと思います。

○義澤座長

よろしいですね。

では、「吸収量の増加は頭打ちであることが確認され」という記載に修正をお願いします。よろしくお願いいたします。

次は毒性からだと思いますので、事務局、説明をお願いいたします。

○牧野専門職

続いて、20ページから３．急性毒性試験（経口投与）としてまとめておりますが、海外の評価機関の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。表８にまとめておりますが、LD_{50}は全て5,000 mg/kg体重より大きいという結果でございました。

８行目、【事務局より】です。DARのみの情報として以下の試験がありました。本試験の取扱いについて御検討くださいとお伺いしておりました。

平林専門委員より、異なる動物種の情報ですので、参考情報として記載してもよいかと考えます。

美谷島専門委員より、GLP試験であり、動物種も他の試験と異なりますので、記載しておいてもよいかと思いますといただきました。

ほかの先生方からも記載したほうがよいという旨をいただいております。

続いて21ページ、真ん中の【事務局より】ボックスです。急性毒性試験及び遺伝毒性試験について、それぞれDAR③240～243ページ及び247～249ページに原体混在物TCTP-I P-001の結果がありますが、構造式に関する情報がないことから記載しませんでしたとお伺いしており、いずれの先生方からも承知しました、記載しないでよいと思いますという旨、御意見をいただいております。

続いて、21ページ２行目からの【事務局より】ボックスです。海外の評価機関の作成した評価書等から、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ました。

APVMAは、ADIの根拠試験やその無毒性量の情報を確認できましたが、当該試験のほかにどのような試験の種類を基に評価されたかの経緯が明確ではないため、表に記載していません。

ADI、ARfD等の根拠とされた無毒性量等については、表中にADI等の記号を記載しました。

海外の評価機関におけるADI等の設定に係る評価結果について、表の最後に整理しましたと記載しておりまして、いずれの先生方からも承知しましたという旨の御意見をいただきました。

22ページの一番上、栗形専門参考人より、全体を通して追加コメントなどございませんといただいております。

１行目から各種毒性試験及び無毒性量をまとめており、こちらは動物種ごとに表をまとめております。

表10-1はラットの結果です。表10-1、２段目の90日間亜急性毒性試験②について、DARでARfDの設定根拠とされており、記載のような所見が認められております。なお、EPAについてはARfDを設定しておりません。

また、22ページの一番下、２年間慢性毒性／発がん性併合試験ですが、こちらはEPA、DAR、環境省でADIの設定根拠とされております。全て同じような所見が認められており、NOAELを1としてADIの設定根拠とされています。

24ページの８行目から【事務局より】を作成しておりますが、その前に１点修正がございます。24ページの表内、発生毒性試験②のDARの胎児の値なのですけれども、こちらは1,000 mg/kg体重/日としていたところ、誤記でして、2,000 mg/kg体重/日の誤りでしたので、事務局にて修正させていただきました。

それでは、【事務局より】ボックスでお伺いしていた点ですが、①として、DAR③の118～120ページに記載された28日間亜急性毒性試験について、用量設定試験であること、供試動物数が雌雄各５匹であること、認められた所見が母動物の250 mg/kg体重/日以上投与群の小葉中心性肝細胞肥大及び肝重量増加のみであることから記載しませんでした。

②として、DAR③197～200ページに記載された発生毒性試験について、用量設定試験であること、供試動物数が８匹であること、認められた所見が母動物の1,000 mg/kg体重/日以上投与群の体重増加抑制及び摂餌量減少のみであることから記載しませんでした。扱いについて御検討くださいとお伺いしておりました。

また、③として、環境省評価書では、ラットの２年間慢性毒性／発がん性併合試験のみ、報告書ではなく、US EPAの1994年での評価を参照し評価しています、と記載しておりました。

堀本専門委員より、②について、事務局案でよいと考えます。ただ、DARで高用量群での母動物の体重増加抑制とする判断根拠の一つに使われているので、記載の有無を含めて取扱いについて会議当日確認させてくださいと御意見をいただいております。

ほかの先生方からは、①～③に関して事務局案に同意ですとかいずれも承知ですという御意見をいただきました。

続いて、堀本専門委員より二重下線部について御意見をいただいていますが、23ページから24ページにかけて投与方法・投与量の点で二重下線をつけております。投与期間について、投与期間であることを明記しなくてよいか、以下同様、と御意見をいただきました。

続きまして、美谷島専門委員より、22ページの下２つですとか、23ページの下から２つ目の試験について太い下線をつけておりますが、90日間亜急性毒性試験②及び２年間慢性毒性／発がん性併合試験の肺の所見について、組織学的所見は共通のものかと思われますが、用語を統一することはできないでしょうかと御意見をいただきました。

こちらは25ページの【事務局より】ボックスに表を作成しております。原案の記載と海外評価書中の用語を以下に整理しました。先生から御意見をいただいた箇所と23ページの２世代繁殖試験にも同様の記載がありましたので、追記しております。用語について御検討くださいとしております。

続きまして、小野専門参考人より、22ページの一番下の試験の波線部について、LOAELで認められた所見だけを書いているのでしょうか。それであれば、雄：T_4減少です。また、DARでも肺の所見なども記載がありますが、記載していないのはなぜでしょうかと御意見をいただきました。

４．各種毒性試験及び無毒性量の表は、LOAEL又はLOELで認められた所見を記載しています。DAR③では、Result、Conclusion及びまとめと複数記載が確認されたため、それぞれに一致する所見を表に記載し、その他の所見は「等」としてまとめております。

表10-1のEPAについては1998年の評価書を基に記載しておりますが、2023年に比較甲状腺試験の結果が出ておりまして、新しくADIの記載があったため、表10-2として記載を分けております。こちら、EPAですが、胎児のNOAELを0.1 mg/kg体重/日としてADIの設定根拠とされており、認められた所見として胎児でT_3減少、T_4減少が挙げられております。

26ページ５行目、小野専門参考人より、投与期間も書いたほうがよいと思いますと御意見をいただきました。こちらは先ほどの堀本専門委員からの御意見も踏まえまして、表10-2の投与方法・投与量のところに投与期間として「妊娠６～21日」という記載を追記しております。

続きまして、26ページ７行目からマウスの結果です。表11にまとめております。

27ページ３行目、小野専門参考人より、表11の脚注bについて、参照６DAR③には詳細な情報が記載されているようですがと御意見をいただきました。

DAR③のResult、Conclusion及びまとめのうち、LOAELで認められた所見と確認できる記載は、183ページから抜粋したこのような記載で、”based mainly on liver effects”のみであると判断し、脚注bとして詳細情報は記載されていなかったとしております。御検討ください。

続いて、５行目からイヌの結果で、こちらは表12にまとめております。

28ページ１行目、【事務局より】で、DAR③124、125ページに記載された６週間亜急性毒性試験について、用量設定試験であること、供試動物数が１匹であること、認められた所見が1,000 mg/kg体重/日投与群の雄において肝絶対及び比重量増加のみであり、追加となる情報がないことから記載しませんでした。扱いについて御検討くださいとお伺いしておりまして、いずれの先生方からも事務局案に同意する旨、御意見をいただいております。

続いて、29ページ２行目からウサギの結果で、こちらは表13にまとめております。

30ページに【事務局より】を作成しております。

①として、DAR③203～205ページに記載された発生毒性試験について、母動物の死亡率が高く、十分な胎児数を得られなかったことから、受け入れられないと判断されており、記載しませんでした。

②として、DAR③205～207ページに記載された発生毒性試験について、用量設定試験であり、胎児への影響が検査されていないことから記載しませんでした。扱いについて御検討くださいとお伺いしておりました。

堀本専門委員より、②は事務局案でよいと思いますといただき、①について、上記表中の発生毒性試験②と発生毒性試験③は同じ試験であることを考慮すると、ほかの表と同じようにEPAの発生毒性試験①と発生毒性試験②を別のカラムにして、それぞれにEPAとDARの成績を記載してはいかがでしょうかと御意見をいただきました。

【事務局より】で、同一試験をまとめるとともに、EPAのカラムを統合し、総合評価であることが分かるように表を修正しましたとしております。表の修正は、29ページの下２つの試験なのですけれども、もともと発生毒性試験③において①と②と２つ試験を記載しておりまして、②の試験が上の発生毒性試験②の試験と同一であることを確認しましたので、そのような修正を加えております。

また、修正前の記載として、発生毒性試験③の投与方法・投与量のところの一番下に①及び②試験の総合評価であることを記載しておりました。こちらは脚注aに記載してはいるのですけれども、カラムの本体に書いたほうが分かりやすいという御意見もありましたので、こちらは脚注に記載するのみでよいか、カラムに書いたほうがよいかについて御議論いただけますと幸いです。

もう一点、こちらの表に関して堀本専門委員より御意見をいただいております。波線部についてです。死亡率増加という表現に違和感あり。確かに原文ではそのように記載されていますがといただきました。また、二重下線部についてですが、こちらは先ほどのラットのコメントと同様で、投与期間であることを明示しなくてよいかといただいておりまして、御意見に基づき修正しております。

続いて、30ページ２行目から代謝物についてです。

３行目、こちらはラットについてのみなのですが、表14のとおりまとめております。

31ページに【事務局より】を作成しております。DAR③227～229ページに記載された発生毒性試験について、用量設定試験であること、供試動物数が８匹と少ないこと、母動物で2,000 mg/kg体重/日投与群で体重減少及び摂餌量減少が認められたのみで、追加となる情報がないことから記載しませんでした。扱いについて御検討くださいとしておりまして、堀本専門委員より事務局案でよいと考えますといただきました。

もう一点、表14に関しまして、堀本専門委員より、発生毒性試験のEPA④について、31ページの一番下の試験ですが、EPA③ではないでしょうかと御意見をいただきました。

こちらはCDにて送付した海外評価書のファイル名に誤りがありまして、記載のとおりなのですけれども、PDFのファイル名が間違っておりました。正しくは参照８がEPA②、参照11がEPA③、参照12がEPA④でございます。

31ページの３行目から毒性についてまとめを記載しております。「環境省、EPA（1998年）及びDARでは、いずれも各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた２年間慢性毒性/発がん性併合試験で得られた1 mg/kg体重/日と判断された。EPAでは2013年からクロルタールジメチルの再評価が実施されており、追加されたラットを用いた比較甲状腺試験で得られた胎児の無毒性量0.1 mg/kg体重/日を13～49歳の女性に対するADIの設定根拠とすることとされた。そのほかに、APVMAではラットを用いた２年間慢性毒性／発がん性併合試験での無毒性量1 mg/kg体重/日を基にADIが設定されていることを確認した。APVMAが当該試験のほかにどのような試験を基に評価したかは明確ではなかった。また、APVMAにおいてもラットを用いた比較甲状腺試験の評価結果が公表され、EPAと同様に胎児の無毒性量0.1 mg/kg体重/日とされていることを確認した。APVMAにおける当該試験を含めたADI及びARfDの評価結果については、いずれも公表されたものはなかった」としております。

10行目からARfDについてまとめております。「クロルタールジメチルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響について、EPAではARfDの設定に関連する毒性影響の無毒性量は高く、急性参照用量の設定は必要ないと判断された。DARでは無毒性量の最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の50 mg/kg体重と判断された」としております。

17行目に、ADI及びARfDの比較として表を作成しております。

33ページ７行目から先生方に御意見をいただいたものを記載しております。こちらは表についての御意見です。

小澤専門参考人より２点いただいております。

１点目、なぜDARは参考になっているのですか。

２点目、APVMAの脚注は表の下がよいと思いますと御意見をいただいております。

１点目に関してですが、評価書全体を通して、EUでは、ラポーター国によるDARが公表されていますが、EFSAによるピアレビューがなされていないことから、環境省及びEPAの評価書の内容を補足するなど、参考情報として利用する案として作成しております。また、その旨を表の脚注に追記しました。

２点目については、もともと32ページのページの一番下に脚注をつけていたところ、先生の御意見のとおりに表の下の脚注とするように修正しております。

毒性試験については以上でございます。

○義澤座長

ありがとうございます。

すごい量ですので、１つずつ確認していきましょう。

20ページから行きます。

３．急性毒性試験（経口投与）でございます。事務局からDARの2000年のGLP試験について、この取扱いをどうすればいいかという問合せがございました。GLP試験ですし、動物種も他と異なりますので､各先生方は記載したほうがいいというコメントでございます。

ということで、平林先生、参考情報でどうかという御意見でしたけれども、これは通常に記載してよろしいですか。

○平林専門委員

平林でございます。

結構かと思います。

○義澤座長

分かりました。

では、いずれの毒性の先生も、久米先生、これを加えていいですよね。

○久米専門委員

結構です。

○義澤座長

では、通常の取扱いで表に追加してください。事務局の御提案で構いません。

それから、21ページ、急性毒性試験（経口投与）及び遺伝毒性試験について、それぞれDARに原体混在物TCTP-I P-001の記載がありますけれども、構造式に関する情報がないことから記載しなかったということで、佐藤先生、美谷島先生、私からは記載する必要がないという意見でございます。

小野先生、いかがですか。

○小野専門参考人

小野です。

コメントし忘れましたが、記載しないでよろしいと思います。

○義澤座長

よろしいですね。

久米先生もよろしいですね。

○久米専門委員

結構です。

○義澤座長

では、記載しないということで進めさせていただきます。

次のボックスです。①海外評価機関の作成した評価書等から、原体を用いた云々と書かれています。これは毒性影響をまとめましたという方針です。それから、APVMAはADIの根拠試験やその毒性情報を確認できましたけれども、当該試験のほかにどのような試験の種類を基に評価されたかの経緯が明確でないために、表に記載していませんということです。

そのほか、③、④がありますけれども、いずれの先生も、佐藤先生、美谷島先生、私からも事務局の御提案に賛成をいたしました。

小野先生、久米先生、いかがでしょうか。

○小野専門参考人

私も特にコメントはありません。事務局案で結構だと思います。

○義澤座長

久米先生。

○久米専門委員

久米ですけれども、同様で事務局案で結構かと思います。

以上です。

○義澤座長

ありがとうございます。

では、事務局、このように進めてください。

桒形先生は今日は出席されていないのですが、特に全般についてコメントはないという御意見をいただいております。

それから、飛んで24ページでございます。22～24ページまでは発生毒性試験も含めた各種毒性試験のまとめでございます。

24ページのボックスです。①のDAR③118～120ページに記載された28日間亜急性毒性試験については、用量設定試験、それから、供試動物数が雌雄５匹、認められた所見が母動物の250 mg/kg体重/日投与群の小葉中心性肝細胞肥大、肝重量増加のみであることから記載しなかったというコメントでございます。この①に関しましては、いずれの先生も承知しましたというコメントでございます。だから、記載しない方向で進めさせてください。

②です。DAR③197～200ページに記載された発生毒性試験について、用量設定試験である、供試動物数が８匹である、認められた所見が母親の1,000 mg/kg体重/日以上投与群の体重増加抑制、摂餌量減少のみであることから記載しませんでしたというコメントでございます。

生殖発生毒性の堀本先生、御意見はございますか。

○堀本専門委員

堀本です。

全体の整合性からいけば、これは用量設定試験で載せる必要はないと思ったのですけれども、発生毒性試験②の試験でEPAとDARで母動物の無毒性量が異なるのは何でかなというところで見ていたら、DARのほうでは用量設定試験のところでの1,000 mg/kg体重/日の結果が一つの判断で、2,000 mg/kg体重/日で体重増加抑制が起こっているという判断のところ、これだけではないのですけれども、これを一つの要因として使われていたというところがあったので、ここで確認だけしておこうと思って一応コメントさせていただいたということです。ですから、記載しない方向で問題ないと思います。

以上です。
○義澤座長
ありがとうございます。
そのほかの毒性の先生も記載しない方向でよろしいですね。
そういうことで、②については事務局の御提案どおり記載しないということで進めさせていただきます。
③環境省評価書では、ラットの２年間慢性毒性試験／発がん性併合試験のみ、報告書ではなく、US EPA IRISでの評価を参照し評価しておりますということでございます。③につきましてはいずれの先生も了解しましたということでございます。
美谷島先生、よろしいですか。
○美谷島座長代理
よろしいかと思います。
○義澤座長
では、その方向で進めさせていただきます。
それと、次の25ページ、ちょうど真ん中の辺りで、堀本専門委員より、二重下線部、投与期間のことですかね。「妊娠６～15日」と書いてあるところに投与期間と明記したほうが分かりやすいのではないかという御意見です。それに対して事務局も提案していただいています。
ほかのところも堀本専門委員、それから、小野先生からも御意見をいただいて、そのように対応をさせていただいています。これで進めてください。よろしいですね。
それから、25ページの真ん中ぐらいから美谷島専門委員よりコメントがございます。用語の統一についてです。
美谷島先生、御説明をお願いできますでしょうか。
○美谷島座長代理
コメントさせていただいたのは、事務局のほうで25ページの表にきれいにまとめていただいて、もともとの英文、原文と日本語訳が忠実であることは確認いたしました。ただ、この用語というのはほとんど毒性病理の評価書であったりINHANDという用語を定義するようなドキュメントからすると同義なのです。同義として扱われるような所見なので、それを含めて１つの所見に統一したらいいのではないかという提案をさせていただきました。
以上です。
○義澤座長
美谷島先生の御意見はごもっともだと思います。どういう所見名に統一したらよろしいでしょうか。
○美谷島座長代理
評価書には「マクロファージ集簇」とか「マクロファージ凝集」、”accumulation”で

も”aggregation”でも同義なのですよね。なので、今日これまでずっと御説明のあった環境省の評価書とかでもどういった用語を使っているかというのを踏まえて統一したらいいのではないかなと思います。いかがでしょうか。

○義澤座長

その環境省の用語はどの用語を使われていますか。

○美谷島座長代理

それは事務局の方から教えていただけますでしょうか。

○牧野専門職

環境省の用語としましては、「肺泡沫状マクロファージ集簇増加」と日本語で記載がされています。25ページの表中の下から２つ目にございます。

○義澤座長

分かりました。「肺泡沫状マクロファージ集簇増加」ですね。用語としては環境省の表現に合わせようということだろうと思います。

病理の専門家の先生に振りたいのですが、浅野先生、いかがですか。

○浅野委員

ありがとうございます。

環境省の報告書は、自分が座長だったのでこの用語にしているのですけれども、「肺泡沫状マクロファージ集簇」という言葉を使いたかったので、「集簇の増加」という意見で、当時も病理の先生方の意見を伺いながらこれにしました。よろしくお願いします。

○義澤座長

ありがとうございます。私もアグリーです。

では、この用語に統一して進めていただければと思います。

小野先生、いいですね。

○小野専門参考人

結構です。

○義澤座長

では、それで進めてください。

次に25ページの下に、小野専門参考人から、（波線部）LOAELで認められた所見だけを書いているのでしょうか。それであれば、雄：T_4の減少です。また、DARでも肺の所見なども記載がありますけれども、記載しなくていいのでしょうかということに対して、事務局から26ページにコメントがございます。各種毒性試験及び無毒性量の表は、LOAEL又はLOELで認められた所見を記載しています。DAR③ではResult、Conclusion及びまとめと複数記載が確認されたため、それぞれに一致する所見を表に記載し、そのほかの所見は「等」としてまとめました。

小野先生、これに対して何かコメントはございますでしょうか。

○小野専門参考人

もともとコメントした趣旨は、22ページの一番下の２年間慢性毒性／発がん性の併合試験ですけれども、EPAと環境省と比べてDARのところに書いてある所見が、肺の所見もそうですけれども、T_4の減少とかも書いていなくて、記載が少ないように見受けられて、DARのほうを見るとサマリーとかがついていて、確かにEPAの所見のとおりになっているのです。何で記載しないのかなということでコメントさせてもらいましたけれども、事務局からの回答を拝見して評価書評価ということで、DARの本文のほうにはここにあるような記載しか書いていないということで、それを基に今回の評価書が作成されているということで、今回はこちらの内容でよろしいかと思い、了解しました。

○義澤座長

小野先生、ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方もこれでよろしいですね。特に追加コメントはございませんね。

ということで、これで進めさせてください。ありがとうございます。

○堀本専門委員

堀本です。

事務局に確認したいのですけれども、いいですか。表10-2の比較甲状腺試験のところで投与期間を追加していただきましたけれども、妊娠６～21日となっていて、胎児のほうは妊娠20日となっているのですけれども、これは正しいのですか。

○牧野専門職

２つ試験が実施されておりまして、一つの試験が20日、もう一つの試験が21日で、認められた所見として20日と記載しておりましたが、２つ投与期間を書いたほうがよいでしょうか。

○堀本専門委員

少なくとも妊娠20日の胎児のデータがあるのに投与が妊娠21日までいけるのかなという単純な疑問が出たので、その辺は誤解がないように混乱しないような記載をしていただければいいのかなと思います。

以上です。

○義澤座長

分けて書いたほうが分かりやすいですね。妊娠６～20日、妊娠６～21日と分ければ誤解がなくなりますよね。

堀本先生、ちょっと長くなりますけれども、どうですか。

○堀本専門委員

事務局にお任せします。

○義澤座長

よろしいですね。

では、事務局、お任せしますということなので、分かりやすく記載をしてください。

表10-2に関して、それ以外は大丈夫ですか。特にコメントはございませんね。投与期間

も書いていただいているということです。

では、次に行きます。次は27ページに小野先生からコメントがございます。表11、マウスの毒性に関してですけれども、脚注bについて、参照６のDAR③には詳細な情報が記載されているようですがということで、事務局から確認していただいて、結果的には詳細な情報は記載されていなかったという記載にしたいということですが、小野先生、いかがでしょうか。

○小野専門参考人

こちらも先ほどと同じで、DARのほうにはサマリー表が色々ついていて、そこから所見を拾うのかなと思ったのですけれども、実際に事務局からの回答にあるとおり、DARの本文にはNOAELの根拠、肝臓への影響はここに記載いただいたことぐらいしか書いていないということで、明記がされていないということなので、今回の評価書の記載の案でよろしいと思います。

ちなみに、EPAよりDARのほうが一段低いNOAELにしていますけれども、サマリー表を見る限りでは、僕はEPAの判断のほうが正しいと思っております。

以上です。

○義澤座長

ありがとうございます。

事務局の御提案どおりに進めたいと思います。ほかの先生方もよろしいですね。

では、このように進めてください。

続けて、イヌの毒性試験に入りたいと思います。28ページでございます。DAR③には６週間の亜急性毒性試験、イヌの毒性試験が記載されていますが、用量設定試験であること、供試動物が１匹であること、それから、認められた所見が肝絶対重量、比重量の増加のみで、追加となる新しい情報がないということから記載しておりません。いずれの先生方からも記載しない方向でいいというコメントをいただいております。ということで、イヌの６週間亜急性毒性試験は追記しないということで進めさせてください。よろしいですね。

では、それでお願いします。

続けてウサギの発生毒性試験のところの記載でございます。これは主に堀本先生にお答えしていただければいけないと思うのですが、事務局からのコメントが30ページに記載されています。①のDAR③の203～205ページの発生毒性試験について、母動物の死亡率が高く、十分な胎児数を得られなかったことから、受け入れられないと判断されており、記載しませんでしたということでございます。

これについて、堀本先生、記載しないということでよろしいですか。

○堀本専門委員

事務局の案でいいと思います。

○義澤座長

ありがとうございます。

②のDAR③205～207ページに記載された発生毒性試験についても用量設定試験で、胎児への影響が検査されていないことから記載しなかったということで、これについても事務局案でいいという御判断だと思います。

堀本先生、それでよろしいですか。

○堀本専門委員

いいと思います。

○義澤座長

堀本先生から①でコメントを１ついただいております。上記表中の発生毒性試験②と発生毒性試験③は同じ試験であることを考慮すると、ほかの表と同じようにEPAの発生毒性試験①と発生毒性試験②を別のカラムにして、それぞれにEPAとDARの成績を記載してはいかがでしょうかというコメントに関して、事務局のほうでは同一試験をまとめてEPAのカラムを統合して総合評価であることが分かるように表を修正しますということでございます。

これに対して、堀本先生、コメントをお願いします。

○堀本専門委員

堀本です。

この修正案でいいと思いますし、脚注の総合評価というところもこの形で１つのカラムになっているので、脚注で総合評価と記載する程度でいいと思います。

○義澤座長

ありがとうございます。

事務局、先ほど脚注かカラムかどちらがいいかというお話があったのですけれども、この点ですか。

○牧野専門職

はい。今、堀本専門委員から御意見をいただいたように、脚注のままでよいということでよろしいでしょうか。

○義澤座長

それで進めてください。ありがとうございます。

堀本先生から、（波線部）死亡率増加という表現に違和感があります。確かに原文ではそのような記載されていますけれどもというコメントをいただきました。

堀本先生、より適切な表現というのは何になるのですか。

○堀本専門委員

死亡率増加というと、死亡するのが普通で、それが増加するというふうに通常、胎児の場合はある程度死亡率が出るので、対照群でも死亡率増加となるのですけれども、親の場合は死亡するのが増えるというのも、普通は死亡例だとか死亡数だけだと思うので、そこが引っかかったところです。

以上です。

○義澤座長
　どうしたらいいのでしょう。死亡発生とか。ぜひ御提案ください。
　小野先生、何か御意見はありませんか。
○小野専門参考人
　これは、僕は元データを見ていないのですけれども、用量依存性に増えていっているのですか。
○義澤座長
　堀本先生、いかがですか。
○堀本専門委員
　そんなきれいに出ているわけではないですけれども、高用量群のほうで死亡が出ているというだけで、用量相関性の意味での死亡数増加という意味なのでしょうけれども、所見としては死亡なり死亡発現ぐらいでいいのではないかなとは考えています。
○義澤座長
　では、死亡発現か死亡発生か、どちらかの用語で。
○小野専門参考人
　通常、ただ死亡であれば死亡とだけ書いているような気がしたのですけれども。
○義澤座長
　普通の毒性試験はそうですよね。死亡と書いているのが多いと思うので。
○小野専門参考人
　試験条件的に母動物は死なないのが普通の条件でやっているはずなので、死亡が発現したのであれば単純に死亡となっている気がするのですけれども、用量に依存してどんどん増えているというのであれば増加というのがあったほうがいいかもしれないのですが、その辺は分からないです。
○義澤座長
　堀本先生、死亡でいいですか。
○堀本専門委員
　死亡でいいと思います。ここの所見は最小毒性量の所見ということを考えると、出ている用量での所見ということで言えば死亡でいいと思います。
○義澤座長
　では、死亡という用語に修正していただけますでしょうか。
　ほかの毒性の先生方も特にコメントはございませんね。
　ということで、死亡という用語に修正してください。
　それから、堀本先生から（二重下線部）投与期間であることを明示しなくていいかということですけれども、これは記載していただいています。
　では、ウサギの毒性はこれで終わりにしたいと思います。
　続けて、30ページからの代謝物のラットの毒性試験でございます。

ここでコメントをいただいているのは発生毒性試験です。DAR③227ページから229ページに記載された発生毒性試験について、用量設定試験であること、供試動物数が８匹と少ないこと、母動物で2,000 mg/kg体重/日で体重減少、摂餌量減少が認められたのみで、追加となる情報はないことから記載しませんでしたということで事務局からの提案です。堀本先生は事務局案でよいと思いますという記載でございます。

堀本先生、記載しないということでよろしいですね。

○堀本専門委員

いいと思います。

○義澤座長

分かりました。

それから、堀本先生から番号が間違っているのではないかという御指摘があって、ファイル名の番号の方が間違えているということです。

ラットの代謝物についてはこれで終わらせていただきます。

それから、続けて31ページからADI、ARfDに関することです。

33ページに、小野専門参考人から、①なぜDARは参考になっているのですか。②APVMAの脚注は表の下のほうがよいと思いますということでございます。

事務局からの回答で、①に関しては、評価書全体を通して、EUではラポーター国（ギリシャ）によるDARが公表されていますが、EFSAによるピアレビューがなされていないことから、環境省及びEPAの評価書の内容を補足するなど、参考情報として利用する案として作成しました。また、その旨を表の脚注に追記しました。②は表の脚注にしましたということです。

小野先生からコメントはございますか。

○小野専門参考人

いずれも事務局からの説明で納得いたしました。脚注に書いていただきましたので、これでよろしいと思います。

○義澤座長

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方、代謝の先生から御意見があれば。

よろしいですね。では、これはこの内容で進めさせていただきたいと思います。

事務局、次は遺伝毒性からお願いします。

○牧野専門職

それでは、33ページ９行目から５．遺伝毒性試験です。こちらも海外の評価機関の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ております。

本間専門委員より特にコメントはありませんといただいております。

10行目、原体の試験については表15のとおりまとめております。

35ページの*in vivo*の一番下の試験をお願いします。こちらの優性致死試験のみ弱陽性で、あとの試験は陰性でした。

こちらの試験について脚注bをつけておりますが、優性致死のスコアリング基準の欠如、及び最高用量で毒性の兆候がなく用量設定に正当性がないことから、重大な制限つきの承認とされています。

また、弱陽性について脚注cに記載しておりますが、3.16 mg/kg体重以上投与群の投与６週に着床前胚損失率、316 mg/kg体重投与群の投与４～６週に、着床後胚損失率のそれぞれ僅かな増加が認められたとしております。

遺伝毒性について35ページ９行目からまとめの文を記載しておりますが、36ページをお願いします。

【事務局より】にて、EPA及びDARにおいて遺伝毒性の結論の記載がなく、どのように判断されたか確認できませんでした。上記の試験結果から、クロルタールジメチルの遺伝毒性を評価可能か、どのようにまとめるかについて御検討くださいとお伺いしておりました。

杉山専門参考人より御意見をいただいております。EPAでは参照３ではこのような記載と参照12ではこのような記載と表記があるようお見受けしました。以上も踏まえて、まとめていただいた結果を総合的に記載する従来の記述で特に問題ないと思いますと御意見をいただきました。

EPAについては、御指摘の箇所を基に、遺伝毒性はないと判断されていることを追記しました。こちらは35ページの10～11行目にかけてです。もともとEPA及びDARにおいて、これらの結果からクロルタールジメチルの遺伝毒性をどのように判断したかの記載はなかったと記載しておりましたところ、杉山専門参考人コメントに基づいて「EPAにおいて、遺伝毒性はないと判断された。また、」と修文しております。

36ページの【事務局より】に戻りますが、DARでのみ評価された優性致死試験についてどのようにまとめるか、御検討をお願いします。

36ページ３行目から代謝物についてですが、こちらは表16にまとめております。

37ページ、*in vivo*の一番下の小核試験においてのみと不明確な陽性とされており、ほかの試験では陰性でございました。不明確な陽性について脚注bをつけておりまして、EPAでは5,000 mg/kg体重の処理濃度で毒性及び細胞毒性が認められたが、染色体異常誘発は認められなかった。また、雄の１処理濃度の１時点でのみ陽性の結果であったことから、不明確な陽性と評価された。雌は陰性と評価された。DARでは雄の10,000 mg/kg体重の、こちらは「体重」の記載が漏れていたのですけれども、この用量においてのみ陽性だが、ガイドラインの上限である2,000 mg/kg体重以下の用量では雌雄とも陰性と評価されたとしております。

こちらの事務局修正等のいずれも「体重」という記載が漏れておりましたので、修正させていただいております。

同じく本文においても、37ページの11行目の「2,000 mg/kg体重」のところに「体重」の記載が漏れておりましたので、修正させていただきました。

38ページ２行目の【事務局より】です。その他の試験及びヒトにおける知見については、参照した海外評価書中に情報がありませんでしたとしておりまして、池原専門委員、和田専門委員ともに特にコメントない旨をいただいております。

以上です。

○義澤座長

事務局、ありがとうございました。

それでは、33ページの５．遺伝毒性試験から開始したいと思います。

この遺伝毒性試験に関しては、事務局から36ページに問合せがありますけれども、EPA及びDARにおいて遺伝毒性の結論の記載がなく、どのように判断されたか確認できませんでした。上記の試験結果からクロルタールジメチルの遺伝毒性を評価可能か、どのようにまとめるかについて御検討くださいという問合せがありました。

これに対して、杉山専門参考人から、まとめていただいた結果を総合的に記載する従来の記述の方法で特に問題はないということで、本文中に修文をしていただいております。

杉山先生、コメントをお願いします。

○杉山専門参考人

杉山です。

先ほど事務局から御説明いただいたとおりなのですけれども、EPAは参照３、参照12で基本的には遺伝毒性はないだろうという結論づけをしておりますので、それを本文に反映していただいたと思います。

一方で、DARが一応指摘している表でいう最後の優性致死試験の弱陽性ですか、こちらも先ほど事務局から御説明がありましたとおり、脚注b、cにあるような懸念事項もある中で、こちらも私としては参考情報でもいいのかなと思うのですけれども、こちらを活用するにしても、その上の小核試験［2003年、GLP試験］で陰性が出ておりますので、その観点から総合的に基本的には陰性という考え方でいいのではないかというのが私からの意見です。

以上です。

○義澤座長

ありがとうございます。

弱陽性の結果について、これは総合的に考えると陰性だということだと思うのですが、何か本文中に記載しておく必要はないですか。脚注を見たら分かるかもしれませんけれども、本文中にその旨を記載しておいたほうが分かりやすいと思うのですが、杉山先生、いかがですか。

○杉山専門参考人

私からでよろしいですか。

専門参考人として話を続けますと、今回のこの評価書、クロルタールジメチルですけれども、評価書評価ということで伺っているのですけれども、その場合も最終的にこちらの食品安全委員会としての考え方を述べるというような従来の考え方、記載方法ということでよろしいわけですか。まずそこの確認です。

○義澤座長

まずはそうだと思うのですが、事務局、いかがですか。

○栗山室長補佐

各国の評価、海外の評価機関で評価に用いられているそういった資料を確認した上で、最終的には食品安全委員会としてどの評価機関の評価結果が適切かどうかというのを得られた資料の中から御検討いただくということですので、この場合、EPAなりDARのどの結果を採用していくのかというところになるかと思います。

○杉山専門参考人

これまでの遺伝毒性の前の毒性のところでの評価の書きぶりにつきましては、一応先行しているEPAとかそういうところをかなり慎重に参照された書きぶりだったと思ったので、あえて書かなかったのですけれども、DARというのは、基本的にはEUのラポーター国のギリシャがドラフトアセスメントレポートを記載しているので、その点からも少し技術的には低いのかなとは思いますので、本文中をもし書き換えるということでありましたら、35ページですか。DARにおいてとこれは多分原文に従って正直ベースの記載になっていると思うのですけれども、優性致死試験において弱陽性の結果ということですけれども、その後、*in vivo*の小核試験も含め、その他の試験では全て陰性の結果であったというような書きぶりのほうが分かりやすいのかなと思いました。

あと、その次につながる文章ですけれども、こちらもDARのデータをしっかりここに記載するということであれば、DARの話のほうを最初に書いて、EPAのほうは後に書いたほうが最終的にしたがって原体に遺伝毒性はないものと考えられたというような文章にされることによって、先ほどおっしゃられたような懸念事項、基本的には分かりやすい文章ということで、義澤先生とかお考えになっているよう文章になろうかなと思います。

以上です。

○義澤座長

杉山先生、ありがとうございます。

本間先生、何か御意見はございますか。

○本間専門委員

杉山先生が言われたとおりで結構です。もともと優性致死試験は古い試験で現在では使われていませんので、この結果をどう評価するというのは難しいのではないかと思いますので、杉山先生が言ったように、私は参考データでもいいのではないかと思いますけれども、せっかくなので書いてある記載でいいと思います。

○義澤座長

ありがとうございます。

では、事務局、今の杉山先生の御意見を踏まえて修文案を作成いただけますか。それか、杉山先生から提案してもらうという手もあるのですけれども、事務局、何か御意見をください。

○横山室長

ありがとうございます。

杉山先生からいただいた御意見をまとめますと、35ページの９行目からのDARにおいて評価されたラットを用いた優性致死試験において弱陽性の結果であったが、*in vivo*小核試験を含め、その他の試験では全て陰性の結果であった、DARにおいてこれらの結果からクロルタールジメチルの遺伝毒性をどのように判断したかの記載はなかったが、EPA、環境省においてクロルタールジメチルに遺伝毒性はないと評価されたというような記載順にするということで御意見をいただいたと思いますが、よろしいでしょうか。

○杉山専門参考人

今おっしゃったとおりです。

○義澤座長

では、それで修文をお願いいたします。事務局、よろしいですね。

では、続いて36ページの代謝物の遺伝毒性です。これも、37ページの最後に*in vivo*小核試験の結果で不明確な陽性というよく分からないような判断がされていますけれども、これに対して事務局のほうで脚注のbを追記していただいています。

杉山先生、これについて何かコメントはございますか。

○杉山専門参考人

こちらについて特にコメントはないのですけれども、37ページの本文の文章で十分意図は伝わると思います。

以上です。

○義澤座長

ありがとうございます。

本間先生もこれでよろしいですか。

○本間専門委員

陰性でもいいのではないかと思うのだけれども、このままでいいです。

○義澤座長

分かりました。では、これで進めさせてください。

それで、その他の試験及びヒトにおける知見はなかったので、特に記載しておりません。

ということで、事務局、続けてⅢ．食品健康影響評価のほうをお願いします。

○牧野専門職

39ページからⅢ．食品健康影響評価です。

４行目から５行目にかけて、「植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果として、主な代謝

物としてMTP及びTPAが認められた」としております。

６～９行目、動物体内動態試験の結果をまとめております。

10～12行目は、毒性試験について、評価書評価のときはLOAELで認められた所見のみをこちらの食品健康影響評価に記載することとしておりまして、「クロルタールジメチル投与による繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。最小毒性量で認められた主な影響は、肝臓及び甲状腺であった」とまとめております。

13行目から農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質についてまとめております。海外評価を紹介しつつ、何を妥当としたかというところを記載しております。「EPAにおいてクロルタールジメチル及び代謝物MTPと設定された。EPAではクロルタールジメチルの再評価において代謝物TPAについても評価され、代謝物TPAには毒性の懸念はないと判断された。DARにおいては、植物代謝試験で代謝物MTP及びTPAがクロルタールジメチルと同程度に認められることから、農産物でクロルタールジメチル、代謝物MTP及びTPAと設定された。畜産物については、家畜の飼料となる作物の適用がないことから設定されなかった。これらの評価結果を総合的に検討した結果、EPAにおける判断を妥当とし、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をクロルタールジメチル及び代謝物MTPと設定した」としております。

39ページ21行目に【事務局より】を作成しております。

１点目、EPAのばく露評価対象物質について、試験成績及び新たに実施された公表文献のシステマティックレビューの結果等から、代謝物TPAはヒトのリスク評価に対する懸念がないと判断されており、EPAにおける判断を妥当とする案としました。

２点目、EPA①、DARでは、原体混在物ヘキサクロロベンゼンについてもばく露評価がされておりますが、EPA③では触れられていないこと、DAR③では2000年以降の混在量は0.0075%w/wであり非常に低いと記載されていることから、ばく露評価に関して評価書では触れない案としました。御検討くださいとお伺いしておりました。

いずれの先生方からも事務局案に同意する旨、御意見をいただいております。

続いて、40ページ１行目からADIの設定に係る記載ですが、７行目から「これらの評価結果を総合的に検討した結果、比較甲状腺試験で得られた胎児の無毒性量0.1 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.001 mg/kg体重/日をADIと設定した」としております。

９行目、【事務局より】ですが、EPAではクロルタールジメチルのラットを用いた２年間慢性毒性／発がん性併合試験において甲状腺への影響が認められたことから追加試験の提出が要求され、再評価において追加提出された比較甲状腺試験が評価されました。当該試験の胎児の無毒性量が最小の無毒性量であることから、これをADIの根拠とする案としました。また、EPAでは一般の集団と13～49歳の女性とで異なるADIを設定していますが、食品安全委員会のこれまでの評価のとおり、年齢で区別することなく設定する案としました。御検討くださいとお伺いしておりました。

いずれの先生方からも事務局案に同意する旨、御意見をいただいております。

40ページ10行目以降、ARfDの設定に係る記載がされております。11行目からですが、「DARではラットを用いた90日間亜急性毒性試験の50 mg/kg体重と判断された。追加の安全係数は設定されなかった。EPAではARfDの設定は必要ないと判断された。環境省ではARfDについて評価されなかった。DARではARfDが設定されているが、EPAでは同試験を評価した上でARfDの設定は必要ないと判断されていることから、EPAにおける判断を妥当とした。これらの評価結果を総合的に検討した結果、ARfDを設定する必要がないと判断した」としております。

41ページをお願いします。

【事務局より】を作成しております。ARfD設定について、DARではラットを用いた90日間亜急性毒性試験で認められた肝臓及び肺での毒性所見に基づいて設定されています。一方、EPAでは、1998年の評価において同試験を評価の上、EPA①及び③においてARfDの設定は不要と評価していることから、EPAの評価を採用する案としました、御検討くださいとお伺いしておりまして、いずれの先生方からも事務局案に同意しますといただいております。

美谷島先生から、上記の肝臓及び肺の変化は急性期所見として見出されるようなARfDの根拠となる所見とは異なると思います、設定は不要という案に同意しますといただいております。

41ページ５行目から、ばく露量については、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することとするとしております。

また、７行目からの記載は評価書評価の考え方で、こちらを明記することとされておりますので記載しておりますが、「なお、当該評価結果は、海外評価書等の限られた情報の中から評価したものであり、リスク管理機関において新たな試験結果に関する情報が得られた場合には評価を見直すことを前提として作成した点に留意する必要がある」と記載しております。

食品健康影響評価については以上で､あと少しだけ修正がございますので御説明します。

43ページ、別紙１の代謝物／原体混在物の略称について、與語専門委員より下線部MTPについて、DARの報告書では「MPA」と略記していることから、括弧書きで示してはいかがでしょうかと御意見をいただき、先生のコメントに基づき事務局にて括弧書きを追記させていただきました。

44ページ、別紙２について、真ん中辺り、DARとEFSAの記載を漏らしておりましたので、事務局にて追記させていただきました。

説明は以上です。

○義澤座長

ありがとうございます。

では、食品健康影響評価のほうに入っていきたいと思います。39ページです。

21行目から事務局からのボックスがございます。①EPAのばく露評価対象物質について、試験成績及び新たに実施された公表文献のシステマティックレビューの結果から代謝物TPAはヒトのリスク評価に対する懸念がないと判断されており、EPAにおける判断を妥当とする案を作成しましたということでございます。

これに関して、いずれの先生、佐藤先生、私、與語先生からも事務局案に賛成いたしますということでございます。

小野先生、この件で御意見はございますか。

○小野専門参考人

私も同意です。

○義澤座長

同意ですね。

平林先生、小澤先生、久米先生、毒性の先生、代謝の先生、同意でよろしいですか。

○平林専門委員

はい。同意いたします。

○義澤座長

ありがとうございます。

ということで、①は同意されたということでございます。

②のEPA①、DARでは原体混在物のヘキサクロロベンゼン（HCB）についてもばく露評価がされていますけれども、EPA③では触れていないこと、DAR③では2000年以降の混在量は0.075%w/wであり非常に低い（very low）と記載されていることから、ばく露評価に関して評価書案では触れていない案としたということでございます。

これも與語先生も含めていずれの先生も同意していただいたということでよろしいですか。

では、そのように進めてください。

清家先生も特に問題はないという御意見をいただいています。

それでは、40ページでございます。ここでADIの話が出てきますけれども、ADIの根拠ですが、比較甲状腺試験で得られた胎児の毒性量0.1 mg/kg体重/日を根拠に安全係数100で除した0.001 mg/kg体重/日をADIの設定根拠としたという御提案でございます。

EPAでは一般集団と13歳から49歳までの女性で異なるADIを設定しています。これまでの食品安全委員会の評価はこのような区別はしていないということで、これまでどおり年齢で区別することなく設定する案を事務局から提案されております。

これについて、各先生からは特に御意見をいただいておりません。

毒性の先生方から、久米先生、御意見はいかがでしょうか。

○久米専門委員

事務局案に同意いたします。

以上です。

○義澤座長
　分かりました。
　代謝の先生、小澤先生、中島先生から。
○小澤専門参考人
　小澤ですけれども、事務局案に同意します。
○義澤座長
　中島先生もよろしいですか。
○中島専門委員
　はい。同意します。
○義澤座長
　ほかの先生方もこの提案で御同意していただいたということでよろしいですね。
　それでは、事務局、これでADIのほうは進めてください。
　続いてARfDです。ARfDに関しては、事務局の御提案は、総合的に判断した結果、ARfDを設定する必要はないとされております。
　41ページに事務局からの問合せがございます。DARではラットを用いた90日間亜急性毒性試験で認められた肝臓及び肺での毒性所見でARfDが設定されています。EPAでは、この90日間亜急性毒性試験を評価した上で、ARfDの設定は不要と評価しています。事務局よりEPAの評価を採用してARfDの設定は必要ないと提案されています。
　これについて美谷島先生から御意見がございますので、御説明をお願いします。
○美谷島座長代理
　今、御説明いただいたとおり、DARが根拠としている、小葉中心性の肝細胞肥大あるいは肺胞マクロファージの増加というのは、急性期所見というよりは反復投与で出てくるような所見と思いますので、ARfDの設定根拠とする必要はないかなと思ってこのようなコメントをいたしました。
　以上です。
○義澤座長
　美谷島先生、ありがとうございました。
　私、個人的には全く同意です。単回投与試験でこれらの変化はみたことがありません。大体連投の試験ですね。肺は多分リピドーシスですよね。これは単回で出ないと思っています。
　ということで、ARfDの設定根拠にはならないということで、ARfDの設定は行わないという判断にしたいと思います。
　最後、41ページの７行目から９行目にかけては、評価書評価についてはこのような記載をするという一種のルールということで記載をしていただいています。
　ということで、よろしいですか。そのほかに各先生から御意見はございますでしょうか。
○小野専門参考人

義澤先生、ちょっといいですか。

41ページの11行目からの参考の表なのですけれども、これは多分32ページの表と同じなのですけれども、先ほどの議論にあったDARとAPVMAの参考の理由の脚注がこちらには入っていないのですが、これも32ページの表と同じように入れてもらったほうがいいと思うので。

○義澤座長

そうですね。入れてもらったほうが分かりやすいと思いますので、事務局、追記をお願いいたします。

小野先生、ありがとうございます。誤解がないようにきちんと記載をしておいたほうがいいと思います。

そのほか、先生方から御意見はございますか。

特にないようでしたら、今までの意見を集約して、事務局のほうで評価書案を取りまとめていただきたいと思います。

本日の審議を踏まえて、クロルタールジメチルの許容一日摂取量（ADI）につきましては、ラットを用いた比較甲状腺試験の無毒性量である0.1 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.001 mg/kg体重/日、急性参照用量（ARfD）につきましては設定する必要がないと判断したいと思いますが、よろしいでしょうか。先生方、特に御意見はございませんね。ありがとうございました。

事務局、どうぞ。

○横山室長

恐れ入ります。評価書案の記載ぶりですけれども、２点ほど御確認をお願いしたく、すみません。

１点目ですけれども、植物代謝試験と家畜代謝試験につきまして、表１と表２について、1970年代の試験も参考情報になるというか、既に表１、表２に入っている試験と内容的にも変わらないし問題ないということで御意見をいただきましたので、このまま表１、表２に挿入するという形でよろしいかという点が１点目です。よろしいですか。

○義澤座長

植物代謝の先生、よろしいですね。

○與語専門委員

與語ですけれども、それで結構です。

以上です。

○義澤座長

では、それで進めてください。

○横山室長

ありがとうございます。

家畜代謝もそうですね。

○義澤座長

家畜代謝に関して、これもそのまま挿入するということでよろしいですか。先生方、よろしいですね。

では、特に御意見がないようなので、そのまま挿入してください。よろしくお願いします。

○横山室長

ありがとうございます。

次に、26ページをお願いいたします。

表10-2につきまして、投与期間の説明に誤りがございましたので修正させていただきます。投与期間は妊娠６～21日と記載がございましたが、実際には試験につきましてはフェーズ１とフェーズ２ということで試験がされていまして、フェーズ１が妊娠６日から妊娠20日に投与して胎児を帝王切開で取り出すというような試験デザインで、フェーズ２のほうは妊娠６日から哺育21日まで投与を続けているというような試験でございまして、試験期間につきましては別々に記載するということでしたので、そのようにさせていただければと思います。

以上になります。

○義澤座長

ありがとうございます。

堀本先生、それでよろしいですね。

○堀本専門委員

いいと思います。

○義澤座長

事務局、その案で進めてください。

以上、事務局から特にありませんね。

では、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○栗山室長補佐

それでは、本日の審議結果を踏まえまして、評価書案を修正しまして進めていきたいと思います。その後、評価書案を食品安全委員会のほうへ報告する予定です。

○義澤座長

そのほか、事務局から何かございますか。特にございませんね。

今後の開催日程についてお知らせいただければと思います。

○栗山室長補佐

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２月13日木曜日の午後の開催を予定しております。

○義澤座長

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、以上をもちまして、第33回農薬第一専門調査会を閉会いたします。どうも先生方、ありがとうございました。

以上