

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第43回会合議事録

1. 日時 令和7年12月19日（金） 10:00～12:31

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

(1) 農薬（アラクロール）の食品健康影響評価について

(2) 農薬（メタミトロン）の食品健康影響評価について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

本間座長、美谷島座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、籠橋専門委員、川口専門委員、久米専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、古濱専門委員、松下専門委員、與語専門委員

(専門参考人)

池原専門参考人、加藤専門参考人、和田専門参考人

(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、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、鈴木係長、橋本係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、松元技術参与、森川技術参与

5. 配布資料

資料1 アラクロール農薬評価書（案）（非公表）

資料2 メタミトロン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 公表文献リスト [メタミトロン（疫学以外）]

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 アラクロール参考資料（非公表）

机上配布資料 メタミトロン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第43回農薬第五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、農薬第五専門調査会の専門委員12名、専門参考人3名に御出席いただく予定でございます。

なお、本日御審議いただく農薬アラクロールについて、疫学の公表文献が提出されておりました、事前に○○に御相談させていただき、疫学が御専門の○○、○○に専門参考人として御参加いただいております。○○は遅れて御出席となる予定でございます。

食品安全委員会から3名の委員が出席しております。

それでは、以後の進行を○○にお願いしたいと存じます。

○ ○○

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（アラクロール）及び農薬（メタミトロン）の食品健康影響評価についてです。

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

それでは、事務局より資料の確認をお願いします。

○ ○○

ただいま○○から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

お手元に議事次第、座席表、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、アラクロール農薬評価書（案）、資料2として、メタミトロン農薬評価書（案）、資料3として、公表文献リスト〔メタミトロン（疫学以外）〕、資料4として、論点整理ペーパー、また、机上配布資料を本日4点御用意しております。2点がアラクロールの参考資料でございます。また、もう2点がメタミトロンの参考資料でございます。

資料は以上でございます。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、よろしくようお願いいたします。

○ ○○

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について

(平成15年10月2日食品安全委員会決定)」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告をお願いします。

○ ○○

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、御提出いただいた確認書について相違はございませんね。

ありがとうございます。

それでは、早速、農薬（アラクロール）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

よろしくをお願いいたします。

それでは、資料1、評価書案アラクロールの御準備をお願いいたします。

本剤は除草剤でして、今回再評価の対象とされているものでございます。

本日が3回目の審議でございまして、資料1の表紙に記載しておりますが、前回の審議では評価書案のヒトにおける知見まで御審議をいただきまして、本日は代謝物の安全性に係る知見から御審議をお願いいたします。

評価書案の説明に入る前に、12月2日にメールをお送りした、IARCの評価結果について少し御説明をさせていただきたいと思っておりますので、机上配布資料1と2を御準備いただけますと幸いです。

机上配布資料1はIARCの評価結果の概要となっております、左から3列目の2段落目真ん中あたりの「Alachlor is a」から始まるのがアラクロールの結果についての記載でございます。こちらに関しまして、IARCが11月下旬にアラクロールについてグループ2Aであるとする評価結果の概要を発表したところでございます。

この資料に記載してある事項について簡単に説明させていただきます。このグループ2Aの評価の根拠となっているものがございまして、まず、ヒトを対象とした調査において“limited evidence”であると評価されたとされております。根拠として、農薬ばく露と喉頭がんとの間に正の関連が認められたが、喉頭がんが一般的に農薬ばく露と関連しないことや単一の報告であることが考慮され、偶然性を排除できないとされております。こちらに関しては、評価書案の疫学の文献のところでも御説明をさせていただきたいと思っております。

2点目として、動物実験を用いた試験に関して“sufficient evidence”であると評価さ

れております。根拠として、マウスで気管支肺胞腺腫の増加、ラットで胃、鼻腔、甲状腺、胸腺、子宮の腫瘍の発生頻度の増加がみられたと記載されております。

こちらの腫瘍の発生頻度に関しまして、ラットについては、資料1も併せて御確認いただきたいと思っております。47ページをお開きください。(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果をまとめており、ラットで認められた腫瘍に関して検体投与の影響と判断されております。

また、マウスの腫瘍に関しては、52ページからマウスの18か月間発がん性試験①、②の結果を評価書案でまとめていただいているところをございまして、52ページの19行目からの記載になりますが、肺の細気管支・肺胞腺腫が400 ppm投与群の雄において統計学的に有意な増加を示した。しかし、1,600 ppm投与群の雄では発生頻度に対照群と有意な差は認められず、用量相関性は認められなかったことから、検体投与によるものとは考えられなかったと記載いただいているところをございまして。

続きまして、机上配布資料1のLancetの説明に戻りまして、3点目として、メカニズムに関して“strong mechanistic evidence”と記載されております。内容として、エストロゲン受容体経路を介した受容体作用、ラット及びマウスの鼻腔組織における細胞増殖、げっ歯類鼻腔及び胃における過形成であるとされておりました。

2点目の評価について一部説明を飛ばしてしまったのですが、ラットで認められた胸腺と子宮の腫瘍に関しては、評価書案には今のところいずれも記載されていないところをございまして、49ページの(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験②において恐らく記載されているのではないかと思われまして、今、報告書等を確認しているところをございまして。

3点目の評価の説明に戻りますが、メカニズムに関しては、評価書案の60ページの21行目から12.その他の試験としてメカニズムに関する記載をまとめていただいているところをございまして。

また、ラットで認められた胃、鼻腔及び甲状腺の腫瘍については、67ページの25行目から、腫瘍の総合考察として①腺胃腫瘍、②鼻部腫瘍、ページを進んでいただいて69ページ、③甲状腺腫瘍としてそれぞれ記載していただいでいて、69ページ22行目から、これらについて、ヒトへの外挿性又はヒトでの感受性は低いと評価書案でおまとめいただいでしております。

机上配布資料1に戻りまして、2ページ目、一番左の列の2段落目あたりにメカニズムに関する記載があり、文献9というのが参照されております。こちらの公表文献についてはリスク管理機関から提出された公表文献報告書には掲載されていないものでしたので、追加で入手して、Lancetのニュースをお送りしたときと同じ、12月2日にメールにて先生方にお送りしたところをございまして。

こちらの参照9に関しては、Webで御参加の先生におかれましてはシェアポイントから御確認いただけます。登庁の御参加の先生方に関してはiPadで御確認いただけます。

念のため、追加で考慮すべき事項がないか御確認いただければと思います。

Lancetに関しての御説明は以上でございます。

○ ○○

今、議論の前にLancetの新しいアラクロールのIARCの発がん性評価の説明がありましたけれども、皆さんのほうで何か御質問等がありましたらお願いします。

私としては、全体的にはこちらの評価書に与える影響はないのではないかと考えます。また、記載も特に大きく変更する必要はないかと思えます。後でその部分はまた確認いたしますけれども、特によろしいですか。

Webの先生もよろしいですね。

では、それでしたら、進めてください。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、資料1の評価書案に沿って御説明させていただきます。

12ページの評価対象農薬の概要を簡単に御説明いたします。本剤は用途としては除草剤でございますが、13ページに記載しておりますが、アラクロールは酸アミド系除草剤であり、超長鎖脂肪酸の合成阻害作用により植物を枯死させると考えられているものでございます。

14ページから安全性に係る試験の概要をまとめておまして、こちらは審議済みでございますので、先生方から特段御意見はなかったのですが、前回の審議時までには少し審議できていなかった点について御説明させていただきます。20ページをお開きください。

20ページの23行目から植物における主要代謝経路の記載をしておまして、25行目に記載しておりますオキサニル酸という用語に関して、第41回の審議時ではオキシ酢酸のほうがいいと○○よりコメントを頂戴しておりました。今回新たに○○より御意見をいただいておりますので、結論から言うとオキサニル酸のままでよいですと御意見を頂戴しておりますので、こちらの用語についてどのようにするのが適切か御確認いただければと思います。

また、22ページの23行目にも同様にオキサニル酸という記載をしているところでございまして、こちらは家畜における代謝経路のまとめの記載なのでございますけれども、あわせて御確認いただければと思います。

23ページの31行目から動物体内動態試験の結果をまとめておましますが、審議済みでございますので、先生から特段御意見は頂戴しておりません。

また、41ページの15行目から毒性試験を記載しておりますが、○○、○○、○○、○○より追加のコメントはない旨頂戴しております。

毒性試験についても審議済みではあるのですが、一部【事務局より】を追記している箇所がございますので御説明させていただきます。

47ページの5行目からとまとめております2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①に関しまして、48ページの表34の脚注に関しまして【事務局より】を作成しております。脚注を「8例については再評価できず、オリジナルの診断名で分類」としてありましたところ、報告書を改めて確認しまして、9例の誤りございましたので修正しました。御確認をお願いします。

54ページから生殖発生毒性試験をまとめておりますが、こちらも審議済みでして、〇〇、〇〇より追加のコメントはない旨頂戴しております。

55ページの4行目から遺伝毒性試験の結果を記載しておりますが、こちらも〇〇、〇〇よりコメントはない旨いただいております。

続いて59ページの10行目、経皮投与、吸入ばく露等試験の結果でございまして、こちらも審議済みではあるのですが、表46の脚注に関して、事務局にて「エアゾル」を「エアロゾル」に修正したところ、〇〇より、農薬の剤型ではエアゾルの表記もありますが、参照の表記がそうだったのでしょかと御意見をいただきました。

【事務局より】に、報告書に書かれていた原語を示しておりますが、どのような記載がよろしいか御確認いただければと思います。

疫学の前までは以上でございます。御確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これまで既に議論されていることですので、ほとんどが問題ないですね。

言葉としては、最初に〇〇から指摘のあったオキサニル酸に関してはそのままよろしいと。あと、最後にあったエアロゾルについてもそのままよろしいということです。

毒性に関しても特に事務局からの伺いに関しましてはありましたけれども、修正ということで専門委員の先生は特に問題ないという理解でよろしいかと思っております。

さっき発がんのところ49ページの4行目の(3)の文章を今一部修正していると最初に説明を受けましたが、その下の(3)の2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットで、さっきのIARCの説明のときの修正は、どこの部分なのかがよく分からなかったのですが。

〇 〇〇

IARCの内容で触れさせていただいたのが、IARCが指摘している腫瘍性病変が評価書のどこに記載されているかということをお紹介させていただいたのですが、IARCが指摘している腫瘍のうちの胸腺と子宮については評価書に記載がなくて、このLancetのニュース、こちらはIARCの評価の概要になるのですが、こちらのニュースで参照されている文献ですとかEPAの評価書については確認いたしまして、評価書に載っている試験とEPAが評価している試験は一致していることを確認しているのですが、こちらの評価書中には腫瘍性病変に関する記載がないということで、現在報告書のほうでどの組織で出ているのか事務局のほうで今ちょうど確認しているという御説明を差し上

げたところですが、ですので、今すぐにこの評価書の修正案を出すといった内容を御説明したわけではございません。

○ ○○

分かりました。今回の案に関しては、これで取りあえずは行くということでいいですね。

○ ○○

報告書の内容を確認できましたら、先生方に本日御説明させていただきたいと思います。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

それ以外は特にないかと思しますので、ほかの先生、よろしいですね。特に問題はないと思います。

では、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

先ほど事務局に説明していただいた20ページ、21ページのところに私のほうからコメントしたことを簡単に説明します。関連資料を色々と調べてみると、両方とも表記があるのですけれども、農薬の評価書に関連した情報の範囲では、事務局が書いたオキサニル酸というのが最も多いということがありました。そのためそのままいいということです。それは22ページも同じです。

それともう一点は、60ページのエアロゾルかエアゾルの何れかについてですけれども、僕も全部調べ切っていませんけれども、農林水産省などはエアゾルを使っているのではないかと思います。もしも省庁であまり違いがないほうがよいのであれば、確認していただいた上で、もしも農林水産省がエアロゾルを使っているのだったらそれでいいですし、農林水産省がエアゾルを使っているのだったら、そちらに合わせたほうが一番望ましいと思いました。

以上です。

○ ○○

評価書案の記載に関しましては、どういった被験物質を使ったか分かるようになればよろしいかと考えておまして、当方の食品安全委員会の評価書ではエアロゾルをかなり使っておりますので、お認めいただけるようでしたらこのまま記載させていただければと思うのですけれども。

○ ○○

分かりました。では、エアロゾルで結構です。

○ ○○

ありがとうございました。

ほかはよろしいでしょうか。

では、よろしければ進めてください。

○ ○○

ありがとうございます。

では、70ページの21行目から疫学研究に関して御説明させていただきます。

全体を通して○○、○○より記載整備の修正をいただいております。

まず72ページの9行目、④がん発症率との関連－2について、こちらが先ほどIARCの説明の際に御説明していた、ヒトを対象とした調査においてIARCで引用されていた公表文献の内容をまとめていただいたものでございます。文献は机上配布資料2として御用意しております。こちらは既に評価書案に記載をいただいております、記載整備の修正案をいただいていたところです。

また、73ページに作成しております【事務局より】にてお伺いしていたのが、前回審議の際に調整因子の喫煙歴についてもう少し詳細を記載してはどうかという御議論をいただきましたので、脚注記載案を追記しております、先生方に御確認をお願いしております。○○、○○よりそれぞれ修正案をいただきましたので、どちらの記載がより適切かというところを御確認いただければと思います。

また、73ページ8行目、⑤非ホジキンリンパ腫との関連－1についても、17行目の喫煙歴のところに脚注をつけておまして、○○よりここは脚注はなくていいですかという御意見を頂戴しましたので修正しております。

また、74ページの18行目、⑦相対テロメア長との関連について、27～29行目に関しまして、75ページに○○からのコメントを記載しておりますが、文献に2つ数値が書かれており評価書案に記載の数値が若干異なっているようでしたので、こちらはどちらの数値を記載することがよろしいかというところを御確認いただければと思います。

疫学文献については以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

疫学に関しては前回結構修文が必要だということでお二人にお願いして、今回こういった事務局からの修正案が出されてきました。

①、②、③に関しては特に議論する必要はないのではないかと思いますけれども、④のがん発症率との関連－2ですね。修正案に関しては、後半部分ですか。○○と○○からの修正案が出ていますけれども、大きな違いはないと思いますが、一部散布者の種類とか、その辺を入れるかどうかということでも少し食い違いがあるのではないかと思いますけれども、御意見をいただきたいと思います。

○○、まずはこの修正案についての御意見をお願いします。

○ ○○

まず②のところ、17行目に死亡率との影響はみられなかったと書いてあったのですが、SMRを見ると有意に低下しているので、17行目に「増加に対する」としました。

あと、先ほどの喫煙歴のところ、72ページの④ですが、喫煙歴について、元喫煙者というのがおかしいので、〇〇のおっしゃる過去喫煙といただければと思います。

以上です。

○ ○○

それでよろしいですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

④のがん発症率との関連-2ですけれども、〇〇のほうは散布者の種類という語句が入っているのですが、こちらに関してはいかがですか。どう思われますか。

○ ○○

そのように記載していただければと思います。

○ ○○

分かりました。

あと、私、聞き逃したかもしれませんが、②の部分ですよね。②の部分の17行目の死亡率の増加に対するアラクロールのばく露の顕著な影響は認められなかったというのは、「認められた」としたほうがよろしいということですか。

○ ○○

SMRの値自体低下していて、95%信頼区間を見ても明らかに低下しているのですけれども、この場合は増加に対する影響を見たかったということで解釈して、増加に対する影響は認められなかったと修文をしました。

○ ○○

だから、こちらでよろしいということですよ。

○ ○○

はい。増加に対する影響としたほうがいいのではないかとということです。

○ ○○

増加を入れたほうがいいということで、認められなかったことは問題ないということで、私の勘違いでした。すみません。ありがとうございます。

では、今の④までですけれども、〇〇のほうは〇〇の修文案を見て御意見をいただけますか。

○ ○○

〇〇です。

〇〇と私のほうで特に変わりがないと思うので、散布者の種類については論文にあったので入れておきましたというだけですし、〇〇からの農薬の使用の細かい追記に関しても異存ありませんので、特にこれでよいかと思います。

○ ○○

分かりました。

では、事務局、散布者の種類は入れることにして、あとはそんな大きな内容の違いはないのではないかと思いますので。

○ ○○

用語で意味は変わらないのかと思うのですが、先生方で御意見が違うところだけどちらを採用するかおっしゃっていただけるとありがたいのですが、喫煙なし、禁煙者、現喫煙者、欠損という記載がよいのか、非喫煙、過去喫煙、現喫煙という御意見をそれぞれの先生から頂戴していますので、どうしたらよろしいかいただけますか。

○ ○○

今のは脚注の話ですか。分かりました。

では、今、脚注の話になっていますので、○○、脚注について御意見をお願いします。

○ ○○

○○の記載案の非喫煙、過去喫煙、現喫煙でいいかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。欠損は特に必要ないと考えているということですね。

では、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

疫学でよく使う表現が多分私のほうだとは思いますが、情報欠損については記載していただいても、○○の案で入れていただいてもいいのかと思います。「及び情報欠損」というのは入れていただいてもいいかと思いますが、喫煙に関しては、非喫煙というの、今さらですが、生涯非喫煙という言い方のほうが一番多いのかと。“**Never smoker**”ですので、生涯非喫煙にしていただくのがいいかと思いますが、○○、どうですか。

○ ○○

それで大丈夫です。

○ ○○

そうすると、生涯非喫煙、過去喫煙、現喫煙というのが一番よく見られる日本語訳かと思えますので、それにプラス「及び情報欠損」をつけていただくという形でいかがでしょうか。

○ ○○

分かりました。では、それで行きましょう。

脚注としては生涯非喫煙、過去喫煙、現喫煙、情報欠損でよろしいですね。

お二人ともよろしいですか。

では、それで行きましょう。ありがとうございます。

あと、⑤と⑥は特に大きな議論はないと思いますが、⑦相対テロメア長との関連

ということで、こちらは〇〇からの御意見です。数字ですね。これについて少し御説明をお願いできますでしょうか。

○ 〇〇

いただいた案が1.5のところは1.6になっていたりして、そこは“Lifetime Intensity”のほうを採用しているのか、“Lifetime Days”のほうを採用しているのかが分からなかったもので、それをお聞きしたのですけれども、〇〇のほうで“Lifetime Days”のほうに直していただいたようなので、これで私はいいと思います。

○ 〇〇

“Lifetime Days”ということで、〇〇、それでよろしいでしょうか。

○ 〇〇

これは私が事務局に送った数字が単純に間違えていたのだと思います。どちらかにしなくてはいけないなと思って、私が混乱して数値を入れてしまったのだと思います。脚注の19がアラクロールばく露のところは生涯強度加重日数のほうなので、“Lifetime Intensity Weighted Days”のほうを脚注につけているのであれば、下のほうのtrend pだけを0.04に直したほうが最終的にはよかったのではないかと。私のほうが混乱して数値を提出したのだと思いますので、脚注の19のほうの結果を全て書いていただきたいというところですか。すみません。私が提出するときに誤記したと思います。お願いします。

○ 〇〇

分かりました。

では、脚注の19に従うと、ここのp値は0.04に修正ということでよろしいですね。

○ 〇〇

そうです。

○ 〇〇

P値は0.04で、低ばく露群が1.06になると思います。

○ 〇〇

1.06ですね。

○ 〇〇

はい。1.06です。

○ 〇〇

どちらかのほうで、論文をまた確認してお願いします。

○ 〇〇

では、そういった形で修正していただければと思いますので、よろしいですね。ありがとうございます。

⑧の精液の質との関連については修文でよろしいかと思います。

疫学につきまして、〇〇、〇〇、ほかに何か御意見はありますか。

○ 〇〇

特にございません。

○ ○○

○○も特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

では、疫学までは終了したということで、次に行ってください。

○ ○○

それでは、今回御審議をお願いしたいと評価書の表紙に記載しておりました代謝物の安全性に係る知見について、今回から御審議をお願いいたします。

77ページをお開きください。

【事務局より】に記載しておりましたのは、参照5及び18のEPA評価書①及び②に記載されている代謝物[48]ナトリウム塩について、今回、再評価に際して試験成績書が提出されたため、内容を確認し評価書案を修正しているところでございました。

3行目から動物体内動態試験の結果を2つ記載してございますが、○○より御意見を頂戴しました。78ページの5行目に記載しております。

まず、77ページの26行目の記載なのですが、2%TARと記載していたところ、最大が3.68%TARなので、4%TARのほうがよいのではないかと御意見をいただきました。

また、2点目に関しては、77ページの29行目の記載に関して、報告書を御確認いただきまして、舌の表面、食道内壁という言葉を追記したほうがよいのではと御意見を頂戴しましたので、御指摘のとおり追記をしております。

ページをおめくりいただきまして、79ページの6行目に急性毒性試験の結果をまとめておりまして、17行目から亜急性毒性試験の結果をまとめております。

亜急性毒性試験に関して、80ページの9行目に【事務局より】を作成しておりました。体重増加抑制について、初版ではEPAの評価どおり10,000 ppm投与群雄のみ毒性とされていましたが、今回報告書が提出され、データを確認したところ、同投与群の雌でも有意な減少がみられることから、雌の扱いについても念のためお伺いをしていたしました。○○、○○、○○より、第41回審議時に、雌も毒性変化と考えられ、影響としてよいと思うといった旨、御意見をいただいております。御確認をお願いします。

続いて、80ページの12行目から発生毒性試験の結果を、81ページの6行目から遺伝毒性試験の結果をまとめております。表54にそれぞれの代謝物について結果をまとめております。

84ページ以降に【事務局より】を作成しておりました。まず、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察がされているものに関しまして、取扱いについて御検討をお願いしておりました。○○より、復帰突然変異試験の結果は陽性のものも含まれており、最低限の情報にはなります。できればQSAR評価もあればよいかとは思いますが御

意見をいただいております。

また、遺伝毒性試験に関して幾つかお伺いしていた事項がございまして、1点目は、代謝物[39]について、ドシエ、報告書及びEPAの評価書に記載がないため、代謝物[39]については削除する案としました。

2点目、代謝中間体Aについて、変異コロニー数の増加は溶媒対照の2倍未満であり、本文の「弱い変異原生作用がある」の記載に合わせて弱陽性とする案としておりまして、また、代謝物[19]及び代謝中間体[31]についても弱陽性とする案にしておりまして。〇〇より、全体を見直していただき、事務局の御提案どおり弱陽性で統一でよろしいかと存じますと御意見をいただいております。

また、85ページの一番下のボックスになりますが、第41回審議時に、代謝物[19]について〇〇より、DEAはNTPデータもございまして、参照することは可能でしょうかと御意見をいただいております。

また、第42回審議時に追加で御意見を頂戴しておりまして、こちらに関して、プレインキュベーション法で大腸菌の情報が増えるため、評価に寄与すると思われそうですが、NTPデータを採用した前例がないようでしたら記載をしないほうがよいかもしれませんと御意見をいただいております。こちらに関して、評価に使用するかどうか御確認をお願いいたします。

86ページの1行目は、その他の試験として(1)、(2)、(3)の試験をまとめております。〇〇より記載整備の修正をいただいております。

代謝物に関する試験については、説明は以上でございます。

〇 〇〇

代謝物に関して、77ページ目ですね。

まずは78ページ5行目の事務局からのボックスです。〇〇のお伺いにつきましては、事務局よりこういった回答がありますけれども、〇〇、こちらでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、確認ありがとうございました。これで結構と思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

あとは、急性毒性、生殖発生毒性は特に問題ないと思います。

亜急性毒性試験では事務局からのボックスがありますけれども、こちらは特に毒性の先生から問題ないと。毒性変化と考えることでよろしいのではないかと思います。

あとは、少し御意見を伺いたいのは遺伝毒性試験です。81ページ目からですけれども、これまでの議論では特に大きな問題はなかったのですけれども、前回審議時に審議できなかった部分ですね。85ページの一番下のボックス、【〇〇より】の代謝物[19]についての新たな試験を記載してはどうかという御意見です。

こちらについて、〇〇、御意見を申し上げます。

〇 〇〇

代謝物[19]についてデータが限られておりましたので、公開されているデータを追加してはと記載しましたが、NTPデータは前例がないようでしたら、載せるのははばかられるかと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

前例がないからということではなくて、純粹にそれを入れるべきかどうかということで議論していただければと思いますけれども。

〇 〇〇

入れたほうが情報量は増えます。信頼性がある情報だと考えます。

〇 〇〇

私としても、せっかくこうやって事務局のほうでまた作ってくれたので、入れたほうがよろしいのではないかと思いますし、結果に関してもどちらにも弱陽性ということで、むしろこれによって再現性があるデータということで信頼性も高まるのではないかと思いますので、こちらに関しては〇〇の御意見に従って入れるようにしたいと思いますので、よろしく申し上げます。

あとは特に問題ないですね。

これで全体の毒性のレビューは終わりますけれども、ほかの先生、食品健康影響評価に入る前に何か御意見はないですか。

いいですか。

〇 〇〇

では、先ほどのIARCの関係で調べると申し上げていたところですがけれども、何度もすみません。繰り返しにはなりますけれども、今回Lancetで出ているのはニュースということで概要ですので、必ずしもIARCが評価に際して確認した資料を現時点で全部網羅できているわけではないのですけれども、こちらのニュースに参照とされている資料と突き合わせをしまして、評価書に記載されている試験の中で49ページの(3)のラットの試験で、評価書に記載されている腫瘍性病変が鼻と前胃と甲状腺ということで、Lancetのほうに記載されている胸腺と子宮の記載が評価書にございませんでしたので、実際の発現頻度がどの程度になっているかというのを確認いたしました。

お手元にお配りした資料が報告書の抜粋になっておりまして、胸腺のほうはマーカの部分ですね。こちらのことかと思うのですけれども、最高用量で有意差があるというもの。子宮のほうにつきましては、Lancetの記載からはこのものを指しているかは確実には確認できないのですけれども、最高用量で4例認められていますが、有意差はなかったというようなものでございまして、こういったものが該当するのではないかと考えられます。

こちらの情報を今日御覧いただきまして、お気づきの点などがございましたら、評価書の記載などについて御確認いただければと思います。

失礼しました。本日、会議室では抜粋を今お配りしたのですけれども、報告書のページを御紹介いたします。

○ ○○

シェアポイントの場所でお伝えしますと、まず01_アラクロール評価資料の中の4.アラクロール試験成績及び資料並びに除外理由書の階層から、5.毒性の5.5.長期毒性、機序解明の中の5.5.1.02、5.5.2.02として、ラット慢性毒性/発がん性併合試験②のフォルダがございます。

○ ○○

ラット慢性毒性/発がん性併合試験②の04_図表_Cというフォルダに御移動いただきまして、その中の13_病理検査_C11.pdfという13から始まるファイル名のファイルをお開きいただきまして、ページ番号が83分の83ページ、一番最後のページが該当ページとなります。

念のためもう一度お伝えさせていただきますと、5.5.1.02、5.5.2.02、ラット慢性毒性/発がん性併合試験②の04_図表_Cというフォルダ内の、13_病理検査_C11というファイル名のPDFファイルをお開きいただけたらと存じます。該当ページは83分の83ページということで一番最後のページでございます。御確認をお願いいたします。

○ ○○

私もこの僅かな増加というのがどれだけ重要なのかというのが分かりませんが、毒性、特に発がんを専門とされている先生に御意見をいただきたいと思うのですが、○○、いらっしゃいますか。データは見られていますか。

○ ○○

私のほうでエラーが起きて見られなくて、今、シェアポイントがアクセス拒否になってしまって、すみません。

○ ○○

では、ちょっと待ちましょう。

○○は見られていますか。

○ ○○

申し訳ありません。私のほうでも見えなくて、子宮と胸腺ですよ。もしよかったら、データを読み上げていただいたほうが早いかもしれないなと思ったのですけれども。

○ ○○

まず胸腺ですけれども、“lymphosarcoma”で用量が0、0.5、2.5、15なのですけれども、順番に0、1、2、3例で最高用量に有意差マークがついています。P=0.05ですね。

○ ○○

腫瘍が何種類か出ているのですか。

今、〇〇の画面で見せていただいているので確認できました。

〇〇、ありがとうございます。大丈夫です。

〇 〇〇

では、〇〇、Webの先生に説明しながら、自分の御意見をお願いできますか。

〇 〇〇

胸腺が“lymphosarcoma”というタイプのものが最高用量だけ有意差をもって上がっているということです。有意差も上がっているのです、これは評価書49ページの表35に追記していくような形で影響とするというか、その方向でいいのではないかと思います。

問題は、“uterus”のほうは“malignant mucosal polyp”というところが最高用量だけ有意差はついていないのですけれども、高値を示している。この数字が対照群が1例あって、最高用量が4例ということで、これで有意差がつかなかったのではないかと思いのすけれども、高値を示しているのです、これも影響としていたほうがいいのではないかと思います。なので、胸腺と子宮はどちらも採用するという方向でいかがでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

念のため御紹介しますと、試験報告書のほうではいずれも検体投与の影響と考えないというような内容になっておりますが、まずは子宮のほうは有意差がないということで、特段の考察もない状態です、胸腺につきましては若干考察もあるところですが、そちらも御覧いただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

どこの部位でしょうか。

〇 〇〇

今、報告書はお手元にはないですね。

すみません。報告書の該当部分ですとかを御用意しますので、次の剤の御審議にまず入っていただいて、その間に先生方にすぐ報告書を御覧いただけるように御用意することでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

今、時間がかかりそうですし、それでよろしいですか。

実際に先ほど事務局から説明がありましたように、まずはかなり最近のIARCからの報告なので、中身を本当に確認せずに、拙速に入れるのがいいのかどうかというのは私も分かりません。それも後で議論しましょう。

では、こちらのアラクロールに関しては取りあえず中断ということにします。

時間はありませんので、次の剤ですね。メタミトロンのほうに入りましょうか。

○ ○○

恐れ入ります。

そうしましたら、次の剤ということで、お手元に資料2を御準備いただけますと幸いです。農薬評価書案メタミトロンでございます。

表紙の【事務局より】を御覧いただきたく存じます。

本剤でございますが、農薬取締法に基づく再評価に関して評価依頼がございましたが、暫定基準の見直しに係る評価要請がされておりました、まだ終了していないという状況でございます。なので、初版の審議をお願いするものでございます。

評価資料といたしましては、暫定基準の見直しに係る評価要請の際に提出された抄録と再評価の要請の際に提出されたドシエ、また、海外評価書が評価資料となりますけれども、今回は評価書案の安全性に係る試験の概要（代謝物）までのうち、暫定基準見直し及び再評価に関する評価要請の際に提出された試験成績について御審議をいただく予定でございます。今回御審議いただく内容以外の部分につきましては、提出された試験についてたたき台を作成中ございまして、海外評価機関の評価書に記載されている試験成績と併せて、次回以降御審議をお願いできればと考えております。

最後の4点目でございますが、現行のOECDテストガイドライン等の主な相違点、ドシエでの考察を【事務局より】に記載いたしました。当該試験を評価書に記載するか、記載する場合、評価資料とするか、参考資料とするか、注釈を付すかどうか等、取扱いについて御検討くださいとさせていただきます。

ページをおめくりいただきまして、4ページを御覧ください。

1行目から審議の経緯でございます。先ほど暫定基準の見直しの評価要請がされていると御説明をいたしましたとおり、2015年3月12日付で厚生労働大臣から残留基準設定（暫定基準）に係る食品健康影響評価について要請がなされておりますのと、下に御移動いただきまして、2025年7月30日付で農林水産大臣から農薬の再評価に係る食品健康影響評価について要請、内閣総理大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請がされておりました、本日の農薬第五専門調査会で御審議をいただくものでございます。

ページを御移動いただきまして、9ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要でございます。用途といたしましては除草剤でございます。有効成分の一般名はメタミトロン、化学名、分子式、分子量、構造式、物理的・化学的性状につきましては9ページ、10ページに記載のとおりでございます。

10ページの3行目から8. 開発の経緯を御覧ください。メタミトロンはドイツバイエル社により開発されたトリアジノン系除草剤であり、植物体に吸収された後に葉緑体に移行し、光合成のヒル反応における光化学系IIを阻害することにより除草効果を示すものと考えられているものでございます。

今御説明した部分について○○より御指摘を頂戴しておりまして、11行目下の【○○

より】の御意見を紹介させていただきます。

まず、4行目の農薬の分類についての御指摘でございます。事務局はトリアジン系と最初は記載させていただいていたのですけれども、“Compendium of Pesticide Common Names”や“Global Herbicide Classification Lookup”では、トリアジノン系になっているということで御修文をいただいております。作用点はトリアジン系除草剤と同じ場所ですと御意見を頂戴しております。

また、その下の5行目、6行目にかけて作用機作の記載を修正いただいております。光合成のヒル（明）反応の中に光化学系Ⅱと光化学系Ⅰがありますということで御修文をいただいております。御確認をお願いいたします。

ページをおめくりいただきまして、11ページから安全性に係る試験の概要でございます。

9行目からの土壌中動態試験、まず（1）の好氣的土壌中動態試験①でございます。試験の概要及び結果は表2にまとめておりました。土壌の記載を〇〇に御修正いただいております。分解物としてM-1が認められたという結果でございます。

土壌の修正に係る御指摘につきましては、（4）の試験のところで御指摘を頂戴しておりますので、後ほど御紹介をさせていただきます。

17行目から（2）好氣的土壌中動態試験②でございます。試験の概要及び結果は表3のとおりでございます。こちらも分解物としてM-1が認められているという結果でございます。

12ページの1行目から（3）好氣的土壌中動態試験③でございます。試験の概要及び結果は表4のとおりでございます。

12ページの8行目から（4）好氣的土壌中動態試験、こちらはメタミトロンと分解物M-1を用いて実施された試験でございます。試験の概要及び結果は表5のとおりでございます。12ページ19行目下の【事務局より】を御覧ください。2点事前にお伺いしていた事項がございます。

①といたしましては、本試験の供試土壌、BBA standard soil 2.2（ドイツ）という土壌が供試されているのですけれども、報告書及びドシエについて土性区分が明記されておりましたが、好氣的土壌中動態試験①において、同じ土壌と推測されるBBA2.2（ドイツ）という土壌が用いられておりました。砂質壤土に分類されていることから、本試験の土性区分も砂質壤土とする案としてお伺いをしておりました。先生方から頂戴した御意見は次のページに記載させていただいております。〇〇より事務局案に同意しますとの御意見、〇〇より「砂質壤土」よりも「壤質砂土」のほうがよいと思いと御意見を頂戴いたしまして、表5の土壌の部分の記載を御修正いただいております。

また、ページが行ったり来たりで恐縮ですけれども、13ページの上から2つ目の段になりますけれども、表5のトリアジン酸標識体で認められた分解物について、〇〇より御指摘を頂戴しております。認められた分解物として記載しておりましたM-9とM-10に関

しましてはM-8を加水分解して生成したもののなので、この表ではM-8と表記するのがよいと思いましたが御意見をいただきまして、認められた分解物の欄を御修正いただいております。

こちらの御指摘について事務局にて改めて確認したところ、報告書及びドシエにおいては、TLCの高極性画分を塩酸で加水分解して3つの放射性画分が得られ、そのうち2つは分解物M-9、M-10と同定されたとの記載がございました。念のためでございますけれども、報告書において、TLCの高極性画分はⅦ、また、M-9についてはⅧ、M-10はⅨの記号で記載がされておりました。御確認をお願いできればと存じます。

もう一点、〇〇より御指摘をいただいている箇所がございまして、御紹介させていただきます。該当部分が12ページの13行目、14行目でございます。最長500日間インキュベートという部分になるのですが、ドシエの図1では最長500日だが、表5では最長238日と219日になっています。ドシエから判断すると、後者は土壤の採取日と思われます。ドシエの表1のインキュベーション期間は、採取日のことではないでしょうかとの御指摘を頂戴いたしました。

頂戴した御指摘について事務局にて確認いたしましたところ、本試験では土壤表面に標識体のメタミトロンを添加して分解物を分析した試験と、標識体メタミトロン及び標識体の分解物M-1を土壤に処理して $^{14}\text{CO}_2$ を測定した試験が実施されておまして、最長500日間インキュベートの部分については、 $^{14}\text{CO}_2$ の測定を行った試験の条件として記載していた部分でございます。一方で、表5につきましては、標識体のメタミトロンを土壤に処理して分解物の分析を行った試験の結果を示しておまして、インキュベート期間は〇〇の御指摘のとおり238日、219日とさせていただいているところでございます。 $^{14}\text{CO}_2$ を分析した試験について表は作成していないところでございまして、このままの記載とさせていただくことでよろしいか御確認をお願いできればと存じます。

続いて、13ページの2行目から(5)好氣的土壤中動態試験(分解物M-1)でございます。こちらでも表6の土壤の記載を〇〇より御修正いただいております。

14ページの2行目からの(6)土壤表面光分解試験も同様でございまして、試験の概要及び結果は表7のとおりでございますけれども、土壤の記載について〇〇に御修正をいただいております。

続いて、14ページの10行目から(7)土壤カラムリーチング試験でございます。

こちらはまず9行目下の【事務局より】を御覧ください。本土壌カラムリーチング試験でございますけれども、暫定基準の見直しの評価要請の際に提出された抄録に記載があるものの、再評価の要請の際に提出されたドシエには記載がなく、報告書も提出されていないため、今回、抄録に基づき記載案を作成いたしました。ガイドラインで要求されている試験項目ではなく、詳細も不明であるため、評価書に記載しないこととしてよろしいか御検討をお願いしておまして、〇〇より、土壤吸着に関する貴重な情報ですので、残してもよいと思いましたが。〇〇より、ガイドラインで要求されていないものの、土壤中挙動

は作物の吸収に関係する情報なので、参考で記載するのがよいと判断しますと御意見を頂戴しております。本試験の扱いについて御検討をお願いできればと存じます。

また、表8の試験条件、処理量の記載について、〇〇より御指摘を頂戴しております。ページをおめくりいただきまして、15ページの2行目下のボックスを御覧ください。〇〇より、14ページの一番下の表8の試験条件のところに記載しております32.2 mg/kg土壌について、カラムに積層する場合は、土壌中濃度の記載ではなく面積当たりの表にするほうが望ましいと思います。メタミトロンを混和した土壌(20 g)を全量積層した場合、メタミトロンの最初の値でおおよそ3 kg/haくらいの計算になるでしょうか。その場合、644 µg処理して、総量が651 µgなので、どちらで計算するかで値が変わってくると思います。以下同様ということで、メタミトロン及び分解物M-1の各処理量の記載も同様であると御意見を頂戴いたしております。

事務局にて確認いたしまして、評価書は基本的に報告書等から得られる数字に基づき記載しております。今回、土壌中濃度を記載する案とさせていただいたところですが、今回も、カラムの内径から算出した断面積を基に1 ha当たりの投下量を算出いたしまして、表5の試験条件の記載を見直しております。事務局のひとまずの御提案としては、処理量から算出した値を記載する案といたしましたが、このような対応でよろしいか御検討をお願いできればと存じます。

16ページの3行目から(8)土壌中移行性試験でございます。

本試験も扱いについて御検討をお願いしております。少しお戻りいただいて、2行目下の【事務局より】を御覧ください。本土壌中移行性試験は、暫定基準見直しの際の評価要請の際に提出された抄録に記載があるものの、再評価の要請の際に提出されたドシエには記載がなく、報告書も提出されていないため、抄録に基づき記載しましたが、ガイドラインで要求されている試験項目ではなく、詳細も不明であるため、評価書案に記載しないこととしてよろしいか御検討をお願いしております。〇〇より、1つ前の土壌カラムリーチング試験と重複するということで、こちらは削除でもいいかと思いましたが御意見を頂戴しております。

〇〇より、これも作物吸収に関連する情報ですが、土壌の耕起、気象条件(特に降雨)、てんさいの収穫時期との関係(農薬抄録では収穫日137日とあるが、土壌採取日のことと推察される)の情報がないため、詳細な解析ができないことから記載しないでよいと判断しますと御意見を頂戴しております。本試験の扱いについて御検討をお願いできればと存じます。

続いて、16ページの3行目から(8)土壌中移行試験でございます。結果は表9のとおりでございます。

続いて、16ページの10行目から(9)土壌吸脱着試験についても、試験の結果はページをおめくりいただいて表10にまとめております。

17ページの7行目から(10)土壌吸着試験、結果は表11にまとめており、今、御紹介

した試験について特段コメント等は頂戴していないところでございます。

続いて、17ページの16行目から水中動態試験でございます。

(1) 加水分解試験①の試験の概要及び結果は表12、18ページの6行目からの(2) 加水分解試験②の試験の概要及び結果は表13、18ページの13行目からの(3) 水中光分解試験(緩衝液)の試験の概要及び結果は表14にまとめております。

続いて、19ページの6行目から(4) 水中光分解試験(自然水)、また、19ページ、15行目からの(5) 水中光分解試験(分解物M-1)の試験については、試験の概要及び結果は表16に記載のとおりでございます。水中動態試験の各試験について特段コメント等は頂戴しておりません。

19ページの24行目から土壌残留試験でございます。今回、メタミトロンと分解物M-1を分析対象化合物とした土壌残留試験が実施されておりまして、試験の概要及び結果は表17にまとめております。

20ページの3行目下の【事務局より】を御覧ください。容器内試験については、ドシエに記載がなく、報告書に基づき記載し、御検討くださいとして【事務局より】でお伺いをしていただけたのですが、事務局にて当初記載したドシエの項目番号に誤りがございまして、〇〇、〇〇よりその旨を御指摘いただいております。

〇〇より、事務局案に同意します。容器内試験のメタミトロン+分解物M-1の推定半減期を報告書に見つけることができませんでした。記載場所を教えていただけないでしょうか。〇〇より、容器内試験については事務局の対応でよいと思いますが、報告書のどこに記載があるか見つけることができませんでしたと御指摘をいただきました。

その下の【事務局より】に確認の結果を記載しております。まず、【事務局より】でお伺いした報告書の項目番号に誤りがあり、申し訳ございません。容器内試験の推定半減期につきましては、項目番号4.3/02及び7.2/02土壌残留という報告書の54分の2ページに基づき記載しました、該当部分を報告書から抜粋して下に転記させていただきますので、こちらを御確認いただきまして、御検討をお願いできればと存じます。

水中動態試験までは御説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

新しい剤になります。最初のほうに説明があった部分に関しては、幾つか記載整備ということで、〇〇、〇〇、修正ありがとうございました。

幾つか確認と議論すべき点があるのではないかと思いますので、その部分だけ少し確認したいと思います。

まずは12ページ、(4) 好氣的土壌中動態試験ですね。こちらに関しては、次の13ページのボックスの中で、まず〇〇から表5の認められた分解物の記載について御意見がありました。事務局からこのような回答が出ていますが、〇〇、こちらの回答に関して御意見を申し上げます。

○ ○○

○○です。

実際の実験の中ではM-8が検出されて、それを加水分解したところ、M-9とM-10が検出されたということなのですから、その場合でも認められた分解物の項目にはM-9、M-10と記入するのではありませんか。その書き方が分からなくて、実際に検出されたのはM-8で、それをさらに分解試験をするとM-9とM-10が抱合化されていたということなのですから、その場合でもM-9、M-10というのを書くというような決まりではあるのでしょうか。

以上です。

○ ○○

事務局、回答できますか。

○ ○○

再度確認いたしまして修正をさせていただけたらと思います。申し訳ございません。

○ ○○

これは前例に従って記載を考えるということによろしいですか。

では、取りあえずこれはこのままにしておいて、次に移ります。同じくそのボックスの下の部分です。○○からの事務局への伺いですが、採取日ということではないでしょうかという意見に対して事務局からの回答が出ていますけれども、こちらについて、○ ○、お願いします。

○ ○○

○○です。

まだ十分に報告書を確認できていないのですが、今の事務局の説明ですと試験が2つあるということなのですね。その場合、私からの質問は、表5で認められた分解物に $^{14}\text{CO}_2$ の記載があるのですが、これは2つの試験の事務局が書いている238日とか219日のところで出た $^{14}\text{CO}_2$ のことで、別途500日で実施している試験とは違うという理解しました。事務局の説明どおりであれば、事務局の記載どおりで結構だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、こちらはそのままということによろしいですね。ありがとうございます。

あと、14ページの(7)の土壌カラムリーチング試験に関しては、評価書案に記載しないによろしいかという事務局の意見について、○○は残してもよろしいのではないかと、○○は参考に判断するということなのですが、○○、御意見をお願いします。

○ ○○

○○です。

せっかくされている試験で、土壌吸着に関する非常に貴重なデータなので、後々そうい

うデータが参考にされるべきときが来る可能性もあるかと思って、残してもい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。

○○、いかがですか。

○ ○○

結論は○○と同じで、残してもいいと思ったのですが、ガイドラインで要求されていないことがあったので、もしかしたら参考とつけたほうがいいのかと思っただけです。参考資料とせず、そのまま掲載しても結構だと思います。

以上です。

○ ○○

参考とした場合にはまた理由が要るのですか。

○ ○○

参考資料としていただく場合、今回は抄録からの記載のみで報告書を確認できておりませんので、試験の詳細が不明であるのかというようにしていただくことも一つかと思えますけれども、このまま記載いただくという御判断でも。

○ ○○

このまま掲載しても構わないと思います。

○ ○○

では、○○も記載の方向ということですので、せっかく書いていただいたので、このまま記載するというにしたいと思えますけれども、よろしいですか。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

○ ○○

では、そうしましょう。

あとは、15ページですね。15ページの面積当たりの表にするのが望ましいという意見ですけれども、事務局からの回答は処理量から算出する記載ということですが、○○、これはいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

要するに、土壌中の量ではなくて表面積から計算が望ましいと考えており、事務局が面積当たりの処理量で再計算していますけれども、多分これで問題ないと判断しております。

以上です。

○ ○○

では、そのままにしたいと思えます。

あとは16ページ、(8)の土壌中移行性試験は評価書案に記載しないということで、こちらは〇〇も〇〇も記載しなくてよろしいのではないかとということですが、お二人、これはよろしいですか。

○ 〇〇

〇〇ですが、記載しなくてよいと思います。

以上です。

○ 〇〇

〇〇ですが、同様に記載しないでもよろしいと思います。

以上です。

○ 〇〇

では、そういった扱いにさせていただきます。

最後、19ページからの土壌残留試験です。

20ページの3行目からのボックスです。容器内試験についてはどちらも同意することですが、記載場所についてお二人とも見つけることができませんでしたということで、事務局からのこの回答に関しては、〇〇、特に問題ないでしょうか。よろしいですか。

○ 〇〇

確認できましたので、これでよろしいかと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいですか。

○ 〇〇

〇〇です。

確認できました。これで結構です。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それで、ここまで終了ということで、次に時間の関係で文献について先に議論します。そうすると次回またその文献について議論できますので、それを先にやりたいと思います。

事務局から説明をお願いします。

○ 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、お手元に資料3と机上配布資料4を御準備いただくようお願いいたします。

まず、資料3を御覧いただければと存じます。

今回、本メタミトロンにつきましては公表文献報告書が提出されておりました、疫学以外の公表文献3報がリスク管理機関から提出されております。3ページに分けて文献についてリストが示されておりました、表中のNo.から備考の欄に関しては基本的にリスク管理機関から提出された資料のままとしております。ただ、誤記と考えられた部分については一部赤字で修正をさせていただいております。

分類の判断理由、一番右のカラムでございますけれども、論文の概要等をまとめさせていただいているところがございます、各文献の研究結果の分類（評価に使用する可能性のある文献又は評価に使用しない文献）及び文献の判断理由に記載する内容について御検討をお願いしておりました。

そうしましたら、文献を一報一報御紹介させていただけたらと思います。

まず、1ページ目に記載しております通しNo.1の文献について御説明させていただきます。こちらの文献はラットの動物体内動態に関する文献でございます、評価書案の動物体内動態試験においても記載する案を作成しているものでございます。こちらはEPAとHealth Canadaの海外評価書に記載されている試験でございます、今回公表文献としても提出されているというものでございます。

文献の概要といたしましては、SDラットに非標識のメタミトロンを2,000 mg/kg体重（雄）又は1,360 mg/kg体重（雌）で単回経口投与し、血中濃度推移、体内分布並びに尿及び糞中排泄について検討された試験でございます。その下から血中薬物動態学的パラメータの結果をおまとめしているところがございます。先ほど申し上げたとおり、海外評価書（EPA、Health Canada）に記載がされている試験でございます、現時点で評価書の39ページの5行目からラット⑥として記載案を作成しているところがございます。

こちらの文献につきまして先生方から頂戴した御意見を御紹介させていただきます。

〇〇より評価に使用する可能性のある文献ということで、トキシコキネティクススタディヤーとして、高投与量での試験であり、公表文献（疫学以外）として採用することだと思いますと御意見を頂戴しております。

また、〇〇より、評価に使用する可能性のある文献と御意見を頂戴しております。

〇〇より評価に使用しない文献、同様の試験報告が評価書にあるためと御意見を頂戴しております。

〇〇より評価に使用する可能性のある文献ということで、評価書案の（1）から（5）として記載しておりますラットの動物体内動態試験と比べて投与量が高用量での情報ですので、評価に用いればいいと思いますと御意見を頂戴しているところがございます。

本文献の研究結果の分類について御検討をお願いできればと思います。

〇 〇〇

最初の文献ですけれども、3名の先生は使用する可能性があるということですが、〇〇は同様の試験報告が評価書にあるためと書いてありますが、〇〇の意見としては投与量が高用量の情報なので評価に用いればよいと思いますという意見ですが、〇〇、

〇〇の御意見はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇も〇〇も高用量で試験している点を御指摘されているので、私の案は撤回して、可能性のある文献としてよろしいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ほかの先生も使用する可能性のある文献として残してよろしいですね。

では、そうしたいと思えますので、よろしくお願いします。

では、次に行ってください。

〇 〇〇

そうしましたら、ページをおめくりいただきまして、通しNo. 2の文献を御説明させていただきます。

こちらは文献としては1報になるのですが、リスク管理機関から提出された資料におきまして研究分野ごとに分けて表がまとめられておまして、一番上の行が一般毒性、動物体内動態の部分をまとめたもの、その次の2行目が急性毒性の研究分野としてまとめられたもの、3行目が反復投与毒性ということで3つに分けてリストに記載されているものでございます。

まず、一番上の行から御説明をさせていただきます。本試験でございますけれども、ヤギの動物体内動態に関する文献ということで、**Black Bengal**というヤギにメタミトロンを**278 mg/kg**の用量で単回経口投与して、血中濃度推移、体内分布、代謝及び排泄について検討されております。また、**30 mg/kg**の用量で7日間反復経口投与し、肝ミクロソーム中の**P450**含量が測定されているというものでございます。単回投与されたメタミトロンは、投与5分後の血液中に**12 µg/mL**で検出され、4時間後に最高値**84.3 µg/mL**を示し、36時間後には**14.6 µg/mL**となったという結果でございます。また、吸収速度定数、**AUC**から求めた見かけの分布容積、消失半減期等の値が示されておりまして、体内での広範な分布と長期的な残留を示唆した。その他の薬物動態学的パラメータの値から、メタミトロンが組織よりも血液中に保持されることが示唆された。また、単回経口投与4日後の残留は副腎において高く認められ、次いで胆汁で高かったという結果となっております。

また、腎クリアランスが肝クリアランスより高い値を示したことから、メタミトロンは糞よりも尿を介して主に排泄されると考えられたとまとめられておりますのと、代謝物の分析がされておりまして、尿及び糞中においてメタミトロン及び代謝物**M-1**が認められたという結果となっております。肝ミクロソーム中のシトクロム**P450**については、7日間の反復経口投与の結果増加して、メタミトロンの酸化的脱アミノ化が示唆されたという結果となっております。

こちらの動物体内動態の部分について先生方から頂戴した御意見といたしましては、〇〇より評価に使用する可能性のある文献、血中濃度や解毒代謝の情報があるためとの御意見を頂戴しております。〇〇より、この論文では乳汁移行に関するデータがなく、残留中放射能を調べている筋肉や脂肪もどこの部位かわかりません。尿、糞、肝臓や腎臓の値はありますが、今回ヤギの家畜代謝試験が提出されておまして、そちらの試験に加えて乳汁などがない結果を追加で加える必要があるかわかりません。ただし、この論文では非常に投与量が高いので、その点をどう考えるかだと思えますとの御意見を頂戴しております。

続いて急性毒性の部分をお紹介させていただきます。上から2行目でございますけれども、概要といたしましては、1つ目のところで御紹介した動物体内動態試験の用量設定のために、一群雌雄各1匹にメタミトロンを222、278、370、445 mg/kgの用量で単回経口投与して、毒性症状等を確認した試験でございます。

こちらの内容について、〇〇より評価に使用しない文献、動態に関する有用な情報がないためと御意見を頂戴しております。

最後が一番下の行、反復投与毒性としてまとめられている部分でございますけれども、こちら動物体内動態試験の用量設定のために実施された試験でございまして、一群雌雄各1匹にメタミトロンを20、30及び40 mg/kgの用量で7日間反復経口投与して、毒性症状等について観察している試験でございます。

こちらについて、〇〇より評価に使用しない文献として、動態のことにも若干触れているものの、有用な情報がないためと御意見を頂戴しております。御検討をお願いできればと存じます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

こちらの文献は1つの論文なのですが、エンドポイントとして3点ですね。一つは一般毒性と代謝、2つ目は急性毒性、3つ目は反復投与毒性ということです。

2つ目と3つ目の毒性に関しては、〇〇からは評価に使用しないという文献として意見が出されていますけれども、毒性の先生方はこの急性毒性と反復投与毒性に関しての情報は評価に使用しないということでもよろしいでしょうか。

毒性の先生、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

使用しないで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

Webのほかの毒性の先生方、何か反対の意見はありますか。よろしいですか。

問題は、最初の一般毒性と代謝ですよね。〇〇のほうは使用する可能性があるということで、〇〇が懐疑的ですが、〇〇、まずは御意見をお願いします。

○ ○○

○○です。

まず、代謝については、これは代謝物M-1しか見ていないので、現状評価書に記載されている試験のほうがか細かく書かれているので、追加する必要はないのではないかと考えたということが一つ。

もう一つは残留についてですが、乳汁中移行について書かれていないことがひっかかりました。ただし、非常に高い用量で投与しているので、その点をどう考えるか、私は判断に迷い、このような記載になっています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

詳しいことは読んでないのですけれども、御説明を伺う限り、やはりトキシコキネティックというスタディーなので、高用量でやったのは貴重な情報だと思いますので、2番と
いうか、今の文献については採用してもいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私のほうも今の先生方の御意見を聞きまして、使用するという文献でよろしいかと思
います。

以上です。

○ ○○

○○のほうももちろんこれは使用するという事でよろしいですね。

○ ○○

○○です。

それで結構です。

以上です。

○ ○○

それでは、多くの先生がこちらの一般毒性、特に代謝の部分に関しては重要な情報とい
うことで、記載するという方向で行きたいと思
います。よろしくお
願い
します。

それでは、3つ目をお願いします。

○ ○○

ページをおめくりいただきまして、3ページをお願いいたします。

通しNo. 3の文献でございます。

こちら通しNo. 2の文献と同様にヤギの動物体内動態に関する文献でございます。文献の概要等に記載しておりますとおり、ヤギ（Black Bengal）にメタミトロンを30 mg/kgの用量で単回経口投与して、血中濃度推移、体内分布、代謝及び排泄について検討された試験でございます。結果は文献の概要等に記載させていただいております。

〇〇より、こちらの文献に関して評価に使用しない文献、同様の試験報告が評価書にあるためと御意見を頂戴しております。

また、〇〇より、通しNo. 2の論文の投与量を下げた論文なので、同様のコメントですと御意見を頂戴しているところでございます。御検討をお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇、こちらのほうは特に報告書にしてあるので不要という御意見ですけれども、それでよろしいですか。

〇 〇〇

私は今のところそういうふうに考えております。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

代謝でほかに、〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

今の先生方の御意見でよろしいかと。採用しない方向でよろしいかと思いました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も同様に採用しないということよろしいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ほかの先生もよろしいですね。

では、こちらの論文に関しては、評価に使用しないということにしたいと思います。

これで文献は全部ですか。今回は少ないですね。

〇 〇〇

念のため、机上配布資料4だけ。

〇 〇〇

では、机上配布資料4についての説明をお願いします。

○ ○○

こちらにつきましては、公表文献報告書において第2段階の適合性評価で適合性なしとされた文献を一覧にまとめたものでございます。量が多くなっているのですが、公表文献報告書として提出されたもののリストから第2段階の適合性評価に進んだものを抜粋いたしまして、そのうち、公表文献リスト（疫学以外）に掲載された文献についてグレーセルで示しております。グレーセル以外の文献について、適合性なしとした判断理由が適切でなく、食安委ガイダンスの評価の目的と適合性に関する基準を満たす可能性があると考えられる文献がございましたらお知らせくださいとさせていただいていたものでございます。

こちらに記載している文献等も含めて、もし本剤の評価に使用できるものとして原著の提出を求める文献又は御提供いただける文献等がございましたら、お知らせいただけますと幸いですという御紹介のみさせていただきます。

以上でございます。

○ ○○

これは御紹介のみということで、これを全部見るのは結構大変ですので、この場で決めることはできないと思います。何か特に気づいたことがあれば事務局のほうに言っていただければと思いますので、よろしくをお願いします。

では、文献のほうはこちらで終了ということですね。

それで、メタミトロンを続ける前に、先ほどのアラクロールの発がん性について決着しないと食品健康影響評価に移れませんので、今、この時間の中で考察部分について、皆さんのほうに資料が配布されています。Webの先生のほうも届いているのですね。

○ ○○

Webの先生方にはメールを2本お送りしてまして、1本目のメールはシェアポイントへのリンクをお送りしてまして、こちらで接続が難しい先生におかれましては、2本目のメールで報告書をダウンロードできるダウンロードリンクもお送りしてしますので、いずれかから報告書の御確認をお願いできればと思います。

○ ○○

いずれにせよ、皆さんこれを読んでいる時間はなかったので、内容について事務局のほうから説明していただければと思いますので、よろしくをお願いします。

○ ○○

先ほど腫瘍性病変の発生状況について例数の御確認をいただいたところでございますが、報告書のPDFの45分の18ページ目、報告書自体のページでは16ページを御覧いただきますと、腫瘍性病変の発生数についてまずはまとめた表がございまして、こちらによりますと、有意差が認められたものについては鼻腔上皮と副腎と胸腺ということで、あと、先ほど御紹介した有意差はないけれどもIARCが取り上げているというのが子宮ですね。こち

らについては有意差がないのでこの取りまとめ表には載っていないのですが、先ほど御確認いただきましたとおり、最高用量で4例でフィッシャーの検定で有意差なしというような発現状況であったということです。

これらについて、先ほど〇〇のほうから検体投与の影響として胸腺と子宮について評価書案に記載してはどうかという御意見をいただきましたところですが、これにつきまして、これらの腫瘍についての考察が報告書の日本語訳の17ページ、PDFでは45分の19ページの下のほうからございますので、こちらの御確認をいただければと思います。

鼻のほうについては検体投与の影響として御判断が済んでいますので、次の18ページ、45分の20ページの中ほどから雌の副腎の好クロム性細胞腫及び胸腺リンパ肉腫についてもということで記載がございますので、こちらの内容を御確認いただけますでしょうか。

先ほど副腎の好クロム性細胞腫については触れておりませんが、IARCのニュースのほうでも触れられていないものでございますが、こちらの報告書を御覧いただきますと有意差があるものということで、この機会に併せて御確認いただくのかと思ひまして御紹介した次第です。お願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

背景というか、もう一度整理しておきたいのですけれども、このデータを見て、机上配布資料1のほうでは胸腺と子宮の腫瘍は影響だと記載しているのですよね。

〇 〇〇

そちらにつきましては、現状で公表されている情報がこのニュースしかございませんので、こちらの例数、この報告書自体を見て判断したものかどうか確認はできませんが、私たちが持っている資料の中で腫瘍についての増加が認められる情報としてはこれがありましたということです。

〇 〇〇

机上配布資料1を見ても、胸腺と子宮については何も詳しく考察していないので、何でここに記載があるのかクエスチョンなのですけれども、という背景でよろしいですか。ありがとうございます。

科学的に言うと、机上配布資料1は書いてあるだけのことなので、やはり報告書のほうのコメントというか考察をしっかり読んで、それで判断したほうが良いと思われまます。先ほどはこういう背景が分からずに、影響の採用の話をしてしまいましたが、例えば日本語の表を見ていただくと、最後のほうに副腎について、それから、胸腺について、雌の最高用量に有意差がついているというのがあるのですけれども、副腎にしろ、胸腺にしろ、雌にしかみられていないということと、上のほうの鼻腔腺腫と比べると発生の数も少ないと

いうことから、記載しなくていいのではないかと思います。子宮についてはもともと有意差がないということなので、これも記載しなくていいのではないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

ほかの先生、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

今、資料を見まして、ドーズレスポンスしているようにも見えなくはないのですが、○
○が今おっしゃった意見に異論はございません。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私ももともとの報告書の考察は支持できるものだと思いますし、50例中の4例とかで
なかなか有効というか毒性とも取りづらいのかということで、特段毒性としないというこ
とでよろしいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

私も結論から申し上げますと、わざわざ書かなくてもいいのかと思います。リンパのほ
うは発生頻度が低いですし、子宮のほうも有意差がないというところで判断してよろしい
のかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

多くの毒性の先生が、こちらの報告は参考にはなるけれども、評価書に書き込むほどで
はないのかといった御意見ですので、このまま進めたいと思いますけれども、よろしいで
すね。

では、これで一通り終わったということで、やっと食品健康影響評価に移りたいと思
います。よろしくお願ひします。

○ ○○

ありがとうございました。

では、アラクロールの評価書の食品健康影響評価の説明をさせていただきます。

資料1の89ページをお願いいたします。

まず、5行目の修文につきましては、〇〇より、第41回の審議時に追加で提出された試験の中にはコメント試験はないのではという御指摘を頂戴しましたので修正しております。

89ページの7行目の【事務局より】なのですけれども、1点目としては、過去のガイドラインに基づき実施された試験があったことに関しては、御審議の結果を踏まえまして、記載例のとおり追記をさせていただく予定でございます。〇〇よりこの記載でよいと思います、〇〇からも記載でよいという御意見を頂戴しております。

2点目につきましては、本剤に係る神経毒性試験が実施されておりませんで、ドシエにおいてそれぞれの試験について実施されていない理由等について考察がなされております。

ページをおめくりいただきまして、先生方の御意見を91ページにまとめております。〇〇より上記の考察から神経毒性試験の対象から除外してよい、〇〇よりドシエの考察は受入れ可と御意見をいただいております。〇〇からも、神経毒性試験がなくてもよいと判断されますが、その旨は記載する必要がありますかといただいております、過去の評価書においては特段追記等していないところと存じます。

続いて、92ページから植物代謝試験の結果や家畜代謝試験等の結果をまとめております、本文の修正に合わせて修文をしております。

92ページの23行目の〇〇からの御指摘につきまして、過去の審議時に元の報告書まで記載を確認できませんでしたという御意見を頂戴していたのですけれども、前回の審議において本文のところで報告書の場所を御説明しております、〇〇から御了承いただいているところでございます。

ページをおめくりいただきまして、93ページでございます。

20～21行目にかけて、疫学研究について、アラクロールの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す知見はなかったというところを今回追記させていただいております。

その下の22行目からばく露評価対象物質について記載しております。第41回の審議時に、〇〇より、家畜組織中において10%TRRを超える代謝物の分析データがない場合、家畜代謝の記載はしないという理解でよいかと御意見を頂戴しております、事務局より状況を説明したところ、〇〇より第42回審議時に23～24行目にかけての修文案をいただいております。〇〇からも過去の評価書に倣って記載することでよいと御意見を頂戴しております、先生の御指摘のとおり修文をしております。今回、〇〇、〇〇より修文案でよい、確認したという旨、御意見をいただいております。

94ページにはADIとARfDに係る試験の結果をまとめております。

食品健康影響評価については、説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

食品健康影響評価、【事務局より】が幾つかありますけれども、ほとんどの先生が事務

局からのお伺いに関しては特に問題ないということです。

最後の部分に関しては、〇〇、あとは〇〇から修文案をいただいて、それを反映した形でまとめていますが、〇〇、この修文案に関して特に何か意見はございますか。

○ 〇〇

〇〇です。

ここに書いてあるとおり、事務局の修正案でよいと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございました。

〇〇もよろしいでしょうか。

○ 〇〇

結構です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

これで全て終了ですが、ほかにはよろしいですか。

それでは、疫学の部分の記載について確認したいと思います。93ページの20行目からの事務局からの追記の部分ですけれども、こういった形での追記で問題ないでしょうか。

〇〇、いかがですか。よろしいですね。

○ 〇〇

大丈夫です。

○ 〇〇

〇〇もよろしいでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

特に問題ないと思います。

○ 〇〇

どうもありがとうございます。

すみません。最後にそこを確認するのを忘れました。

それでは、特にほかに御質問、御意見がないようでしたら、本日の審議を踏まえて、アラクロールの許容一日摂取量（ADI）につきましては、これまでの結論と同じイヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量1 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.01 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量150 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した1.5 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

どうもありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

それでは、本日の審議結果を踏まえまして、評価書案を修正の上、食品安全委員会に報告する予定でございます。修正の過程で先生方に御確認いただきたい点が生じた場合は、メール等で御確認をお願いさせていただければと存じます。

○ ○○

その他、事務局から何かございますでしょうか。

予定より25分前に終了しましたが、できるだけ進めてくださいということです。

これで○○、○○は御退出いただいて構いません。長時間お付き合いいただきまして、ありがとうございました。

それでは、またメタミトロンの方に移りたいと思いますが、次は21ページの植物、家畜等における代謝及び残留試験から進めてください。

○ ○○

そうしましたら、お手元に資料2を御準備いただきまして、21ページをお開きいただけますと幸いです。

1行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

(1)の植物代謝試験につきましては、今回てんさいの試験が2本提出されております。

まず3行目からの①てんさい-1の試験でございます。こちらの試験につきましては、フェニル標識体のメタミトロンをてんさいに処理して実施された試験でございます。各試料中の残留放射能濃度及び代謝物については表18にまとめているとおりでございます。結果といたしまして、生育期の茎葉における残留放射能の主要成分は未変化のメタミトロンであったというものでございます。また、収穫期の茎葉においては、未変化のメタミトロンは検出されず、代謝物M-30及びショ糖/ブドウ糖が10%TRRを超えて認められた。収穫期の根部においてはショ糖が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

続いて、27行目から②てんさい-2の試験でございます。こちらはトリアジン標識体のメタミトロンとフェニル標識体のメタミトロンが用いられた試験でございます。結果は22ページの15行目からの表19に記載のとおりでございます。結果といたしましては、滴下処理区の茎葉における残留放射能の主要成分は未変化のメタミトロンでございます。代謝物M-1が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

【事務局より】で事前にお伺いをしていた部分が22ページの18行目下、ページをまたいでおり恐縮ですけれども、本試験、報告書中に%TRRの値の記載がございませんで、ドシエにおいて申請者が算出した%TRRの値が記載されていたことから、ドシエに基づき記載する案といたしまして、○○より事務局案に同意します、○○より事務局の対応で

よいと判断しますと御意見を頂戴しております。

23ページの2行目から5行目にかけて、メタミトロンの植物における代謝経路の記載をしてございます。主要代謝経路は、脱アミノ化による代謝物M-1の生成又はグルコース抱合による代謝物M-8の生成とそれに続く硫酸抱合による代謝物M-29及びM-30の生成と考えられた。ほかに、トリアジン環の開裂による代謝物M-4、M-5、M-6、M-7及びM-31の生成が考えられたとする案としております。

続いて、7行目から(2)作物残留試験でございまして。今回てんさいの試験が提出されておりました、メタミトロン並びに代謝物M-1、M-5及びM-6を分析対象とした作物残留試験が提出されております。結果は103ページの別紙3におまとめしているとおりでございまして、メタミトロンの最大残留値はてんさい(根部)の0.009 mg/kgであった。12行目に誤記がございまして、「代謝物M-1では」というところを「、」に修正させていただきましたけれども、M-1、M-5、M-6についてはいずれも検出限界未満であったという結果でございました。

23ページの16行目から(3)後作物残留試験でございまして。てんさいの栽培中にメタミトロンを散布処理した土壌に、後作物として小麦、ばれいしょ、あずきを栽培して、メタミトロンと代謝物M-1を分析対象化合物とした後作物残留試験が実施されており、結果はいずれも検出限界未満という結果でございました。

23ページの25行目から(4)家畜代謝試験でございまして。今回、ヤギの試験が1報提出されてございます。結果は表20、表21、表22ということで、24ページ、25ページに表を作成してまとめているとおりでございまして。

24ページの3行目、0.011 mg/kg体重/日投与群の乳汁中の残留放射能濃度の数値について、〇〇より御修文をいただいております。

認められた主要成分として、分析されたのが腎臓なのですが、腎臓中の主要成分といたしましては、代謝物M-1が最大36.5%TRR認められたほか、代謝物M-2/M-18が最大14.0%TRR認められたという結果でございました。

25ページの4行目下に【事務局より】でお伺いをしていた事項がございまして。

まず1点目が、1.0 mg/kg体重/日投与群の飼料中濃度において、ドシエでは「飼料中濃度27.3 mg/kgに相当」と記載されていたのですが、報告書に基づき、25 mg/kg〇〇乾燥飼料相当と記載する案といたしまして、先生方より御同意、御了解の旨、コメントを頂戴しております。

また、②といたしまして、腎臓中の代謝物の%TRRの値について、報告書中に記載がございませんでしたが、ドシエにおいて申請者が算出した値が記載されていたことから、ドシエに基づき記載する案といたしまして、先生方から御同意、御了解の旨、御意見を頂戴しております。

最後、25ページの6行目から次のページの3行目にかけて、ヤギにおける主要代謝経路の記載をしております。ヤギにおけるメタミトロンの主要代謝経路は、①として脱アミ

ノ化による代謝物M-1の生成、②として代謝物M-1のフェニル環の水酸化による代謝物M-2及びM-18の生成とM-18のグルクロン酸抱合による代謝物M-19の生成、③として代謝物M-1のフェニル環の水酸化及びグルタチオン抱合に続く代謝物M-25の生成と考えられたとしてございます。

御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

4の植物、家畜等における代謝及び残留試験ですけれども、記載整備として幾つかあります。○○から修文いただきまして、ありがとうございます。

家畜代謝試験の25ページの4行目からのボックスです。事務局から2つの伺いがありますけれども、こちらに関しても3名の先生から特に問題がないという意見ですので、よろしいかと思えます。

○○もよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

問題ありません。

○ ○○

ありがとうございます。

ここからが特に大きな問題ですけれども、次に行きますか。長いですが、やれるところまで行きましょうか。

では、お願いします。

○ ○○

26ページを御覧ください。

5行目から動物体内動態試験でございます。

まず(1)ラット①の試験について御説明いたします。本試験につきまして、お戻りいただきまして5行目下の【事務局より】を御覧ください。OECDテストガイドラインとの相違点がございまして、ドシエにおいて考察がされております。相違点といたしまして、胆汁試験が雄の低用量のみで実施されていることであるが、雌雄差、用量による差が認められないことから、その相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはないかと考察がされておまして、取扱いについて御検討をお願いしておりました。

○○より了解しましたと御意見を頂戴しております。○○より評価に使用可能だと思いますと御意見を頂戴しております。御確認をお願いできればと存じます。

そうしましたら、26ページの7行目、まず吸収の血中濃度推移でございます。血漿中の薬物動態学的パラメータは表23にまとめておりますとおりでございます。

ページをおめぐりいただきまして、2行目から吸収率でございます。胆汁中排泄試験により得られた低用量単回投与24時間後の胆汁、尿及び消化管を除く動物体中の放射能の

合計から、雄の吸収率は、「少なくとも」というのは不要な記載でございましたので事務局で削除させていただきまして、91.0%から105%と算出されたとする案としてございます。

続いて、8行目の②の分布につきまして、主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は表24におまとめしているとおりでございます。肝臓及び腎臓に高く認められたという結果となっております。

28ページの1行目から③の代謝でございます。尿、糞及び胆汁中における代謝物は表25に結果をまとめておりまして、表25の一番下のところです。200 mg/kg体重投与群の雌の尿で認められた代謝物について、M-22の記載が漏れておりまして、〇〇より追記をいただいております。御確認をお願いいたします。

ページをおめくりいただきまして、29ページの5行目から④の排泄の試験でございます。結果は表26に記載のとおりでございまして、メタミトロンの排泄は速やかであり、投与後48時間で94.8% TAR～107% TARが尿及び糞中に排泄されたという結果としてございます。

29ページの17行目から胆汁中排泄でございますけれども、胆汁中排泄率は56.4% TAR～63.9% TARであり、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられたとする記載案としてございます。

30ページの5行目から(2)ラット②の試験でございます。こちらの試験につきましてもOECDテストガイドラインとの相違点がございまして、ドシエにおいて考察がされております。本試験の試験方法は、OECD417の検討項目である組織分布の要求を部分的に満たしているものであり、項目番号5.1/01試験ということで、今御紹介したラット①の試験でございますけれども、こちらの試験を補完していると考察がされておりました、〇〇よりこの記載でよろしいかと思っております。〇〇より評価に使用可能だと思っておりますと御意見を頂戴してございます。

本試験でいただいた御意見を御紹介させていただきます。ページをおめくりいただきまして、8行目からの③の排泄の試験になるのですけれども、表29の投与後0.5時間の尿の値について、事務局が2.71としていた部分、2.72でしょうか。四捨五入の関係かもしれませんが、御確認くださいと御指摘をいただきまして、確認したところ誤記でございましたので、御指摘のとおり修正をさせていただきます。

32ページの4行目から(3)ラット③でございます。こちらにもOECDテストガイドラインとの相違点がございまして、試験方法がOECD417の検査項目である反復投与試験の要求を部分的に満たしているものであり、ラット①の試験を補完しているものであるという考察がされておりました、〇〇よりこの記載でよろしいかと思っております。〇〇より評価に使用可能だと思っておりますといただいているところでございます。本試験については修正等の御意見は特段頂戴していないところでございます。

続いて、33ページの11行目から(4)ラット④の試験でございます。こちらにも同様に

OECDテストガイドラインとの相違点がございます。こちらについては試験方法がOECD417の投与方法で定められている単回静脈投与による要求を部分的に満たしているものであるということで、ラットの①の試験を補完するものであると考察がされております。〇〇よりこの記載でよろしいかと思えます。〇〇より評価に使用可能だと思えますと御意見を頂戴しているところでございます。評価書案の記載について修正等の御意見は特段頂戴しておりません。

ページを御移動いただきまして、35ページをお願いいたします。

2行目からの(5)ラット⑤の試験でございます。本試験でございますが、その上の【事務局より】に記載しておりますとおり、暫定基準の見直しの評価要請の際に提出された抄録には記載があるものの、再評価の要請の際に提出されたドシエには記載がなく、報告書も提出されていないため、今回抄録に基づいて記載案を作成いたしました。

吸収率の部分、先ほどのラット①の試験と同様に、16行目のところ、「少なくとも」の記載を削除させていただき、雄の吸収率は98%~98.8%と算出されたと修文をさせていただきます。

また、分布の結果について御指摘を頂戴しておりますので、御紹介させていただきます。36ページの15行目からの表33でございます。

まず、一番下のトリアジン標識体メタミトロン処理区5 mg/kg体重の雄、投与後48時間のカラムになりますけれども、〇〇より、消化管を除く動物体の部分を削除いただいておりますのと、血清の記載位置を修正いただいております。また、投与後48時間としていた表のタイトルの部分になるのですけれども、投与後24時間と御指摘を頂戴いたしました。この部分について、御指摘を踏まえて確認いたしましたところ、フェニル標識体メタミトロン投与群は投与後48時間の値であったのですけれども、トリアジノン標識体の投与群は投与後24時間の値でございましたので、その旨を脚注として追記する修正をさせていただきますので、このような対応でよろしいか御確認をお願いできればと存じます。

ページをおめぐりいただきまして、37ページの16行目から23行目にかけてラットにおけるメタミトロンの主要代謝経路について記載してございます。

申し訳ございません。この部分も一部誤記がございまして、20行目のところ、グルタチオン抱合による代謝物26としていた部分はM-26と記載を修正させていただけたらと考えております。

それ以降、37ページの④の排泄についても御修正をいただいておりますので、御紹介させていただきます。該当部分は38ページの2行目の部分、試験の条件の記載に〇〇より「SDラット(一群雄5匹)に」という部分を追記いただいております。ありがとうございます。

また、38ページの24行目、胆汁中排泄の項目になりますけれども、糞中の%TARの値を事務局が0.93%TARのみの記載としていた部分を0.93%TAR~1.3%TARという形で追

記いただいております。ありがとうございます。

39ページを御覧ください。

5行目から(6)ラット⑥の試験でございます。こちらにつきましては、先ほど公表文献リストのところで御検討いただいたものでございまして、EPA①及びHealth Canadaの海外評価書において記載されている試験で、公表文献として提出されているものでございます。先ほど評価書に使用する可能性のある文献と御審議をいただきましたので、このまま記載することとさせていただけたらと存じます。

記載内容について、〇〇により御指摘をいただいております。該当部分は13行目の「排泄クリアランスは」という部分になるのですが、〇〇より、これより前のラットの動物体内動態試験と比較するためにもAUCを記載したらよいと思ったのですが、論文のAUCの単位がおかしいので、記載しなかったのでしょうか。論文中には「mg/(L・h)」と書かれていますが、本来のAUCの単位と異なるということで御指摘を頂戴しております。

その下に【事務局より】として確認結果を記載させていただいております。AUCについては、御指摘のとおり単位が不明であったことと、EPAとHealth Canadaの海外評価書においても記載がございませんでしたことから、評価書には記載しない案といたしました。こちらの対応でよろしいか御検討をお願いできればと存じます。

40ページの4行目、分布のラットの匹数について、〇〇より御修正をいただいております。ありがとうございます。

最後が19行目からの(7)ラット(全身オートラジオグラフィ)でございます。こちらはOECDテストガイドラインとの相違点について考察がされておきまして、試験方法がOECD417の検査項目である組織分布の要求を部分的に満たしているものであるということで、〇〇よりこの記載でよろしいかと思っております。〇〇より評価に使用可能だと思いますと御意見を頂戴しております。

動物体内動態試験について御説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

26ページからの動物体内動態試験ですけれども、OECDのテストガイドラインとの相違やドシエの考察に関しては、〇〇、〇〇より全般的には特に問題ないということです。

〇〇からは表中の数値や本文中の語句について幾つか修正をいただきまして、ありがとうございます。

確認しなくてはいけないのは36ページですね。表33ですけれども、19行目から〇〇が投与後24時間ではないかということに関して、事務局のほうからこういった意見と脚注をつけるということでどうでしょうかということですが、〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

これで結構です。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございました。

あとは、確認するのは39ページです。これは先ほどの文献のところでは少し議論しましたけれども、こちら先ほどの公表文献リストで採用する可能性があるとして残しましたので、〇〇、〇〇からも評価に採用するということではいいのではないかとということです、こちらにも特に問題ないと思います。よろしいですね。

あと、最後の39ページ15行目のボックスですけれども、こちら〇〇からAUCを記載したかと思っておりますがといった御意見に関して、事務局からのこういった回答がありますけれども、こちらについては、〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

これで結構です。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございました。

ほかにはここまでは特に大きな問題はないですね。

どうぞ。

○ 〇〇

〇〇ですけれども、1点いいですか。

39ページの(6)①aの13行目ですか。排泄クリアランスという表現がありますけれども、これが今、どうやって求めたか分からないのですけれども、これは血中濃度と投与量からだけ求めたとすると、AUCという表現がありますので、全身クリアランスにしたほうがいいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 〇〇

排泄クリアランスではなくて、全身クリアランスにしたほうがよろしいということですね。

○ 〇〇

これはどうやって、AUCと投与から求めたと思いますが、〇〇。

○ 〇〇

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

今、データをしっかり見られていないので、すぐに答えることができません。

○ ○○

もし尿中排泄とか胆汁とか糞中で求めたのならばこれでいいのですけれども、恐らくこれは血中濃度で出しているのです、全身クリアランスで出したほうがいいと思うのですが、確認いただければと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

事務局のほう、何か。

○ ○○

確認いたしまして修正させていただき、次回、先生方に御確認をお願いできればと考えております。

○ ○○

分かりました。では、次回確認したいと思います。

ほかはよろしいですか。

では、審議はこれで終わりたいと思いますけれども、事務局、連絡事項をお願いします。

○ ○○

そうしましたら、メタミトロンにつきましては、本日の審議を踏まえまして評価書案を修正の上、次回以降御審議いただくように準備を進めたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ ○○

では、次回の開催日程についてお願いします。

○ ○○

そうしましたら、次回の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、今回は来年となりまして、2月2日月曜日、午後の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。

ないようでしたら、以上をもちまして第43回農薬第五専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上