

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第37回会合議事録

1. 日時 令和7年5月29日（木） 14:00～16:51

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（イソプロチオラン）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、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）

加藤専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、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、石井技術参与

5. 配布資料

- 資料1 イソプロチオラン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 公表文献リスト（イソプロチオラン）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

ただいまから第37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1名に御出席をいただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席しております。

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

今日は全員出席ということですね。それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬（イソプロチオラン）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、よろしくをお願いします。

事務局より資料の確認についてお願いします。

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、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてイソプロチオラン農薬評価書（案）、資料2として公表文献リスト、資料3として論点整理ペーパーがございます。

以上でございまして、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、注意事項につきましてはWeb会議形式の際と同様となりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

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お願いします。

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いたします。

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。

〇 〇〇

先生方、提出いただいた確認書には特に相違はないですね。

ありがとうございます。

それでは、農薬（イソプロチオラン）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。

○ ○○

それでは、資料1の評価書案と資料2の公表文献リストをお手元に御用意お願いします。資料1の評価書案から説明させていただきます。

イソプロチオラン（第6版）、今回再評価に関して第6版の評価をお願いするものです。

ADI及びARfDは設定済みでして、表紙の【事務局より】の下に記載の今回追加された試験ということで幾つか試験が追加されておりますので、これらの内容について御確認いただくとともに、食品健康影響評価に影響が及ぶかどうかについて御確認をお願いします。

ページをおめくりいただきまして、6ページに第6版関係の審議の経緯を記載しております。2024年7月に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の要請がございまして、その後、2025年4月に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ございました。この4月で追加されたデータはございませんで、今回、第37回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。

続いて、13ページにお進みください。本剤の概要を記載しておりまして、1. 用途として、本剤は動物用医薬品としての用途もあるのですが、農薬としての用途は殺菌剤、殺虫剤、植物成長調整剤でございます。

7. 物理的・化学的性状のところでは 10^{-4} のマイナスの記載に関して、○○よりコメントを頂戴しておりますので、修正いたしました。

14ページに8. 開発の経緯を記載しております。イソプロチオランは、ジチオラン環を有する殺菌剤、殺虫剤及び植物成長調整剤で、稲いもち病菌等に対して、菌糸生育阻害作用を有するものでございます。

続いて、15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。

9行目、1. 土壤中動態試験の結果をまとめておりまして、こちらについて今回新たに追加された試験成績はありません。前版で記載のなかった1977年に実施された非GLP試験については、より新しいGLP試験が実施されていることから、引き続き評価書案に記載しない案としておりまして、○○より、了解しましたといただいております。

15ページの表1と16ページの表2に認められた分解物について記載しておりますが、こちらについて○○より同様の趣旨の御意見をいただきました。まず、試験条件のところでは14日間のプレインキュベーションの情報を追記してくださいといただきまして、コメントに基づき修正いたしました。

2点目についてなのですが、ここには土性区分だけの記載でしたでしょうか。つまり、黒ボク土等の土壌区分は記載しなかったでしょうか。従来どおりで結構ですというふうに御意見をいただいております。

こちらはこの後に出てくる土壌中の残留試験については、農林水産省のガイドラインにおいて成因等土壌の特性が異なる2か所で実施するように求められていて、使用する土壌

を定められておりますので、求められている試験条件として記載しているのですけれども、この土壤中動態試験のところでは、OECD307に従って実施することとされておりまして、成因等の特性は条件とはされておりませんでしたので、これまでの評価書にも必ずしもこちらの記載はしていなかったところがございます。御確認をお願いします。

続いて、16ページの11行目に水中動態試験をまとめていて、こちらも今回新たに追加された試験成績はございません。

17ページに進んでいただきまして、土壤残留試験の結果をまとめております。今回新たに追加された試験はなく、表6について、ほ場試験の畑地状態について、使用回数5回の試験を追記しました。〇〇より、確認した旨、御意見いただいております。

続いて、18ページから植物、家畜等における代謝及び残留試験の結果をまとめておりまして、植物代謝試験は水稻、ばれいしょ、ひめりんご、ぶどうで実施されております。こちらも今回新たに追加された試験成績はなく、前版で記載のなかった1977年に実施の非GLP試験については、引き続き評価書に記載しない案としております。〇〇より、了解しましたといただいております。

18ページの表7につきまして、19ページに【事務局より】を作成しております。ほかの植物に合わせて、代謝物の情報も含めた表とするように修正しておりまして、〇〇より、ほかと表形式がそろっていて見やすいですと御意見をいただいております。

続いて、ばれいしょの試験につきまして、〇〇より御意見いただきました。二重下線部、18から19行目の特徴分析という記載についてなのですが、評価書ではこれまであまり使用しなかった用語と思います。単に「β-グルコシダーゼ処理及び誘導化（メチル化及びアセチル化）を行った」ではいかがでしょうかと御意見をいただきましたので、御指摘のとおり修正しております。御確認をお願いします。

続いて、20ページからひめりんごの試験をまとめておりまして、21ページの2行目の【事務局より】にお伺いの事項を書いております。前版の審議時に〇〇より申し送り事項がございましたので、土壤処理区の代謝物Cの値の削除等を行っております。該当の箇所については、20ページの11行目ですとか、16から17行目にかけて当時のコメントを参考に修正を行っております。

続いて、21ページの26行目から作物残留試験の結果をまとめておりまして、22ページの最大残留値の記載を変更しております。こちらは別紙3に関しての修正でございまして、94ページから別紙3をまとめているのですが、【事務局より】を103ページに設けておりますので、103ページをお開きください。別紙3に関して、農薬の使用量、使用回数及び使用時期の列にaマークをつけていて、当該記載が推定摂取量の算出のために記載していたところなのですが、消費者庁にばく露報告を求めることから、このaマークと脚注について削除する対応をしております。それに伴った本文の修正が行われております。

〇〇より、今後全ての評価書においてこの対応になりますかという御意見をいただきまして、その予定でございます。

また、あわせて、別紙3に関して幾つか〇〇よりコメントをいただいておりますので、今紹介させていただきます。

まず、二重下線部というのは97ページにあるのですけれども、aのマークを削除の対応を今説明したのですけれども、削除が漏れておりまして、その点、〇〇より指摘をいただきましたので、削除させていただきました。

また、98ページの太下線部のところなのですけれども、下から4つ目です。これは段がずれて見えてしまっているのですが、こちらは履歴ありで修正をしているところですので、そうすると段がずれて見えてしまうというところで、修正を溶け込ませるときれいに見えるかなと存じます。

また、99ページの波線部のところで、本当は日数を書かなければいけなかったところを誤って削除してしまった点がございましたので、御指摘のとおり修正させていただきます。

別紙3については以上です、評価書案22ページにお戻りください。

続いて、25行目から家畜薬物動態及び代謝試験としてまとめておりまして、新しい評価書の様式に基づいて修正後のとおり表を修正しているものがございます。

また、(4)の①の試験については、動物用医薬品専門調査会において作成、審議されたものでございまして、記載は前版のままとしております。〇〇より、了解しましたとコメントいただいております。

ページをおめくりいただいて、23ページの8行目の〇〇からの御意見ですが、表12に関しまして、最終投与何時間目の測定値かの明記が必要。直後0.5時間あるいは24時間後でしょうか。確認くださいと御意見をいただきました。こちらに関してなのですが、今回報告書が提出されておられません、前版の動物用医薬品専門調査会において作成・審議されたところがございますので、記載はこのままとしております。御確認をお願いします。

続いて、10行目からヤギの結果が始まるのですが、27ページにお進みください。ヤギの結果の表14に関して、〇〇より幾つか御意見をいただいております。腎臓の未同定代謝物の値について、33.4(0.340)でしょうか。それともRT3とRT5の和を記載しているのでしょうか。脚注bはRT3だけのように入ります。御確認ください。腎臓の抽出残渣については14.4でしょうか。また、脂肪については13.1でしょうかといった値についての御意見をいただきました。

まず、腎臓の未同定代謝物の値については、今、評価書案に記載している42.0というのはRT3とRT5の合計の値でございます。RT5は未同定のグルクロン酸抱合体のため、脚注bはドシエの記載のとおり、「大部分が」というところを追記させていただきました。

また、腎臓の抽出残渣については、ドシエの表に14.4と記載されているのですが、報告書の表には14.5と記載されているので、報告書の値を記載することとしております。御検討をお願いします。

また、脂肪の抽出残渣については、誤記のため修正いたしました。

また、〇〇からの御指摘を踏まえまして、未同定というところの脚注について、未同定代謝物のうち単一成分の最大値を記載していたのは、この一部の試料のみについてでしたので、脚注の「未同定：未同定代謝物のうち単一成分の最大値」というところを削除しまして、脚注cとして対応するところだけに脚注をつけるような修正を加えております。

続いて、27ページの9行目からニワトリの結果を示してございまして、表15、16の数値について、〇〇に御指摘をいただきましたので、修正させていただきました。

続いて、31ページにお進みください。14行目から畜産物残留試験の結果をまとめてございまして、こちらは品種や動物数について修正してございまして、ここにまとめられている幾つかの試験についても、動物用医薬品専門調査会において作成・審議されたもので、前版の記載のままとしてございまして、〇〇より、了解しましたといただいております。

35ページにお進みいただきまして、(7)で推定摂取量のところを削除しているのですが、34ページに該当の【事務局より】を作成してございまして、評価後にリスク管理機関から、当該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に記載を削除してございまして。

動物体内動態試験までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

いっぱい説明していただきましたけれども、大体記載整備で、事務局案のとおりで了承されたものと考えますけれども、一応確認しますね。

まずは13ページからの物理的・化学的性状に関しては、〇〇から修正をいただきました。ありがとうございます。

あとは、それ以降も【事務局より】に〇〇が了承しましたという形ですので、特に問題ないと思いますけれども、1.の土壌中動態試験の中で、黒ボク土壌の土壌区分は記載しなかったという今の説明は、〇〇、それでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、今の事務局説明ではっきりしましたので、結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

あとは特に大きな問題はなくて、〇〇は大体了承されていると思います。

19ページ、②のばれいしょです。こちらのほうも〇〇から御指摘をいただいて、二重下線部の特徴分析を削除していただいております。ありがとうございます。

21ページに関しては、〇〇から、従来の審議時で必要ないということなので、この部分は削除するというので、ありがとうございます。

あとは特に大きな問題は、21ページのところで別表3、103ページについての【事務局より】のコメントに対して、〇〇からの回答では、今のこちらに関しての【事務局より】

の説明で特に大きな問題はないでしょうか、〇〇。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、問題ないと思います。もう一度念のため確認ですけれども、103ページの私が質問した①になるのですが、これは今後、消費者庁の対応でこういう書き方に変わっていくという理解でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

その予定でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

よろしいですね。

あと、修正いただいた97ページから、これもよろしいですね。

〇 〇〇

〇〇です。

正しく修正されていると思います。

以上です。

〇 〇〇

それで、あとは（４）の家畜薬物動態及び代謝試験も特に大きな問題はなかったと思いますけれども、23ページ、8行目からのボックスで〇〇からの質問ですが、【事務局より】の回答でよろしいですかね、〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

了解しました。結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

23ページから②のヤギですけれども、こちらも特に大きな問題はないですね。修正後、こちらも大きな問題はないですね。

〇〇のほうからコメントいただいて、修正していただいています。27ページの7行目からの【〇〇より】のボックスですけれども、こちらに関しては、【事務局より】の回答が出ています。

また、最後に、未同定の脚注、新たに脚注cを追記したということですがけれども、〇〇、自身の回答に対してとこの最後の追加に関して、特に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。

○ ○○

ありがとうございました。

27ページから③のニワトリです。こちらは、表に関しては○○より修正をいただきました。ありがとうございます。

あとは(5)の畜産物残留試験です。こちらも特に大きな問題はないですね。

34ページ、(6)魚介類における最大推定残留値、こちらも34行目の【事務局より】に関して、○○より了解しましたということになっていますので、特にこの部分に関しては大きな問題はないと思います。

○○、20ページの部分ですね。こちらの【事務局より】の対応は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。

以上です。

○ ○○

では、次に行ってください。

○ ○○

ありがとうございます。

続いて、35ページの13行目から動物体内動態試験の結果をまとめております。こちらも今回新たに追加された試験成績はありません。

体内動態試験の概要としては、 T_{max} 付近で腎臓等に比較的高濃度で認められておりまして、代謝物はB、C、Eなどが認められたという結果が得られております。

お伺いしたい事項は37ページにございまして、まず、表21に関して、○○より、骨の55.3 $\mu\text{g/g}$ が必要ななら入れてくださいと御指摘をいただきましたので、御指摘を踏まえ、修正させていただきました。

18行目の【事務局より】を御覧ください。まず結果を表21として追記し、本文の記載を見直しているものでして、二重下線部及び波線部というところで、二重下線部が37ページの9行目になるのですが、こちらは第4版の審議時において、皮膚及び毛にも相当量の残留放射能が検出されていることについて以下の議論があったことから、ドシエ及び報告書を再度確認するとともに、議論の内容を踏まえて波線部、36ページの19から21行目にかけてなのですが、こちらを追記しております。

○○より御意見いただきました。太線部というのが36ページの20から21行目にかけての「皮膚及び」という点なのですが、データとして確認されているのは毛で、皮膚ではケラチンとは確認されていない。測定した表皮が主にケラチンから成るため、毛と同じと推定されたと記載されていると御意見をいただきました。

また、波線部について、こちらは22から23行目にかけての記載については、○○、○より、結構ですといった御意見をいただいております。

続いて、38ページの代謝試験に関して、こちらもお伺いしたい事項がございました。39ページの【事務局より】を御確認ください。まず結果については、表22、23として追記し、本文の記載を見直しております。

二重下線部、こちらは39ページの8から9行目にかけてですが、代謝物D、F及びGについて、初版審議時に植物代謝試験の結果との整合性が考慮され、記載が省略されていたマウス及びラットの代謝試験、1977年、非GLPの試験でございます。それを基に二重下線部の記載が追記されました。こちらの代謝試験については、実施年度が古く、非GLPであることから、前版で記載が省略されており、今回も記載をしておりませんが、当該試験の扱いも含めて御確認をお願いしておりました。

〇〇より、この記載で結構ですといただいております、〇〇より、こちらの二重下線部について、代謝物Dはそもそもマウスでも検出された量は少ないので、二重下線部の記載はそれほど意義があるとは思えません。したがって、当該試験は特に記載する必要はないかと思っておりますと御意見をいただいております。

40ページの排泄についても、結果を表としてまとめて本文の記載を見直しております。動物体内動態試験についての説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

こちらにも特に大きな議論をする点はないのではないかと思いますけれども、36ページ、分布のところですか。こちらに関しては、〇〇からの修文がありまして、あとは表21に関しては〇〇から追記ということですか。

こちらの波線部の言葉に関しては、〇〇、こちらで特に問題ないでしょうか。

〇 〇〇

これで結構です。

以上です。

〇 〇〇

〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

結構です。

以上です。

〇 〇〇

あとは、次の38ページの③の代謝です。こちらに関しては、今議論があった39ページの8行目からの二重下線部ですね。こちらは今、事務局から説明がありましたけれども、非GLPで前版で記載が省略されており、今回も記載していませんということですか。こちらに関しては、〇〇はいいということですかけれども、〇〇は、この記載は残してもいいということですか。この記載自体も要らないということでしょうか。どちらでしょうか。

○ ○○

○○です。

別にこの記載はこのままで構わないと思います。

○ ○○

事務局と同じ意見ということでよろしいですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

ありがとうございました。

あとは特に大きな問題はないですね。よろしいですね。

では、これからは41ページの急性毒性試験から始めてください。

○ ○○

ありがとうございます。

41ページの4行目の【事務局より】に記載しておりますが、原体の急性毒性試験等、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、生殖発生毒性試験、経皮投与、吸入ばく露等試験について、今回新たに追加された試験成績はありません。

表25に急性毒性試験の結果をまとめておまして、42ページの4行目の【事務局より】にテストガイドラインとの相違点及びドシエの考察をまとめております。ドンリュウラット及びddマウスを用いた経口投与の急性毒性試験について、OECDに比べ相違点が多く、得られた結果の妥当性は限定的と考えられるといった考察がされております。

いずれの先生からも、御了解した旨をいただいております、○○より、現行の急性毒性試験とは実施方法が異なりますが、急性毒性を明らかにするには十分なデータと考えますといった御意見をいただいております。

また、表25に関して【事務局より】でお伺いしていた事項がございまして、前版で記載されていたゴールデンハムスター及びウサギの急性毒性試験については、今回提出されておられません。農林水産省のテストガイドラインにおいては1種の試験が求められており、今回ラット及びマウスの試験が提出されているため、削除する案としております。

いずれの先生からも、事務局案に同意しますといただいております。

43ページの2行目から一般薬理試験として、表26に試験の概要をまとめております。

45ページに関連の【事務局より】を作成しております。まず①については、二重下線部が44ページの中樞神経系の正向反射に関する記述でして、ドシエにおいて、ED₅₀は800 mg/kg以上と記載されておりますが、報告書においては370 mg/kgということで値が異なっております、報告書に合わせた値に修正することでよいか御確認をお願いしておりました。

また、②については自律神経系の試験について、ドシエ・報告書を改めて確認しまして、表中の誤りを修正しております。

③は性別や匹数について記載が漏れていた不明な部分について、表中に記載をさせていただきます。

④脚注bの情報については、ドシエを確認して修正をしております。

①に関しまして、先生方から修正していいと思います、報告書に合わせるのがいいと思いますといった御意見をいただいております、②から④に関しては、事務局案に御同意をいただく旨、御意見をいただいております。

続いて、47ページから亜急性毒性試験の結果をまとめておまして、【事務局より】を46ページに作成しております。1行目の【事務局より】です。4点ございまして、1点目、用量設定試験として提出されている28日間亜急性毒性試験の結果は、前版と同様に記載しておりません。

2点目、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験が提出されておませんが、1年間慢性毒性試験の結果が提出されておまして、90日間亜急性毒性試験がなくても評価可能であるかどうかというところ、御検討をお願いしておりました。

3点目、初版審議時に、逃亡動物数が多く信頼性が低いことから削除することとされた1974年の非GLP試験の90日間亜急性毒性試験（マウス）の結果について、前版と同様に記載をしませんでした。

4点目、前版で詳細が不明でより実施年が新しい試験が実施されていることから、参考資料として掲載されていた2つの試験について、引き続き参考資料とする案としておまして、いずれの先生方からも事務局案に御同意の旨をいただいております。

では、47ページの（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）①の試験に関しまして、OECDガイドラインとの相違点及びドシエの考察を48ページの【事務局より】にまとめております。血漿中の総T₄、T₃、TSHの未測定や、精巢の詳細な病理試験の未実施などが相違点として挙げられております。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、受入れ可能、評価可能というふうな御意見をいただいております、〇〇より、1点目について、T₄、T₃、TSHに関して、これらを測定していないので、影響がなかったというのは言い過ぎだと思います。甲状腺重量及び病理組織学的検査において明らかな変化は認められなかったことを踏まえると、現時点では甲状腺に対する明確な毒性所見は認められないと考えられますが、内分泌かく乱の可能性を完全に否定するには十分な情報とはいえず、評価には一定の限界があるものと考えますといただきました。

2点目の精巢につきましても上記と同様です。交配による繁殖能評価は非常に感度が鈍いものであると思いますと御意見をいただいております。

また、こちらの試験に関して【事務局より】で1点お伺いしていた事項がございまして、本試験の用量設定試験として1か月亜急性毒性試験の結果が提出されておりますが、得られた結果が本試験とおおむね同様であることから、評価書案に記載しない案としておりました。取扱いについてお伺いしておまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より同意をいただ

いておりまして、〇〇より、用量設定試験の情報ですが、変化があった項目については記載したほうがよいと思いますと御意見をいただきました。

続いて、49ページの(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②の試験でございます。OECDガイドラインとの相違点と考察は11行目の【事務局より】にまとめておりまして、OECDに比べ多数の相違点があり、得られた結果の有効性は限定的と考察されております。

いずれの先生からも、情報が限定的で、参考資料でよいといった旨、御意見をいただいております。

続いて、50ページの(3) 16週間亜急性毒性試験(ラット)の試験で、こちら参考資料でございます。ガイドラインとの相違点及び考察は15行目の【事務局より】にまとめております。OECDに比べ多数の相違点があり、一部の動物に肺炎が発生しているということで、得られた結果の有効性は限定的と考察されております。こちらにつきましても、いずれの先生方からも参考資料のままでよいといった旨の御意見をいただいております。

また、この試験に関して【事務局より】でお伺いしていた事項がございました。51ページの2つ目の【事務局より】に記載しております。2,700 ppm投与群の雄で認められた肝臓の絶対及び比重量増加、雌で認められた肝臓の比重量増加について、前版では毒性所見とされていたのですが、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、適応性変化とすることについて御検討をお願いしております。〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、事務局案に御同意の旨の御意見をいただき、〇〇より、2,700 ppmは最高用量ですので、前版同様に毒性としてはいかがでしょうかと御意見をいただきました。

続いて、51ページの(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)の結果でございます。ガイドラインとの相違点とドシエの考察は52ページの【事務局より】にまとめております。こちら先ほどと同様、血漿中のT₄、T₃、TSHが測定されていないことや、精巢の詳細な病理検査の未実施等が挙げられております。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、評価可能であるといった旨、御意見をいただいております。〇〇より、基本的には表28のコメントと同様です。しかしながら、甲状腺に関してはマウスでは血清量が少ないため難しいと考えますと御意見をいただいております。

また、この試験に関しても【事務局より】でお伺いしていた事項がございました。53ページの【事務局より】に記載しております。本試験の用量設定試験として、28日間亜急性毒性試験の結果が提出されておりますが、認められている毒性所見が本試験とおおむね同じであることから、評価書に記載しない案としておりました。また、5,000 ppm投与群の雌雄において認められた肝細胞単細胞壊死については、統計学的検定が実施されていなかったために、注釈を修正いたしました。

こちらについて、①の用量設定試験に関して、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、事務局案

に御同意の旨の御意見をいただいております。〇〇より、用量設定試験の概要の記載は難しいでしょうかと御意見をいただいております。

続いて、53ページの(5) 16週間亜急性毒性試験(マウス)の結果でございます。ガイドラインとの相違点及びドシエでの考察は54ページの上の【事務局より】にまとめております。こちらもOECDに比べ多数の相違点があり、一部の動物に肺炎が発生していることから、得られた結果の有効性は限定的といった考察がされております。

先生方からは、参考資料としてはどうかといった旨の御意見をいただいております。

また、こちらの試験についても2点、【事務局より】でお伺いしておりました。1点目、2,700 ppm投与群の雌雄で認められた肝臓の絶対及び比重量増加について、前版では毒性所見とされておりましたが、適応性変化とする案としたこと。

また、2点目、卵巣の絶対重量の減少について、初版審議時に毒性所見としないと判断されていたことから、今回記載をさせていただいております。二重下線部というのが54ページの1行目の病理組織学的変化は認められなかったというところに引いておりますが、前版まで特に議論はありませんでしたが、ドシエに記載されていることを踏まえて記載をしておりました、御検討をお願いしておりました。

1点目については、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、御同意いただく旨の御意見をいただいております。〇〇より、最高用量ですので、毒性としてはいかがでしょうかと御意見をいただきました。

2点目については、いずれの先生方からも御同意の旨の御意見をいただいております。〇〇より、マウスはラットに比較して臓器が小さいため、重量変化をエンドポイントとするには限界があります。卵巣は非常に小さく、かつ発情周期により生理的な重量変動が大きいため、重量の変化のみから評価は難しいと考えますといった旨、御意見をいただいております。

慢性毒性試験及び発がん性試験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した。

41ページからの急性毒性試験については、特に大きな争点はないのではないかと思います。

42ページの4行目からのボックス、OECDテストガイドラインとの相違点に関しての事務局の伺い。あと、43ページの下の方のボックス、ゴールデンハムスター及び日本白色種ウサギの急性毒性試験を削除する案、こちらに関しては全ての先生から同意することによって意見をいただいております。

そして、45ページの8行目からの事務局からの伺いで4点ありますけれども、こちらに関しても全ての先生から同意することです。④の脚注bの溶媒情報についても、これで問題ないですね。

あとは、46ページの1行目からの亜急性毒性試験に関する【事務局より】の伺いの4

つに関しても、全ての先生から事務局案どおりでよろしいということですので、大きな問題はないと思います。

47ページから7. の亜急性毒性試験、1つずつ見ていきますと、最初の90日間亜急性毒性試験ですが、こちらは48ページのボックスです。事務局から2点あります。どちらもOECDのテストガイドラインとの相違点です。こちらに関しては、特に大きな問題はないと考えるということで、逸脱があったとしても評価可能と考えるということですがけれども、〇〇からは、①に関しては血清中総T₄、T₃、TSHを測定していないので、評価には一定の限界があるのではないかとということ。あと、精巣についても、病理検査が行われていないので毒性の評価は難しいのではないかと意見だと思えますけれども、〇〇、御意見ををお願いします。

〇 〇〇

〇〇ですが、聞こえますか。

既に過去に実施されている試験であって、現行と違うというところは致し方がないと思うのですがけれども、全く影響がないと言い切るのではなくて、ある限界を認めながらも問題がなかったというような書きぶりといいますか、そういう形を考慮していただけないでしょうかという意見でございます。

以上です。

〇 〇〇

事務局、これまでどういう対応をされたか。そんな書きぶりはありましたかね。

〇 〇〇

今の〇〇の御指摘は、評価書に何か書き込むという御趣旨でしょうか。

〇 〇〇

そうです。書きにくいですかね。

〇 〇〇

検査項目で不足しているものがあるときに、「測定されていないが、こう考えた」というのを書き込んでいただくという選択肢はあるかと思えます。

〇 〇〇

それで結構でございます。ただ、その周辺情報ですね。病理組織学的なとかそのようなところから判断したというか、測定していないけれども、周辺情報からは問題がなかったというような書き方にしたほうが、測っていないけれども問題ないというのはちょっと難しいのではないかと考えます。

以上です。

〇 〇〇

すみません。事務局の答えがあまりよくなかったのですがけれども、この剤のプロファイルからして特記すべきものかどうかという点がまずあって、特段の懸念がないけれども、測っていないのがあってちょっと引っかかるレベルということでしたら、議論を議事録に

残していただくというようなやり方でこれまで進めていた剤もございます。

評価書自体は、もし全体的に問題がないと御判断いただいた場合は、食品健康影響評価に、「最新のガイドラインに基づいて実施されていない試験もあったけれども、毒性学的プロファイルなどは評価可能と考えた」というような文章を入れていただいています、まず評価書に何か書き込む、各試験の評価書に特記するかどうかというところは、その剤のプロファイルに応じて、この点はきちんと書いておいたほうがいだろうという点なのか、議論した旨を議事録に残せばよいものなのかというところで少し分かれ目があるかと思しますので、その点も御考慮いただければと思います。

○ ○○

分かりました。では、議論したということで、お願いいたします。

○ ○○

多分こういった問題はこの剤に限らずよくあることではないかと思えますけれども、この剤で特に特記すべきことがあるのであればそうしますけれども、一般的なようなことであれば、今事務局からあったような説明で、議事録に残して、食品健康影響評価のほうで少し文言を考えるとということでもよろしいのではないかと思いますけれども、ほかの先生もそれでよろしいですかね。

では、それでお願いしたいと思えますので、よろしく申し上げます。

では、48ページの下ボックスです。こちらに関しては、1か月の亜急性毒性試験の用量設定試験、これは評価書案に記載しないということですがけれども、こちらも○○のほうは、変化があった項目については記載したほうがよいということですがけれども、こちらはこういった理由か、またお願いできますか。

○ ○○

○○ですが、用量設定のときと条件が違う。本試験で判断はするのですがけれども、毒性のプロファイルとしては用量設定でこういう変化が出ているということが分かったほうが、より分かりやすいかなということで意見させていただきました。もし難しいようでしたら結構です。

○ ○○

記載しないということだと、ちょっと難しいのではないかと思いますけれども、よろしいですかね。

では、そういうことで、難しいのだということで進めたいと思います。

それでは、49ページの(2)のラットの亜急性毒性試験です。49ページの11行目からのボックスですがけれども、こちらに関しては、【事務局より】の伺いでは参考資料でよろしいのではないですかということですがけれども、こちらは全ての先生がこれでよろしいということですので、特に問題ないと思います。

同様に、50ページの2行目からの(3)16週間亜急性毒性試験(ラット)です。こちらでも参考資料とするということ、ほかの先生方も問題ないということですね。特に問題

ないですね。ありがとうございます。

あと、51ページから真ん中ぐらいのもう一つの【事務局より】の伺いです。こちらの肝比重の増加については、適応性変化とするということにしたのですが、こちらが事務局案ですけれども、〇〇だけは2,700 ppmは最高用量ですので、毒性としてはいかがでしょうかということ、前は毒性として取っていたということですね。今回は適応性変化ということですが、〇〇、こちらは毒性とするということでしょうか。

〇 〇〇

最高用量なので、毒性としたほうが私はいいと思います。

〇 〇〇

最高用量だと毒性としたほうがいいという理由はどういうことでしょうか。

〇 〇〇

その下までは何もみえていなくて、その用量から変わっているわけですね。ということで、適応性変化というのであれば、下からみえていてもいいと思うのですが、この最高用量のところだけがそれまでと違うというのであれば、毒性というふうに考えていいのではないかと思ったという意見でございます。

〇 〇〇

ほかの先生から御意見を伺いたいと思いますけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

この該当の試験では、2,700 ppmの実際の投与量は158 mg/kg体重/日になりますね。この158という数字を前の試験の47ページ、(1) 90日間亜急性ラットと見比べてみると、47ページのほうは3,000 ppmの201 mg/kg体重/日という投与量になっています。この201 mg/kg体重/日という投与量では、肝臓の重量変化は毒性として取っているのですね。この158 mg/kg体重/日と201 mg/kg体重/日の差というのは、そこまでないような気もするので、当初は事務局案のとおり適応性変化で削除してもいいかなと思ったのですが、〇〇の意見を受けて、投与量が非常に近いので、やはり安全策として残しておいたほうがいいのではないか思い直しました。

以上です。

〇 〇〇

意見を変えたということですね。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

事務局のほうから提示されたことに対して反論する、毒性であると取るような結果はないと判断し、私は適応性変化でいいと思っておりました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇、〇〇の御意見も分かるのですが、あくまでこの用量でみたときに肝重量のみしか変化がないということで、やはり適応性変化と考えたほうがということが個人的にはしっくりくるのですけれども、かなり用量の近いところでAST、ALTが上がっていることを考えると、〇〇がおっしゃるように、毒性所見として取ってもいいのかなと思ってはいます。

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

私は、高用量とはいえ、血液生化学的に影響がなく、病理にも影響がないということは、毒性にまでは至っていないという判断は変わらなくて、適応反応の範疇かなと考えておりますので、特段、取扱いに同意した次第です。

〇 〇〇

先ほど〇〇が言われた、その前の90日間の亜急性毒性試験の3,000 ppmでも同じような反応で毒性で取っているのではないかという意見がありましたけれども、こちらに関しての意見はどうですかね。

〇 〇〇

もちろん近いところだというのがありますけれども、試験ごとで判断した場合に、この所見を毒性と取るかといったら、多分そこまでは切り切れないということを踏まえると、私はそう考えないのですけれども。

〇 〇〇

意見が分かれたところで、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

御議論ありがとうございます。

肝臓の肥大、また適応性変化と毒性とのすみ分けに関しましては指針をつくっておりまして、昔からもめていたのですね。剤ごとに肥大だけで毒性と取るかどうかとか、重量だけで取るかというところで、やはりきちんと毒性の指標というものが現れているところで毒性と取りましょうというのが指針としてこのガイドライン集の中にも載っています。その中には、肝細胞の肥大と、それから重量増加に関しては酵素誘導とかも含めて適応性変化として生理的範囲内という判断で、毒性とは取らない。それから血液検査や、あと病理で壊死があるとか、そういった毒性の指標というのがしっかり出ている時点から毒性と取る、その用量から毒性と取りましょうという指針になっています。この場合は一番最高用量でも肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータや病理組織学的変化というのは認められ

ないので、この場合はまだ毒性と取らないというのが指針の中での決まりとなっております。

以上、御議論よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございました。

今の○○の御意見ですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私としては、先ほど申し上げたとおりなのですけれども、そのようにルールというか、それでされるのでしたら、そういう形でも結構でございます。

以上です。

○ ○○

○○も今の御説明でよろしいですか。

○ ○○

今のクライテリアで納得しましたので、毒性としない方向で結構です。

○ ○○

では、そういうことですので、こちらに関しては事務局案どおり、適応性変化とすることによって収めたいと思いますので、お願いします。

次に、51ページ、(4)の90日間亜急性毒性試験(マウス)です。こちら52ページの8行目から【事務局より】のボックスの2つ目の伺いです。こちらはさっきのラットのケースと同じことだと思いますけれども、やはり○○のほうから同じようなコメントが出ていますけれども、こちらに関しては、○○、先ほどの議論と同じということで、先ほどの事務局の対応でよろしいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

あとは、53ページ、2つ目の【事務局より】の2つのお伺いです。こちらに関しては、①は用量設定試験として記載しない。②は脚注の問題ですね。こちらは特に大きな問題はないと思います。○○のほうから①の用量設定試験の概要の記載は難しいでしょうかという、これも先ほどと同じだと思いますけれども、こちら先ほどと同じ回答になりますが、よろしいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

すみません。ありがとうございます。

では、53ページから（5）16週間亜急性毒性試験（マウス）です。54ページの6行目からの事務局案です。こちらはOECDガイドラインの相違点ということで、2人の先生から参考資料でよろしいのではないかとということですね。〇〇と〇〇からは参考資料でよろしいのではないかとということですが、〇〇は、限定的ですということは、これは参考資料だったらオーケーということよろしいですか。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

〇〇は、こちらはどう考えますでしょうか。

〇 〇〇

この考察どおり、限定的であると考えています。

〇 〇〇

参考資料でよろしいということですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

では、こちらは全ての先生が参考資料で扱うということですので、事務局のほうとしては、これに関してはそういった方向で進めていただければと思います。よろしくお願ひします。

〇 〇〇

〇〇、すみません。参考資料にする場合に、参考資料とした理由を脚注に追記する必要がございまして、例えば49ページ、50ページの（2）、（3）の試験ですと、参考資料のところ5、6と脚注をつけておりまして、ページの下に「詳細が不明であり、より実施年が新しい試験が実施されていることから参考資料とした」といった旨を記載しておりますが、今回の（5）の試験についても、この理由について御確認をいただけますと幸いです。

〇 〇〇

ほかの先生、今説明がありました49ページの下の脚注にありますように、「詳細が不明であり、より実施年が新しい試験が実施されていることから参考資料とした」と、これはそれで理由は立ちますか。立たない。その記載では問題ない。何か問題が。新しい試験がないとか、そういうことはないですか。

〇 〇〇

大丈夫です。より新しいGLP試験が実施されているということと、あと、肺炎が認められたことも理由に入れてよろしいですか。

〇 〇〇

肺炎が発生している。これは参考資料でも肺炎を入れているということでもいいのですよ

ね。肺炎が認められているから参考資料。

○ ○○

肺炎が認められている動物もいることから、参考資料とするといったような記載になるかどうかということで御確認いただけますでしょうか。

○ ○○

○○、今の参考資料の理由としてはよろしいですかね。

○ ○○

肺炎を書いていいのでしたら、まずそれは書いていただきたいということと、非GLPの古い試験だということも併せて書いていただければと思います。

以上です。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

どういう文章になるの。

○ ○○

「本試験において、一部の動物に肺炎が発生していること、GLPで実施されたより新しい試験が実施されていることから」というような内容に。

○ ○○

毒性の先生、それでよろしいですか。

では、そちらの脚注の記載でお願いしたいと思います。こちらは参考資料とするということにしたいと思います。

あと、54ページの下【事務局より】の2つの伺いですね。こちらは適応性変化にするということ。あと、毒性所見としないと判断されることを今回記載したということですが、①に関しては適応性変化ではなく毒性にしたほうがよろしいということですね。②は事務局案どおりでよろしいということなのでしょうか。○○、2つについて御意見いただけますか。

○ ○○

先に②を言いますと、②は事務局案どおりでございます。①は、先ほどと一緒に最高用量ということでしたのですが、先ほど○○のほうから御説明がありましたので、その今のルールからいきますと、多分毒性として取らないということになると思いますので、それで結構でございます。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

では、そこまでで、慢性毒性をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

55ページの2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験の結果をまとめておりました、1行目の【事務局より】で、今回新たに追加された試験成績はありません。

2つ目として、初版で削除された2年間慢性毒性試験の結果について、信頼性が乏しいとされたことから、引き続き記載していないことと、2年間慢性毒性試験のラットの結果において評価書に記載されておらず、試験の取扱いについて前版まで特に議論はされておりましたので、念のためのお伺いをしておりました。〇〇、〇〇、〇〇より、記載しない案に同意というところで取扱いに御同意をいただいております。

55ページの3行目、(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)の結果でございます。ガイドラインとの相違点とドシエの考察は55から56ページにかけての【事務局より】にまとめております。詳細な状態観察が未実施であること等が挙げられておりました、〇〇、〇〇、〇〇より、評価可能、受入れ可能といった旨の御意見をいただいております、〇〇より、投与前の状態観察から得られる情報は限定的です。また、一般的な病理組織標本で影響がないということで問題がないというのも言い過ぎと考えますといただいております。

56ページ、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の結果でございます。57ページの6行目の【事務局より】にガイドラインとの相違点及びドシエでの考察をまとめております。詳細な状態観察の未実施ですとか、血液学的検査における血液凝固系パラメータや臓器重量の未測定などが挙げられております。〇〇、〇〇、〇〇より、評価可能、受け入れ可能といった旨の御意見をいただいております、〇〇より、測定が行われていない項目であっても「妥当性が損なわれることはない」は言い過ぎと存じます。直接的な影響の有無は判断できないが、関連するほかの指標に明確な異常は認められなかったことから、本試験結果に基づく限りでは、重大な毒性が示唆される所見は認められないとではいかがでしょうかと意見をいただいております。

また、こちらの試験について【事務局より】でお伺いしていた事項がございました。3,000 ppm投与群の雄で認められた皮膚角化棘細胞腫について、発生頻度が有意に増加しており、背景データよりも高かったことから毒性所見とされていましたが、第4版審議時に御議論があったことから、念のため御確認をいただいております。先生方からの御意見は59ページにまとめております。

〇〇より、当時議論の「皮膚の刺激性があるので、その影響だとしたら、口の周りという場所なら納得できるのですが」に賛同しますが、毛繕い等による皮膚への影響も否定できないので、毒性所見として残していいと思います。当日審議でお願いしますと御意見いただきました。

〇〇、〇〇より、毒性所見としておくことでよいという旨の御意見をいただいております。

59ページ、(3) 18か月間発がん性試験(マウス)の結果でございます。60ページの【事務局より】に2点お伺いしたい点を記載しておりました。1点目、1,000 ppm投与群の雄で認められた小葉周辺性肝細胞肥大について、肝毒性を示唆するその他の病理組織

学的変化が認められておりませんが、小葉中心性ではなく小葉周辺性の肝肥大のため、引き続き毒性所見としたこと。なお、〇〇にこちらの【事務局より】を修文いただいております。

2点目、1,000 ppm以上投与群の雄で認められた体重増加抑制について、改めて報告書を確認したところ、200 ppm投与群の13週に有意な体重減少がみられていますが、2,000 ppm投与群の体重増加抑制は一過性的変化と考え、引き続き毒性所見としていないことについて御確認をいただいております。

いずれの先生方からも、1点目、2点目について事務局案に御同意の旨の御意見をいただいております。

続いて、61ページから生殖発生毒性試験の結果をまとめております。【事務局より】にて2点お伺いしてございまして、こちらも今回新たに追加された試験成績はないことと、用量設定試験として61ページのボックスに示す試験が提出されておりますが、いずれも評価書案に記載されている投与群でみられる毒性所見とおおむね同じ所見が認められたため、評価書案に記載しない案としてございまして、取扱いについて御確認をお願いしてございました。〇〇、〇〇より、事務局案に御同意の旨の御意見をいただいております。

生殖発生毒性試験の(1)2世代繁殖試験(ラット)の結果について、ガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を62ページの【事務局より】にまとめております。詳細な状態観察の未実施や、ドシエに記載されていないのですが、事務局で確認したところ、公比が3を超えているといった相違点が挙げられております。

〇〇より、90日間反復経口投与毒性試験では、生後5週齢よりイソプロチオランが投与されており、妊娠期の投与の影響をみるものではありませんので、繁殖試験における状態観察の代用とはならないかと考えます。ただし、その他の指標は的確に評価されていると思われまます。また、公比も3を超えていますが、3濃度で試験を行っており、ラット数も各群24匹使用しておりますので、毒性評価に有用な結果は得られていると思えます。「詳細な状態観察は行われていないが」との一文を毒性評価結果に追記しておくのはいかがでしょうかと御意見をいただきました。

〇〇より、OECD416との相違点が認められるものの、他試験成績も活用して評価することは可能との考察に同意しますと御意見をいただいております。

また、こちらの試験に関して事務局にてお伺いしていた事項がございまして、63ページの【事務局より】に記載しております。3,000 ppm投与群の親動物の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加、雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められ、肝毒性を示唆する病理組織学的変化はみられませんが、本試験では血液生化学的検査が実施されておらず、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の3,000 ppm投与群の雌雄でT.Chol増加等、300 ppm以上投与群の雄でGGT増加が認められることから適応性変化としない案としました。こちらは〇〇、〇〇より、事務局案に同意しますといただいております。〇〇より、90日間亜急性毒性試験(ラット)①及び2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の雌に小葉

中心性肝細胞肥大はみられています。参考までと御意見をいただいております。

続いて、63ページ、(2) 3世代繁殖試験(ラット)の結果について、ガイドラインとの相違点及びドシエの考察は63から64ページの【事務局より】にまとめております。OECD416に比べ多くのパラメータの逸脱が認められることから得られた結果の有効性は限定的と考察されておりました、ドシエに記載されていませんが、事務局にて公比が3を超えているといった相違点を確認しました。

〇〇より、各検査に用いた動物数が5匹あるいは10匹と少ないこと、子宮・卵巣や精巣、精子、児の発育に関して詳細な解析が行われていないことなどパラメータの逸脱が多く認められ、公比も3を超えているため、ドシエで考察されているように有効性は限定的と思われる。ただし、体重増加抑制について2世代繁殖試験と同様の結果が得られていますので、本データに関しては信頼性があると考えます。詳細な解析は行われていないことを示した上で、本記載はこのまま残してもいいかと思いますが、参考として本試験結果を取り扱ってもいいかと思っております。当日議論させていただければと御意見をいただきました。

〇〇より、ドシエでの考察を容認します。公比については、当日審議でお願いいたしますと御意見をいただいております。

64ページ、(3) 発生毒性試験(ラット)の結果についてガイドラインとの相違点及び考察は、15行目の【事務局より】にまとめております。血清中総T₄、T₃、TSHの未測定ですとか、母動物の甲状腺重量の未測定、病理検査の未実施や、AGDの未測定などが挙げられております。

65ページに先生方の御意見を記載しております、〇〇、〇〇より、ドシエの考察を容認しますと御意見をいただいております。

また、こちらの試験についても2点、【事務局より】でお伺いをしていたしました。1点目、胎児の50 mg/kg 体重/日以上投与群で認められた骨化遅延について、前版では用量相関性があり、検体投与による影響と考えられ、母動物に毒性影響が認められない用量において認められ、胎児の体重には影響が認められなかったことから、ARfDのエンドポイントとされておりました。引き続きエンドポイントとすることでよいか、念のため御確認をお願いしておりました。

2点目、66ページに記載しております。200 mg/kg 体重/日投与群の母動物で認められた摂餌量減少について、前版に記載がなく議論もされておりましたが、改めて報告書を確認し追記しました。

評価書案においては、64ページの7行目に追記をしております。こちらも御確認をお願いしておりました。

〇〇、〇〇より、1点目について、ARfDのエンドポイントとすることに同意いただいております、2点目についても、こちらについて御確認をいただいております。

66ページ、(4) 発生毒性試験(ウサギ)①の試験について、ガイドラインとの相違

点とドシエの考察を12行目の【事務局より】にまとめております。血清中総T₄、T₃、TSHの未測定ですとか、母動物の甲状腺重量の未測定・病理検査の未実施、AGD測定の未実施などが挙げられているのと、妊娠19日から同28日の期間において被験物質投与がされていなかったことが挙げられております。

67ページに先生方の御意見をまとめておまして、〇〇より、1点目について、ドシエの考察どおり、OECDガイドラインでは上記の検査についてラットあるいはげっ歯類を対象として記載されているので、ドシエの考察を容認。2点目については、イソプロチオランの投与期間はウサギの器官形成期をほぼ含んでいるため、妊娠19日から28日の期間に投与がされなかったことは催奇形性にあまり影響はないかと考えられます。しかしながら、400 mg/kg投与群では妊娠14日と19日の母動物の摂餌量が減少していることから、ドシエの考察のように、母動物及び胎児の体重増加量に影響する可能性があると考えられます。そこで、本試験の記載はこのままに、OECDガイドラインに比較して投与期間が短いことを脚注に示してはいかがでしょうかと御意見をいただきました。

〇〇より、ドシエでの考察を容認しますといただいております。

続いて、67ページの(5)発生毒性試験(ウサギ)②の試験について、こちらも11行目の【事務局より】にガイドラインとの相違点及びドシエの考察をまとめておまして、〇〇、〇〇より、ドシエの考察を容認しますといただいております。

遺伝毒性試験より前までは以上でございます。

〇 〇〇

慢性毒性試験、55ページからになると思います。1行目の【事務局より】の2つの伺いに関しては、特に同意するということですね。問題ないと思います。

それと、(1)の1年間慢性毒性試験(イヌ)ですけれども、こちらは55ページ、10行目から【事務局より】の伺いに関して、OECDガイドラインとドシエの考察に関しては、〇〇、〇〇、〇〇からは、受入れ可能ということですが、〇〇からは、さっきと似たようなことだと思いますが、言い過ぎということは、別にこれは評価書の記載を書き換えるということではないのですよね。

〇 〇〇

〇〇です。

そう理解していただければいいです。

〇 〇〇

これはただ、議事録としてはそういった意見をいただいたということによろしいですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

次は、56ページの(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験に関しては、57ページ、6

行目からの【事務局より】のボックスで、OECDのテストガイドラインの相違点とドシエの考察です。先ほどと同じで、皆さん評価可能ということですが、こちらも〇〇のほうから、「妥当性が損なわれることはない」は言い過ぎということですが、これもさっきと同じように、そういった議論が行われたということによろしいですかね。特に評価書の内容の文章で言うことはないですね。

○ ○○

結構でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、58ページの下の方の【事務局より】のボックスです。3,000 ppm投与群の雄で認められた皮膚角化棘細胞腫について、発生頻度が有意に増加している。これは毒性所見としたけれども、前回の審議時に意見が出された。ただ、多くの先生はこちらを毒性とするということですが、ほかの先生もよろしいですね。〇〇は意見が書いていないですが、〇〇もこれは毒性と取るということによろしいですかね。

○ ○○

毒性で取るということでいいと思います。

以上です。

○ ○○

ほかの先生も皆さん毒性と取るということによろしいですね。

ありがとうございます。

59ページ、(3) 18か月間発がん性試験(マウス)ですが、こちらに関しては、60ページ、1行目の【事務局より】のボックスで2点伺いがあります。1つは小葉周辺性の肥大のため毒性所見とする案。2番目は、1,000 ppm以上の雄で認められた体重増加抑制について、200 ppm投与群の体重増加抑制は一過性の変化と考え毒性所見としないということで、これ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問題ないと思います。

60ページの下から生殖発生毒性になりますけれども、60ページの下の方のボックス、2つの【事務局より】の伺いに関しては、両先生とも同意いたしますということです。

実際には、61ページから9. 生殖発生毒性試験、(1) 2世代繁殖試験(ラット)があります。こちらに関しては、62ページ、1行目の【事務局より】のボックスです。OECDガイドラインの相違点とのドシエとの考察です。基本的には両先生とも評価することは可能ということですが、〇〇から少し文言を修正したほうがいいのではないかとありますが、〇〇、ちょっと御意見をお願いいたします。

○ ○○

〇〇です。

ドシエの考察でラットの90日間の反復経口投与毒性試験で神経毒性が認められなかつ

たことを理由に、詳細な状態観察が実施されていないというガイドラインからの逸脱は毒性評価上問題ないとするという点に関して、少し疑義があったのですが、ただ、これに関する議論が行われたということで、特に文言の修正がなくても結構かと思っております。よろしくお願ひします。

○ ○○

そうですか。最後に「詳細な状態観察は行われていないが」ということを評価結果に入れるということですが、こちらは取り下げるといふことですか。

○ ○○

これまで特にそのような記載がございませんでしたら、こちらは取り下げます。

○ ○○

分かりました。これまでも特にそういった記載はなかったという理解でいいですね。それを記載したら結構何でも記載しなければいけなくなってしまうかもしれない。では、それでいいですね。分かりました。こちらの先生の記載されている御意見に関しては、取下げということにさせていただきたいと思ひます。

ページを開いて63ページの上からの【事務局より】です。こちらに関しては、3,000 ppm投与群での親動物の雌雄での肝臓の絶対及び比重量増加を適用性変化としないということですが、こちらは○○、○○よりも事務局案に同意するということですが、○○からの意見も、事務局案の意見を支持するということによろしいですね。ありがとうございます。

あとは、63ページから(2) 3世代繁殖試験(ラット)です。63ページの15行目から【事務局より】のボックスで、こちらでもOECDガイドラインとのドシエの考察ですが、こちらは両先生とも公比について議論をしたいということですが、まず○○、お願ひします。

○ ○○

公比は3を超えておりますし、OECDのガイドラインとの相違点も幾らかございますので、ドシエでの考察どおり、有効性は限定的と思ひしております。ただし、3世代繁殖試験はこれしかございませんので、先ほど参考資料のことで色々議論があったと思ひますが、この試験の記載はそのまま残しても結構かと思ひしております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願ひします。

○ ○○

○○です。

公比の3を超えているということ、及び使った動物数が少ないということ、それからパラメータの逸脱が認められるということ、有効性は限定的だという考察を妥当だと思ひ

のですけれども、参考資料として取り扱うことができればいいのかなど思っていたのですが、先ほど〇〇がおっしゃったように、ほかに新しい試験がないということですので、そういう扱いはできないのかなと思っておりまして、その際にはやはりこのままというようなことになるのかなと思っております。

以上です。

○ 〇〇

事務局、御意見をお願いします。

○ 〇〇

少し補足させていただければと思うのですけれども、ほかに試験がないというような御意見を伺ったので、補足なのですが、農薬のガイドライン上は2世代繁殖試験が要求項目とされておりまして、3世代までの試験は必ずしも要求されておりませんので、そういった意味では、より新しいGLPの2世代の試験があるというような位置づけにはなりませんので、補足いたします。

○ 〇〇

今、事務局からそういったお話を伺いましたけれども、先ほど〇〇にしても、〇〇にしても、これは参考とできるのであれば参考資料としたいという感じでしたけれども、今の事務局のことを踏まえて、どうでしょうか。お二人とも、参考資料にするということで特に問題ないようですので、いかがですか。

〇〇。

○ 〇〇

〇〇です。

参考資料としていただいて結構でございます。よろしく申し上げます。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいですね。

○ 〇〇

〇〇です。

異存ありません。参考資料でお願いいたします。

○ 〇〇

参考資料とするということですね。ありがとうございます。

では、先ほどの理由で脚注をつけて参考資料としていただければと思うのですけれども、よろしいですか。よろしく申し上げます。

あとは、2行目からの(3)発生毒性試験(ラット)ですね。こちらは15行目から【事務局より】のボックスでガイドラインの相違点と考察ですけれども、こちらはドシエの考察を両先生とも同意するというので、特に大きな問題はないと思います。

65ページの2つ目の【事務局より】のボックスです。2点あって、1点は胎児の50

mg/kg 体重/日をARfDのエンドポイントとするということ。そして、②200 mg/kg 体重/日の母動物で認められた摂餌量の減少についての追記です。追記の内容は、先ほどあった64ページの7行目に記載されていて、こちらに関しては両先生とも問題ないということですので、よろしいかと思えます。

66ページ、(4) 発生毒性試験 (ウサギ) です。こちらは12行目からの【事務局より】のボックスで、やはりガイドラインとの相違点とドシエでの考察に関してです。こちらは、①に関しては問題ない、②に関しては脚注に示してはどうでしょうかということです。こちらは〇〇、また御意見をお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

OECDガイドラインと比較して、投与期間が短いという点が分かれるとよいかと思ったのですが、先ほどの「詳細な観察はされていないが」という文言を評価書案に記載しないことと同様、こちらの記載も特になくてよろしいかと思っています。よろしく願います。

〇 〇〇

分かりました。

どうぞ。

〇 〇〇

脚注への記載は不要ということでかしまりました。

1点気になりますのが、ガイドラインどおりの投与期間の投与をした場合に、低い用量で毒性が出る可能性があるというような御指摘かと思えます。このガイドラインに即した投与期間で実施されている(5)の試験がありますので、こちらも踏まえると、評価に対して影響があるかどうかという点なのですけれども、この点、少し御議論いただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

次の(5)の発生毒性試験 (ウサギ) ですね。【事務局より】のボックスで、やはり相違点、ドシエでの考察がありますけれども、こちらは特に問題ないと両先生とも言っています。この結果も踏まえて、最初の(4)の発生毒性試験 (ウサギ) のことを考えていただきたいということですね。〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

新しい(5)の試験のほうでは、ガイドラインに沿った方法が取られておりまして、妊娠19日から同28日の期間においても被験物質投与が行われています。また、(4)の試験では400 mg/kg体重/日、新しい(5)の試験では300 mg/kg体重/日以上で検体投与の影響がみられるとされていますので、新しい(5)の試験を評価書に掲載し、(4)の発生毒性試験は参考資料としていただければ結構かと思えます。

以上です。

○ ○○

発生毒性試験のほうは期間を取っているので、参考資料でいいのではないかと御意見ですか。

○ ○○

(4)の試験の体重増加抑制傾向及び摂餌量減少は、新しい(5)の試験のほうでもみられていますので、そういう意味では(4)の試験は参考資料でも良いのではと思っております。

以上です。

○ ○○

分かりました。

○○はいかがですか。○○のほうから、(5)の発生毒性試験のほうが新しく十分な期間を投与しているということで、(4)に関しては古い試験だということと、ガイドラインとの相違点があるということで参考資料でもいいのではないかと御意見ですけれども。

○ ○○

○○です。

○○の御意見を伺いまして、確かに新しい試験が(5)のほうであること、それから十分な期間を行っているということで、(4)のほうは参考資料ということに同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局のほう、それでよろしいですか。

では、そうしたいと思いますので、ありがとうございます。

これで発生毒性試験まで終了ということでよろしいですね。では、遺伝毒性試験をお願いいたします。

○ ○○

遺伝毒性試験につきましては、68ページからまとめているのですが、関連する【事務局より】を67ページの12行目に作成しております。まず、前版で記載されていたDNA修復試験(1977年、非GLP)について、今回試験成績報告書が提出されていないことから、削除する案としていたのですが、○○より、ドシエが存在するといった御意見をいただきまして、改めて事務局にて確認したところ、報告書にDNA修復試験に関する記載がございましたので、表42の一番上の行に記載を戻した上で、こちらの1977年、非GLPの試験の取扱いについて御検討をお願いいたします。

表42に関しまして、OECDガイドラインとの相違点とドシエの考察を70ページの3行目の【事務局より】にまとめております。まず、復帰突然変異試験については、プレート

の連数の不足と確認検定が行われていないことなど。

2 個目の染色体異常試験については、観測細胞数の規定から逸脱していること。

小核試験については、赤血球の観測数の不足があることなどが挙げられておりました。

〇〇より御意見をいただいております。復帰突然変異試験について、再現性の確認のため、2 回の試験が実施されていない点は留意すべきかと存じます。これまでの評価書で2 回の試験が実施されていないAmes試験結果を採用した事例はございますか。例があるならば問題ないとして構わないかと存じますといただいております。

こちらについて事務局で確認したところ、このような事例はなかったところでございます。取扱いについて御確認をいただけますと幸いです。

2 点目の染色体異常試験について、ドシエの考察の点については承知いたしました。なお、再試験は難しいかと思えますが、染色体異常試験③は連続処理法が実施されていないことのほうが逸脱ではないかと気になりましたといただいております。

その次、前述のとおりと記載しているのですが、こちらは御意見の記載順を変更した際に修正が漏れておりました。該当の御意見は次のページに記載しておりますので後ほど御紹介します。なお、③の小核試験の逸脱については承知いたしましたといただいております。

71ページへ進んでいただいて、〇〇より、同意いたしますといただいております。

このガイドラインとの逸脱とは別に、〇〇より御意見を4 点いただいております。復帰突然変異試験の処理濃度と投与量のところで、③の試験でプレインキュベーション法と記載するなら、①、②はプレート法で実施した旨記載が必要ではないかといただいております。

また、復帰突然変異試験③の処理濃度・投与量につきましても、菌株ごとに異なっているので、区別して記載はしないのでしょうか。過去の事例に倣っていただけますと幸いですと御意見いただきましたので、御指摘のとおり修正いたしました。

その次の3 丁目、4 丁目については、今回新たに追記した69ページの下2 つ、染色体異常試験①、②の試験の注釈についての御意見でございます。注釈a について、ギャップを含む条件での陽性判定であることが気になります。+S9は用量依存性もあり、ギャップなしでも陽性と判断で妥当です。-S9については、ギャップを含まない以上は10%以下ですから偽陽性、陰性と判断できるかもしれません。できれば確実に判断するため、ギャップを含まない条件で、統計的有意差の確認を取っていただくことは可能でしょうか。ギャップを含む条件が5%以上で疑陽性ならば、染色体異常試験③の-S9で3 時間処理も疑陽性になりますといただいております。

注釈b についても、ギャップなしの4.0%で陰性と思えますといった御意見をいただいております。

こちらにつきまして、ギャップを含まない条件であっても、+S9の陽性の結果は変わらないというところで、遺伝毒性試験全体をみまして、*in vivo*の小核試験で陰性の結果も

出ておりますので、染色体異常試験①、②の再検討が評価に影響しないのではないかと考えられます。例えば脚注にギャップを含む条件での結果といった追記をいただくなど、御指示をいただければと思いますが、扱いについて御確認をいただければと思います。

御説明は以上でございます。

○ ○○

遺伝毒性試験ですね。ここは新たに追加された試験があるということです。

まずは68ページの上、○○からの意見からです。最初のDNA修復試験、こちらを前版で記載されていましたが、試験報告書が提出されていないことから、事務局案では削除としたのですが、ドシエが存在することから残すとしたということです。特にこれはそれでよろしいのではないかと思います。

あとは70ページの3行目からのボックスです。こちらは【事務局より】で3点お伺いがあります。1番目は復帰突然変異試験です。こちらのほうが古いけれども、ある程度有用性があるのではないかと。○○からは、2回実施されていないので、特にこれは削除したほうが良いということですか、○○。

○ ○○

○○です。

復帰突然変異試験は2件実施されているので、この1件目がなくてもよいのではないかと思います。1回しか実施していない試験をほかの試験と同じレベルで扱ってよいのかということも疑問でございます。

○ ○○

しかし、1977年の時期を考えると、復帰突然変異試験のOECDのガイドラインは多分1980年の前半にできていますから、その当時は2回やることは必須ではありません。最初にDNA修復試験がかなり古いにもかかわらず記載を残したこともありますし、ここはせっかく事務局が書いてくれたので、陰性ですし、私は特に残してもよろしいのではないかと思いますので、いかがでしょうか。

○ ○○

DNA修復試験と形式を合わせるということで、承知いたしました。

○ ○○

お願いします。

あと、2番目ですね。こちらは染色体異常試験のOECDの試験ガイドラインからの逸脱ですけれども、こちらは特に問題ないということですね。

3番目の小核試験の逸脱に関しても、特に問題ないということでもよろしいかと思います。

ページを開いていただいて、71ページ目からの別のボックスの○○からの、1番目の復帰突然変異試験のプレート法で実施した旨の記載。こちらはそれでよろしいかと思いますので、評価書の表に書いていただきましたので、それでいいと思います。

2番目もそうですね。こちらもそういうふうに書いていただいたと思います。

3ポツ目から注釈aとbのことですけれども、確かに〇〇からの意見がありまして、ギャップを含まない形で評価するのが普通だと思います。ただ、これは1986年で、結構古い試験です。69ページの表に染色体異常試験が1986年に2回実施されています。これは同じ試験機関が時を置かずに、最初に陽性が出たのもう一回同じ試験を行ったということですね。そういった状況だと考えます。

ギャップを含まなくても、先ほどここにありますように最初の試験に関しては陽性であることは特に問題ないと思います。こちらは、確か代謝活性化の6時間処理、18時間でギャップを含まなくても染色体異常細胞が26%出ていますので、こちらは陽性で問題ないと思います。

2番目の試験に関しては、〇〇はギャップを含まない細胞で計測すると、誘発率が5%を切るので、陰性でもいいのではないかというご意見です。ただ、私としては反応としては再現性があると考えます。1番目の試験は間違いなく陽性ですが、2番目の試験もギャップを含めると5%を超えます。あと、処理濃度を見ていただくと、最初の試験は+S9、6時間処理で220 µg/mLまでやっていますが、次の試験は134 µg/mLまでしかやっていません。これはもう少し高い濃度では陽性とする可能性もあることを考えると、しゃくし定規に5%以下だから陰性というのはちょっと言い過ぎではないかなと考えます。つまり、試験に再現性があるので、最初は陽性で、次は疑陽性と判断するほうが多分正しいのではないかと私は思うのですけれども、いかがですかね。

〇 〇〇

〇〇のおっしゃるとおりです。ただ、本当は統計的有意差を取って確認していただいたほうがよいのではないかと思ったのですが、それは難しいでしょうか。

〇 〇〇

多分、統計的なことをやったとしても、反応性に再現性がありますので、最初が陽性で次が陰性となると、これだと最初の結果を否定することになってしまうのです。ただ、2回目も同じような傾向が出ていますので、やはり最初が陽性で、次が陰性というのはちょっと科学的には難しいのではないかなと私は思います。

〇 〇〇

確かに危ういというぐらいです。

〇 〇〇

そうですね。よろしいですか。

〇 〇〇

はい。ここにギャップを含む結果と書かないほうがよいでしょうか。

〇 〇〇

それは特に書かなくてもいいのではないかと思います。さっき言ったギャップを含まない形で陽性、陰性と判断するのであれば、70ページの脚注aは、+S9の6時間処理で陽性、あとは-S9の24時間処理と48時間で疑陽性という形ですね。bの+S9で疑陽性というのは、

本当は今の話だとこれは陰性になってしまうわけですね。だから、それはどう書きましようか。

ここは、ギャップを含む形で何%以上としますかね。4%ですから、5%にちょっと足りないぐらいですので、その辺も微妙です。では、脚注の③+S9（6時間処理）で疑陽性、ただしギャップを含むと、それでどうでしょうか。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

ほかはいいですかね。事務局、それでよろしいですか。

○ ○○

1点念のため確認させていただきたいのですが、脚注aについては、記載順を変えるという御指摘で。

○ ○○

そうそう。変えてください。

○ ○○

③+S9（6時間処理）で陽性、①-S9（24時間処理）及び-S9（48時間処理）で疑陽性という修正でよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

ちょっと定性的な評価なので、その辺の境目というのは結構遺伝毒性の場合難しいのですけれども、陰性、陽性というだけで独り歩きする可能性があるので、その辺は慎重に表現をしたいと考えていますので、お願いします。よろしいですね。

では、次に行ってください。

○ ○○

続いて、71ページの2行目から11.として経皮投与、吸入ばく露等試験の結果をまとめております。

1行目の【事務局より】に記載しております。経皮投与、吸入ばく露等試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。前版で記載されていた腹腔内及び皮下投与の急性毒性試験については、今回試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がないことから、削除をしておりました。○○より、承知しましたといただきました。

こちら、表43にまとめております試験について、ガイドラインとの相違点とドシエの考察を73ページの5行目の【事務局より】にまとめております。2点ございまして、1点目は急性経皮毒性試験について、ガイドラインに比べ相違点が多く、結果の妥当性は限

定的と考察されております。

2点目の急性吸入毒性試験について、非GLPのラットを用いた試験について、主な相違点は動物の週齢及びエアロゾルの空気力学的質量中位径やその幾何平均が算定されていないことであるが、それらの相違点が試験結果に及ぼす影響は少なく、また、OECDに準拠したGLPの試験結果とも矛盾しないことから本成績は有効と考えていると考察されております。

①について、〇〇より、同意いたします。〇〇からも、受入れ可能と御意見をいただいております。

②について、〇〇より、表43の記載のとおりでいいとも思いますといただいております。〇〇より、当日審議でお願いいたしますと御意見をいただきました。

続いて、74ページの19行目、その他の試験として今回追記をしているのですが、まず、〇〇より、遺伝毒性やQSARの文献はない様子であり、遺伝毒性やQSARのコメントはございませんといただいております。

こちらは74ページの20行目、(1)公表文献における研究結果というところを今回追記しております。イソプロチオランについて、データベースを用いて2007年10月3日から2022年11月9日を検索対象期間とした公表文献検索が実施され、ヒトに対する毒性の分野に該当するとして収集された公表文献19報のうち1報が選択され、リスク管理機関から提出されました。また、海外評価機関が作成した評価書中に引用されている公表文献のうち、ヒトに対する毒性の分野に該当する公表文献6報、こちらは公表文献検索による収集との重複を含んでおりますが、リスク管理機関から提出されております。

こちらの記載について、この後、公表文献の6報について御確認をいただく予定でございまして、御確認が終わってから、もう一度この評価書案の記載について御確認をいただければと考えております。

なお、本文献等を含め、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、お知らせください。

一旦こちらで、説明は以上でございます。

〇 〇〇

では、71ページ、経皮投与、吸入ばく露等試験ですけれども、【事務局より】が73ページの5行目からのボックスですね。OECDのテストガイドラインとの相違点とのドシエの考察、あと②としては、急性毒性試験です。こちらに関しては、SDラットを用いた試験についてOECDガイドラインとの主な相違点は、動物の週齢及びエアロゾルの空気力学的質量中位径やその幾何平均が算定されていないことであるが、その相違点が試験結果に及ぼす影響は少ないことから、矛盾しないということです。

〇〇、結構気にされているみたいですが、何か。

〇 〇〇

申し訳ありません。吸入の試験について勉強不足で、この相違がどれくらい試験の信頼

性に影響を及ぼすのかということが理解できませんでしたので、当日審議でお願いしますという形で記載させていただいたのですけれども、後でGLPをやられているということで、このままでもよいのかなというのが意見となります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生も特に問題ないようですので、よろしいですね。

それでは、次の74ページからのその他の試験ということで、公表文献における研究結果ですけれども、こちらは。これは今から。

○ ○○

一旦、食品健康影響評価の前まで御審議いただいた後に御確認いただければと思います。

○ ○○

では、次をお願いします。

○ ○○

75ページから代謝物、原体混在物に関する安全性に関する試験の概要をまとめております。急性毒性試験に関して今回一部追記されておりました、特段先生からコメントはいただいております。

75ページの14行目、遺伝毒性試験の結果について、○○より、特にコメント、修正はありませんといただいております。

表45に関して、76ページの4行目、○○からの御意見を記載しておりました、復帰突然変異試験について、原体の試験と同様に菌株による違いについての御意見をいただきましたので、コメントに基づいて修正させていただきました。

76ページの6行目からその他の試験としてQSARの試験が提出されておりますので、追記しております。

こちらは77ページの16行目に○○からの御意見をまとめておりました、脚注9については、遺伝毒性の中に変異原性が含まれるため、記載を修正したほうがよいところ。脚注10については、イタリック体にするところ。脚注12については、*in vitro*変異原性（バクテリア）も追記が必要といったところで御意見をいただきましたので、修正いたしました。

また、二重下線部についてでございますが、本文の13から14行目にかけて二重下線を引いております。事実を記載するだけではなく、判断が必要でしょうか。不純物は試験の陰性、陽性の結果のみの記載ですというところで、指針を引用いただいております。○○より本文の修文をいただいておりますので、御確認をお願いいたします。

一旦こちらで説明を切ります。

○ ○○

ありがとうございます。これで今、全部説明が終わったということでよろしいですね。

75ページからは、安全性に係る試験の概要ということで、一部追加された試験があります。急性毒性試験、遺伝毒性試験については特に問題ないと思いますけれども、一部、表45に関しては、〇〇より修正の文章をいただいています。ありがとうございます。

76ページ、その他の試験に関しては、今回追加された試験として、今説明がありましたように、77ページ、16行目から〇〇から色々コメントをいただいていますけれども、何か特に解説するようなことがあれば、よろしく願います。

〇 〇〇

2番目のQSARによる毒性評価の原体混合物についてですが、これは食品安全委員会のQSARの手引きに基づいた評価と書いてあります。読んだところ、陰性の予測だとは言えるのですけれども、それで「判断された」とまで書いてしまっているのか。ドシエのほうとしては判断されたと書いておりますが、食品安全委員会の本評価書について「判断された」と書いていいのかというのが疑問になりました。この文章は消したほうがいいのではないのでしょうか。特にQSARにお詳しい〇〇から御意見を賜れたらと思います。

〇 〇〇

この修文で何か問題があるということですか。

〇 〇〇

修文をしたのは〇〇なので、〇〇が修文した文章でよいのか、それとも原案の修文をしない文章ほうがよいのか選択が必要です。

〇 〇〇

この修文の二重下線部を消したことによって、そんなに大きな問題はないような気がするのですけれども、陰性と判断されたということ。でも、ネガティブを示し、信頼性が高いということは、陰性と判断されたのと一緒ですね。

〇 〇〇

判断したのが誰なのか。「陰性が示された」まででしたら、陰性であったという予測結果までを淡々と述べたことなのですからけれども、判断をしたということは、調査会でジャッジしたということになるのではないかと思います、削除したのですが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

結果を受け入れたということは、ここが判断したということじゃないのですか。哲学的な問題だけれども、事務局どうですか、その辺の書きぶり。結果は陰性だったということは、陰性と判断したということではないのでしょうか。違いますか。

事務局としては、〇〇のこの部分を削除して、これとしても、特に大きな問題はないということであれば、〇〇がその辺を懸念するのだったら、それでいいのではないかと思いますけれども、いいですか。

〇 〇〇

はい。QSARの過去の例があまり多くないので確認いたしました。

〇 〇〇

個人的にはどんどん判断してもらいたいと思いますけれどもね。要は、生物学的な試験とQSARはどちらが正しいのかと。分からないという意見に頼っているのだけれども、これからの世の中はそういったデータの蓄積をすると、判断というのは基準が変わってくるかもしれませんので、その辺は消極的にならずに、思い切って自分たちで我々が考えてもよろしいのではないかというのが私の意見です。

○ ○○

あとは、原体や代謝物Bについては、QSAR評価に確定的な予測ができないという記載があったというのも少し気になりました。

○ ○○

評価できない部分は評価できないですね。よろしいですかね。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

では、ここまで終わったところで、一回休憩しましょう。あの時計で10分までお願いします。

○ ○○

そうしましたら、先生方、4時10分まで休憩とさせていただければと思います。よろしく願いいたします。

(休 憩)

○ ○○

では、再開します。

それでは、先ほど休憩の前に言われたように、公表文献について、事務局のほうから説明をお願いします。

○ ○○

それでは、資料2の御準備をお願いします。資料2の表紙に【事務局より】を作成しているのですが、こちらの1行目と3行目について、実際のお伺いの内容と異なる記載をしておりましたので、修正させていただきます。

1行目ですが、疫学以外の公表文献6報がリスク管理機関から提出され、分類の判断理由の欄に論文の概要等の案を作成しました。「No.」から「備考」は基本的にリスク管理機関から提出された資料のままの記載としております。文献の研究結果の分類及び分類の判断理由に記載する内容について御検討をお願いいたします。

こちらは全体を通して、○○より、特にコメント、修正はありませんといただきました。では、1報ずつ確認させていただきます。

まず、通しNo. 1の文献でございます。こちらは動物体内動態に関する文献でして、0、50 mg/kg 体重/日の用量で、ラットに5日間反復強制経口投与後、単離したラットの肝ミクロソームを用いてイソプロチオランのCYP活性等を測定した結果、CYP2B1、2B2

を誘導したといった結果が示されています。

JMPRでは、受容体を介した作用に関する文献の一つとして引用されており、ラットを用いた*in vivo*試験でイソプロチオランがシトクロムCYP2Bを誘導することが示されています。

〇〇より、評価に使用する可能性のある文献として、理由、肝ミクロソームを利用した試験だが、シトクロムの特徴づけをしており代謝マップの参考になるためと御意見をいただきました。

〇〇より、恐らく動物の代謝に関わるところだと思いますが、別に評価に使用する必要はないと考えていますと御意見をいただいております。こちら御確認をお願いします。

〇 〇〇

今、最初の論文です。No.1ですけれども、まず、〇〇、〇〇からの意見を聞きます。

〇〇、よろしくをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

まだ文献を十分詳細に読み込んだわけではないのですけれども、肝ミクロソームを利用した試験という意味では*in vitro*なので、重要性は低いと思うのですけれども、この論文ではシトクロムの特徴づけを細かく解析しているというように大まかに理解しました。そう考えると代謝マップの参考になるかなと思いましたが、具体的な利用方法は別として、評価に使用する可能性のある文献と判断しました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

P450の分子種の話が少し出てきていますけれども、安全性評価という点ではそこまで重要ではないのかなと思って、使用する必要はない私は考えました。

以上です。

〇 〇〇

ほかの代謝の先生、いかがですかね。〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、すみません。これはどう回答していいか分からなかったので回答を書かなかったのですけれども、基本的にはCYP2Bをラットで誘導するという結論だったと思いますが、私は〇〇と同じように、必要ないかなというふうに判断をしておりました。

以上です。

〇 〇〇

ほかの先生、いかがですかね。〇〇、何か御意見ありますか。

〇 〇〇

御議論ありがとうございます。〇〇です。

誘導されるということを示したデータなので、個人的にはあってもいいのかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇と〇〇のほうは評価に使用する可能性がある文献としてよろしいということですが、そういう形で、残して次に進んでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

評価に使用する可能性のある文献と分類した場合、どのように評価書案に記載するかや、食品健康影響評価に影響するかというところに関してもお伺いをしたいと考えております。

〇 〇〇

今ここでそこまで議論するわけですね。〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、先ほども言いましたとおり、そんなに深く読み込んでいないのであれですけれども、この論文については酵素誘導に関する記述がありました。それから酵素活性の特徴は代謝マップとも関係があります。私は、動物代謝の先生方が、このような情報が評価の中でどのぐらい重要かというところが判断するうえで大きいと思います。私自身は植物が専門で、植物は動物に比べて、シトクロムP450の種類も多く、誘導を含めた反応についても多くの知見があることがちょっと頭に強く残っており、重要と思ったのですけれども、動物代謝の先生方の判断に尽きると思います。

以上です。

〇 〇〇

これは後で戻りましょう。次に行きましょう。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、通しNo. 2の文献でございます。こちらは代謝物Eのマウス、ラット、ハムスター、モルモット及びウサギにおける経口、経皮、腹腔内、静脈内投与の急性毒性についての結果がまとめられておりまして、JMPRでは、代謝物の毒性として、結果一覧が引用されております。

〇〇より、評価に使用しない文献として、大量投与のデータであり、毒性があると判断できていないと御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇、確認の御意見を申し上げます。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、この文献に関しては、一番右側の欄に書いていますが、肝臓疾患治療薬としての可能性を想定して、もともと10 mg/kgというのが臨床推定用量ということ

で、その用量で投与していかどうかということを示している論文です。より大量投与にした場合に、その用量よりも非常に高い用量でないとLD₅₀にならないと示したデータが報告されています。このデータが毒性評価とかに使えるかという、それは必要ないのではないと判断いたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

私もそう思いますけれども、ほかの毒性の先生方、何か御意見ありますか。特に今の○の御意見に同意するのであれば、こちらは評価に使用しない文献として進めたいと思いますけれども、よろしいですか。

ありがとうございます。

では、次に行きましょう。

○ ○○

ありがとうございます。

続いて、ページをおめくりいただいて、通しNo. 3の文献でございます。こちらは作用機序に関する文献でして、ヒト乳がん細胞株にイソプロチオランを10⁻¹²~10⁻⁴M処理した結果、弱いエストロゲン活性が認められたという結果でした。

JMPRにおいては、受容体を介した作用に関する文献の一つとして引用されており、エストロゲン受容体やアンドロゲン受容体に対してほとんど影響を与えないか、全く影響を与えないとコメントされております。

事前に先生方から、特に御意見はいただいておりません。御確認をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

こちらは*in vitro*の試験なので、なかなか食品健康影響評価には使いにくいのではないかと思いますけれども、内分泌かく乱ということですので、○○、この文献はいかがですかね。

○ ○○

○○です。

この結果を見て、内分泌かく乱の作用は弱いとか、ないとかということの情報提供にはなると思うのですが、なかったということを示すためには、そういう意味合いでは記載しておいてもいいのではないかなと思います。全く情報がないよりはいいと思います。

以上です。

○ ○○

評価に値し得る論文ということですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ちょっと、でも、内容は評価書になかなか書き込みにくいような気がするのですけれども、取りあえず残しておきますか。

ほかの先生はいかがですかね。○○、何か御意見ありますか。

○ ○○

私は評価に使用しなくていいのかなと思います。やはり乳がん細胞へのアッセイですけれども、そもそもそれに関連する所見もなく、評価書にどう落とし込むのかなというところもよく分からないので、私は特段使用しなくていいかなと考えました。

以上です。

○ ○○

似たような論文が続きますので、またこれもちょっと置いておいて、次に行きましょう。

○ ○○

それでは、同じページの通しNo. 4の文献でございます。こちら内分泌かく乱に関する作用機序に関する文献として、チャイニーズハムスター卵巣由来の細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにより、 10^{-5} Mまでのイソプロチオラン処理でエストロゲン、アンドロゲン受容体に対するアゴニスト/アンタゴニスト活性について検討されたものでございます。

JMPRでは、No. 3と同じような引用をされております。御確認をお願いいたします。

○ ○○

こちら先ほどと似ていて、先ほどはMCF-7、こちらはCHOにヒトのアンドロゲン受容体を発現した細胞を使った*in vitro*の試験ですけれども、こちら扱いは最初のNo. 3の論文となると思いますけれども、やはりこういった論文もそれなりの評価に値するのですかね。○○、いかがですか。同じですか。

○ ○○

同じで、なかったということその他の試験とかで書いておくことはできないのですかねという御提案です。

○ ○○

3番目は弱いエストロゲン活性が認められたのですけれども、この4番目は、でも、これはもともとイソプロチオランに対する結果の記載はないのですか。そうすると当然評価するに値しないような気がするのだけれども。

○ ○○

私も読んでいないので何とも言えない。

○ ○○

結果としては全く影響を与えないとコメントされているということですがけれども。作用があったとの報告はないけれども、でも、試験はしている可能性があるということですか。試験はやっている。なるほど。

〇〇、さっきの御意見ですけれども、何らかの影響があった場合は記載すべきで、なければ記載しなくてもいいという解釈ですか。

〇 〇〇

いや、なかったということを書いておくことが必要じゃないかなと思うのです。10⁻⁴Mのエストロジェニックな作用ってないに等しいと思うのです。そのようなことが*in vitro*の結果ですけれどもあって、内分泌かく乱作用は懸念されないということにもつながると思いますので、なかったという結果を書いておくことも必要じゃないかなという御提案です。

〇 〇〇

あったとしても、なかったとしても書くべきということですね。さっきのNo.3のことも考えると。

〇 〇〇

そうですね。でも、全体を通してエストロジェニックな作用からすると全然ないと言ってもいいと思いますので、解釈は別として、そのような結果があって、エストロジェニックな作用はないというか、影響を与えないというようなまとめにしたらどうでしょうかという意見です。

〇 〇〇

いずれにせよ*in vitro*の試験の結果は重要であり、評価書に何らかの形で落とし込む必要があるということですね。

〇 〇〇

実際に内分泌かく乱のことに關しては、このMCF-7という細胞を使用してよく実施されている試験ですので、それで判断して、もっと高次のスクリーニングをやらないと本当のことは分からないですけれども、少なくとも分子レベルのところではエストロジェニックな作用の有無を判して、より高次の評価をやるかやらないかということになると思います。ですので、この結果を見ても、これ以上の試験は多分やらないだろうなというふうにはなりません。

以上です。

〇 〇〇

ちょっと関連する論文が続きますので、次をお願いします。

〇 〇〇

通しNo.5につきまして、こちらも作用機序に関する文献で、酵母ツーハイブリッドアッセイにより、イソプロチオランは1×10⁻⁴Mの濃度でエストロゲン活性を示さなかったとされておりまして、JMPRでもNo.3、No.4と同様のまとめとされておりまして、御確認をお願いします。

〇 〇〇

No.6も見てみましょう。

○ ○○

3 ページ目に行っていたかきまして、通しNo. 6 でございます。こちらはナンバーのところにpという誤記を入れてしまったのですが、正しくは提出文献No. 8 でございます。こちらでも作用機序に関する文献で、サル腎臓由来COS-7細胞を用いたレポーター遺伝子アッセイにより、 10^{-5} Mまでのイソプロチオラン処理でヒト及びマウスプレグナンX受容体に対するアゴニスト活性が確認されたことが示されております。

JMPRでは、受容体を介した作用に関する文献の一つとして引用されておまして、イソプロチオランがプレグナンX受容体を活性化することが示されております。

○ ○○

活性を示したということ。イソプロチオランに特記すべき作用はなかったよだということと、活性化することが示されているということはどう違うんだ。これはどなたか読み込んだ先生いますか。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいですか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

読んではいないのですけれども、これは結局、核内受容体で代謝酵素の誘導に関わるというだけの話ではないのですかね。なので、動態の先生方のほうがより詳しい解説をしていただけるとは思うのですけれども。

○ ○○

○○、何かコメントいただけますかね。

○ ○○

○○です。

すみません。ちょっとこの論文は読んでいないのですけれども、確かにPXRを活性化するというので、ある種のP450分子種が誘導されるという話だと思います。ただ、それが評価に際して何か影響を与えるかと言われると、話がちょっと違うような気がします。

先ほどの1番の論文、これはラットの話ですが、ラットだと2Bのほうが誘導されているということですが、6番の論文ではPXRが活性化するという話です。PXRには種差が存在します。2Bは基本的にはCARの関与が大きいと思いますので、この辺も鑑みると、トータルで矛盾が生じる話になる可能性があるというのが今の印象です。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○ですけれども、結局こういう農薬というか、医薬品というか、そういった異物では

PXRが反応することもあるし、酵素が誘導されることというのは珍しいことではないと思います。結局、この情報が今回の評価書内でどう使われるかというアイデアがないこともあって、特にここで採用する必要がないというのが意見です。

以上です。

○ ○○

分かりました。

○○、内分泌かく乱と書いてありますけれども、これはちょっと違うということですね。核内受容体の話。では、こちらは少なくともNo.6に関しては評価に使用しないというような。

○○、何か意見ありますか。

○ ○○

これはやはりレポータージーンアッセイでたくさんある化合物の数値を出しているだけで、これらの数値だけをディスカッションには入れないので、私はやはりこれは使用しないほうでいいと思います。

○ ○○

皆さん、よろしいですか。

では、最初に戻って、今全体的なことを見ると、No.1に関してはちょっとペンディング、No.2に関しては使用しない方向で、あと、裏側のNo.3、4、5に関しては、*in vitro*の実験で内分泌かく乱作用が、極めてある可能性は低いとかそういう形の情報は得られるのではないかという意見ではなかったかと思いますが、では、採用するかどうかとなると、どうやって評価書に書き込んでいくかというのもあります。

まず最初の薬物代謝の話ですね。こちらに関しては、薬物代謝の○○、○○は、特に評価に使用することはないのではないかということですが、○○、○○のほうは、それなりの評価にする価値があるのではないかということです。どなたか追加で御意見いただきたいのですけれども。どうぞ。

○○、何か御意見いただけますか。

○ ○○

○○です。

誘導がかかるという情報は重要な情報かなと思うので、私は使用してもいいのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

事務局のほう、では、使用する方向でいきますか。何か文言を考えていますか。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、評価書案への具体的な記載内容というか、記載場所については、その

他の試験のところ、具体的には74ページの19行目から始まりますが、ここに、今、資料2で記載していたJMPRの記載のような形で、「イソプロチオランがシトクロムCYP2Bを誘導する」といったような文言で追記させていただくことでいかがでしょうか。御確認をお願いいたします。

○ ○○

その方向でよろしいですかね。具体的な記載内容については次回確認するということがいいですか。

○ ○○

今いただいていた御意見では、毒性の評価に直接結びつけて何か考察するには至っていないというような御意見もあったと思うのですが、そこは毒性の試験で得られた影響についての考察を加える必要はないということではよろしいのでしょうか。まずは評価に影響があるかどうかという点をお伺いしたいのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、何か意見ありますか。○○、お願いします。

○ ○○

○○ですが、評価に影響はしないと思うのですが、肝重量が増えているだとか何とかというところには間接的には関係しているのかなとは思いますが、そこはあくまでもスペキュレーションなので、関係は特に強調しなくてよろしいのではないのでしょうか。

以上です。

○ ○○

ほかの先生も特に食品健康影響評価には影響を与えないような。

○○、何か御意見ありますか。

○ ○○

今、○○がおっしゃったような感じで、一応肝重量増加のメカニズムのスペキュレーションの一つとして考えられる。PODに使うとかそんなのではないのですが、そういう形で考察に使えれば、載せる価値があるかなと感じました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。では、そういった形で文章を考えていただければと思います。

あとは、1枚目の裏の3つの内分泌かく乱に関する*in vitro*の3つの文献ですが、こちらに関してもそれなりに否定する文献としては有用じゃないかという御意見がありましたが、○○のほうからは、そういった意味では評価に値する文献ということで、ほかの先生はいかがですかね。*in vitro*の3つの試験、これもさっき言ったようにその他の公表文献における研究結果のところ盛り込みますか。それもJMPRの記載の内容を参考にし記載するということがよろしいですか。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

ほかに皆さん、御意見ありますか。

それで、結論としては、確認しますね。No.2とNo.6に関しては評価に使用しないと。No.1、No.3、4、5に関しては評価に使用するというので、先ほど言ったように評価書の中に書き込むということによろしいですかね。

○ ○○

○○、それでは、評価書案に内容を書き込んだ形で調査会後にまずは先生方に御確認をいただきまして、その後の進め方につきましては、○○と相談しながらということによろしいでしょうか。

○ ○○

分かりました。

では、79ページの食品健康影響評価をお願いします。

○ ○○

公表文献について御確認いただきありがとうございました。

それでは、資料1の評価書案にお戻りいただきまして、79ページの食品健康影響評価について御説明させていただきます。

4行目に【事務局より】で過去のテスト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て記載する旨、記載しておりまして、もう一つ、2つ目の【事務局より】ボックス、こちらは資料送付後に追記させていただいたので、今から御確認をいただきたい点なのですが、本剤に係る神経毒性試験は実施されておらず、ドシエにおいて以下のとおり4つの試験が実施されていないことについて考察がされております。試験が実施されていないことの妥当性について御検討をお願いいたします。

いずれも急性経口毒性試験や90日間反復経口投与毒性試験において神経毒性を示す所見が認められなかったこととすとか、既知神経毒性物質との類似性が認められなかったことなどが理由として挙げられております。

食品健康影響評価についてなのですが、5行目からはイソプロチオランの植物代謝試験の結果をまとめておりまして、79ページ、15行目から家畜代謝試験の結果をまとめております。

80ページに進んでいただいて、12行目からは動物体内動態試験の結果がまとめられております。

21行目から毒性試験の結果をまとめておりまして、本文の修正に合わせて一部記載を修正しているところでございます。

また、ばく露評価対象物質ですとかADI、ARfDは前版から特に修正はありません。

82ページの3行目にばく露量について、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。

説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

79ページの4行目からのボックスで【事務局より】の記載内容ですけれども、こちらに関しては当日確認ということになっていましたけれども、ほかの先生、特に何か御意見等ありますでしょうか。よろしいでしょうか。○○、何かあれば。

○○、お願いします。

○ ○○

○○ですけれども、イソプロチオランの構造に既知神経毒性物質との類似性が認められないことというのは、それを除外する理由にはならないと私は考えるのです。これをもし認めてしまうと、今までの毒性物質と違うものは全てその構造でなければ毒性がないということになってしまうと思うので、これは理由にはならないのではないかなと私は思うのですが、これまでもこういう書き方というのはあったのでしょうか。

○ ○○

いかがですか。

○ ○○

こちらはガイドラインで除外するときの条件の1つというもので、これが全てではなくて、ほかの試験で神経毒性を示す所見が認められなくて、かつそういう疑いもないものならというような意味で、構造が同じでなければやらなくていいという意味で書かれているものではないと思います。おっしゃるとおり、これだけでしたら、今まで神経毒性が分かっているものと同じでなければいいということになってしまいますので、そういう意味ではないと思います。

○ ○○

それは理解できるのですけれども、理由になっているのかなというのがちょっと私には理解ができないのです。逆に、類似しているから毒性が出ているということであればいいのですけれども、毒性物質と類似していないからといって、毒性がないという根拠にはならないのではないかなと思うのです。ただ、テンプレートとしてこれを書くということであるとすれば、それは仕方がないのかなと思います。

○ ○○

これはここだけではなくて、ほかでも議論されているのではないですか。

○ ○○

今後のこともありますので、ガイドラインの内容を念のため御説明しておきます。急性神経毒性試験の提出を要しない場合の記載として、この白い冊子の19ページに記載がございます。19ページの⑩、上から5つ目の試験が急性神経毒性試験の提出を要しない場合の記載で、急性経口毒性試験における一般状態の観察ですとか、90日間の試験の色々な観察で特異的な神経毒性を示唆する所見がないことが確認できて、さらにという意味で、

既知の疑わしいようなこともなくてという否定の2番目という書きぶりになっています。

○ ○○

承知いたしました。ただ、やはり薬理の人間としては、構造がほとんど一緒でも、一部だけ変わればすぐに別の受容体に結合するとかということもあり得るので、そういう意味では、これだけでは本当に理由にならないということだけを主張しておきます。

以上です。

○ ○○

よろしいですかね。ここに記載されているということで、既にこういったことは議論済みと私は考えていますので、よろしいですか。ほかの先生もよろしいですか。

あと、こちらの食品健康影響評価の文章についても幾つか修正がありますけれども、大きな問題はないと思いますけれども、皆さん、これでよろしいですか。特に異論はないですか。

では、こちらで審議は終わったということでよろしいですかね。

それでは、本日の審議を踏まえて、イソプロチオランの一日摂取量（ADI）につきましては、以前と同じですが、イヌを用いた1年間の慢性毒性試験の無毒性量である10 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg 体重/日、ARfDにつきましても以前と同じで、ラットを用いた発生毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量50 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.5 mg/kg 体重、それと、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDにつきましても、以前と同じで、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量12 mg/kg 体重/日を安全係数100で除した0.12 mg/kg 体重としたいと思いますが、よろしいですね。

ありがとうございます。

すみません。何か1つ忘れていたみたいです。

○ ○○

先ほど来の御議論の中で、ガイドラインに即していない試験がありまして、それに関して審議したことをまずは議事に残すということで、その上で、さらに食品健康影響評価のところで問題ないともしてお考えいただける場合には、いつも追記していただいている文章がございまして、そういった整理でよろしいかどうか、伺わせていただいでよろしいですか。

すみません。食品健康影響評価の2パラ目になるのですがけれども、特に問題ないと御判断いただいている場合の過去の記載例を御説明申し上げますと、「評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、イソプロチオランの代謝・毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断した」というような文章を挿入してもよろしいかどうか、御検討いただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

それは今出てきた話ですか。すみません。

特に文章としてはよろしいのではないかと思いますが、皆さん、いかがでしょうか。確認だけですね。よろしいですか。これからもそういったことを入れるということですね。

○ ○○

これまでに評価していただいた剤について入れていただいている、差し支えなければ、こういったお考えというのを入れられれば、入れていただければということです。

○ ○○

では、これからは事前にそういった、入れてくれるということですね。分かりました。では、お願いします。よろしいですね、皆さん。

では、先走りましてすみません。今後の進め方をよろしくお願いします。

○ ○○

先生方、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て、評価書案を修正したいと思います。また、本日御検討いただいた公表文献について、評価に使用する可能性のある文献と御判断いただいたものについて、評価書の記載案を作成し、御確認をお願いできたらと考えております。進め方につきましては、また○○と御相談しつつ、御連絡できればと考えておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

その他、何か事務局からありますでしょうか。

○ ○○

恐れ入ります。今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は6月19日木曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

ありがとうございます。

以上でよろしいですね。

ほかに何かないようでしたら、以上をもちまして、第37回農薬第五専門調査会を閉会いたします。長時間にわたりありがとうございました。

以上