

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第36回会合議事録

1. 日時 令和6年12月16日（月） 13:59～17:14

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

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）の食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

堀本座長、義澤座長代理、安部専門委員、稲見専門委員、金田専門委員、佐藤専門委員、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、清家専門参考人、平塚専門参考人、森田専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、中井専門官、駒林係長、鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、柳澤参与

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 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 チオファネートメチル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻となりましたので、ただいまから第36回農薬第二専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員11名、専門参考人4名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（カルベンダジム、チオファネートメチル及びベノミル）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又は企業の知的財産については、漏らすことのないようをお願いします。

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、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、机上配布資料として以前の農薬抄録の一部抜粋を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、ないようですので、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。

○ ○○

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

ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準が設定されており、飼料中の残留基準値設定の要請もされています。

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

本日はチオファネートメチルの植物、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の御審議と、毒性パートについては神経毒性試験から引き続き御審議をお願いいたします。

そうしましたら、まず最初に参考資料という一枚紙のほうをお願いいたします。

過去2回、本調査会において、この3剤については評価を続けていただいているところでございますが、この3剤の評価の進め方という一枚紙でございます。

評価対象農薬の概要としましては、この3つはいずれもベンゾイミダゾール系殺菌剤であり、主に代謝／分解物のカルベンダジム、評価書内では「MBC」と記載しています。これがチューブリンに結合し、有糸分裂を阻害することによって殺菌作用を示すと考えられているという剤でございます。

表の中にMBCとチオファネートメチル、ベノミルを並べておりますが、右の2つのチオファネートメチルとベノミルが代謝されてカルベンダジムができるという関係性でございます。

MBCは土壌や植物、家畜、動物体内などでチオファネートメチル及びベノミルの代謝産物として認められております。

続きましてチオファネートメチルの評価書のほうでございますが、資料1をお願いいたします。

まず4ページ、審議の経過からでございます。昨年11月に食品安全委員会において要請事項説明がなされております。そして、本調査会におきましては、本年の9月、10月に

過去2回御審議いただいております。

続いて7ページ、評価対象農薬の概要でございます。先ほどの参考資料で御説明させていただいたとおり、殺菌剤でございます。

3ポツの化学名につきまして、今回、〇〇よりコメントをいただいております、正確な記号はクォーテーションではなくて、プライムですと修正いただいております。ちょっと修正履歴が見にくい形ですが、プライムの記号にするというところでございます。

また、8ページ、開発の経緯でございます。先ほど参考資料のほうで有糸分裂を阻害することによって殺菌作用を示すと考えられていると御説明させていただきましたが、今、5行目、6行目の「本剤は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」という後ですが、「有糸分裂を阻害して殺菌作用を示すと考えられている」といった内容に修正させていただければと考えております。

9ページから環境中動態試験につきまして、追加のコメントは頂戴しておりません。そして、13ページでございます。

4行目の下に【事務局より】を作成しております。4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験について、過去2回の農薬第二専門調査会の作成中の案から追加した箇所を履歴ありにしております。海外評価書にも記載されている試験は参照に海外評価書を記載しました。

もう一つが、JMPR及びEFSAで評価された後作物代謝試験がありましたので、4.(1)⑬として追記しております。御検討くださいとしておりました。

本剤につきまして、(1)植物代謝試験がかなり多いものでございますが、概要を御説明させていただきます。

①水稻でございます、この試験では未変化のチオファネートメチル及び代謝物MBCが認められて、10%TRRを超えていたという結果でございます。

②春小麦でございます。残留放射能分布と代謝物は表12にまとめておりますが、主要代謝物としましてはMBCが中間採取時の植物体で認められており、3.3%TRRといったところでございます。大部分はリグノセルロース様物質中に取り込まれていると考えられたという結果でございます。

15ページ、③大豆の試験でございます。こちらの結果は表13のほうにまとめておりますが、10%TRRを超えるものとしましては未変化のチオファネートメチル、代謝物MBCといった結果でございます。ほかに代謝物F、I、Jが認められております。

④さやいんげんでございます。こちらは表14に放射能分布と代謝物をまとめておりますが、MBCが10%TRRを超えて認められたという結果です。チオファネートメチルと代謝物Iにつきましては含量として分析されているというところでございます。この点、【事務局より】を作成しております。チオファネートメチル及び代謝物Iについて含量で10%TRRを超えて認められましたが、報告書では、追加試験の結果、当該画分の90%以上はチオファネートメチルと考えられたとあることから、その内容を注釈として記載し、代謝物Iは

10%TRR未満としましたとしていまして、16行目にその注釈を書いております。この点、いずれの先生からもこの事務局案で御同意をいただいております。

17ページ、⑤いんげんまめでございます。結果は表15に記載をまとめております。こちらは%TARでの記載となっております。代謝物MBCが認められております。

こちらの表について、22行目の下、〇〇からコメントをいただいております、試料のカラムに処理化合物と残留物があって分かりづらいため、注釈を追加しましたといただいております、21行目のところに「この標識体のチオファネートメチル浸漬試料において検出された化合物」といただきました。

こちら、【事務局より】を少し記載しておりますが、注釈cの検出された化合物という記載については、本文のほうには主要成分というような書き方をほかの植物でもしているの、成分と書くことでよいか御確認くださいとしております。

⑥アオイマメ（ライマメ）でございます。こちらの結果は表16にまとめておまして、10%TRRを超えるものとしてMBCのほか、代謝物Jも超えるという結果でございました。また、オリゴ糖抱合体も多く認められているということでございます。

続いて、⑦てんさいの結果でございます。こちらはめくっていただいて表17に記載しています。10%TRRを超える代謝物はMBCとFとJという結果でございました。

表16と表17につきましては、〇〇から注釈の修文をいただいております。「及び」と「又は」の修正でございます。

⑧トマトでございます。こちらにつきましては、まず記載の修正を〇〇より14行目、15行目のところ、「フロアブル剤」といただいております。また、表18に放射能分布と代謝物のまとめを記載しております。

続いて、⑨りんごー1でございます。こちらは〇〇から「りんごの成熟期の実がついた木に」という修文をいただいております。また、結果は、りんごにおける主要成分につきましては未変化のチオファネートメチルと代謝物MBCでございました。そのほかに代謝物が幾つか認められておりますが、いずれも10%TRR未満であったという結果でございます。

⑩りんごー2でございます。こちらについては%TRRは求められておらず、%TARの記載が表21にございます。主に認められる代謝物はMBC、そのほか代謝物Fも認められているところでございます。

続いて⑪ぶどうー1でございます。こちらは、先ほどと同じように〇〇からフロアブル剤であることを修文いただいております。22ページの表22に認められた代謝物等を記載しており、MBCなどが主として認められておりますが、ほかの植物代謝試験との違いとして、代謝物Eが12.8%TRRということで10%TRRを超えて認められたという結果でございました。

続いて⑫ぶどうー2でございます。こちらは表23に結果をまとめておりますが、%TRRの記載はなくて%TARの記載となっていて、結果は先ほどのりんごー2と同様の結果ということでございます。

続いて⑬後作物の代謝試験でございます。こちらは前回調査会のときに書いていなかった試験でございます。

二重下線部になっているところが〇〇から修文いただいたところでございます。15行目から記載していますが、事務局案ではもともと「いずれの作物でも未変化のチオファネートメチルは認められなかった」と記載していましたが、そちらは間違いでして、未変化のチオファネートメチルは認められているということを記載していただいております。参照のEC②にそういった記載があったというところでございます。

また、〇〇からいただいたコメントについてボックスを作成していますが、波下線部、代謝物Fが0.111 mg/kg認められていますが、この表記で問題ないでしょうかといただいております。こちらはもともと0.1 mg/kgと記載しておりましたが、〇〇の御指摘どおりでございます。修正しております。

続いて24ページ、(2)作物残留試験でございます。こちらはもともと前回まで記載していたところから事務局で少し修文をさせていただいております。【事務局より】を作成しておりますが、まず分析対象化合物の記載について、チオファネートメチルを代謝物MBCに変換し、MBCとして定量しており、多くの作物はMBCの定量値が示されていますが、一部の古い試験ではチオファネートメチル及びMBCが個別に測定され、個別の測定値及び合計値(いずれもMBCに換算したもの)が示されております。この古い試験の分析法について、確認元になっている資料については机上配布資料1として御用意しております。

机上配布資料1の後ろのページを見ていただきますと、親化合物とMBCを分離することができ、両化合物をそれぞれMBCとして分離定量することも可能であるというような記載がございました。それらを含めて、具体的にどういったものを分析しているかというのが分かるような形の記載にさせていただいております。

参考として、【事務局より】の中にほかの評価書では分析法を具体的に記載している例もありましたということを書いていて、分析法がどういったものかというのが分かるような形で記載したというところがございます。

〇〇からは、事務局案でよいと思いますといただきました。

〇〇より、(波下線部)最大残留値のキウイフルーツと温州みかんは直接チオファネートメチルを検出していないので、ベノミルのときのような記載案に合わせると「代謝物MBC(チオファネートメチルを含む)」のほうが正確ですが、ベノミルと違って親化合物も残留しているデータがあるので、この記載でもよいように思います。しかし、残留化合物を直接検出しているのかいないかは評価に必要な情報に思いますので、分析方法を具体的に記載する案でよいと思いますといただきました。

〇〇より、記載案に対して特段コメントはありませんといただいております。

〇〇より、別紙3の脚注を含め、十分な情報が記載されていると思いますので、事務局案で問題ありません。(二重下線部)24ページの7行目から9行目にかけてのところ、次の行に「残留値は全て代謝物MBCに換算した値で示されている」とあるので、「一部の作

物ではチオファネートメチル及び代謝物MBCを個別に分析した作物残留試験が実施された」でも十分かと思いましたが、他剤の記載例も確認の上ということですので、事務局案で問題ありませんといただいています。

家畜の試験まで御説明させていただきますが、(3)家畜代謝試験は①がヤギで②がニワトリの試験でございます。

ヤギの試験につきましては、表24に認められた代謝物等をまとめております。10%TRRを超えるものとしましてはMBCとDとEの硫酸抱合体、あと、未同定のものも52.9%TRRと高いものがあったということでございます。

26ページの6行目からでございますが、52.9%TRRの肝臓中の主要成分として認められた未同定代謝物について、JMPR②の評価書を基に注釈を記載しましたとしています。その注釈は2行目から、メタノール/水面分及び抽出残渣のプロテアーゼ処理画分の合計。チオファネートメチル代謝物のジヒドロキシ類似体として特徴付けられ、タンパク質とイオンの会合したグルコース抱合体の可能性が示されたが、同定には至らなかったというものでございます。

〇〇から、事務局がもともと結合と書いていたところをより具体的に「イオンの会合」という修正をいただいております。

こちらの注釈につきましては、いずれの先生からも同意といただいております。

あと、〇〇から、記載の整備で一番右の列にあるaとつけていた注釈がbではないかといういただきました。正しくはbでございます。

また、②ニワトリの結果でございます。ニワトリの結果は表25にまとめておまして、10%TRRを超えるものとしましては代謝物Bの抱合体、MBC、E、Eの硫酸抱合体でございます。

14行目から家畜における主要代謝経路を記載してございまして、こちらは先ほどの注釈と同じで、〇〇から一部修文をいただいております。

(4)畜産物残留試験は①ウシと②ニワトリがございまして、ウシの結果としましては28ページ、乳汁、臓器及び組織中における分析対象化合物の最大残留値について、代謝物MBCは1.6 µg/g、あとは多いものとしては腎臓でEの硫酸抱合体が2.4 µg/gといった結果でございました。

ニワトリにつきましては、チオファネートメチル及び代謝物を測っておりますが、いずれの投与群においても定量限界未満であったという結果でございます。

4. までは以上でございます。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、戻って確認していきたいと思っております。

最初のところはまず化学名の修正ですけれども、〇〇、これでよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

これまでも化合物名はクオーテーションで書かれていることが多いので、直す必要があるかどうかというところなのですけれども、ただし、この化合物名のNのところにもう一個クオーテーションが隠れているのです。ダブルクオーテーションになっていたのが、修正を兼ねてプライムに直したというところなんです。なので、プライムに直していくのは、今後の化合物も多分クオーテーションで書かれていることが多くて、企業がそうやって書いてきているからだと思うのですけれども、企業というか、いろいろと資料ですか。なので、そこを直すかどうかは事務局の判断でいいのですけれども、少なくともこれはまだ修正が入っていないですね。Nのところにもう一個クオーテーションが入っています。2つ入っているから、1つにしないと駄目だという修正のついでにプライムに直したという経緯です。今後も化合物はクオーテーションで書かれていると思いますので、そこを直していくかどうかというのは全部に関わってくるような気がしますので、直す必要はないと言われれば、クオーテーションのままです。ただ、この剤のCAS名のところだけはダブルクオーテーションをシングルクオーテーションに直すなりしてもらえればと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局、今のはよろしいでしょうか。

〇 〇〇

確認して修正いたします。

〇 〇〇

それでは、次に8ページの開発の経緯のところの「孢子形成」を「有糸分裂」に変えるでしたか。ここのところはどういう修正でしたか。ここを確認する必要はあるのですか。

事務局。

〇 〇〇

またベノミルとかとも書き方を合わせないといけないのかなというところですが、「有糸分裂の阻害」という形にさせていただければと思います。参考資料と合わせるということです。

〇 〇〇

分かりました。

4. (1) 植物代謝試験については、表11の修正というのは抽出残渣のところはいいのですね。

事務局、よろしいですか。

〇 〇〇

残渣残渣という記載になっていたところを修文いただきました。

〇 〇〇

先生方、よろしいですか。

○ ○○

○○ですけれども、記載ぶりで13ページの16行目、細かいのですが、「代謝物MBCが認められ、10%TRRを超えて認められた」と「認められ」が重複しているので、最初の「認められ」が要らないと思いましたので、よろしく願いいたします。

○ ○○

承知しました。16行目の「認められ、」を削除いたします。

○ ○○

それでは、事務局、お願いします。

次の点、16ページの代謝物Iについては10%TRR未満と判断しましたというところに関しては、いずれの先生方も同意ということで問題ないということでよろしいですね。

次の17ページの脚注のところですが、○○の追記に関して、事務局からは化合物を成分としてよろしいかというところの確認ですが、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

成分でよろしいと思います。

以上です。

○ ○○

成分でいいということですね。

それから、次が18ページの○○の脚注のところの修文は「及び」を「又は」とすること。○○、これもよろしいですね。

○ ○○

こちらのほうが正しい表記だと思います。どちらで化合物が変換したかということを確認に書いていなかったのが、正確にというか「又は」と抄録のほうに書いてありますので、そのまま「又は」のほうがよろしいと思いますので、このように修正をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

続いては19ページの○○の「フロアブル剤」というところの修文、これも○○、お願いします。

○ ○○

フロアブル剤で問題ないと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方も特にないですね。

では、次が23ページの⑬の新しく追加されたところですが、○○のほうから修文

されていますけれども、これで問題ないということですね。一応0.111 mg/kgだったということで修正されているということですか。

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

資料のほうを確認していろいろと修正するところがあったので、資料を見て正しく書きましたので、事務局が確認しましたらそれで問題ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、24ページの【事務局より】というところですが、記載の仕方ですが、いずれの先生方も問題ないということなのですから、ここのところに関しては〇〇と〇〇にコメントをいただいていますので、少し補足の説明をまず〇〇のほうからお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

この剤に関しては3剤、ベノミルとカルベンダジムと一緒に評価するという事になっていますので、表記方法も同じようにしたほうがいいのかと思ってコメントしたところです。具体的には、ベノミルのときは分析過程、精製過程で全てがカルベンダジム（MBC）に変換してしまうので、残留しているものが親化合物なのか、それともMBCなのかというところは判断がつかないところだったので、書き方をこちらからベノミルのときは「代謝物MBC（ベノミルも含む）」というような形にしたのですけれども、今回に関してはチオフアネートメチルも親化合物として残留化合物として検出されていますので、どちらが残留しているかということをはっきりというか、データが取れるような状況ですので、書き方を統一しなくてもいいかなと思ったコメントです。ここに書いてあるとおりなのですが、「代謝物MBC（チオフアネートメチルを含む）」というのが3剤と同じような書き方になるかなと思ったのですが、繰り返しですが、親化合物が残留しているということですので、このままの表記で間違いはないというコメントをしました。

しかしながら、分析ではチオフアネートメチルを検出するような方法ではなくて、MBCを検出する方法でやっていますので、分析方法はしっかりと正しく書いておけば問題ないというコメントをいたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、今のも含めた形でお願いします。

〇 〇〇

私のほうは、この分析というか（2）作物残留試験の部分の記載の脚注も含めて、全体的に見ても十分な情報量はあるなという気はしていて、それもあって基本事務局案でいい

かなと思っていました。あえて変えるならという部分で、特に変える必要も結果的にはないと思っているのですが、24ページの二重下線部は私が書いたような形でも書けないこともないというぐらいの話であって、基本は事務局案で問題ないかとは思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今の両先生のコメントを含めて、○○、何かコメントがあれば。

○ ○○

○○です。

特にコメントはありません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいですか。

○ ○○

先生方の御意見に同意です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今の事務局案のままということでもいいということですね。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいでしょうか。

よく分からないので教えていただきたいのですけれども、14行目から15行目において可食部においては温州みかんの33.0 mg/kgであったとあるのですが、「温州みかん(果皮)」とあるのですけれども、私は普通果皮を食べないのですけれども、これはどういうことか分かりますでしょうか。

○ ○○

事務局、お願いします。

○ ○○

「温州みかん(果皮)」につきましては、消費者庁の残留基準値設定において陳皮という形で、七味の中に入っているスパイスとかそういったものとして食べるということで、可食部として扱われていたというところですね。キウイの皮につきましては可食部ではないという扱いになっております。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、植物代謝と作物残留はそこまでですね。

では、次は25ページからの家畜代謝のほうに行きたいと思います。家畜代謝試験のところで、表24の脚注のところの修文に関しましては「イオンのに会合」という文ですか。修正に関しまして、〇〇、少し説明をお願いします。

○ 〇〇

〇〇です。

先ほど事務局のほうから御説明いただきましたように、「イオンのに会合した」という文章についてはJMPR②の記載をそのまま和訳したものです。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

事務局、よろしいですね。

それから、後は修正もしたということで問題ないですね。

それでは、次は29ページの動物体内動態試験から説明をお願いします。

○ 〇〇

29ページをお願いいたします。

まず、上の部分に【事務局より】ボックスを作成しております。

5. 動物体内動態試験について、9月と10月の調査会時の作成中の案から追加した箇所は履歴ありにしております。海外評価書にも記載されている試験は参照に海外評価書を記載しました。

2つ目のポツ、EFSAで評価された*in vitro*代謝比較試験がありましたので、5. (7)として追記しました。

JMPR①には、ラットを用いた経皮投与による動物体内動態試験がありましたが、経皮投与であること、試験の詳細が示されたものでもないことから記載しませんでしたと事前に伺っております。

こちらはいずれの先生も事務局案に同意しますといただいております。

それでは、概要でございますが、(1)ラット①の試験でございます。こちらは動態学的パラメータの表が30ページ、まず上のほうが単回経口投与と反復経口投与の結果で、全血中のパラメータでございます。

5行目の下、表26-2は追加試験として実施された全血と血漿それぞれのパラメータの結果でございます。

この結果を基に、29ページの14行目から下でございますが、低用量単回経口投与の全血中放射能は2～3時間で C_{max} に達し、速やかに吸収されると考えられた。高用量投与群の C_{max} は低用量投与群の用量比未満の値であった。薬物動態学的パラメータに顕著な雌雄差は認められなかった。反復経口投与群では単回経口投与群に比べ C_{max} 及び $T_{1/2}$ とも小さいことから、反復経口投与により代謝酵素誘導が起こった可能性が示唆された。血漿中 C_{max} 及びAUCは全血中の約1.2倍を示したという結果をまとめさせていただいております。

30ページ、吸収率でございます。投与後48時間における吸収率は88.0%～89.2%と算出されております。

続いて②分布の情報でございます。こちらは、まず本文につきましては18行目から、残留放射能濃度は甲状腺、肝臓及び腎臓で比較的高く認められた。投与96時間後の臓器及び組織における残留放射能の合計はいずれの投与群においても0.5%TAR以下であったという結果でございます。そのほかの情報につきましては表27にまとめております。

続いて③代謝の情報でございます。結果は表28にまとめておりますが、こちらをまとめて本文のほうでは認められた代謝物、尿中では代謝物Eの硫酸抱合体、糞中では未変化のチオファネートメチル及び代謝物Bが10%TRRを超えて認められた。ほかに代謝物MBC、D、E、F、I、J及びM並びにB、D及びMの硫酸抱合体が認められたという結果でございます。

ラットの代謝の主要代謝経路につきましては、(2)ラット②の試験の後ろに移動させていただきます。

続いて、④排泄の結果でございます。めくっていただいて33ページからでございます。6行目のところ、単回経口投与では、低用量投与群では主に尿中に排泄されたが、高用量投与群では主に糞中に排泄されたといった結果でございます。

16行目から胆汁中排泄試験の結果をまとめております。こちらの結果は、21行目、投与放射能は速やかに、主に胆汁及び尿中に排泄されたという結果でございます。

続いて34ページ、(2)ラット②の試験でございます。

①分布につきましては表31にまとめておりますが、甲状腺、腎臓、副腎及び肝臓で比較的高く認められたが、速やかに消失したとまとめております。

②代謝でございます。19行目から下でございます。尿及び糞中においては未変化のチオファネートメチルのほか、主要代謝物としてEが認められています。そのほかの代謝物はMBC、B、F、J、M、Nが認められております。

代謝のまとめにつきましては35ページの7行目から記載しております。こちらは〇〇から家畜のところと同様に「イオンの会合する」という修文をいただいております。

ラットの代謝についてはこちらで、ほかに特段コメントはいただいております。

続いて(3)マウス①の結果でございますが、マウスにつきましても特段コメントはいただいておりますが、36ページ、代謝物としましては、3行目のところに記載しているような内容の代謝物が認められているというところでございます。

マウスには(4)として②の試験もでございます。36ページの21行目からでございます。

37ページに①分布をまとめておまして、結果は表36のとおりでございます。投与3時間後で最も高く、投与96時間後にはいずれも2 µg/g未満となったという結果でございます。

②代謝につきましては15行目からでございます。尿中では未変化のチオファネートメチルのほか、主要代謝物としてMBC及びEの抱合体、そのほかにF、Hなどが認められております。

③排泄につきましても、38ページでございますが、9行目からチオファネートメチルは主に尿中に排泄された。ほかに、呼気中の測定もされていて、一部の試験では呼気中排泄が認められております。

また、(5) イヌの試験もございます。概要としましては20行目以降でございますが、血中濃度は投与3時間後にC_{max}となり、投与24時間後にはほとんどの放射能が排泄された。投与後96時間で尿中に74.0%TAR、糞中に14.0%TARが排泄された。代謝物はMBC、MBC抱合体及びE抱合体が認められております。

続いて(6) ラット肝S9による代謝試験 (*in vitro*) でございます。

こちらはいただいたコメントがあったのですが、反映が漏れていましたので御紹介させていただきます。〇〇から、こちらの29行目の2時間培養して、培養液中の代謝物が同定されたというところ、「2時間インキュベートして、反応液中の代謝物が同定された」という記載を修正いただいております。また、「培養液中に」としているところを「反応液中に」と修正いただいております。

また、こちらの試験の結果は、反応液中に代謝物MBC、E、F及びH並びにEの抱合体が認められたというところではあります。

続いて39ページ、(7) ラット及びヒト肝ミクロソームにおける代謝比較試験でございます。

こちら〇〇から修正いただいております。5行目の「最長2時間培養して」の培養については「インキュベート」と修正、また、「培養液中」については「反応液中」とする修正をいただいております。

この試験の結果は6行目ですが、ラット及びヒトの肝ミクロソームにおいて代謝物MBC、B及びEが認められた。ヒトに特有の代謝物は認められなかったという結果でございます。ほかにコメントはいただいております。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、動物体内動態試験、29ページに戻りますけれども、特にコメントはなく、31ページの15行目からの部分が記載の場所を35ページに移動したということです。

あと、最初の29ページの【事務局より】というところの3点につきましては、海外評価書を参照に記載したというのと *in vitro* の代謝比較試験は5の(7)に追記したということ、それから、経皮投与による動物体内動態試験については記載しなかったという3点につきましてはいずれの先生方も同意しているということで、問題ないと判断します。

先ほどの38ページから39ページの修正のところにつきまして、〇〇、少し補足を申し上げます。

〇 〇〇

〇〇です。

これはラットミクロソームとかホモジネート、酵素源を使って試験管の中で反応させて

いるものなので、培養という表現に違和感があつて、ほかの農薬の評価書も見てみたのですけれども、やはりこういう同じ試験のときにはインキュベートとか反応液という表記がありましたので、こちらのほうに修正をさせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の修文に関して、ほかの先生方、特に問題ない、よろしいですね。

では、そういう修文をお願いします。

続いて急性毒性をお願いします。

○ ○○

毒性パートにつきましては、8. (2) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）のところまでを前回御審議いただいております。審議が残っているところをまず御紹介させていただきます。

40ページから一般薬理試験がございまして、表39にまとめていただいているところですが、41ページにボックスを作成してございまして、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影響について、第33回調査会時において、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ましたとしています。

ARfDの設定根拠の検討の表は100ページにまとめてございまして、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等の表中に、ウサギのこの一般薬理の2つの試験を入れるかどうかというところの御検討をお願いいたします。

続いて、慢性毒性関係で47ページでございまして、(3) 18か月間発がん性試験（マウス）でございまして。

48ページにボックスがありまして、そのボックスの上の表55、肝臓における腫瘍性病変の発生頻度のところでございます。現状の案では、雌の640 ppm投与群で、肝細胞腺腫の数が3例となっていて、そこにセクション記号をつけています。「統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられた」としてはありますが、こちら、毒性所見とするかは次回調査会で検討することと前回御審議いただいております。御確認をお願いいたします。

また、○○より新たにコメントを頂戴してございまして、表51のように表中に発現頻度のパーセントは記載しないのでしょうかといただきました。

その下の【事務局より】ですが、2年間慢性毒性／発がん性併合試験、表51、47ページの一番上の表でございまして。こちらは報告書において発生頻度のパーセントが算出されていましたが、18か月間発がん性試験では報告書においてパーセントの記載が肝細胞腺腫のみであったことから、表55は例数のみの案としていたしました。報告書では肝細胞腺腫のみ下表のとおりまとめられ、パーセントが算出されておりますとして、報告書の情報をボックス内に貼りつけています。49ページの一番上でございまして。こちら、表55と構成が違うので

すが、まず死亡／切迫と殺群の行、その下に最終と殺群があつて、一番下の行が合計という記載になっております。合計の分母が50分のという形になっているのですが、それは注釈を記載しています。10例は39週中間と殺群でして、いずれの投与量も発生は0例というところで、10例と50例を合計して60例で試験はされています。報告書のとおりパーセントをまとめております。御確認をお願いいたします。

前回までのところで一旦よろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

では、急性毒性のところから戻って、前回の一般薬理のウサギの試験のデータに関しましては、これは前回多分○○が欠席でコメントは多分○○のほうから出たと思うのですが、その辺も踏まえた上で、ウサギの血液凝固時間と血液学的検査の影響に関しては極めて高用量での所見だということでARfDのポイントにしておきましょうということで、その後、全体のプロファイルを見てから再度検討しましょうということになっているということで、これも最後のところでもう一度確認したいと思えますけれども、現時点のところでもコメント等がありましたら、○○からお願いします。

○ ○○

○○です。よろしくお願いします。

ここに書かれていますけれども、本当に極めて高用量のばく露なので、これはこの剤の本当の作用なのか、例えば物理的な作用なのか、いろいろなことが考えられるのです。ほかの化合物でもこれぐらい高用量にすると赤血球は溶けるような感じもするので、これは本当に剤の影響なのか。データは出ていますけれどもと私は個人的に感じます。

ほかの毒性試験でも赤血球系への影響は認められていますけれども、溶血を示唆するような変化、例えばビリルビンの異常とか、その辺が全く認められていませんので、この剤自体は溶血性貧血を引き起こすのかなという疑問があります。

私からは以上です。よろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、もし何かコメントがありましたらお願いします。

○ ○○

○○です。

一番最初にコメントしたとおりで、データのみにだけ見れば影響は否定できないという以上の考察はしておりません。今おっしゃるようなことを考えた上であれば、確かに非常に高濃度での結果であり薬剤のスペシフィックな影響であるかどうかは不明という理由で、ARfDのエンドポイントから削除ということで結構かと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、〇〇、今のコメントも含めた形でもし新たなコメントがありましたらお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

お二人の先生方に異論はございません。ほかの毒性試験全体を見ても、この手の種類の血液毒性というのがターゲットとして出るとは考えにくいところもありますので、2人の先生のお考えのとおりで構わないと思っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、お三方の先生方の意見を踏まえますと、このウサギの試験でみられた影響というのはARfDのエンドポイントにしないということにしたいと思いますが、それで異論はないでしょうか。よろしいですか。

では、そういうふうな形にしたいと思います。

次が18か月の発がん性試験のマウスです。48ページの表55の肝臓における腫瘍性病変の発現頻度というところで、前回、〇〇のほうから背景データも含めた形で何かコメントをいただけるということだったので、その辺も含めて、まず〇〇のほうからコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。かしこまりました。

マウスのがん原性、長期慢毒試験の背景としてだと、あのかきはマウスなので肝臓の腫瘍の発現率は高かろうというところで、果たしてこれが範囲外であるのかどうかというのを弊社の背景なども照らし合わせてみました。弊社の背景では、このICRマウスのほうではアデノーマの発現率が雄で12.1%、雌で0.7%でした。毒性病理学会のほうで出している毒性病理組織学という教科書があるのですが、背景データというのがいろいろな機関から寄せられて背景データを平均しているものなのですが、それで見ますと、ICRでアデノーマは雄で17.8%、雌で1.8%というところであります。その結果とここに事務局が載せてくださいました腫瘍発生率のパーセンテージを比べますと、雄については640 ppm群のところは影響ありとは言えないと思うのですが、雌に関しては影響ありということになるのかなと思って見ております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今のコメントを踏まえた上で、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

事前に〇〇とも意見交換をさせていただきました。私が雌の640 ppm群は本当に変化なのかという疑問を投げかけたわけですが、明らかに背景データを見るとこれを超えていますので、この試験では安全性を考えるという上で640 ppm群の雌は影響と判断するというので、〇〇の御意見に賛成です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、何か追加のコメントがありましたら。

〇 〇〇

〇〇です。

私も今の背景データ等のデータを伺って同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、ここは640 ppm群は雌のみ影響ありとしたいと思います。

一応そこまでで以上ですね。

では、次をお願いします。

〇 〇〇

49ページをお願いします。

9. 神経毒性試験でございまして、まず(1)急性神経毒性試験(ラット)でございませぬ。結果は表57にまとめております。

50ページ、【事務局より】で2点伺いしておりました。

①主試験の500 mg/kg体重以上投与群の雄で認められた睡眠中の動物数減少について、対照群での発生例数が主試験のほかの観察時点、追加試験及び背景データの対照群での発生例数に比べて多いことにより有意差が認められた可能性を考え、毒性所見としませんでした。また、主試験の500 mg/kg体重以上投与群の雌で運動活性低下が認められましたが、JMPRでは雄の睡眠中動物数減少と雌の運動活性低下の所見はいずれも片性にしか認められず、追加試験では認められないことから、偶発所見と考えられると評価されており、同様に考えいずれも毒性所見とはしませんでした。御検討くださいとしておりました。

まず①についていただいているコメントは51ページでございませぬが、〇〇より事務局の御提案に賛成です。〇〇よりいずれも毒性所見なしに同意します。発生数例の記載がどの情報を基に記載されているのか読み取れなかつたため、御教示いただければと思ひますといただきまして、その回答が52ページの【事務局より】①でございませぬ。本試験の対照群、投与前、7日、54日後などの値、報告書のページ番号を記載しております。

睡眠中の動物数減少等につきましては49ページの11行目から本文中に記載してあり、12

行目、主試験の機能検査において、500 mg/kg体重以上投与群の数で睡眠中動物数減少、雌で運動活性低下が認められたが、いずれも追加試験において再現性が認められないことから、検体投与による影響ではないと考えられたとしています。

続いて50ページに戻っていただきまして、②をお願いします。主試験の500 mg/kg体重以上投与群の雌雄及び追加試験の50 mg/kg体重以上投与群の雌雄で認められた着地時開脚幅減少について、投与2時間後のみで有意差があり、投与7及び14日後の観察時には有意差はないこと、ほかの機能検査に異常は認められないことから毒性所見としませんでした。なお、JMPR、EPA及びEFSAでは本試験のNOAELは2,000 mg/kg体重とされておりました。EFSAのRARの中ではOECDの神経毒性ガイダンスが参照されていて、「神経毒性物質は着地時開脚幅を増加させる（減少は解釈が難しい場合がある）」とされていることに言及しており、亜急性神経毒性試験の結果も踏まえて毒性所見ではないと提案されておりました。一方で、Health Canadaでは着地時開脚幅減少を毒性所見とし、LOAELは50 mg/kg体重、神経毒性ありと評価されているという情報もございました。御検討をお願いいたします。

こちらにつきまして、いただいたコメントは51ページでございます。

その前に、まず開脚幅につきまして【事務局より】ボックス内の51ページの上のほうに記載しておりますというところと、開脚幅の減少が認められたのですが、報告書の中に背景データと比べて問題ないのではないかというような記載があったというところがございます。

いただいたコメントは、〇〇からは事務局の御提案に賛成です。神経毒性専門家の御意見を伺いたいですといただきました。

〇〇より、急性神経毒性がリンク先の説明にあるように定義、リンク先は食品安全委員会の用語集ビジュアル解説でございましたが、神経毒性について「化学物質へのばく露や物理的要因により、中枢神経系や末梢神経系の機能及び組織に生じる有害影響」と定義されています。このように定義されるならば、着地時開脚幅減少は、投与2時間後のみだとしても、追加試験でも再現性が認められることを考慮すると、急性神経毒性に該当するようには思われます。一方で、ほかの機能検査では異常がなく、特に握力の減弱が認められないことから筋力低下にはよらない可能性が考えられ、毒性ではないようにも思われます。一過性の現象のため、組織学的検査では影響は検出できないかもしれません。9.(3) 亜急性神経毒性試験で投与2時間後に同様の試験が行われており、そこでは異常が認められていなければ毒性所見ではないという見方に積極的に同意できるように思われます。そういうデータがあったでしょうかという御質問。また、神経毒性物質は着地時開脚幅を増加させるとされていることに言及とありますが、以下の記載ではメタアクリルアミド28日間反復経口投与が神経毒性により着地開脚幅の低下を誘導すると書かれているため、必ずしも増加させるということではないように思われますということで、ほかの化学物質の評価も参考ということでリンクをいただいています。ほかの毒性試験の結果も踏まえ、先生

方の御意見を伺いたいと思いますといただきました。

この〇〇が御指摘された9. (3) 亜急性神経毒性試験でございますが、混餌投与で実施されており、投与2時間後という結果はございませんが、投与2、4、8及び13週にFOBが行われ、着地時開脚幅を含め異常は認められなかったとされておりました。

現状、49ページの本文中には15行目からこの着地時開脚幅のことを書いておりますが、開脚幅の有意な減少が認められたが、用量相関性が認められないこと、関連するほかの機能検査で影響が認められなかったことから検体投与による影響ではないと考えられたという事務局案になっております。また、最後、報告書では急性神経毒性は認められなかったといった書き方だったので、そういうふうに書いているところでございますが、本剤の急性神経毒性について御検討くださいとしておりました。

〇〇から、神経毒性専門家の御意見を伺いたいですといただいております。

(2) 急性遅発性神経毒性試験については認められなかったという結果でございます。

(3) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)について、こちらは53ページにボックスを作成しております。2点ありますが1点目、100 ppm投与群の雌で認められた摂餌量減少について、同投与群で体重増加抑制が認められないこと、500 ppm投与群では影響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しています。

〇〇から、事務局の御提案に賛成です。

〇〇から、毒性所見としないことに同意しますが、JMPR 40ページのTable 31では体重増加の121.7のところマークがついています。これが正しいとすれば、農薬抄録と齟齬があるようです。ですので、ここでは体重増加抑制の有無には触れず、500 ppm投与群では影響が認められない、つまり、用量依存性が認められないことを根拠として毒性所見なしとしてもよいかもしれません。

〇〇より同意しますといただきました。

〇〇の御指摘について【事務局より】を書いておりますが、報告書A-24の72ページにおいて、100 ppm投与群の体重増加量に有意差が付いていることを確認しました。農薬抄録では数字は正しいですが、有意差マークが抜けているのではないかとこのところでございます。

2点目、100 ppm投与群の雄で認められた握力の増加、雌で認められた握力の低下について、明確な用量依存性が認められないこと、ほかの関連するFOBに影響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う伺いです。

〇〇より、事務局の提案に賛成です。あと、〇〇、〇〇に同意しますといただいております。

神経毒性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、49ページに戻って、急性神経毒性試験に関しまして、まず50ページの事務局

からの確認事項ですが、①に関しましては睡眠中の動物数減少については毒性所見とはしなかったということです。それから、運動活性の低下も毒性所見としなかったということにつきましては、〇〇、〇〇からはいずれも毒性所見とはしないということに同意しますということです。例数に関しまして、事務局からの今回根拠になった記載に関しましては、〇〇、この辺のところは確認していただけましたか。コメントをお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

説明いただいて分かりましたので、ありがとうございました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、今度は②のところなのですが、着地時の開脚幅の減少ということにつきまして投与2時間後のみということですが、この辺のところに関しましては〇〇から説明をお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

いつも長々と書いてしまってすみません。調べたことを書いておかないと忘れてしまうのでということもあるのですけれども、なかなか判断は難しいところだと思うのですが、最初の試験で開脚幅が狭くなったと。多分それを偶然だと言いたいために追加試験でもやられたと思うのですけれども、追加試験でも同じような結果が出ているということなので、再現性が高いという意味では毒性が出ているのではないかなとは思いますが。ただ、亜急性試験ですとか7日後とか14日後で見るとなくなっているということから、一過性の現象であり、脳の組織に何か起こってそれで出てくるというようなものではないのではないかなと思います。

結局、幅が広くなるときはきっと筋力が低下したり、そういうことの影響とかもあって分かりやすいということが書いてあったと思うのですけれども、狭くなったときには確かにどうしてそういうことが起こるのかというのは非常に難しいと思うのですが、一過性ですけれども、何か協調運動が障害されているのではないかなと思います。動物をぽとっと落とすだけの簡単な試験だと思うのですけれども、そのときにうまいこと足を開いて着地するというのができなくなっているというのが2時間後だけですけれどもみられているところかと思うので、そういう意味からすると、急性神経毒性は出ているのではないかなと私は思います。

ただ一方で、ガイドラインのほうで一過性の現象のときにはそれを毒性とするかどうかというところは必ずしもそうではないときもあるというようなこともたしか書いてあったと思いますので、これがそのケースに当たるのであれば毒性と見なくてもいいのかもしれないというところで、はっきりどちらだというのはなかなか難しいのですけれども、それ

で先生方の御意見も伺いたいと書いてあるところです。

説明は以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今のコメントを踏まえた上でコメントをお願いします。

○ ○○

○○、分かりやすいコメント、解説をありがとうございました。

これは、単回のほうは強制経口投与ですよね。2時間後に恐らくC_{max}の辺りにぼんと何らかの影響が出たような可能性も考えられると思うのです。90日間のほうは混餌投与ですので、C_{max}の変化ではないと思うのですよ。○○が言われているように、これは再現性がありますので、やはり何らかの影響と考えざるを得ないかと今思いました。否定する根拠がないと今考えています。50 mg/kg体重投与群から出ているのですよね。非常に低いところから出ていると驚いているのですが、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかの毒性の先生方、何かコメントはありますでしょうか。ないですか。

そうすると、今のお話を聞いていますと、一応追加試験でもこの所見については再現性があるということで、何らかの影響があるのだろうと。それを毒性所見とみなすかどうかということに関しては、まだはっきりは言えないというのが○○の今の意見ということだと思えるのですけれども、そうすると、Health Canadaでの判断だと50 mg/kgはLOAELになって神経毒性ありという形でARfDの設定根拠としているところの判断とするのか、それとも一過性でということで、当然重篤ではないという変化なのだと思うのですが、この辺のところをどういうふうに判断するかということですので、○○に確認したいのですが、これは急性神経毒性ありとみなすということに関しては、ないということとは言えないだろうということによろしいのですか。

○ ○○

○○です。

ないとは言えないと思います。

さっき補足し忘れたのですけれども、背景データも示してその範囲ではないかということだったと思うのですが、背景データよりもやはり低い値になっているのではないかと見えていました。たしかそういう数字が出ていたかと思います。あと、実施する時期によって背景データも大分変わってしまうのだなというところなので、ただ、そのときのコントロールと比べると数字が小さくなっていますから、影響が出ているというのは背景データの範囲だからというのでは説明がつかないのではないかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今度は神経毒性という形で判断した場合のARfDのエンドポイントに関しましては、〇〇、いかがなのでしょう。

〇 〇〇

私はこの調査会に入って短いのですが、こういうときはどうされるのが一般的なのでしょう。これまでの慣例でどういうふうに対処かというところになって御判断いただければと思います。

以上です。

〇 〇〇

どうでしたかね。〇〇、何か記憶はありますか。

〇 〇〇

あまり記憶にないのですが、Health Canadaと同じような考え方をすると、安全係数を増やす必要があるのですよね。Health Canadaは安全係数を1,000にしていますからね。すごいですね。

事務局、この辺、何か過去の御経験はありますか。

〇 〇〇

事務局、お願いします。

〇 〇〇

ARfDの設定の考え方ですが、単回もしくは24時間以内のばく露で何らかの有害影響が生じる場合にエンドポイントとしていただくということで、今回のこの着地開脚幅について有害影響と判断いただくのであれば、この試験は単回で実施された試験でございますので、急性参照用量のエンドポイントになってくるかと思っております。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、この影響を有害影響とするかどうか。何らかの検体投与による影響というのはあるのだけれども、この所見が有害性という意味合いの判断と関わってくるかは考えますが、この辺のところは〇〇が言われているように最後の毒性ではないように思われるという記載の部分との兼ね合いになっていくかと思うのですが、〇〇に確認しますけれども、そういうことですよ。

〇 〇〇

影響はあるのでしょうけれども、開脚幅の縮小を毒性と本当にとるのかというところはなかなか難しいところで、今、座長が言われたように思っていたという次第です。

以上です。

〇 〇〇

そうすると、〇〇に確認したいのですが、この開脚幅の減少は再現性があるので、当然何らかの検体投与と関連した所見だと考えられるけれども、これが動物自体の状態も

含めた影響という一過性のもので、有害影響とまでは言えないというような考え方はできるのですか。

○ ○○

非常に難しいのですけれども、足の幅が変わるのが動物にどれだけ有害なのだと。このコメントにもありましたように、幅が広がるということは確かにそうかなと思うのですよね。ただ一方で、コメントに書かせていただいたほかの物質ですと、幅が低下するというのでやはり毒性だということも言われているので、そういうのを見つけてしまうと、これは何ともないのだと言い切れないということなのですけれども、そちらのほうはずっと続いている脳の器質的な変化もありましたから、文句なしだと思うのですけれども、今回の場合には脳の実質には組織学的な病理はないということですし、一過性ということなので、そこまで重要視する必要はないかとも思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、何か。

今の○○の話を聞いていますと、当然これは何らかの検体影響があるだろうけれども、ほかの組織所見も含めて一過性という状況を考えると、神経毒性の所見ということが明確には言えないかとも考えられるということは間違った考え方になりますか。

○○、どうでしょうか。

○ ○○

間違っているとは言えないと思います。あやふやな答えですみません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、何かコメントがありましたらお願いします。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

まだ先のパートになってしまっていて恐縮なのですが、もしここでこの影響をARfDのエンドポイントと取らなかった場合、次のARfDのエンドポイントの値になり得るといのが、恐らくなのですが、発生毒性のほうの40 mg/kg体重というのになるのではないかと思っております。ウサギの発生毒性の①ですけれども、その場合、もしこれをARfDとした場合、安全係数が100だったとして0.4 mg/kg体重になりますか。そうすると、今議論になっております急性毒性かもしれないものから設定した、Health CanadaのARfD、0.05 mg/kg体重から、およそ1桁上がってしまうことになるのですが、1桁上げてしまっているものかどうかというのが私は判断がつかないところなんです。

コメントですが、以上です。

○ ○○

ARfDの値自体は現時点ではまだ検討できない、全体が終わってからということなので、それについての議論は後回しにしたいと思います。

むしろこの所見自体を本当に毒性所見という形でみなすことができるのかというところに話をフォーカスしたいと思うのですけれども、○○、もし何かコメントがありましたらお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。○○です。

かなり難しい御判断をお願いしてすみません。ただ、今のお話を伺っていると、この所見に関しては毒性所見というのを否定し切れない。一番出ているところが一番低いところなのですね。ただ、毒性の重篤性として考えて、例えば50 mg/kg体重でLOAELの状況なわけなのですから、これにさらに10倍掛ける必要があるかどうかということも御判断いただければと思います。

まず毒性所見と判断されるということは、今のところその結論になりそうなのですから、単回で起こっているわけなので急性参照用量の根拠になると思いますので、それが50 mg/kg体重というところで起こっているという御判断でよろしいでしょうかというのがまず最初の確認ポイントです。

そして、用量相関性ということも考えて毒性所見と考えるかどうかということも併せてお願いしたいのですけれども、やはりこれは毒性所見ではないと言い切れないという結論になりますか。その辺からまずお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

今の○○の確認事項ですけれども、一応50 mg/kg体重からになるかということなのですが、○○、もしコメントがありましたらお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。○○です。

それは、統計の数字を見ると50 mg/kg体重からということにはなるとは思いますが、実際の値を見たときに、追加試験ですとやはり125とか500 mg/kg体重のほうが影響が大きく出ているというのは見ると思われます。用量依存性というところからいうと、用量依存性は多分あるとは思いますが、それを毒性とするかというところは、有意差はあるのだけれども50 mg/kg体重は軽度であるというような判断もできるのかもしれないと思います。要するに、125 mg/kg体重以上であればはっきりした毒性かもしれないけれども、50 mg/kg体重はそこまでではないというような判断ももしかするとできるかもしれないと思います。

それとは別に、そもそもこの現象が本当に急性毒性かどうかというところは非常に難しいのですけれども、先ほどと同じなのですが、何もないとは言えない。だけれども、これ

が本当に重篤な神経毒性かと言われると、そうではないのではないかと感じています。

今ので回答はよろしいでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

毒性と判断せざるを得ない所見ではないかと思えます。それで、いずれにしても有意差はついているので、50 mg/kg体重からLOAELとして取ったとしても、係数として10を、ほかの所見と併せて見て、50 mg/kg体重でみられている所見というのがこの開脚の部分しかないので、係数が2とか3とかその辺でエキスパートジャッジできるかどうかというのも併せて考え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。

そうすると、LOAELも含めた部分に関して、また後で全体の見直しもありますので、現時点ではここでは急性神経毒性はありということ、50 mg/kg体重から出ているということでの判断にしたいと思えます。取りあえずARfDのエンドポイントになるということを進めて、後で全体を見直したところで確認するというにしたいと思えます。

事務局、よろしいですか。

では、次に行きます。次が53ページの【事務局より】ということで、2点確認事項がありまして、100 ppm体重群の投与群の雌での摂餌量の減少は毒性所見とはしなかったということにつきましては、報告書を確認したら体重増加抑制は認められているということですが、用量相関性が明確ではないということ、毒性所見としないということになるかと思えます。

それから、2点目の握力の雄の増加と雌の低下に関しては、明確な用量依存性がないということ、毒性所見としないということに関しましては、いずれの先生方も同意ということだと思います。

これに関しまして、毒性の先生方、何か異論、コメントがありましたらお願いします。

いずれの先生方も特にないということ、よろしいですね。では、そういう形で進めたいと思えます。

ということで、次の生殖発生毒性試験の前に少し休憩を取りたいのですけれども、よろしいですか。では、10分ほど休憩をここで入れたいと思えます。3時40分から再開ということにしたいと思えます。

では、一旦休憩に入ります。

(休 憩)

○ ○○

それでは、時間となりましたので、審議を再開したいと思います。

では、事務局、生殖発生毒性試験から説明をお願いいたします。

○ ○○

53ページでございます。

まず(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。こちらは、認められた影響については表60にまとめております。

事務局より何点か伺っておりまして、55ページにボックスを用意しております。

まず①がP動物雌のT₄及びTSHの影響について甲状腺の重量及び病理組織学的所見において影響が認められない投与群を毒性所見としていないということについて、いずれの先生も賛成といただいております。

②がF₁親動物の雄で認められている精巣及び肝臓の絶対重量増加は用量相関性がないことから毒性所見とはしませんでしたとしていて、いずれの先生も同意といただいております。

③がF₁親動物の200 ppm以上投与群の雌で認められた甲状腺絶対重量増加について、甲状腺のろ胞細胞過形成が認められた2,000 ppm投与群のみを毒性所見とするということで、いずれの先生も同意といただきました。

④親動物の200 ppm投与群の雄で認められた肝細胞肥大について、同投与群において肝毒性を示唆するほかの病理組織学的所見が認められないことから、適応性変化としました。親動物の630 ppm以上投与群では甲状腺ろ胞細胞過形成が認められることから、P親及びF₁親(2回目)のいずれも630 ppm以上投与群を毒性所見としましたというものです。こちらでもいずれの先生からも同意といただいております。

⑤はF_{2b}児動物の200 ppm投与群の雄において、14日に体重の有意な低値が認められましたが、一過性の変化と考え、毒性所見とはしませんでしたというもので、いずれの先生も同意といただいております。

⑥予備試験の報告書が提出されていますが、雄1,200 ppm以上投与群及び雌6,000 ppm投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、雌雄の1,200 ppm以上投与群で甲状腺重量増加、児動物では毒性所見なしの結果であり、追加する情報がないことから評価書に記載しませんでしたとしています。事前のコメントでは記載しない案で同意といずれの先生からもいただいております。

また、表の中、一部「低体重」と児動物の所見で書いていたところを、何点か測定時点がある結果でございまして、「体重増加抑制」と語句を修正させていただいております。

(2) 3世代繁殖試験(ラット)でございます。こちらは1972年の非GLPの試験でございました。

ボックスを57ページの上のところにつけていますが、古い試験で最高用量において毒性所見が認められないこと、検体摂取量が申請者計算値であること、報告書においてF₂世代の2回目の交配時に動物舎の建設工事があり全ての群の妊娠率が大きく低下していると考えられていること、より新しい試験が実施されていることから、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。なお、農薬抄録において、1995年のJMPPRでは640 ppm

の産児数減少等が毒性所見とされたことの記載がありますが、JMPRの2017年の新しい評価書では本試験の無毒性量は最高用量の640 ppmとされていますという情報を書いております。

〇〇より、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、新しい試験が実施されていますし、動物舎の工事が結果に影響を与えたと考察されたりするエクスキューズ付きの試験ですので、評価書に記載しなくてもよいと思いますが、記載するなら案のと通りの記載でよいと思います。

〇〇より、評価書から削除でよいと考えます。

〇〇より、古い非GLP試験であり、記載しなくてもよいのではないかと思いますといただいております。

(3) 発生毒性試験(ラット)①でございます。認められた影響は表62にまとめております。

【事務局より】を作成してまして、表62の1,000 mg/kg体重/日の投与量のところで母動物に体重増加抑制が出ています。ここについて、統計学的有意差はありませんが、妊娠6～9日の体重増加が認められないこと、妊娠6～20日の体重増加量で1,000 mg/kg体重/日投与群に減少傾向が認められることから毒性所見とし、投与初期の影響であることからARfDのエンドポイントにしましたが、いずれも僅かな変化と考えられることから扱いについて検討くださいとしておりました。

【事務局より】内の表で母動物の体重変化を記載しておりますが、妊娠6～9日の体重増加量が1,000 mg/kg体重/日の投与群のところで0になっているということと、妊娠6～20日の体重増加量で一番上の用量では10%程度の低下が認められるという状況でございます。

〇〇より、統計学的有意差のない僅かな変化ですが、検体投与の影響と考えればARfDのエンドポイントとするのが妥当だと思います。

〇〇より、こちらは第33回の調査会時のコメントですが、いずれにも統計学的有意差がないのに毒性所見とすることの判断については議論する必要があると考えます。確かに減少傾向はみられますが、通常、高用量群で有意差がみられる変化があり、中間用量にこの程度の変化がみられた場合、この程度の変化は毒性所見と取らないと思いますのでということでございます。

〇〇より、事務局案どおり、1,000 mg/kg体重/日群の体重増加量減少傾向をARfDのエンドポイントとすることに同意します。

〇〇より、〇〇が言われているように有意差のない「妊娠6～20日の体重増加量で1,000 mg/kg体重/日投与群に減少傾向が認められる」の扱いについては、先生方の御意見を聞いて議論する必要があると思います。〇〇には第33回のときのコメントに加えて、今ご説明した第34回の調査会でのコメントをいただいております。

〇〇よりまた新たに今回コメントをいただきまして、報告書の個別別体重データを確認すると、妊娠9日の体重が減少した母動物数は2,000 mg/kg群25匹中10匹、対照群は3匹でした。この明らかに体重減少を示す母動物の発現状況から判断すると、1,000 mg/kg体重/日群でも統計学的有意差はないようですが、検体投与による体重増加抑制の影響があると判断してもよいのではないかと考えますということで、報告書から匹数を幾つかこちらのコメントとして記載いただいております。

ARfDのエンドポイントについては、3日間のデータしかないので単回投与による影響を明確に判断することはできないとしてエンドポイントとしないとするか、この体重増加抑制は検体投与による影響とするものの、3日間のデータでも統計学的有意差がつかない程度の影響なので、エンドポイントとする必要はないと考えることもできると思いますといただいております。

また、そのほかの点で〇〇よりいただいたコメントは、黄体数の減少についても、この試験デザインから黄体数に影響が出ることは考え難く、着床数や生存胎児数、吸収胚数にも全く影響はみられず、偶発的な影響と判断するのが妥当ではないかと考えます。原文の報告書にも黄体数の減少についての記載はなく、農薬抄録にのみ記載されているのとはといただきました。

まず1点目について【事務局より】ですが、黄体数減少について、報告書では有意差は認められず、生物学的意義のある変化はなかったとされており、削除しました。また、黄体数/母体の1,000 ppm投与群の数値は抄録では15.0で有意差ありと書いてありましたが、報告書では15.1で有意差なしという状況でございました。いずれの海外評価書も黄体数減少を毒性所見としていませんでしたという状況です。

2点目、農薬抄録に記載されている投与量の設定根拠に関する記載を原文の報告書で見つけることができませんでした。また、記載されている予備試験の報告書の添付もなく、確認することはできませんでした。JMPRにも予備試験の結果に基づく投与用量設定根拠の記載がありますというコメントをいただいている、【事務局より】ですが、報告書中に投与量の設定根拠は確認できませんでした。また、予備試験報告書は提出されていません。予備試験結果については、RARでは母動物の1,000 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められたほかに、黄体数、着床数、生存胎児数及び着床後損失率に影響が認められなかった。JMPRやHealth Canadaの評価書では、母動物の1,000 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制が認められたの記載でございます。

(4) 発生毒性試験(ラット)②でございます。こちらは表64に認められた毒性所見をまとめております。

【事務局より】は60ページの下のところですが、2点ありまして、1点目、母動物の250 ppm以上投与群で認められた摂餌量減少について、250 ppm投与群では体重増加抑制が認められないことから、体重増加抑制が認められる1,200 ppm以上投与群を毒性所見としました。また、混餌投与試験であることから、いずれもARfDのエンドポイントにはしません

でしたというもので、いずれの先生からも同意しますといただいています。

2点目は、予備試験について報告書が提出されていますが、母動物の1,000 ppm以上投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少、5,000 ppm以上投与群の胎児で低体重の結果であり、追加する情報がないことから、評価書案に記載しませんでしたとしていまして、こちらは記載しない案でいずれの先生も同意いただいております。

続いてマウスの試験、61ページでございます。

こちらは1970年の試験でございまして、【事務局より】を作成しています。

1点目、本試験は1970年の非GLP試験であり、体重測定頻度の不足、摂餌量の未測定等、検査項目が不足していることから、本試験の扱いについて御検討くださいとしていました。2点目は胎児の1,000 mg/kg体重/日投与群で認められた生存胎児数減少について、同投与群で母動物毒性が認められず、単回投与の影響の可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントにしましたというものです。こちらは評価資料とする場合ということでございます。

〇〇より、検査項目や測定不足でも単回投与の影響が考えられる結果であれば、ARfDのエンドポイントにするのが妥当ではないかと思っておりますといただいています。

〇〇からは、マウスにおいても催奇形作用は認められなかったという情報は有用と考えますが、上記に記載されていることを勘案して参考資料としてはいかがでしょうか。

〇〇より、より新しいGLP準拠のげっ歯類を用いた試験があるので、記載する必要はないのではないかと考えますといただきました。

また、〇〇より、61ページの3行目の記載、二重下線部の溶媒については、農薬抄録では25%と記載されていますが、報告書や海外資料では5%になっていますということで修正いただいております。

続いて、発生毒性試験（ウサギ）の①でございます。こちらは表65に認められた毒性所見を書いております。

【事務局より】で3点伺っております、1点目が母動物で認められた体重への影響について、20 mg/kg体重/日投与群では、有意な減少は妊娠12～15日の体重増加量のみでしたが、妊娠6～29日の体重増加量が低値であったことから毒性所見としました。また、40 mg/kg体重/日投与群では、投与初期に体重減少が認められることから、ARfDのエンドポイントとしました。なお、JMPRでは20 mg/kg体重/日以上投与群の体重増加抑制を毒性所見としていますが、40 mg/kg体重/日も含めてARfDのエンドポイントにはしていません。EPAでは本試験のいずれの所見も毒性所見とはしていませんでした。EFSAではウサギ②の試験の無毒性量を採用していて、EFSAの評価書には本試験の記載がなかったというところがございます。DARのほうには記載があるところがございます。

①につきましては、〇〇より、データを見る限り、40 mg/kg体重/日群での体重増加抑制は明確な毒性所見として判断してよいと考えます。20 mg/kg体重/日群も明確ではないですが、ぎりぎり毒性所見と考えてよいと思っております。ARfDのエンドポイントとしなくてよい

と考えますといただきました。

〇〇より、事務局案どおり、20 mg/kg体重/日投与群の体重増加量低値を毒性所見とし、40 mg/kg体重/日の体重減少をARfDのエンドポイントとすることに同意しますといただいています。

2点目が、63ページの上のほうでございますが、40 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた骨格変異について、母動物で毒性影響の認められた用量での所見であることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたというものです。

〇〇より、胎児への影響は母体への単回投与では出現しないと思います。ARfDのエンドポイントとする必要はないと考えます。

〇〇より、ウサギの13肋骨の場合、特にNZW種については、国内の背景データを見ても高頻度かつ変動幅が大きく、私としてはウサギにおけるその所見自体の毒性学的意義はあまりないのではと考えています。また、ラットの試験では同様な所見がみられていないことから毒性所見としなくてよいのではないかと考えますといただきました。

〇〇からは同意しますといただいています。

③は予備試験についてです。予備試験の報告書が提出されていますが、予備試験の報告書では、両投与経路において同等の毒性所見が認められ、本試験では正確な投与量を達成可能な強制経口投与を選んだとされています。すみません。読み飛ばしてしまったのですが、予備試験というのが妊娠6～28日に混餌投与又は強制経口投与し、投与経路による毒性を比較したものの報告書でございます。この両投与経路において同等の毒性所見が認められ、本試験では正確な投与量を達成可能な強制経口投与を選んだとされています。毒性所見としては、本試験で認められていない流産が認められていますが、そのほかの所見は本試験と同様であることから、評価書案に記載しませんでしたとしています。

〇〇より、40 mg/kg体重/日群以上での流産は気にはなりますが、経口投与の本試験では出現していないので、本試験のみの記載でよいと思います。

〇〇からは、事務局案でよいと考えます。

〇〇より、排糞の減少等が10 mg/kg体重/日以下の群でもみられるようですが、報告書には40、80 mg/kg体重/日群での所見が主だったと記載があり、強制経口投与と同様の所見と思います。記載しない評価書案に同意しますといただきました。

(7) 発生毒性試験（ウサギ）②でございます。こちらは1986年の試験でGLPの試験です。表66に認められた所見を記載しております。

【事務局より】のボックスで2点お伺いしております。1点目、ウサギを用いた発生毒性試験について、1997年のピアレビューが提出されております。その中で本試験の胎児データを再解析し、胎児で認められた変化は全て正常範囲内であり、統計的に有意ではないことが確認されたとされております。ピアレビューでは、6 mg/kg体重/日投与群で認められた第13肋骨増加については、発生した母体の割合や胎児当たりの肋骨対数の比較では投与量との関連は認められないこと、27仙椎前椎骨について、発生した母体の割合に投与

量との関連は認められないこと等が述べられ、また1997年の新しい試験、こちらは(6)のウサギ①でございます。投与期間や観察動物数に関して、信頼性が高く、より適切な試験データであるとされておりました。なお、JMPRでは、本試験のみの評価では胎児の無毒性量を2 mg/kg体重/日と評価していましたが、このピアレビューについても評価しており、本試験の母動物の健康状態が悪いこと、動物数が少ないこと、胎児で認められた所見は全て有意差がないことに同意して、本試験は用量設定試験に分類すると評価され、胎児のNOAELは20 mg/kg体重/日だとしておりました。EPAではウサギ①の試験のみ評価されております。この点は、農薬抄録では、②の試験は親動物の健康状態が悪いこと、検査母動物数が少ないことから、EPAで不受理とされたと記載されております。EFSAでは本試験は受け入れられておまして、ウサギ胎児のNOAELは2 mg/kg体重/日とされ、ADI及びARfDの根拠試験とされておりました。本試験の扱いについて御検討くださいとしています。

また、ピアレビューの中にありました骨格変異所見に関する比較表等を【事務局より】内に記載しております。まず動物数につきまして、一番上の行に書いておりますが、左側が②の試験で15匹、右側が①の試験で20匹。投与期間は、②のほうは14日間、①は23日間。あと、ピアレビューには親動物の数も、②では病気などで何匹か減っていて十分な数ではないというようなこと、背景データを超えていないという整理や、腹当たりの数を見ると有意差がないのではないかと。そこについて、ウサギ①の試験ではこういうふうに再度検査が行われていて、低い用量のところでは有意差が得られていないといったことが書かれております。

まず〇〇からは、試験①の評価のみの記載でよいと思います。したがって新しい試験の結果のみを採用、EPAの判断と同様でよいのではないかとコメントです。

〇〇より、新たな試験としてガイドラインに準じたGLP試験が存在していること、当時のウサギの試験ではSPF動物は用いられておらず、健康状態がよくない動物が含まれていたと考えられること、また、対照群を含む健康状態がよくない母動物の殺処分により供試動物数が少なくなったこと等の状況を考慮すると、この試験を評価対象から除外してもよいのではないかと考えますといただきました。

〇〇からは、動物数がより多く、投与期間が長い新しい試験①が行われていることから、ウサギを用いた発生毒性試験については①の試験で評価するのがよいと考えます。②は参考資料として記載といただいている、〇〇からはさらに今回もう一つコメントをいただいています。EFSAがウサギ発生毒性試験②を採用してADI、ARfDの設定根拠としており、食品健康影響評価にEFSAの評価結果が記載されていることから、本試験②は参考資料として記載すべきではないかと考えますとコメントをいただきました。

【事務局より】の下には参考資料とする場合の脚注の案ということで書かせていただいています。参考資料にする場合はどういった脚注にするかというところ、御検討をお願いいたします。

神経毒性のところコメントが1つ漏れていました。49ページの14行目から15行目にかけて「雌で運動活性低下が認められないことから」というところがあったのですが、〇〇から文章の修正で「認められないことから」というコメントをいただいております。こちら、御紹介が漏れておりました大変申し訳ございません。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の最後のところはよろしいですね。

では、生殖発生毒性試験のところから確認していきたいと思います。

55ページの【事務局より】の確認事項ですが、6点あります。

まず一番初めの確認事項は、T₄及びTSHの有意差のある変化について、毒性所見とはしませんということについては、いずれの先生方も同意していただいております。

2点目、200 ppm投与群の雄の精巣及び肝臓の絶対重量増加についても、用量相関性がないことから毒性所見とはしないということについても、いずれの先生方も同意されています。

それから、甲状腺の絶対重量については、ろ胞細胞過形成が認められた2,000 ppm投与群のみ毒性所見とするということについても、いずれの先生方も同意されています。

4点目、200 ppm投与群の雄の肝細胞肥大については適応性変化で、630 ppm以上投与群の甲状腺ろ胞細胞過形成が認められることから、630 ppm以上では毒性所見とする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おります。

それから、5点目、200 ppm投与群雄の14日の体重の有意な低値については一過性の変化であるということで、毒性試験とはしませんということについても、いずれの先生方も同意されています。

6点目、予備試験のデータについても、追加情報がないことから評価書に記載しないということについても、いずれの先生方も同意されているということですので、これについてはいずれも事務局案どおりということにしたいと思います。

次が57ページのところの確認事項です。本試験は1972年の非GLP試験であるということで、非常に影響が出ているということですが、これについては御指摘のとおりということで、新しい試験でカバーされているということで、評価書には記載しなくていいのではないかと行ってみたいと思います。

その次が58ページのラットの発生毒性試験①ですが、1,000 ppm投与群での体重増加抑制についてですが、ここについては有意差はないけれども減少傾向があるということと、妊娠6～9日の体重増加抑制、体重増加がみられない、ゼロだということと、妊娠6～20日の体重増加量で減少傾向がみられるということで、僅かで有意差はないけれども毒性所見とする。しかし、僅かなのでエンドポイントにはしないということにつきましては、それぞれ若干意見が分かれているようですので、それぞれの先生方からコメントをいただ

きたいと思います。まずは〇〇からコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

最初は僅かでも有意差がなくても投与の影響であればARfDのエンドポイントにするべきかと思ったのですが、それは33回の調査会時の意見ですが、ほかの先生方の意見を読んで、有意差がないのにわざわざARfDのエンドポイントにする必要はないかと思い始めたので、今はこれはエンドポイントにしなくてもいいのではないかと考えています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇にも御指摘をいただいておりますけれども、個別別の体重データを見たところ、用量相関的といいますか、体重の増加量の減少がみられる匹数が用量相関的に上がっているように見えますし、これは1,000 mg/kg体重/日のこの影響をARfDのエンドポイントにするということでもいいのではないかと私は思いました。ですが、最高用量での変化でもありますし、これを特段ARfDのエンドポイントに取る必要はないのではないかという判断もあり得るかと思しますので、私もコメントではARfDに取ると書きましたけれども、この場での議論に従いたいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

私もコメントの追加で、個別別のデータを確認すると、1,000 mg/kg体重/日というのは群全体の値では有意差はつかないのですけれども、個別別で見ると半数弱の10匹では減少、翌日にはというか9日ですね。3日後のところでは明らかな減少を起こしていて、それもおかつ10 g以上とかなり大きく減少しているのが4例ということで、個別別で見るとやはり明らかにあるので、1,000 mg/kg体重/日は毒性影響、体重増加抑制の影響があると判断していいのではないかと思いました。

ただ、ARfDのエンドポイントにするかどうかというのは、3日間のデータしかないのといふところも含めると、3日間でも有意差はつかない程度のことなので、エンドポイントにしないということでもいいと思います。いずれの先生方も同意していただいておりますので、ここでは1,000 mg/kg体重/日は毒性影響、体重増加抑制あり。ただし、この変化についてはARfDのエンドポイントにしないということにしたいと思います。

それから、次の黄体数の減少については、いずれも投与期間からいくと偶発的な変化だろうと思いますので、ほかのところも書いていないということなので、削除でいいと考え

ます。

あと、投与量の設定根拠に関して書いたコメントの背景は、もし1,000 mg/kg体重/日で影響がないということにしたときの設定根拠みたいなどころとの絡みで書いたもので、これに関しては特にデータを細かく見るというようなことではなくて、一応こういうことを確認したというだけですので、特に対応する必要はないと考えています。

それから、次が60ページのところの確認事項ですけれども、1番目の摂餌量減少については、体重増加抑制が認められる1,200 ppm以上を毒性所見としますということですが、いずれもARfDのエンドポイントとしない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ます。

それから、予備試験の結果についても、追加情報がないということから評価書に記載しない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ますので、事務局案どおり行きたいと思います。

それから、61ページの発生毒性のマウスの試験ですが、これについて2点というか1点、まずはこの試験は70年の古い非GLP試験で、測定頻度の不足だとか摂餌量が測定されていないとか、検査項目が不足しているということから、どのようにするかということですが、ほかの先生方のコメント等も踏まえた上で、まずは〇〇からコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

これは非常に古い試験で非GLPなので、新しい試験をやられたら全く要らないかと最初は思ったのですけれども、

明らかに毒性であって単回で影響が出るのであれば、ほかの項目が発生毒性試験として不十分であっても、毒性をつかんでいる可能性があるので、ARfDのエンドポイントとして考えるべきだと思います。

〇 〇〇

本資料にするということですか。

〇 〇〇

何か毒性が出ていて、単回でも出る可能性があると思ったのなら、外すべきで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、お願いします。

〇 〇〇

私は1970年、しかも非GLPということで、ほかにラットの試験もあることから、この試験を記載する必要がないのではないかという意見でコメントいたしました。ただ、明らかに最高用量とはいえ毒性影響と思われるものが出ている、捉えている可能性があるということから無視はできないという〇〇の御意見も確かにもっともと感じますので、この場で

の議論に従わせていただきたいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

私としては、やはりかなり古い試験で、なおかつげっ歯類の試験データでGLPの試験があるということ、それから、いろいろな検査項目が不足しているということで、本資料としないで少なくとも参考資料というような形にしてきたのではないかと考えまして、なおかつラット以外にマウスでも発生毒性試験で催奇形性がないという情報はそれなりに意味があるということで、評価資料という扱いではなく、あくまでも参考資料でいいのではないかと考えました。

だから、○○、そういうところはいかがですか。

○ ○○

新しい試験をやって、それで古い試験で出ていたような生存胎児数減少といったことが全く出ていないのであれば、新しい試験のみ採用しても結構だと思います。

○ ○○

生存胎児数の減少が認められていないのであれば、ですか。

○ ○○

新しい試験でもし同じようなことが認められていないのであれば。

○ ○○

ラットでということですね。

○ ○○

これはマウスの試験ですよ。

○ ○○

マウスはこれしかないです。ガイドラインでもどちらかということになっています。

○ ○○

それでは、ほかのげっ歯類でもいいので、これと同じような所見がみられていないのであれば、古いし、これは不備があったと判断して記載せずでもいいと思います。

○ ○○

参考資料にしなくてもいいということですか。

○ ○○

はい。新しい試験で同じような事象が認められていないのなら、参考資料としなくてもいいです。

○ ○○

削除でいいということですね。

○ ○○

はい。

だから、やはりこれで気になるのは、すごく古い試験で非GLPということですので、ラットでもし生存胎児数の減少が認められていないのであれば、新しいものだけを採用するという判断でよろしいのではないかと思います。

○ ○○

ないですから、確認ということですね。

では、○○、続けてコメントをお願いします。

○ ○○

私も古い試験なので削除という意見を当初出しておりました。ただ、ややこしくしてしまつて恐縮なのですが、私は○○、○○の御意見を伺って、ラットで捉えられていない毒性がマウスでは捉えられているという捉え方もできるかと思いましたが、完全に削除ではなくて、○○がおっしゃったように参考資料として残すという選択肢に今は判断が傾いております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、所見がないからこれは重要な所見だということで、参考資料という形で残したいという意見だと思いますけれども、○○、どうですか。

○ ○○

げっ歯類は1種類でいいというガイドラインになっているので、新しい試験で出ていないなら削除でもいいかと思ったのですが、ラットでみられなかった所見が得られているので、参考試験として残すということでも賛成です。

○ ○○

参考資料という形にするということですね。

○ ○○

はい。いいです。

○ ○○

では、参考資料という形で残しましょう。

無毒性量の記載は削除するということですね。

○ ○○

結構です。

○ ○○

【事務局より】に書いているような検査項目が不足していることと、げっ歯類においてより新しい試験が実施されているといったことで脚注の案を作成し御確認いただく形でよろしいですか。

○ ○○

そうですね。従来に記載に沿った形で書いてもらえばいいと思います。

それから、次が62ページのウサギの発生毒性試験①で、まず【事務局より】①の母動物体重の有意な減少は20 mg/kg体重/日では妊娠12～15日、それから、妊娠6～29日での低値だということで毒性所見としましたというところにつきまして、ARfDのエンドポイントは40 mg/kg体重/日のみにしたということでしたが、これにつきましてまず1点目ですけれども、まず私のほうから説明しますと、データを見る限りでは40 mg/kg体重/日は明確なところでいいのしょうけれども、20 mg/kg体重/日もぎりぎりなのではないかと。一応妊娠12～15日で有意差がついているというところも踏まえて、ぎりぎり影響とみなすとしていいのではないかとということです。ただ、ARfDのエンドポイントに関しましては、このウサギのデータは1日ごとのデータがあつて、明確な有意差がついてくるのは10日からということなので、エンドポイントにしなくていいのではないかとしました。これは、先ほどラットのデータだと1日ごとがなく3日間間隔になるので、ウサギで見るとこれはすごく有意差が強いついてるので、こういうのを見ると、やはり3日間になると明確な減少が出てくるけれども、多分単回では明確な影響ということまでは言えないのではないかとということで、ARfDのエンドポイントとはしなくていいのではないかと考えましたということですが、この辺も踏まえて、まずは〇〇のほうからコメントをお願いします。

○ ○○

40 mg/kg体重/日も含めてARfDのエンドポイントにしないということについて、自分もそれでいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、どうですか。

○ ○○

私は事務局案のとおりということで、20 mg/kg体重/日の体重増加量の低値を毒性所見とするということで、これをARfDのエンドポイントにすると意見を出しました。投与初期の体重減少というのをARfDのエンドポイントにするかどうかという確認かと私は思いましたので、事務局案どおり、この40 mg/kg体重/日の体重減少をARfDのエンドポイントにするということに同意するという意見とさせていただきました。これについては、私、取ったほうがいいのではないかと意見から今のところは変わっておりません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ただ、理解していただきたいのは、ARfDのエンドポイントとするということは、要するにヒトが単回摂取したときに毒性影響が出ると判断することだと理解しています。私の場合は、そこまでは明確に言うにはもう少しやはり3日とか、2日、3日連投して初めて明確な影響が出るということでは言えるのではないかとということで、単回ではこのデー

タでいくと言えないのではないかと判断したというところでは、それでも言えると〇〇は判断してARfDのエンドポイントとする、単回投与での毒性影響は出るという判断ということによろしいですか。

○ 〇〇

〇〇です。

確かにこの62ページの表の中で有意差がついているのはかなり妊娠が進んだ頃ということで、連投による影響という解釈もできるかと思うのですが、妊娠6、7、8、9日という辺りの体重減少というのをどう取るかということかと思えます。ヒトが摂取した結果どうなるかというところの判断はなかなか難しいかと思うのですが、これで私が気になっているのは、先ほどおしかりを受けたところと同じになってしまうのですが、もしこれを取らなかった場合、ARfDのエンドポイントになる値がかなり大きいところまで行ってしまうのではないかと、もしも単回投与による毒性を捉えている可能性がある用量、低いところから取られている可能性がある用量があれば、それはARfDのポイントとして残しておくといえますか、取っておくという判断もあるのではないかと考えた次第です。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

ただ、ARfDのエンドポイントは用量の横並びというよりは、それぞれ試験での明確なデータに基づいて判断をしたいと思うのですが、そういう意味で、ウサギの体重というのは、10 g、20 gとか30 gというようなところの変動の中で著しく体重が増えるというのはかなり妊娠が進まない、胎児が大きくなるといって、ウサギの場合は体重増加というのはラットとは違って非常に小さい範囲の中での変動ということになってくると思うのですが、やはり統計学的有意差というのは一つの判断の線引きかと考えています。この場合、判断が非常に難しいということで、そういう意味では有意差がついていないということなので、明確に単回投与の影響があると言い切るの難しいだろうということで、エンドポイントにしなくてもいいのではないかと判断しましたということだと思います。その辺を踏まえて、〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

ARfDの判断については、全体を通しての判断になるべきところ、私、いろいろと先走りをして、この値を取らなかったらどうなるかということばかり申し上げてしまいましたので、全体を見てからと言ってしまふとこの場での判断はどうかということになってしまいますけれども、全体を通して見て、もしARfDの値として極端ではない値が得られるようであれば、ここは取る必要はない、取らなくても安全性が担保できると判断をいたします。ですので、保留ではないですが、この場ではこの場での御議論、御判断に従いたいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○が今接続不良により一時離席されていますので、生殖のパートは○○が戻られてから進めたいと思います。その間、先に遺伝毒性のところの説明を事務局からお願いできますか。

○ ○○

66ページから、遺伝毒性試験でございます。提出されている遺伝毒性試験につきましては表67のほうにまとめております。

陽性の結果などが得られているものは68ページの2行目、*in vitro*の小核試験、こちらは陽性でaの注釈をつけています。aの注釈は70ページに記載しております。

もう一つが68ページの真ん中、ヒト末梢血リンパ球を用いた異数性閾値検討試験、こちらは異数性があるという結果で、注釈はbになります。

また、最後、*in vivo*の小核試験、69ページの3行目でございますが、こちらは陽性の結果が得られていて、cの注釈となっております。

記載については○○から修文を幾つかいただいております。また、66ページ17行目から、ベノミルの評価書案と同様ですけれども、チオファネートメチルの作用機序のことを書いておりまして、遺伝毒性試験で陽性の結果が出ているのですが、本剤の作用機序が微小管構成タンパク質のチューブリンに結合し、その重合を阻害することによる。その結果、紡錘体の形成が妨げられ、細胞分裂が阻害されるといったことで、小核の誘発は直接的なDNAに対する作用ではないことから、閾値の設定が可能であると考えられたという内容でございます。

【事務局より】は70ページに作成しております。

まず①について、*in vitro*の小核試験でございますが、代謝活性化存在下の550 µg/mL処理群で小核を有する細胞の有意な増加が認められましたが、報告書において、結果は背景データの範囲内であること、1施行の増加の結果であり、生物学的意義が疑わしいとされていることから、脚注は代謝活性化系非存在下で小核誘発が認められたとしましたとしていて、これが70ページの1、2、3行目、aの注釈でございます。

ここについては○○に修文いただいております、FISH解析の結果というところで「動原体陽性小核を有する二核細胞の増加がみられ、」と追加いただいております、FISH解析の結果、小核の誘発は染色体の異数性誘発によるものと考えられたというところです。

また、【事務局より】の②以降ですが、②、③、④、⑥につきましては、海外評価書において遺伝毒性に関する試験が幾つかありましたが、それらは一連のガイドラインに沿ったGLP試験が報告書で提出されていますので、評価書に記載しませんでしたというものです。

こちらについて、○○からは事務局案どおりで結構ですという点、○○からは海外評価

るということですがけれども、これも含めて少し〇〇のほうから詳細な説明をお願いします。

○ 〇〇

〇〇です。

かなり詳細な検討、チオファネートメチルについても試験を実施されておりまして、【事務局より】にあります①から⑥は、全て事務局とおりの書きぶりといいますか、見解で了承いたしています。

それと、一番の問題といいますか、今後の書きぶりですがけれども、71ページ目の2つ目の枠の中に書きましたように、閾値の用語です。いわゆる試験報告書での閾値の定義と食安委の用語の定義も含めて最近使われる考え方では閾値の定義が異なっているので、どのように記載するのがいいかというところがポイントかなと思いました。

71ページが一番下のボックスの【事務局より】にまとめずに個別に数値を記載するということは了解いたしました。

それで、まず閾値についてどう記載するかというのは、この後議論していただければいいかと思います。

あと、記載の編集上のことですがけれども、66ページの6行目にUDSという記載があります。あと、14行目にもFISHという記載がありますがけれども、これは説明がここには記載されていないので、略語表とかの対応をするか、あるいはここに記載するか、そういった対応が必要かと感じました。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

まずは事務局のほうで、先ほど言ったような定義ですかね。報告書との整合性というのは、事務局での対応でもし何かコメントがありましたらお願いします。

○ 〇〇

閾値の記載について、食品安全委員会の用語集における記載については〇〇から御指摘いただいたとおりでございますが、過去にこの異数性誘発の剤の評価書として参考とできるものがなくて、より分かりやすくしていただければという以外に、特に定義はこういう形をお願いしますというのがなかったところです。どこが無影響の濃度なのかというところは書いたほうが分かりやすいかということで事務局案は作成させていただいたところです。すみません。そういう状況です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

そういう意味では、事務局としては67ページ目のところで括弧書きで無影響濃度と併記した形で書いているということですね。

こういう書き方ですがけれども、〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

それでしたら、両方の取組を勘案すると、閾値の後に無影響濃度というのを括弧で入れればちょうどよくなるのではないかと思います。したがって、異数性の誘発の閾値（無影響濃度）は4 µg/mLであると考えたとしてはいかがでしょうか。

○ ○○

事務局、それでよろしいですか。

では、そういう形で修正するというにしたいと思います。ありがとうございます。

あと、2点目のUDSとFISHのところの用語については。

○ ○○

略語の表のところに記載をします。漏れておりました。

○ ○○

お願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

その他、遺伝毒性のところ何かありますでしょうか。よろしいですか。

○ ○○

いえ、特段ありません。

○ ○○

ありがとうございました。

では、遺伝毒性試験のところはそこまでということにしたいと思います。

もう少し時間がありますので、今度は生殖発生毒性のところに戻りたいと思います。

○○、ウサギの62ページの1番目のところの体重増加抑制ですけれども、40 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントにするかどうかということに関しましては、私としては有意差が明確に出ている10日のところで線引きして、7、8、9日は有意差がないのでARfDのエンドポイントとしない方がいいのではないかと考えるのですが、○○のほうからは、ARfDが40 mg/kg体重/日というところが、全体を見たときにそこをなくしてしまってARfDが高くなってしまわないかというようなところも踏まえて、ここはエンドポイントとするかどうかは保留にした上で、全体を見直した上でとしてはいかがかという意見が出ているのですけれども、これを踏まえて、○○のお考えをお聞かせください。

○ ○○

ありがとうございます。

①に関してはコメントを出していないのですが、ここに書いてある先生方のコメントを読ませていただいて、有意差は、妊娠10日目からは有意に体重増加抑制がかかっているようなので、40 mg/kg体重/日はARfDのエンドポイントにしてもいいと今は思っています。40 mg/kg体重/日からARfDのエンドポイントとするという案に賛成です。

○ ○○

とすると、それぞれちょっと違うのですけれども、エンドポイントとするという明確な根拠を説明していただけますか。

○ ○○

妊娠10日目以降は有意差をもって体重増加抑制がかかっているからです。

○ ○○

ということは、要するにARfDですから単回投与をしたときに明確に毒性が出る影響量だということになるのですけれども、それで単回で出ると判断したということですか。10日から出ているのにというところがあるのですが。

○ ○○

すみません。単回では出ないので、ARfDのエンドポイントとしないですね。

これは投与の蓄積で出始めたと判断する。投与初期からは抑制がかかっていないので、単回では出ないと考えます。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

今の○○の意見を私も踏まえて、この時点では取りあえずエンドポイントとはしないということにしておきます。また最終的にARfDのところ、もう一度必要があれば、または○○のほうからコメントを出していただいてもいいし、そういうところで検討したいと思います。

次に骨格変異のところについて母毒性の影響が出ているということで、ARfDのエンドポイントにしませんでしたということに関しましては、○○のほうからは必要ないということで、私はこの所見自体の影響というのがあまり毒性学的意義がないのではないかと考えています。それを踏まえた上で、それぞれ○○と○○の意見をお伺いしたいと思うのですが、まずは○○のほうから。

○ ○○

○○です。

ニュージーランドホワイト種の13肋骨は毒性学的な意義は非常に低いと見ているので、○○の意見に賛成です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

私も○○、○○の御意見に賛成です。

以上です。

○ ○○

ただ、低いのですけれども、要するに毒性所見とするか、ARfDというところの部分はこ

の所見は母毒性に関連して出たり増えたりするという文献もあるのですけれども、そういう場合は非常に難しいのですけれども、有意差はあるけれどもこれを毒性所見とするかしないかというところになると思うのです。そうすると、表65の胎児のところの記載になると思うのですけれども、ここから外して本文中にこういう増加は認められたけれどもこれは毒性学的意義がないと考えられたというようなコメントを書いてはいかがかなと私自身は思っているのですけれども、その辺のところはいかがですか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

表65の胎児のところの肋骨椎数増加の記載の扱いだと思うのですけれども、毒性学的意義が低いとしても、実際に毒性試験でこれは数えるものなので、出た所見は書いておいてもいいのではないかと思います。ただし、毒性学的意義が高いとは判断していないということを書けばいいのではないかなと思うのですけれども。

〇 〇〇

毒性所見と見なすということですよ。毒性学的意義が低いか低くないかというところに関して、今まで低いうのは記載したかなと思っていたのですが、この表に残すのだったら増加は認められたということで、無毒性量の根拠とするという対応になるのかなと思うのですけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

書いてしまうと毒性所見になるのであれば、書かないほうがいいと思います。

〇 〇〇

どこにも書かないでいいということですか。

〇 〇〇

表65の中に。

〇 〇〇

表の中にね。だから、ここはないという形になるということ。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

本文中には、こういう所見が認められたけれども、これは毒性学的所見とはみなさなかったという判断が必要になると思うので、そこの追記が必要かなと思うのですけれども。

〇 〇〇

それは別に書く必要があると思います。表からは外して、毒性所見と取らないと。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私も肋骨椎数増加という扱いがこれまでの評価でどうなっていたかということ詳しく過去の例で存じ上げずに申し訳ないのですが、扱いとしてはこの所見の表には書かず、ただし、本文中には増加等が認められたが毒性学的意義は少ないと考えて取らなかったといえますか、そういった記載にするのがよいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これまでこの所見に関してはラットでは変化が出たという形で書いているのですが、ウサギの場合は非常に変動が大きいので、なかなか毒性学的意義というところに関して判断するのは難しいと考えていましたので、ウサギではこういうところの判断でいいのではないかなと私は考えますので、そういう対応にしたいと思います。表からは外して、本文中のところでこういうふうに認められたけれども毒性所見とはみなさなかったというような記載にしたいと思います。

事務局、よろしいですね。では、お願いいたします。

次の③予備試験に関しましては評価書に記載しないということで、いずれの先生方も同意していただいているので、記載しないということにしたいと思います。

次が64ページになります。ここの1986年のウサギ②の試験をどのような扱いにするかというところだと思います。記載しないか、参考資料として残すかというところになると思いますが、私から最初に説明しますと、当時のウサギの試験というのはSPF動物ではなくて、肺炎を起こしているような動物を使わざるを得なかった時代の試験で、当然いろいろな影響が出ているというところなのですから、この試験でも対照群を含めて非常に健康状態はよくなくて、殺処分するような状況になって、もともと動物数は少ないのですが、さらにそれが12とか10とか9というような動物数しかデータが得られていないような試験という意味と、それから、ここでみられているような、先ほど言ったような13肋骨、こういう母動物の状態自体にも影響があるようなデータなので、私としては記載しなくてもいいのではないかと考えて、このようなコメントにしたのですが、○○のほうからは、EFSAでは評価して記載しているので、少なくとも参考資料としてはいかがかというような意見が出ていると思いますけれども、この辺を踏まえて、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

書かせていただいたとおりではありますけれども、EFSAが公表済みのADI、ARfDの根拠として採用している試験ですので、今、○○がおっしゃられた信頼性といえますか、食品安全委員会の評価の中では取らないということには同意なのですが、参考資料として収録はしておくべきなのではないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

自分はEPA不受理のほうを取って、これは参考資料としても載せなくてもいいのではないかと判断しています。①の試験のみあれば十分だと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今、参考資料にしなくてもいいのではないかと考えているということなのですが、〇〇のコメントを読むと、要するにEFSAの評価結果が記載されているから全く記載しないというのはまずいのではないかとこの考えという理解でよろしいですか。

〇 〇〇

最後の食品健康影響評価の中にどう記載されるかというのは今後の検討かと思うのですが、EFSAの評価値というのは公表されているものですので、そこで採用されているのに記載もしないというのは私としては迷うというのが正直なところです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

私としては記載しなくてもいいかと思えますけれども、参考資料というような形で残るのであれば、事務局案に書かれている脚注というところがあるのですが、ここは私が書いたようにやはり対照群を含む健康状態のよくない母動物の殺処分によって動物数が減っているとかというようなこの試験自体の状態のよくないような動物の試験データであるというようなことも分かるような理由で参考資料としたというような形にはしたいと思えます。単なるガイドラインでの動物数とか投与期間が不足しているというようなだけでの参考資料という形にはしたくないなと思っておりますけれども、いかがでしょうか。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

〇〇です。

今おっしゃられた御意見に全く同意です。脚注についてはもう少し詳しく、この試験の状態がよくなかったということも加えたほうがいい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

〇〇が書かれている食品健康影響評価にEFSAの記載があるのであれば、全く書かないのはよくないかもしれないので、参考資料にして脚注を入れるという案に賛成です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、そういうような形で対応したいと思います。

事務局、よろしいですね。

○ ○○

脚注案については作成いたします。参考資料として記載する場合、表66の毒性所見としている所見について、例えばJMPRではピアレビューを受けた結果、NOAELを変更するというをしているのですが、今の事務局の記載案のままでよいのかという点の御確認をお願いします。

○ ○○

どこの。本文のところですか。

○ ○○

参考資料として無毒性量は記載しないという本文修正のほかに、表中について、例えば13肋骨、27仙椎前椎骨増加などの所見をJMPRはピアレビューを受けて、毒性所見ではないとしてNOAELの修正をしているので、その辺りをどうやって残すかという点、御確認をお願いします。

○ ○○

13肋骨のところについては、要するに毒性所見とするかしないかというところですよ。これ自体は参考資料として残すけれども、そこを残すのであれば、私としては今言ったような、申請者の判断でしたか。ピアレビューで一応投与との相関がないというところで関連は認められないということと、母体の割合に関連は認められないことから、この事務局のコメントでは「述べられ」までで切られているけれども、これは述べられていてどういふあれになっているかというのとは分かりますか。

○ ○○

64ページの【事務局より】に書いているところですが、ピアレビューの内容を書いている、個別の数字で見ると有意差があるところがあるのですけれども、発生した母体の割合とかということでもまとめると、投与量との関連は認められないことが述べられていて、胎児で認められた毒性所見はいずれも有意差はない、毒性所見ではないというのがピアレビューの結論です。

○ ○○

そういうことですね。

だから、これを参考資料に載せるにしても、6 mg/kg体重/日以上13肋骨及び27仙椎前椎骨増加というのは所見から外して妥当ではないかということですが、そういう意味では私も外していいのかと考えますけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

〇〇です。

これを参考資料として載せるのであれば、毒性所見の表は載せる必要があるのでしょうか。文章だけで催奇形性が認められないことは確認されていて、あとの所見は全部ピアレビューのほうの①の試験と同等だったという記載だけでは駄目なのでしょうか。

〇 〇〇

ピアレビューの結果を記載するということですか。

〇 〇〇

試験①は記載ですよ。試験①が記載されているから②は参考試験でいいということになっているわけですよ。

〇 〇〇

だから、②のところの文章、表はつけない、つけるのですか。

〇 〇〇

表はなくてもいいのではないですか。

〇 〇〇

〇〇の御意見を整理すると、毒性所見はわざわざ書かなくてもよいけれども、先生方の御意見としてはこういった試験を評価したということは評価書に残したほうが良いということですよ。あまり前例はないかもしれないのですけれども、ウサギの試験②としてこういう発生毒性試験が実施された。ただし、この試験では母動物の状態が悪い等の理由で評価には用いなかったと書くというのが一案かと思って伺っていたのですけれども、表だけ削除するというのはなかなか難しく、この試験の扱だけを本文に書くというような選択肢もあるのかと思って伺っていましたが、御検討をお願いします。

〇 〇〇

もしそれが可能なら、そちらのほうがよいかと思います。

〇 〇〇

時間なので、多分この辺のところの記載ぶりは考えて、今のところ、案としては、このところは参考資料にする。脚注にいつものとおりこういうふうな根拠と書く。本文中で、一応こういうふうにはみられているけれども、今言ったように13肋骨と27仙椎前椎骨増加に関しては関連が認められないというピアレビューのところに関して私としては同意するという意味で、ここに関しては所見としてはないという形で外していいのではないかと思います。だから、この表に書かれているものに沿った形で文案を作っていただくという形にして、13肋骨のことを外した上での文案を作っていただくということに取りあえずして、それを確認するということがいかがでしょうか。

〇 〇〇

その御検討に当たって事務局からもう一個お願いがあるのですけれども、この試験の6 mg/kg体重/日で母動物の体重減少が認められているのですけれども、この影響というのを影響として考えるのか。参考資料であり、母動物に悪影響が出ているような試験なので、

この所見についても検体投与によるものかどうか判断しなかったというようなことが書けるのか。というのは、この値は現状のADIの設定根拠の値より低い値で所見が出ています、この所見の扱いを何らかの形で明確にしておいていただいたほうがよろしいのかなと思った次第です。

○ ○○

まず整理すると、所見は得られたデータから判断をして評価をしているというところであれば、母動物の体重減少等というのは多分検体投与による影響の20 mg/kg体重/日というのは出ているという形で、6 mg/kg体重/日も多分8日だけ減少しているというようなところでは判断しているとは思いますが、それはこのまま所見として残すというところではないのかなと思いますけれども、ただ、胎児のところに関しては、6 mg/kg体重/日以上のところは所見はないということではないかと判断し、ただ、今言ったように、ADIか何かに関わるというところでしたか。その部分を踏まえた上でもう一度見る必要があるなというところで、案を作って考えて、それについても一度確認するという形にしたいと思います。今日は時間がないので、またその辺も踏まえた上での議論は継続してやりたいと思います。

ということでよろしいですね。今日は取りあえず遺伝毒性まで終了ということで、時間は過ぎてしまいましたけれども、今日の審議はここまでにしたいと思います。

全体を通して何か追加のコメント等がありますでしょうか。よろしいですか。

では、今後の進め方について、事務局、お願いいたします。

○ ○○

それでは、次回以降、チオファネートメチルにつきまして、本調査会にて続きの御審議をお願いしたいと思います。

また、農薬評価書案につきましては、御指摘があった事項等を踏まえて修正させていただきます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は年明け1月27日月曜日、午後の開催を予定してございます。

○ ○○

その他、事務局から何かございますでしょうか。

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

以上