

# 食品安全委員会農薬第五専門調査会

## 第27回会合議事録

1. 日時 令和6年3月18日（月） 14:00～17:03

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（ジンプロピリダズ）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）

本間座長、美谷島座長代理、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、與語専門委員

（専門参考人）

代田専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、原田係長、山守係長、藤原専門職、川井技術参与、柳澤技術参与

5. 配布資料

- 資料1 ジンプロピリダズ農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料3 エスプロカルブ農薬評価書（案）（非公表）
- 机上配布資料 ジンプロピリダズ参考資料（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27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、登庁または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10名、専門参考人1名に御出席いただく予定となっております。〇〇におかれましては、少し遅れて御出席されると伺っております。食品安全委員会からは2名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬ジンプロピリダズの食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密または企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

お手元に議事次第、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてジンプロピリダズ農薬評価書（案）、資料2として論点整理ペーパー、資料3としてエスプロカルブ農薬評価書（案）、机上配布資料としてジンプロピリダズの参考資料が4点ございます。1つ目が動物用医薬品の評価書の記載例というものでございます。2つ目がアセフェートの記載例というものでございます。3つ目が土壌中動態試験などの評価書の記載案になってございます。4つ目が精細管変性に係るデータを取りまとめたものになってございます。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、よろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

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行ってください。

〇 〇〇

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。よろしいですね。

それでは、農薬（ジンプロピリダズ）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。

ジンプロピリダズは殺虫剤で、今回、ばれいしょ、ブロッコリー等への新規登録申請がされております。

資料1、評価書案を御覧ください。

3ページに審議の経緯を記載しております。

2023年11月28日、食品安全委員会で要請事項説明がございまして、本日、第27回農薬第五専門調査会で御審議いただくものとなっております。

5ページをお願いいたします。評価対象農薬の概要を記載しております。

構造式は記載のとおりでして、○○より、ジメチルプロピルのメチル側が波線で、それがR体・S体の違いとなっております。ドシエには直線になっておりますので、このままでよいかもしれませんとコメントいただいております。

また、6ページ4行目から開発の経緯を記載しております。一部、○○から修文いただいております。ジンプロピリダズは、ドイツBASF社により開発されたピリダジンピラゾールカルボキシアミド骨格を有する殺虫剤であり、昆虫類の感覚器である弦音器官の機能をかく乱することにより、昆虫の運動統制を失わせ、摂食行動などを阻害し、飢餓などにより死に至らせると考えられております。既存の弦音器官に作用する殺虫剤とは異なる作用点を持つことが示唆されており、新規作用機構を有すると考えられております。海外ではオーストラリアで農薬登録されております。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請がなされたものとなります。

続きまして、7ページから安全性に係る試験の概要を記載しております。

まず、土壤中動態試験ですが、○○、○○から追加のコメントをいただいております、そちらを机上配布資料3にまとめております。

机上配布資料3をお願いいたします。

好氣的土壤中動態試験をまず記載しております。結果は表1のとおりでして、主な分解物はM4、M9、M12、M16、M18となっております。15行目から19行目にかけて、土壤中における主な分解経路を記載しております、○○より、波線部の6は3ではないかといったコメントをいただいております、【事務局より】でございますが、ジンプロピリダズのIUPAC名及び分解物M4の化学名との整合性を考慮すると「ピリダジン環6位」となります。御検討くださいとしておりまして、○○より、数える順番の問題なので、いず

れでも問題ないと思いますとコメントいただいております。

また、〇〇より、二重下線部はイソペンチル基ではといったコメントもいただいております。【事務局より】でございますが、改めて確認したところ、「プロピル基2位」となります。御検討くださいとしておりまして、〇〇より同上ですとコメントいただいております。

続きまして、土壌吸脱着試験を記載してございまして、結果は表2のとおりとなっております。

その次に水中動態試験のまず加水分解試験を記載してございます。結果は表3のとおりとなっております。〇〇より、表3中の波線部、異なる未同定物質が生成されたことから、ピラゾール環標識とは異なる表記のほうがよいと思いますとコメントいただいております。こちら、御指摘を踏まえ、修正しました。御検討くださいとしております。

続きまして、水中光分解試験を記載してございます。結果は表4のとおりでして、主な分解物はM43となっております。

続きまして、土壌残留試験を記載してございまして、結果は表5のとおりです。

次のページから、植物、家畜等における代謝及び残留試験の植物代謝試験のまずはトマトを記載してございます。4行目の二重下線部につきまして、〇〇より修文いただいております。あと、10行目につきましても、〇〇のコメントに基づき、事務局で修文してございます。主要な代謝物はM9となっております。

21行目下のボックスでございますが、4行目の本文の部分、〇〇より、破線部、ドシエでは播種となっております。〇〇より、トマトは定植が一般的ですが、ドシエを見る限りこの試験では播種ですとコメントいただいております。こちら、報告書を事務局にて確認しまして、定植とする案としてございました。扱いについて御検討くださいとしてございました。〇〇より、事務局にて確認いただいたので、これで問題ありません。〇〇からも、事務局が確認されているのであれば大丈夫ですと追加でコメントいただいております。

また、表6の波線部につきまして、〇〇より、果実の抽出画分データの根拠を教えてください。報告書のTableでしょうかとコメントをいただいております。事務局より、ドシエの該当部分をお示ししまして、御確認くださいとしてございまして、〇〇より、ドシエに記載がある値であればよいと思いますと追加のコメントをいただいております。

また、表6の破線部、〇〇より数値の確認のコメントがありまして、こちらにつきましてもドシエへの該当部分をお示しして、御確認くださいとしてございまして、同上ですと〇〇よりコメントいただいております。

続きまして、レタスー1を記載してございます。

こちらにつきましても、3行目の二重下線部、〇〇コメントに基づき修文してございます。主要な代謝物はM15となっております。

表7につきまして、2点ほど〇〇に修正をいただいております。

また、6ページ8行目下からのボックスでございますが、二重下線部、5ページの3行

目から4行目にかけて、〇〇より、ドシエの表現が分かりにくいのですが、播種後に定植していただきました。事務局より、御指摘を踏まえ、また、トマト及びレタス-2と記載をそろえて「定植」とする修文を行いました。御検討くださいとしております。

続きまして、レタス-2を記載しております。

11行目、今までと同様の修正をしておりまして、主要な対象物はM7といった結果となっております。

続きまして、大豆の結果を記載しております。

こちら12行目、同じ修正をしております。主な代謝物はM7、M44といった結果となっております。

9ページの4行目から下のボックスでございますが、〇〇より、表9の波線部、こちらの算出方法が分かりませんでしたとコメントをいただいております。事務局より、ドシエの該当部分をお示しして、御確認くださいとしておりました。〇〇より追加で、ドシエに具体的な記載があれば大丈夫と判断しますとコメントいただいております。

また、9ページ6行目から11行目にかけて、植物における主要代謝経路を記載しております。こちらは先ほどと同様となりますが、二重下線部、ブチル基はイソペンチル基では〇〇よりコメントをいただいております。事務局にて改めて確認し、「プロピル基2位」となります。御検討くださいとしておりまして、〇〇より、了解しました。化合物名の命名法まで遡っておりませんので、IUPAC名との整合性まで考慮しているとのことです。問題ないと思っておりますと追加でコメントいただいております。

続きまして、作物残留試験について記載しております。

一部、〇〇に修文いただいております。

大豆、野菜、果実等を用いて、ジンプロピリダズ並びに代謝物M7、M9、M15、M53及びM54を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。なお、代謝物M53はジンプロピリダズ、代謝物M15等から、代謝物M54は代謝物M9から、分析過程及び保存期間中に生成すると考えられております。結果は別紙3に示しております。

10ページの7行目下の【事務局より】でございますが、M53について、ジンプロピリダズと合算して表記する案としました。同様に、M54についてM9と合算する案としました。取扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇より、事務局案に賛成します。〇〇より、M53とM54は分析操作におけるアーティファクトと考えられているので、別紙3で事務局が作成したようにその値をそれぞれの基になる化合物であるジンプロピリダズやM9に合算した値を示すだけでよいと思っております。なお、それぞれの合算値はジンプロピリダズやM9の残留値と捉えることが分かるように記載に工夫をすることが望ましいと考えますとコメントいただいております。

事務局より、現在の記載は「ジンプロピリダズ（代謝物M53を含む。）」及び「M9（M54を含む。）」としていますが、よりよい記載案がございましたらお願いできますと

幸いですとしておりまして、〇〇より、事務局案に同意いたします。〇〇より、現時点では具体的な表現は思いつかない旨、追加でコメントいただいております。

続きまして、家畜代謝試験のまずヤギを記載しております。

4行目から9行目にかけて、〇〇、〇〇に修文いただいております。

10%TRRを超える代謝物として、M7、M9、M12、M23、M24及びM35が認められております。

26行目下のボックスでございますが、〇〇より、下線部、[pyd-<sup>14</sup>C]ジンプロピリダズと[prz-<sup>14</sup>C]ジンプロピリダズが異なる試験であることが分かりやすいように修文してみました。「、」を追記するだけでもよいですが、その際は24行目を「8日間、いずれもカプセル経口投与して」とするとよいですといただいております、修文いただいたとおりの修文を本文中にしております。

また、〇〇より、二重下線部、これは、毒性に関してエナンチオマーで差があるというデータがあるのでしょうか。特に、存在比についての考察があるわけではないので、記載する意義がよく分かりませんでした。もし従前どおりで記載されているのであれば、このままで結構ですと、エナンチオマーの存在比の記載についてコメントいただいております。

事務局より、毒性に関してエナンチオマーで差があるというデータは特段ありませんでした。毒性の差を示すデータがない場合でも、異性体比に関する情報があれば評価書に記載している例はありましたとしております。

また、表10の波線部につきまして、〇〇より、4.9%TARではないでしょうかとコメントいただいております、事務局にて確認しまして、元の記載の値は6.1%TARで、そのままだはないかと思われましたので御検討くださいとしております。〇〇より、了解しましたと追加でコメントいただいております。

14ページから、ニワトリの結果を記載しております。

10%TRRを超える代謝物として、M24、M7が認められております。

15行目の下線部につきまして、〇〇より、これも定常状態の値でしょうかとコメントいただいております。

事務局より、データの記載場所を示しまして、御確認くださいとしておりまして、〇〇より、了解しましたと追加でコメントいただいております。

16ページの7行目から13行目にかけて、畜産動物における主要代謝経路を記載しております。こちら先ほどと同様の〇〇からのコメントがございまして、ブチル基はイソペンチル基ではといったところ、事務局にて、プロピル基2位となります。御検討くださいとしておりまして、〇〇より、先ほどの返事と同様ですと追加でコメントいただいております。

動物体内動態試験の前までは以上となります。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

ほとんど記載整備で、特に議論する部分はないかと思えますけれども、確認していきます。

まず、6 ページ目の開発の経緯に関しては、〇〇から修文いただきました。

机上配布資料 3 に移りまして、最初の 1 ページのボックスの中ですけれども、こちらも〇〇の質問に関して、事務局の回答に関して、〇〇のほうから特に問題ないということで、先生、いらっしゃいますか。

〇 〇〇

〇〇です。

化合物の読み方はいろいろな読み方があり、私は資料を何も確認しない発言だったので、事務局のほうで確認されたということですので、問題ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

プロピル基 2 位とブチル基 3 位というのは一緒ということですか。

〇 〇〇

化合物の命名法のルールがあって、そのルールをちゃんとみていっても読む方向で変わったりするので、今は何とも言えなません。事務局のほうで IUPAC 名と整合性をみてくださったということですので、よろしいかなと判断しました。

以上です。

〇 〇〇

2 の水中動態試験の加水分解試験ですけれども、こちらの表 3 については〇〇のほうから指摘があって、修文いたしました。〇〇、こちらもこれでよろしいですね。

〇 〇〇

〇〇です。

この修文で結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ページを開いていただいて、今度は 4 の植物、家畜等における代謝及び残留試験の植物代謝試験のトマト、表 6 に関しては、ここの部分は定植という言葉にすること、〇〇、〇〇、これでよろしいですね。

〇〇からあった表 6 の数字に関しては、ドシエからするとこのままでということですが、これもよろしいですね。

〇 〇〇

〇〇です。

この数値に関しては結構です。

それと、先ほど私と〇〇が播種ですと言っていたのは、ドシエの段階で見て、その後、報告書まで遡ると、plantedというのは非常に微妙な表現があり、播種と定植と両方読めそうな場合もあるのでちょっと気になっていたのですけれども、事務局のほうでしっかり確認されたようなので、こちらで合っているのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

こちらは定植ということにしたいと思います。

次にレタスー1も定植ということによろしいですね。

○ ○○

〇〇です。

レタスとかそれぞれに関しては、ドシエと報告書のほう両方とも確認して合っていたので、それはいいと思います。

以上です。

○ ○○

英語はどちらもplantedということなのですね。

○ ○○

それぞれ違っていた記憶があります。なので、そこまで遡らなければいけないのですけれども、違っていた書き方をしていたか、それとも片方のほうは播種と定植の両方の記述があったりとか、色々なケースがあったような気がしていました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

レタスー2に関しても〇〇のほうから修文いただきました。ありがとうございます。

大豆のほうも修文いただきました。これは大豆ですから播種ということによろしいですね。

○ ○○

〇〇です。

大豆ですから播種で結構です。

○ ○○

あとはページを開いていただいて8ページ、数字に関して〇〇のほうから修正がありました。これもよろしいですね。

9ページ、こちらも算出方法が分からないということで〇〇のほうから質問がありましたけれども、事務局のほうの回答ということによろしいですね。

○ ○○

〇〇です。

〇〇とも後で話したのですが、すごく事務局が苦勞されたかなと思って、なかなか分か

りづらい計算になっているのですが、それをしっかりと把握されているのだと思います。  
以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

その後のイソペンチル基の問題も先ほどと一緒にということで、ページを開いていただいて、机上配布資料10ページ目に相当するのかな、事務局のボックスにありました。こちらのほうに関しては、事務局からの問いに関して、○○、○○のほうから基本的にオーケーということですが、○○のほうからは、記載に工夫することが望ましいということですが、○○としてはまだ今のところ具体的な表現を思いつかないということですが、何か○○のほうでコメントをお願いできますか。

○ ○○

○○です。

色々と事務局とやり取りしていたので、私自身がうまく表現できなかったのかもしれませんが、○○のほうが同意したと言っている「ジンプロピリダズ（代謝物M53を含む。）」だとか「M9（M54を含む。）」みたいな表現がありますね。これで大丈夫かと思しますので、この事務局の修正案で進めていただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

次に、(3)家畜代謝試験のヤギですけれども、○○、○○から修文いただきました。ありがとうございます。こちらも特に問題ないと思いますけれども、よろしいですね。ありがとうございます。

ページを開いて12ページ、破線部の4.9% TARのほうも○○が理解したということで、よろしいかと思えます。

次に、②のニワトリ、こちらも特に大きな問題はないですね。○○のほうで了解されたということですので、大きな問題はないと思います。

最後の問題もまたイソペンチル基の問題です。これも大きな問題はないと思います。

これまでのところですが、○○、○○、何かほかにありますでしょうか。よろしいですか。

○ ○○

○○です。

丁寧にみていただいて、私からこれ以上のことはございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は休み、○○も休み、分かりました。ありがとうございます。

それでは、動物体内動態試験のほうに移ってください。

○ ○○

それでは、資料1に戻っていただきますよう、お願いいたします。

22ページから動物体内動態試験のラットを記載しております。

まず、吸収につきまして、5行目から血中濃度推移（単回投与）の結果を記載しております。投与1～2時間後にC<sub>max</sub>に達したといった結果となっております。

表15につきまして、1点ほど○○より、二重下線部、1,160は1,161ではないでしょうかとコメントいただいております。評価書内では有効数字3桁で記載するルールとなっておりますので丸めましたとしております。

続きまして、血中濃度推移（反復投与）について記載しております。

こちらにつきましては、投与1時間後にC<sub>max</sub>に達したといった結果となっております。

24ページ4行目から、吸収率について記載をしております。

投与72時間の吸収率は83.3%～91.4%と算出されたといった結果となっております。

続きまして、10行目から分布について記載をしております。

臓器及び組織における残留放射能濃度は、表18に示しております。この表18につきまして、○○より何点か修正をいただいております。

27ページ7行目から、代謝について記載をしております。

主要代謝物として、尿中ではM9及びM24が、糞中ではM21が、胆汁中では雌でM21が認められたといった結果となっております。

また、27ページ17行目から28ページ1行目にかけて、○○、○○よりコメントをいただいております。14行目下のボックス、○○より、M24は糞中と胆汁中ではほぼ雌雄差が認められません。この記載だと、「又は」なので間違っていないのですが、M24も糞、胆汁中で性差が認められたかのように受け止められる可能性があります。おそらく主要代謝物に関して、生成量に雌雄差があることを記述することが目的だと思いますので、尿中のM24、糞及び胆汁中のM21の生成量に雌雄差が認められたといった表現のほうが理解しやすいと思います。また、○○より、二重下線部、性差のほうがいいのではといったコメントをいただいております。御指摘を踏まえ修正しております。

また、本文中の4行目につきましても、○○より、波線部につきましてコメントいただいております。コメントのとおり修正しております。

表19につきまして、○○のコメントに基づき何点か修正をしております。

35ページ4行目から排泄のまずは尿及び呼気中排泄を記載しております。

投与放射能は速やかに主に尿中に排泄されたといった結果となっております。

また、19行目から胆汁中排泄について記載をしております。

投与後72時間の胆汁、尿及び糞中排泄率を表22に記載しております。

急性毒性試験の前までは以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

22ページの動物体内動態試験からですけれども、こちらも特に記載整備で大きな問題はないと思いますが、幾つか〇〇、そして〇〇から御指摘いただいて、修文しております。28ページ、〇〇、〇〇からの指摘で事務局のほうで修文しました。本日、〇〇は欠席ですけれども、〇〇、この修文案でよろしいでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

これで結構かと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

あとは細かな記載の修正だけだと思いますので、特に問題ないと思います。

〇〇、ほかに何か気づいた点とかございますでしょうか。

○ 〇〇

特にございません。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、急性毒性試験のほうに移ってください。

○ 〇〇

36ページ9行目から急性毒性試験としまして、急性毒性試験（経口投与）について記載をしております。

LD<sub>50</sub>は300～500 mg/kg体重といった結果となっております。

続きまして、亜急性毒性試験のまずは28日間亜急性毒性試験（ラット）を記載しております。

38ページの2行目下の【事務局より】でございますが、本試験は90日間亜急性毒性試験（ラット）の予備試験であり、病理組織学的検査が実施された臓器は、病変部及び肝臓並びに最高用量の副腎、腎臓、脾臓、膀胱、精巣及び卵巣に限られていることから、参考資料として評価書に記載する案としましたとしております。

また、4,500 ppm投与群雄で認められた精細管変性及び3,000 ppm投与群雌で認められた卵巣間質腺空胞化につきまして、毒性所見としました。御検討くださいとしております。こちらの2点、先生方から御同意の旨、コメントいただいております。

続きまして、38ページ4行目から90日間亜急性毒性試験（ラット）について記載をしております。

認められた毒性所見は表26に示しております。無毒性量は雄で250 ppm、雌で1,000 ppmとしております。こちら、ドシエの該当ページはD5の65～80ページとしておりまして、〇〇から66～81ページでしょうかと御質問いただいておりますが、改めて確認しますと、やはり65～80ページでございました。

39ページ20行目下の【事務局より】でございますが、OECD408との相違点及びドシエでの考察を記載しております。

OECD 408 (2018)との相違点は、試験終了時にLDL、HDL及び甲状腺ホルモンを測定していないなどといった内容でございます。本試験の取扱いについて御検討くださいとしておりまして、なお、甲状腺ホルモン、精嚢及び下垂体の重量の測定並びに雄の乳腺の病理組織学的検査は2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）〔8.（1）〕で測定しており、精子パラメータの解析は2世代繁殖試験（ラット）〔10.（1）〕で実施されておりますとしておりました。

〇〇より、幾つかの検査項目がなされていない件に対しての理由・回答は妥当で、評価資料として容認できると思っておりますが、当日審議でお願いしますとコメントいただいております。

〇〇より、測定や検査が未実施の状況で、これらの考察を行い、結果の妥当性が損なわれないとするのは、難しいと考えます。

〇〇より、測定していないデータを基に関連する影響が認められないことから、データの妥当性が損なわれていることはないというのは言い過ぎだと思います。2年間の慢性毒性/発がん性併合試験で影響が認められていないということから、大きな影響はないと考えられますが、若齢から投与開始後90日間試験で影響があったとしても、2年後にはキャッチアップしていて影響がみられないという可能性もあります。

〇〇より、未実施の検査が諸所見により担保されているか判断が難しい。2018年のOECD TG408改訂後に実施された試験にもかかわらず、必須とされる甲状腺ホルモン測定をなぜ実施しなかったのか申請者の見解を求めたい。また、【事務局より】の最後の部分の下線部につきまして、検査時の週齢が重要であり、参考データになるかは微妙。

〇〇より、本試験について受入可能と考えますとコメントいただいております。

【事務局より】でございますが、本試験は2016年3月8日に開始されたといった旨、追加でコメントしております。こちら、レポートアップは2020年なのですけれども、試験開始は2016年といった点を追加で記載しております。

また、これら以外にも【事務局より】としまして4点ほど伺っております。

1点目、平均検体摂取量について、餌こぼしのため追加の値が示されており、無毒性量についてはこちらの摂取量を記載する案としましてとしておりまして、先生方から同意のコメントをいただいております。

2点目としまして、4,000 ppm以上投与群の雌で認められた肝比重量増加について、毒性所見としました。一方、雄について、1,000 ppm以上投与群の雄における肝比重量増加については適応性変化としました。扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇より、御同意の旨のコメントをいただいておりますが、〇〇より、肝臓重量低下自体が影響だと思っておりますといったコメントをいただいております。

3点目としまして、9,000 ppm投与群の雄でレチクロの有意な増加が認められたこと

について毒性所見としませんでした。御検討くださいとしておりまして、こちらは先生方から同意のコメントをいただいております。

4点目としまして、9,000 ppm投与群の体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとするか御検討くださいとしておりまして、先生方からARfDのエンドポイントになると思いますといった旨のコメントをいただいております。

また、表26の雄の1,000 ppm以上の部分を御覧いただきたいのですが、精巣精細管変性を毒性所見と記載しております。こちらADIの総合評価に関わる部分となります。この精巣精細管変性につきまして、ほかの試験についても御確認いただきたく、机上配布資料4に、精巣精細管変性、精巣上体限局性篩状変性及び精巣上体の重量について、ラットの各試験の結果をまとめました。こちらを御確認いただき、ADIの総合評価が可能かを御審議いただければと思います。

続きまして、42ページから90日間亜急性毒性試験（マウス）について記載をしております。

認められた毒性所見は表29に示しております。無毒性量が雄で300 ppm未満、雌で300 ppmとしております。ドシエの該当ページにつきまして、〇〇より82～94ページでしようかと御質問いただいておりますが、改めて確認しまして81～93ページでございました。

43ページ3行目下の【事務局より】でございますが、OECD408との相違点及びドシエでの考察を記載しております。本試験の取扱いについて御検討くださいとしておりまして、〇〇より、90日間亜急性毒性試験（ラット）同様に、幾つかの検査項目がなされていない件に対しての理由・回答は妥当で、評価資料として容認できると思っておりますが、当日審議をお願いします。

〇〇より、90日間亜急性毒性試験（ラット）と同様で測定や検査が未実施の状況で、これらの考察を行い、結果の妥当性が損なわれないと判断するのは、難しいと考えます。

〇〇より、測定していない項目をほかのデータから推測することも必要なことではあります。妥当性が損なわれていないということは言い過ぎだと思います。

〇〇より、OECD TG408改訂前の試験であり、やむを得ない面もあるが、担保できているか判断が難しい。

〇〇より、評価可能と考えますとコメントいただいております。

また、これ以外に事務局から4点ほど伺っております。

まず、1点目、5,000 ppm投与群の雌でPLTの減少、雌雄でMCH、雄でMCVの増加がみられたことについて、毒性所見としませんでしたとしておりました。こちら先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

2点目、300 ppm以上投与群の雄で副腎の絶対及び比重量の有意な増加がみられ、毒性所見としたことにつきまして、〇〇より、絶対重量に用量相関性はないがいずれの投与量でも有意な増加、比重量には用量相関性の有意な増加がある。いずれの投与量でも対

照群に比し160%以上の増加であることより、毒性所見と考えられます。

〇〇より、用量相関は認められませんが、300 ppmで十分に増加しているためと考えられるので、毒性所見とすることで同意します。

〇〇より、用量相関は認められませんが、対照群が3.2 mgに対して投与群は5 mgを超えるので、毒性所見としてよいと考えます。

〇〇より、病理組織学的変化もなく毒性としないでよいと考えますといったコメントをいただいております。

3点目としまして、雄の胸腺の変化につきまして、毒性所見としませんでした。このことに関して、各先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

4点目、5,000 ppm投与群の体重増加抑制につきまして、ARfDのエンドポイントとするか御検討くださいとしておりまして、〇〇、〇〇、〇〇より、ARfDのエンドポイントになると思いますといただいております。〇〇より、7日目までの体重推移と体重値ということで、その間の増加量自体は減少していますが、体重値の差はそれほど明らかではないことから、ARfDのエンドポイントとはしないでよいと考えますとコメントいただいております。

45ページ2行目から28日間亜急性毒性試験（イヌ）について記載をしております。

46ページ4行目下の【事務局より】でございますが、本試験は90日間亜急性毒性試験（イヌ）の予備試験ですが、OECD407及びOECD409に準拠したGLP試験であることから、評価資料として記載しました。扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇より、評価資料として記載していいと思いますが、前述の7（2）ラット、7（3）マウス試験と同様に当日審議をお願いします。

〇〇、〇〇、〇〇からは、同意の旨のコメントをいただいております。

46ページ6行目から90日間亜急性毒性試験（イヌ）について記載をしております。

認められた毒性所見は表32に示しております。

無毒性量は、雄で30 mg/kg体重/日、雌で本試験の最高用量である90 mg/kg体重/日としております。

47ページ7行目下の【事務局より】でございますが、5点ほど伺っております。

1点目としまして、本試験の用量設定試験の14日間反復経口投与毒性試験につきましては、評価書案に記載しなかったといったこと。

また、2点目としまして、30 mg/kg体重/日以上投与群の雄で認められた白血球分画の好酸球比率の有意な増加及びリンパ球比率の有意な低下について、毒性所見としませんでしたとしております。

1点目、2点目、先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

3点目としまして、90 mg/kg体重/日投与群の雄における微細顆粒状の好酸性細胞質を伴う慢性又は小葉中心性の肝細胞肥大について、適応性変化とし、毒性所見としない案としましたとしておりまして、〇〇より、肝重量の変化も伴っていません。ですが、最高

用量の変化であること、本剤の主たる毒性ターゲットは肝臓であることを加味し、当日審議をお願いします。〇〇より、高用量の知見なので、毒性所見としてもよいと思います。〇〇より、最高用量での所見であり、毒性所見とすべきと思います。〇〇より、高用量群での所見であり、毒性に加えてもよいのでは。〇〇より、適応性変化の範疇と考えられ、毒性所見としないでもよいと考えますとコメントいただいております。

4点目としまして、90 mg/kg体重/日投与群の雌における肝グリコーゲン貯留の減少について毒性所見としなかったことにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇より、同意の旨のコメントをいただいております。

〇〇より、対照群1例、低用量群1例、中用量群2例、高用量群3例なので、用量反応がみられています。体重に影響しなくとも、肝臓のグリコーゲン合成/代謝レベルでの影響も想定されまるとコメントいただいております。

5点目、90 mg/kg体重/日投与群における卵巣重量の有意な増加について毒性所見としなかったことに関しまして、〇〇からは同意しますといただいておりますが、〇〇より、高用量の知見なので毒性所見としてもよいと思います。〇〇より、最高用量の所見であるため、毒性としてもよいと思います。〇〇より、高用量群の所見であり、毒性に加えてもよいのではといただいております。〇〇より、毒性所見としないでもよいと考えますとコメントいただいております。

亜急性毒性試験までについて以上となります。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

今度は結構議論するところがありますね。

36ページからの急性毒性試験は特に問題ないと思います。

37ページ亜急性毒性試験、(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)に関しても、事務局より2点質問が来ていますけれども、全ての先生より同意するというので、こちらも特に大きな問題はないと思います。

38ページ(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)ですけれども、こちらに関してはまず39ページの下からのボックスに関して、こちらの試験の取扱いということで、評価資料として容認できるかどうかということですのでけれども、〇〇、〇〇は基本的には受入可能と考えているようですが、〇〇、〇〇、〇〇に関しては、ちょっと受入れは難しいのではないかという意見だと思っております。

〇〇のほうからまず御意見いただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。遅刻しまして申し訳ございません。

未実施というところで、なかなか難しいところですが、この考察が少し不十分だと考えたので、ここでは難しいと考えると回答いたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

測っていないデータなので、周辺情報からどうかということを考えることは必要だとは思いますが、関連する影響がないといっても、実際、甲状腺ホルモンレベルの影響が関連する情報で分かるのであればガイドラインでは測らなくてもいいはずなので、このところは関連する影響がないから問題ないというのは言い過ぎであると考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は欠席ですね。

受入可能と考えている○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

90日間試験の中で測っていない項目は当然あるわけですが、総合的に判断してということになると、2年間の投与毒性試験のほうでさらにその所見を助長するような、顕在化するような所見がないか関連する変化がないというようなことで、総合的に考えていくしかないのかなと捉えています。あとはターゲットとしているような臓器、書いている臓器に病理組織学的な変化がないということからしても、もし何かあったとしたら、逆に毒性とするのも難しいというところであるので、そうすると結論としては、未実施は未実施ですけれども、この案の妥当性は担保できていると考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

○○と同意見なのですが、参考までに、もし認められなかった場合は参考資料扱いということになるのですか。

○ ○○

事務局のほう、どうですか。

○ ○○

総合的に評価に影響を及ぼす可能性がある場合で、測定しないと評価できないという場合は、もちろん参考資料かもしれないですけども、この剤の評価をどうするか、測定さ

せないと評価が終了できないのかというような点についても御議論をお願いしたいと思います。

○ ○○

この試験は必須だと考えますので、参考資料扱いにしない方がよいと思います。

○ ○○

ほかの先生。○○、何かありますか。

○ ○○

今のお話から、やはり必須の試験である。必要な試験ですね。GLPでやられている試験であってというところからすると、この剤の評価自体は私はできているというスタンスでみていく必要があるのではないかとコメントしました。

以上です。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

この後、御紹介があるかと思いますが、2世代繁殖試験のほうでは精子検査ですとか性周期の観察を行っておりますので、それに関しては、投与期間もほぼ同じぐらいの長さを投与しているものなので、投与量の比較の必要があるかもしれませんが、そちらのほうでは影響がみられていないという結果になっております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

ありがとうございます。精子パラメータに関しては影響がないということですね。ですから、部分的にはそれは評価ができると思います。ただ、甲状腺ホルモンといいますか、**endocrine disruptor**としての話になった場合には、観察時期がやはり重要ではないかなと思います。途中で影響があったとしても、長期間になるとキャッチアップしてしまってその影響はみえないというのは確かにあり得ると思いますので、そこについては、ここでは評価はできないけれども、それ以外の部分は評価できると考えられるとは思いますが。

以上です。

○ ○○

今の意見は、評価可能と考えていいということですか。どちらですか。

○ ○○

甲状腺に関する以外は評価可能だと考えます。

○ ○○

分かりました。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

精子パラメータについてデータがあったということを見落としていたので、今の御指摘でその部分に関しては問題ないと思いました。

〇〇のお話もございましたが、甲状腺ホルモンに関しては測定がされていないということですので、なかなか難しいですけれども、全体的な判断としては評価できるのではないかと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

私も専門ではないですが、甲状腺の問題に関してはどう考えたらいいですか。

〇〇。

〇 〇〇

もちろんホルモンは測っていないということですが、そうすると例えばここでは重量とか病理学的な変化というところで捉えていくしかないと思います。あと、甲状腺の場合、例えばずっと投与して行って、途中で消えてしまうこととか、若い頃は感受性が高いということもあると思うのですが、対負荷量でより高暴露でより長く投与したときの2年間の発がん性試験とかで甲状腺をターゲットとするような所見が出ていないというところからしても、測っていないとはいえ担保はできているのかなと。所見は妥当性を維持できるものと考えます。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇と同意見です。一般状態のほうでも、例えば甲状腺ホルモン上昇による特徴的な一般状態の悪化というものもないので、それもプラスして評価可能と思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

確かに甲状腺に関しては測定していないということがありますがけれども、ほかの先生のほうではそれでも評価は可能ではないかということですが。

この試験、先ほどから言ってるように必須の試験ですので、この試験が認められない、

もしくは参考資料となると評価が進まないという問題もありますので、〇〇、これを認めるということでもよろしいですか。

○ 〇〇

はい。

○ 〇〇

よろしくお願いします。こちらのほうは評価可能ということで進めたいと思います。

40ページ下のほうのボックスです。事務局より、4点について毒性の専門の先生に質問をされていますけれども、ほとんど事務局案どおりで問題ないという回答です。

1点だけ、②の4,000 ppm以上の投与群の雌でみられた肝比重量増加を適応性変化としたということですが、〇〇のほうはこれは適応性変化ではないと考えているということでしょうか。

○ 〇〇

絶対重量が減少しているのですね。比重量は増加しているけれども絶対重量は減少しているということなので、いわゆる適応、薬物が入ってくることによって肝臓の代謝等のところでは適応しているということではないように私は捉えたのです。

○ 〇〇

大きな毒性ではないということでもよろしいということですか。

○ 〇〇

はい。

○ 〇〇

分かりました。そういったことで、特にこれは大きな毒性ではないということで、ほとんど全ての先生がこれについては了解したと考えてよろしいですね。ありがとうございます。

どうぞ。

○ 〇〇

そうしましたら、39ページの5行目から7行目に、肝比重量増加が認められたが適応性変化と考えられたというのは残しておく必要がありますか。特に毒性影響かどうか考える必要もないような所見というようなことでしたら、あえて適応性変化という記載を残す必要もないという御意見かもしれないと思って伺っていたのですが、扱いについて御確認をお願いできればと思います。

○ 〇〇

いかがでしょうか。こちらは削除するということで問題ないですか。よろしいですか。

5行目から7行目に関しては、特に適応性変化ということとも違うということで、削除するというようお願いしたいと思います。ありがとうございます。

あともう一つ厄介な問題があって、先ほど事務局から説明があった机上配布資料4を見ていただきたいと思います。90日間亜急性のときの精巣精細管変性、こちらが1,000

ppmで軽微、3と出ています。こちらをどうするかということですがけれども、私も専門ではないので、まず〇〇、御意見いただけますか。

〇 〇〇

この変化は、グレードとしてはごく軽度、軽微な変化であり、かつ、もうちょっと長く投与した発がん性試験では出てこなくなる所見です。ただし、これが本当に精細管萎縮に関連するような明らかな変化であれば重量は減少してくると思うのですが、より長い投与をしても重量減少を認めていないというところからすると、あまり毒性学的な意義が低い変化ではないのかなと私は考えましたので、変化は変化でしょうけれども、そもそも毒性と取っていいのかなというところに疑問を持っております。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局に確認したいことがあります。このラットの試験のときの週齢は、6週齢ぐらいですか。

〇 〇〇

誰か分かりますか。

〇 〇〇

ドシエの記載によりますと、6～7週齢のラットを試験に用いたという記載がございます。

〇 〇〇

90日間プラスして、概ね性成熟に達している動物であると思うのですが、比較的若齢ということもあって、毒性とは関係のない未熟な精巢のままの個体があったことが考えられます。そういう捉え方をすると、毒性としなくてもいいと思います。また、〇〇の言われたとおり、重量の変化もないのでということになります。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

影響がないという判断することはちょっと難しいとは思いますが、軽微な変化というところで、被験物質の影響とは考えられるとは思いますが、毒性かというところ、そこは毒性と言わなくてもいいかもしれません。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も軽微な変化ということで、特に毒性として取らなくてもいいのではないかと考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

今、皆さんの意見を聞いて、特にこちらは毒性と取らなくてもいいのではないかということですので、表26の1,000 ppm以上の精巣精細管変性、こちらは削除ということでもよろしいでしょうか。

では、そういうことにいたします。ありがとうございます。

次は、42ページの（3）90日間亜急性毒性試験（マウス）です。

43ページ3行目からのボックスで、事務局のほうから、こちらの相違点によって結果の妥当性は損なわれることはないのではないかと、容認できるのではないかとという意見で、これも皆さんさっきと意見が似ていますね。〇〇、〇〇は特に問題ない。

オンラインで入っている方の音声聞こえないので、10分ほど休憩しますか。

今、22分ですから、30分まで休憩しましょう。よろしくお願いします。

（休 憩）

〇 〇〇

それでは、再開します。

42ページ、（3）の90日間亜急性毒性試験（マウス）からです。

43ページ、事務局からのボックスがあります。ドシエの考察について書いてありますけれども、このドシエの考察、結果の妥当性が損なわれることはないと考えするという事務局案ですけれども、これに関して、〇〇と〇〇からは評価は可能だと。〇〇、〇〇、〇〇からは、ちょっと判断するのは難しいのではないかとといった御意見がありました。

そこでまず〇〇のほうから、このドシエの考察について少し意見ををお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

先ほどの御議論のところ、甲状腺については基本的には影響がないという形での判断ということであるとすれば、今回のところでもこの内容で妥当性が損なわれることはないとも考えられるかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

先ほどの議論と同じで、私自身としては、測定していないものに対して妥当と言うのは

難しいとは思いますが、周辺情報ということで、**endocrine disruptor**として言うならば、あるところで影響があつて、時間がたった後ではその影響はキャッチアップしてみえないということはあると思います。ただ、そのときに体重ですとかそのようなものをみて問題がないと思われまますので、評価可能ということでよいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

こちらに関しては先ほどと同様に、不十分ではありますが評価は可能だということに結論づけたいと思います。ありがとうございます。

43ページ下から事務局のほうからのボックスです。こちらに関しては4点、事務局のほうから質問が毒性の先生に投げかけられていますけれども、ほとんどの先生が事務局案どおりでよいということですが、逆に今回は2番目の**300 ppm**以上の副腎での絶対及び比重量の有意な増加を毒性所見としたということ。そして4番の**1,000 ppm**以上の体重増加抑制についてARfDのエンドポイントとするということ、こちらは皆さん了承したのですが、○○は、2番目に関して毒性としなくていい、4番目に関してはエンドポイントとしなくていいという考えですけれども、○○、よろしくをお願いします。

○ ○○

副腎のほうですけれども、重量の変化はあるけれども、結局組織学的な変化で、変性やら壊死やらというところを伴っていないというところ、しかも細胞学的な変化がないというところからすると、あえて毒性としなくていいのかなというのが私の考えでございます。それは副腎のことです。

体重増加抑制に関しましては、確かに厳密に言ってみただけなのですけれども、7日目までのところで体重を測っていて、**0.6 g**、このぐらいでARfDのエンドポイントとしていいのかなというのがちょっとあったものですからということと、期間が7日間というところもあって、一旦考えたほうがいいのではと思ってこのようなコメントをいたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

でも、ほかの先生は違う御意見ですけれども、○○、今の○○の意見、どう思いますでしょうか。

○ ○○

副腎については、病理検査、血液検査の異常を伴っていないということ、確かにそのとおりだなと思います。

ARfDのほうは、ボックスの下の方に表①とありますけれども、0~7日をみたときにマイナス**0.1 g**という確かに微細な変化ではあるのですけれども、次の0~14日では有意差も出てきていますので、毒性としてもいいのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ARfDの根拠としていいということですね。分かりました。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

副腎につきましては、病的な変化がないとはいえ、変化の変化量といえますか、対照群が3 mg程度に対して5 mgを超えると。倍とは言えませんが非常に大きく変わっている、これは影響と考えます。

体重も、○○と同意見でございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私も○○と同意見で、副腎に関しては十分に300 ppmで大きくなっているというのが目に見えて分かるかなというところで、毒性と感じました。

ARfDのエンドポイントに関しては、○○、○○と同意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、いかがでしょうか。事務局案のほうが皆様同意する意見が多いのですけれども。

○ ○○

もちろん同意で構いません。最低用量から毒性が出ているというような扱いで、副腎はより大きいですが、例えばストレスとかの影響だと1,000 mgとかだと体重の増加抑制がありますので、副腎の影響は何かしらオーバーラップして出てくるのかなみたいに見ておりましたが、300 ppmからということであれば、それはそれで同意いたします。

ARfDのほうも、こちらの影響ということであれば同意いたします。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、この4点に関しては事務局案どおりということにしたいと思います。ありがとうございます。

次は、45ページ、(4)の28日間亜急性毒性試験(イヌ)です。

こちらに関しては46ページ4行目のボックスから、評価資料として記載したというこ

とですが、こちらは全ての先生から特に評価資料として記載していいという意見がありませんけれども、これはよろしいですね。

ありがとうございます。

46ページ、(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)です。

ページを開いていただいて、47ページ7行目から【事務局より】のボックスです。5点、事務局から問いが出ています。

1番目と2番目に関しては、全ての先生が事務局案どおりでよろしいということですが、3、4、5に関してはちょっと意見が割れているようです。

3番目、び慢性または小葉中心性の肝細胞肥大、こちらを毒性所見としないということですが、こちらは〇〇、〇〇、〇〇、〇〇が毒性所見としたほうがいいのではないかと思います。ですので、まずは事務局案どおりでよろしいという〇〇の意見をお願いします。

〇 〇〇

ここに書かせていただいたとおりですが、基本的には障害性変化も伴っていないというところからすると、適応性の範疇というところになり得るのかなと捉えました。それなので、同意した次第です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

確かに重量の変化は伴っていないのですが、本剤の毒性ターゲットが肝臓であるということ考えると、毒性として残しておいたほうがいいのではないかなと思ってこのような記載を書いております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

最高用量での所見でみられているということで、そこを記載しないというのは、情報としてはちょっと足りなくなるように思いますので、毒性所見ということで評価書には残したほうがいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

また聞こえないかな。

どうぞ。

○ ○○

恐れ入ります。事務局です。

今、評価書に何も記載していないのはという御意見がありましたので、念のため御紹介いたしますと、この肝臓の所見ですけれども、46ページの17～19行目に適応性変化と考えたという旨の記載をするような案ということでは御提案していて、何も議論していないというようなものではないということだけ、念のため御紹介させていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

○○です。1つよろしいですか。

イヌの慢性毒性試験をやられていないので、イヌの一番長い期間反復投与しているのはこの90日間の試験ということになりますか。

○ ○○

イヌの試験につきましては、世界的に1年間の試験は必須の項目にはなっておりませんが、農薬専門調査会の考え方としましては、農薬テストガイドラインの白い本、お手元にあるかと思うのですけれども、こちらの319ページから考え方を過去にまとめていただいております。ちょうど平成29年の時点で1年間の試験についての考え方をまとめていただきまして、必要と考えられる場合には要求できるけれども、必ず出してもらう必須項目ではなくなったというようなものでございます。

○ ○○

ありがとうございます。それであれば、事務局から提案されたように、46ページの17行目辺りにその旨の記載を残しているということであれば、毒性所見の表32の記載は要らないのではないかという意見に変えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、

47ページの90日間亜急性毒性試験（イヌ）の【事務局より】のボックスの部分ですけれども、③のび慢性または小葉中心性の肝細胞肥大を適応性変化として毒性所見としないということですが、こちらに関しては、○○のほうからは毒性所見としてもよいと思いますという事務局案とはちょっと違う意見がありましたので御意見をお願いします。

○ ○○

○○です。

今のところで、今回高用量というところですので含めていいと考え毒性所見としてもいいという記載をさせていただきました。下の用量ではないので、今回は毒性所見と書かせ

ていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

先ほど事務局から確認がありました46ページの17行目からの記載ですけれども、適応性変化と考えられたという記載は残すということですね。こちらでよろしいということで、皆さんどうですか。よろしいですか。

では、そういうことにしましょう。このままで、事務局案どおりということにします。

④は90 mg/kg体重/日の肝グリコーゲン貯留の減少、こちらを毒性所見としないということでしたけれども、たしか○○が、影響があると考えてもいいのではないかという書きぶりですが、説明いただけますか。

○ ○○

先ほど最高用量は適応性変化ということにされたのですけれども、グリコーゲンレベルが下がっているというのは、いわゆる肝臓壊死というか肝臓を壊すような影響はないのかもしれませんが、例えばトータルプロテインが低下していたりとか、グリコーゲンのレベルが低下しているとなった場合、肝臓の機能への影響はあるのではないかなと考えていました。発現している頻度も、コントロールに比較すると何となく用量反応がみられるようなことがありますので、肝細胞が死ぬようなことはないかもしれませんが、肝臓へは影響しているのではないかと考えてコメントしております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ただいまの意見について、○○、お願いします。

○ ○○

確認ですけれども、グリコーゲンの減少が認められているのは雌のほうですね、議論しなければいけないのは。雄は、TPが低下しているとか、何かしら栄養学的なことがあるのかなという目でみななければいけないと思ったのですが、雌に関して言うと今度は逆に何もそういった関連づけられる所見がないということも踏まえて、私は毒性とあえて取る必要はないのではというコメントをいたしました。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

大動物になればなるほど、剖検終了前の絶食の時間等々でグリコーゲンがたまたま残っている、あるいはなくなったということが大きく変化するので、たまたま偏ったのかなと

いう考え方もできるのではないかと思います。

あと、〇〇の意見に賛成します。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

こちらに関しては、雌におけるほかのところへの影響というのが、特に栄養状態の悪化に関する所見が認められないところで、毒性所見としなかったというところで、事務局案に同意いたしました。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございました。

こちらは〇〇以外は事務局案に同意するということですので、〇〇、こちらは事務局案どおりにしたいと思えますけれども、大丈夫ですね。ありがとうございます。

⑤90 mg/kg体重/日の卵巣重量の有意な増加、こちらは毒性所見としないということに関しては、〇〇、〇〇、〇〇がこれは毒性とすべきだということです。逆に、〇〇と〇〇は毒性としないということですが、〇〇、御意見をお願いします。

○ 〇〇

イヌの毒性試験の卵巣重量は例えば発情期とか色々なところで偏ることも多々あって、本当に毒性としていいのかなというところもまずベースにあると思うのです。あとは関連する変化がないというところも踏まえると、事務局案に同意でいいと考えました。

以上です。

○ 〇〇

〇〇はいかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

ぜひ〇〇の御意見、御経験等々をお聞きできればと思います。

○ 〇〇

私も次にそう思っていました。〇〇、お願いします。

○ 〇〇

〇〇です。

皆さん御存知のように、イヌは発情して排卵をすると黄体が妊娠期間だけ残っている動物ですので、性成熟に到達して1回排卵をしていれば、黄体で卵巣が重くなる、大きくなるのかなと思います。

ドシエにそれについて書かれているところがD5、108ページにございます。それを見ますと、卵巣の所見で未成熟というのと、それから卵胞が発育して嚢胞性卵胞ですとか、黄体ができて黄体嚢胞になっている動物の数が群ごとに比較をされています。子宮についても未成熟というのが調べられているのですが、そうやってみてみますと、高い群で嚢胞性卵胞を持っているものが3例ということで、性成熟に達しているものが5例中3例はいたのだなということがこれから推測されます。そうしますと、この考察にあるようなことでも受け入れてもいいのかなというのは私の感想です。

以上です。

○ ○○

○○です。

非常に納得しました。

以上です。

○ ○○

考察が十分であるということは、毒性としないということでいいということですね。

○○、いかがですか。

○ ○○

毒性としないことでいいです。

○ ○○

ありがとうございました。

○○もよろしいですね。

○ ○○

大丈夫です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

こちらの5つの事務局からの問合せに関しては、全て事務局案どおりにしたいと思えます。ありがとうございます。

これで一通り終わったかな。

48ページの8. 慢性毒性試験及び発がん性試験に移ってください。

○ ○○

48ページをお願いいたします。

慢性毒性試験及び発がん性試験でして、3行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)を記載しております。

認められた毒性所見は表34に示しております。

無毒性量は、雄で1,400 ppm、雌で350 ppm、発がん性は認められなかったとしております。

50ページ2行目下からの【事務局より】でございますが、4点ほど伺っております。

まず1点目、平均検体摂取量について、餌こぼしによる影響で中・高用量群では過大評価された可能性があるとして報告書で報告されております。また、ドシエでは補正值が示されていますが、変換係数の算出方法の詳細は示されておりました。このため、報告書に記載の値を用いる案としましたとしておまして、こちらは先生方から承知しました、同意しますといったコメントをいただいております。

2点目としまして、350 ppm以上投与群雄及び4,000 ppm投与群雌の18か月時にみられたグルコースの有意な低下について、最高用量を毒性所見としております。このことにつきましても、先生方から同意の旨、コメントいただいております。

3点目、発がん性試験群の1,400 ppm以上投与群で認められた子宮内膜腺がんの増加について、毒性所見とせませんでした。この点につきまして、〇〇より、子宮内膜腺がんの増加を毒性所見としない案に同意します。有意差もありませんといただいております。〇〇より、1,400 ppm、4,000 ppmでは体重増加抑制がみられるため、発がん性は低下するに思います。みかけ上、用量反応がみられないのはそのためと考えられます。体重増加抑制がみられない350 ppmまでが発がん性評価に適切な用量とします。〇〇より、投与に関連しないとする根拠は乏しい。〇〇より、有意差もなく、過形成の発生頻度に差がないことから、毒性としないでよいと考えますとコメントをいただいております。

また、4点目としまして、発がん性試験群の4,000 ppm投与群雌において、肝臓の色素沈着の頻度及び程度の有意な増加が認められ、毒性所見としたことにつきまして、先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

続きまして、51ページ2行目から18か月間発がん性試験（マウス）について記載しております。

認められた毒性所見は表36に示しております。

無毒性量は、雌雄とも150 ppmであると考えられました。

発がん性は認められなかったとしております。

52ページ12行目下の【事務局より】でございますが、5,000 ppm投与群の雌において認められた脳の視床領域の石灰化の有意な増加について、毒性所見とせませんでした。御検討くださいとしております。〇〇より、毒性所見としない方向でよいとします。〇〇より、低・中用量のデータが不足しています。加齢性の変化であっても、雌では明らかに増加しており、性差を考慮すべきとします。〇〇より、150～2,500 ppmの匹数が非常に少ないため、評価が難しいとします。雌では全て軽微であるため、毒性所見としなくてもいいかもしれません。〇〇より、加齢性変化の発生頻度増加も毒性と捉えるべきと考えますが、その前に低・中間用量群の検索動物数が数匹と少ない理由を申請者に確認してくださいとコメントいただいております。〇〇より、用量相関性がないことを加齢性変化として捉えられるようなごく軽度の変化であることから、毒性とはしないでよいと考えますといただいております。

その下の【事務局より】でございますが、報告書を確認しまして、150～2,500 ppm投

与群における病理組織学的検査は、死亡または切迫と殺された動物のみについて実施されていたということを確認しましたので追記しております。

慢性毒性及び発がん性試験につきましては以上となります。

○ ○○

それでは戻っていただいて、48ページからです。

2行目から8. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。

50ページの2行目【事務局より】のボックス、4つ事務局案が示されています。4つのうちの①、②、④に関しては、全ての先生が事務局案に同意するということですが、③の発がん性試験群の1,400 ppmの子宮内膜腺がんの増加について、こちらを毒性所見としないということで、皆さん同意していると思うのですが、○○のほうでは、発がん性評価には350 ppmまでが適切ではないかといった意見があるようですけれども、こちらについて少し御説明をお願いできますか。

○ ○○

○○です。

すみません、今、データを探せないのですけれども、350 ppmまでは体重の低下が認められていないのですが、1,400、4,000 ppmのところは体重増加抑制が起こっているということで、これは何らかの被験物質の影響だと思います。体重増加抑制が起こるような状態だと、発がん性というのは一般的に低下するということは言われています。摂餌量を変えるだけで発がん率は変わりますので、その影響がここに現れているのではないかと考えてコメントいたしました。

以上です。

○ ○○

事務局案どおりで特に問題ないということでもいいですか。これはコメントということですか。どういう扱いにすればいいですか。

○ ○○

コメントということで。

○ ○○

発がん性試験は成立しているのですね。

○ ○○

そこは、体重増加抑制が起こっているということでみると、成立していると言うのはちょっと難しいのではないかなと思います。

○ ○○

350 ppmまでだったら成立している。

○ ○○

はい。それ以上は体重が落ちているので、その影響が頻度が低下しているということに影響しているのではないかと考えます。

○ ○○

350 ppmまでであれば、発がん性試験は問題ないのですか。

○ ○○

もしこれがもっと低い用量で、1,400 ppmよりもまだ下の用量であるならば、発がん率は用量相関している可能性はあると思います。

○ ○○

分かりました。そちらはコメントということでお願いしたいと思います。

あと、51ページ、(2) 18か月発がん性試験(マウス)ですけれども、こちらに関しては無毒性量が150 ppmということで、恐らくADIの根拠になっている試験だと思えます。

52ページ12行目から【事務局より】のボックスとして、脳の視床領域の石灰化の有意な増加については偶発的なものであって毒性所見としないということですが、○○、○○、○○に関しては事務局案どおり、○○と○○については、明らかに増加しているということで、毒性とすべきということなのですか。○○、いかがですか。

○ ○○

用量反応はみられていないですね。中間のところは数が少なくて、これを評価することは難しいと思いますが、対照群とその最高用量だけとみても3倍違うので、そういうことを考えると、性差があるところで毒性所見だと言ったほうがいいと思います。

以上です。

○ ○○

○○、今の意見はいかがですか。

○ ○○

おっしゃることはよく分かります。私もコメント、用量相関性がないと書いてしまったのですけれども、もともとこの試験自体がこれを影響と捉えていないから、死亡動物とか途中切迫例しか中間用量は観察していないわけです。だから、このとおりであって、コントロールと最高用量だけの所見になるかと思えます。

その上でのコメントになりますが、基本的には場所と程度からすると加齢性変化、よくある変化だなということが想定できるものですから、あえてこれを毒性としなくていいのではないかというのが私の意見でございます。

以上です。

○ ○○

確かに事務局からののは、中間用量はみていないですね。

○○、いかがですか。

○ ○○

普通、コントロールと最高用量をみて、差があったらその中間用量をみると思うのですが、そこはみていないということですね。そうすると、病理をみた方は加齢性変化

だと思うのですが、確かにこれはよくあることではありますが、影響がないと言うにはちょっと差があり過ぎるのではないかと思うのですけれども、〇〇、どうですか。

○ 〇〇

〇〇がおっしゃることも重々分かります。この試験をやった人が、この所見は自然発手で、影響ではないからということで多分中間用量をみていないわけです。グレードというか、程度も併せて考えて、どうかなという評価をされたのだと思うのです。その上で、確かに14例、多いとみるかですが、確かに雄のほうのコントロールは多かったのですが、雌のコントロールのほうが少ないという見方もできるような気もして、積極的に毒性だということも言いつらいのではないかなと。逆にそういう面もあるような気がしております。

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

事務局に確認したいのですが、下垂体の石灰化の背景データはありますか。

○ 〇〇

今、探しています。

○ 〇〇

それで事足りるような気がしております。

以上です。

○ 〇〇

5,000 ppmだけみると13例と14例で大して変わらないわけです。

○ 〇〇

恐れ入ります。

報告書には収載されていなかったようです。

○ 〇〇

そうですか。雄のほうのコントロールの数をみると13例で、こちらのほうがグレードがちょっと高い、軽度という変化も出ているのです。もちろん性差は考えないといけないと思うのですけれども、背景データに近い値がたまたま固まったという考え方もできるのではないかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 〇〇

pathologistが低・中間用量をみななかったということを経験にして、評価していないということを経験にして、加齢性変化ということで承知しました。

○ 〇〇

こだわりますか。

○ 〇〇

いいです。加齢性変化で、影響ではないということですね。

○ ○○

ありがとうございます。では、そういうことにしたいと思います。

これで慢性毒性試験まで終わりです。

53ページ、神経毒性試験をお願いします。

○ ○○

53ページをお願いいたします。神経毒性試験、急性神経毒性試験（ラット）を記載しております。

認められた毒性所見は表37に示しております。

無毒性量は、雄で400 mg/kg体重、雌で120 mg/kg体重であると考えられました。

急性神経毒性は認められなかったとしております。

54ページ3行目下からの【事務局より】でございますが、3点ほど伺っております。

まず1点目、予備試験は評価書へ記載しない案としたこと。

2点目、投与当日に雌雄の最高用量のオープンフィールド観察及び感覚運動試験/反射で認められた所見について、急性神経毒性は認められなかったとする案としたこと。

3点目としまして、1,200 mg/kg体重投与群の雄で認められた近位脛骨神経の軸索変性について、毒性所見としなかったこと。

これらを伺っておりまして、先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

神経毒性試験は以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

神経毒性試験に関しては1つです。急性神経毒性試験（ラット）です。

今、事務局から説明がありましたように、54ページのボックス、事務局より3点事務局案が示されましたが、全ての先生において特に問題ない、事務局案どおりで結構ですという御意見をいただきましたので、特に問題ないと思います。よろしいですね。

○○、神経毒性、特に追加することはないですか。

○ ○○

事務局案のままで結構かと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、55ページ、10. 生殖発生毒性試験に移ってください。

○ ○○

55ページから、生殖発生毒性試験のまずは2世代繁殖試験（ラット）について記載しております。

認められた毒性所見は表39に示しております。

一般毒性に対する無毒性量は、親動物及び児動物とも60 mg/kg体重/日であると考えら

れた。

繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

56ページ15行目下の【事務局より】でございますが、4点ほど伺っております。

まず1点目、200 mg/kg体重/日投与群の児動物で、哺育7～21日に認められた低体重について、毒性所見としましたとしております。こちら、先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

2点目、200 mg/kg体重/日投与群のP世代雌雄及びF<sub>1</sub>世代雌の親動物において、交配前期間を中心に認められた摂餌量の増加について、毒性所見とする案としております。こちら、〇〇、〇〇より、同意しますといった旨のコメントをいただいております。〇〇より、ラットのみ認められている影響ですが、毒性影響とは言い難い変化ですといただいております。

3点目としまして、200 mg/kg体重/日投与群のF<sub>1</sub>雄において認められた精巣中精子数の有意な減少について、毒性所見としませんでしたとしておりまして、こちら、先生方から同意のコメントをいただいております。

4点目としまして、200 mg/kg体重/日投与群のF<sub>1</sub>雌で認められた原始卵胞数の有意な減少につきまして、毒性所見としませんでした。こちら、〇〇より同意しますといった旨、卵巣の絶対重量は低下しているが相対重量の低下はみられていないこと、切片標本当たりの卵胞数に差はみられなかったことから、原始卵胞数の有意な減少は体重低下による二次的な卵巣の絶対重量減少の影響の可能性もあるかと思っておりますといただいております。〇〇より、同意いたします。〇〇より、原始卵胞数の変化に影響としないことに同意しますとコメントいただいております。

続きまして、58ページ2行目から発生毒性試験（ラット）について記載しております。

無毒性量は、母動物及び胎児とも60 mg/kg体重/日であると考えられました。

催奇形性は認められなかったとしております。

12行目下からの【事務局より】でございますが、OECD 414との相違点及びドシエでの考察を記載しております。本試験の取扱いについて御検討くださいとしておりまして、先生方から、結果の妥当性は損なわれないとの考察に同意いたしますといった旨のコメントをいただいております。

また、59ページから【事務局より】としまして4点ほど伺っております。

1点目、本試験の用量設定試験につきまして、評価書へ記載しない案としたこと。

2点目としまして、200 mg/kg体重/日投与群で認められた母動物の肝臓の絶対及び比重量の増加について、先ほどの1点目で言及しました用量設定試験においてトータルコレステロールが増加していること、また、90日間亜急性毒性試験（ラット）における結果も踏まえまして、適応性変化とはせず、毒性所見とする案としております。

こちら、先生方から同意のコメントをいただいております。〇〇より、1点目、2点目、毒性所見とする案には賛成です。脚注には用量設定試験のトータルコレステロールの

増加のみが記載されていますが、ほかの成績は不明です。試験報告書にも用量設定試験の概要が記載されていないので、根拠を確認できません。用量設定試験を参照に加えるか参考資料として記載してはいかがでしょうかとコメントいただいております。

【事務局より】でございますが、用量設定試験を参照に加える案としました。御検討くださいとしております。

事務局からの伺い3点目としまして、200 mg/kg体重/日投与群の胎児における恥骨不完全骨化の増加について、毒性所見としたことを伺っております。先生方から同意の旨のコメントをいただいております。〇〇より、これまでの評価で骨化遅延は多くの場合、毒性影響としていたのではないのでしょうかとコメントいただいております。

4点目としまして、恥骨不完全骨化は、低体重に関連した骨化遅延と考えられていることから、催奇形性は認められなかったとする案としました。また、ARfDのエンドポイントとしませんでしたといった伺いをしておりまして。先生方から同意のコメントをいただいております。

続きまして、60ページ2行目から発生毒性試験（ウサギ）を記載しております。

無毒性量は、母動物及び胎児とも50 mg/kg体重/日であると考えられた。

催奇形性は認められなかったとしております。

12行目下からの【事務局より】でございますが、OECD 414との相違点及びドシエでの考察を記載しております。本試験の取扱いについて御検討くださいとしておりまして、先生方から考察に同意の旨、コメントいただいております。

また、事務局から3点ほど伺っておりまして、1点目、150 mg/kg体重/日投与群の胎児において、過剰胸椎及び過剰肋骨の発生頻度が有意に増加したことについて、毒性所見としております。

2点目、過剰胸椎及び過剰肋骨の増加は変異に分類されているため、催奇形性は認められなかったとする案としております。

3点目、母動物の150 mg/kg体重群で認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしなかったこと、併せて摂餌量減少及び飲水量減少についてもARfDのエンドポイントとしなかったことについて、御検討くださいと伺っております。

いずれの点につきましても、先生方から同意する旨のコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験は以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

こちら色々ありますが、ほとんどが先生方は事務局案どおりで結構ですという意見だと思います。

55ページの（1）2世代繁殖試験（ラット）です。

56ページ15行目から【事務局より】のボックスです。こちらについては4点事務局よりお伺いがありますが、1点だけ、②の摂餌量の増加を毒性所見とする案としたのに対し

て、〇〇が、ラットのみに認められている影響ですが、毒性影響とは言い難い変化ですということですが、こちらについて御意見いただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

今、ラットのみに認められている影響ですがと書いてしまいましたが、マウスでもあるということに気づきましたので、ラット、マウスともに餌のこぼしとか摂餌量が増加しているということがあったのかなと思います。ここではこぼしについて言及されていなかったもので、毒性所見にするという御意見だったのかなと思います。一般的には、摂餌量が増えるということが悪い、生体に対する有害影響という捉え方はしていませんでしたので、私としては毒性所見ではないのではないですかというようなコメントを出しました。

ただ、3試験でこういったことがあるというのは、動物が嫌がる、吐き出しくなるというような身体的な影響というよりは、行動的な影響があったのかもしれない。そういう意味でいくと、これを毒性影響と考えてもよいのかなと今、皆さんの議論を聞きながら意見が変わってきたものです。一般毒性で、この辺のところはさっき御議論があったかと思いますが、その辺りのところについて先生方の御意見もまたもう一度聞かせていただければと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、せっかくですので〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

確かに行動で餌こぼしがあるとか、そういう事実があれば確かに影響も考慮しなければいけないのかなと思うのですが、そのデータだけでみて、摂餌量が増加というと、さっき〇〇もおっしゃいましたけれども、あまり毒性のほうに取るというようなことはしなくていいのではないかなと私は考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

一般的には毒性とは取らないと思います。摂餌の忌避とかそのようなことで被験物質の影響というのはあるかもしれませんが、一般的には毒性の影響とは取らないと思います。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

同意見です。

○ ○○

○○は。

○ ○○

私も同意見です。

○ ○○

また戻っていただいて、○○は毒性と最初取ると言いましたけれども、今の御意見を聞いてどうでしょうか。

○ ○○

私も迷ったのですけれども、食欲が増えるということも一つ変化かと思って毒性とする案に賛成しておりましたが、先生方の御意見をお伺いしまして、確かにこれは軽微なことと思いますので、毒性としない案で賛成でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

先生方の御意見をお聞きしまして、私も最初は何らかの影響があるかなと思ったところですが、毒性としない案に賛同いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

私も専門ではないのですけれども、何となく毒性ではないような気がしますので、ここは事務局案ではなく、毒性ではないということにしたいと思いますので、よろしく願いします。

58ページから(2)発生毒性試験(ラット)です。こちらも特に大きな問題はないと思います。

58ページの12行目【事務局より】のボックスですけれども、こちらはOECDのガイドラインとドシエとの考察ですけれども、全ての先生から、妥当性が損なわれることはないと考えらるということで意見を伺っています。

59ページの別の【事務局より】のボックスです。こちらに関しては4点、事務局案が出されています。全ての先生が同意するというところで理解しました。

ただ、1番と2番に関しては、○○のほうから、用量設定試験を参照に加えるか、参考資料として記載してはいかがでしょうかといった意見があって、今の58ページの一番下の注約に参照80という形で記載したということですが、○○、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

これで調べたいと思われる方が当たれる可能性があるかなと思います。  
以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

60ページ(3)発生毒性試験(ウサギ)です。

こちらについても12行目からの【事務局より】のOECDガイドラインとドシエでの考察についての妥当性、それ以降の3点の事務局からの問いに対して、全ての先生において事務局案に同意するという意見をいただきました。

こちらで発生毒性試験が終わりですけれども、今までの議論の中で特に何かコメントはありますか。よろしいですか。

ありがとうございました。

それでは、62ページから遺伝毒性試験に移ってください。

○ ○○

62ページ2行目から遺伝毒性試験を記載しております。

5行目につきまして、○○、○○のコメントに基づき、事務局で修正しております。

また、試験結果は表40に示しております、全て陰性であったことから、ジンプロピリダズに遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

表40につきまして何点か、○○、○○から修正いただいております。

また、63ページ4行目下のボックスでございますが、○○より、本文中の波線部、回収時間がこの試験だけで44時間、ほかは24時間、前例に倣い、回収時間は記載しなくてもよいと理解しましたとコメントいただいております。

また、二重下線部につきまして、小核頻度に統計学的有意差(陽性)があり、確認試験を実施した経緯は記載すべきではといったコメントをいただいております、こちらは御指摘を踏まえ修正しました。御検討くださいとしております。

続きまして、63ページ6行目から経皮投与、吸入ばく露等試験としまして、まず急性毒性試験(経皮投与及び吸入ばく露)を記載しております。

結果は表41に示したとおりでございます。

17行目から皮膚感作性試験を記載しております、皮膚感作性は認められなかったとしております。

○ ○○

その前で一回切りましょうか。ここから面倒になりますので。

62ページで遺伝毒性試験です。ここは特に大きな問題はないと思います。○○のほうから幾つか修正いただきました。

私のほうで気になるのが、62ページの表40、○○コメントに基づき事務局修正という形で、遺伝子突然変異試験と書いてありますけれども、マウスリンパ腫の遺伝子突然変異

試験はTKとHprtと両方ができるのです。できれば本文中の4行目に「遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマTK試験）」と書いてありますので、この文章をそのまま使っていただいたほうが本文との整合性も取れますのでよろしいのではないかと思います。

あとは〇〇の御指摘どおりで構いません。

経皮投与、吸入ばく露等試験については特に何もないと考えています。

〇〇、何かコメントがありましたらお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

特にコメントはございません。

以上です。

〇 〇〇

よろしくお願いします。

ここまでで、あとその他の試験をお願いします。

〇 〇〇

64ページをお願いいたします。その他の試験としまして、QSARに関する試験、報告書が出ておりましたので、そちらを記載しております。こちらの記載は、報告書に記載されている内容をそのまま記載したような形になっておりますが、〇〇から数点コメントいただいております。

また、64ページからの記載は有効成分についての記載ですが、68ページからは代謝物、72ページからは原体混在物と同様のQSARに関する記載をしておりまして、全体にわたって〇〇から数点コメントいただいております。要点を述べさせていただきますと、まずはOECD QSAR ToolboxはQSARではなく、機能としてプロファイラを出力するモジュールであるといった点とか、Read Acrossも構造活性相関とすると違和感があるといった点とか、Derek NexusやCASE Ultraについて、モデルについての情報をもう少し詳しく記載すべきではないかといった点とか、陰性といった結果につきましても、報告書には、NegativeとKnown Negativeの書き分けがあって、それを反映すべきではないかといった点とか、前例としてアセフェートでQSARについて記載をしたということがありますので、前例（アセフェート）との記載の統一が必要ではないか、このような点のコメントいただきました。

いただいたコメントを踏まえまして、まず机上配布資料1としまして、動物用医薬品においてQSARを用いた評価が実施されておりますので、そちらの評価書をみていただくというのと、〇〇から言及のございました前例（アセフェート）の記載ぶりも御確認いただきつつ、本評価書案でどのような記載とするのか御検討いただければと思います。

その他の試験について、以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

この記載に関しては、この一部会で議論することではないのではないかと私は思いますけれども、あと、〇〇から言われたように、机上配布資料1の4ページの表1の書きぶりと今回の書きぶりが若干違いますね。ですから、この机上配布資料1のトリブロムサランとかアセフェート、こういったものを参考にして少し考えてもらってもいいのではないかと思います。

個人的には、毒性評価と遺伝毒性を何で分けるのかよく分からない。遺伝毒性は毒性ではないのかと言いたくなるのだけれども、この辺の書きぶりはどうしますか。こんなところで議論するのはちょっと難しいような気がするのです。事務局、どうしましょうか。

〇 〇〇

食品健康影響評価という観点では、基本的に何らかの警告が確認されるであるとか、遺伝毒性陽性の可能性があるなどの問題があるような内容が出てきた場合以外は、少なくとも親化合物に関しましては*in vivo*の試験もやってあることもありますし、参考資料のような扱いになるのかなど。

アセフェートのときも、少なくとも親化合物とか代謝物に関する既に実施されている試験と矛盾するような結果はないというような点が確認されて、その他の試験の項ということで、参考に、ある情報は書いておきましょうというような議論がありました。まず、そういった観点で御覧いただければと思いますというのと、そういったものでもありますので、どういった解析のソフトを使ったかというような点と、結論です。例えばまず64ページにつきましては、事務局は表にしてみましたのだけれども、情報がリダダントであるなど今、思っております、こういったソフトウェアを使って急性毒性とか一般毒性、生殖毒性、神経毒性について解析したけれども、警告があるようなものはなかったというような結論とか、65ページにつきましては、表42と表43が分かれているのは、表42はRead Acrossとか*in silico*のシステムを使っているという点であるのに対して、65ページはQSARの結果ということで、表を分けてしまったのだけれども、こちらは遺伝毒性について陰性であると判断いただけるようでしたら、陰性と考えられたとか、アラート構造は認められなかったであるようなまとめの文章を書いていただくのではどうかと思っております。

また、少し飛んで67ページから始まります代謝物なのだけれども、農薬の代謝物の評価についてなのですが、海外のほうでより詳細な評価をもう開始している国もあるということで、研究班のほうで今後の考え方をまとめていただいているようなところでございます。ですので、今後、代謝物の評価を導入した際には、きちんと一つ一つみていただくのだけれども、現段階では得られた情報ということで、問題のある代謝物はないかというような観点で御覧いただいて、結果を概要としてまとめていただくことではどうかと思った次第です。その内容につきましても一つ一つ代謝物ごとに記載していくというよりは、御覧いただいて特に警告がないであるとか、遺伝毒性についても陰性という結果になっているかなと思いますので、総合的なまとめの文章でまとめてみてはどうかと考えた

ところでございます。

○ ○○

ありがとうございます。

参考データということで、特に私もこだわりませんので、少なくとも親化合物に関してはこの記載のとおり、記載のとおりというのは、○○のコメントについて事務局の修文した案でよろしいかと思えます。

また後で議論しますけれども、原体混在物と代謝物に関しては、確かに特に大きな問題がないのにこれだけいっぱいいたらと表を書くのはちょっと無意味な気もするので、*in silico*なりQSARなりでやった結果、特に大きな問題となるような毒性のアラートは出なかったとか、文章で表現するようなやり方でもよろしいのではないかと思えます。それはまた後で事務局の中で考えていただければと思えます。

私の考え方は基本的に、何か本当に陽性のデータが出れば、また深く記載を考える必要があるのでしょうかけれども、今回は特に大きな問題がないので、簡単な記載でもよろしいのではないかと私は思いますが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

おっしゃっていることは重々承知しておりますが、例えば65ページの表43で遺伝毒性評価という言葉がございますが、どなたが評価したことになるのでしょうか。表の中に遺伝毒性評価という言葉が出てきて、ドシエに書いてあった評価をそのまま写しており、評価という言葉はこの専門調査会で評価したものとして一人歩きする懸念がございます。これまでの資料を見ても評価という言葉が出てこなかったもので、懸念がございます。

○ ○○

参考資料ですから。

○ ○○

参考資料であったとしても、これが食安委で評価したものだとみなされるのではないのでしょうか。QSARを細かくみていきますと、小核の*in vivo* QSARと書いてあっても、正確なエンドポイントの書きぶりではございません。これぐらいの記載でQSARは許容されるのではないかと懸念があります。あと、*in vivo*のほうは独自モデルを作成して、評価を行っており、陰性結果が得られるようにフィッティングをしているということもございます。陰性になっている理由につきまして、細かい文章を読んでいけば納得できるのですが、それを全部すっ飛ばして陰性でしたと記載することに対して懸念があります。長く色々書いてしまったのですが、参考資料であっても、QSARの記載を載せることをこの部会だけで決めてしまうことに懸念を覚えました。

以上です。

○ ○○

書き方の問題だと思えますけれども、例えば机上配布資料1の4ページ目ですね。ここは確かに遺伝毒性評価ではなく判定と書いてあります。

○ ○○

そういう用語を統一されていない状況で、こちらが前提として残っていくことに対して危惧を覚えています。判定とか評価とかそういう言葉が統一されていなかったり、書きぶりも統一されていない状況で、それが前提になってしまうことが懸念でございます。

○ ○○

前提とかそういうことではなくて、そんなに深刻に考えなくてもいいのではないかと。ただ、これを部会だけで議論することではなくて、全体的なところでどういった書きぶりにするかの議論をするべきではないかということです。

○ ○○

ありがとうございます。

先日、ほかの調査会でも、今、色々細かく書く段階ではないので、文章で結論だけ書いてはどうかというような御議論をいただいて、すみません、今日はまだ評価が終了していないので御用意していないのですけれども、そういった例もありまして、一旦そういった他の調査会でも議論されているような記載ぶりの粒度というか、それで一旦案をつくった上で、農薬第一専門調査会の先生方にこんな感じで第五はまとめましたという形で報告をしていくと。現在、参考ということもありますので、そちらで審議してもらおうというよりは、こういう感じでまとめてもらった事例がありますということで事例を重ねていくというようなやり方ではいかがでしょうか。

○ ○○

おっしゃる方法でよいかと思えます。表にすることに少し抵抗がございました。文章で書かれて、それを参考としていくということであればよいかと思えます。

○ ○○

では、そういうことにしましょう。ここでこれ以上議論してもなかなか進みませんので、よろしくお願いします。

○ ○○

そうしましたら、記載案を作成しますので、○○、御相談させていただいてよろしいですか。

○ ○○

長くなり申し訳ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

よろしくお願いします。

お願いします。

○ ○○

事務局です。

御議論どうもありがとうございました。

一応前提として幾つか参考情報だけをお伝えさせていただきます。

〇〇から、毒性評価と遺伝毒性というくくりは何なのだという御指摘もいただきましたけれども、食品安全委員会のほうで今、*in silico*、QSARについて指針を出しているのは変異原性に関するものだけを指針として出していて、いわゆるAmes/QSARについては取扱いを整理しています。評価書に書くときには、こういう項目については書きましようといったものが一応あるので、既に指針を出しているAmes/QSARとそれ以外というのがまず食安委のスタンスとして今あるのだと思っています。

Ames/QSARについて幾つか評価書の中に書いてきた前例もあるのですが、それ以外、急性毒性とか発がん性などの*in silico*の結果はこれまで評価書に書いた前例はあまりないので、その辺りどこまで踏み込んで書くのかといったことを今回整理させていただければと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。そういうことで進めていただければと思います。

〇 〇〇

ちょっとだけ補足、さらに追加でこの機会に御説明します。

今回、混在物と代謝物のデータが出てきているのですが、混在物につきましては、原体のスペックを農水省のほうで検討するのですが、その際のデータとして、農水省のほうで求めていることもあって、それで出てくるようなものです。原体混在物に関するデータにつきましては、細菌を用いたAmes試験とか、これまでも出てきている例がありまして、何らかの問題になるような結果が出ている場合には、原体のデータですとかそういうものを見比べていただいて、原体の毒性影響に何か影響を及ぼす可能性があるかというようなものでみていただいていますので、混在物についてはそういった観点で出てくるというものと、代謝物に関しましても、これまでも急性毒性試験とかAmes試験なども出てきていた例はございまして、今後、代謝物の評価をもう少し詳細にやるということも踏まえて、海外で登録申請などをするとき、全ての代謝物についてQSARなどの解析をしたというような事例が今後出てくるかと思っています。そういったものについて、日本にも提出される可能性があるというような状況になっているところです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ここまでにしますか。もうすぐ終わるような気がするのだけれども、大丈夫ですか。

ADIの設定に関して少し表の修正等が必要と考えますので、最終的な食品健康影響評価まで行くのはやめましよう。今日はこの辺までにしておきたいと思います。

もう一つのものはもうできないね。それを先にやる。分かりました。

「その他」のほうに行かせていただきます。「その他」、農薬（エスプロカルブ）の評価書案における記載の修正について、まず事務局から説明をお願いします。

○ ○○

資料3、エスプロカルブ第4版について、お手元に御準備ください。

こちらは前回、最後まで御議論いただいているものでございます。そして、食品安全委員会に報告することとされていたものでございます。

事務局のほうで評価書を確認していたところ、3点御確認をお願いしたいところがありましたので、今日説明させていただきます。

まず17ページから、家畜代謝試験、ニワトリでございまして、18ページの10行目には、ニワトリでは、代謝物Iが10%TRRを超えて認められたという結果、ほかには超えるものはなかった、19ページにある表15の記載では、代謝物Jが16.8%TRR出ているというところがございます。【事務局より】を10行目に作っていますが、ニワトリで10%TRRを超えて認められる代謝物の記載について、卵で「代謝物Jを含む複数成分からなる」成分が16.8%TRR認められていますが、個別成分の%TRRが求められていないことから、代謝物Jを10%TRRを超えるものに含めない案としていました。このような扱いでよろしいか、御確認をお願いしますと伺わせていただいていたいました。

事前コメントとして、○○と○○からコメントいただいています。

○○からは、これで結構ですといただいている、○○からは、複数成分が含まれること、また、代謝物Jは抱合体であり、ニワトリ体内からの排泄率も高いと想定されることから、事務局が提案している扱いでよいと判断します。また、ヤギでは10%を超える代謝物として認められていることから、食品健康影響評価における暴露評価対象物質としては検討されていることから問題ないですといただきました。

次に、食品健康影響評価につきまして、39ページを御覧ください。

まず、修正しているのは26行目の記載でございます。糞中の代謝物について、記載に誤りがありましたので追記しています。記載整備です。

続いて、39ページの32行目からばく露評価対象物質の設定について記載していますが、40ページに【事務局より】を作成しています。代謝物Bについて、急性経口毒性試験が実施されましたので、結果を踏まえた記載に修正しました。御検討をお願いしますとしていました。こちら、39ページの34行目のところ、元の記載では、代謝物Bはラットでは認められていないが、遺伝毒性試験の結果は陰性であったとしていましたが、「急性経口毒性が親化合物よりも強いが」という言葉を追加しています。ただし、ばく露量については、36行目から書いているとおり、残留量は僅かと考えられたということから、結論は変えないという修正案にしております。

この点で○○からコメントいただいている、事務局の修正案でいいと思います。理由として、事務局が修正した後の文章に書いているように、代謝物Bは作物残留試験や家畜代謝試験でも残留性が極めて低いので、ばく露評価対象物質に含めないのが妥当と総合

的に判断できるためですといただいています。

〇〇からは、事務局の修正案で結構だと思いますといただいております。

こちらについて、本日、御確認をお願いいたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、エスプロカルブの今、事務局から指摘があった18ページ10行目からの二重下線部分、それに対する【事務局より】のボックスが19ページの10行目にあります。こちらについて、〇〇からは事務局案で了承したということで意見をいただいておりますけれども、〇〇、コメントいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局のほうで丁寧に説明していただいて、特に私から追加のコメントはございません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それともう一点、食品健康影響評価、39ページ26行目に代謝物の追記がありました。それと34行目についての記載ですけれども、この記載に関して、40ページ3行目のボックスに説明があります。こちらについても〇〇からは了承いただいたということですが、こちらについても何か追加でコメントがありましたらよろしくお願ひします。

〇 〇〇

〇〇です。

これに関しても事務局から丁寧に説明していただいて、私から追加のコメントはございません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ほかの先生方、この件に関して何か追加で御質問やコメントございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、その他御意見はございますでしょうか。いいですか。

今後の進め方について、事務局から説明をお願いします。

〇 〇〇

エスプロカルブにつきまして、本日御確認いただいた内容のとおり評価書を修正いたしまして、その後、評価書案を食品安全委員会に報告する予定でございます。

〇 〇〇

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、時期が空くのですけれども、次回は5月23日木曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。

これで第27回農薬第五専門委員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