

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第35回会合議事録

1. 日時 令和7年5月28日（水） 13:59～16:37

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（チアジニル及びオキサゾスルフィル）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）

平林座長、山手座長代理、久野専門委員、佐能専門委員、中島専門委員、
渡邊専門委員、渡辺専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、栗形専門参考人、杉山専門参考人、豊田専門参考人

（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、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、川井技術参与、福田技術参与

5. 配布資料

資料1 チアジニル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 オキサゾスルフィル農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書につ
いて

参考資料2 令和7年度食品安全委員会運営計画

机上配布資料 オキサゾスルフィル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻よりも少し早いですけれども、皆様おそろいですので、ただいまから第35回農薬第三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会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員7名、専門参考人4名に御出席いただいております。○○と○○は中座されると伺っております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

続きまして、事務局の人事異動について御報告をいたします。4月1日付で専門官の○○、専門官の○○、係長の○○が着任しております。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

皆さん、こんにちは。議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬（チアジニル及びオキサゾスルフィル）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、よろしく願いいたします。

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。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としまして、チアジニル農薬評価書（案）。資料2として、オキサゾスルフィル農薬評価書（案）。資料3として、論点整理ペーパー。参考資料1としまして、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について。参考資料2として、令和7年度食品安全委員会運営計画。また、机上配布資料として2点お配りしてございます。1点目がオキサゾスルフィル評価書（案）の記載に関連したコメント、2点目がオキサゾスルフィルの代謝分解経路図でございます。

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、よろしく願いいたします。

○ ○○

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

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

○ ○○

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

本日の議事について、確認書を確認しましたところ、農薬チアジニル及びオキサゾスルフィルに関連して、平成15年10月2日委員会決定の2の(1)に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に○○が該当しており、○○から既に確認書が提出されています。また、それ以外につきましては、本日の議事について同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○ ○○

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。

では、次に、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。説明をお願いいたします。

○ ○○

例年、評価第一課長のほうから説明をさせていただいているところですが、本日急遽別件で欠席となりましたことから、当方より御説明させていただきたいと思えます。

まず、お手元の参考資料2をお開きください。こちらは「令和7年度食品安全委員会運営計画」という資料でございます。食品安全委員会におきましては、毎年度この運営計画というものを策定してございます。また、その年度の最初の専門調査会でこの計画について御紹介をさせていただいているものとなります。本日、御説明させていただきたいと思えます。

早速おめくりいただきまして、PDFのほうで御覧になっている方は3ページ目の下のところにページ数を振ってございますけれども、まず1ページ目を御覧ください。ページの上のほうに審議の経緯の記載がございます。今年の2月に企画等専門調査会におきまして御審議をいただきました後、2月の食品安全委員会において報告、30日間の国民からの意見の募集を行ってございます。その後、3月25日の食品安全委員会におきまして作成されたということになってございます。

おめくりいただきまして、2ページ目でございます。内容につきましては、例年どおりのものでございますけれども、かいつまんで御紹介させていただきます。

まず第1に事業運営方針がございます。

それから、第2といたしましては、委員会の運営全般に関する記載がございます。こちらは基本的には従前と同じでございますけれども、下のほうの(5)リスク管理機関との連携の確保についてでございます。こちらは食品衛生基準行政が昨年4月から、厚生労働省から消費者庁のほうに移管されたことを踏まえまして、引き続きリスク管理機関との連携を確保することとしているところでございます。

また、(6)の委員会におけるDXの取組につきましては、引き続きデジタル技術の活用に向けて取組を進めるというものになってございます。

次のページに進んでいただきまして、第3、食品健康影響評価の実施についてでございます。こちらは1の(1)にリスク管理機関から評価要請された案件についてということで記載がございます。この中で、特にとございまして、農薬再評価について記載がございます。こちらは従前どおりでございますけれども、引き続きこちらの専門調査会でも御協力をお願いしたいと思います。

また、ページの下のほうに評価ガイドライン等の策定についてという記載がございます。一番下のほうからページをまたぎまして、国際水準に準拠したばく露評価の実施を目指し、食事由来の化学物質のばく露評価に関する課題の整理を行い、技術文書の策定に向けた検討を進めるということでございます。

次に、下のほうに第5、食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進に関する記載がございます。食品安全委員会におきましては、研究事業について、こちらにありますロードマップに基づいて行っているものとなります。

次のページの1の(3)を御覧いただきますと、昨年同様、ロードマップを踏まえた優先実施課題の策定といった記載がございます。

次のページに進みまして、第6、リスクコミュニケーション・情報発信の促進につきましては、こちらも従来どおり様々な媒体、機会を通じまして取り組んでまいるということの記載になってございます。

少し飛んでいただきまして、11ページに第9として国際協調の推進という記載がございます。こちらは、国際会議が増えておりますけれども、予算の制限がある中で、Webシステム等も利用しつつ、こういった会議にも引き続き参加していくということが記載されてございます。具体的なものとしては、例えば2026年2月にOECDの農薬作業部会という記載がございます。こちらに示している会合のほか、必要に応じてコーデックス委員会各部会や国際会議等に委員等を派遣することとしてございます。

以上、要点の御紹介となりましたが、お時間のあるときに一度お目通しいただければと考えてございます。

説明は以上でございます。

○ ○○

以上、事務局から説明がありました。何か御意見、御質問ございますでしょうか。よろしゅうございますか。

では、農薬(チアジニル)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

では、皆様、お手元に評価書案を御準備ください。右肩に資料1と記載してあるチアジニル評価書案でございます。

チアジニルは殺菌剤で、稲に使用します。今回、再評価の対象とされています。前回の第34回農薬第三専門調査会では、動物体内動態試験まで御審議いただき、急性毒性試験等以降の各試験につきましては、テストガイドラインとの相違点について御審議をいただきました。引き続き御審議をお願いいたします。

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。審議の経緯について記載してございまして、5ページになりますけれども、2024年7月に農林水産大臣から農薬の再評価に係る評価要請がございまして、食品安全委員会にて説明がされました。2025年3月7日にこの農薬第三専門調査会で御審議をいただいております。

その後、2025年4月16日、先月に内閣総理大臣から残留基準値設定に係る評価要請がございました。それにつきましては、評価要請がなされたのですけれども、追加されたデータなどはございません。本日、農薬第三専門調査会で御審議をいただくものとなっております。

続きまして、10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して。用途は先ほど御紹介したように殺菌剤で、化学構造は6. のとおりとなっております。

11ページをおめくりいただきまして、開発の経緯を御覧ください。チアジニルは、チアジニルカルボキサミド系の浸透性殺菌剤で、作用機構は、植物病原菌に対する抵抗性の誘導であり、主として稲いもち病に防除効果を示すと記載してございます。

それでは、12ページからが前回御審議いただいた環境などの分野になりますけれども、前回審議以降いただいたコメントについて御紹介をいたします。

まずは24ページを御覧ください。こちらは事務局で修正させていただいた箇所なのですが、24ページの23行目、ニワトリの畜産物残留試験におきまして記載整備させていただいております。

25ページを御覧ください。動物体内動態試験につきましては、〇〇より、コメントはありませんと頂戴してございます。

26ページを御覧ください。ラットの動物体内動態試験の分布の項目につきまして、〇〇よりコメントを頂戴いたしました。26ページの11行目の波線部のところ、「チアジニル及び代謝物に蓄積性がないことが示唆された」と前版より記載されている部分でございまして。24時間後と168時間後の各臓器、組織における放射能濃度が大きく低下したことをもって「蓄積性がない」と表現することに少し違和感を覚えます。11行目の結びは「チアジニル及び代謝物は速やかに排泄された」くらいではいかがでしょうかというふうにコメントを頂戴いたしましたので、修正を追記してございます。御確認いただければと思います。

毒性試験の前までは以上でございまして。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、お戻りいただきまして、24ページの記載整備については、特段問題はないかと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。〇〇、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

これで結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、26ページの修文につきまして、○○、御説明いただけますか。

○ ○○

蓄積性という言葉は、私は結構アレルギー的な考えを持ってしまして、例えば剤の特徴として脂溶性が非常に高く脂肪に蓄積すると、それで体外に排泄されるのに非常に時間がかかるとかというような場合とか、連続投与でだんだん組織の濃度が高くなっていくとかというようなことがみられれば、積極的に蓄積性という言葉を使うのはいいかなと思うのですが、そういうことがみられない場合に、これは蓄積性がないことなのですけれども、それはちょっと言葉として、私としてはあまりよろしくないのではないかなと思ひまして、このような提案をさせていただいたということです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

この修文について、○○、いかがですか。

○ ○○

特に○○の御意見に異論ございません。

○ ○○

○○はいらっしゃるのでしたっけ。○○。

○ ○○

排泄の項目を見ても実際に排泄されているので、○○の案でもよいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、この修文で直していただければと思います。

そうすると、そこまでですかね。では、次の説明をお願いします。

○ ○○

続きまして、毒性試験の項目をお願いいたします。30ページからになります。

4行目下の【事務局より】を御覧ください。前回は動物体内動態試験まで御審議いただきましたので、今回、急性毒性試験等以降について御検討をお願いしてございました。前回の審議の際にテストガイドラインとの相違点で挙げられた項目について確認事項が出されておりました。リスク管理機関から確認事項に対する回答が提出されましたので、そちらについて御確認をいただいております。確認事項の内容と先生方からいただいたコメン

トを御紹介いたします。

それでは、確認事項1を御覧ください。30ページの中ほどより下のところでございます。1点目の確認事項、2つに分けて記載してございますけれども、1番はラット、2番はマウスに関する情報でございますので、併せて御紹介いたします。

OECDテストガイドラインとの相違点として挙げられる血液凝固系パラメータ、プロトロンビン時間及び活性化部分トロンボプラスチン時間の未測定について、イヌでは血液凝固系パラメータに検体投与の影響が認められていることから、種差を踏まえた上で試験の妥当性を説明することと確認事項が出されておりました。

それに対する回答は、下の四角囲みの左側の部分でございます。イヌの90日間反復投与毒性試験及び1年間反復投与毒性試験において、血液凝固系パラメータに対する検体投与の影響としてプロトロンビン時間あるいは活性化部分トロンボプラスチン時間の延長が認められているが、いずれもそれぞれの最高用量群で摂餌低下を伴う体重低下と血液生化学的検査や病理組織学的検査で確認されている強い肝細胞障害、AST、ALT等の顕著な増加や肝細胞壊死がみられる切迫と殺動物において、切迫と殺時に行われた血液検査でのみ認められている。一方、それら投与群の最終生存動物には定期検査において明らかな血液凝固系パラメータに検体投与の影響は認められなかった。また、イヌの2週間反復投与毒性試験においては、1,000 mg/kg体重/日を最高用量に強制経口投与した動物でも、血液PT及びAPTTに対する検体投与の影響はみられていない。これらのことより、イヌの反復投与毒性試験で認められる血液凝固時間の延長は、高用量群の切迫と殺に至るような著しい衰弱を示す動物において、顕著な肝細胞障害により肝臓での凝固因子の産生が障害されたことで生じた二次的な影響であり、血液凝固を直接に障害した結果ではないと考えられる。

ラットを用いた試験、マウスを用いた試験では、イヌの反復投与試験で認められたような途中死亡や切迫と殺動物に至るような動物で血液生化学的検査での肝細胞障害を示唆する変化と肝臓の病理組織所見を伴うような高度の肝障害は認められておらず、いずれの試験でも血液凝固阻害で生じる可能性がある出血性の病変は全く認められていない。そのため、強い肝障害が発生するような著しく高い用量で投与した場合は、ラット及びマウスでもそれを原因とした血液凝固の阻害が生じる可能性は否定できないが、それは過剰な高用量に限定した変化であり、ほかの要因で決定される無毒性量を大きく上回る高用量での影響となるため、検体の安全性は十分に確保されており、よって通常の使用条件においては、ヒト健康への影響は生じないと考えられると回答が記載されてございます。

事務局でこの回答について確認しましたところ、一部記載の誤記若しくは報告書と内容が食い違う点がみられましたので、そちらについても併せて御紹介いたします。

まず、30ページの※3でございます。イヌの切迫と殺動物において強い肝細胞障害が見られるというふうに記載してあるところ、切迫と殺の動物では肝細胞壊死は認められていませんでした。1年間反復投与毒性試験の生存動物のみで認められているという状況でございました。

それから、30ページの一番下の行でございます。※4に最終生存動物の定期検査では、血液凝固系パラメータに検体投与の影響は認められなかったと記載してございますが、90日間亜急性毒性試験の生存動物でPT及びAPTT延長が毒性所見とされているという報告書の記載がございました。

それから、31ページの※5でございまして、こちらは報告書の番号の記載誤りと思われましたので、御紹介だけにさせていただいて、※6でございます。※6では「肝臓の病理組織所見を伴うような高度の肝障害はみられておらず」と記載されていたのですけれども、28日間亜急性毒性試験の一番上の用量の死亡又は切迫と殺例において、肝臓における病理組織学的変化として単細胞壊死、胆管増生、核大小不同が認められたというふうに報告書に記載がございました。

確認事項1につきましては以上でございます。

続きまして、確認事項2でございます。こちらも③と④が記載されてございますが、③はラット、④はマウスに関するものでございますので、内容をまとめて御紹介いたします。

OECDテストガイドラインとの相違点として挙げられた血清中総T₃、T₄、TSHの未測定について、ラットでは肝重量増加や肝細胞空胞変性、マウスでは肝細胞腺腫が認められており、マウス肝臓発がんメカニズムを検討した試験の結果、フェノバルビタールと類似した肝薬物代謝酵素の変動があるとする考察がなされていることから、肝薬物代謝酵素誘導の影響を踏まえて、甲状腺機能の評価の妥当性を説明することと確認事項を出されてございました。

回答は下に記載してございます。下の四角囲みの左側のところでございます。肝臓の代謝酵素誘導による甲状腺ホルモンの代謝亢進と血中甲状腺ホルモン濃度の低下が生じる場合は、甲状腺がTSHにより刺激され、甲状腺には相応する重量増加や病理組織学的変化が認められるべきと考えられる。しかしながら、検体のラットを用いた毒性試験では、甲状腺の重量変化及び病理組織学的変化はいずれも認められていない。この事実を踏まえると、たとえ検体による甲状腺ホルモン代謝の亢進があったとしても、血中の甲状腺ホルモン濃度を大きく動かすほどのものではなかったことを示唆していると考えられ、甲状腺機能に対する影響は十分に評価されていると考えられる。マウスにおいても同様に、甲状腺の重量変化及び病理組織学的変化は認められていないことから、血中の甲状腺ホルモン濃度を大きく動かすほどの甲状腺ホルモン代謝の亢進はなかったと考えられる。なお、亜急性毒性試験においては甲状腺への影響は病理組織学的検査で最も感度よく捉えられるとの報告や、甲状腺の重量や病理組織学的変化を伴わない甲状腺ホルモンの変化は悪影響とはみなされないとの報告があることから、当該試験における甲状腺機能への評価は妥当であったと考えられるという記載がされております。

こちらでも幾つか事務局で確認しまして、誤記と思われる部分、それから報告書の食い違いが認められる部分がありましたので、御紹介いたします。

まず、32ページの※7でございます。ラットで甲状腺の重量変化が認められていないと

いうふうに記載されているのですけれども、ラットを用いた一般毒性試験で甲状腺重量が測定されているのは2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のみという状況でございました。

それから、マウスでも甲状腺の重量変化は認められていないと記載されているのですけれども、90日間の試験、18か月間の試験でもいずれも甲状腺の重量は測定されていないかと存じます。

それから、※9、甲状腺の重量や病理組織学的変化を伴わない甲状腺ホルモンの変化を悪影響とはみなされないというふうに記載がございましたけれども、当該文献において甲状腺に関する記載は確認できていません。

以上でございます。

先生方からいただいた御意見を御紹介いたします。

32ページの下のほうを御覧ください。まず、〇〇より、回答1、2はおおむね受け入れ可能と考えますといただいています。

〇〇からは、回答1に関しましては、回答書のイヌの試験での「肝臓での凝固因子の産生が障害されたことで生じた二次的な影響であり」という部分と、ラット、マウスの試験での「過剰な高用量に限定した変化である」と記載している部分については了解するが、事務局補足に記載されているような不一致の点、記載の誤りを踏まえた上で回答書を再度検討し提出していただくことを望みます。当日調査会で意見交換していただければと思いますといただいています。

回答2につきましても、事務局補足に記載の不一致の点を含めて再度検討していただくことを望みますといただいています。また、甲状腺機能に対する影響は十分に評価されていると考えられるとの記載があるが、甲状腺重量の増加や組織変化がないとする所見から導いた考察であり、血中のTSH、T₄、T₃が測定されていない限り、この断定的な記載ぶりは検討される必要があるのでは。当日調査会で意見交換していただければと思いますといただきました。

〇〇からは、33ページにいただいたコメントを記載してございまして、回答のうち※3から9のように誤認に基づく部分は修正していただいたほうがよいかと思っておりますといただいております。

確認事項に対する回答のうち、一般毒性試験部分につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、ありがとうございます。前回の専門調査会で血液凝固系パラメータ、ラットですね。OECDのガイドラインでは1つの毒性の評価として測定するようになっていた中で、測定されていなかった。イヌの試験ではパラメータの動きがあったということで、その辺りを含めて確認事項ということにさせていただいたところです。確かに回答書

にありますように、血液系のパラメータは肝臓の異常と関連するという点と、これが高用量なのでということは、ある意味ではありきたりな毒性変化としては高用量には出るよというような意味合いに取れるのですけれども、この辺りは記載されていることでいいのかなと了解するつもりです。

ただ、事務局補足で記載されている幾つかの齟齬がありますので、これをもう一度見直していただいて、回答書をもう一度出していただくほうがいいのかなと思います。ただ、今日の審議はこのまま進めていただいてもいいのかなと思います。

以上です。

回答書2も続けて言えばいいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

回答書2のほうは甲状腺機能に関する影響で、たしかメカニズム試験のほうでフェノバルビタールと同じような作用がありますよと書いてあったので、それならば当然、TSH、T₄、T₃の測定をするということと、今のガイドラインではこれもパラメータとして含めるようになっていきますので、その辺りを含めて問い合わせさせていただいたところだと思います。

これも甲状腺の組織学的な検査あるいは重量、この辺りに動きがないということ、そういう意味ではそんなに重度な変化ではないと私も思いますので、そこは受け入れてもいいかなと思います。ただ、これに関しましても、やはり事務局の補足というところでの齟齬がありますので、それを含めてもう一度回答書をきちんと出していただくほうがいいのかなと思います。

今日の審議に関しては、このまま進めていただいて結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということは、御意見としては、この回答は少し齟齬もあるので直してほしいけれども、そうはいつでも取りあえず審議に対しては問題なく進められるだろうということかと思えます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私も○○の御意見とほぼ同じでして、色々測定していない部分が多いところはあるのですけれども、評価に当たっては影響ないのではないかというように、血液も甲状腺の方も評価には影響ないだろうと考えています。

事務局から指摘いただいた齟齬のある部分については、やはり直していただくべきでは

ないかなと思いますので、そちらのほうはそちら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。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

どちらも受け入れていいのではないかということで、○○の意見と一緒に。ちょっと雑なレポートを頂いてしまったなというイメージですので、しっかり直していただいて、再提出し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。

まず、本日の審査に関しては、取りあえずこのまま進められるという回答が得られたということかと思います。改めて、そうはいつでもこれだけ雑だと何とかしてほしいというのが専門委員の御希望ですが、事務局としてはいかがでしょうか。

○ ○○

事務局でございます。

そうしましたら、再度確認事項を出すということになるかと思えますけれども、御担当の先生方に御確認いただいてという形で進めさせていただいてよろしいでしょうか。

○ ○○

多分御指摘いただいた齟齬のところが違ってきますから、ここを改めて書き直してくださいというような内容になるかとは思いますが、それを敢えてしていただくかどうかというところかなと思います。

○○、○○、やはり直してもらったほうが気持ちはいいと思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

この専門調査会の進め方とも関わるのでしようけれども、今日進めていただいて、ADIとかARfDを決めていく方向では問題ないのですが、この回答書は回答書として、専門調査会の中で再度出して、返ってきたものを審議するという意味ではなくて、もう一度きちんと出してくださいねということで、関連する専門委員がそれを確認すればオーケーという方法もありということですね。

○ ○○

多分、審議に必要がないようであれば、ここで回答を確認した上で、こういう誤謬があったけれども、取りあえずこれで進められるという判断をしたということが議事録に残

り、提出された回答書については、資料として付いていて、ただ、コメントもちゃんとついているというようなことで記録としては残るということかと思います。改めて出し直していただいているということが、結局審議に関わらないとなると、気持ちは悪いのですけれども、直していただく必要があるかということになるかかと思っています。一方で、こういういかにげんなことをされては困りますということをお伝えするのに必要かもしれないという気持ちはあるのですけれども、そうしたところで、それだけの意味があるかどうかというようなところかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいですか。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

○○、すみません。

私個人としては、審議には問題ないとしても、やはりちゃんときちんと直させるべきだと思います。議事録を見ても、例えばほかの申請者がこの議事録を見て、適当に出しても事務局が直してくれるんだということにならなければという懸念はあります。申請者がきちんと生データも見て、きちんとした回答書が書けないのは問題外というのが私の個人的な印象です。絶対そうしてくださいというわけではないのですけれども、これは事務局がすごく大変で、やはり申請者マターで重要なんだということで一回突き返したほうがいいのではないかという私の意見をここで一応述べさせていただきます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どうぞ。

○ ○○

○○が言われたように、これがまかり通るようになると、今後こういう回答書に対しての申請者の姿勢が色々多様になるのではないかなという御懸念だと思います。確かに齟齬があるのですけれども、私は、今回は議事録に残しておいてもらうことでもいいかなと思います。

ということで、議事録に残して、申請者のほうには気をつけてもらうという形で、今日の審議は評価のところまで進めるということで結構です。回答になっているでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。分かりました。

○○の御懸念は分かるのですけれども、一方で、きちんと出し直してもらった回答書がどこに掲載されるかということ、すなわち、駄目な回答と、再度出し直してもらった回答がどこに掲載されるかということになるかかと思っています。そういうことも踏まえると、む

しろきちんとここでディスカッションしましたよということを議事録として残す。これでいいよと通っちゃったという事実が残るということが〇〇の御懸念ではあるのですけれども、かといって、出し直させたとしても、審議はそのまま進んだしということの事実は変わらないわけです。そうすると、さらに余計な手間を事務局にかけるというようなことも懸念されますので、ここで審議ができるということを専門委員の先生方がおっしゃってくださったということで、ここは出し直しを求めず、このまま審議を続けたいと思うのですが、いかがでしょうか。

〇〇。

〇 〇〇

〇〇、御意見があるんじゃないかと思うのですけれども。同じような立場で意見を言っていますので、よろしく願います。すみません、振るようで。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私が心配だったのは、間違った記載を含む回答書がそのまま資料として残って、外に見える形で出てしまうというのが一番どうかなと思っていたのです。議事録を読めば、これをそのまま受け入れたわけではないことが分かるといっても、その一枚紙だけを見てしまうと、そう思ってくれない場合もあるのではないかという懸念があったのですけれども、これはどうなのでしょう。資料としては見える形で残ってしまうのでしょうか。

〇 〇〇

事務局、いかがですか。

〇 〇〇

この資料の扱いですが、後ろの参照を御覧いただくと分かりやすいかと思います。88ページを御覧ください。今回、回答書の内容は私が読み上げましたけれども、資料の形としては88ページの98番「食品健康影響評価に係る提出資料について」ということで未公表の扱いになります。ですので、公表される資料としてはこの会議の議事録のみとなります。

〇 〇〇

〇〇です。

ありがとうございます。そういうことでしたら、今、〇〇がおっしゃっていただいたような形で進めていただくことに私も反対いたしません。ありがとうございます。

〇 〇〇

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

評価は可能というのは全然アクセプトなのですけれども、このままスルーさせるのか、おとがめなしなのかということだけちょっと確認させてください。評価を止める気は全然ございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

化審法の会議では、回答不要の留意事項として申請者側に、以後気をつけるようにというようなことを伝える対応を時々されることがあるのですけれども、そういったような対応はあり得ますか。

○ ○○

すみません。私はちょっと経験がございませんで。

○ ○○

どうしてもということであれば通知を出すことは可能なのですけれども、今の先生方の御指摘に関しましては、議事録につぶさに残りますので、議事録をきちんと読むようにということでリスク管理機関のほうに担当ベースでお知らせするであるとか、そういったことをきちんとお伝えさせていただくということではいかがかと思えます。

あと、回答を出し直しさせることにつきまして、事務局の懸念としましては、適切でない場合は書き直しを求められるだろうからといった、逆にそういう甘えも出てくるのではないかと思ひまして、出てきた回答のレベルに応じた評価をしていただくということで、今回は先生方、評価に影響が及ばないということで御評価いただいていますけれども、これが重大な問題である場合は、安全係数を追加するであるとか、試験のやり直しを求めるであるとか、そういった御判断も含めて、先生方が御判断できる余地を残すという意味では、今回議事に残すというのも一つのやり方ではないかと思った次第なのですけれども、先生方の御指示に従います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○にお任せします。

○ ○○

ありがとうございます。

とにかくこの回答は色々間違いも入っていてけしからんというところがきちんと議事録に残ります。色々、こうすればああいう懸念があるし、こうすればああいう懸念があるしと、どっちを取ってもいい回答はなさそうというところもございまして、これ以上審議に対しての影響がないというところまで言っていたいいますから、これはもうこのままということに今回はさせていただきたいと思ひます。

次にまた同じようなことが起こって、もし本当に重要な案件で誤謬があるとかいうことがあれば、それはそのときにまた考えますし、事務局がおっしゃっていたとおりでUFを本当に掛けるとか、試験やり直しとかいうことも、こちらのフリーハンドとして残していただくというようなことをおっしゃっていただいているところでございますので、今回はこのようにさせていただければと思います。ありがとうございます。

そうすると、次の説明でいいのかしら。お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き、一般毒性の各試験の内容に入ってまいりたいと思います。33ページの1行目からが急性毒性試験等でございます。今回追加された試験として急性毒性試験が1つ追記されてございます。33ページの2つ目の試験でございます。こちらも含めまして、特に先生方からコメントは頂戴してございません。

それから、一般薬理試験でございます。34ページの3行目からに記載してございますが、1点事務局からARfDのエンドポイントにするかどうかをお伺いしてございました。35ページの3行目下の【事務局より】を御覧ください。ラットを用いた一般状態、体温、瞳孔径及び握力に対する影響を検討した試験では、同一の個体がいわれていることから脚注にその旨追記しまして、こちらは前版でARfDの検討が行われた際に5,000 mg/kg体重の用量で影響が認められておりますけれども、片性の結果のため、ARfDのエンドポイントとしないこととされましたということで記載してございました。

36ページにいただいたコメントを御紹介いたします。

○○より、事務局案に同意します、○○より、事務局案に同意しますというふうにいただいています。

続きまして、亜急性毒性試験に参ります。36ページの2行目下からになります。混餌投与の試験で投与初期に認められた体重増加抑制につきましては、摂餌忌避の可能性を踏まえてARfDのエンドポイントとしないとした試験がございます。先生方より御同意をいただいています。

では、3行目下のところから亜急性毒性試験の各試験についてでございます。まず(1)の試験、28日間亜急性毒性試験でございます。今回追記された試験でございまして、影響は37ページの表26に記載してございます。この試験では、5,000 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも500 ppmであると考えられたとする案にしてございます。

事務局からお伺いしていた点は38ページに記載してございます。大きく2点お問いかけしてございまして、まず1点目が、臓器重量の変化についてでございます。①のa.の部分でございます。5,000 ppm投与群では雌雄の脳、心臓、精巣で比重量増加が認められましたが、絶対重量に変化は認められず、体重増加抑制の影響を受けている可能性を考えたこと、病理組織学的所見が認められないことから、毒性所見としない案としてございます。

肝臓の比重量増加につきましては、病理組織学的所見が認められていることから、毒性所見とする案としました。こちらにつきまして、先生方より御同意をいただいています。

それから、①のb. につきまして、雌雄の脳、心臓、肺、腎臓及び精巣で絶対重量減少及び比重量増加、脾臓及び胸腺で絶対及び比重量減少、雄の肝臓で絶対重量減少及び比重量増加、雌の肝臓で絶対重量及び比重量増加、卵巣で絶対重量減少が認められています。絶対重量と比重量がともに減少している臓器もございましたが、一番上の50,000 ppm投与群では極端な体重低値がみられて、全ての動物が死亡又は切迫と殺されていることから、臓器重量の減少は毒性所見としない案としまして、雌の肝臓では絶対及び比重量がともに増加していることから毒性所見とする案といたしました。先生方より御同意をいただいています。

それから、39ページに参りまして、②でございまして、こちらはARfDのエンドポイントについてお伺いしてございます。5,000 ppm投与群の雄1例で自発運動低下が認められていますが、1例に投与3日間のみ認められたのみであったことから、ARfDのエンドポイントとしないという案にいたしまして、先生方より御同意をいただいています。

続きまして、39ページの(2)90日間亜急性毒性試験でございます。こちらは前版から記載されている試験でございまして、毒性所見は表28に記載してございます。統計学的検定の実施状況の追記を行ったのですけれども、大きな修正点がございまして、40ページの【事務局より】の②を御覧ください。肝臓の比重量及び絶対重量について毒性所見とされていたのですけれども、肝肥大ガイダンスに沿って見直しまして、雄では肝細胞空胞変性増加が認められていることから、5,000 ppm投与群で肝比重量増加を毒性所見とする。雌につきましては、400及び2,000 ppm投与群では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから適応性変化とし、5,000 ppm投与群ではGGT増加が認められていることから毒性所見とするという案にいたしました。ただ、このGGT増加につきまして、400 ppm以上の投与群で平均値に差がないことから、扱いについて御検討くださいとしてございました。

こちらにつきまして、41ページに記載してございますが、〇〇から、事務局案でよいと思いますといただいています。

〇〇からは、雌のGGT増加について、有意差がついている5,000 ppm投与群のみ毒性とすることでよいと考えますといただきました。

〇〇からは、事務局案に同意します。雌5,000 ppmでは肝機能に関するほかの検査値に明らかな変化がないことから、GGT増加は軽微であると思いますが、同群の雄には肝細胞空胞変性があることから、雌においても組織変化はないが肝臓に何らかの影響が生じている可能性が考えられます。よってGGT増加は毒性所見として残すほうがよいと思います。当日検討願いますといただいています。

〇〇からは、個別別表を見る限り、雌400 ppm以上及び雄5,000 ppmをGGT増加（肝毒性あり）と判断してよいように思いました（検出限界を上回り、数値が出ている個体数が

増加しているため) というふうにいただいております。個体別表につきましては、その下の【事務局より】に抜粋をしてございます。御参考いただければと思います。

事務局からお伺いしていた点、3点目に参ります。41ページの上のほうの③を御覧ください。5,000 ppm投与群の雌雄で尿比重低下傾向が毒性所見とされていまして、前版で毒性所見とされていて、ドシエにおいても毒性所見とされていますが、報告書において毒性所見とされておらず、有意差も認められていません。ほかにも尿に関して所見が認められていることから、毒性所見のままとする案としましたとしてございました。

これにつきまして、〇〇からは、データからは低下傾向が読み取れませんので、毒性所見としなくてよいと思いますといただいております。

〇〇からは、事務局案に同意します。

〇〇からは、確かに尿に関するほかのパラメータが変動していますので毒性所見として残しておくのがよいと思いますといただいております。

〇〇からは、結果の表を見ても尿比重の低下があるようには見えず、どちらかといえば増加ではないかとの指摘をいただいております。ドシエの誤記のように思われますといただいております。御検討をお願いいたします。

続きまして、42ページの2行目からが90日間亜急性毒性試験のマウスでございます。今回追記された試験でございまして、43ページ、表30に認められた毒性所見の表を記載してございます。無毒性量は取れておらず、3,000 ppm以上投与群の雌雄で前胃粘膜の角化亢進等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも3,000 ppm未満であると考えられたという案にしてございます。

事務局から3点お伺いしてございます。まず1点目は、脾臓の比重量増加について毒性所見とする案でお伺いしてございました。絶対重量に変化は認められていないのですが、髄外造血亢進が認められている雄の30,000 ppm及び雌の10,000 ppm以上投与群で毒性所見とする案としてございます。いずれの先生方からも御同意をいただいております。

それから、②でございます。44ページになります。こちら臓器重量の変化についてお伺いしてございます。こちらは腎臓についてでございます。30,000 ppm投与群の雌雄で腎絶対重量の減少及び雌で腎臓における病理組織学的変化が認められています。臓器重量につきましては、腎臓における病理組織学的変化が認められている雌のみ毒性所見としましたが、減少のため扱いについて御検討ください。また、雌に認められた病理組織学的変化が、尿好塩基性変化というものがあつたのですけれども、こちらが対照群においても認められているということで、一番上の用量で認められた毒性所見につきましては、尿細管の好塩基性変化を伴う空胞変性という所見名にさせていただく案としてございます。

こちらにつきまして、〇〇からは、好塩基性を伴う空胞変性なのか、好塩基性化/空胞変性なのか確認が必要ですが、毒性所見とする案に同意しますといただいております。

〇〇と〇〇からは御同意をいただいております。

〇〇からは、30,000 ppm雌の腎絶対重量の減少は、毒性学的な意義は不明ですが、それ

ゆえに説明ができないので残しておくほうがよいと思います。尿細管の好塩基性を伴う空胞変性の組織所見については事務局案に同意しますといただいています。

44ページの【事務局より】ボックスの中の腎臓重量及び病理組織学的検査結果という表を御覧ください。これの雌の一番上の用量、30,000 ppmで尿細管好塩基性が5例、尿細管空胞変性が3例出ています。両方の所見が出た動物がいたので、尿細管の好塩基性を伴う空胞変性というふうに所見名を記載していたのですけれども、両方の所見が出ている動物数は2例でございました。こちらについて御確認をいただければと思います。

44ページの③、脳と肺の重量変化についてお伺いしてございまして、こちらは比重量増加や絶対重量減少が有意に認められているのですけれども、体重増加抑制の影響を受けている可能性を考えたことと、病理組織学的所見が認められないことから、毒性所見としない案といたしまして、先生方から御同意をいただいています。

続きまして、イヌの試験でございます。45ページをお願いいたします。90日間イヌの試験、こちらは前版から記載されている試験でございまして、統計学的検定の実施状況などを追記してございます。その中で事務局からお伺いしていた点がございまして、46ページの【事務局より】を御覧ください。①のa. を御覧いただければと思います。前版において一番上の用量の雄の精巣につきまして、比重量減少が毒性所見とされていますが、減少の変化ではないと考えたことから、絶対重量減少のみ毒性所見とする案といたしました。

こちらにつきまして、〇〇から、毒性所見として取らなくてよいと考えます。精巣には未成熟が認められたとのことですが、この所見も絶対重量の低下も体重減少/状態悪化による二次的変化と考察されており、受け入れ可能と考えますというふうにいただいています。

そのほかの先生方からは、事務局案に御同意というふうにいただいています。

それから、2つ目、b. の項目につきまして、腎の蛋白円柱が毒性所見とされている件につきましては、一番上の用量でのみ毒性所見とする案としまして、先生方から御同意をいただいています。

慢性毒性試験、発がん性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、お戻りいただきまして、33ページからですが、実際の【事務局より】のお申し越しは35ページです。ラットを用いた一般状態、体温、瞳孔径及び握力に対する影響の結果です。ARfDのエンドポイントにはしていないということで、〇〇、〇〇からは事務局案に同意ということですが、〇〇、いかがですか。

○ ○○

〇〇です。

同意です。

○ ○○

ありがとうございます。では、これは事務局案どおりとさせていただきます。

それから、次、亜急性毒性試験の混餌投与で投与初期に認められた体重増加抑制については、摂餌忌避の可能性を考えてARfDのエンドポイントとしなかったというところで先生方から御同意いただいておりますが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

28日間の試験ですよ。全て同意ということですよ。

〇 〇〇

ありがとうございます。

この次、38ページに行きます。5,000 ppm以上の投与群の雌雄で臓器重量の変化が認められているというところでして、肝臓以外は毒性所見としなかったと。肝臓については、病理組織学的所見が認められていたりとか、絶対・比重量ともに増加しているというようなことから毒性所見とする案とされていて、いずれの先生方からも御同意をいただいているところでございます。

先生方、よろしゅうございますか。

では、次、90日間亜急性毒性試験のラットです。統計学検定の実施状況を確認の上、追記されたことと、それから、前版において肝肥大ガイダンスによって見直したというところでございますが、ここで先生方の御意見が分かれているのは、GGT増加について、どこから毒性と取るかということかと思えます。5,000 ppmからでいいかということと、〇〇は400 ppmというような御意見だったかと思えますが、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

肝臓については、まず雌の5,000 ppmに関しては、皆さんと同じで、ここは毒性と取るということでもいいと思うのですけれども、そのほかの部分で表を見ていてちょっと思ったのが、 γ -GPTは測定方法にもよるかと思えますけれども、なかなか測定が難しく、多くの場合、検出限界以下となるというのがほとんどだと思います。この表ではゼロというふうに申請者のほうではなっているのですけれども、恐らく多くは検出限界以下だったと思われるところ、統計のために多分ゼロという数値に置き替えていると考えています。

その場合、ほとんどの個体が通常ゼロで、たまにそれを超えて1という数値が出てくるものがあるのですけれども、そういう個体がこの表を見ると、雌の400 ppm以上と雄の5,000 ppmも4匹ということになっていますので、少し頻度として増えているのではないかと。雌の400 ppmと2,000 ppmではそれぞれ数字の上で3と2というふうに高い値を出している個体もいますので、そこが非常に気になって、私としてはこれは何か出ているのではないかなと考えたところなのです。

ただ、色々な測定方法があり、ここは強くこだわるところではないので、皆さんの意見としてそこまでは言いにくいというのであれば、雌の5,000 ppmだけという判断でも従いますけれども、私の考えとしては以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、〇〇のおっしゃられる御意見は非常に悩ましいところなのですが、私は、非常に軽微な影響であるとは思いますが、有意差がついている雌の5,000 ppmを取っておけばいいのかなと思います。それに関する具体的な毒性学的な意義を明確に言えと言われたらちょっと言えないですけれども、5,000 ppm以上の雌を取っておきましょうという意見です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

有意差がついているところを取るという意見に賛成で、あと、〇〇が言われたみたいに雄との比較という点でも5,000 ppmがいいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかに明らかな所見が伴わないということ。傾向としては確かに気にはなりますけれども、有意差がついているところで判断をするというところがこれまでの通例かなとも思いますし、というところで、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。了解いたしました。28日間のほうで胆管増生があったというところもあって、そこは気になっていたのですけれども、ただ、90日間のほうでは出ていないですし、2年間の試験でもそういった影響がみられていないので、ここは5,000 ppmの雌だけを毒性影響とするという判断で同意いたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、③の尿比重の低下傾向についてです。これについては、〇〇はむしろ低下ではなくて増加のようで、ドシエの誤記のように思われるということでございますが、コメントいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

こちらは41ページの表に尿比重の検査結果を載せていただいていますけれども、これを見ても変化はないと思うのです。どちらかといえばむしろ5,000 ppmでは雌雄とも増加の

ほうに寄っているように私には見えるので、これは少なくとも低下として毒性影響と取るのは難しいかなと思っていて、単にドシエで誤って書いてしまっただけではないかなと考えたのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、同じ意見でしょうか。

○ ○○

同じで、低下傾向と書くのはちょっとまずいかなと思われましたので、そう書かせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。言われてみると確かにそうなので、○○、いかがですか。

○ ○○

私は、尿の所見として尿量減少とか尿中蛋白増加とかケトン体の増加とかが雄雌ともあったので、蛋白増加もありますね。これを読んで頭の中で、これは尿の比重が落ちているのではないかなと思って見ていました。それで、今言われたようにこの表を見ると、むしろ上がっているという傾向のほうがあるのかなと思いました。ということで、3番目に関しましては尿比重の減少でしたよね。これについては採択しないということで、○○、○に同意します。

○ ○○

ありがとうございます。

というわけで、表28は修正をお願いします。よろしゅうございますか。

次に、90日間亜急性毒性、マウスの試験でございます。【事務局より】のボックスが①、②、③とありまして、①と③については御同意いただいでいて、②の好塩基性を伴う空胞変性なのか、好塩基性変化/空胞変性なのかという確認が必要だということでございます。ボックスの途中にその組織学的検査の結果が抜粋されていて、雄では尿細管好塩基性化というのが0 ppmから30,000 ppmで数があまり変わらないというようなところ。雌も基本的にはそれがほとんど変わっていないというところに対して、尿細管空胞変性だけが30,000 ppmで3例出ているところで、両方所見があるのが2匹という状況で、これを両方とも所見を書くかどうかというようなことかと思えます。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

2例あるということをお教えいただきましたので、それが病理学的な変化ということであれば、尿細管の好塩基性変化を伴う空胞変性ということで毒性としていいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

○○の御意見は、好塩基性化/空胞変性を採択したほうが良いという御意見だったので
しょうか。

○ ○○

いえ、前半の好塩基性化を伴う空胞変性ということ。

○ ○○

そのままいきましょうということですね。何かちょっと議論を蒸し返すようで申し訳
ないのですが、私はむしろ○○が言われたように、好塩基性変化/空胞変性のほうが
いいのかなと思いました。というのは、5例中両方あるのが2例であるということと、も
う一つ、やはりこの病変の意義を考えたときに、好塩基性化というのは恐らく何か障害を
受けてちょっと再生している像かなと。再生している像に空胞変性という変性性の変化は
なかなか出ないのではないかなというのが私のイメージです。

ということで、私はむしろ、例数と病変の意義を考えたときに、○○が提案された好塩
基性化/空胞変性のほうがいいかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どうでしょうか。

○ ○○

○○です。

申請者がどういう意図でつなげて書いているのかちょっと分かりにくかったのですが、
でも、最大限解釈するならば、今、○○がおっしゃったような、むしろ好塩基性変化が起
きているところで空胞化が彼らには見えたのかなと思ったので、スラッシュで書くというの
に一票なのですが、ただ、普通に考えると、個別別の表を見ても、所見としても分
けて取っているもので、別々に考えて、尿細管好塩基性変化は対照群と頻度がさほど変わっ
ていないということで、尿細管空胞変性だけを採用するのが自然だと思うのです。ただ、
そこに申請者がどういう意図で書いたのかということを見ると、意味があるのかどうな
のかということに戻ってしまうのですが、

個人的な意見としては、すっきり尿細管空胞変性だけがいいのではないかなと思いま
したが、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

私もこの表を見てそういうふう感じていたところでございますが、改めて〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

そうですね。どちらが病理学変化としてはドラスチックかというのと、空胞変性なんだろうなと思いますので、空胞変性を取るということでいいかなと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、それでよろしゅうございますでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

今、〇〇御提案のように、尿細管の好塩基性化は雄雌とも特段際立った変化ではないような印象ですね。ということで、確かに空胞変性のみで採択するほうがより所見としては分かりやすいかなと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、表30を修正していただくということでよろしく申し上げます。

次が、90日間亜急性毒性試験のイヌの試験でございます。これについては精巢の絶対重量も取らなくていいのではないかなというのが私の意見だったのですけれども、先生方は別にそれは取ってもいいというような、事務局案どおりというところではございますが、かなり体重が減少しているし、状態も悪化していて、その二次的変化というふうに申請者が考察しているのは受け入れ可能かなと思いましたが、あえて取らなくてもという意見を出したところではございますが、〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

ちょっとまた後でいいですか。

○ 〇〇

分かりました。

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

おっしゃるとおり、体重の減少があるのと、比重量も一緒に減少しているわけではなくて、むしろ増加傾向にあるようなので、体重の影響が強いように確かにみられますので、私も削除でいいかなと思いましたが。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○が言われたように、確かに体重による二次的な変化と理解するほうがいいのかなという気がします。

○ ○○

ありがとうございます。

改めて、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

同意するという事でお願いします。

○ ○○

何か恣意的にしてしまったような気がしなくもないけれども、ありがとうございます。そうしましたら、表31は修正をお願いします。

そこまででしたっけ。まだb.が残っていましたね。腎の蛋白円柱が毒性所見とされているというところでして、これについては先生方、皆さん御同意というところでございますので、このままいきたいと思いますが、ここまでで追加で何かお気づきの点、御意見ございませんでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、次の説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。46ページの10行目からが1年間のイヌの試験でございまして、こちらは前版でADIの設定根拠とされた試験でございます。無毒性量は4 mg/kg 体重/日となっております。

報告書に基づきまして、統計検定の結果を表32に追記してございます。先生方から御同意をいただいています。

48ページ、2行目からが(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットでございます。こちらは以前、所見が文章で書いてあったのですけれども、表形式にしたということと、あと、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったという文章を追記してございます。先生方より御同意をいただいています。

続きまして、49ページの(3)が18か月間発がん性試験でございまして、こちら以前、所見が文章で記載されていたところを、表に記載してございます。先生方より御同意をいただいています。

50ページの6行目からが神経毒性試験でございまして、90日間の亜急性神経毒性試験がラットで行われてございます。

神経病理組織学的検査において検体投与による毒性影響は認められなかった旨、14行目に記載してございます。そのほかは統計学的検定の実施状況を確認の上、脚注に追記を行ってございます。先生方より御同意をいただいています。

生殖発生毒性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、慢性毒性試験、46ページ、1年間のイヌの試験でございます。事務局ボックスとしては、報告書に基づき、統計学的検定の実施状況を確認の上、追記したというところで、先生方からは御同意を頂戴しています。

また、(2)の2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの試験でございますが、これは表形式に記載をし直したというところで、これについても先生方から御同意をいただいているところです。

○○、コメントなかったけれども、大丈夫ですか。御同意。了解です。

それから、(3)18か月間の発がん性試験、マウスの試験でございます。これについても表形式に直したというところで、○○もオーケーですね。はい。

それから、神経毒性試験につきましては、統計学的検定の実施状況を確認の上、追記していただいたというところで、これについては○○は了解で、○○もオーケーですか。ありがとうございます。

ということで、先生方から御同意を頂戴いたしました。

ここまでですね。では、次をお願いします。

○ ○○

では、生殖発生毒性試験をお願いいたします。今回追加された試験はなかったのですが、前回、確認事項が出され、そちらについてリスク管理機関から回答が提出されましたので御紹介いたします。

まず、51ページの一番下の確認事項3のところを御覧ください。テストガイドラインとの相違点として挙げられたFOB及び機能検査の未実施について、発生毒性試験において甲状腺関連指標を測定していないことから、本剤の母動物の甲状腺機能への影響、さらに甲状腺機能障害に起因した次世代の行動異常の有無の可能性を踏まえた上で、試験の妥当性を説明することと出されておまして、回答が出されています。

読み上げます。回答2で考察したように、肝薬物代謝酵素誘導を示唆する肝臓の臓器重量増加や病理組織学的所見がみられるものの、検体は血中の甲状腺ホルモン濃度を大きく動かすほどの甲状腺ホルモン代謝亢進を生じさせないと考えられた。2世代繁殖試験のP及びF₁親動物において甲状腺重量変化はみられず、その他、ラットを用いた一連の毒性試験においても、甲状腺に臓器重量の変動及び病理組織学的変化がみられていないことから、

甲状腺に対する直接的な影響も検出されなかった。さらには2世代繁殖試験の哺育期間中のケージサイドからの観察や体重測定時の詳細な観察において児動物に一般状態の異常、特に行動異常を示唆する所見は認められず、次世代の動物も同様であった。また、これら動物における脳重量には低体重に伴う見かけ上の変動のみみられており、甲状腺機能障害に関連した影響は確認されていない。以上より、甲状腺ホルモンの測定自体は実施されていないものの、母獣の甲状腺への毒性懸念は低く、次世代に甲状腺機能障害に起因した行動異常を及ぼす懸念は低いことが確認されており、本試験成績をもって評価可能であると回答がございました。

それから、確認事項4でございます。こちらは血清中総T₃、T₄、TSHの未測定、母動物の甲状腺重量の未測定について、繁殖試験における病理学的検査の結果のみでは評価が十分とは考えられないことから、本剤と甲状腺機能障害との直接的又は間接的な影響を踏まえ、甲状腺機能の評価の妥当性を説明することと確認事項を出されておりました、回答が来ています。

回答の4でございます。回答2及び回答3での考察のように、甲状腺の臓器重量の変動や病理組織学的異常所見がみられていないことから、検体は甲状腺に対し直接的な影響を示さず、さらには肝薬物代謝酵素誘導が示唆されるものの血中の甲状腺ホルモン濃度を大きく動かすほどの甲状腺ホルモン代謝の亢進を生じさせないと考えられる。また、催奇形性試験における母獣だけにそのような影響が発生するとは考えにくい。さらには、回答3の考察のように、2世代繁殖試験において児動物に脳や神経系の発生や発達への影響は観察されず、ラット催奇形性試験においても脳神経発達に関連した催奇形性は認められないという結果が得られていることから、次世代に母獣の甲状腺機能障害に起因した異常は認められず、本試験成績をもって評価可能であると考えたと回答が提出されてございます。

こちらでも事務局で確認しまして、ラットを用いた一般毒性試験で甲状腺重量が測定されているのは2年間の慢性毒性/発がん性試験のみですという注釈を記載させていただいております。

こちらの確認事項につきまして、〇〇からコメントを頂戴いたしました。51ページの7行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。確認事項と今回追加された試験成績はないということとともに確認し、回答をもって評価可能と判断しましたといただいております。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、何かコメント追加ございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

特にございません。評価可能と考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は今日はお休みですね。

では、次の説明をお願いします。

○ ○○

では、引き続き個別の試験に参ります。

まず、52ページの2行目からが2世代繁殖試験でございます。前版から記載されていた試験でございます。肝肥大ガイダンスに沿って見直しました。その結果を54ページの1行目下の【事務局より】ボックスに記載してございます。こちらの試験では、親動物の全投与群に対して肝臓の病理組織学的検査が実施され、血液生化学的検査が実施されていないという状況ですが、一般毒性のラットの試験の結果を踏まえまして、肝臓の所見いずれについても毒性所見のままとする案としてございます。○○、○○より、事務局案に同意です、結構ですといただいております。

それから、54ページの3行目からが発生毒性試験のラット、(3)が発生毒性試験のウサギでございます。いずれも前版から記載されていた試験で、記載整備させていただいておりますが、特段のコメントは頂戴してございません。なお、この(2)と(3)のラット、ウサギの発生毒性試験、いずれもARfDの設定根拠とされている試験でございました。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

(1) 2世代繁殖試験、ラットの試験で、肝臓肥大ガイダンスに沿って見直したところではありますけれども、亜急性毒性試験等の結果を踏まえて前版どおり毒性所見のままとする案としたというところで、先生方から御同意を頂戴しているところです。

また、(2)、(3)ラットの試験とウサギの試験について記載整備されておりますが、先生方からコメントを頂戴していないところでございますが、○○、何か追加ございませうでしょうか。

○ ○○

○○です。

特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

では、このまま事務局案どおりとさせていただきます。

次の説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

引き続き、遺伝毒性試験をお願いいたします。55ページの6行目下からになります。今回追加された試験成績はございません。先生方よりコメント等ございませんといただいています。

それから、56ページからが経皮投与、吸入ばく露等試験でございますが、一旦ここで遺伝毒性をよろしいでしょうか。

○ ○○

追加はなかったということで、特段コメントは頂戴していないところですが、○○、よろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

事務局案どおりで結構かと思えます。多分、染色体異常、*in vitro*ですけれども、脚注のほうにaで細かく書いていただいているのですが、たしかこれは細胞毒性が認められている最高用量のみだけだと思いますので、しっかり否定されているということで問題ないと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はもう退室されたのでしたっけ。

では、事務局案どおりとさせていただきます。

次の説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、56ページの4行目からは経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。急性毒性試験につきましては、追加された試験成績はなく、前版の記載のとおりでございます。様式修正に伴う記載整備のみさせていただきます。

それから、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験についても同様でございます。

続きまして、24行目からがその他の試験でございます。マウスにおける肝薬物代謝酵素誘導、細胞増殖及び活性酸素産生能試験でございますが、こちらは前版から記載されている試験でございますが、57ページの8行目から10行目にかけては、先生方よりコメントを頂戴してございます。

まず、○○より、8行目の波線部のところ、Cyp分子種含量の測定と記載されていたところがあったのですが、コメントいただきまして、タンパク質発現量変化であることを示すため、「ウェスタンブロットティングによる」を追記したほうがよいと考えますといただきましたので、8行目の冒頭に追記をさせていただきます。

それから、○○より、下線部のところ、Cyp1aなどの記載で最後のアルファベットを小文字にしてくださいといただきましたので、修正を行ってございます。御確認いただければと思います。

また、19行目から20行目にかけて、事務局で確認しまして、誤記がございましたので、7,000 ppm投与群の記載について修正をさせていただきます。〇〇、〇〇より、承知しました、了解しましたといただいています。

それから、58ページをお願いいたします。2行目に公表文献における研究結果を記載させていただきます。チアジニルについて、2つのデータベース、Web of ScienceとJ-STAGEを用いた結果が記載されてございまして、こちらは公表文献調査報告書を基に記載させていただきます。2007年から2022年を検索対象期間として検索が実施され、収集されたのが50報ということでしたけれども、第1段階として文献のタイトル及び概要に基づいて適合性が判断された結果、全て適合しないと判断されまして、先生方に御確認いただく第2段階に進んだ文献はありませんでした。その旨を、収集された公表文献50報のうち選択された公表文献はなかったというふうに記載させていただきます。

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、若しくは御提供いただける文献がございましたら、お知らせいただければと思います。

通常、収集された文献につきまして、人に対する毒性の分野に該当するというふうに記載しているケースがあるのですが、今回収集された文献は分類分けがされてございませんでしたので、記載をさせていただきます。〇〇より、承知しましたといただいております。

代謝物、原体混在物の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、経皮投与、吸入ばく露試験については特段、記載整備がされているだけでして、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験についても記載整備がされているというところで、その他試験の今回一部追記のところ、Cypの測定の方法でウェスタンブロット法というのを追記したほうがいいというところで、あと、Cypの表記についてそれぞれ修正していただいています。

〇〇、よろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

ウェスタンブロッティング法によりと書かれてありましたので、mRNAではないということで、このように記載したほうがいいと考えました。

〇 〇〇

ありがとうございます。ほかの記載を見て、先生は片仮名で書いてくださったのですが、ほかの方法が英語で書かれていることが多いというところで、そういう記載にしたというふうに事務局から聞いております。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

それから、〇〇、この修正でよろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

結構です。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、20行目のところで確認をしたところ誤記があったということで、〇〇、〇〇から、了解というところですが、〇〇も了解でよろしゅうございますね。ありがとうございます。

それから、公表文献における研究結果については、選択された公表文献がなかったというところで、第2段階に進むものがなかったというところでございまして、それから、記載についても人に対する毒性の分野などの記載がないと、分野がちゃんと分かれていなかったのというところについても、〇〇から御了承ということでございますが、ほかの先生方からもよろしゅうございますでしょうか。ありがとうございます。

ここまででいいのかな。では、次をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、引き続き、59ページからお願いいたします。本剤は代謝物、原体混在物の試験が出力されておりますので、記載してございます。追加された試験もございます。

まず、急性毒性試験からですけれども、59ページの表43を御覧ください。代謝物DとEの試験は前版から記載されている試験です。原体混在物の1と2が今回追加された試験でございます。特段コメントは頂戴してございません。

それから、亜急性毒性試験が今回追加提出されてございます。代謝物Dを用いたラットの28日間亜急性毒性試験でございます。こちらは認められた所見を60ページの表45に記載してございます。無毒性量は雄で5,000 ppm以上で所見が認められたので500 ppm、雌で50,000 ppm以上で認められたので5,000 ppmを無毒性量とする案にしておりました。

本文のほうは9行目から12行目に記載しているのですけれども、この用量が雌雄逆になっていたということで、〇〇、〇〇及び〇〇から修正をいただきました。ありがとうございます。

こちらにつきましても、61ページを御覧いただければと思います。血液凝固系パラメータの測定がされてございませんでしたので、そちらの点を確認事項として併せて出されまして、回答を急性毒性試験の前のところで御確認いただいたという状況でございます。この試験の中身につきまして、事務局から6点ほどお伺いしてございました。

まず1点目が、血液学的検査において影響が雌雄で認められたところで、有意差がないものもありましたが、減少の程度が大きいところがございますので御確認をいただきました。表の中で黒枠で囲っている部分が、今毒性所見とする案にしているところがございます。有意差がついているのはアスタリスクをつけてございます。有意差がついていない点

につきましても、例えばRBCが5%以上低下しているであるとか、WBCが20%以上低下しているところにつきましても、毒性所見とする案としてございます。また、WBC減少につきましても、例えばヘマトクリット、ヘモグロビンの減少が認められているところも毒性所見とするというような案にしてございまして、こちらは先生方から御同意をいただいております。

続きまして、62ページの②でございまして。こちらは【事務局より】を記載したのですが、誤記でございましたので、削除させていただきました。

続きまして、③でございまして。脳、心臓、肺、精巣、卵巣の重量減少につきましても、絶対重量減少や比重量増加につきましてもお伺いしております。体重減少/増加抑制の影響を受けている可能性が考えられるものは毒性所見としないという案にいたしまして、先生方より御同意をいただいております。

続きまして、④胸腺の絶対及び比重量減少につきましても、胸腺萎縮が同投与群で認められていることから毒性所見としましたが、同じく体重減少や増加抑制の程度が大きいことから、扱いについて御検討くださいとしておりまして、〇〇と〇〇からは、同意しますというふうにいただいております。〇〇からは、比重量でも半減していますので、毒性所見とすることでよいと考えますといただいております。

〇〇からは、雄ではリンパ球や白血球の減少があり、胸腺の組織所見（胸腺萎縮（皮質及び髄質））は毒性所見としておくのがよいと思います。なお、胸腺は組織所見でその状態が把握できるので、体重減少/増加抑制の影響と関連すると思われる胸腺絶対及び比重量減少の所見は削除してもよいかと思っておりますといただいております。御検討いただければと思います。

続きまして、62ページの【事務局より】の⑤でございまして。腎臓重量につきましてもお伺いしております。雄では5,000 ppm以上で比重量増加、一番上の50,000 ppmで絶対重量減少、雌では50,000 ppmで絶対重量減少と比重量増加が認められています。5,000 ppm以上の雄の比重量増加については、病理組織学的所見の変化が認められていることから毒性所見としましたが、50,000 ppmについては体重減少/増加抑制の程度が大きいことから、扱いについて御検討をお願いしてございました。

雌につきましても、一番上の50,000 ppmで病理組織学的所見が認められていますが、体重減少/増加抑制の影響を受けている可能性を考えたことから、毒性所見としない案としてございます。こちらにつきましても、〇〇、〇〇からは事務局案に同意といただいております。

〇〇からは、雌雄ともに体重減少に伴う変化であり、毒性所見としないことでよいと考えます。雄の硝子滴減少は重量増加には寄与しないと思っておりますといただいております。

〇〇からは、50,000 ppm雌雄の腎の絶対重量の減少は体重減少/増加抑制と関連している可能性がありますが、雌の50,000 ppmの腎比重量の増加は組織所見（腎鉍物質沈着減少）があることから、雄の5,000 ppm以上投与群と同様に毒性所見とするのがよい気がいたします。

当日検討願いますといただいています。

こちらの試験の最後が、63ページの⑥でございまして、50,000 ppmの投与群の雌について、下垂体色素嫌性細胞の肥大を毒性所見とする案としていましたが、報告書を確認の上、削除しましたということで、先生方から御同意をいただいています。

遺伝毒性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

59ページに戻っていただければいいのかな。代謝物、原体混在物の試験でございます。急性毒性試験については追加が2つございましたが、特段コメントを頂戴していないところでした、28日間亜急性毒性試験（ラット）代謝物Dで認められた毒性所見については、○○、OECDのテストガイドラインの相違点のこの点はもうここで解決しているからいいですね。

○ ○○

もうこれはいいと思います。

○ ○○

では、事務局ボックスの順番にいきます。①の血液学的検査の影響については、先生方から御同意というところございまして、②は事務局が削除というところで、③が脳比重量、心臓、肺の絶対重量減少等々というのは、体重減少/増加抑制の影響を受けている可能性を考えたことから毒性所見としないということにつきましても、先生方から御同意を頂戴したところです。

意見が割れたのが、雌雄で認められた胸腺の絶対及び比重量の減少について、これを毒性所見としましたが、体重減少/増加抑制の程度が大きいことから、扱いについて御検討ください。毒性所見とするという案については、皆さん御同意ですが、○○は、むしろ組織学的な所見がちゃんと書かれているのだから、重量のことは書かなくていいのではないかというような御意見かと思いますが、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

胸腺に関しては、リンパ球や白血球が減っていますよということと、組織所見で胸腺萎縮が取れているので、胸腺というのは体重減少の影響を一番受ける臓器かなと私は思っていますので、そういう意味では胸腺の絶対・比重量の所見は削除したとしても、組織所見のみで十分判断できるかなと思いました。ただ、ほかの先生方、胸腺重量に関しては事務局案に同意されていますので、私もその方向でも問題ありません。ちょっと中途半端な意見を言っちゃったかな。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。ただ、基本は組織学的な所見があればというようなところは、

たしかそのような記載にしてきたかと思えますし、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

胸腺に関しては、体重の影響もあるかもしれないですが、多分きっとそれもあると思うのですけれども、程度として大分体重の増加の割合と比べてもかなり強い低下が絶対重量と比重量ともにあるので、体重だけではない可能性も考慮して、一応残したほうがいいのかないと考えていました。

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。

残したほうがいいのかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も、先生方の御意見に従うというような御意見だったかと思えますので、これは残すということにさせていただきたいと思えます。ありがとうございます。

それから、その次が腎臓の重量についてですね。何か私、勘違いしたかもしれないのですけれども、雄について5,000 ppm投与群で比重量の増加、50,000 ppm投与群で絶対量減少、雌においては50,000 ppm投与群で絶対重量が減少して比重量の増加が認められています。5,000 ppm以上投与群の雄の比重量増加については、病理組織学的変化が認められているので、毒性所見にしたと。50,000 ppm投与群については、体重減少/増加抑制の程度が大きいというところで、扱いについて御検討くださいということと、それから、雌の50,000 ppm投与群においては病理組織学的所見が認められていますけれども、体重減少/増加抑制の影響を受けている可能性を考えたことから毒性所見としない案としましたというところで、〇〇も〇〇も事務局案どおりというところで、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、雄の所見に関しては5,000 ppm以上のところで腎比重量増加、これは恐らく体重が減っているという意味では、その臓器重量が減るというのはある程度想像つきますけれども、逆に比重量が増加というのは、腎臓に何か組織学的な異常があるのかなということで見れば、上皮細胞の好酸性の硝子滴の減少となっていますけれども、何かこういうのが影響して腎臓全体の組織にちょっと変化が出ているのかなと。それを考えると、これは雌の50,000 ppmに関しては、腎臓の絶対重量減少はそれでいいとして、逆に比重量が増加したということは、ひょっとして何か腎臓に組織学的なものがないかなと思っ

てみたら、腎鉍物質沈着減少ということで、組織全体でみると、減少ですけども、何か異常があったのかなということを考えて、50,000 ppmの雌の腎臓の比重量増加というのは取っておくのがいいかなと判断しました。

ほかの先生方は取る必要ないのではないですかということですので、特段これを取ってくださいというのをお願いするわけではありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、雌の50,000 ppm、毒性所見はあるけれども、体重減少/増加抑制の影響を受けている可能性を考えたことから毒性所見としない案としたところを○○も御同意いただいたということで、事務局案どおりとさせていただくことでよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうすると、⑥下垂体色素嫌性細胞の肥大を毒性所見とする案としたけれども、報告書を確認の上、削除したというところがございますが、これは先生方から皆さん御同意というところかと思えます。ありがとうございます。

ここまででしたか。ありがとうございます。

○ ○○

では、続きまして、遺伝毒性試験をお願いいたします。63ページからになります。前版から代謝物D及びEにつきましては試験が記載されてございました。今回追加されたのが原体混在物1と2の試験でございます。いずれも陰性という結果でございました。

先生方から特段のコメントは頂戴してございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしゅうございますか。

○ ○○

事務局案どおりで結構かと思えます。

一応確認なのですが、表46の上段のカラムに処理濃度・投与量となっておりますけれども、基本的にほぼAmes試験だと思っておりますが、このままでもいいのかなと思うのですが、どちらでもということで、今回であれば投与量のほうを削ってもいいとは思っておりますけれども、これも含めて、ここでもう一回これらの遺伝毒性試験については書くんだというふうにお決めになれば、このままでもいいかなと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、いかがですか。

○ ○○

こちらはいつもこのようにさせていただいているものでございます。

○ ○○

基本そのままでも私はいいと思うのですが、一応念のために伝えておきました。

○ ○○

今回はたまたまAmesだけだったからということではありますが、こういうことにさせていただければと思います。

では、次をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、最後、食品健康影響評価に参りたいと思います。65ページをお願いいたします。

まず、2行目からは今回の評価要請に関する内容を記載してございます。冒頭、農林水産大臣のほかにも内閣総理大臣のほうから評価要請があった旨、御紹介させていただきました。こちらは4行目のところですが、追記させていただければと思います。消費者庁からも資料を提出されたということで追記させていただければと思います。

それから、6行目下のところ、今回チアジニルに関しましては、過去のテストガイドラインに基づき実施された試験でございまして、先生方にテストガイドラインとの相違点について御検討いただきました。こちらはその旨、御審議の結果を踏まえた記載をさせていただければと思います。

それから、8行目から植物代謝試験の内容を記載してございます。「玄米及び家畜用の飼料として利用される部位で」というものを追記してございます。先生方から特段のコメントは頂戴してございません。

それから、11行目からが作物残留試験の結果でございます。こちらでも評価書案の本文の内容に合わせて修正を行ってございます。

また、20行目から家畜代謝試験の結果を記載してございます。記載整備のみさせていただいています。

24行目からは畜産物残留試験でございまして、こちらは特に修正は行ってございません。

33行目からは搾乳牛を用いた移行試験の結果が前版まで記載されておりました。こちらは前回の調査会で乳汁への移行試験を評価書から削除することとされたことから、食品健康影響評価における記載も削除してございます。

それから、66ページの2行目に魚介類におけるチアジニルの最大推定値について記載してございまして、こちらは変更ございません。

3行目からは動物体内動態試験の結果について記載してございます。有効数字の桁数であるとか評価書の修正に合わせて内容を修正してございます。本日、蓄積性についてコメントを頂戴いたしまして、本文を修正いたしました。7行目のところも本文の修正に合わ

せたいと存じますが、ここで確認をさせていただきます。こちらの食品健康影響評価のところでは、前の文章から申し上げますと、「主に胆汁中に移行するが腸肝循環を受け、投与後24時間に大部分が尿及び糞中に排泄された」。その次の文章は「主要代謝物はCであり」というふうにつながられています。「排泄された」のところは、評価書で言いますと、お戻りいただきまして29ページを御覧いただければと思います。29ページの1行目から2行目に排泄の項目がございまして、こちらの「いずれの投与群においても排泄は速やかであり、投与後24時間で総投与放射能の大部分が尿及び糞中に排泄され」というところを反映したものかと思えます。

一方で、蓄積性に関する部分は、本日御検討いただきました26ページの11行目のところでございまして、前の部分から申し上げますと、「投与後24時間後及び168時間後には、いずれの臓器及び組織においても放射能濃度は大きく低下し、チアジニル及び代謝物は速やかに排泄された」というふうに修正案をいただいたところかと思えます。

これを踏まえまして、66ページの7行目の「臓器及び組織への蓄積性は認められなかった」とする記載、排泄のことを書くと排泄試験の内容と重複する感もございしますので、記載をどのようにしたらよろしいか、削除するのも一案かと思えますが、御検討いただければと思います。

こちらは代謝物につきましてMを追記している点、〇〇より、承知しましたといただいています。

それから、66ページの10行目からが毒性試験になりまして、こちらは今回、肝肥大ガイダンスに基づいて行った見直しや本文中の記載を踏まえて、11行目のところの修正を行っております。

〇〇より、この記載ぶりでよいと思えますといただきました。

〇〇からは、ラット・マウス・イヌに共通して認められる体重への影響（増加抑制）も加えてよいのではないかと思いましたが、いかがでしょうかといただいています。御検討いただければと思います。

それから、66ページ、15行目からは発がん性試験で認められたマウス肝細胞腺腫の記載です。こちらは最近の書きぶりに修正を行っております。

18行目からはばく露評価対象物質に関する検討についての一文でございまして。

67ページに修正を幾つか加えておりますが、まず、今回提出された代謝物Dの毒性試験の結果を追記したのが3行目から4行目でございます。

それから、5行目から9行目にかけては畜産物残留試験の結果を書き直したのになります。今回新しく提出されたわけではございませんが、こちらの記載は以前、予想飼料最大負荷量の記載があり、その値が今回と前回で若干解釈が違うということで、それに伴って書き直しをしたものでございます。内容は変わりません。

9行目からがばく露評価対象物質、前版と同じ、農産物はチアジニル並びに代謝物D及びE、それから畜産物はチアジニル及び代謝物C、魚介類はチアジニルのみという記載にし

てございます。

12行目からはADI、ARfDに関する記載でございまして、ADI、ARfDともに前版と同じ値を記載してございます。特に先生方からコメントは頂戴しておりません。

それから、68ページのところです。今回書き漏らしてしまい、申し訳ございませんが、ADI、ARfDの表の下の方に、ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとするという一文を加えさせていただければと思います。

食品健康影響評価に関しましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

まず、コメントはなかったのですが、ばく露評価対象物質等々について、○○、特にコメントございませんでしょうか。

○ ○○

○○です。

先ほど事務局から御説明いただいたとおりで結構かと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、代謝に関するところで、代謝物Mが認められたところで追記されたということについては、○○から、承知したという御返事をいただいたところでございますが、事務局からただいま質問された7行目の蓄積性のところですね。この修文をどうするかというところで、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

臓器及び組織へという言葉を生かしていただくならば、このところを排泄が遅延する臓器及び組織はなかったとかというのはいかがでしょうかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○案に同意します。

○ ○○

○○も。

○ ○○

同意いたします。

○ ○○

ということだそうですが、事務局、よろしく申し上げます。ありがとうございます。

それから、毒性試験についてです。肝肥大ガイダンスに基づいて行った見直しですとか所見を更新しているところでして、〇〇からは、この記載ぶりでオーケーと。〇〇からは、体重抑制も加えたらどうかという御意見がございました。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

記載ぶりはこれでいいかと思えます。〇〇の御意見を踏まえて、体重の増加抑制を加えてもいいと私も思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

入れてもいいと思えますけれども、従来どうだったかちょっと覚えがなくて申し訳ありません。

〇 〇〇

明らかな所見であれば、これまでも追加してきたというようなことかと思えますので、〇〇の御提案どおり追加しようと思えますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。では、事務局、お願いします。

そうすると、それ以外には特段のコメントがなかったかと思えます。

ほかに御意見ございませんか。よろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、本日の審議を踏まえ、チアジニルの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量4 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.04 mg/kg体重/日。

急性参照用量（ARfD）につきましても、以前の結論と同じ、ラットを用いた発生毒性試験及びウサギ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ARfD、1.5 mg/kg体重としたいと思えますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

ありがとうございました。

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。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、本日の審議結果を踏まえ、評価書を修正しまして、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。修正した評価書案は、先生方にメール送付して確認

いただいたほうがよろしいでしょうか。

○ ○○

先生方、どうですか。もう一度確認したいですか。

みんなうなずいているからそうしましょう。お願いします。

○ ○○

承知いたしました。では、そのようにいたします。

○ ○○

では、そのようにお願いしますというところで、そうすると、次、5分休憩しますか。

では、5分休憩と言われていますが、とはいえもう6分だから、15分でいいですか。4時15分再開といたします。取りあえず休憩です。

(休 憩)

○ ○○

それでは、農薬（オキサゾスルフィル）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、事務局より説明ください。

○ ○○

よろしく願いいたします。

お手元に資料2と机上配布資料1と2を御用意ください。初めに、資料2の評価書案のほうから御説明させていただきます。オキサゾスルフィルの農薬評価書案になります。

オキサゾスルフィルは殺虫剤で、稲に使用します。今回、ばれいしょ、さといもなどの適用を持つ製剤の新規申請及び畜産物への基準値設定の要請に係る評価依頼に関して第2版の評価をお願いするものになります。ADIとARfDは設定済みです。今回新たに提出された試験、ボックスの下のほうに記載しておりますが、これらの試験について、食品健康影響評価に影響が及ぶかどうかについて御検討をお願いいたします。そのほか新しい評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行っております。

おめくりいただきまして、3ページをお願いいたします。審議の経緯になります。4行目より第2版関係を記載しておりまして、3月の食品安全委員会にて要請事項説明がなされまして、本日調査会にて御審議いただくものとなります。

おめくりいただきまして、7ページをお願いいたします。評価対象農薬の概要です。5行目の有効成分の一般名について、ISO名として承認されておりましたので、その旨追記させていただいております。

次のページ、8ページの1行目、物理的・化学的性状を今回追記しておりまして、特段コメントはいただいております。

おめくりいただきまして、9ページをお願いいたします。安全性に係る試験の概要になります。10行目より土壤中動態試験ですが、今回新たに追加された試験成績はありません。先生方から特段コメントはいただいております。

次の水中動態試験についても同様になりまして、おめくりいただいて15ページをお願いいたします。1行目から土壌残留試験になります。今回新たに畑地の圃場試験が追加されております。結果は、下のほうにございます表6の下段のとおりでして、先生方から特段コメントはいただいておりません。

お進みいただきまして、16ページの2行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験になります。1行目下のボックスに記載されておりますが、今回、水稻及びだいこんの植物代謝試験と水稻、ばれいしょなどの作物残留試験が新たに追加されております。

3行目から(1)の植物代謝試験になります。①の水稻の試験は既提出の試験になりますが、一部先生から修正のコメントをいただいておりまして、23行目下にボックスを作成しております。二重下線部、こちらが7行目になりますが、「水面処理」という文言について、〇〇より、「土壌処理」ではないかといただいております。こちらについてドシエのほうを確認しましたところ、ポットの湛水土壌に粒剤を処理した旨が記載されておりましたので、御指摘とドシエの記載を踏まえまして、「湛水処理」と修正する案としております。御確認いただければと存じます。

また、次のページの上にボックスを作成してございますが、前版で①に記載されていた主要代謝経路について、追加試験の結果を踏まえて植物代謝の最後のところ、19ページの23行目にまとめて記載する案としておりまして、〇〇より、了解しましたといただいております。

続いて、18ページをお願いいたします。1行目より②の水稻の2つ目の試験になります。今回こちらの試験が追加となっております。結果は表8のとおりで、10%TRRを超える代謝物は検出されませんでした。こちらの試験について4行目に誤記がございましたので、追加で修文を行っております。

18行目下にボックスを作成してございまして、【事務局より】として、こちらの試験が参考資料のような形で提出された非GLP試験になるため、テストガイドラインと異なっている点がありまして、取扱いについて御検討をお願いしておりました。

〇〇より、GLPに準じて行われた既提出の水稻の試験と今回追加されただいこんの試験で植物代謝試験の要件が充足されていれば、本試験は参考データとして評価書に記載しておけばよいと考えますといただいております。

次のページの一番上に記載してございまして、御意見を踏まえて試験名と脚注に参考資料とする旨を追加してございまして、御確認いただければと存じます。

続いて、19ページの2行目から③だいこんの試験になります。こちらも今回追加された試験でして、結果は表9のとおりで、10%TRRを超える代謝物はありませんでした。

お進みいただきまして、20ページの1行目から(2)作物残留試験です。今回一部試験が追加されてございまして、試験結果に基づいて本文と別紙3のほうを修正してございまして、先生方から特にコメントはいただいておりません。

続いて、14行目から家畜代謝試験と、次の畜産物残留試験について新たに追加された試

験はなく、コメントも特段いただいております。

続いて、26ページの20行目下のボックスを御覧ください。前版では（4）として推定摂取量が記載されておりましたが、評価後にリスク管理機関から当評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため、削除しております。

植物、家畜等における代謝及び残留試験までは以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

お戻りいただきまして、9ページ、土壌中動態試験、それから水中動態試験、それから土壌残留試験についてはコメントを頂戴していないというところでございます、その次、4. の植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

まず、16ページの7行目で○○から御指摘がありました。○○、これでいかがでしょうか。

○ ○○

先ほど事務局のほうから修正した旨の御説明をいただきましたので、この書きぶりで結構かと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、18ページ目です。水稻-2の試験の扱いについてでございますが、○○からのコメントに従って、参考資料とするということに案としてなっていますが、○○、これでよろしゅうございますか。

○ ○○

結構です。水稻-2の試験に関しての扱いは参考資料でいだろうというふうに私は考えております。

ちょっと修正してほしいところがありまして、細かいところなのですが、3行目「50 µl」のリットルは大文字にしておいたほうがいいのかと思えます。

それと、追加していただいた脚注の「¹⁴C」は上付きに修正したほうがよろしいかと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

私、1つ飛ばしてしまいましたが、16行目のところはよくて、その次の17ページ目の一番上の事務局ボックスのところを飛ばしてしまいましたが、これは、○○から了解しましたということをお願いしておりますが、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、これは参考資料になって、家畜代謝試験と畜産物残留試験については新たに追加された試験がなく、コメントもなかったということだったと思います。推定摂取量については、こここのところの見直しで推定摂取量報告を受けることにするため削除ということで、ここも特にコメントはなかったと思います。

では、次の説明をいいですか。

○ ○○

続いて、27ページをお願いいたします。1行目から動物体内動態試験になります。今回追加された試験はありませんが、事務局のほうで前版から修正させていただいた点と、先生からコメントをいただいた点がありますので、御説明させていただきます。

28ページの7行目下にボックスを作成しております、②の分布の1群の匹数、こちらは27ページの27行目になりますが、こちらについて現時点の合計の匹数が記載されていたことから、一時点ごとの匹数に修正しており、○○と○○から、確認した旨いただいております。

続いて、机上配布資料1をお願いいたします。今回、重版の剤になりますので、新たに追加された試験以外の内容についていただいたコメントをこちらのほうにまとめさせていただいております。表の上のほうにあります、(1)ラットの①の吸収の部分で血液/血漿中濃度比が経時的に増加した旨が記載されていますが、こちらについて、○○より2点いただいております。1ポツ目として、こちらの記載は②の分布に記載したほうがよいのではないかと。2ポツ目として、投与168時間後の血漿中濃度は定量限界未満なので、表17だけから判断した場合、血液/血漿中濃度比は経時的に大きいことは読み取れるかもしれませんが、ドシエの表を見ると明確になります。血液/血漿中濃度比の経時的な増加を評価書に記すなら、上記の表を簡略化して示していただくと分かりやすいと思います。むしろ本剤は血球に分布することを評価書に書かれたほうがよいのではと考えますといただいております。

いただいたコメントに関して、下のほうに【事務局より】を作成しております、言及いただいたドシエのほうを御参考として記載しております。申し送り事項としてよろしいかと、御確認いただければと存じます。

評価書案にお戻りいただきまして、30ページをお願いいたします。14行目からラットにおける主要代謝経路を記載しておりますが、こちらについて○○からコメントをいただいております。21行目の下のボックスになりますが、波線部、こちらは18行目の「代謝物E、F及びG」というところですが、Eはチオール、Fはメルカプチール酸抱合体、Gはシステイン抱合体ですので、二重下線部（システイン、チオール又はメルカプツール酸）とこの部分（代謝物E、F及びG）が英語で言うrespectivelyの関係になっていません。簡単にまとめれば、エチルスルホニル基のグルタチオン抱合に続く開裂により生ずる代謝物E、F及びGでもよいかもしれませんといただいております。

こちらに関して、机上配布資料2として代謝経路図のほうを御用意しております。こちらのほうで代謝物GからEとFができているという流れも踏まえまして、〇〇からいただいた案の最後の部分、「代謝物E、F及びG」というところを、「代謝物G、E及びF」とする形で修文する案としております。御確認いただければと存じます。

動物体内動態試験については以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

まず、②の分布の一群の匹数について、一時点ごとの匹数に修正したというところにつきましては、〇〇、〇〇、承知ということになっています。

それから、〇〇からこの表についてコメントがありましたが、机上配布資料1のコメントですけれども、これについては申し送り事項にしたいということが言われていますが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

そうですね。申し送り事項ということで、そういう対応でよろしければそのようにし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。

では、事務局案どおりとさせていただきます。

それから、30ページ目の17行目から18行目の代謝の順番に従って代謝物の番号を入れ替えるといいというような御指摘だったと思いますが、そのとおりに修文されていますが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

事務局の修文案で結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、それ以外に特にコメントはなかったかと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

〇〇。

〇 〇〇

これは血漿の中の濃度と血液中濃度比を比較すると、血球分布というのはあるように思うのですね。どうなのでしょう。血球分布があったからといって、特に毒性のところでは何か出てくるとかいうようなことがなければスルーしてしまっていて構わないのですけれども、その点だけ気になっているので、毒性のところでは血液系に何か出るかどうか、そういうことに気をつけながら見させていただきたいと思います。

今すぐどうこうということはありませんので、毒性の先生方からの御意見が出たときに

見せていただければと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、毒性のときに気をつけましょうということですね。

ほかによろしゅうございますか。

では、次の説明をお願いします。

○ ○○

それでは、34ページをお願いいたします。1行目から急性毒性試験等になります。前のページの17行目下にボックスを作成しておりますが、今回、急性毒性試験等、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験並びに神経毒性試験については、新たに追加された試験成績はありません。○○、○○、○○より、コメントはない旨頂戴しております。こちらについて、○○からもコメントはない旨御連絡いただいておりますが、事務局の不手際で記載が漏れてございました。大変申し訳ございません。

おめくりいただきまして、42ページをお願いいたします。1行目から生殖発生毒性試験になります。前のページの17行目下にボックスを作成しておりますが、こちらについても今回新たに追加された試験はなく、○○と○○から、コメントはない旨いただいております。

続いて、44ページをお願いいたします。8行目から遺伝毒性試験になります。こちらについても、今回新たに追加された試験はありません。○○と○○より、コメントはない旨いただいております。

おめくりいただきまして、45ページの3行目から経皮投与、吸入ばく露等試験ですが、こちらにも新たに追加された試験はありません。

21行目からの13. その他の試験について、今回追加された試験はありませんが、先生から一部修文をいただいております。こちらは46ページの12行目になります。「mRNA発現の亢進」という部分について、○○より、「mRNA発現量の増加」と修文いただいております。こちらの修文については、48ページにあります(2)の試験でも20行目で同じ修文をいただいております。

食品健康影響評価の前までは以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

毒性試験については追加もなく、コメントもないというところでございますが、ただいまの○○の御発言を受けて、ざっと見たところ、赤血球が減っているというのが90日間亜急性毒性試験(ラット)、表24、35ページに見つけましたけれども、それ以外に特に血液系に変化があったという表はなかったかと思えます。ということでよろしゅうございますか。

○ ○○

すみません。ありがとうございました。大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、ほかに何かお気づきの点、よろしゅうございますか。毒性の先生方、よろしゅうございますね。ありがとうございます。

それから、生殖発生毒性試験につきましても、追加の試験はなく、特段コメントがないということをお願いしております。お二人とも今ご不在なので、次に行きます。

それから、遺伝毒性試験についても、特段コメントがないというところでございますが、○○、よろしゅうございますか。

○ ○○

追加コメントはございません。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、その他試験のところ、「mRNA発現の亢進」のところ、「mRNA発現量の増加」というふうに○○から46ページ、あと48ページに修文いただきました。○○、これでよろしゅうございますか。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

というところで、ここまでほかの先生方、特にコメントよろしゅうございますでしょうか。よければ次の説明をお願いします。

○ ○○

それでは、51ページをお願いいたします。食品健康影響評価になります。

今回追加された試験に基づいて、10から12行目などの修正を行ってございまして、1か所、8行目の作物残留試験の分析対象について、○○から追加で修文をいただいております。

ばく露評価対象物質については、36行目から記載しておりますが、追加された植物代謝試験で新たな主要代謝物はありませんでしたので、前版と同様、オキサゾスルフィルのみとする案としてございまして、特段コメントはいただいております。

ADIとARfDについても、前版の記載から変更なしとしてございまして、特段コメントはいただいております。

ばく露量については、52ページの17行目に本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとする旨を追記しております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

代謝物について、〇〇から追記していただいておりますが、これでよろしゅうございますか、〇〇。

〇 〇〇

はい。修正ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、全体を通して何かお気づきの点とか追加はよろしゅうございますでしょうか。

特段なければ、本日の審議を踏まえて、オキサゾスルフィルの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.05 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましても、以前の結論と同じ、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量25 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除したARfD、0.25 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

（「はい」と声あり）

ありがとうございました。

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。

〇 〇〇

御審議ありがとうございました。

本日の審議結果を踏まえ、評価書案を修正いたしまして、その後、食品安全委員会に報告する予定でございます。

〇 〇〇

では、そのようをお願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

〇 〇〇

そうしましたら、今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は6月26日木曜日、午前の開催を予定しております。

〇 〇〇

以上でよろしゅうございますでしょうか。その他、事務局から何かありますか。

〇 〇〇

特にございませぬ。

〇 〇〇

では、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上