

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第38回会合議事録

1. 日時 令和7年9月25日（木） 14:00～16:17

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（ベンゾピシクロン）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）

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

（専門参考人）

小澤専門参考人、栗形専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、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、
山口技術参与

5. 配布資料

資料1 ベンゾピシクロン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ベンゾピシクロン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

少しお時間を過ぎましたが、始めさせていただければと思います。
ただいまから第38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、農薬第三専門調査会の専門委員7名、専門参考人2名に御出席いただく予定でございます。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

皆さん、こんにちは。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ベンゾピシクロン）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いします。

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。

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として、ベンゾピシクロン農薬評価書（案）。資料2として、論点整理ペーパー。机上配布資料として、ベンゾピシクロン参考資料1及び2を御用意しております。

以上でございます。

不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項につきましては、Web会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

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。

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ついて、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（ベンゾビシクロン）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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、お手元に資料1を御用意ください。

ベンゾビシクロンですが、除草剤で稲に使用します。

表紙に記載しておりますとおり、原体及び代謝物、生殖発生毒性試験を除き、食品健康影響評価の前まで御審議いただいているところでございます。

ばく露量評価対象物質の検討に当たり、代謝物Bについて現行の使用方法での作物残留試験の結果が得られていないこと及び親化合物との毒性プロファイルの違いに係る考察が確認事項とされ、回答が提出されております。

また、原体及び代謝物の発生毒性試験に関しまして、OECDテストガイドラインからの逸脱の甲状腺ホルモン/甲状腺刺激ホルモンの未測定に対する考察が不十分であることから、再考察が提出されております。こちらの御検討をお願いいたします。

また、2世代繁殖試験の20,000 ppm投与群の雄親動物で認められた下垂体好塩基性細胞水腫性変化の増加について、試験施設における背景データ等が提出されましたので、こちらの御検討をお願いいたします。

最後となりますが、公表文献のうち、海外評価書で引用されていた2報について要約を作成いたしましたので、こちらの内容についても御検討いただければと思います。

続きまして、中身に移らせていただきます。

7ページを御覧ください。

要約の記載箇所になります。17行目から各種試験結果の記載がございまして、農産物中のばく露評価対象物質等について記載がございまして、こちらにつきましましては、本日の御審議の内容を踏まえて記載をする旨、その下の【事務局より】ボックスに記載しております。

続きまして、15ページを御覧ください。

1行目から作物残留試験が始まります。

こちらに関してですが、【事務局より】ボックスにお伺いを記載しております。

①といたしまして、代謝物Bについて現行の使用方法での作物残留試験の結果は得られていないこと及び親化合物等の毒性プロファイルの違いに係る考察をリスク管理機関に求めることとされ、回答が提出されておりました、確認事項の詳細な内容はこの【事務局より】の下に書いてある【確認事項4】でございまして、

これにつきまして○○からコメントをいただいております。回答に同意いたしましたということで、回答内容ですが、机上配布資料を御覧ください。

確認事項4は机上配布資料1の2ページ目の一番下から始まります。代謝物Bの作物残

留性についてまず記載がございまして、作物代謝試験における代謝物Bの検出値が10%TRRを大きく下回っていることから、作物残留試験の分析対象としなかったこと。また、残留性が高くなる短期茎葉試験区における代謝物Bの検出値は10%TRRを大きく下回っていたため、既存の1回処理の代謝試験に2回処理を追加し、3回処理とした場合でも代謝物Bが10%TRRを超える可能性は非常に低く、水稻への残留懸念はないと考えたこと。

また、代謝物Bを分析対象とした2回処理での作物残留試験の社内資料が提出されており、こちらでは玄米・稲わらともに代謝物Bは定量限界未満であったこと、2回目の処理は残留リスクの高い収穫60日前であり、親化合物のベンゾピシクロンの残留量は既提出の3回処理試験と類似していることから、本試験における残留性は3回処理と同等と推察できるといふ考察がされております。

また、代謝物Bの家畜残留につきましては、予想飼料最大負荷量から推定される家畜への残留濃度は0.01 mg/kgを大きく下回っており、畜産物を介したばく露懸念はないと考える旨、記載されておりました。

また、代謝物Bの毒性的特徴に関しましてですが、代謝物Bを対象としたラットの90日間亜急性特定試験の主要標的臓器は眼球、肝臓及び腎臓であったこと、眼球につきましてはHPPD阻害剤により生じる高チロシン血症による角膜障害がみられたこと。高チロシン血症は、ヒト及びマウスに比べチロシントランスアミラーゼ活性が低いラット、特に雄ラットにおいて顕著な病変であるとされると考察しております。

また、肝臓については、小葉中心性肝細胞肥大がみられましたが、肝細胞壊死などの逆行性変化がみられないため、本変化は機能亢進による変化と考えられたことが考察されております。

また、腎臓については、ラット特有の $\alpha_2\mu$ -グロブリンに起因すると考えられる腎障害が認められた旨、考察しております。

全体を通しまして、本試験でみられた変化はいずれもラットに特異的にみられる変化及びそれに付随する変化あるいは適応性変化であるというような考察がされております。こちらの内容についての御検討をお願いいたします。

評価書案にお戻りください。

【事務局より】のボックスの②のお伺いでございます。こちらですが、前版作成時に提出された農薬抄録を再確認したところ、農薬抄録では作物残留試験の分析対象化合物はベンゾピシクロン及び代謝物Fでしたが、前版の評価書では代謝物Bとなっておりましたので、修正いたしました。引き続き初版で記載されている1998年の水稻の試験成績報告書の提出を受けて評価書に記載する必要があるか、本試験の扱いについて御検討をお願いいたします。

こちらにつきまして〇〇からいただいたコメントは、水稻の代謝試験において代謝物Fの残留量は少なく、代謝物Bのように毒性試験の結果を考慮しても親化合物よりも低いと考えられるので、作物残留試験から代謝物Fを除いてもよいと判断しますというコメント

を頂戴しております。

評価書の記載箇所については、2行目から始まる本文の中の代謝物Bの記載を抜くことと、73ページから始まる別紙3、作物残留試験の上から1段目から4段目までの1998年実施の試験の記載の要否について御検討いただければと思います。

続きまして、22ページを御覧ください。

11行目になります。こちらは動物体内動態試験のラットの排泄の胆汁排泄についての記載でございます。こちらですが、21行目に〇〇のコメントに基づき、吸収という文言を排泄に修正をしております。

〇 〇〇

では、お戻りいただきまして15ページでございます。

作物残留試験でございますが、〇〇のほうから修文と、前回提起された問題点についての回答を御覧いただき、それで承諾していただけるというようなお返事をいただいたところでございますが、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇、こちらの声は届いていますか。今もしお話しただいていたとしたら、こちらには声が届いておりませんので、チャット等でコメントをいただけますか。

(〇〇より了承の意思表示あり)

〇 〇〇

ありがとうございます。そうしましたら、この修文で承諾ということになります。

それから、回答者からの机上配布資料1の確認事項4の代謝物Bの毒性学的特徴が提出されています。これを踏まえても、〇〇のほうからは問題ないということでしたが、毒性の先生方、特に何かお気づきの点はございますでしょうか。よろしゅうございますか。

では、途中でもしお気づきなったら、また御連絡を。

〇〇、いかがですか。特にないですね。分かりました。

では、先に進めさせていただきます。

次は22ページ、〇〇から御修文いただいたというところでございます。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

このところは本当は審議済みで、既に通していただいたところだったのですが、ふと私の専門の箇所ですから見ましたところ、ここは胆汁排泄の項目でもありますし、排泄の話ということで、私のコメントは23ページの2行目のところに書いていただいておりますが、これは排泄のところを言っていることとありますし、22ページ、23ページにかけて出していた表17のところを併せて見ますと、ここは「吸収」というよりは「排泄」に直していただいたほうが適切なのではないかと思いました。

私の単純な勘違いだといけないと思ったものですから、〇〇と〇〇に御連絡さしあげまして、やはり「排泄」なのではないのかということでコンセンサスをいただいたというところでございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も〇〇も御承諾というようなことでもございましたので、これはこれで進めさせていただければと思います。ありがとうございます。

そうしますと、ほかになければ次の説明をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、続きまして27ページを御覧ください。

冒頭から2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）が始まります。こちらの試験は試験自体としては前回御審議いただいているところでございますが、前版のADI設定試験でございますために、前版審議時にADIの設定についての総合的な御判断のコメントもいただいておりますので、今回予定している食品健康影響評価でのADIの御審議の際に併せて御検討いただくようお願いをしております。

今回いただいたコメントの追記については、29ページを御覧ください。

こちらですが、上から2番目、3番目に〇〇からのコメントをいただいております。上のほうが前回審議時、その下が今回追記いただいたコメントでございますが、ラット90日間試験での雄の無毒性量100 ppm若しくは2年間慢性毒性／発がん性併合試験の雄の無毒性量100 ppmのどちらかがADI設定根拠になるかと思うというコメントをいただきました。

また、〇〇からいただいたコメントでございますが、上半分のところは、この後にお話をさせていただきます2世代繁殖試験の下垂体の好塩基性細胞水腫性変化についての御意見でございますので、そちらのほうに転記しておりますので、そちらで御検討いただければと思います。

こちらのADIに関する〇〇会の御意見は同じ29ページの下から6行目あたりから始まります。ラット90日間毒性試験での雄400 ppmでの貧血や腎乳頭部石灰沈着は毒性影響としますので、その際には同試験の100 ppmが無毒性量になりますが、より長期の試験結果がADI設定には重要と考えます。よって、2年間慢性毒性／発がん性併合の本試験の雄の最高用量100 ppm、雌で1,000 ppmを無毒性量とするのならば、ADI設定は雄の3.43 mg/kg体重/日を根拠とするほうがよい気がしますとのコメントをいただいております。

また、30ページに〇〇からのコメントを記載しております。今回追記の部分でございますが、ADI設定について、90日間試験か、2年間慢性毒性／発がん性併合試験、いずれかになるかと思えます。同じ用量であることを鑑みると、総合判断として90日間試験の5.73

mg/kg体重/日を採用してもよいように思いますが、調査会当日の議論に一任させていただきますとコメントをいただいております。

〇〇のコメントの2番目に関しましては、先ほどお話しした〇〇からいただいたコメントと同様、2世代繁殖試験の下垂体好塩基性細胞水腫性変化についてのコメントでございますので、また後ほどその試験にかかったところでお話をさせていただきます。

続きまして、31ページを御覧ください。

16行目から2世代繁殖試験（ラット）の試験が始まります。

31ページの表26で数値の修正をさせていただきました。

続きまして、32ページに関しましても5行目と8行目に修文をさせていただきます。

こちらに関しまして事務局よりお伺いしている事項は、32ページの19行目下に記載しております。最新のOECDテストガイドラインとの相違点と考察を記載しておりまして、相違点として、1)として交配期間が1週間長い、2)として甲状腺重量の未測定、3)として精子検査を精巣では実施せず、精巣上体のみで実施しているというものがございました。

その下に考察が記載されておりますが、この考察を御確認いただいた上でいただいたコメントは33ページに記載しております。

〇〇よりいただいております。1)につきましても考察を受け入れますといただいております。2)に関しまして、甲状腺の大きさは正常ということで間違いないでしょうかと御質問をいただいております。

これに関しまして、事務局で確認した事項をその下1段下がった【事務局より】に記載しております。甲状腺の大きさの測定はされておりましたが、2年間慢性毒性試験の衛星群で26週以降の甲状腺重量の測定があり、いずれも有意差はありませんでしたと御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、〇〇からのコメントは34ページに記載しております。2)について、確認しました。これで結構ですとコメントをいただいております。

また、戻りまして33ページ、〇〇からの3)の相違点についてのコメントでございますが、精子検査について、組織検査では精巣及び精巣上体の両方で実施、精子の数や運動能などは精巣又は精巣上体から採取した精子を用いて実施すると理解しておりましたということで御質問をいただいております。こちらにつきましても事務局のほうで確認をした事項を記載しておりまして、33ページ下から始まりますが、と殺時に精巣及び精巣上体の重量を記録し、各器官の片側を病理組織学的検査用に保存する。P及びF₁の雄のうち、各群少なくとも1匹について精巣及び精巣上体を用い、それぞれ均質化抵抗性精子細胞数及び精巣上体尾部の貯蔵精子数を計測する。また、これと同じ動物から精巣上体尾部又は精管の精子を採取し、精子の運動性及び形態を評価するとの規定があったことを、御報告しております。こちらにつきましても〇〇からコメントをいただき、3)について、確認し

ました。評価は可能と判断しますとコメントをいただいております。

また、本試験の内容について、事務局からのお伺いはその下に記載しております。

①といたしまして、記載整備の内容を御説明しております。

②といたしまして、親動物の20,000 ppm投与群のP及びF₁雄の腎近位尿細管硝子滴沈着について、初版審議時にα_{2u}-グロブリン沈着による影響として毒性所見としないこととしていることから、同様に毒性所見としない案としたこと。また、本試験では免疫染色が実施されていないことから、免疫染色が実施されているラットを用いた90日間亜急性毒性試験及び2年間慢性毒性／発がん性併合試験を考慮した本文の記載内容とした旨の御説明をしております。

こちらにつきまして先生からいただいたコメントですが、35ページに記載をしております。

〇〇から、②につきまして、確認しました。修正等はありませんといただいております。

戻りまして、③のお伺いについて御説明いたします。20,000 ppm投与群のP及びF₁雄における腎臓の絶対及び比重量増加について、α_{2u}-グロブリン沈着による影響として毒性所見としない案としました。一方、同用量の雌で増加の程度は10%又はそれ以下であるものの腎絶対及び／又は比重量増加が認められることから、扱いについて御検討くださいとお願いしております。

こちらの③のお伺いについていただいたコメントは、また35ページに戻り、御確認をお願いいたします。

〇〇からは、腎絶対及び比重量増加については記載してもよいと思っております。

また、〇〇からは、両性に観察されているので、変化として記載は残したほうがよいと考えます。雄で100%α_{2u}-グロブリン沈着による形態変化と言い切れるのか、毒性の先生の御意見も伺いたいですとコメントを頂戴しております。

こちらは前回審議時にいただいた〇〇からのコメントでございますが、先ほどお話しいたしました下垂体好塩基性細胞水腫性変化増加についての考察を御確認いただいた折に、〇〇から、今回コメントはお返しいただいておりますが、こちらのお考えに変更はない旨、承っております。

続きまして、④のお伺いは35ページ上から始まっております。20,000 ppm投与群の親動物の雌雄P及びF₁で肝絶対重量増加／比重量増加が認められ、本試験では肝毒性を示唆する病理組織学的な変化は認められませんでした。ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験では、10,000 ppm投与群の雌でT.Cholの増加がみられたことから、適応性変化とせず、毒性所見のままとする案としたことについて、御検討をお願いしております。

いただいたコメントは、〇〇から事務局案に同意します、〇〇からは事務局案で結構ですというコメントをいただいております。

同じボックス内、〇〇のコメントの下の記載につきましては、先ほど少しお話しいたしました下垂体好塩基性細胞水腫性変化増加についての御意見を転記いたしました。

〇〇からいただいた、2世代繁殖試験の親動物雄で認められた下垂体好塩基性細胞水腫性変化増加がヒト健康に影響を及ぼす可能性のある毒性所見としてどのような意義があるのかは議論しておく必要があると思いますとコメントをいただきまして、その下に表としてこの試験での下垂体好塩基性細胞水腫性変化の増加の一覧をつけております。

また、その下の【事務局より】ボックスですが、この変化につきまして背景データを求めるということで【確認事項1】を出しております。

回答につきましては、机上配布資料1の7ページ目からデータが記載されております。こちらは併せて御確認をお願いいたします。

こちらにつきまして、〇〇からは確認しましたというコメントをいただいております。

続きまして、今回追記として〇〇からいただいたコメントでございますが、2世代繁殖試験の下垂体好塩基性細胞水腫性変化増加について、何らかのホルモン産生細胞の肥大を反映した所見と考えられ、肝重量増加を伴っていることから、肝UGT誘導を介した間接的な甲状腺ホルモンへの影響の可能性は考慮すべきと思います。ただ、経験上、肝臓での甲状腺ホルモン代謝亢進による間接的な抗甲状腺作用においても、甲状腺の病理学的所見は血中の甲状腺関連ホルモン変動よりも鋭敏な指標であることを確認しており、検索した範囲の用量において本剤が抗甲状腺機能を示す懸念は低いように思いますとコメントをいただいております。

こちらの〇〇よりいただいたコメントで文献が言及されておまして、こちらに関しましては御提供いただきましてフォルダのほうに格納しております。御確認のほど、よろしくをお願いいたします。

また、本件につきまして〇〇よりいただいたコメントでございますが、この病変の毒学的な意義が考察されておりませんということで、このコメントを受け背景データのみではなく考察を求める確認事項を発出しております。

その内容といたしましては、同じボックス内に【追加確認事項】として記載しております。1番が本剤による下垂体の好塩基性細胞水腫性変化の誘発機序について説明すること。2番といたしまして、下垂体好塩基性細胞水腫性変化増加が特定のホルモンの分泌促進又は低下に影響を与えるか否かを含め、その毒学的意義を説明することとしております。

こちらの回答でございますが、お手元に御用意いたしました机上配布資料2に準備しております。

ベンゾピシクロンは雄ラットに特有の α_{2u} -グロブリンによる腎障害を惹起することが示唆されておりますが、一方で、繁殖毒性試験の考察で引用されているとおり、 α_{2u} -グロブリンはラット視床下部におけるカテコールアミン代謝に作用し、性腺刺激ホルモン放出ホルモンを介して血漿中LHやFSHの増加、精巣重量の増加を惹起することが報告されてい

ると記載されています。

また、同じ回答の下に記載してありますが、下垂体の好塩基性細胞水腫性変化は、被験物質投与による血中の α_{2u} -グロブリン増加により生じた変化であり、性腺刺激ホルモンの分泌に影響を及ぼすものの、 α_{2u} -グロブリン腎症と同様にヒト健康影響における毒性学的意義はないものとする旨、考察がされておりました。

こちらに関しましては、本審議に先立ち御検討をお願いしており、〇〇、〇〇とも特に追加のコメントはない旨、御連絡をいただいております。

続きまして、36ページ2行目から発生毒性試験（ラット）の試験が始まります。

6行目に修文をさせていただきました。また、37ページの5行目でございますが、事務局で修文をさせていただいております。

事務局からのお伺いは37ページ7行目下から始まります。最新のOECDテストガイドラインとの相違点について記載しておりまして、1) 投与期間の不足、2) として妊娠0～6日の体重測定及び子宮重量測定の未実施、3) といたしまして甲状腺/甲状腺刺激ホルモンの未測定が挙げられております。

こちらにつきましていただいたコメントは同じボックス下になりますが、〇〇からは1)～3)につき考察を受け入れますとコメントをいただいております。

〇〇からは、1) につきましては考察を受け入れ評価可能と考えること、また、2) につきましても、子宮重量に相当する胎児数に影響はないことから評価可能と考える旨をいただいておりますが、3) につきましては追加の考察が必要である旨、コメントを頂戴しております。

こちらに関しまして、38ページのボックスの中の【事務局より】に記載しておりますとおり、甲状腺ホルモン未測定について再考察をリスク管理機関に求めまして、その回答は机上配布資料1に記載しております。

こちらの1ページ目の確認事項2が該当するところでございますが、確認事項2の①として、甲状腺の病理組織学的な変化を伴うことなく起こり得る肝臓でのUDPGT誘導や T_4 と血漿タンパク質との結合阻害等への影響、確認事項2の②として、妊娠期の母体及び胎児への影響等の考察を求めています。

簡単に回答の要約を申し上げますと、妊娠及び妊娠状態の維持、胎児の発育に関していずれも異常がみられなかったこと、動物繁殖試験においても何ら繁殖毒性が認められなかったことから、ベンゾピシクロンが妊娠期ラットの甲状腺機能への間接的に及ぼす影響はないものと考えられ、本相違が試験結果の評価に与える影響はないものと考えたとの考察がされております。

こちらを受けまして、〇〇からは回答を確認し、評価可能と考えました。また、〇〇からは①、②の考察を受け入れますとコメントをいただいております。

続きまして、38ページ2行目から発生毒性試験（ウサギ）の試験が始まります。

こちらでございますが、39ページの3行目、4行目に事務局より修文をさせていただ

ております。

また、お伺いする事項につきましては39ページの6行目から記載しております。最新のOECDテストガイドラインとの相違点について確認をさせていただいております。①の相違点として、投与期間が妊娠6～18日であり、と殺予定日前日までの投与を行っておらず、併せて妊娠0～6日の体重測定も行っていないことに関しまして、〇〇からは、結果を評価することは可能と考えますが、上記考察については理解できませんでしたということで、ここでいう2世代繁殖試験は前述のラットの2世代繁殖試験の結果のことを指していると理解しましたが、それが当該ウサギの試験における不足を補うという考察は説得力に欠けると思いますとコメントをいただいております。

また、〇〇からは、投与期間が長くなることでNOAELが下がらないかは留意する必要がありますが、2世代繁殖試験の高用量群のばく露量が発生毒性試験の高用量群とほぼ同様であることから評価可能と考えますと御意見をいただいております。

また、②の相違点ですが、子宮重量の測定を行っていないことにつきまして、〇〇からは、考察を受け入れますが、「試験結果に影響を与える」ではなく、「試験結果の評価に」がより適切かと思えますとコメントをいただいております。また、〇〇からは、着床数、胎児数の結果があるので評価可能と考えますとコメントをいただいております。

また、戻りまして③の相違点でございますが、剖検時の評価腹数が12～17匹であり、現行のガイドラインで推奨されている匹数を満たしていない。こちらに関しまして、〇〇からは考察を受け入れます、〇〇からは評価可能と考えますとコメントをいただいております。

続きまして、39ページ8行目から発生毒性試験（ウサギ）の試験が始まります。

こちらに関してですが、15行目、二重下線部と40ページの2行目及び3行目にかけて事務局が修文をさせていただきました。

続きまして、40ページ9行目から遺伝毒性試験が始まります。こちらにつきまして、〇〇から追加のコメント等はない旨をお伝えいただいております。

また、41ページをお開きください。

〇〇から、前回審議時にいただいた御質問について対応しております。前回審議時にマウスリンフォーマTK試験の処理濃度の表記について、試験として無効である処理濃度が記載されていたことにつきまして御質問をいただいております。

実際の記載箇所ですが、41ページの途中から始まっている表でございますが、こちらの右から2番目の「処理濃度・投与量」というカラムの数値の修正をしております。無効である処理濃度の削除をしております、〇〇からは、確認いたしました。これでよいと思えますとコメントをいただいております。

続きまして、46ページを御覧ください。

3行目から28日間反復投与と免疫毒性試験がございますが、こちらの7行目の「検体投与による毒性影響」としているところを「検体投与に関連した毒性影響」と事務局で修文さ

せていただいております。

また、同じ46ページの11行目から始まりますステロイド産生への影響検討試験につきましても、18行目の陽性対照阻害物質の記載ですが、濃度の記載箇所を修正させていただいております。

続きまして、49ページを御覧ください。

こちらについても、恐縮ですが、記載整備をさせていただいております。14行目から始まる思春期試験、22行目のところに、先ほどお話ししたものと同様でございますが、文言の統一をいたしまして、「検体投与に関連した毒性影響」と記載の整備をさせていただいております。

続きまして、50ページを御覧ください。

11行目から公表文献における研究結果の記載をしております。

20行目下に【事務局より】のボックスを記載しておりますが、前回審議時に、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使用について御検討をお願いしております。

前回審議時に、各文献についてアブストラクト程度のまとめを作成した上で採否について御検討いただくこととされました。評価書の14.にヒトにおける知見として一旦記載案を作成しました。文献の採否を含め御検討をお願いしております。

いただいているコメントは同じボックスの中で、〇〇からは、ヒトでの知見として記載し、文献を採用する事務局案に同意しますといただいております。また、〇〇からは、ヒトへの一時的なHPPD阻害剤投与が及ぼす影響という観点から、本論文の使用は可能と考えましたが、ベンゾピシクロン及び代謝物Bを直接評価しているわけではありませぬので、代謝の先生方の御意見を参考に改めて考えたいと思いますとコメントをいただいております。

戻りまして、50ページを御確認ください。

【事務局より】の②でございます。公表文献報告書において第2段階適合性なしとされているものに関して、書誌情報等から原著を取り寄せて検討する必要があるとお知らせくださいとお願いしております。

こちらの文献は、ニホンアマガエル幼生の水稻用農薬数種に対する感受性、環境毒性学会誌というものでございます。

前回の審議時に御紹介が漏れていたために、再度御検討をお願いしている状況でございます。〇〇からは検討の必要はないように思われますとコメントをいただいております。

また、ページが変わりまして51ページですが、〇〇からは、両生類ですので必要ないのではと思いますとコメントをいただいております。

また、〇〇からは、今回いただいたコメントで検討の必要はないように思われますとコメントを頂戴しております。

ここまででお願いいたします。

○ ○○

大分お戻りいただくこととなりますが、毒性のところではADIの設定根拠についての審議をいただきたいと思います。27ページ、28ページ、29ページ、30ページあたりですかね。

前回の審議も踏まえまして、大体ADIの設定根拠として採用できそうだとこのところの試験としては、90日間の試験での雄の無毒性量5.73 mg/kg体重/日、若しくは2年間の慢性毒性/発がん性併行試験の無毒性量3.43 mg/kg体重/日のどちらかが設定根拠になるだろうというところで、毒性の先生方はコンセンサスを得られているところでございます。○ ○は2年間の長期の試験のほうを採用したほうが無難であろうというような御意見でしたし、○○は今日御欠席ですが、同じ100 ppmであるので5.73 mg/kg体重/日でもよいのではないかなという御意見だったと思います。

まずこの点について、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

私の意見としましては、29ページの下に書いてあるとおりで、90日間の5.73 mg/kg体重/日よりも、やはりADIですので、生涯にわたるという意味では、より長期の2年間の試験の雄の3.43 mg/kg体重/日を採用するほうがいいかなという意見です。

ただ、ほかの先生方の御意見のように、90日間の試験の雄の5.73 mg/kg体重/日も否定するものではありませんので、ほかの先生方の御意見をお聞きして判断してくださいということです。

私としては、2年間の慢性毒性/発がん性試験の雄の3.43 mg/kg体重/日がADIの設定にふさわしいのではないかなと思います。また、説明もしやすいのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

同じ100 ppmなのでいずれを採用してもよいという感じなのですが、長期であるほうを取ってという○○の意見も十分根拠があると思います。これは第2版で、初版も多分3.43 mg/kg体重/日を採用しているのですよね。ですから、それを変えるという根拠に乏しいかと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

〇〇です。

私もラット90日間試験での100 ppm、5.73 mg/kg体重/日、若しくは2年間の慢性毒性／発がん性併合試験の雄の100 ppmの3.43 mg/kg体重/日、どちらかかとは思っていて、先ほど〇〇のおっしゃるより長期の試験結果でADIを設定するというのは基本というか原則というか、そのほうが皆さんも説得力があるとお考えということは重々承知というか、理解します。でも、今回については、ラット雄の特有の α_2u -グロブリン腎症ということもあって、長期毒性で同じ100 ppmを選択するしかなかったという状況も酌み取れますので、そこでどちらだろうかという迷いがあります。でも、評価する安全面を重視してということであれば、より長期の結果ということから慢性毒性／発がん性併合試験で出てきた3.43 mg/kg体重/日のほうがよいかとは思っております。

〇 〇〇

ありがとうございます。

試験の限界というところで用量設定の問題があるとはいうものの、前版を覆してまで高い値に修正するというだけの根拠は乏しいのではないかというような御意見もございました。

ということなので、〇〇、〇〇、用量設定の問題というところで5.73 mg/kg体重/日を採用してもというような御意見もございましたけれども、ここは長期の試験というところで3.43 mg/kg体重/日のままにさせていただこうかと思いますが、先生方、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

では、ADIの設定根拠は2年間の慢性毒性／発がん性併合試験の3.43 mg/kg体重/日を採用するという事にさせていただきます。

下垂体のことについてはこの後に回させていただきます、次が生殖発生毒性試験です。

〇 〇〇

申し訳ございません。1点御説明するのを飛ばしてしまった事項があるので、この時間に。

〇 〇〇

では、それをお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

31ページの2世代繁殖試験につきましてですが、いただいた御指摘を36ページに記載しておりまして、〇〇から、こちらは31ページの18行目に記載されているところですが、平均検体摂取量は表28参照というところを削除いただいております、御指摘いただいたのは番号ずれのところかと思いますが、表26と修正をさせていただきました。大変失礼いたしました。

〇 〇〇

今の点、〇〇、よろしゅうございますか。

〇〇が入りましたね。よかった。ちょうど生殖発生毒性試験のところに入るところでございます。お待ちしております。

まず、10. (1) 2世代繁殖試験(ラット)の試験でございます。ここではOECDテストガイドラインとの相違点等を御指摘いただき、ここについては御確認いただいたかとは思いますが、その次に、今日やらなければいけないのはどこでしたか。

まず〇〇、前回審議時から回答が来たところで一応大丈夫というようなコメントだったかと思えますけれども、御発言をいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。すみません。遅れました。

前回は欠席で申し訳なかったのですが、その後、リスク管理機関から回答いただいて、全て〇〇としてはアクセプタブルで評価可能と判断いたしました。〇〇からも特に異論がないようなコメントであったと思います。

一回お返しします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

次に、雄で α_{2u} -グロブリン沈着による形態変化というところで腎の重量増加を雄は取らないというようなところに対して、雌があったから両方取ったほうがいいのではないかという〇〇の御意見があったかと思えますが、これについては今回も変更はなかったということではよかったですか。

〇 〇〇

〇〇です。

α_{2u} -グロブリンは雄にしか出なくて、毒性学的なヒトへの外挿性はないということは十分理解しておりますが、生殖試験で雌にも出ているので、雄だけ α_{2u} -グロブリンの影響で重量は変化なしというのは少し乱暴かと思って、〇〇の意見としては、生殖試験のほうは病理を見ていませんけれども、重量はそのまま影響として残すということで御提案いたしますので、毒性の先生方の御意見を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。

説明を私が聞き漏らしていたのですけれども、〇〇、これは腎近位尿細管硝子滴沈着というのが書いてあったのですけれども、これは α_{2u} -グロブリンの免疫染色がされて確認されているので、毒性学的意義が低いということで落とすということらしいので、重量についてもこれは落とすままでいいのではないかという案にしたのだけれども、そういうことを踏まえた上で、そうであっても雌で出ているから重量の変化だけは入れておいたほうがいいのではないかという御意見でした。すみません。説明が足りませんでした。

ということなので、毒性の先生方、改めて雄の重量変化についてだけは残したほうがい

いかどうかというところを御検討いただきたいというのが〇〇の御意見です。説明が悪くてすみません。

それで、いかがでしょうか。〇〇。

○ 〇〇

〇〇です。

結論として、雄の α_{2u} -グロブリンが認められたということで、免疫染色をして腎臓には影響がないと一概に判断するのは私は反対です。可能性というのも常に考えておかないといけないのかなと思います。ということで、今回の雄の腎臓の重量、比重量でしたか。これは絶対も上がっていたのでしたか。これは、出ておりますので、重量に関しては採用しておくほうが良いと私は思います。

以上です。回答になっているでしょうか。

○ 〇〇

ありがとうございます。必ずしも免疫染色で陽性だったからといって全部を否定するものではないという御意見で、重量は残すという御意見かと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

今までは α_{2u} -グロブリンが沈着しているという理由で落としていたと思うのです。今回は雌がそういった毒性があるから、雄も α_{2u} -グロブリンだけのせいではないかもしれないという意見に賛成です。ですから、考察の具合を分かるようにしたほうが良いかとも思うのですけれども、残すということに関しては同意いたします。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

私も雄で腎臓の重量を残しておくということに同意いたします。 α_{2u} -グロブリン腎症ということは出ていますけれども、やはり雌でも出ているということと、用量が20,000 ppmということで結構高い用量なので、 α_{2u} -グロブリン腎症だとは思われますけれども、それで雄のほうを全部削除するというのは危険かと思いました。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、〇〇の御提案どおり、所見は残すということになりますが、〇〇のおっしゃるとおり、雌でも出ていることだからというようなことで少し表現を修文していただいたほうが良いような気がいたしますが、事務局、いかがでしょうか。

○ ○○

1,000 ppmについては雌でも出ていないのは、 α_{2u} -グロブリンでよろしいのでしょうか。

○ ○○

それは大丈夫です。

○ ○○

失礼いたしました。

そうしましたら、1,000 ppmについては α_{2u} -グロブリンの影響であろうということと、最高用量の20,000 ppmでは雌でも出ているので、こちらは必ずしも α_{2u} -グロブリン沈着によるものとは考えられないので、毒性影響と考えたというような内容で作文してみます。

○ ○○

お願いします。

それでよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうすると、その点はオーケー、その次は下垂体の話にしましょう。2世代繁殖試験で下垂体好塩基性細胞水腫性変化というのが書かれていました。これについて毒性的な意義とか背景データということを経理管理機関に求めて、その結果が提出されたところでございます。

まず○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

まず、27ページのことなのですがすけれども、今言ったようにラット2世代繁殖試験、好塩基性細胞水腫性変化のことが書いてありまして、これについては、私としては、背景データというよりも、水腫性というのが非常に漠然とした、病理学の悪い面もあるのですが、これが具体的に何を反映しているかということが分からなかったもので、その回答を得たということです。その回答が、机上配布資料2ですね。先ほども説明していただきましたけれども、雄ラットの α_{2u} -グロブリンが性腺刺激ホルモンの分泌に影響を及ぼすということで、下垂体の好塩基性細胞がそれを担う、ということは書いていますので、これに関しては受け入れてもいいと考えております。

ただ、そのとき、机上配布資料2のところ、ヒトの健康影響評価にこの水腫性変化が α_{2u} -グロブリン腎症と関連するので、毒性学的意義はないものと考えたと、前後して申し訳ないのですがすけれども、評価書案の28ページ一番上、ドシエでは下垂体の水腫性の変化の増加が低用量でもヒト健康に影響を及ぼす可能性のある所見と判断したということが書かれてありまして、 α_{2u} -グロブリン腎症は関係ないよと言いながら、この所見は関係する可能性があるというところで、この辺り、記載ぶりに若干齟齬があるとは感じます。いただいた回答は受け入れていいかと思っておりますので、その点、議事録に残していただいて、進めていただいて結構です。

以上です。よろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

記載に矛盾があるのではないかという御指摘をいただいたと思いますが、水腫についてヒトの影響があるというのは、事務局、フォローできましたか。

○ ○○

28ページの上のところですか。及ぼす可能性がある所見ということで、そこまで重要な所見でありながら、今回の机上配布資料の2にある回答のところでは、 $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症と一緒なので毒性学的意義はない。ただ、回答書を受け入れて進めていただいても結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これについてはどうでしょうか。ただ、この値があったとしても、ADIには影響はしないのですよね。

○ ○○

ADIには影響しません。

○ ○○

なので、今の先生の御発言は議事録に残させていただきますので、それでよいという御意見だったかと思しますので、ありがとうございます。

○○はあいにく御欠席ではございますが、抗甲状腺機能を示す懸念も低いというような御意見でリスク管理機関側の意見を受け入れられるというようなことでございましたので、これはこれでよろしいかと思えますけれども、ほかの先生方、追加の御意見はございませんでしょうか。

○○、よろしゅうございますか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、下垂体のことはこれでこのままということにすると、36ページの上まで終わったということで、何かありますでしょうか。

○ ○○

35ページの冒頭から始まる④に関しまして、御検討をお願いいたします。

○ ○○

④雌雄のPとF₁で肝絶対重量増加／比重量増加が認められたというところで、毒性所見とするままの案としましたと。これは○○も○○も事務局案でオーケーということになっ

ていたかと思えますけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

特に疑問もなく、事務局案でいいかと思ったのですけれども。

以上です。

〇 〇〇

よろしゅうございますか。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

では、その次、36ページの(2)発生毒性試験(ラット)です。これは事務局が修文をしたということがございまして、その次に前回審議時のOECDテストガイドラインとの相違及びドシエでの考察について、〇〇は1)~3)を受け入れるということでした。

それから、〇〇は幾つかの点、最後の甲状腺機能について考察が必要というようなことを御指摘いただいて、回答が提出されましたので、それを御確認いただいたところ、評価可能と考えましたという御意見を頂戴したところではございますが、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

今回、申請者のほうから多分現時点で言えることは全部記載してくださったのではないかと〇〇は読み取れましたので、甲状腺に対する影響は低いだらうと申請者は多分持っているデータを全てをもって言っていることも加味しますと、現時点ではそのままそれを受け入れて評価可能としていいのではないかと判断いたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、このままということにさせていただきます。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

この件に関しては、今日〇〇がおられませんけれども、〇〇の提出されているの論文がありまして。

〇 〇〇

〇〇に論文を提出していただいたところで、病理の先生です所以说っては申し訳ないけれども、ホルモンの測定よりも病理のほうが鋭敏だというような御発表をされていて、それを見ていただいたところでもございます。なのでということを補足されたかったということですか。

○ ○○

そうです。今、○○が言ったとおりです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

すみません。○○が御欠席だったから飛ばしてしまいましたが、○○たちの御発表で論文が提出されていて、皆さん御覧いただいたかと思います。

○○も御覧いただけましたか。

○ ○○

○○を批判するつもりはありませんが、そうかなと私はまだ思っています。

○ ○○

OECDのテストガイドラインで、これが追加されたというところの意義も踏まえると、なかなか微妙ではありますけれども、一応こういう論文もあるというところを皆さん御承知おきいただければと思います。

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、次が38ページのウサギですかね。ウサギの話はまた事務局の修文があるのと、OECDテストガイドラインとの相違等については一応全部評価可能と○○からも○○からもいただいたかとは思いますが、○○、改めてお願いします。

○ ○○

○○です。

ウサギに関しては特にこの剤には問題がないのですけれども、やはりラットもウサギも発生毒性は投与期間が昔のガイドラインだと短いことが必ず出てくるのですが、ウサギに関しては、剤によっては投与期間を長くすることで流産とか早産が増えるとか胚致死作用が強くなるということも加味する必要があるので、そこは少し注意して私も見ていかなくてはいけないかと思ってこういうコメントを健忘録のために残しましたが、本剤に関しては特に追加コメント等はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、(4)については事務局の修文のみというところでございまして、全体を通じて、○○、生殖発生毒性試験で何か言い残したことは大丈夫でしょうか。

○ ○○

大丈夫です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、その次、遺伝毒性試験については特に追記がされていて、これは特に大丈夫ですね。これでよいと思いますと書かれていますので、遺伝毒性はオーケーということにして、経皮投与、その他の試験は特になく、修文がところどころありますけれども、50ページ、(12)の公表文献における研究結果は今回追記でございます。

これについては2点言われていまして、1点目がEPAが作成した評価書中に引用されている公表文献の使用についてというところでございます。

それから、2点目が追加としてここに示された文献を追記する必要があるかどうかというところでございます。

①については、〇〇からは、古い論文だけでも、ヒトに対する情報が含まれているから使用してもよいというようなことで、先生方はそれぞれ少し意見が異なっているようでもございますので、順番にお聞きできればと思いますが、まず〇〇、いかがでしょうか。1番目について、2つの文献です。

○ 〇〇

〇〇です。

前回使ってもいいかと思って意見をさしあげたのですけれども、同じHPPD阻害剤としてメソトリオンが使われていますけれども、これがどれだけ今回の剤と似ているのかという点において不安がありまして、メソトリオンに関しては排泄が早くて、高チロシン血漿の程度が大きくないということが示されていると思うのですけれども、引用をすることで今回の剤をどれだけ反映しているかということは、どれだけ似ているかという点において代謝の先生の意見を聞きたいなと思って追記させていただきました。

取りあえず以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

ということで、〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

私、①の文献に関して、評価に使用する可能性のある文献ということで入れさせていただきました。高チロシン血漿というのなかなか奥が深いというか、1型、2型、3型とって病型分類があるらしいのです。そういったことも考えなくてはいけないのかと。高チロシン血漿3型と言われているものに対してNTBCを使うというようなことが書かれているようなのです。

事務局が51ページから52ページにかけて書いていただいているのですけれども、確かに〇〇もおっしゃられていましたが、本剤ベンゾピシクロンとか代謝物Bについて直接評価しているものではないのですけれども、このことをどう捉えるかということが大事で、確かに毒性評価に直接関わる知見ではないとはいえ、高チロシン血症という病態の一つに対する治療薬がどうなるかというような観点からすれば使ってもいいのではないかなと私は

思ったので、①はいいのではと申し上げました。

ほかのお二方の先生ももし御意見をお持ちでしたらと思います。

私からは以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私、この剤ベンゾビシクロンと代謝物Bに関するものではないので、体内動態的にはあまり関係ないと思って見ていました。ただ、毒性の先生方が必要なのであればと思っていました。

以上です。

○ ○○

鶏と卵みたいになってしまいましたね。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○おっしゃるところは私も気にはなるのですけれども、もちろん血中濃度でAUCで例えば見たときに、投与量と比べたら似ているところはあるのですけれども、HPPDの阻害活性がどのぐらい双方で違うのかということも、阻害活性差が分からないので、血中濃度で比較してもどう考察していいのかというのが難しいと思いました。なので、○○、○○と同じような意見なのですけれども、そんな感じです。

ヒトの血中濃度でNTBCの1 mg/kg体重のときのAUCとメソトリオンのときの1 mg/kg体重前後のAUCは大体数百倍違うのですけれども、確かに52ページの8行目に書いていますチロシン濃度を400倍変える変化があるというところは、NTBCとメソトリオンのAUCの比率と何となく合っている感じはするのですけれども、やはり○○がおっしゃるとおり、剤が違うので、ここは直接評価は動態からは難しいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

動態の先生方の御意見を踏まえて、改めて○○、いかがでしょうか。

○ ○○

あまり関係がないということも分かるのですけれども、実際に細かいところは別にして、高チロシン血症が起こす障害の程度がメソトリオンの場合はあまり高くないと予想されるとされていますので、同じふうと考えて、今回のベンゾビシクロン、あるいは代謝物Bに関してもそんなに強くないのではないかという予想の下で話を展開するのだったら引用してもいいかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、その辺まで書き込めますでしょうか。ちょっと厳しいですね。かなり遠いというようなところですので、先生方の御意見も皆さん直接的ではないしというところでは統一されているかと思えますし、○○、いかがですか。○○は代謝関係だから専門とされる委員の方に委ねますと書いてあって、それでいいですね。○○は毒性評価には関連なさそうという御意見でしたから、○○は採否は審議会の審議に一任と。

やはり毒性の立場からすると、毒性評価との関連は薄いというような意見ですし、代謝の先生方は直接の剤の話でもないしというようなところからすると、それをこの剤に当てはめて云々かんぬん書くのはなかなか厳しいというようなところからすると、適合論文なしというところで、削除ということにさせていただこうかと思えますが、先生方、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、せっかくアブストラクトのように作っていただいたところ、申し訳ありませんけれども、今日の審議のためにこれは本当に必要だったし、これがあったから皆さん判断ができたと思えます。ありがとうございます。ここでは削除とさせていただきたいと思えます。

それから、②のニホンアマガエルの話でございますが、これは先生方皆さん要らないというようなことだったかと思えますけれども、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。では、それもなしということにさせていただきます。

そうすると、ここまでですかね。

では、次の説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、続きまして53ページを御覧ください。

こちらからⅢ．安全性に係る試験の概要（代謝物）といたしまして、代謝物の試験について記載をしております。

54ページに文言の修正をさせていただいております。10行目に今回事務局修正ということで記載をしております。

また、55ページの7行目につきましても、タイトルが不要でございましたので削除しております。

続きまして、57ページを御覧ください。

冒頭より90日間亜急性毒性試験が始まります。こちらに関しまして、前回の審議で回答ができなかった事項がございますので、それについて記載をしております。

58ページの【事務局より】でございますが、雄の腎尿細管好塩基性化及び近位尿細管上皮硝子滴沈着について、免疫染色をしているかどうかということについて御質問をいただ

きまして、確認したところ、免疫染色は実施されていないということで回答しております。

それにつきましてコメントをいただきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から、免疫染色を実施していないのであれば、こちらに関しましては毒性と捉えるほうがよいというコメントをいただいております。

同じ58ページの4行目から90日間亜急性毒性試験（マウス、代謝物B）が始まります。こちらにつきまして、表49の数値の修正をしております、対応する本文の記載に関しましても、14行目に今回事務局修正ということで記載させていただいております。

続きまして、59ページ冒頭から発生毒性試験が始まります。こちらに関しまして事務局からお伺いしている事項は12行目下、テストガイドラインとの相違点について記載しております。こちらはベンゾピシクロン本体についても同様に確認をしたところでございますが、甲状腺ホルモン未測定等に関しまして親化合物と同様に確認事項としたものでございます。

回答につきましては机上配布資料1に記載しております、2ページ目になりますが、確認事項3として回答を得ております。

こちらに関しまして、甲状腺重量測定及び病理組織学的検査の未実施については、まず90日間亜急性毒性試験において甲状腺重量、病理組織学的検査を実施して異常がみられていないこと、また、甲状腺ホルモンやTSHの未測定については、同じく90日間亜急性毒性試験で甲状腺の組織学的変化がみられず、T₄への影響は認められない、若しくは軽微であったことが記載されております。

また、組織学的変化を伴わない程度のT₄の減少が生じていたとしても、本試験では母動物の体重増加抑制及びそれに伴う胎児体重の低値とそれに関連する変化がみられたのみで、それ以外の妊娠、妊娠の維持や胎児発生における異常はみられなかった等の考察はされております。

こちらに関しまして〇〇がコメントをくださいまして、回答書を確認し、評価可能と考えました。GLP下で実施された試験であること、考察が深まることから、代謝物Bを用いた本試験も評価対象としてよいと考えましたとコメントを頂戴しております。

続きまして、59ページ14行目から遺伝毒性試験が始まります。

タイトルの中に不要な記載がございました、水中分解物Jと記載しておりますが、こちらは水中のところを削除いたしまして、本文中においても同様の修正をさせていただいております。

また、60ページの表50に関しましても、タイトルに代謝物及び分解物の「及び分解物」の追記をさせていただきました。

また、今回事前にお配りしております資料には記載しておりませんが、61ページに表がございます。途中から始まっている表でございますが、3番目、代謝物Iが括弧内に「1315P-996」と記載されておりますが、こちらは「966」の誤りでございましたので、この後に修正をさせていただければと思います。

また、62ページの表52に関しまして、詳細に記載いたしました、投与開始12時間のところ、冒頭サンプル数5としておりましたが、精査したところ、ラットでは1匹からサンプルを採取できていなかったため、サンプル数は4ということで、その旨を表中に記載させていただきます。

○ ○○

そこまでにしましょう。

代謝物です。53ページからです。

代謝物Bについてです。ところどころ事務局修正が入っていますが、必要なところは57ページの亜急性毒性試験、90日間のラットの試験です。これについて、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンの免疫染色を実施していないことが明らかになったということです。事務局案どおり、毒性所見として腎の所見を残すという案で先生方は皆さん同意いただいているところですが、追加で何かありますか。

○○。

○ ○○

ありがとうございます。○○です。

今のところ、結論は全く問題ないと思うのですが、ここで好塩基性及び硝子滴沈着というのが所見として残るのに、皆さん、先生方の御議論の中で、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンの免疫染色未実施のためというのが、議事録には残るのですが、表の下のほうの欄外にその理由を書いておいたほうがいいのではないかと個人的には思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、いかがですか。ここでは確認されていないためというところを追記していただくという御提案でございますが、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。皆さんうなずいていらっしゃるので、追記していただきたいと思います。

事務局、お願いします。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、ここはそれでよくて、その次が59ページの生殖発生毒性試験（代謝物B）についてです。これはOECDの逸脱等があって、リスク管理機関からの追加回答等がございまして、御確認いただいたところ、これでいいだろうということで○○のほうから御意見を頂戴しているところですが、○○、お願いします。

○ ○○

〇〇です。

これも親化合物と同じように、きちんと現時点での考察が書かれてきましたので、代謝物Bの発生毒性試験の記載はこのまま評価可能ということでよろしいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、このままということにさせていただきます。

遺伝毒性試験については事務局の修正が入っているのみですので、先生方もいらっしゃらないし、飛ばすと。

その他試験は、表52のところですがけれども、事務局から詳細に直していただいたところではありますが、サンプル数は4なのですよね。使ったラットが5匹なのですよね。だから、サンプル数と書いてあるところは4のまま表脚注aにして、使ったマウスは5匹と書くかどうかということなのかなと思ったのですけれども、あるいはここをマウスの数にして、下はそのままするとかということかなと思いますが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

こちらなのですが、ラットとマウスで匹数が異なりまして、サンプル数をラットとマウスで一緒の列としております。

〇 〇〇

そういう複雑な表でしたか。

つまり、マウスは全部5匹で、5匹から1サンプルずつ取った5サンプルで、ラットは5匹ずつやっただけでも、投与12時間後だけ4サンプルしか取れていませんということが言いたかったと。

〇 〇〇

はい。少し見づらくて申し訳ないのですが、5というのが生きておりまして、4のところは取り消し線が引いてあります。

〇 〇〇

それは分かるのですけれども、サンプル数となっているので。だけれども、ラットとマウスか。動物数のほうがよいでしょうか。統一が取れていないのでそのところを整理していただければなど。御説明を伺いながら気がつきましたので、すみません。お願いします。

そうすると、そこまでですかね。よろしゅうございますか。

では、食品健康影響評価について説明をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、63ページ冒頭から食品健康影響評価が始まります。実際に修正した文は31行目から始まります。

まず最初に、同じ63ページの38行目下に【事務局より】ということで記載しております。

①といたしまして、テストガイドラインとの相違点がある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しますとしておりまして、記載案として、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、ベンゾピシクロ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文案を提示しております。

また、②といたしまして、評価に用いた試験成績に関して、本剤に係る、以下の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考察されています。試験が実施されていないことの妥当性について御検討くださいと記載をしております、実施されていない試験とそれに関する実施しなかった理由を列挙しております。

こちらに関しましてコメントをいただきました。64ページの下から3分の1あたりでございますが、〇〇からは、前回審議時ですが、考察は受け入れますといただいております。

〇〇からは、前回審議時にコメントをいただいたところではありますが、今回のコメントをお願いした際に前回のコメントには取り消し線をいただいております。実際に〇〇からいただいたコメントですが、前回コメントに取り消し線をした上で、コリンエステラーゼ活性そのものは測定されておりませんが、コリンエステラーゼ阻害性は試験結果から認められませんので、考察は受け入れ可能と考えますといただいております。

また、〇〇からは妥当と考えます。

〇〇からは、毒性試験に関するこれらの考察は受け入れてもよいと思います。

〇〇からもコメントはない旨、〇〇からは、64ページの発達神経毒性のところかと存じますが、こちらに関しまして、現時点ではこれ以上の考察はしにくいと考えます。別途、甲状腺への間接的な影響の考察、妊娠期の母体甲状腺及び胎児への量の考察はしていただきたいですということで、こちらのほうに関しましては確認事項を送付して回答を得て御検討いただいたところでございます。

また、〇〇からは、急性吸入毒性で所見がなければ以下は不要（又は任意）という扱いだったでしょうかと御質問をいただきました。こちらに関しましては、28日間反復吸入毒性試験と90日間反復吸入毒性試験についての御質問かと理解いたしまして、その下に【事務局より】ということで、こちらの実施されなかった2試験について実施するかどうかに関して、いずれも条件つき要求とされていることの説明をさせていただいております。

65ページ2行目から記載しておりますのは、植物代謝試験の結果についてでございます。ベンゾピシクロンのほか、稲幼苗の根部では10%TRRを超える代謝物として代謝物Bが認められたこと、可食部又は家畜の飼料として利用される部位で10%TRRを超える代謝物は認められなかったとの記載をしております。

また、その下に関しましては、2行目から6行目の部分で作物残留について記載しております。作物残留試験のところでお話いたしましたとおり、代謝物Bという記載をこちらにも合わせて代謝物Fにしております。

また、代謝物Fに関しまして、作物残留試験のところから削除する旨、御検討いただいた

と思いますので、こちらも対応して記載の修正が必要かと存じます。その内容につきまして、【事務局より】ボックスで、御審議の結果を踏まえて記載する旨を記載しております。

続きまして、66ページ23行目、各種毒性試験結果の記載がございます。各種毒性試験結果から、ベンゾピシクロン投与による影響は主に肝臓（重量増加：ラット）及び腎臓（重量増加：ラット）に認められたと記載しております。

お配りした資料には今読み上げたように記載いたしましたでしたが、一部修正と追加をさせていただきたく、御相談申し上げます。主に肝臓（重量増加：ラット）と書いてありますが、こちらはマウスのほうでも認められていたため、ラットの記載を消すとともに、重量増加だけではなく、T.Chol増加等の追記をさせていただければと思います。

続きまして、こちらに認められた所見が記載され、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかった旨の記載をしております。

また、同じページ32行目から、農産物中のばく露評価対象物質をベンゾピシクロン（親化合物のみ）と設定した旨、記載をしております。

こちらにつきましては、その下に記載してある【事務局より】ボックスでお伺いしております。

①でございますが、畜産物中における残留値が0.01 mg/kg未満であると考え、ばく露量評価対象物質を今読み上げましたとおり、農産物のみ設定する案といたしましたということで、この内容について御検討をお願いしております。

こちらにつきましていただいたコメントですが、同じボックスの下のほうに、〇〇から①のコメントといたしまして、提出されている除外理由に基づき、畜産物中のばく露量評価対象物質は親化合物のみと判断してよいと考えますといただいております。

今設定しているところに関しましては、農産物のみ設定する案としておりまして、いただいたコメントの中には畜産物と記載されております。この点につきまして御確認をいただければと思います。

また、事務局よりのお伺い②に戻ります。同じボックスの上になりますが、代謝物Bについて、ベンゾピシクロンよりも毒性が強いと考えられております。その下の記載につきましては、こちらは前回のコメントですので、今の状況とは異なりまして、代謝物Bは前回の試験でも測定しておりません。ただ、確認事項の回答として、残留性については御確認いただいたところでございます。それも含めまして、代謝物のADI、ARfDも設定しないという案といたしましたが、水稻への使用方法が登録されている使用方法を反映した3回の場合のデータではないことから、扱いについて御検討くださいということで、代謝物Bをばく露量評価対象物質とするか否かについて御確認をさせていただいているところです。

状況といたしまして、EPAでは代謝物BがHPPD阻害作用を持つベンゾピシクロンの活性を有する構造であると考えられ、農作物経由のばく露に対する懸念はないものの、飲料水での残留がみられることから、cRfDを設定しているところでございます。その際に、代謝物Bに関して得られるデータはデータパッケージとして十分でないことから、他の

HPPD阻害剤のデータも用いているという状況でございます。

続きまして、67ページの下の方のボックスになります。こちらは〇〇から前回いただいたコメントでございまして、作物残留試験でのコメントと同じ内容となっております。今回もコメントをくださいます、68ページのボックスの中、一番下のところですが、確認事項の4とされている代謝物Bの残留性についての考察を求めることに関してコメントをいただきまして、回答に同意しますといただいております。

68ページ3行目からADIについての記載をしております。食品安全委員会農薬第三専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の3.43 mg/kg体重/日であったことから、これを設定根拠として、安全係数100で除した0.034 mg/kg体重/日をADIと設定したこと、また、その下にARfDは設定する必要がないと判断した旨を記載いたしました。

続きまして、幾つかの修文がございますので、御紹介させていただきます。

70ページの表53、各試験における無毒性量等ですが、今回修正したのはラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験のところ、数値の修正をさせていただきました。

また、70ページのマウスの90日間亜急性毒性試験につきまして、無毒性量のところがございますが、前回審議に基づき修正をしております。

また、73ページを御確認ください。

別紙2：検査値等略称につきまして、〇〇から御指摘をいただいております。一番下のボックスですが、PECとBCFを追記してくださいというコメントをいただきましたので、対応するところに記載しております。

以上でございます。お願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、63ページにお戻りいただきます。

63ページ、テストガイドラインとの相違については、先生方皆さん御了承というところだったと思いますが、〇〇、よろしゅうございますか。

○ ○○

ここに書かせていただいたとおり、コリンエステラーゼ活性そのものは測定されていないけれども、コリンエステラーゼ阻害性は試験結果から認められていないので、考察は受入れ可能と考えます。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

○ ○○

〇〇です。

今回ここを書きそびれてしまったのですけれども、回答等を拝見して受入れ可能と考え

ています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

この○○の質問についてはこれでよいのかしら。○○から了解は得られましたか。

○ ○○

コメントはいただいていない状態でございます。

○ ○○

でも、そういう扱いだったのですよねということで確認できたということですよ。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。では、それでよいと。

そうすると、その次、代謝物Fについての記載については、15ページのところの記載をちゃんと認識しませんでしたけれども、○○、これは削除ということでよかったのですよね。

(○○より了承の意思表示あり)

○ ○○

ということですので、それを踏まえますと、66ページ冒頭の代謝物Fについての記載も削除ということになります。それでよろしゅうございますか。

うなずいていらっしゃるの、大丈夫。ということです。事務局、お願いします。

その次です。24行目のところ、ベンゾピシクロン投与による影響のところですが、主に肝臓重量増加のところはラットのみならずマウスもということなので、ラットを削除すること、重量増加だけではなくてトータルコレステロールの増加等もあるので、その辺の所見を追加したいということが事務局から提案されています。

先生方、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、そのようにお願いします。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

○ ○○

それから、もう一点○○に御確認ですが、畜産物中のばく露評価対象物質を親化合物のみと判断してよいと考えますと書かれているのですけれども、ここでは植物だけと書かれているのでということでしたか。

○ ○○

ここは私が誤解しておりました。申し訳ないです。畜産物中のことに関して言及しましたけれども、ここは私が勘違いしているようでして、農産物のみの設定でよろしいと思

ます。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、あとは既に審議済みということになりますので、そうしますと、ADIの設定根拠は先ほど御審議いただいたとおりで、2年間の慢性毒性／発がん性併合試験の3.43 mg/kg体重/日にしたいと思っておりますけれども、それで皆さんよろしかったでしょうか。

ということなので、本日の審議を踏まえ、ベンゾピシクロンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量3.43 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI=0.034 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないとしたいと思っておりますが、よろしゅうございますか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、お願いします。

○ ○○

恐れ入ります。事務局でございます。

食品健康影響評価の評価書の66ページの記載について、念のため御確認をお願いできますでしょうか。内容につきましては、66ページの27行目から28行目の「代謝物Bが認められ、ベンゾピシクロンに比べて毒性が強いと考えられたが、」という記載でございますが、今回、確認事項に対する回答が出てまいりまして、机上配布資料1の4ページになりますが、代謝物Bの毒性学的特徴ということで説明がされています。これを踏まえまして、これまでの記載どおり、ベンゾピシクロンに比べて毒性が強いという記載のままでもよろしいかどうか、念のため御確認をお願いしてもよろしいでしょうか。

○ ○○

先ほど見ておいてくださいとお願いしてあったところかと思いますが、先生方、いかがでしょうか。NOAELは400 ppmとか2,000 ppmとかだし、特にBのほうが高いという値では。

○ ○○

値だけ申し上げますと、代謝物Bの試験は57ページ、58ページに記載がございまして、御評価いただいた内容となりますと、58ページに記載がありますとおり、20 ppmの雄の所見も毒性所見と取っていただいております、回答は回答者が考えるNOAELといったものが記載されているところでございます。

本剤の原体のほうの亜急性毒性試験の結果は25ページ、26ページにございまして、20

ppmでみられている所見についてどのように考えるかというところもあるかと思うのですが、それと、急性毒性試験につきましては、56ページと23ページに記載がありますとおり、こちらは同じような数字が出ているということです、得られている情報としては亜急性毒性試験の情報とマウスの発生毒性の試験の結果が代謝物Bではあるということですので、こちらの御確認をお願いします。

○ ○○

90日間亜急性毒性試験のラットの代謝物Bについては、雄は20 ppmで所見があるとしたので、ここからすると、NOAELは0.301 mg/kg体重/日になるということですね。なので、それと今の値を比較すると、原体よりも低くなるということですね。3.43 mg/kg体重/日、1桁違う。

それから、生殖発生毒性については、無毒性量がもうちょっと高いではなかったですか。こちらは300 ppmですから、これはいいですね。

なので、代謝物Bの亜急性毒性試験の角膜白濁とアルブミン及びA/G比の増加というのを毒性所見と取ったということで、5 ppmが無毒性量になって、それが0.301 mg/kg体重/日ということになって、これは原体のほうで得られた値の1桁少なくなるということになりますので、毒性は強いという表現はそのままでもいいかと思えますけれども、先生方、いかがでしょうか。追加の御意見はございますか。

○○。

○ ○○

今言われたら5 ppmで0.301 mg/kg体重/日になるというところ、あと、代謝物Bで気になったのは、現在と違って角膜とか、要するに眼球に対する違った毒性が出ていますよね。その辺、やはり毒性を考えておくほうがいいのかと思います。

以上です。

○ ○○

ごめんなさい。最後のところがちゃんと聞こえませんでした。原体と違う毒性があるということを記載したほうがいいのかという御意見でしたか。

○ ○○

いえ、記載はしなくてもいいのですが、毒性が強いという点においては、原体と違って眼球に対する所見が出ていますので、一つの意味合いとしてそれも含まれるという意見です。聞こえたでしょうか。

○ ○○

質的な違いがあるということで、強いとまでは言えないのではないかということ。

○ ○○

いえ、質的があるので。

○ ○○

質的な違いがあるということが含まれるということですね。それは記載は必要はないと

いうことでしたよね。

○ ○○

いえ、記載は必要ないです。記載は必要ないですけども、議事録に意見として違いがありますということです。

○ ○○

記載は強いままで、その意図として異なるプロファイルの毒性も認められていることも含めてそのように判断されたという意図であるということですね。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、よろしゅうございますか。特によいですか。

ありがとうございます。

あともう一点あるそうです。

○ ○○

次々に申し訳ございません。

31ページの9の(1)90日間亜急性神経毒性試験でございますが、こちらは最高用量でも影響なしということでして、亜急性神経毒性なしと記載してよろしいかどうか。すみません。事務局が案の段階で記載をできていなかったというものなのですけれども、追記してもよろしいでしょうか。御確認をお願いします。

○ ○○

90日間亜急性神経毒性試験、31ページです。表25を御覧いただいて、最高用量20,000 ppmまで所見がなかったというところから、亜急性神経毒性はなかったと記載したいという御提案ですけども、よろしゅうございますでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

○○も○○もいいですか。○○は同意と。

では、皆さん同意いただきましたので、追記してください。お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、関連しまして63ページの食品健康影響評価なのですけれども、20行目から認められた主な所見についての記載で、神経毒性がなかった場合は神経毒性は認められなかったと記載させていただいているところなのですけれども、こちらについても神経毒性なしとの記載をさせていただくことでよろしいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

以上でございます。ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、ADIについては審議済み、ARFDについても設定する必要がないということで御了承いただいたところございました。

そうしますと、今後の進め方について事務局から説明をお願いします。

○ ○○

それでは、本日の審議結果を踏まえまして、評価書案を修正の上、食品安全委員会に報告する予定です。

修正の過程で先生方に御確認いただきたい点が生じた場合には、メール等で御確認をお願いさせていただければと存じます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、10月24日金曜日を中止として、次回は11月21日金曜日、午後の開催を予定させていただきます。

○ ○○

以上でよろしゅうございますか。

ございませんでしたら、以上をもちまして第38回農薬第三専門調査会を閉会いたします。ありがとうございます。

以上