

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第34回会合議事録

1. 日時 令和6年10月21日（月） 13:58～16:54

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グルホシネート）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、田中専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、安彦専門委員、山折専門委員

(専門参考人)

篠原専門参考人、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、倉田技術参与、柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1 チオファネートメチル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 グルホシネート農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料 カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの評価の進め方（非公表）

机上配布資料 グルホシネート参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

では、ただいまから第34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、登庁またはWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員10名、専門参考人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。

続きまして、事務局の人事異動について御報告いたします。

専門官であった○○が異動しまして、専門職の○○が着任しております。どうぞよろしくをお願いいたします。

それでは、今後の進行を○○を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グルホシネート）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、よろしくをお願いします。

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または企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、チオファネートメチル農薬評価書（案）、

資料2として、グルホシネート農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

参考資料として、カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルの評価の進め方、また、机上配布資料が3点ございまして、いずれもグルホシネートのものがございます。

1つ目が推定代謝経路の図、2つ目が総合評価の評価書（案）、3つ目がグルホシネートPの評価書（案）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、よろしくをお願いいたします。

○ ○○

続きまして、事務局から、食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年

10月2日食品安全委員会決定)に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ ○○

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

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

○ ○○

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。

○ ○○

このカルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミルにつきましては、リスク管理機関より3剤のグループ評価ということで評価依頼がなされているものです。いずれも殺菌剤で、チオファネートメチルはみかん、りんご等、ベノミルはもも、キャベツ等に使用します。カルベンダジムは日本国内で農薬登録はありません。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準が設定されており、飼料中の残留基準値設定の要請もされております。今回、チオファネートメチルについて、うめ、ぶどう等への適用拡大申請、ベノミルについて麦類、かぶ等への適用拡大申請がなされております。

そうしましたら、資料1を御用意ください。チオファネートメチル評価書でございます。3剤につきましては、ベノミルを最初に評価、みていただいているところでございます。

表紙のところですが、前回、令和6年9月9日の調査会では、90日間亜急性毒性試験の途中まで終了しております。引き続き御審議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並びに動物体内動態試験につきましては、前回以降の追記はしておりません。確認事項の回答が、表紙には未提出とありますが、10月9日に提出されましたので、その件は評価書案の中身のほうに回答を貼り付けております。

そうしましたら、4ページ、審議の経緯でございます。先ほどのとおり、9月に第二専門調査会で御審議いただいている、その後、追加資料が提出されておまして、本日の第34回農薬第二専門調査会でございます。

続いて、7ページから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す、分子式等は記載のとおりでございます。

8ページ、8.の開発の経緯でございますが、本剤は、ベンゾイミダゾール系の殺菌剤

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、胞子形成を阻害して殺菌作用を示すと考えられているものでございます。

9ページから安全性に係る試験の概要でございまして、環境中の動態試験につきまして、前回御審議いただいて、その後、追加のコメントは特にいただいているというところがございます。

13ページからは植物、家畜等における残留試験でございまして、こちらについては、現時点では農薬抄録に基づく記載案として、次回以降の御審議でお願いしたいと思います。現時点で追加のコメントはないということで、担当の先生からいただいております。

続きまして、23ページから家畜代謝試験でございまして、ヤギの試験とニワトリの試験がございます。

そして、25ページの7行目からヤギ及びニワトリにおけるチオファネートメチルの主要代謝経路をまとめている記載がございます。そこについて前回確認事項として、ヤギの主要酸化代謝物として認められるものとニワトリで認められるものの位置異性体の違い等について確認事項とされておりました。また、ニワトリの推定代謝経路のほうでは、代謝物B及びEの生成の中間体として親電子性代謝物アレンオキシドが想定されているが、ヤギでも同様の酸化経路が想定されるかどうか、その理由とともに示すこととされておりました。

【事務局より】でございますが、以下の回答が提出されましたとして回答本文をそのまま貼り付けております。ここの回答につきましては、ニワトリとヤギのベンゼン環の酸化反応の位置選択性の差異について考察するために、ヤギ及びニワトリにおいて検出された代謝物の各試料における生成量を水酸基の付加位置ごとに比較した。4-OH-TM（代謝物B）や5-OH-MBC（代謝物E）等チオファネートメチルのベンゼン環4位炭素の水酸化体群はグループA、3-OH-TM（代謝物U）や4-OH-MBC（代謝物D）、4-OH-2-AB（代謝物K）等チオファネートメチルのベンゼン環3位炭素の水酸化体群はグループBとした。ニワトリにおいてはグループBに該当する3-OH-TMや4-OH-MBCの生成は認められていないが、水酸基の付加位置が同じ4-OH-2ABは皮膚において検出されているということで表がまとめられています。

そして、ヤギにおいて、水酸化体のほとんど検出されない脂肪を除き、全ての試料でグループAが優位であった。ニワトリにおいて、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪、卵黄、卵白ではグループAのみ検出され、グループBの検出は皮膚のみであり、全ての組織でグループAの生成量が優位であった。ラットにおいてもグループAの生成量はグループBよりも多かった。以上のことから、ベンゼン環の酸化反応の位置選択性は、いずれの動物種でもグループAが優位であるものの、ニワトリでは位置選択性の程度が高かったため、ベンゼン環3位炭素の水酸化体である3-OH-TM及び4-OH-MBCの生成が認められなかったと考えられる。ベンゼン環の酸化反応の位置選択性は動物種間で同じであることから、ヤギにおいてもニワトリと同様に親電子性代謝物アレンオキシドを介した酸化経路であると想定されるという回答でございました。

家畜代謝試験の評価書案の記載については、次回以降というところがございますが、この確認事項に対する回答で、追加の確認を行うかとか、そういった点につきまして御検討いただければと思います。

次でございますが、畜産物残留試験については、特段修正及び追加のコメントはございません。

27ページから動物体内動態試験でございます。こちらについては、現時点では農薬抄録に基づく記載案を作成しているところで、詳細については次回以降の調査会で御審議をお願いいたします。

追加のコメントはありませんと、いずれの先生からもいただいております。

確認事項につきましては、30ページ、6行目下にボックスを用意しております。

尿中で認められた代謝物M、B、E及びDはいずれも硫酸抱合体として代謝されているが、グルクロン酸抱合体の生成は認められないのかどうか、硫酸抱合体の同定方法とともに示すこと。

回答が提出されましたとして、下に貼り付けております。定量されたそれぞれの硫酸抱合体は、各合成標品を用いて同一性が確認された。主要成分の分析の結果、グルクロン酸抱合体の生成は確認されていないという回答でございます。

続きまして、34ページでございます。先ほどのがラットの試験で、次がマウスの試験でございますが、同じ確認事項を出すこととされていて、回答につきましては、同じ回答がなされております。

続いて、確認事項の最後は36ページでございます。確認事項④、尿中で認められた代謝物MBC及びEの抱合体の種類を示すこと。

回答につきましては、以下のとおりでございます。サルファターゼ活性を含むβ-グルクロニダーゼによる酵素加水分解処理を行っており、抱合体は、硫酸抱合体又はグルクロン酸抱合体と想定される。ただし、グルクロニダーゼ活性阻害剤の添加区を設けていないため、どちらの抱合体か判別できないという回答でございました。

ここまでに、御審議をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、戻りまして、土壤中動態試験のところに関しましては審議済みということですが、特に追加のコメントとか、そのほか担当の先生方、よろしいでしょうか。

では、進みまして、13ページ以降、植物、家畜等における代謝及び残留試験のところ以降について、現在、本文は作成中ということですが、前回出てきた確認事項への回答について確認したいと思います。

25ページの確認事項①に対する回答ですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

【事務局より】でまとめていただいた、以上の回答が提出されましたという、四角の中に囲まれているヤギ、ニワトリのグループA、グループB並びにニワトリのグループAについての水酸化体の各臓器における生成量について詳細に検討いただいております。

ここで私が一番問いかけたかったところは、26ページの「以上のことから」というところにまとめてあると思うのですが、ベンゼン環の酸化反応の位置選択性は、いずれの動物種でもグループAが優位であるものの、ニワトリでは位置選択性の程度が高かったため、ベンゼン環3位炭素の水酸化体である3-OH-TM及び4-OH-MBCの生成が認められなかったと考えられるという考察をいただきましたことと、もう一つはベンゼン環の酸化反応の位置選択性において、動物種間で同じであるかどうかということについての問いかけに対して、ヤギにおいてもニワトリと同様、親電子性代謝物アレンオキシドを介した、いわゆる親電子性代謝物がヤギ、ニワトリにおいても同様に生成している経路であると想定されているという、その点についての記載が提出された図の中ではありませんでしたので、それについての考え方を問い合わせたという内容のものです。

したがいまして、細かいところについては幾つかの問題点があるのかもしれませんが、申請者からいただいた回答で了承ということにさせていただければというふうに考えております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、この回答で、これ以上の確認事項はないということで進めたいと思います。

では、動物体内動態試験のところに関しましては、30ページの確認事項に関しましての回答ですが、これについても○○、お願いします。

○ ○○

水酸化体の代謝経路、抱合経路としては、グルクロン酸抱合並びに硫酸抱合反応が知られていることは周知のとおりでございます。したがいまして、今回の代謝物について、確認事項②のところで記載させていただいておりますように、代謝物MとBとE及びDは、硫酸抱合体としては認められているのだけれども、もう一つのグルクロン酸抱合体の生成について記載がなかったものでしたから、そのものの有無と、そして硫酸抱合体の同定方法についても同時に諮った内容でございます。

【事務局より】ボックスのところにありますように、定量されているそれぞれの硫酸抱合体は、合成標品を用いて同一性が確認されていることと、主要成分の分析の結果として、グルクロン酸抱合体については生成されていないということが確認されているという記載がありましたので、これでよろしいかというふうに考えております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、これで問題ないということで、進めたいと思います。

次が34ページ、今度はマウスですけれども、これも同様の回答ですけれども、これはこれでよろしいですか、〇〇。

〇 〇〇

はい。硫酸抱合体の同定方法並びにグルクロン酸抱合体の確認がされているということで、これで結構というふうに考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、続いて、36ページの確認事項④のところですが、これについては特に判別できないという回答になっていますが、これについてはどうでしょう、〇〇。

〇 〇〇

判別できないということで、結構でございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、これ以上の確認事項はないということで進めたいと思います。

次は、37ページ、急性毒性試験から、事務局、お願いします。

〇 〇〇

37ページから急性毒性試験等でございます。

急性毒性試験につきましては、特に追加のコメントはいただいておりません。

38ページから（2）一般薬理試験でございます。こちらについては、前回の調査会での御審議の内容を39ページのボックスに書いております。前回、【事務局より】でウサギを用いた血液凝固時間及び血液学的検査で認められた所見について、片性2例の試験であること、ラット、イヌ等を用いたほかの毒性試験で同様の影響が認められないことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとしていて、このウサギの2つの経口の試験につきまして、ARfDのエンドポイントの表に入れるかどうかという点で事前に確認させていただいておりました。

前回の審議の結果、40ページの【事務局より】でございますが、極めて高用量での所見であることから、ARfDのエンドポイントとしておき、全体の毒性代謝プロファイルを検討した後に必要に応じて見直すこととされていますとしています。つまり、110ページにARfDの所見、単回で出るもののまとめた表がございますが、そこにこのウサギの一般薬理の試験を入れるかという点を御確認をお願いいたします。毒性のパートが終わりましたらということでございます。

40ページから7. の亜急性毒性試験でございます。前回の調査会では、亜急性毒性試験のコメントの御紹介まではさせていただきました。そして、（1）の90日間ラットの試験

については審議をしていただいたというところでは。

今回(2)からが未審議でございます。41ページでございます。(2)は6か月亜急性毒性試験(ラット)で、1970年の非GLPの試験でございます。22行目の下にボックスを作成していただき、検査項目の不足や新しい試験があるという点から、この試験の取扱いについて御検討くださいというものでございます。

42ページに行きまして、事前に伺っていたことのほかに、〇〇より、肝臓の比重量増加を所見として載せてはどうかというコメントをいただいております。

【事務局より】のボックスの中に肝臓の重量変化の表を作成しておりますので、絶対重量のほうは有意差がないですが、比重量のほうを毒性所見とするかについて御検討をお願いします。

(3)は90日間のマウスの試験でございます。こちらでも1970年の試験でございます。

43ページにボックスを作成していただき、まず①については検査項目の不足から試験の取扱いを御検討くださいというもので、②につきましては、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大や、甲状腺コロイド減少について、抄録では毒性所見とされていますが、報告書では若干注目されたものとされたのみであって、雌雄とも12例中1例ということから、毒性所見としませんでしたというもので。

〇〇からは、毒性所見としてよいと思いますというコメントをいただいている、ほかの先生は毒性所見としないという意見をいただいております。

③につきましては、RBC減少についてということで、生理的変動値内ということで毒性所見としませんでしたということでございますが、こちらについても〇〇のほうからは、おそらくRBCに影響はあるのだと思いますという意見をいただいております。

ほかの先生につきましては、事務局案に同意という旨のコメントをいただいております。

④は、8,000 ppm投与群の雌雄で認められた肝臓の絶対重量増加についてということで、適応性変化とはしませんでしたといった内容でございますが、こちらはいずれの先生方からも事務局案に同意といただいております。

43ページの下(4)6か月亜急性毒性試験(マウス)でございます。1970年の試験でございます。44ページにボックスを作成していただき、①は、こちらでも検査項目の不足があることから、試験の取扱いについて御検討くださいというものです。

②につきましては、心臓の絶対及び比重量増加について、心臓の病理組織学的検査では影響が認められていないことから毒性所見とはしませんでしたと伺っておりましたが、いずれの先生方からも事務局案に同意の旨をいただいております。

③は8,000 ppm投与群の雌雄で認められたRBC及びヘマトクリットの減少について、毒性所見とはしませんでしたというものでございますが、こちらは〇〇のほうから、ページをめくっていただき、③のところですが、まず、評価書本文中ではRBC減少と書かれていますという点と、ヘマトクリットについてもRBCについても用量に related 減少傾向がみられているので毒性所見としてよいと思いますといただきました。

本文につきましては、44ページの7行目の記載ですが、事務局の間違いでして、当初、RBC減少を毒性所見とする案にしていたのですが、消した際に表からだけ消していたということでございます。こちらを毒性所見と取るかどうかにつきましては、45ページにRBCの値とRBC及びHtの変化という表を作成しておりますので、こちらを御参考の上、御検討をお願いいたします。

また、〇〇より追加のコメントとして、肝臓の相対重量の増加は要りませんかといただいておりますので、こちらも肝臓重量の変化を示した表を作成しております。

(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。こちらは1991年の新しい試験でございます。46ページに表46として結果をまとめておりまして、【事務局より】は16行目の下から作成しております。まず①につきましては、200 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた体重への影響について、ARfDのエンドポイントにしましたということで、いずれの先生からも同意といただいております。

②は脳と肝臓の比重量増加についてということで、いずれも絶対重量に有意差は認められず、同投与群にて体重増加抑制が認められていることから、毒性所見にはしませんでしたというふうにしておりますが、〇〇のほうからは、肝臓についてはほかの試験と同様に比重量増加を取るかどうか御検討くださいといただいております。47ページに肝臓の重量変化という表を作成しております。

③は甲状腺の絶対及び比重量増加について、毒性所見としましたという旨の事前の確認でございますが、いずれの専門委員の先生方からも同意といただいております。

④は甲状腺ろ胞上皮細胞肥大について事前に伺っていたところですが、こちらもどの用量から毒性所見とするかということで、50 mg/kg体重/日以上というふうに事前に伺っていて、いずれの先生も同意といただいております。

〇〇から追加で、47ページの下コメントでございますが、一番高用量のところの雌で認められた子宮内膜発情休止期頻度増加について、1年に2回ほどしか性周期の回らない季節繁殖の名残のあるイヌなので当たり前です。直接影響とは考えられない。あえて投与と結びつけるのであれば体重減少により二次的に性周期の開始がなくなったのかもしれないというコメントをいただいております。46ページの表46の当該記載、表の右上のところにありますが、これについて削除する案をいただいております。

亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、慢性の前までということで、戻りたいと思います。

39ページ、前回の審議のところウサギを用いた血液凝固時間及び血液学的検査の所見ですが、〇〇のほうからは、2例ですけれども、否定はできないということで、極めて高用量の所見ですけれども、ARfDのエンドポイントとしましょうということですね。これは、先ほどありましたように、全体、一般毒のところが終わってからARfDの指標に入れるかど

うかということですがけれども、ここに関して前回、たしか〇〇は欠席で十分議論できなかつたかもしれないのですけれども、〇〇、もしコメント等ありましたらお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

書いたとおりで、データだけ見ると取らざるを得ないのかなと思いますが、高用量ということで、最終判断はまたもう一度し直すということで結構かと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしいですかね。

では、そのように進めたいと思います。

それから、次が亜急性毒性試験のところですが、41ページの下のところですが、6か月亜急性のラットの試験が、新しくGLP試験が実施されているということと、この非GLPの試験は検査項目が不足だということで、この取扱いをどうするかということです。参考資料とするか、削除とするか、それとも残しておくかというところに意見が分かれていますのでけれども、〇〇からは残しておきたいというところですが、まず御意見をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

どちらでもいいということになるのですけれども、一応、いずれについても残そうというふうに書きましたのは、ラットの系統が違うということがあるので、特に今回、甲状腺絡みのこともあって、FischerとSDラットは結構下垂体の応答性は違うところがあると思うので、データとしては、残しておいてもいいのかなと考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、削除してもという〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

これは1970年の毒性試験なのですね。だから、その信頼性もちょっと考えなければいけないなど。非常に古い試験で、ほかにGLP試験でカバーできているので、これは残しても参考資料ですかね。私は別に残しておく必要はないと思っています。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

書いたように、GLP試験のところが一番低い用量が200で、その上が2,200ですね。この

試験が1,600、320、64というふうの下のほうを細かく見て、どうかなというところが分かるかなと思ったのですけれども、確かに〇〇がおっしゃるように、古い試験となりますと、そこも考えますし、結局下の用量では出ていないので、あまり意味のある試験ではないと言われればそのとおりかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

古い試験とGLPでの新しい試験が併用されてやられているところは、生殖も同じで、考え方をきちんと明確にして、その考え方に基づいて残すか、切るか、参考資料にするかというところを統一した考えでやらないと。それぞれの感覚でこれは残しておけばいいかなというような感じで決めてしまうのはまずいかなと思うので、最初のところでまずきちんとした考え方を整理して、残すか切るかという形にしたいと思います。

〇〇、今いろいろ意見を聞いてみたのですけれども、それを踏まえていかがですか。

〇 〇〇

私の根拠というか、参考資料として残しておいてもいいかなと思ったのは、最初に申し上げましたとおり、系統が違う実験だということですが、実際のデータを見て、でも、そうすると今の話と違って、それぞれでもしかして少し意味があるデータがある場合もあるみたいな。もちろんあるかもしれないので、参考資料として残しておくのであれば、非GLPであることはあれなのですけれども、系統が違うという理由はどうでしょうかね。つまり、古い試験だからちょっと信頼できないというようなことであれば、それを言い出すと古い試験は最初から切りましょうという話になってしまうわけですし、どうなのですか。ただ、いずれにしても、残すといっても参考資料としてそこに記載しておきましょうということなので、そういう論理では駄目でしょうか。

以上です。

〇 〇〇

〇〇です。

血液検査も非常に不足していますよね。これは血液ターゲットなのに。それとか、本当に検査していないところが多いのですよね。GLP試験がきちんとあるならば、担保されている。この1970年代はGLPの考え方がそろそろ出てくる頃かなと、その時代なので、きちんとQAもされていないし、データ自体の信頼性もどうなのかというのは疑問に思うところがあります。

〇〇、どうですか。GLPはやっていませんよね。考え方自体も。

〇 〇〇

そうですね。非GLPであっても、GLPに基づいてやっている試験であればいいのですけれども、考えるところでは。

〇 〇〇

新たにGLP試験をやったということは、非GLP試験では不十分だからといってメーカー

さんは多分やられたと思うのです。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

だから、そういう意味でも、非GLP試験で信頼性の問題もある可能性があるのですが、しかも、検査項目も非常に少ないということから、取り上げなくてもいいのではないかなというふうに私は思います。

○ ○○

ありがとうございます。

参考資料として残すかどうかという考え方自体、やはり参考資料として残すためには、本資料の評価資料とは異なる重要な情報がそこに含まれているとか、そういう意味で残す価値があるということだと思いのです。ですから、ラットの系統が違うことによって毒性所見の出方が違うとか、そういうところがあって重視するというのであれば、系統が違うものも非常に重要な情報だと思いのですけれども、単に違うものを行っているから残そうというのはちょっと違うのではないかなと私自身も考えております。

そういう系統の違いというところを本当に強調する必要がないのであれば、切ってしまったほうがいいのではないかと考えていますけれども、○○、よろしいですか。

○ ○○

では、そのような考え方で結構です。ありがとうございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、この試験は削除するという事でよろしいですね。

そうすると、もう中身についての議論は省略します。

次は、42ページのこの試験についても同様のことですけれども、この辺の所見につきまして、○○、どうですか。

○ ○○

マウスの試験についても、先ほどと同様のお話になると思うのです。検査項目も少ないし、試験の信頼性はどうかというのも疑問に思うところですし、それで、発がん性試験はICRでやっていますね。（3）はddマウスですね。最終的に長期試験をICRでやっているのですが、ICRのデータがあればいいのではないかなというふうに私は思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、今の○○の意見を踏まえた上特に削除するという事に関しまして何か御意見があれば。

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

大丈夫ですけれども、さっきのラットの試験をそういうことで削除ということであれば、マウスも同じ扱いになるのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、マウスの90日間の亜急性毒性試験は削除するということにしたいと思います。

次が（4）の試験ですね。マウスの6か月亜急性毒性試験ですけれども、これにつきましても同様ということですが、参考資料としてはいかがですかというような記載もあります。〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

今までの試験と同じ考えで、これは参考資料としても残さないでいいのではないかと思います。

〇 〇〇

削除していいということですか。

ほかの先生方、いかがですか。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

〇〇です。

担当のところではないところで恐縮なのですが、この6か月間試験のほうは、一番後ろのほうになってしまいますが、表79の無毒性量等の結果をまとめた表の中で、JMPRですとかHealth Canadaでは所見の記載をしているのですけれども、ここでの本文での記載をなくすということは、この最後のまとめの表からもなくすということによろしいでしょうか。言いたいことは、他国のこれまでの評価でデータとして取り上げられているものであれば、参考資料として残しておくというのも一つの考え方かなと想像したのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、他国で評価に使われている資料なので、残しておいてもいいのではないか

という意見という理解でよろしいですか。

○ ○○

そうです。ほかのこれまで削除すると御意見をいただいていた試験は、例えばラットの90日間亜急性毒性試験ですと、他国のところは全て斜線になっていまして、使われていないことが分かるのですけれども、このマウスの6か月間については使われていますので、ちょっとどうなのかなと思った次第です。

○ ○○

ありがとうございます。（4）の6か月のマウスの試験ですね。JMPRの12ページ、13ページ、EC、Health Canadaのところにも記載されているということですね。これにつきまして、○○、いかがですか。

○ ○○

御指摘ありがとうございます。全然気がつきませんでした。なぜ使っているのでしょうかね。こんなこと聞いても分かりませんね。ICRは18か月の発がん性試験がありますよね。

○ ○○

○○に質問ですけれども、この（4）の試験に代わる新しい試験というのは。

○ ○○

ないですね。あとはもう人間の試験しかないですね。そういう意味では残しておくべきなのか。

○ ○○

事務局ですが、1つよろしいでしょうか。

このマウスの試験ですが、JMPRの評価書を見ていただくと、**Short-term studies of toxicity**の中でマウスの試験は、JMPRは6か月のほうだけを書いています。この試験についても**Limited non GLP 6 months**と書いているような試験でございました。JMPRは6か月のマウスだけは載せているというところがございます。ただ、限られた試験という記載です。

以上です。

○ ○○

そういうことを考えると、マウスの短い試験がこれしかないということで載せているということなので、残しておくべきかもしれませんね。

○○、どうですか。

○ ○○

ちょっと急に振られて考えがまとまっていないところではあるのですけれども、どうしましょう。

○ ○○

残すのだったら、なぜ残したのかというのが分かるようにしておかなければいけないと思うので、例えばマウスの短期の試験がこれしかなかったと記載しておけば、残すという

のがあるかなと思います。議事録に残っていればいいのですけれどもね。

○ ○○

ただ、評価書にはラットがあればマウスは特にということですよ、必要性に関しては。ただ、マウスの試験に意味のある所見がみられているのかどうかも含めて、評価対象の資料として載せるのか、参考資料として残すのかということの整理をしていかないといけないかなと思うのですけれども。

どうぞ、お願いします。

○ ○○

有意義な所見というかデータが出ているのかどうかという点でいくと、それほど変わった、特段この試験を残さないといけないというようなトピックはないのかなと感じます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、ラットの試験がメインで挙げられていて、その試験の所見に対応した形を考えると、別にマウスは特にないという理解でよろしいですね。

○ ○○

そう思います。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

御議論ありがとうございます。

通常この試験に関して、試験の質を見ながらPOD、すなわちNOAELをちゃんと算出して、ADIの根拠にするかどうか、それがまず第一に審議すべきことであると思います。今回の試験の場合は、例えばnon GLPの古い試験で試験項目も少ないというような場合には、ADI設定の根拠にするには不十分であろうという判断ができると思います。

あと、投与期間の範囲とかそういったものを見極めて、ほかの試験と併せて何か違う所見がみれているとか、あと投与群の設定の仕方で高用量だとまた違う所見が出てくるとか、そんな参考になるデータがあれば、PODとして使わなくても参考資料として載せることは今までもあったと思います。ですから、その辺の根拠が載せる、載せないの根拠になると思います。

先ほど来御議論いただいているマウスの試験に関しては、しっかりとした試験以外では長期のものを残す必要がないという御判断だと思いますので、その辺のところを判定材料にさせ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。

今の貴重な御意見も踏まえていくと、特に残す必要はないのではないかというふうに座長としても考えますけれども、先生方、よろしいですか。同意していただけますか。

○ ○○

○○です。

同意します。

○ ○○

ほかの先生方もよろしいですか。○○、どうでしょう。

○ ○○

○○です。

今までの論理からするとそういうことになると思うのですけれども、やはり私としては、ラットがあれば評価書としては基本的にはいいわけですが、マウスがあって、マウスを全部消してしまうのも、確かにデータは大きな取り立てた毒性というものはないわけですが、逆に言えば、先ほど来申している甲状腺の応答なんかについては、これは当たり前なのかもしれませんが、マウスのほうが非常に応答性が低いだらうと想定されますので、ラットで出るかもしれない用量でも出ていないということを示す意味で、マウスで出なかったからそれはそうなんだというだけなのですけれども、そういう意味ではマウスのデータを参考資料として、データとして、数字としてはあまり意味があるものではないのですけれども、ラットがあって、マウスではこうだったというのを少し示すぐらいのことはあってもいいのかなと思うのです。そうすると長期の6か月のほうを残したほうがいいのかもしれないのですけれども、あくまでも参考資料ですが、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今の意見だと、参考資料として残してもいいのではないかという理解でよろしいですね。

今の御意見に関しまして、○○、いかがですか。

○ ○○

マウスに関しては18か月の発がん性試験があって、これで毒性が評価されているのですね。甲状腺も変化が出ているので、どうなのかな。マウスについても毒性はより長期で評価されているので、あえて6か月が要るのかなというふうに思った次第です。

○ ○○

もう一度整理します。そうすると、今、長期的なもののデータもあるしということで、これは削除していい、あえて残す必要はないという考えだという理解でよろしいですかね。そういうことです。

○○はいかがですか。

○ ○○

私も最初は残す派でしたけれども、いろいろ論議を進めていく中で、削除してもいいのかなというふうには考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

各種担当の先生方の御意見を伺いましたけれども、それぞれの先生方が言うことも理解できますし、どちらが正しいということもないのだと思います。1つの判断だと思えますけれども、○○としての判断としては、あえて資料として残すまでもなく、削除という形で進めたいと思いますが、それでよろしいですかね。

ありがとうございます。ということで、削除ということで進めたいと思います。

次は(5)のイヌの試験ですが、46ページ下の事務局からのところで、まずは200 mg/kg 体重/日以上の雌雄での体重への影響について、ARfDのエンドポイントとしましたということに関しましては、いずれの先生方も同意していただいています。

それから、2つ目の脳及び肝臓の比重量の増加について、毒性所見としませんでしたというところですが、これについては○○のほうからは、脳については同意しますということですが、肝臓については先ほど書いたということで、肝臓の比重量の増加は毒性所見として入れていいのではないかというところだと思いますが、これに関しまして、まず○○、お願いします。

○ ○○

先ほど書いたというのが削除対象になった試験なので、そちらのほうから読ませていただくと、肝臓は体重の増減によって非常に影響を受けやすい臓器で、重量の影響を受けやすい臓器ということで、体重が減少しているときは大抵肝臓重量も下がるはずなのです。それが下がらず保っているとか、やや大きいとかいうことは、それはすなわち肝臓が肥大しているということを表していることなので、肝臓については絶対重量の影響が出ていなくても、相対重量で上がっている場合は所見としてというか、毒性又は影響として取るという考えは、肝臓に関しては普通だと私は考えています。

なので、取らない理由が絶対重量は影響を受けていないし、相対重量だけなのでという理由は肝臓に関しては当てはまらないのではないかと考えていますので、ちょっと御検討いただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の○○の御意見を踏まえた上で、○○、お願いします。

○ ○○

これは以前、食安委で毒性試験をどうやって取るかというまとめをした覚えがあるのですけれども、そこにこれが書いてあったように思います。

○ ○○

今、○○がまとめた資料があるとおっしゃったのは、先生方にお配りしているガイドラ

インの白い本の表題が「残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方」でして、臓器重量に関しては400ページから記載がありまして、考え方が記載されているものです。400ページの(3)臓器重量で、体重の影響を受けやすい臓器と受けにくい臓器があるので、そういったことも勘案して評価しましょうというような記載がされていますが、これのことによろしいですか。

○ ○○

何ページ。

○ ○○

左下のページで400ページです。

○ ○○

ガイドライン本編のほうの400ページです。

○ ○○

これは比重量をどうするかなのですけれども、実重量が変化ないじゃないですか。そこで最終体重が影響を受けているということは、私は昔はこれは影響と取っていませんでした。組織学的にも肝臓の肥大がないですね。そこら辺も慎重に考えなければいけないかなと思っています。どうやって取るかな。

○ ○○

よろしいでしょうか。肝臓に関しては、毒性変化のときに毒性影響で体重が落ちることはよくあることで、肝臓に関しては比重量だけ増加するということはよくあることなですね。組織であるなしに関わらず結構はっきりと差が出ていますし、どうも用量相関性もありますので、影響を受けていることは間違いないと私は思いますし、今の考え方では、やはり肝臓は比重量、毒性のときで考えるときは比重量が大事というのが一般的な考えかなというふうに思っております。

以上です。

○ ○○

お願いします。

○○○

○○、ありがとうございます。○○です。

肝臓の毒性というふうな判断から考えると、やはり肝臓に関連した毒性のマーカーの血液生化学的変化の指標ですとか、それから病理組織学的変化を伴うような比重量の減少という形ではなくて、重量だけで毒性と判断してよろしいという感じでしょうか。

○ ○○

はい。医薬であればベネフィットがあるので毒性としないというのはあると思いますけれども、今までも臓器重量だけの増加に関しても毒性所見の中に入れていたと私は考えていましたので、組織の変化があるものだけを毒性と取り上げるわけではないのだなというふうに理解しておりました。

組織に関しては、逆に肝臓重量の増加とかいうのは、組織切片というものは僅か4ミクロンの1切片を見て判断していますので、肥大が取れたり取れなかったりすることはあるのです。逆に臓器重量のほうが敏感に表れてくると私は考えています。なので、これまでもほかの試験、削除したという試験に関しても、GLP試験に関してもそうなのですが、肝臓の肥大や肝重量の増加というのは、他試験でもそれは傾向として認められていることなので、これを絶対重量ではなくて相対重量だけだからという理由で落とすことはしなくていいのではないかとこのように考えています。

以上です。

〇〇〇

ありがとうございます。

よろしいですか。

〇 〇〇

どうぞ、お願いします。

〇〇〇

やはり農薬の評価をしている中で、肝細胞の肥大という所見自体も毒性と取ったり取らなかったりしている時期があったのですね。結局、肝臓に対する、肝細胞に対する毒性というのを考える上で、同じガイドラインの405ページから肝肥大の取扱いについてという取り決めをして、文章化しているところがありまして、昔の農薬の評価書を見ると、肝臓細胞の肥大だけとか重量増加だけで毒性としていた時代があったところなのですが、やはり肝細胞の障害そのものを捉えたところで毒性としましようとしたのが、形態学的変化だけではなくて肝細胞障害を表す壊死とか、病理で言えば壊死ですね。それから、ほかの血液生化学的な異常値が伴うものを毒性としましようという取り決めをしたものが肝肥大の取扱いについてということだと思います。

そういう状況も考えた上で、〇〇はイヌの御経験がすごく多いので、その辺も含めて、今のこの剤についての毒性評価というのをまたお伺いしたいなと思いますけれども、よろしくお願いします。

〇 〇〇

分かりました。

最初、私はこの評価書を読んでいたときに、亜急性試験のGLPの90日のラットのところで肝細胞腫大と甲状腺の変化があったので、肝細胞腫大だけではなくて甲状腺も伴う場合は毒性に持っていきましょうという話を、前にそういう取り決めがあったというふうに聞いたので、これはだから毒性に持っていっただのかなと思っています。

その後いろいろ読み進めているうちに、肝細胞肥大を影響の中に入れ込んでいるのはそういうことかなと思いながら考えてはいました。読み進めていくと、結局これは誘導が原因で肥大もして、甲状腺も動いているらしいというような実験も後ろのほうに出てきますので、そういうことで起こっているのだろうなと思ったのですが、どうも最初の90日のラ

ットの試験のときに、リポフスチン沈着があるような、肥大だけではないようなことも書かれていたので、障害性のももあるのかなとちょっと考えてはいたのです。でも、これがもし単に酵素誘導がかかった肥大で、甲状腺もそれに伴ってラット等では動いたということであれば肥大も取るけれども、肥大だけでは取らないとか、重量だけでは取らないというところに当てはまってくるのかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、甲状腺の所見もあるというように理解して、この肝臓の比重量増加というのは毒性所見としてみなしていいと理解してよろしいですか。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

それを踏まえて、○○。

○ ○○

ガイドラインの409ページの(3)に肝重量との関連というのが書いてあって、(3)の1、2、3、4かな。臓器重量の個体差が大きい非げっ歯類においては、比重量のみでは肝重量の変化を判断できない場合もあることから、原則として絶対重量及び比重量の両者が有意に増加した場合に肝重量が増加したと判断するというふうにガイドラインが書かれているのですね。これはこのとおりで、これは病理の関係、○○さんもおられたし、いろいろな方がおられて、これを決めているのですけれども、これには当てはまらない。

○○、どうですか。

○ ○○

おっしゃるとおりだと思います。やはり細胞の障害というのが伴われたら、毒性との線引きというのを一つこの時期には考えたところがあります。だから、生理学的な範疇から毒性領域に移るには、やはりそういった所見を踏まえた上で判断するというのがこのときのガイドラインの共通した見解だったと思います。

以上です。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

もうガイドラインに書かれているので仕方ないのですけれども、こうではない場合も多々あります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今のガイドラインに準じた形での判断ということで、ここでは比重量のみなので、取らないということでいくということによろしいですね。

ありがとうございます。

○ ○○

重量だけの変化の毒性というのはどういう。肝細胞が壊れてくると毒性というのを我々はイメージしやすいのですけれども。

○ ○○

重量だけということは、組織で捉えられないこともありますのでということですね。ラットなんかは匹数が多いですから、全体的に傾向があれば、個体差というわけではなく、やはり何かあるのだろうというふうに判断できると思います。なので、平均値だけを見るのではなくて、個体ごとにどう振れ幅があるのかもみながらの判断になっていくとは思いますが。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、取らないということで進めたいと思います。

次は、46ページの下③です。甲状腺の絶対及び比重量の増加については、有意差はないけれども、毒性所見とするということについては、いずれの先生方も了承ということですよ。

それから、④50 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄でみられた甲状腺ろ胞上皮細胞肥大についても、これは50以上を毒性所見とするということで、いずれの先生方も同意ということで進めたいと思います。よろしいですね。

それと、47ページの下○○よりのコメントで、子宮内膜発情休止期頻度増加というところに関しては、削除でいいのではないかとということですよけれども、これにつきまして、○○、よろしいですか。

○ ○○

同意します。

○ ○○

○○もよろしいですね。

同意していただきました。ありがとうございます。

そこまでかな。

では、引き続き、8. 慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ ○○

47ページからお願いいたします。(1) イヌの1年間慢性毒性試験でございます。認められた毒性所見は表47にまとめております。

【事務局より】で事前に5点お伺いしております。1点目、振戦についてでございます。40 mg/kg体重/日投与群の雌でも認められましたが、1例、軽度、投与13日のみである

ことから、雌雄とも全例で認められた200 mg/kg体重/日投与群を毒性所見としました。また、200 mg/kg体重/日投与群では投与17日までに1回から複数回認められ、いずれも投与2～4時間後であったことから、ARfDのエンドポイントにしました。なお、JMPRにおいては、初期の一過性の振戦は7.(5)90日間亜急性毒性試験の800 mg/kg体重/日投与群において認められず、いずれの投与群も検体投与の影響ではないと判断されておりました。EPAにおいては、200 mg/kg体重/日投与群の振戦(投与2～4時間後)がARfDの設定根拠とされておりました。

表として振戦の発現状況をまとめておりました、40の用量では1例しか出ていない。200の用量では全動物で出ているというものでございます。

めくっていただいて、①につきましては、〇〇より、事務局案に賛成ですといただいて、ほかの先生方も事務局案に同意といただいておられます。

②でございます。200 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた網状赤血球数、血小板数及び白血球数の増加について、農薬抄録及び報告書において、正常範囲内で毒性学的意義は不明とされており、毒性所見としませませんでしたというものでございます。

②につきましても、いずれの先生方からも同意といただいておられます。

③200 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた肝臓及び脳の比重量増加について、同投与群で体重増加抑制がみられ、体重減少による見かけ上の変化と考え、毒性所見にしませませんでしたというものでございます。

こちらについては、先ほど御議論いただいたものと同じでございます、事務局案に同意という御意見と、肝臓については影響とするほうがよいという意見になっております。

④甲状腺の絶対及び比重量増加について、雄ではいずれの投与群も有意差は認められませんが、雌で40 mg/kg体重/日以上投与群で有意差が認められ、同程度の増加が認められることから、40以上の雌雄とも毒性所見としました。なお、EFSAにおいては、雌の8 mg/kg体重/日投与群について、背景データを超えていることから、毒性所見ということが評価書に書かれておりました。

④につきましても、いずれの先生方も同意ということでございます。

⑤でございます。200 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた甲状腺ろ胞上皮過形成について、1例のみですが、ほかの投与群では認められないこと、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められることから、毒性所見としましたとしていまして、いずれの先生方からも同意といただいておられます。

(2)の試験でございます。イヌの2年間慢性毒性試験でございます。こちらは1972年の試験でございます。【事務局より】を作成しておりますが、①につきましては、古い試験であって検査項目の不足があるという点と、下から2行目ですが、対照群を含めた全群で肝臓、腎臓等に肉芽腫が散見されており、農薬抄録及び報告書では寄生虫又は細菌感染に起因するものと考察されていますという点も記載しております。本試験の扱いについて御検討くださいというものでございます。

①につきまして、〇〇より、1年間GLP試験の結果できっちりした毒性所見が得られています。この2年間試験では感染症が観察され、1年間GLP試験でみられている以上の新しい所見は観察されていません。したがって、この2年間試験のデータは記載する必要がないと思いましたがいただきました。

〇〇より、1年間試験に比べて所見が少ないのが気になりますが、2年間の試験ですのでこれも残しておいてもよいかと思いますという御意見。

〇〇からは、御指摘のように新しい試験が行われ、従前のデータをカバーしているのであれば削除してもよいのではないかと思いますといただきました。

〇〇より、あまり新たな情報の得られない試験であるように思えます。イヌ1年試験と結果も一致しない部分もあり、取り上げなくてもよいのではないのでしょうかと御意見いただいております。

続いて、②でございまして、甲状腺の絶対及び比重量増加について、有意差は2 mg/kg体重/日以上投与群の雌（左右）及び250 mg/kg体重/日以上投与群の雌（右の比重量）でのみ認められ、ほかに有意差は認められません。用量相関性が認められないことから、毒性所見とはしませんでしたといった内容でございます。

こちらについては、〇〇からは、御提案に賛成ですといただいております。〇〇からは、8.（1）の結果との違いが気になりますが、データからは甲状腺重量への影響は認められないと判断されますといただいております。

（3）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①でございます。こちらは1993年の試験でございます。こちらについては、非腫瘍性病変について表50-1、2にまとめておりました。腫瘍性病変については表51にまとめておりましたが、甲状腺における腫瘍性病変ということで、雄の6,000 ppm投与群については、ろ胞細胞腺腫に有意差が認められております。

54ページの【事務局より】でございまして、まず①24か月時点の雄で認められたBUN増加、尿タンパク増加について、200 ppm以下で一部有意差がありますが、同投与群では腎臓の重量変化、病理組織学的影響が認められないことから、いずれも1,200 ppm以上投与群を毒性所見としましたというものです。こちらはいずれの先生方からも事務局案どおりでいただいております。

②主な死因とされた腎症、甲状腺ろ胞上皮細胞嚢腫及び癌、単核細胞性白血病のうち、単核細胞性白血病（脾臓）は用量相関性が認められなかったことから、毒性所見としましたとしております。

下に表で単核細胞性白血病（脾臓）の発生状況をまとめておりますが、対照群でも出ているというような内容でございます。

②につきましては、〇〇から、事務局の御提案に賛成です。甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及び癌が死因になるか少し疑問なので専門家の先生に確認させていただきまして。

〇〇からは、同意しますといただいております。

〇〇からは、単核細胞白血病とはおそらくLGL白血病だと思います。Fischerラットでは高率に発生が認められる腫瘍で、毒性所見ではないという判断でよいですといただきました。

また、〇〇からは追加で、表50-1、6,000 ppm投与群の雄で認められております、二重下線を引いておりますが、心臓及び大動脈中膜石灰化並びに副甲状腺肥大及び過形成につきまして、腎症悪化による二次的変化です。ここに挙げるのであれば注釈を入れたほうがよいのではないのでしょうかといただきました。

事務局の修正として、注釈bというものを作成しております。53ページの2行目のところにそのbの注釈を記載しております。

もう一点、表50-1の腎症という所見名についていただいでいて、腎症ではなく、腎症の重篤化。1,200 ppmから両性でと元論文では書かれています。腎症は老齢ラットでは多くみられる病変なので、それが重篤化するのが毒性変化としていただきますと、【事務局より】については、腎症について、重篤化のグレードを確認し、それぞれ修正しましたとして、腎症の重篤化と追記しています。

55ページに、グレードに関する記載を報告書から抜き出して記載しています。

続きまして、(4)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②としていまして、1972年の試験でございます。

こちらは17行目下に【事務局より】を作成しております。この試験が1972年の非GLP試験であることと、発がん性試験としての供試動物数不足、50匹必要なところ35匹であること。検査項目が不足していること等から、本試験の扱いについて御検討くださいといたしました。

〇〇からは、評価は可能と思いますが、FischerラットのGLP試験ではより毒性所見が検出されていますので、そちらを優先させるべきと考えますといただきまして、〇〇から、ラットの系統も違いますので、このまま残しておくのでよいかと思います。

〇〇からは、先ほどのイヌの試験のときと同じコメントをいただいでしております。

〇〇からは、評価書の8.(3)よりも用量が低いところで検査をしているので、このまま載せておいてよいと思いますといただきました。

(5)18か月間発がん性試験(マウス)でございます。こちらは1992年の試験です。こちらは非腫瘍性病変を表54にまとめていまして、表55には肝臓における腫瘍性病変の発生頻度というものをまとめていまして、肝細胞腺腫は一部有意差が認められているところでございます。

57ページに【事務局より】を作成していまして、4点ありますが、①体重及び摂餌量への影響について、高用量群において有意差のある減少が幾つか認められましたが、いずれも僅かな変化であることから、毒性所見とはしませんでしたというものです。

①につきましては、いずれの先生からも賛成でいただいでいます。

②アミロイド沈着について、全動物の比較において中間用量投与群では有意差が認められ

る臓器がありますが、中間用量投与群では最終と殺時の全例で病理組織学的検査をした臓器が限られており、検査数が違うことを踏まえ、7,000 ppm投与群で有意差が認められない臓器はいずれも中間用量投与群を毒性所見とはしませんでした。7,000 ppm投与群で有意差が認められる雄の心臓については、死亡・切迫と殺動物の比較において中間用量投与群で有意差が認められず、7,000 ppm投与群のみを毒性所見としましたというものです。

②につきまして、〇〇、〇〇からは、同意でいただいています。

〇〇からは、アミロイド症ほどの臓器で有意差がついたから毒性というような臓器ごとの変化ではなく全身性の病変です。たまたまこの臓器に沈着しているかというだけのこと。個別別に見てアミロイド沈着症を有する動物が各群何例いるかを割り出し、毒性用量を見る必要がありますが、大変な作業です。「3,000 ppm群の雌及び7,000 ppm群の雌雄で発生数が多くある」という抄録の記載を信じるならば、表54にも「アミロイド症」としてその用量から記載をすればよいと思います。

表54の注釈、二重下線部、57ページの3行目でございます。3,000 ppmの雌でアミロイド症が書かれていないのにこのコメントはおかしいですといただきました。

この点、【事務局より】をさらに58ページの下に書いておりますが、報告書A-27の42ページにおいて、死亡動物のうちアミロイド症と診断された動物数の記載がありましたので、それを抜き出しております。これによると、雄では7,000 ppm投与群、雌では3,000 ppm投与群以上でアミロイド症と判断されている例数が多いように見受けられました。

57ページに戻らせていただきまして、③7,000 ppm投与群の雌で子宮内膜過形成及びのう胞状の有意な減少が認められましたが、毒性学的意義が不明のため毒性所見とはしませんでしたとしています。

〇〇と〇〇は同意でいただいております、〇〇からは、甲状腺ホルモンと同時にLHやFSHも動いたのかもしれませんが（同じ細胞から分泌される）、毒性学的意義はないので、事務局の判断に同意しますといただいています。

④640 ppm投与群の雌で認められた肝細胞腺腫について、有意差はありませんが、農薬抄録及び報告書で背景データの範囲外であったとされており、640 ppm以上投与群を毒性所見としました。同投与群の小葉中心性肝細胞肥大についても毒性所見としましたというものです。

表55の雌の640のところにはセクション記号をつけていまして、有意差はないが検体投与の影響と考えられたとしております。

④につきましては、〇〇より、雌の640 ppmは微妙だと思います（5%）。専門家の御意見をお伺いしたいと思いますといただいています。

ほかの先生方からは同意といただいております。

続いて、58ページの（6）でございます。24か月間発がん性試験（マウス）、こちらは1978年の試験でございます。

【事務局より】を15行目下に作成してございまして、この試験が1978年の試験であること、

被験物質の情報の欠如、対照群の死亡率が雄で78%、雌で80%と高いこと等を記載しております。本試験の扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇からは、この試験の質が悪いと考えられますので、削除したほうがよいと思います。

〇〇より、対照群の死亡率が高いことを理由として、このデータは削除すべきかと思えます。

〇〇から、御指摘のように新しい試験が行われ従前のデータをカバーしているのであれば、削除してもよいのではないかと思います。

〇〇からは、体重増加抑制のデータは14及び15か月で、24か月のデータではない。必要ないように思われますといただきました。

慢性毒性試験及び発がん性試験については以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、47ページに戻りまして、慢性毒性及び発がん性試験についての確認をしていきたいと思えます。

まず、48ページの振戦についての所見ですけれども、これについてはARFDのエンドポイントとしましたということについて、いずれの先生方も同意していただいているということだと思います。

それから、②の網状赤血球数、血小板数及び白血球数の増加については、毒性所見としませんでしたということについても、いずれの先生方も同意していただいているということだと思います。

それから、③の脳及び肝臓の比重量増加についても、毒性所見にしませんでしたということも、先ほどの議論からいくとこれも同意ということですか。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

〇〇です。

ガイドラインに書かれたとおりで判断するならそうなのですけれども、ここは前もそうなのですが、甲状腺の重量増加とか甲状腺の所見が得られている。肝臓に影響がないとなると、まるで甲状腺にダイレクトに影響があるかのように見えてしまうので、肝臓重量が増加しているよというのがあれば誘導を思わせるような、示唆する所見にはなるかなと今でも思っています。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今のコメントを受けて、〇〇、何か一言ありますか。

〇 〇〇

お考えはよく分かります。だけれども、肝臓と甲状腺はラットのほうが感受性が高いのですね。イヌではあまり起こりにくく、むしろラットが非常に起こりやすいですね。そう

いうふうに思いました。

○ ○○

分かりました。

では、今のところはそういうことで、入れないということを進めるということによろしいですね。

それから、次が④の甲状腺の絶対重量及び比重量の増加については、40以上の雌雄を毒性所見とするということにつきましても、いずれの先生方も同意していただいているということで、いいかと思います。

次が、50ページの下のイヌの2年間慢性毒性試験についての取扱いということですが、これも削除するか残すかというところですが、これについて、まず○○からコメントを。

○ ○○

○○です。

これは感染症が起こっているのですよね。血液検査も十分にやられていないということで、イヌの1年がありますよね。1年できちんと評価されているので、あえて2年は必要ないのではないですかというふうにコメントしていたと思いますけれども、必要ないというふうに思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は、所見が1年に比べて2年は少ないというところで、非常に気にはなっているところですが、残しておいてもというような意見ですが、この辺について○○からもコメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

先般からの論理からすると、これは削除ということになるかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいですね。

では、2年間のイヌの試験は削除ということにしたいと思います。

次は、52ページの2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの①の試験ですが、これに対するコメントは54ページの【事務局より】で、まずはBUN増加、尿タンパク増加に関して、1,200 ppm以上投与群を毒性所見と取るということにつきましては、いずれの先生方も同意していただいているということでいいと思います。

それから、②主な死因とされた腎症、甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫及び癌、単核細胞性白血病のうち、単核細胞性白血病は用量相関性がないことで、毒性所見としませんでしたということについても、それぞれの先生方が同意ということですので。この辺のところ、○○のほ

うから質問が出ていると思いますけれども、その辺も含めてコメントしてもらえますか。

○ ○○

これは○○がおっしゃる“LGL leukemia”が死因のメインだと思います。甲状腺癌、よほど大きくならない限り死なないと思いますのでね。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、補足説明をお願いします。

○ ○○

確かに○○がこのコメントを書かれているのを見て、甲状腺腫はすごく多いのですけれども、甲状腺癌と判断するものはラットではあまり多くなくて、転移もほとんどないので。がんと診断されたとしても、ちょっと皮膜から外にはみ出して増殖している程度のがんなので、それで死因になるのかなという疑問に対しては大いにアグリーです。

単核細胞白血病はすごく Fischer ラットの死因第 1 位ぐらいの LGL 白血病なので、これは影響ではないということで間違いないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続いて、54ページ、下のほうの○○からのコメントです。心臓及び大動脈中膜石灰化並びに副甲状腺肥大及び過形成の所見についての注釈を脚注で入れたほうがいいのではないかと。腎症悪化による二次的な変化ということで、事務局案としましては脚注に入れているということですが、○○、これはよろしいですか。

○ ○○

大賛成です。

○ ○○

このとおりにしたいということですのでよろしいですね。

それから、腎症ではなくて腎症の重篤化という記載で、52ページ、53ページの表の中の重篤化という記載を追記するということですが、この4か所で特に問題ないですかね。よろしいですか。

続いて、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のラット②に関しましては、この試験の扱いというところになるとと思いますが、まずは○○、お願いします。

○ ○○

1972年実施の試験で、検査項目も割と少ない。それから、発がん性については何も観察されていませんね。ということを見ると、(3)の①のGLP試験がありますので、あえてここではこの1972年の非GLP試験は記載しなくていいのではないかなと思いました。よろしいですか。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○は、系統が違うので残したほうがいいということだと思えるのですけれども。

○ ○○

○○です。

先ほど来と同じ、それだけの理由ですので、先ほどからの議論から、これは削除ということになるかと思えます。

以上です。

○ ○○

○○は、低用量のところでは検査しているということで、残したらという意見ですけれども、どうぞ。

○ ○○

私もずっとこの理由で、残す理由はずっとこれで持ってきたので、先ほどからのことでいけば削除で同意します。

○ ○○

削除でよろしいということですね。

では、この試験は削除するというのでいきたいと思えます。

次が、マウスの18か月間発がん性試験です。57ページのコメントですが、体重及び摂餌量への影響については毒性所見としませませんでしたということに関しましては、いずれの先生方も了承していただいたということですね。

それから、②のアミロイド沈着に関しましては、アミロイド症ということの所見がいいのではないかとということで○○のほうから出ていますが、○○、その辺のところのコメントをお願いします。

○ ○○

アミロイドの有意差がついているのが心臓と甲状腺だからということで載せられているのですけれども、アミロイドというのはシステミックな全身性の病態であるので、心臓と甲状腺に有意差があるから影響とかいう考えの病態ではないと思うのです。なぜここだけに有意差がついたかと考えると、腎臓とか肝臓とかはマウスではアミロイドが付きやすい臓器であるので、きっとコントロールとかでも出ているのではないかなと思うのですけれども、あまり甲状腺とか心臓とかは好発ではないところにつくから有意差がついてしまうのだらうなと考えます。

なので、ここで心臓と甲状腺のアミロイド沈着が毒性という記載ではなくて、アミロイド症の増加がどこから出ているのかというところを記載したほうがいいのかなと思っていました。

見ると、死亡率増加の注釈aというところに、主な死因としてアミロイド症が考えられた

というのが入っていますので、これがあればアミロイド症がここの用量からということではないのかなというふうにちょっと今考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。そうすると、今、事務局の修正案として、表54の脚注aで「主な死因としてアミロイド症が考えられた」と追記されていることに対して、この対応で問題ないという理解でよろしいですか。

○ ○○

はい。そして、心臓及び甲状腺のアミロイド沈着というのはやめたほうがいいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、雄のところの7,000 ppmの心臓及び甲状腺アミロイド沈着を削除したほうがいいというコメントですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

脚注aのところはこれでいいということですね。

○ ○○

はい。

もし注釈だけでは物足りないのであれば、アミロイド症と入れるかどちらかで、何の臓器のという記載ではなく、アミロイド症が雄の7,000と雌の3,000というところに入れる。もしアミロイド症を入れるのであれば、有意差のついた臓器の臓器名を載せるのではなく、アミロイド症というシンドローム名で載せたほうがいいのではないかと思います。

○ ○○

今のアミロイド症を入れるかどうかというところに関しては、○○、いかがですか。

○ ○○

私は、アミロイド症の増加というのを所見名に入れておいたほうが分かりやすいかなと思います。発がん性試験でそういうふうにまとめる試験もありますよね。やったことがあるのですけれども、海外なんかはそういうふうにしてまとめていると思うので、所見名で入れておいたほうがどうかなと思いました。

以上です。

○ ○○

そうすると、今、雄の7,000 ppmのところのアミロイド症の増加、雌の3,000以上のところでアミロイド症の増加という所見名を入れると。脚注aの死亡率との関連性はそのままでもいいということですね。分かりました。

事務局、よろしいですね。

次は、7,000 ppmでの雌の子宮内膜過形成及びのう胞状の有意な減少というのは、毒性所見とは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していただいたということですね。

④は、肝細胞腺腫については有意差はないけれども、640 ppm以上を毒性所見としましたということと、それから、同投与群の小葉中心性肝細胞肥大についても毒性所見としましたということについて、いずれの先生方も合意ということですのでよろしいですね。

では、そういう形で進めたいと思います。

次が、58ページ、マウスの24か月発がん性試験ですけれども、この取扱いについては非常に質がよくないということで、いずれの先生方も削除という形で同意していただいているということですのでよろしいですね。これは削除ということにしたいと思います。

ということで、ここまでで取りあえず神経毒性の前まで終了したということになります。

○ ○○

○○ですけれども、1つよろしいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

ちょっと戻るのですけれども、46ページの表の200 mg/kg体重/日以上のところの雄の表で膵腺房細胞萎縮の注釈のヘッダー番号が1になっているのですが、これは2ではないのかなと思うのですが。

○ ○○

甲状腺の絶対及び比重量増加に1がついていて、それと同じところに1。どちらも1という形になっているということですね。

○ ○○

はい。2の間違いかと思うのです。

○ ○○

事務局、分かりますか。

○ ○○

確認いたします。

○ ○○

それでは、今日の予定の議題としましては一応ここまで、このチオファネートメチルに関しては59ページの神経毒性の前までとしたいと思います。

今のところ申請者側とかに確認事項等、もし何かありましたら、この剤を評価する次の会議までにお伺いしたいと思います。特に範囲に関係なくていいのですけれども、何かありますでしょうか。よろしいですか。

○ ○○

事務局から1点、御確認をお願いしたいです。57ページにあります表55の記載につきまして、○○から、雌の640 ppmは毒性と取るかどうかというところで、数値的に5%程度というところから専門家のご意見をお伺いしたいと思いますといいただいております。

○ ○○

では、57ページの④の表55の雌の640のところに関しましては、○○より微妙だということは、取らなくてもいいのではないかというニュアンスのコメントと理解してよろしいですか。

○ ○○

○○、この頻度、ありますか。

○ ○○

マウスなので、マウスは肝細胞腺腫が多いというのはよく知られて、発生率は高いので、雄のほうが高く雌は低いのですけれども、○○の言われるとおり微妙ですね。

○ ○○

微妙ですよ。

○ ○○

コントロールには全くゼロで出ていないのですけれども。

○ ○○

肝細胞異常がここで出ているので、別に取り上げてもいいと思っているのですけれども、どうでしょう。評価する側としては、私自身これは微妙だなというのが正直なところです。

○ ○○

3例というところですね。

○ ○○

マウスなのでね。

○ ○○

雄はよいでしょうか。雄と雌の違いは。

○ ○○

雌の640から出ているという判断は、雄よりも雌の感受性が高いということ。

○ ○○

雌は有意差がついていない。

○ ○○

どうしますかね。

それでは、今日、この剤についてはここまでとしたいと思います。少し休憩を取って、次の議題に進んで、その間に考えていただいてということにしたいと思います。

○ ○○

チオファネートメチルにつきましては、次回以降、本調査会にて、続きについて御審議

いただく予定でございます。農薬評価書案については、本日御指摘のあった事項等を踏まえて修正させていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、4時まで休憩で、4時から次の議題に入りたいと思います。ありがとうございます。

(休 憩)

○ ○○

それでは、会議を始めます。

続きまして、農薬グルホシネート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。

○ ○○

グルホシネートでございます。こちらは除草剤で、りんご、もも等に使用します。今回、小麦、ばれいしょ等への新規登録申請、鱗茎類（にらを除く）及びひまわり（種子）への適用拡大申請並びにインポートトレランス設定の要請がされております。

本日は、Ⅱ． 1． 環境中動態から 5． 動物体内動態試験までの御審議をお願いいたします。

それでは、説明させていただきますが、まず資料2の表紙のところを御覧ください。表紙にある【事務局より】の1つ目のポツと2つ目のポツは今御説明させていただいたとおりで、3つ目のポツですが、ADI及びARfDは設定済みです。今回新たに提出された試験は以下のとおりですとしていまして、今回、農薬の新規登録申請において、これまでと異なる原体を用いた一連の試験が提出されておりますということで、追加された試験は環境の試験や植物の試験、毒性に関する試験等様々な試験が追加で提出されております。

今回、先に机上配布資料2と机上配布資料3の御説明をさせていただきたいと思います。

机上配布資料2を御用意ください。viiiページに総合評価とあります。こちらを御説明させていただきます。アミノ酸系除草剤である「グルホシネート」には光学異性体（L体及びD体）が存在し、ラセミ体であるグルホシネートと活性本体であるL体を選択的に含有するグルホシネートPがある。このため、同一のものとして合わせて評価できないことから、個別に評価した上で、これらが使用される実場面を考慮して総合評価を実施した。なお、グルホシネート及びグルホシネートPの個別の評価については、それぞれ第一部及び第二部に示されているというものでございます。

事前に送付させていただいていたグルホシネートにつきましては、第一部ということで、このviiiページの（1）グルホシネート（ラセミ体）の評価の要約というところの内容でございます。今回、第一部の評価書を見ていただいて、この要約に当たるところの修正がありましたら、総合評価の評価書のほうにも反映させるということでございます。

前版までの御審議においては、めくっていただいてixページでございますが、（2）グ

ルホシネートP(光学異性体のL体)の評価の要約としていますが、こちらにある内容、ADIとARfDを定めておりました、それを踏まえて(3)総合評価でございまして、グルホシネート及びグルホシネートPの農薬としての活性成分は光学異性体のL体であるが、両者の毒性試験の比較から動物における毒性発現も主にL体によるものと推察できる。食品安全委員会は、両者の総合的な評価として、L体を選択的に含有し、毒性も強く現れるグルホシネートPに基づく評価を適用するのが適当であると判断し、グルホシネートPで設定したADI及びARfDをグルホシネートのADI及びARfDと設定したという形にこれまでの評価ではなっておりますので、今回グルホシネートの評価をいただいた後には、総合評価をお願いいたします。

机上配布資料3につきましては、活性体であるグルホシネートPの評価の内容でございまして、第5版から第6版にかけましては、経緯とか記載整備の修正を加えるというところがございます。今回は経緯のところだけ修正させていただいております。

そうしましたら、資料2のグルホシネート(第6版)のほうを御説明させていただきます。

経緯につきましては、1-4ページから1-5ページに第6版関係がございまして、インポートトレランス設定や農水省の農薬登録申請に関する設定依頼がなされておりました、本年6月の第943回食品安全委員会で要請事項説明がなされております。

概要でございまして、1-10ページでございます。用途は除草剤でございまして、3.化学名のところでございますが、【事務局より】ボックスを作成しております。IUPAC名について、ISOWebサイトに掲載の名称に修正しましたとしております。

今回、最新のIUPAC名についてはDL表記からRS表記に変わっていたというところがございます。

めくっていただいて、1-11ページ、構造式についてはこのようなものでございます。7.の物理的・化学的性状を今回追記しております。

密度のところの単位につきまして、〇〇に御修正いただいております。

また、【事務局より】を作成してありますが、物理的・化学的性状について、農薬抄録と今回新規申請されたドシエの資料で別々に試験が実施されております。農薬テストガイドラインにおいて、被験物質は有効成分等の純品、原則は純度98%以上とするよう求められています。農薬抄録には純度の情報がないことから、被験物質の純度が98%以上であることを確認できるドシエの情報を評価書案に記載しましたと事前にお伺いしております。

抄録とドシエに記載された物理的・化学的性状の値については、【事務局より】内のものがございます。

〇〇からは、ドシエの情報でよろしいかと思っておりますといただいております。

〇〇からは、ドシエのほうを記載でよいと思っておりますといただきました。

続いて、開発の経緯でございます。グルホシネートについては、アミノ酸系除草剤というものでございます。

そうしましたら、1-13ページから安全性に係る試験の概要でございます。今回毒性のパートはまだ作成できておりませんので、毒性を担当していただく先生方からは特にコメントはありませんといった連絡をいただいております。

続いて、安全性に係る試験の概要の8行目下の標識体の略称についてでございますが、9行目のところにボックスを作成しています。今回修正したIUPAC名では、P原子に隣接するC原子を1位として命名されていることから、標識位置の記載を修正しましたとしています。原子の番号の1、2、3、4が逆順になっていたというところから標識位置の記載、3と4という内容から1と2に修正しています。

1-14ページでございます。土壌中動態試験につきましては、今回新たに追加された試験成績はございません。新しい評価書の標準的記載順序に基づき記載を修正しておりますという内容でございます、1つ目の試験は1-15ページの表1にまとめております。

その下には好氣的湛水土壌における主要分解経路を記載しております。

続いて、好氣的土壌中動態試験がございます。1-15ページから1-16ページにかけてでございます、次に、土壌吸着試験についても修正しております。特段担当の先生からコメントはいただいているところではございません。

続いて、水中の試験ですが、1-16ページの一番下のボックスからでございます。水中動態試験については、今回新たに加水分解試験②及び水中光分解試験②が追加されました。これらの試験は、ドシエにおいて物理的・化学的性状の試験として扱われていますが、農薬テストガイドラインに沿った試験であることから、評価資料として追記しましたとしています。また、3つ目のポツですが、2. (3) 水中光分解試験①については、緩衝液及び自然水の試験を一つにまとめましたとしています。

〇〇より、事務局案に同意しますといただいております。

1-17ページをめくっていただきまして、①の試験はこれまでの版であった試験でございます、ほとんど分解しなかったというような試験結果でございます。

(2)は②の試験が今回追加された試験でございます。表5に結果をまとめておりますが、こちらにも認められた分解物は何もないというところで、推定半減期は1年以上と、ほとんど分解していないという結果でございます。

(3)水中光分解試験①は第5版までであった試験でございます。(2)と(3)を表6でまとめております。

認められた分解物は、二酸化炭素や分解物Bというところです。

続いて、(4)水中光分解試験②でございます、緩衝液、今回追加された試験でございます。

認められた分解物は特になかったということです。推定半減期はかなり長いという結果でございます。

1-19ページ、土壌残留試験でございます。こちらについては表記載の整備をしております。特にコメントはいただいております。

続いて、1-20ページから植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

3行目の下にボックスを作成していますが、今回追加されたのは、植物代謝試験では3種類、水稻、トマト、キャベツでございます。作物残留試験は水稻や小麦等で幾つか追加されております。

めくっていただきまして、植物代謝試験が追加されたもの、1-21ページの②の水稻-2でございます。今回追加された試験ですが、表10に結果をまとめております。内容としましては、もともとあった①の試験と似たような結果でございます。代謝物としてはB、Fが認められております。Bが10%TRRを超える結果、Fは10%TRR未満であったという結果でございます。

1-22ページ、続いて⑤キャベツでございます。こちらも今回追加された試験でございます。

結果は表12にまとめておりまして、内容としては、代謝物Bが10%TRRを超えて認められている。ほかに代謝物Fが認められているという結果でございます。

続いて、23ページの⑦トマトでございます。結果は表13にまとめておりまして、こちらもほかの植物代謝試験とあまり変わらず、代謝物BとFが認められているという結果でございます。Bは10%TRRを超えていますというところです。

ほかの点につきまして、特段コメントはいただいでなくて、続いて、1-27ページでございます。20行目から植物における主要代謝経路をまとめて記載しております。グルホシネートの植物における経路として①、②というふうに追記しておりまして、1点、波線部は22行目の②の記載で、代謝物Bから代謝物Fや代謝物Cが生成される経路のところ、〇〇より、抄録にも脱水と書いてありますが、脱水素が正しいですとして、22行目に「素」を入れていただいでおります。

続いて、28ページの(2)作物残留試験でございます。今回追加された試験とされておりますが、第5版までは国内の試験だけだったというところから、まず、国内においてという記載と海外においてという記載に分けております。

【事務局より】でございますが、①から③まで作成しております。①前版までに実施された作物残留試験はいずれもグルホシネート、本評価書内ではアンモニウム塩のことでございますが、そのグルホシネート換算値で農薬抄録に記載されており、別紙3は同じくグルホシネートとして評価書をまとめていただいでいたしましたが、今回追加された作物残留試験は農薬抄録又はドシエにおいて、いずれもグルホシネート（遊離酸体）換算値で記載されていることから、別紙3では、前版までの表とは別の表として今回追加された試験を追記しました。

なお、前版答申後に厚生労働省で行われた残留農薬基準値改正において、規制対象物質が、グルホシネート換算から、グルホシネート（遊離酸体）換算に変更されておりました。また、インポートトレランス申請で提出された作物残留試験については、ホップはグルホシネート換算値、綿実（綿実）はグルホシネート（遊離酸体）換算値として残留値が記載されてい

ることから、別紙4も別紙3と同じく表を分けて記載しましたとしておりました。

こちらにつきまして、担当の先生からは、事務局案に同意いただいております。

②グルホシネートからグルホシネート（遊離酸体）への換算係数は0.914とされています。国内または海外の最大残留値については、グルホシネートと遊離酸体それぞれの最大値ではなく、換算係数を考慮して最大値となるほうのみを記載しましたとしていまして、こちらについても事務局案同意で、担当の先生からいただいております。

③国内の作物残留試験では、グルホシネート及び代謝物Zが誘導体化により含量として検出される分析法が用いられている旨、農薬抄録及びドシエに記載されています。しかし、植物代謝試験において代謝物Zは遺伝子組換え体においてのみ生成しており、国内の作物残留試験では生成しないと考えられること、グルホシネートと代謝物Zを区別した残留値は報告されていないことから、グルホシネートの残留値に代謝物Zが含まれる可能性があることについては追記しませんでしたとしています。

分析対象化合物のところを前版までのとおりとしています。抄録上はそういう情報もありましたというところがございます。

〇〇からは、同意しますといただいております。

〇〇からは、説明のとおり追記は不要に思いますといただきました。

〇〇からは、グルホシネートの残留値に代謝物Zが含まれる可能性については言及する必要はないと思いますが、評価書本文及び別表3と4の注釈に、「オルト酢酸トリメチルで誘導体化して定量した」旨、記載しておくのがよいと思いますといただきました。

【事務局より】ですが、別紙3の①及び②の表の注釈に、〇〇の御指摘があった注釈を追記する案としました。別紙4については、海外作物残留試験の報告書から誘導体化の記載を確認できませんでした。御検討くださいとしております。

(3) 家畜代謝試験につきましては、今回追加された試験はなく、前版の記載どおりでございます。

一部、1-31ページ、26行目からでございますが、ボックスを作成していただき、畜産物のグルホシネートの主要代謝経路につきまして、代謝物BからFの代謝経路について植物における主要代謝経路と記載を合わせましたとしています。

続いて、32ページの(4) 畜産物残留試験についても、前版までのもので、今回追加のものはございません。

環境から植物、家畜等までにつきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、戻りまして確認していきたいと思っております。

土壌中動態試験の記載については、今の新しい書き方に記載を整備しているということと、それから、1-16ページのところの確認事項としては、水中動態試験については新たに加水分解試験②と水中光分解試験②が追加されて、それを評価資料として追記したという

ことと、水中光分解試験①については緩衝液と自然水の試験を一つにまとめましたということについては、〇〇から同意しますということです。これは〇〇もよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、事務局案でよいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

次が、記載整備が続いていて、1-20ページですね。植物代謝試験、作物残留試験についても特にコメント等はないということですね。

27ページ、〇〇より脱水素が正しいというコメントで、20行目から25行目にかけての修正案ですけれども、この修正案について、〇〇、何かコメントありますか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、机上配布資料1にもありますように、代謝物BからCは二重結合が入っているだけです。脱水は起きていなくて、脱水素が正しいだろうということで指摘して、事務局の訂正案でよいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

続きまして、1-28ページの①に関しましては、別紙3では前版までの表とは別の表として今回追加された試験を追記しましたということで、グルホシネート換算からグルホシネート（遊離酸体）換算に変更していますということで、ホップはグルホシネート換算で、綿実（遊離酸体）換算という形にして分けて記載しましたということですね。

それと、②の換算係数を考慮して最大となるほうを記載しましたという事務局案につきましては、いずれの先生方も了承していただいたということだと思います。

それから、③の国内の作物残留試験での代謝物Zは遺伝子組換え体のみ生成されているということで、グルホシネートの残留値に代謝物Zが含まれる可能性があることについては追記しませんでしたということについては、いずれの先生方も了承ということです。ただし、〇〇のほうからは、評価書本文及び別表3と4の注釈に「オルト酢酸トリメチルで誘導体化して定量した」旨を記載しておくのがよいということのコメントをいただいて、別紙3については追記しましたがけれども、別紙4については確認できなかったということです。

これについて、今日は〇〇はおられないので、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

海外作物残留試験の分析法の資料を確認しまして、分析法はD体を使って、LC/MS/MSでそれぞれチャンネルを設定して個別に分析していますので、誘導体化はしていません。な

ので、この別紙4については、誘導体化の注釈は不要ですので、このままでいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。では、別紙4については記載しなくていいということですね。

続いては、1-34ページの前までは特にないということ。

1-31ページのところに関しても、代謝物BからFへの代謝経路について、植物における主要代謝経路と記載を合わせましたということで、1-31ページ、24から25行目の記載についてのところですけども、これはこれでよろしいですか。

これはまずは○○ですか。

○ ○○

○○です。

結構だと私は思います。

○ ○○

ありがとうございます。

動物体内動態試験の前までのところを通してざっといきましたけれども、追加のコメントとか気がついたこと、各先生方、何かありましたらお願いいたします。

よろしいですね。では、ここまでは確認したということで、引き続きお願いします。

○ ○○

1-34ページから動物体内動態試験でございます。

今回新たに5.(3)ラット③が追加されましたので、追記しましたというところですよ。

①の試験はもともとあったものでございますが、1-36ページにラットの主要代謝経路を記載してしまっていて、こちらの15行目から17行目にかけて削除していて、後ろに回すという形にしております。また、ラット③の試験のほうで【事務局より】を作成しておりますが、この①の試験のほうでは、排泄物中に認められた脱アミノ体であるGが被験物質の不純物由来であると考えられたという内容でございまして、後でまた説明させていただきます。

1-37ページでございますが、主要代謝経路の記載を後ろにしましたということについては、○○から、まとめて記載するほうがよいと思いますが、現状の位置だとまとめて述べていることが分かりにくいかと思いましたがといただきました。これまでの評価書に沿って移動いたしましたというところでございます。

続いて、1-38ページにラット②という試験がございまして、こちらは海外評価書を元に過去に記載されているところでございます。

1-38ページの(3)ラット③、今回追加された試験でございます。

全血及び血漿中薬物動態学的パラメータは表30にまとめております。T_{max}は高用量群の雌の全血で4時間というのがありますが、それを除いて1時間という結果でございます。

また、高用量群でのT_{1/2}は低用量群に対して長く、AUCは用量比以上の増加が認められ

た。いずれの投与群においてもC_{max}は全血中と比較して血漿中で高かったというような結果でございます。

1-39ページ、吸収率でございますが、雄で30.1%～30.7%、雌で25.6%～27.5%と算出されております。

②分布でございます。分布は表31にまとめております。残留放射能は、肝臓、肺、脾臓、胸腺等の血液系臓器のほか、腎臓及び膀胱で高く認められたという結果でございます。

表31について、〇〇から修正のコメントをいただいております。1-40ページにボックスをつくっております。10 mg/kg体重投与群の雄、投与72時間後の胸腺について0.0254ではないでしょうか。場所が腎臓の次になります。報告書のTable20を参照くださいといただきました。

事務局で確認しまして、報告書で〇〇のコメントのとおりでございました。修正しております。

1-40ページ、③代謝でございます。代謝については、結果は表32にまとめておまして、尿及び糞中の主要代謝物は代謝物B、G、Zでございました。

1-41ページにラットにおけるグルホシネートの主要代謝経路のまとめを作成しております。位置としましては、ラットの試験が終わってから表の下にまとめるという形で従前の記載として移動させていただきました。

主要代謝経路の記載につきまして、まず、①、②、③とありますが、③の酸化的脱アミノ化後の還元による代謝物Gの生成と考えられたというところ、アミノ化後の還元という記載を〇〇に修正いただきました。また、事務局で①の記載に合わせて酸化的というのを追記させていただいております。

続いて、ボックス内でございますが、〇〇より、ラット①試験では「排泄物中に認められたグルホシネートの脱アミノ体である代謝物Gは、被験物質の不純物由来である」とされている一方、今回追加されたラット③試験では主要代謝物とされている。両者の違いについて説明してください。また、ラット①試験の排泄物中で検出された酸化的脱アミノ代謝物Dは検出されなかったのでしょうか。御教示くださいという内容の確認事項の案をいただいております。

それにつきまして、【事務局より】でございますが、今回提出されたラット③試験とラット①試験については、異なる被験物質でございまして、申請者も異なるというものをを用いて試験されております。ラット①は初版審議で農薬抄録及び海外評価書を基に評価されており、報告書は提出されておらず、代謝物Gの当該記載は農薬抄録の記載を基に記載されていたものでございました。また、代謝物Dについては、③試験の報告書において記載をみつけられませんでした。新しい試験のほうでは、未同定代謝物については、生成量が少ないこと及び分析法の感度に限界があったことから、特定できなかった旨の記載がございましたという御紹介でございます。

また、①及び③試験の違いとして、投与量が違ひまして、①試験の代謝物Dが認められ

た投与量は500 mg/kg体重の単回経口及び2 mg/kg体重の単回静脈内投与でございます。③試験の投与量は10又は100 mg/kg体重の単回経口投与です。事務局で確認できる内容についてはここに記載させていただきました。リスク管理機関への確認事項をどのようにするか御検討をお願いいたしますとしています。

続いて、1-42ページ、④排泄でございます、表33に排泄率を記載しておりますが、この剤は主に糞中に排泄されたという結果でございます。投与後96時間で90%TAR以上が尿及び糞中に出てくるというところでございます。

続いて、胆汁中排泄試験の記載がありまして、胆汁からの排泄は僅かであったという内容でございます。

(4)のイヌにつきましては、第5版までに記載されているものでございまして、こちらについては特段追加のコメント等はいただいているところでございます。

一応ここまでが今回作成できているところでございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、戻りまして、1-34ページの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。1-36ページの記載、修正案ですね。このGを後で確認すると言っていたのでしたか。

分かりました。

1-37ページのところですね。

確認ですが、1-36ページの13行目から17行目にかけての修正というのは、どういう修正でしたか。

○ ○○

1-36ページにつきましては、今回新しい試験と一緒にまとめて後ろにしましたということと、古いほうの試験ではGは不純物由来ですというふうにされていることについて確認事項とするということで、古いほうの試験のここですというために線を引かせていただきましたので、新しい試験の検討として1-36ページを見ていただければいいという。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

1-37ページの○○からのコメントについては、この記載のルールに従って書いたということですね。

それから、次は1-40ページまで飛ぶのですね。○○からのコメントとして、胸腺の値が0.0254ではないでしょうかということ、場所も腎臓の次ということ、39ページに修正がされていますが、○○、これでよろしいですか。

○ ○○

はい。数値と順番だけの問題ですので、それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

次は、41ページの4行目から6行目にかけての記載のところ、○○から修文いただいています。事務局は「酸化的」をつけて、酸化的脱アミノ化後の還元による代謝物Gという修正案ですが、○○、この修正案についてコメントをお願いします。

○ ○○

これ以上は特にはございません。問題ないです。

○ ○○

○○のほうからのコメントで、ラット①の試験と③の代謝の試験ですね。このところの記載、事務局のほうで調べられるところはここまでだということなのですが、この事務局から提供された情報を踏まえた上で、どういう確認事項にしましょうかということですが、まずは○○のほうから、このコメントの背景も含めた形でコメントをお願いいたします。

○ ○○

○○です。

背景については、先ほど事務局のほうから御説明いただいた2点について、そのとおりなのですが、この評価書を見たときに、ラット①試験、初版審議で記載されている評価内容のところ、代謝物Gというのが被験物質に含まれている不純物由来によるものであることでの記載がなされていたわけです。1-36の二重下線のところです。なお書きのところ、新たに今回、③が提出されることによって、実はGというのが酸化的脱アミノ化、そして今、先ほど○○から御指摘いただきました二級アルコールになった後、代謝物Dを経由して還元されて代謝物Gができる。こういう代謝経路でできるまさに代謝物なんだという報告がされていたというのが今回新たに追加された内容だと思います。

したがって、前回、初版審議のときと今回出てきた新しいデータから、一方では被験物質に含まれていた不純物由来であるということ。そして今回は、新たに代謝物としてGが確認されたという、そこでの整合性がなかったもので、書きぶりとしてどうなのかなというのを感じました。

しかしながら、当初試験に記載されているラット①初版審議で農薬抄録と海外評価書を元に評価されている内容であるので、実際に不純物由来としてここで記載されている代謝物Gというのが含まれたものと、そのデータをそのままここに記載するのは致し方がないのかなというふうに考えました。

ただ、一方で、不純物由来として、実際にデータとして私は確認できていないのですが、初版審議で用いたデータ、試験の中で使われていた被験物質に代謝物Gという、ここでのところの不純物由来であるというものがどの程度含まれていたのかという、いわゆるその辺のデータについて、確認ができなかったものでして、その点についてお聞きしたいというのが1点と、もう一つ、なお書きとしてここに記載することでいいのかどうか。例

えば表28のリジェンドに、ここで言うところの代謝物Gが不純物由来であるというのを記述したり、どちらのほうがいいのかということについて判断しかねるところでして、御意見を頂戴したいというのが前半のところです。

それから、1-41ページの【事務局より】ボックスの中の「また」以降にあります。これにつきましては、事務局から御説明いただいたように、ここで言うところの代謝物Dというのはグルホシネートの酸化的脱アミノ化から代謝物Gの中間体になりますので、投与量が少ないということでもありますから、ここで新たな③試験で検出できなかったところについては了承というか、納得できましたので、これについては取り消しということにさせていただければと考えております。

したがいまして、書きぶりとして、初版試験の不純物由来というものと新たに出てきた代謝物というのを、このままの形でいくことも1つと考えますが、その辺について代謝の先生あるいはほかの先生方の御意見を頂戴したいと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の○○の説明を踏まえた上で、代謝の先生の意見をお聞きしたいと思えますけれども、まずは○○、ありましたらお願いします。

○ ○○

なかなか難しいというか、素直に読んでしまうと、あれっみたいな感じに思われてしまうので、それがいいような書きぶりにさえすればいいのかなと単純に考えます。

○ ○○

では、○○、意見がありましたら。

○ ○○

○○です。

ここはやはり○○が言われるように、整合性が取れるような表現に変えたほうがいいのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

そうすると、○○に確認ですけれども、申請者側への確認事項とすれば、どういう確認事項を出せばというふうにお考えでしょうか。

○ ○○

①の試験、当初やられた初版審議の結果については、申請者が用いた被験物質中にこの代謝物、ここで言うところのGが含まれていたという中で実験が行われているので、これが不純物由来であるという評価は一つのエビデンスなのだと思うのです。ただ、新たに③の試験が出てきてしまったので、例えば書きぶりとして、文章としてなお書きを消してしまうのか、それを表28のリジェンドのところGは不純物由来であるという形に持ってい

くことがいいのかどうかという、どうでしょう。事務局の書きぶりとしては何かコメントいただけるとありがたいのですが。

○ ○○

事務局でございますが、確認事項として、まず①試験のほうでGを不純物由来と考えた根拠とかが全く分からないので、その点を確認させてもらって。

○ ○○

先ほどちょっと申し上げなかったのですが、私自身、不純物由来として書く根拠となるデータは今手持ちがなかったので、その辺りについての代謝物Gを不純物由来とした根拠について伺いたいというのは、実は本当はコメントとして出したかったところなのです。ただ、このいただいた文章の中で、【事務局より】ボックスの中では、異なる被験物質、申請者も異なるものを用いて試験されています。ラット①は初版審議で農薬抄録及び海外評価書を元に評価されており、報告書は提出されておらず、代謝物Gの当該記載は農薬抄録代-55ページを元にされましたという、その中に不純物の濃度なり何なりが記載されているかどうかというのは私自身確認できなかったもので、先方の記載をそのままここに載せるべきものなのかどうか、その辺りを1つ確認したい。私としては、今、事務局がおっしゃっていただいたラット①試験において、代謝物Gが不純物由来であるとした根拠は何ですかというのを聞きたいところなのですが、もしそのことがデータとして抄録中に記載されていないのであれば、聞くことが可能なかどうかということも含めて教えていただきたいのですが。

○ ○○

事務局ですが、よろしいでしょうか。

先生が御疑問に思われた点なのですけれども、現在提出されているデータからは何とも判断できないという御意見かと思えますし、事務局のほうでも確認できませんでしたので、そこはリスク管理機関側に問い合わせ、その根拠となるデータの提出と説明を求めるといことでよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。可能であれば、ぜひそうしていただければと思います。よろしく申し上げます。

○ ○○

では、事務局の対応をお願いいたします。

○ ○○

事務局でございます。

もう一点御確認させていただいてもよろしいでしょうか。不純物由来とした根拠というのがあるかと思うのですが、入っていたとしても、グルホシネートからこの代謝物Gが生成する可能性についても確認したほうがよろしいでしょうか。

○ ○○

そうですね。代謝物として可能性があるにも関わらず、そういったものが混在している

のを被験物質として使うこと自体が本来あってはいけないことだと思うのですけれども、当然それは御確認いただいたほうがよろしいかなと思います。

○ ○○

かしこまりました。ありがとうございます。

○ ○○

では、一応そこまでで今日予定していたところは終わりということでよろしいですか。お願いします。

○ ○○

すみません。○○ですけれども、1点、記載整備に関するところなのですが、1-38ページの13行目です。ここにだけグルホシネートアンモニウム塩という言葉があるので、多分グルホシネートはアンモニウム塩も含めた形でグルホシネートという表記をしていると思いますので、このアンモニウム塩というのは不要ではないでしょうかというのが質問です。よろしく願いいたします。

○ ○○

こちらは確認させていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかよろしいですか。

では、今日の審議はここまでとしたいのですけれども、本日の審議を踏まえて確認事項を出していただきたいと思いますので、その内容についても事務局、整理をお願いいたします。

○ ○○

先ほど○○からいただいた方向に沿いまして、ラット①のほうの試験の代謝物Gですね。こちらの不純物由来ということの根拠と、それから、不純物由来だったとしても、生成する可能性についてリスク管理機関のほうに確認事項を出したいと思います。また、確認事項の回答も含めて、本調査会にて再度御審議いただきたく考えてございます。

農薬評価書案につきましては、本日御指摘があった事項について修正させていただきます。

○ ○○

では、お願いいたします。

今後の進め方について、事務局、お願いします。

○ ○○

では、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11月18日月曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

1点よろしいでしょうか。お時間が少しあるみたいなのですがけれども、先ほどのチオファネートメチルの発がん性試験のところの640 ppmですが、どのような御判断かお聞かせいただいてもよろしいですか。

○ ○○

いろいろな背景データがあると思いますので、○○にお願いして、○○のところの背景データも参考にしたいと思います。それで、次回に判断していいですか。そうさせていただきます。

○ ○○

背景データは改めて取り寄せますか。

○ ○○

それは必要ないです。

○ ○○

先生のほうでお調べいただけるということ。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

では、対応をよろしく願いいたします。

そうしたら、なければこれで本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上