

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第46回会合議事録

1. 日時 令和8年1月29日（木） 13:57～17:04

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（フェンメゾジチアズ）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（イプトリアゾピリド）の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

堀本座長、安部専門委員、稲見専門委員、金田専門委員、佐藤専門委員、
野村専門委員、藤本専門委員、安彦専門委員、山折専門委員

（専門参考人）

篠原専門参考人、清家専門参考人、平塚専門参考人、森田専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
櫻井専門官、塩澤専門官、橋本係長、鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、
牧野専門職、石井参与、井手技術参与

5. 配布資料

資料1 フェンメゾジチアズ農薬評価書（案）（非公表）

資料2 イプトリアゾピリド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フェンメゾジチアズ参考資料（非公表）

机上配布資料 イプトリアゾピリド参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻よりお時間は早いのですが、先生方、皆様おそろいでいらっしゃいますので、ただいまから第46回農薬第二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、農薬第二専門調査会の専門委員9名、専門参考人4名に御参加いただいております。

○○から途中で御退席予定と御連絡を頂戴しております。

また、食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

先般、食品安全委員会の委員1名の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

山本前委員長について、1月6日で任期が満了し、1月7日付で、本日御欠席でございますが、春日委員が新たに就任されました。また、○○が委員長に就任され、委員長代理には○○、○○、春日委員の順位で指名されております。

それでは、以後の進行を○○にお願いしたいと存じます。

○ ○○

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フェンメゾジチアズ）の食品健康影響評価について及び農薬（イプトリアゾピリド）の食品健康影響評価についてです。

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

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、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてフェンメゾジチアズ農薬評価書（案）、資料2としてイプトリアゾピリド農薬評価書（案）、資料3として論点整理ペーパー。

机上配布資料でございますが、本日6点を準備しております。机上配布資料1から5がイプトリアゾピリドの参考資料でございます。

机上配布資料6はフェンメゾジチアズの参考資料でございます。こちらの机上配布資料6は本日追加となった資料でございますが、先生方に事前に郵送した紙の資料には含まれておりません。登庁にて参加の先生方には、机上に印刷したものを御用意しております。

Webにて参加の先生方におかれましては電子ファイルのみでの御用意となりまして、本

日、11時56分に事務局の〇〇よりお送りしたメールのリンクから、シェアポイントの21_当日資料という名前のフォルダをお開きいただきますと、ファイル名が12から始まる、12_机上配布資料6_フェンメゾジチアズ所見まとめという名前のファイルがございますので、そちらのファイルをお開きいただいて御覧いただきますようお願いいたします。御不便をおかけいたしますが、どうぞよろしくをお願いいたします。

資料は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、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくをお願いいたします。

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します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

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。

よろしいですね。

それでは、農薬（フェンメゾジチアズ）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

〇 〇〇

よろしくをお願いいたします。

お手元に資料1の御用意をお願いいたします。

フェンメゾジチアズは殺虫剤で、今回、稲及び稲（箱育苗）への新規登録申請並びに畜産物への基準値設定の要請がされております。

資料1の表紙に記載しておりますが、前回審議では生殖発生毒性試験まで御審議いただきました。引き続き、遺伝毒性試験から御審議をお願いしたく存じます。

また、審議済みではございますが、生殖発生毒性試験までで御審議いただきたい箇所がございますので、順に御説明させていただきます。

ページをおめくりいただきまして、3ページに審議の経緯を記載しております。本剤は昨年10月に評価要請のあったものでございまして、昨年12月に1回目の御審議をいただいた後、本日2回目の御審議をいただきたく存じます。

6 ページに評価対象農薬の概要をまとめております。用途は先ほどお伝えしたように殺虫剤でございます、構造式は7ページの6. に示すとおりでございます。

開発の経緯に記載しておりますが、フェンメゾジチアズはメソイオン系殺虫剤であり、昆虫の中樞神経に存在するニコチン性アセチルコリン受容体と結合することによりイオンチャンネルを不活性化し、神経伝達を遮断することによって殺虫効果を示すと考えられているものでございます。

続きまして、8ページから安全性に係る試験の概要をまとめております。

環境に関する試験については審議済みでございます、〇〇より追加のコメントはありませんといただいております。

続いて、11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す。こちらも審議済みでございますが、畜産物残留試験の別紙につきましてコメントをいただいておりますので、御説明いたします。63ページをお願いいたします。

63ページの別紙4の乳汁についての表に関しまして、下に【事務局より】を作成しておりますが、前回審議時において、〇〇よりドシエの表に基づいて数値を修正いただいたところございました。改めて確認したところ、脚注に誤りがございましたので、脚注の修正を行い、表の数値は元の数値とすることよろしいか御確認をお願いしておりました。今回、報告書の該当ページ、引用ページをお示しいたしまして、〇〇より確認しました。元の数値としてくださ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。

ページをお戻りいただきまして、続いて19ページでございます。

動物体内動態試験に関して、こちらも審議済みでございます。〇〇、〇〇、〇〇より追加のコメントはない旨、御意見をいただいております。

少し短いのですが、毒性試験より前までは以上でございます。お願いいたします。

○ ○○

それでは、確認したいと思っておりますけれども、先ほどありました63ページのところのコメントで、〇〇のほうから確認しましたといただいております。先生、これでよろしいですか。

○ ○○

〇〇です。

特にこれで結構だと思います。ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生もよろしいですね。

それでは、これはこのとおりにしたいと思います。

では、引き続きお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、27ページをお願いいたします。

毒性試験について、〇〇、〇〇より追加のコメントはない旨、御意見をいただいております。

4行目の(1)急性毒性試験につきまして、表22の上の試験、2019年の試験の結果のところでございますが、観察された症状を「等」としてまとめていたところ、改めて確認しまして、脱水のみ記載されておりましたので、記載整備させていただきました。

続いて、27ページの15行目から亜急性毒性試験の結果をまとめております。

まず(1)の試験につきまして、29ページの表25の脚注の御確認をお願いいたします。29ページの8～9行目にかけての脚注の修正でございますが、肉眼所見や臨床所見、病理組織学的所見で統計検定が実施されていないことについて煩雑な記載となっておりますので、整理させていただきました。

また、12行目の脚注a、「糞のうっ滞によるもの」でございますが、こちらは腹部硬化に付しております。評価書全体を通して、腹部硬化ですとか糞の大型化といった所見につきましては、前回の審議時に、糞のうっ滞によるものである旨、脚注で示してはどうかという御議論がございましたので、今回、このように修正をしております。

順番が前後して恐縮なのですが、31ページの【事務局より】の下に関連する御意見を〇〇よりいただいております。こちらはマウスの90日間亜急性神経毒性試験で認められた糞の大型化についてのコメントですが、前回、糞の大型化を毒性所見として記載するのは違和感があるといった議論がありました。これについて、今回の事務局案のとおり、脚注「糞のうっ滞によるもの」とセットで記載していただくので違和感が解消できたと思えます。ただし、脚注は「糞のうっ滞を示すものと考えられた」等のほうがよいかもですと御意見を頂戴しておりますので、適切な記載について御確認をお願いいたします。

続きまして、マウスの90日間亜急性毒性試験について、追加で【事務局より】でお伺いしていた事項がございます。31ページの上の【事務局より】なのですが、500 ppm以上投与群の雌で認められたトータルビリルビン増加について、測定結果はお示しのとおりですが、雌については120及び500 ppm投与群で有意に増加しておりますが、2,200 ppmでは有意差がなく、ドシエにおいて用量相関性に欠くもので投与と関連性のない偶発的なものとされておりまして、こちらの所見の取扱いについて御確認をお願いしてございました。

〇〇より、微妙なところですが、用量相関を欠くので偶発性であるとしてよいと思えます。〇〇より、用量相関性がないことから、投与との関連性が乏しいという判断でよいと思えます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。

続きまして、32ページの17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。こちらの一部【事務局より】を追記しております。

(1)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)につきまして、34ページをお願いいたします。

2点お伺いしてございました。1点目、慢性毒性群の毒性所見表31-2、こちらは34ペー

ジの表となりますが、前回審議時に、雌で認められた膵腺房細胞び慢性萎縮について、発がん性群の発生例数の情報に基づき、450 ppm以上投与群の所見とされましたが、改めて確認したところ、慢性毒性群において450 ppm投与群では認められないことから、記載位置を修正し、御確認をお願いしておりました。

35ページに先生方からの御意見をまとめておりました、〇〇より表31-2についての修正を確認しましたと御意見をいただいております。

ページが行ったり来たりで恐縮です。34ページに戻りまして、この膵腺房細胞び慢性萎縮に関しまして、ほかの試験でも低用量から認められており、前回の調査会の審議結果から、90日間亜急性神経毒性試験における無毒性量が最小の値となることから、本剤投与による最小毒性量及び無毒性量について、念のため御確認をお願いしておりました。

34ページの表はこちらの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた例数を示しておりました、35ページの表は参考として90日間亜急性毒性試験（ラット）の結果と、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の結果をそれぞれ記載しております。

こちらに関しまして、〇〇より、【事務局より】の表中の太下線部の用量について、マークしたところが毒性だと思いますと御意見をいただいております。

こちらの御意見によりますと、38ページの9行目、(2)90日間亜急性神経毒性試験につきまして、現在の記載案は前回の審議結果を踏まえた記載となっております、38ページの表37の膵腺房細胞萎縮について、雌は120 ppm以上で認められた所見として記載しているところがございます。今回、〇〇よりいただいた御意見としては、600 ppmで毒性としてはどうかという御意見でございました。御確認をお願いいたします。

またページをお戻りいただき恐縮ですが、35ページにお戻りいただき、2点目のお伺いでございます。前回審議で、糞便うっ滞に伴う所見については、ほかの毒性試験も含め、体重増加抑制及び摂餌量減少の発現状況も考慮して総合的に判断することとされました。慢性毒性群の450 ppm以上投与群の雄で認められた糞の大型化について、450 ppm投与群では本所見のみが単独で認められておりますが、毒性所見とするかどうかの御検討をお願いしておりました。

〇〇より900 ppm群の所見との連続性等から、ここでも「糞の大型化」を記載するのでよいといった御意見、〇〇より雄の450 ppmは毒性所見で考えてはどうでしょうかと御意見をいただきました。御確認をお願いいたします。

続いて、35ページの2行目から18か月間発がん性試験（マウス）の結果をまとめております。

36ページの7～11行目にかけて追記を行っております。16行目の【事務局より】にこの追記に関しての記載をしておりました、前回審議を踏まえ、十二指腸の腫瘍に係る記載を追記しました。御確認くださいとございました。〇〇より、確認しました。この記載でよいと思います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。

続いて、37ページの8行目から神経毒性試験の結果をまとめておりました、39ページの

4行目に【事務局より】を作成しているのですけれども、こちらは先ほど御説明した90日間亜急性神経毒性試験（ラット）に関しまして、雌の腭腺房細胞萎縮について、〇〇から600 ppm投与群が毒性だと思えますといただいている旨をもう一度記載しております。御確認をお願いいたします。

39ページの6行目、（3）ラットの発達神経毒性試験につきまして、18～20行目に追記を行っております。こちらは前回の審議を踏まえて追記をしている箇所でございます。御確認をお願いします。

生殖発生毒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す。

それでは、戻って確認していきたいと思います。急性毒性試験のところは「等」から脱水を明記したということだけだと思えますので、そのとおりにしたいと思います。

続きまして、前回も議論になったところなのですけれども、31ページの括弧の中のところで、まずは〇〇からのコメントで、「うっ滞を示すと考えられた」というような感じで、確証というわけではないだろうからというニュアンスだと思うのですけれども、この辺のところ、〇〇、コメントがあればお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

今おっしゃったとおりでございますが、前回の議論で、ここに書いたとおりで、〇〇のほうからは、同じことなので、全部「糞のうっ滞」で統一したらどうかということもあって、それはもったものだけれども、一応報告書にそうはっきり書いていないのを全部書き換えるのも少しやり過ぎではないかということで、「糞の大型化」という記載をそのまま生かすということになったかと思えます。

それに対して、また今度は糞の大型化だけがあったら、これは毒性ですかみたいな話も少しあって、今回、それはうっ滞を示すものということだという脚注とセットということで、そういうふうに統一というか、そういう書き方で一応いいのかなと思ったのですけれども、一言、今御指摘があったように、うっ滞を示すものとはっきり言ってしまえば、ではうっ滞と最初から書けばいいのではないかとこのところがありますので、「うっ滞を示すものと考えられた」というぐらいの脚注が適当ではないかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の〇〇の意見に対しまして、〇〇、お願いいたします。

〇 〇〇

私、前回欠席しておりましたので、どういう御審議があったか詳しくは分からないのですけれども、病理で肉眼所見を取るときは見たままのものを取るのが普通なので、

糞便の大型化というのは、そういう取り方をするのも納得いく取り方だなとは思いますが、腹部の硬化とか大型化という所見がここに載っていても、専門家以外の人を読んでも何だろうと。糞が大きくなったら何が悪いのだろうと思われるかと思imasので、うっ滞によるものだよと。何が毒性かという、蠕動運動が滞って糞が出にくくなってうっ滞して大きくなっている。大きくなっていることは問題ではないのですけれども、うっ滞しているということが毒性なのだよと。毒性の観点から考えると、うっ滞ということが毒性ということになると思うので、注釈を書くということになったようなので、よかったかなと思imas。

それに対して、示すかもみたいな、考えられたみたいに書くほうがいいのかどうなのかについては、私はどちらでも構わないとは思imasが、報告書内で考察されているものうっ滞によるものだと考えていると書かれているものもありましたので、そういうものに関してはそのままうっ滞によると断言して書かれてもいいのではないかなと思imas。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の意見をもう一度整理しますけれども、うっ滞と報告書に書かれているものもあるので、あったものについてはいいのではないかと。書かれていないものもあるということですか。

○ ○○

書かれていないものは、○○がお示しされたようにうっ滞を示すものと考えするというような注釈でもよいのかなと思imas。

○ ○○

ありがとうございます。

今の○○の意見を確認したいのですけれども、うっ滞になれば、それは毒性の線引きだという考えでいいということですか。それとも、毒性と判断しているから明確なうっ滞だという話で所見を取るということなのですか。それこそうっ滞している程度にもよるのかなと思imas、どこまでが毒性とみなすうっ滞なのかというところの線引きがあれば教えていただきたいと思imas。

○ ○○

医薬品でしたらうっ滞ぐらいはというところはあるのですけれども、腹部の硬化とか大型化というのが毒性として報告書内で挙げられていましたので、それであるならばということで判断しました。

○ ○○

ありがとうございます。

これはまた生殖のところでも問題になるところなのでも、申請者のほうは大型化でも体重増加抑制とかほかの所見があったら毒性所見とみなして、単独、大型化だけ

のものは毒性所見とみなしていないで書いていなかったり、考察でもそれは毒性所見ではないと判断をしているという形になっているので、その辺は気をつけないといけないところがあるので、全てが全て載せていないところが引っかかっています。前回でもあったのは、ほかの所見も含まれていれば、その一環の所見としては毒性所見とみなしていいだろうけれども、それ単独しか出ていない程度の変化を毒性所見とみなしていいのかという議論になったと記憶しています。

○ ○○

事務局です。恐れ入ります。

本日、机上配布資料6として御用意しております所見のまとめについて、今、先生方に御審議いただいたところでございますので、御説明いたします。まず、糞の大型化と腹部硬化、あと、生殖発生毒性試験のところから出てくるのですけれども、直腸宿便という所見につきまして、各試験で認められた用量を黒字で記載しております。前回の御審議時に体重増加抑制や摂餌量減少が併せて認められていることも総合的な毒性判断の材料となるのではないかと御議論いただきましたので、青字で体重増加抑制と摂餌量減少が認められている用量について記載しております。

また、この後御説明するのですけれども、生殖発生毒性試験のところから赤字で書いてある箇所につきましては、現在の評価書案としては記載していない所見です。例えば2世代繁殖試験のP世代親動物の雌の60 ppmの糞の大型化について、25例中8例認められているという例数とともに赤字で記載しております。こちらについてはほかの毒性所見なしの用量で糞の大型化というものが認められているところですので、御議論の対象になるのではないかとこのところで、赤字としております。こちらの資料も併せて御覧いただきながら、御審議いただければと存じます。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

前回の審議で話題になったことを確認したいのですけれども、この糞の大型化というのが摂餌量の減少とかによるものかと考えるということだったのでしょうか。それとも、薬剤の影響で消化管運動の抑制等があったと考えてということでしょうか。

○ ○○

後者です。

○ ○○

後者でいいのですね。それでもやはり大きくなったぐらいではということで、その他の所見があったものを毒性とみなしてはどうかということになったということで、それならば私も同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、またこれは後になると思いますけれども、先に確認事項を進めたいと思います。

次のところで問題になるのが、31ページの括弧のところ、用量相関性を欠くということで、関連性のない偶発的な所見だということ、トータルビリルビンの変化については、〇〇、〇〇ともにこのとおりでいいたろうということですが、〇〇もこれでよろしいですか。このところはこのとおりにしたいと思います。

それから、34ページです。膵腺房細胞び慢性萎縮に関する所見をどこから毒性所見とするかという線引きのところだと思うのですが、〇〇は下線を引いている用量というところですが、〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

きっと問題になっているのが神経毒性試験の120 ppmというところをどうするかというところなのですよ。非常に悩ましいというか、微妙なところではありますけれども、その他の神経毒性試験ではない慢性毒性試験等、発がん性試験等の結果からも照らし合わせてみると、発がん性試験群における150 ppmは影響としていないということだったと思うので、こちらの神経毒性試験の120 ppmも、10例中2例程度であれば全く偶発でも出ない変化ではありませんし、大して毒性学的に意義の強い変化ではございませんので、〇〇のおっしゃるとおり、下線を引いた部分ということで私も同意いたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私もそれで結構だと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、下線を引いたところで、雌は600 ppmが毒性用量だということにしたいと思います。

それから、ここが先ほどの単独とするかどうかということに関しましての話になるということですよ。ここは先ほどの話からいくと、この単独のところに関しては、所見としては毒性所見とみなさないということになるのですか。確認で、②のところはそういうことですよ。

では、全体的な話のところということで、また後で全部まとめてという形で確認したいと思います。

それから、36ページの事務局からの確認事項としましては、十二指腸の腫瘍に係る記載というところで、〇〇はこれでよいということですが、〇〇、よろしいですか。〇〇もよろしいですか。

ありがとうございます。では、いずれの先生方も了解していただきましたので、このとおりにしたいと思います。

そうすると、次が90日間の亜急性神経毒性の表37の雌の120 ppmの膵腺房細胞萎縮というところが削除されることになるということですね。だから、600 ppmのところに移動するということですね。

それでは、引き続き次の生殖のところをお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

続きまして、39ページの26行目から生殖発生毒性試験をまとめておりまして、こちらも一部事務局より追記しております。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)について、41ページをお願いいたします。

こちらも先ほどの御説明と同様で、前回審議で糞便うっ滞に伴う所見について総合的に判断することとされていたことにつきまして、本試験で認められた直腸宿便について、毒性所見とするか御検討をお願いしておりました。

真ん中辺りに今回いただいた御意見をまとめております。

○○より、直腸宿便、同様の所見は200 ppm群のF₁及びF₂児動物にも観察されています。しかし、申請者はほかの毒性所見がないので、600 ppm群の硬便のみを毒性影響として判断していることの妥当性について調査会で確認しておきたいという御意見。また、糞の大型化についても、P雌の哺育期間中にも観察されていますが、同様に毒性所見と判断していないことについての妥当性。なお、私としては、ほかの毒性試験成績から考えると、P世代の雌雄にも試験期間中に観察されてもおかしくはないのに、P世代では雌の哺育期間中のみ所見が取られていることに、この所見の判断基準には疑問を持っています。このような主観的な所見を単独で毒性所見と判断する場合は、無毒性量の設定にも影響を及ぼすということを考慮する必要があるという御意見を頂戴いたしました。

○○より、ほかの毒性試験において、糞便うっ滞に伴う所見が消化管への影響として毒性所見と取られているものと思います。生殖発生毒性試験においてのみ、糞便うっ滞に伴う所見を毒性所見と取らない理由はないように思いますといただいております。

○○より、直腸宿便は毒性所見と考えてはどうでしょうかと御意見をいただきました。御確認をお願いいたします。

続いて41ページ、(2)ラットの発生毒性試験と、42ページ、(3)ウサギの発生毒性試験の本文と表中の記載につきましては、前回の御審議を踏まえて修正をしております。

こちらについて、机上配布資料6も併せて御覧いただきつつ、御確認をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験のところを確認していきたいと思います。

まずは、非常に悩ましいところですが、先ほどからやっている糞の大型化等の所見についてなのですが、私がここにコメントしたように、2世代繁殖試験のP世代の雌雄ですけれども、ほかの毒性試験の用量的に見ても、糞の大型化というような所見が出てきてもいいのですけれども、ここには全く所見なしになっていて、Pの雌の哺育期間中から糞の大型化という所見が出てきているというところに関して、非常に主観的な所見で、どこまで大型化したかというところに関しての判断にばらつきがあるのかなという疑問を持ちました。先ほどから出ているように消化管の影響で大型化しているという所見自体はいいのかもしれないけれども、これ単独で線引きをするというのは難しいのではないかと私は思ったので、ここで議論したいなというところがあり、そういうコメントをさせていただきます。この件につきまして、まず〇〇のほうからコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

コメントさせていただきましたけれども、糞便うっ滞に伴う所見を取るか取らないかみたいなことだと思ってコメントしてしまったところがありまして、ほかの体重の増加抑制とか摂餌量減少といったことと考え合わせてというところが私のコメントした時点で抜けておりましたので、その辺、まずお詫び申し上げます。

その上でなのですけれども、今回、机上配布資料でこのようにほかの摂餌量減少などの所見と併せて分かりやすく整理していただきまして、ありがとうございます。

今、主観的な所見なのではないかという〇〇の御意見がございまして、そういう観点で見ると、確かにP世代の雄のほうには全くそういった記載がないですとか、確かにどこから取っているのだろうというところは主観的なところがあるのかなと思います。そもそも糞の大型化ですとかそういったことがどのくらい毒性として重篤かということを考えますと、ほかの例えば体重増加の抑制とかそういったことが出ていないというところで、糞の大型化といったことだけがみられるという場合に、どこまで取るかということは、確かにそれだけで毒性影響と取っていいかというところは難しい、判断に迷うところかなと思います。

それで、この机上配布資料6の表を見ていて少し思いましたのは、次世代のF₂の世代でどうも直腸宿便の例数というのが非常に増えているようにも思えて、ただし、直腸宿便の所見は増えているのですけれども、その他の毒性が出ているわけではないということで、この宿便というものの毒性学上の意義はどうかとか、所見を取る際の基準はどうだったのかといったところがやはり気になるころではあります。

ですので、今の私の意見としましては、この宿便ですとか糞の大型化といった糞便うっ滞に伴う所見というものは、基準が主観的ということも考え合わせまして、ほかの所見が取られていれば並行して書くのはいいのですけれども、これだけが出ているときに、それを毒性所見として、そこから無毒性量のようなものを導き出すというのは慎重になったほうがいいのかなと今は考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。今の意見は、これまでの議論を踏まえた上でいけば、そういうようなところということで理解させていただきました。

あと、ほかの先生方で、今、腸管の所見というか糞の所見に関しまして、単独でのところに関しまして、何か異論がある先生はおられますでしょうか。よろしいですか。

○○、お願いします。

○ ○○

この机上配布資料を見させていただきますと、やはり単独になっているところは例数的に見ても130分の1例とか、111分の1例とか、よく観察したなというぐらいの例数なので、この例数からしても、そこを毒性とする必要はないと感じました。追加で例数のほうに意見を言わせていただきました。

○ ○○

ありがとうございます。

これを見ていると、F₂になってくるとだんだん目が厳しくなってきたので、例数が増えているのかもしれないのですけれども、ただ、そういう意味では、この場合は非常に難しいところがあるので、線引きをする上では、ほかの所見と合わせた形での判断が妥当かなと考えます。

○○、何かあれば、よろしいですか。

○ ○○

御議論ありがとうございます。

先生方のおっしゃっているとおりで、これというのは、多分毒性試験の順番としても、一般毒性でみられたとか、高用量で見られたところなので注意してみようというような形で生殖発生のところでは厳しく取られたのではないかという感じもします。ですから、例数、それから、程度、そして、ほかの所見との関連というところで線引きしていただいて、やはり先ほど○○がおっしゃられたように、医薬品ではそんな問題になると思わない、思えないような症状ですけれども、あくまで農薬ですので、農薬というのは口に入ってきて何か起こすというものではないという厳しめの目で見ても、ほかの所見が関連して出ているようなものに関しては毒性として判断する。そして、例数も少ないですし、こちらの下の方の生殖発生のところというのは、程度として毒性と判断しなくてもいいのではないかという先生方の御判断に私も同意いたします。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、この部分に関しましては、今のような考え方に基づいた形で判断の線引きをしたいと思います。

事務局、よろしいですか。

では、今の考え方でいけば、一般毒性のところに関しましても、具体的にどこということをお示ししていただけますか。

○ ○○

33ページ、34ページの長期の試験にお戻りいただきまして、表31のほうを御覧いただきますと、糞の大型化、失礼しました。机上配布資料で御覧いただいたほうがいいですね。発がん性群のほうは、糞の大型化が、体重増加抑制が出る用量の450 ppmで出ているのですけれども、52週のと殺群ですと糞の大型化が、雄ですと450 ppm以上になっているのですけれども、体重、摂餌量の変化はその上の用量、雌のほうも同じ450 ppmですとほかの所見、体重の所見はないということです。

評価書案の34ページを御覧いただきますと、現状の所見、450 ppmで雄は糞だけで、雌は体重はいずれの投与群でも出ていなくて、450 ppmですとほかに顎下腺の所見があるというような状態になっていますので、この糞の大型化を御確認いただきたいというものです。

○ ○○

もう一点、90日間亜急性毒性試験（マウス）の結果についても同様の箇所がございまして、机上配布資料6ですと一番上のカラムになります。評価書案は29～30ページにかけてまとめている試験でして、30ページの表28に認められた所見を書いておりますが、雌の500 ppmのところ、糞の大型化が認められておりまして、雌については2,200 ppm投与群で体重増加抑制、摂餌量減少が認められておりますので、この雌の500 ppmについても単独で認められているという状況でございます。御確認をお願いいたします。

○ ○○

事務局、ありがとうございます。

今のところに関しましては、○○、まずどのように、その部分は削除という形なのかどうなのか、教えていただければと思います。

○ ○○

その他の所見というのが体重増加抑制と摂餌量減少だけなのか、それとも腓外分泌とかの変化も伴っていれば、その他の所見が出ているとみなすかによって変わってくると思うのですけれども、私も詳しくは分からないのですが、外分泌とかの萎縮とかもある程度分泌抑制、そういうのに薬剤が関与しているのだろうと推測していたので、何か所見が出ていれば糞の大型化は取り上げるでいいのではないかと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、52週と殺群の雌の450 ppmは出ているので、ここの大型化は残して、ほかのところに関しては削除しようということ。ここは残して、450 ppmの雄の大型化とマウスの雌の500 ppmの大型化は削除でいいのではないかとということで。

○ ○○

多分○○がおっしゃったのは、34ページの表31-2の雄の450 ppmは1つ上に上げて、ほかは触らないという御意見だったかと思ったのですけれども。

○ ○○

失礼しました。そうですね。分かりました。

それでは、雄の450 ppmのところだけ900 ppmにしてということですね。ありがとうございます。

では、そのようにしたいと思います。○○、よろしいですね。

○ ○○

○○です。

例えば今のところなのですけれども、34ページの今の○○がおっしゃったように、他の所見があればこれは残すということで、顎下腺腺房細胞のび慢性萎縮ですか。これと糞のうっ滞というのは何か関係するのかな。ある程度それがリンクしているから残すということでない、セットで残す意味もないような気がするのですけれども、○○、どうなのでしょう。

以上です。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

恐らく腸管の運動抑制も、急には答えられないのですけれども、交感神経、副交感神経のところに働いて蠕動運動抑制、何かのあれで抑制しているのですよね。そうすると、それは唾液腺とか外分泌も同じことが起こっていると考えたら、全く関係のない所見ではない。むしろ非常に関係がある所見ではないかと思います。

以上です。

○ ○○

○○、何かお願いします。

○ ○○

○○の御意見に同意です。これは多分一般薬理をやっていないのですけれども、そういった自律神経系のところに作用するようなものだと思いますので、やはり同じようなメカニズムで起こり得る変化として並べておいていいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今の説明でよろしいですか。

○ ○○

○○です。

了解しました。ですから、雄のほうは、大型化のみは10分の10例、頻度があっても一応これは単独で、かつ主観的などころもあるということで、削除ということで理解しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

○○、もう一点よろしいでしょうか。机上配布資料ですと下から2つ目のセルの2世代繁殖試験のところ、F₁世代親動物の雌雄で200 ppm以上で糞の大型化が認められておりまして、200 ppm投与群では体重増加抑制と摂餌量減少は認められていないのですけれども、評価書案40ページの表に書いてございますように、F₁世代親動物の200 ppm以上の雌雄で腺胃びらん/潰瘍が認められておりますので、こちらも同様に他の所見が認められているものとして糞の大型化の所見の扱いについて確認をお願いいたします。

○ ○○

ここは所見として当然残すという形でいきたいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

それでは、次に進みたいと思います。

生殖のところは、あとは修正していただいたところはこれで問題ないと思います。

ということで、表41のところも修正がかかっているということですね。

事務局、お願いします。

○ ○○

もう一点、机上配布資料の一番下のカラム、ウサギの発生毒性試験の赤字で書いている糞の大型化についてなのですが、評価書案が42ページでして、現在の記載案としては、この糞の大型化というのは24 mg/kg体重/日の用量で書いているのですけれども、摂餌量減少が併せて認められているという状況でございますので、発生例数も含め御確認いただき、12 mg/kg体重/日投与群について毒性とするかどうか御確認をお願いいたします。

○ ○○

ここも当然、毒性所見で摂餌量減少が出ているので入れてください。

よろしいですか。

それでは、次は遺伝毒性のところをお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、評価書案43ページをお願いいたします。

この遺伝毒性試験から未審議の部分でございまして、今回御審議をお願いいたします。

○○より、遺伝毒性部分に関して確認し、ほかの部分についてもコメント等はありません。

んと今回御意見をいただいているところでございます。

原体を用いた遺伝毒性試験について、結果は表42のとおりでございます。

44ページをお願いいたします。

44ページの5行目に先生方からいただいた御意見をまとめております。

〇〇より、遺伝子突然変異試験の修正については、試験濃度は実際に評価した濃度としてください。低濃度は不要のため培養せず、高濃度は沈殿のため培養しなかったとしていますといただいています。

また、*in vitro*小核試験の修正についても、試験濃度は実際に評価した濃度とするよう御修正いただいております。低濃度は観察せず、高濃度は沈殿のために試験継続はしなかったとされていると御意見をいただいております。

3点目の御指摘としまして、2022年に行われている方の復帰突然変異試験、43ページの表42の上から2つ目なのですけれども、なぜ上の2018年の試験と同じような内容で試験を実施したか、理由は分かりますかという御意見を頂戴しておりました。

下の【事務局より】に記載しておりますが、2022年の復帰突然変異試験について、報告書及びドシエにおいて実施理由に係る記載は確認できませんでしたが、本試験の結果を用いて不純物の毒性について考察がされていたというところでございます。

続きまして、44ページの7行目、経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。

(1) 急性毒性試験につきまして、45ページにOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を記載してございました。〇〇、〇〇、〇〇より問題ない旨いただいております。温度及び湿度の僅かな逸脱ということで、試験結果に問題ないということで評価可能と御意見をいただいております。

続いて、46ページの15行目から13. その他の試験として4つ試験の結果を記載しているところでございます。

47ページの8行目、(4)の試験に関しまして、〇〇より、項目名について、4つ目になって「各種受容体」と記すのも変ですということで、書きぶりの修正をいただきました。御確認をお願いいたします。

続けて御説明させていただきます。

48ページから代謝物について安全性に係る試験の概要をまとめております。

まず、1. 急性毒性試験の結果、代謝物M2とM12について急性毒性試験の結果をまとめております。結果は表44のとおりです。全例死亡の後ろの(投与4時間後)というのは通例記載していない情報ですので、削除させていただきます。

続いて、11行目から代謝物M2及びM12の遺伝毒性試験の結果をまとめております。代謝物M2の細菌を用いた復帰突然変異試験において、TA98株で陽性の結果であったが、トランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験において陰性、代謝物M12の試験については陰性という結果でございます。

49ページの表45について、〇〇より動物数について修正をいただいております。代謝物M2

の遺伝子突然変異試験について、投与は7匹ですが、評価は6匹ですといただいております。

食品健康影響評価の前までは以上でございます。御確認をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性のところから確認していきたいと思います。

まずは表42のところでは修正をいただいておりますけれども、ここにつきまして、○○のほうから補足説明も含めてコメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

特に*in vitro*の遺伝毒性試験というのは培養細胞を用いる場合が多いのですが、適切な毒性用量を最高用量にしなくてはならないということで、実際に試験をする際に多めに用量を振って試験を実施することがあります。これでもって細胞毒性が強かったら、そこは観察しないとか、低用量においてもかなり下まで取っておいて、それでも十分上の用量を最高用量にすることが可能であると判断された場合には、その用量を採用してトータルで合計3用量とか4用量を観察するというケースが多く用いられています。

その観点からすると、実際に計画で予定した用量そのものを試験用量として書いてしまうと不適切な場合があるので、実際に評価に用いた濃度をここには書いたほうが適切と判断してこのコメントをさせていただきました。今は適切に直っているようですので、これで結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

今のあれで、○○。

○ ○○

○○です。

前回審議のときには気づきませんでしたでしたが、○○のコメントを見まして、そのコメントに従ってもう一度ドシエを見て、データの確認はしてあります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、この修正案のとおりにしたいと思います。

あとは、○○のコメントで同じものを行っているというところでの理由に関しまして、事務局からのコメントですけれども、これにつきましてよろしいですか。

○ ○○

表42を見たところ、2018年と2022年でGLPで復帰突然変異試験をされているのですが、用いた菌株も同じで、処理濃度、処理用量も全く一緒なので、何でこんなふうな

試験を、同じものを2つやっているのだろうとみて、ドシエを見たところ、被験物質の純度もほぼほぼ一緒だったものですから、このような説明をさせていただきました。詳しくはドシエでは書かれていなかったようなのですが、もしかしたら規格上の観点からやったのかなと今では思っています。特段何か問題があってコメントしたわけではありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、一応これは確認という意味でのコメントだということですね。

それでは、続きまして経皮投与、吸入ばく露等試験のところでの急性毒性試験に関しましても、ガイドラインとの相違に関して特に問題にならないということでいずれの先生方も確認いただいていますので、このまま評価に用いることができるということで進めたいと思います。

それから、その他の試験の4番目のところで○○に修正案をいただいております、タイトルのところ、ここもきちんと対応していただいていますけれども、○○、これでよろしいですね。

○ ○○

○○です。

これで結構です。

以上です。

○ ○○

では、このように進めたいと思います。

それから、代謝物の試験の結果のところ、代謝物M2の2,000 mg/kg体重で全例死亡の括弧のところの4時間を削除するということです。そこは削除するということです。

それから、M12のほうではLD₅₀が2,000 mg/kg体重超ということになっているということですね。

あとは、○○の最後のところの代謝物M2での動物数の修正というところに関しては、投与の数と評価の数が違うというところの指摘で、評価の数を入れるということで、○○、よろしいですね。

○ ○○

結構です。

○ ○○

それでは、ここままで食品健康影響評価の前までのところが一応終わったのですけれども、もし何かその後気がついたこととか気になることとかがありましたら、先生方、挙手していただければと思います。よろしいですか。

では、ないようですので、事務局、次に進めていただきたいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、50ページをお願いいたします。

食品健康影響評価でございます。

まず、3行目の【事務局より】ですが、急性遅発性神経毒性試験及び28日間反復投与遅発性神経毒性試験の結果が提出されておらず、ドシエにおいてそれぞれ考察がされていたところでございます。この考察について御確認をお願いしておりました。

〇〇より、受入れ可能と考えます。「構造的に既存の有機リン系農薬とは異なる」とかの理由も見たことがありますと御意見をいただいております。

また、その下に今回追記しておりますが、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ついては、今回、特に問題ない旨御審議いただきましたので、こちらの記載例のとおり追記をさせていただきます。

ページをおめくりいただきまして、幾つか本文を修正いただいている箇所がございます。

51ページの6～7行目、動物体内動態試験の結果につきまして〇〇より修文をいただいております。

また、16～17行目、各種毒性試験の結果から認められた影響につきましても、〇〇より修文案をいただいております。

続いて、51ページの27～29行目にかけて、ばく露評価対象物質に関する記載でございます。〇〇より、改めて代謝物M12の急性毒性を確認しましたが、LD₅₀が2,000 mg/kg体重を超えているということで、毒性はない、又は極めて低いとなれば、ばく露評価対象物質に加えなくてよいと思えますと御意見をいただきました。

記載箇所が分かれていて大変申し訳ないのですが、52ページの13行目の【事務局より】でも同様のお伺いをしていたところございまして、ばく露評価対象物質について、代謝物M12は作物残留試験の結果ではおおむね親化合物より低い残留値となっておりますが、玄米では親化合物より高い値となっていることからばく露評価対象物質とする案としました。急性経口毒性試験の結果から、代謝物M12は親化合物と同等の毒性であると考えましたが、ばく露評価対象物質とする場合にはADI、ARfDの設定の要否についても御確認くださいとしておりまして、〇〇より事務局案に賛成の御意見、〇〇より、作物残留試験において親化合物よりも高い値であるが、玄米の0.05 mg/kgは検出限界値に近い値であり、相当量と言えるほどの検出量ではないように思われます。毒性が極めて強い親化合物であり、それと同等の毒性と判断されるのであれば、ばく露評価対象化合物に入れる案でよいと思えますと御意見をいただきましたので、こちらのばく露評価対象物質についてどのようにするか、御検討をお願いいたします。

51ページの31行目からADIとARfDに係る結果をまとめております。

ADIについて、54ページの表46に各試験における無毒性量等をまとめております。本日御議論のあった90日間亜急性神経毒性試験というのが54ページの上から3つ目の試験でございまして、雌の膵腺房細胞萎縮を120 ppmから所見と取る場合、最小毒性量は雌8.9

mg/kg体重/日、無毒性量2.4 mg/kg体重/日というところで記載をしておりました。

本日の御審議で600 ppmで毒性とするという御議論があったかと存じます。そうしますと、最小毒性量が雌で44.4 mg/kg体重/日、無毒性量が8.9 mg/kg体重/日となるかと存じます。そういたしますと、各試験における無毒性量等の最小の値は、54～55ページの表全体を見まして、55ページの下から2行目、ウサギの発生毒性試験の母動物の4 mg/kg体重/日というのが最小の値となるかと存じますので、こちらを御確認いただけると幸いです。

また、56ページに単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響とまとめておりますが、ARfDに関しましてはラットを用いた発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日が最小の値となっておりまして、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重をARfDと設定する案としております。

食品健康影響評価については以上でございます。御確認をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価のところを確認していきたいと思いますが、まずは急性の遅発性神経毒性試験、28日の反復投与遅発性神経毒性試験の結果が提出されていないことに関しましてのコメントですけれども、○○のほうからは受入れ可能だといいただいておりますけれども、○○はいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

議論というか、今、拝見していて大丈夫ではないかなと思っていましたけれども、そんなに発達神経のところは詳しくないのですけれども、内容というよりはルールにのっとってやっているから大丈夫と考えていました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

特に懸念するようなところがないということに立った上でのこういう判断だと思っておりますけれども、そのほかの毒性の先生もよろしいですね。特にないですね。

分かりました。では、これについてはこのとおりということにしたいと思っております。

次がばく露評価対象物質の代謝物M12というところに関しましての議論になると思うのですが、○○よりコメントをいただいておりますので、今回追記していただいておりますけれども、ここを含めて少し説明をお願いいたします。

○ ○○

○○です。

代謝物M12がばく露評価対象物質の候補として残っているという状態でして、状況としては、急性毒性のほうが2,000 mg/kg体重より上というところと、玄米での残留というのが0.03 mg/kg残っている場合と0.05 mg/kg残っているというのが背景の情報になります。

前回の審議で、私も今書かれている事務局案に同意するということを書いていたのですが、この2,000という数字が、実は代謝物M12の急性毒性の試験の結果を見て2,000を超えているということを確認しました。あわせて、食品安全委員会の事務局から送られてくる農薬テストガイドラインとかの冊子の427ページの「農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に対する考え方」という部分に合わせて見たときに、その429ページの下の毒性に関する検討という部分で、その(2)で、これも親化合物の急性毒性、代謝物も2,000 mg/kg体重という投与量について、そういう場合というのはほとんど影響がないと判断される場合は、毒性面から代謝物等を検討する必要はないというようなところが書かれていることも私の中で加味して、残留試験のほうでは毒性が若干残るという傾向はあります。ただ、ほとんど親化合物のほうが多いという状態でして、そういうことも加味して、ばく露評価対象物質に加えなくてもいいのではないかと考え直したということになります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、ガイドライン429ページのところも踏まえた上でということで、先ほどの代謝物M12の急性毒性試験の結果というのが48ページの表44に出ているということですね。このところではLD₅₀は雌で2,000 mg/kg体重超となっているということで、これに該当するだろうということで、対象にしなくていいのではないかという意見だと理解していますけれども、○○のコメントのところも今ありましたけれども、毒性が強ければというような前提だということによろしいですね。

そうすると、毒性の先生、○○、いかがでしょうか。その意味では、代謝物M12の毒性に関しては非常に弱いと判断していいかどうかというところに関しまして、異論は特にないということいいですね。

そうすると、ここに関しましては、ほかの先生方もM12の代謝物の毒性というのは強くないということで、対象にしなくていいだろうというような判断だとこの調査会としてはしたいと思います。それにつきまして、特に○○に今提案していただいたような御判断で問題ないとしていますけれども、よろしいですね。

では、特にいずれの先生方も同意していただいたということで、○○もよろしいですね。

○ ○○

この【事務局より】とかの文章のところだけ取ると、親化合物よりは残留値が高いとか毒性同等と書いてあるので、そこだけ読み取ると、これを対象にしたほうがいいのではないかと読み取れますけれども、実際の数値とかデータというところからは対象にしなくてもよいのかなとは思いますが、結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今の〇〇の言われたコメントに基づいた形で、最終的には対象としないしたいと思います。よろしいですね。

〇 〇〇

そうしましたら、51ページの20行目から29行目のばく露評価対象物質に関する評価書の記載はいかがしたらよろしいか、御確認いただければと思うのですが、24行目の辺りからなのですが、代謝物M12の残留値はより高い場合があり、これはそんなに大きな値ではないですが、そういった場合があるということで一旦書いたものです。また、毒性は同程度と記載しましたが、こちらは毒性は弱く（LD₅₀が2,000 mg/kg体重超であり）、復帰突然変異試験の結果は陰性であったというような情報を記載してもよろしいかどうか、その記載ぶりを御検討いただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

今のところは24行目から25行目のところの記載の修正案ですが、今言われたところは多分事実の記載になるのかなとは思いますが。特に何か異論があれば。よろしいですか。

〇〇、何か。お願いします。

〇 〇〇

いえ、今の事務局の口頭で言っていた内容でいいのかなと思いましたが。同意する旨です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、取りあえず今に基づいた形で修正案を作ってくださいということにしたいと思います。

それから、54ページの表46の90日間の亜急性神経毒性のところの雌の無毒性量が変更になるということですね。8.9 mg/kg体重/日、それから、最小毒性量が44.4 mg/kg体重/日と変更になるということですね。所見も変わるということですよ。

あとは、ウサギの摂餌量減少のところ、ここの所見としては糞の大型化も入ってくるということになってくると思うのですが、これが無毒性量4 mg/kg体重/日、最小毒性量が12 mg/kg体重/日になるので、これがADIの一番低い値になるということで、対象が変わるということですね。

そうすると、修正案で変わって、ADIはウサギの発生毒性試験の4 mg/kg体重/日を100に除した0.04 mg/kg体重/日になるということですね。

ARfDはこのままラットの発生毒性試験の0.1 mg/kg体重となるということですが、このように変更になるということです。

ということで、今のADIに関しまして、先生方、特にコメントはよろしいでしょうか。

よろしいですね。では、そのように変更になるということにしたいと思います。

事務局、お願いします。

○ ○○

食品健康影響評価の記載に関することなのですが、今、54ページの表46を再度確認しておりましたら、ラットの90日間亜急性毒性試験で無毒性量が得られておりませんが、通例に沿いますと、無毒性量が得られていないけれども、より長期間実施された2年間慢性毒性/発がん性併合試験でより低用量まで試験が実施されており、無毒性量が得られているといった文章を入れておりますので、ほかの記載ぶりなども確認して挿入させていただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○ ○○

事務局、そのようにお願いします。

これに関しての審議はこれで終了ということでよろしいですね。

それでは、本日の審議を踏まえ、フェンメゾジチアズの許容一日摂取量（ADI）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験における無毒性量4 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIは0.04 mg/kg体重/日。

急性参照用量につきましては、ラットを用いた発生毒性試験における無毒性量10 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfDは0.1 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

では、先生方も了承していただきましたので、このようにしたいと思います。ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

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たらと存じます。

○ ○○

では、そのようにお願いいたします。

それでは、続きましては農薬（イブトリアゾピリド）の食品健康影響評価を始めたいのですが、その前に少し休憩をいいですか。5分ほど休憩を入れて、入れ替わりも含めて、3時35分よろしいですか。

では、次の議題は3時35分から開始したいと思います。それまで休憩したいと思います。よろしくをお願いします。

（休 憩）

○ ○○

それでは、時間となりましたので、会議を再開したいと思います。
事務局、まずお願いします。

○ ○○

恐れ入りますが、先ほど御審議いただきました1剤目のフェンメゾジチアズの食品健康影響評価の記載について訂正させていただきたい点が1点ございます。

評価書案の50ページの冒頭の【事務局より】の中なのですが、先ほどの御説明で、本剤についてガイドラインとの相違点がある試験についての記載として、記載例のとおり記載を追記したいと御説明したところですが、この剤の相違点につきましてはこの記載例に該当しないものであったことを確認いたしまして、大変申し訳ないのですが、記載しないこととさせていただければと思います。申し訳ございませんでした。よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局から修正が出ましたけれども、フェンメゾジチアズの評価書案のほうの50ページの【事務局より】の一番最後の部分なのですが、記載例のところに書いてあることに関しましては記載しないということに訂正したいということですので、そのように進めていただきます。

それでは、続きまして、農薬（イプトリアゾピリド）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、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

では、お手元に資料2を御準備ください。

イプトリアゾピリド農薬評価書となっております。

イプトリアゾピリドは除草剤で、今回、移植水稻及び直播水稻への新規登録申請並びに畜産物に対する基準値設定の要請がされております。

では、資料2の7ページを御覧ください。

8.に開発の経緯が記載されております。本剤ですが、アゾールカルボキサミド骨格を有する除草剤であり、主にイネ科雑草に対する除草効果を有するものでございます。作用機序は4-ヒドロキシフェニルピルビン酸ジオキシゲナーゼ(4-HPPDase)の活性阻害による除草効果が考えられています。

資料の最後のほうにその他の試験として、本剤の4-HPPDase活性阻害作用がどのような毒性につながるかというような試験成績が幾つか得られておまして、今回この剤の毒性を御検討いただく上で重要な点となると思いますので、後ほど御説明できればと思っております。

今回ですが、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請が稲についてされています。

戻りまして、4ページを御覧ください。

審議の経緯ですが、昨年の12月10日に残留基準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て、12月16日に要請事項の説明があったところでございます。

では、内容に移らせていただきます。

6ページに評価対象農薬の概要が記載されております。先ほど申し上げましたとおり、用途は除草剤でございます。構造式は6.に記載されています。

続きまして8ページ、安全性に係る試験の概要となっております。

冒頭の部分は事務局から幾つかの記載整備をさせていただいております。

同じ8ページに1.として土壌中動態試験の(1)好氣的湛水土壌中動態試験①につきましては、結果は表2にまとめてますが、〇〇から御修正をいただいております。修正箇所はこのページの19行目、表の脚注の部分となりますが、抽出時にアーティファクトとして生成する分解物という脚注を、認められた分解物Bについてつけておりますが、こちらはアーティファクトという説明だけではなく、酸性条件下で人工的に生成する分解物と詳しく書くように御修正をいただいております。

こちらと同じ修正が他の試験でもございまして、(2)の好氣的湛水土壌中動態試験②の9ページの表3の脚注aについても同じ御指摘、また、(3)の好氣的土壌中動態試験に関しましても、脚注aのところと同じ御修正をいただいております。

続きまして、御指摘いただいたところを中心に話をさせていただきますと、12ページを御覧ください。

こちらですが、5行目から3.の土壌残留試験の記載がございまして。表11に〇〇から御指摘をいただいて修正をしております。修正箇所は表11の試験のところですが、ほ場試験と書いた箇所の下に畑地と原案では作成しておりましたが、水田土壌ではないですか。田面水も採集されておりますという御指摘をいただき、確認し、修正をしております。

短いですが、ここまでで御審議をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、振り返って確認したいと思います。8ページの脚注の記載の修正ですけれども、このところ、少し〇〇のほうから説明も加えていただいて確認をお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

分解物Bの検出されている条件が酸性条件に限られていますので、脚注に詳しく酸性条件下で人工的にと書いておいたほうが良いという私からの提案です。それに基づいて、事務局のほうでそのまま修正いただいたというところです。

水中動態試験のところでも酸性条件下でBが出て、この後、植物代謝試験のところでもBが出てくるのですけれども、やはり酸性条件下ですので、Bに関しては人工的に生成しているのではないかという説明的な脚注があってもいいのかなと思って、そのように修正し

たところでは。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方もこの修正に関しては特に異論等コメントはないですね。

では、このように修正したいと思います。

12ページの表11の試験で水田土壌というところの修正を○○からいただいておりますけれども、○○、これでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

水田で間違いないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、このような修正で進めたいと思います。

では、引き続きお願いいたします。

○ ○○

では、12ページの18行目から4.の植物、家畜等における代謝及び残留試験の記載となっております。

同じページ20行目から(1)植物代謝試験の①水稲の結果が記載されております。

御指摘いただいた箇所は13ページになります。○○からいただいたコメントでございますが、記載箇所は13ページの17行目、表の脚注の部分となります。細かいことですが、「 $\leq 2.9\%TRR$ 」というのは、言葉での「 $2.9\%TRR$ 以下」の意味でしたら、下記の「 $8.8\%TRR$ 以下」と同様に「 $2.9\%TRR$ 以下」とそろえてもよいかと思いますという御意見をいただいております。こちらは下の脚注と合わせまして、記号ではなく言葉で「以下」と記載する修正をしております。

また、表12に関しまして○○からいただいたコメントでございますが、代謝物Bは酸性条件下で生成する人工物である可能性もあるので、「酸性含水アセトニトリル抽出画分」であることの注釈があってもいいと思いますといただいております。こちらはコメントに基づき、表12の代謝物Bのところに脚注のaをつけました。

また、○○より、抽出残渣から抽出された極性代謝物について記載箇所が不適切との御指摘をいただき、一番右のところ新たにカラムを作りまして、そこに記載をしております。

また、こちらの極性代謝物でございますが、地上部、稲わら、玄米につきましては、今までは不明確又は定量限界以下という結果を記載しておりましたが、報告書を精査いたしましたところ、こちらは実施していないことが分かりましたので、NAに修正しております。

続きまして、14ページ12行目から（3）家畜代謝試験の①ヤギの記載があります。

こちらにつきまして修正箇所が何点かございまして、次の15ページを御覧ください。

1行目、2行目、6行目等に単位がございまして。こちらは今までmg/kgと大きい単位で記載しておりましたが、 $\mu\text{g/g}$ のほうが適切ということで〇〇から修文をいただいております。

同様の修正箇所がこの後何点かございまして、そちらを御紹介しますと、17ページの表の下の脚注のところ、あとは18ページの表の脚注の下等、何点かございまして、こちらは全て修正させていただいております。

続きまして、18ページを御覧ください。

4行目から②ニワトリの試験が始まります。

こちらに関しましていただいたコメントは21ページに記載しております。

〇〇から3点の御指摘をいただいております。1点目は18ページの5行目、冒頭のニワトリの種類に記載で、案としてはボリスブラウン種と書いているところに関してでございますが、確認です。Bovan Brownと同じという理解でよろしいですかと御指摘いただいております。

こちらですが、報告書を確認し、Bovan Brownに修正しております。

また、2点目と3点目の御指摘ですが、本文中に数値の誤記載がございましたので、18ページの28行目、92.0%TARというのを5.2%TAR、92.4%TARというのを5.9%TARに修正しております。

また、21ページに戻りまして、〇〇からいただいたコメントでございますが、表18について、ページをまたぐ表の記載が従来の記載方法となっている（試料採取日と投与前のカラムが記載されている）ように思いますが、特別な意図があるのでしょうかといただいております。

記載箇所は19ページの表18でございますが、投与9日の上に投与前というのが入ってしまって、最初にお送りした評価書ではここはページをまたぐような作りになっておりまして、投与前のところがこの表のタイトルと改ページをすると表示されるような設定にしておりましたので、そのため、通常と異なる表示になっておりました。表タイトルの誤設定であるため、修正をさせていただいております。

続きまして、21ページの9行目から（4）畜産物残留試験が記載をされております。こちらに関しましても、17行目のところに〇〇から単位の修正をいただいております。

続きまして、22ページ冒頭より②ニワトリの結果がございまして。こちらの修正箇所でございますが、8行目のところに定量限界0.01 $\mu\text{g/g}$ と検出限界0.002 $\mu\text{g/g}$ を入れております。こちらは〇〇から御指摘いただいたところでございますが、先に卵、卵黄及び卵白について言及しているところでございますが、その箇所に定量限界と検出限界の実際の数字が入っておらず、文末にございまして筋肉、皮膚及び腹部脂肪等のところに定量限界等の実際の数値が入っていたため、こちらに移したものでございまして。こちらの定量限界は同じでござ

ございますので、記載箇所を上に移しております。

また、〇〇からは、12行目に数値の修正をいただいております、0が1つ足りなかった
ので、修正をしております。

動物体内動態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す。

それでは、戻って確認していきます。

植物、家畜等における代謝及び残留試験のところから確認します。

まずは13ページから14ページにかけてのカラムのところですけども、表12の脚注に
関しての〇〇の御指摘ですが、統一しなさいということで、以下という表記にしましたとい
うことで、これは〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

これで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、次は〇〇の御指摘のところ、酸性条件下での生成物の可能性があるという
ことで、酸性含水アセトニトリル抽出画分という注釈を入れたということですけども、
〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

あと、事務局のほうの表12での極性代謝物のaのところを抽出残渣のカラムの中に移動
させるということ、それから、不明確又は定量限界以下だというバーで示しているところ
を測定されていないNAで未実施に修正をしましたということですけども、この修正に
関しまして特に問題はないでしょうか。よろしいですか。

〇 〇〇

〇〇ですけども、この修正で間違いはないです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

あと、〇〇のほうから単位の修正をいただいておりますけれども、一応全部網羅されて
いるかどうかも含めて、これでよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

しっかり網羅されております。それぞれの表のタイトルのところに最後に括弧で $\mu\text{g/g}$ と
書いてあったので、本文中がそうになっていなかったところもありましたので、指摘をさせ
ていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、18ページのニワトリの試験のところでの○○からの御指摘で3点いただいておりますけれども、○○、3点まとめてコメントをお願いします。

○ ○○

修正を確認いたしました。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。問題ないですね。

それから、○○のほうから御指摘のとおりということで、表18のところですね。ここは1つにまとめると、間に入っている投与前というカラムの1行分が消えてなくなるという修正だということによろしいですね。では、これをお願いします。

次が21ページから22ページにかけてのところの単位の修正と、この検出限界の表記のところに関しまして、○○、少し説明をお願いします。

○ ○○

先ほど事務局のほうから説明があったとおりですので、特にコメントはありません。

○ ○○

では、このとおりの修正でお願いしたいということですね。

それから、○○のほうから1桁違うということで、0.0541という修正をいただいているということで、このとおりにしたいということですね。

ということで、ここまでのところで追加のコメント等、各先生方、ないですか。よろしいですね。

では、次へ進めてください。

○ ○○

ありがとうございます。

では、22ページの18行目、5.動物体内動態試験、(1)ラットについて御確認をお願いいたします。

こちらにも実際にいただいた御指摘をベースに進めさせていただきますが、23ページを御覧ください。

7行目からb.吸収率の記載となっております。8行目の末尾のところですが、72時間と記載しておりましたが、こちらは正しくは48時間で、そちらを○○から御指摘いただいて修正しております。

また、10行目ですが、中央より後ろのほう、高用量投与群で61.7%~72.4%と記載しておりましたが、こちらの61.7%は61.8%が正しい数値でございまして、御指摘をいただいて修正しております。

続きまして、同じページの14行目、②分布の記載をしております。結果につきましては

24ページ表22にまとめているところがございますが、こちらについて御指摘を頂戴しております。25ページを御覧ください。

中央付近にボックスを設けておりまして、〇〇から、1点目といたしまして、表22の一番右上、投与120時間のところの雄の記載でございますが、血液と記載していますが正しくは全血でございます、その点を御指摘いただいております。その下のカラムにつきましても、同じように血液を全血に修正しております。

また、2点目の御指摘でございますが、脾臓の記載場所を心臓の前に移すとあります。検出値から順番に記載すると、心臓の前になりますので、移動させております。また、25ページの表でも同じように脾臓の記載場所を上に移動させています。

続きまして、25ページ7行目から③代謝の結果を記載しております。

こちらですが、御指摘いただいた事項は27ページにボックスを設けております。

〇〇からは、表23の時間の範囲を表す「～」と「-」がありまして、こちらを「～」から「-」に統一しております。他の表と記載方法を合わせての修正となります。

また、〇〇からは、表23、C (1.61) を挿入といただいております、記載箇所は26ページ表23の200 mg/kg体重 (単回投与) の糞のところがございますが、記載が抜けていたため、報告書を確認の上、こちらに記入いたしました。

そのほか、表の脚注のdのところですが、一部軽微な誤記がございます、修正をしております。

こちらの試験ではそのほかに事務局よりお伺いしている事項がございます、28ページの5行目下に記載しております。

①といたしまして、主要代謝経路の記載について家畜代謝試験での記載に合わせて修文をしております。例えば25ページの15行目のところは「代謝経路は」としていたところを「主要代謝経路は」としたり、18行目のところは「ことが示された」というところを「と考えた」等の修正をしております。

また、②といたしまして、代謝物F及びIの生成についての概要及び考察での記載は、動物体内動態試験では「アミドの加水分解による」とされており、一方、家畜代謝試験では「アミドの開裂による」とされており、それぞれ別の記載とする案としました。より適した記載について御検討くださいとお願いをしております。こちらにつきましましては、今回追加をさせていただきましたので、御検討いただければと思います。

続きまして、28ページから④排泄の結果が記載されておりますが、こちらに御指摘いただいたところは30ページの2行目から始まる胆汁中排泄の記載でございます。表27に修正箇所が1点ございまして、表の下から2番目のカーカスの上に肝臓とありますが、「臓」が抜けておりましたので、〇〇に御指摘いただきまして追記をさせていただきました。

毒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す。

それでは、確認していきます。動物体内動態試験のところですが、各先生方、きちんとよく見ていただいて修正案をいただいておりますので、それぞれのところの修正に関しまして先生方の確認を取りたいと思います。

まずは23ページの修正で、経口投与後の時間と数値の修正を〇〇のほうからいただいているということですね。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

こちらで問題ありません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、次が表22の残留放射能濃度のところの記載で、〇〇のほうから指摘を受けた修正を行っておりますけれども、この修正でよろしいですか。〇〇、お願いします。

〇 〇〇

言葉と順番の問題だけですので大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

あとは、27ページの〇〇と〇〇からの御指摘に関しましても統一してこのように修正したということで、これで問題ないと思いますので、これで進めていきます。

それから、28ページの【事務局より】での確認事項というところで、25ページの15行目から18行目にかけての記載ぶりの修正なのですが、これにつきましては、〇〇からまずコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

あまり気にはしていなかったのですが、これは何か意図して使い分けているのですか。

〇 〇〇

結果的に違っていたというものですので、どちらに合わせたらいいか御教示いただきたいということです。

〇 〇〇

どちらでもいいと思いますけれども、どちらがいいのかな。分かりやすい表現はどちらですかね。個人的には加水分解と言っているほうが理解はしやすいかなと思ったのですが、ほかの先生にも御意見をいただければと思います。

〇 〇〇

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も今、〇〇がおっしゃったように、加水分解のほうがよろしいのではないかなと思います。開裂でも間違いではないのですけれども、そう考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、今の加水分解のほうにしたいと思います。ありがとうございます。

あとは、見ていただいて、表27の記載の「臓」というところを直していただいたということです。そこまでのところで、修正していただいたところに関しまして、それぞれ対応されているということです。各先生方、よろしいですね。

分かりました。

では、引き続き急性毒性試験からお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、31ページを御覧ください。

2行目から6.急性毒性試験等が始まります。

3行目から急性毒性試験の結果を記載しておりまして、結果は表28にまとめているとおりでございます。

14行目から亜急性毒性試験が始まっておりまして、(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)①が記載されております。結果につきましては32ページの表31にまとめてございます。

こちらに関しまして事務局からお伺いしている事項は、33ページに記載しております。

①は書き方についてのお伺いで、眼の所見についてどのように整理するかというところで、眼科学的検査、一般状態観察等の記載を表中に入れていることの御案内をしております。

②のお伺いは血液学的検査結果について、統計学的有意差のある変化が散見されたことについて、関連するパラメータに変化がないなどの理由から毒性所見としないことについてお伺いをしておりました。

いただいた御意見は36ページに記載しております。〇〇、〇〇、〇〇から事務局案に同意する旨いただいております。また、〇〇から御意見をいただいております。生物学的変動の範囲内というよりは、体重増加抑制によるストレス負荷があるために多少の変動があったと考えたほうがよいと思う。ただし、いずれにせよ毒性学的意義は低いと考えるとのコメントも併せていただいているところでございます。

前後いたしますが、③のお伺いは34ページに記載されております。2,000 ppm以上投与群雄に認められた尿pH低下及び比重増加についてですが、対照群との差は僅か等の理由から毒性所見としない案としたことについてお伺いしております。

こちらにつきまして各先生から同意の旨コメントをいただいております。

④のお伺いは35ページの中央付近に記載されております。200 ppm以上投与群雌雄に認められた肝臓の比重量増加についてですが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化、病理組織学的変化を伴わないということで、適応性変化とする案とすることについてお伺いしております。こちらにつきましても、御意見をいただいた先生からは同意する旨のコメントを頂戴しております。

⑤のお伺いですが、36ページの上のほうに記載しております。20,000 ppm投与群雌雄に認められた体重増加抑制は投与1週から認められており、摂餌量減少は雄では投与4週以降から認められ、雌では試験期間中認められなかったため、ARfDのエンドポイントとする案としましたと記載をしております。こちらに関しましても〇〇からは詳細な御意見をいただいております。同意します。雌では摂餌量が減少しないのに体重増加抑制があるのですね。何が起きているのでしょうかといただいております。〇〇、〇〇からは同意、承知の旨、コメントを頂戴しております。

その下のボックスでございますが、【事務局より】で、今御紹介したこの試験の予備試験として実施された試験の記載の採否についてお伺いしております。こちらに関しまして、得られた情報等はこの下に記載されているとおりでございますが、コメントをいただいた〇〇からは、28日間反復投与試験のデータとしてあったほうがよいのではないのでしょうか。投与期間による毒性の出方の違いといただいております。また、〇〇からは記載しないことに同意します、〇〇からは承知しましたといただいております。

また、36ページのボックスの中、〇〇よりコメントを1点いただいております。表31についてでございますが、表中の用語でaをつけているところで、雌の子宮及び子宮頸部絶対重量減少と他数か所かございますが、脚注のところにストレス起因の変化と注釈を入れてはいかがでしょうかといただいております。こちらに脚注aをつけております。

続きまして、38ページの冒頭より記載されております。(3)90日間亜急性毒性試験(マウス)、参考資料としているものについて御検討をお願いいたします。

①といたしまして、本試験は78週間発がん性試験の用量設定試験として実施されており、GLP準拠で雌雄各12匹が用いられているものの、準拠するガイドラインはなしとされて、幾つかの検査が未実施でございました。こちらについて参考資料とする案としたことについてお伺いしております。

こちらにいただいた御意見ですが、39ページに記載しております。〇〇、〇〇、〇〇からは、参考資料とすることに御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

また、戻りまして38ページ、②のお伺いです。8,000 ppm投与群雌に認められたASTの増加についてですが、肝臓重量の増加等が認められず、50%以下の増加であったことから毒性所見としない案としたことについてお伺いしており、いただいたコメントは39ページに記載しておりますが、〇〇、〇〇、〇〇からいずれも同意する旨のコメントを頂戴しております。

また、38ページ本文のところでございますが、13行目から15行目のところに〇〇から追

記をいただいております。こちらの試験ですが、8行目から8,000 ppm投与群の雌1例に認められた毒性所見の記載をしておりますが、それについて、追加の説明として、1例のみの発現ではあるが、腎毒性に関する変化がラットを用いた90日間亜急性毒性試験①でも認められているため、毒性所見と考えられたといただいております。一部、試験の名称等を事務局で加えさせていただきました。

また、39ページにお戻りください。

2番目のボックス、【事務局より】でお伺いしている事項ですが、今御紹介したこちらの試験につきまして、予備試験として実施されている試験報告が提出されておりましたので、そちらを評価に使用するかしないかについてお聞きしております。非GLP試験で、最高投与量も今御紹介した試験と同じであることから、記載しない案としております。

こちらに関しましていただいた御意見は、〇〇からは、結局のところ、どの検査でも毒性影響と言える変化は出ていないので、あまり毒性情報は少ないですが、一方で28日間では毒性影響は出ないという情報にもなりますとコメントをいただいております。

また、〇〇からは、このマウス28日間試験では病理検査をした上で所見がなかったということですが、剤の毒性という点では先ほど御紹介した試験の参考資料に追加する情報はなく、記載しないのでよいと思いますといただいております。

また、〇〇からは承知しましたとコメントを頂戴しております。

続きまして、39ページ下に（4）90日間亜急性毒性試験（イヌ）を記載しております。

こちらにつきまして事務局よりお伺いしている事項は、40ページに記載しております。

①といたしまして、1,000 mg/kg体重/日投与群雄に認められた尿量の増加及び尿比重の低下並びに雌雄で認められた尿中ケトン体の増加についてですが、特に雄のNo.854に著変が認められているということで御検討いただいております。概要及び考察のほうでは毒性学的意義はないとの考察がされているもので、毒性所見としない案としたことについてお伺いしております。

いただいた御意見は、42ページを御覧ください。

〇〇からは、13週での雄の尿量については、No.854以外の個体でも増加傾向あるようです。ケトン体の増加について用量相関がはっきりしない点なども考慮し、毒性学的意義はないとの判断に同意しますといただいております。

また、〇〇からは承知いたしましたとコメントをいただいております。

②のお伺いですが、41ページを御覧ください。こちらですが、1,000 mg/kg体重/日投与群雌雄に認められた白血球、好中球、血小板の変動についてお伺いをしています。用量反応性が認められない、また、病理組織学的検査において急性炎症がどの組織でも認められない等の理由から、いずれも毒性所見としない案としております。

いただいた御意見は42ページ、〇〇からは、用量相関もはっきりせず、変化の程度も僅かですので、毒性所見としない案に同意しますといただいております、〇〇も承知しましたとコメントをいただいております。

また、③のお伺いですが、42ページ冒頭より記載しております。1,000 mg/kg体重/日投与群雄で認められた腎臓の有意な相対重量増加について、血液生化学的变化、病理組織学的変化を伴っていないことから毒性所見としない案としたことについてお伺いしており、〇〇、〇〇から同意する旨、承知しましたといただいております。〇〇からは、尿量が増加していますねというコメントも頂戴しております。

また〇〇から本文について1点コメントを頂戴しております、こちらのボックスの中央付近に記載しておりますが、本文の該当箇所は40ページを御覧ください。こちらの7行目から10行目にかけて1,000 mg/kg体重/日投与群の雄の1例について記載しているところでございますが、こちらの「死因」という文言に二重下線を引いてございまして、こちらにつきまして、死んでいないのに死因はおかしい(報告書に書いてあるがそれもおかしい)そもそもこれは被験物質投与とは関係のない偶発所見であるのだから、記載の必要はないと考えますとコメントをいただいております。こちらは削除をしたほうがよいかどうかということをご検討いただければと思います。

また、12行目に関しましては、事務局で軽微な文言の追加をさせていただいております。

続きまして、42ページですが、下のほうのボックスで事務局よりお聞きしている事項がございます。今御紹介したこの試験につきまして、予備試験が提出されております。2022年実施の非GLP試験で、最高投与群も今御紹介した試験と同じでございまして、最大耐用量を求めるための試験であるので、記載しない案としたことについてお伺いをしております。

いただいた御意見は43ページにございまして、〇〇、〇〇、〇〇からはいずれも追加の必要がない旨の御意見を頂戴しております。

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す。

非常にたくさんありますので、1つずつ確認していきたいと思っております。

毒性試験のところですが、コメントがあるのは亜急性毒性試験のところ、まずは33ページの事務局からのところから確認していきたいと思っております。

事務局からは5点確認事項がありました。まず①は眼の所見についての記載の方法についてということですが、括弧内に記載しましたということで、これはいずれの先生方も同意するという事で問題ないと思っております。

次が②のところですが、血液学的検査において統計学的有意差のある変化について毒性所見としないというお伺いに対しまして、各先生方は同意されているというところですが、〇〇のほうから、変動というよりはストレスの負荷が影響しているけれども、毒性学的意義は低いと考えるということで、同意していただいているということでよろしいですね。では、事務局案のとおり進めたいと思っております。

それから、③が尿のpH低下と比重量の増加ということに関しての変化は毒性所見としな

いという事務局案に対しましても、いずれの先生方も同意していただいているので、毒性所見とはしないということにしたいと思います。

④の肝臓の比重量増加についても、これは適応性変化ということにするという事務局に対して、各先生方から同意していただいているということです。

⑤の20,000 ppm群での雌雄の体重増加抑制については、投与1週から認められて、摂餌量減少は雄では投与4週以降ということで、雌では試験期間中認められなかったため、ARfDのポイントとするという案につきましては同意していただいているということです。〇〇からはこういう疑問がありますということですね。

〇〇、特に何かありますか。いいですね。

では、いずれの先生方もARfDのエンドポイントにするということに関して同意していただいたということで進めたいと思います。

それから、次が36ページの下の方の事務局からの確認事項ですけれども、ラットを用いた28日間の反復経口投与試験は90日間の亜急性毒性試験の予備試験として実施されたものですが、この試験の取扱いについての確認事項です。ここは記載しないというところですが、〇〇のほうは少しあったほうがというようなコメントもありますので、まず〇〇、お願いします。

〇 〇〇

是が非でも載せてほしいというわけではないのですけれども、やはり90日と28日では大分投与期間が違いますので、短い試験ではこの程度のもですよというような情報もあっていいのかなと思ったので、書かせていただきました。ただし、NOAEL等には全く関係はしてこないことにはなると思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の〇〇の意見を踏まえた上で、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇がおっしゃるように、その次もそうなのですけれども、確かに短期で何が合ったかというデータはあってもいいのかなと。あってもいいのですけれども、期間的などどれぐらいの時間での変化という情報はひとつ重要ではあるのですが、ただ、今回の剤の毒性のプロファイルという意味ではあまり追加の情報はないと考えられるので、なくてもいいのかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今言ったように、この試験自体は非GLP試験でやられているところですが、デー

タを見ていただいて、信頼性等というのはどうなのですか今言ったように短期でないと言
い切れるぐらいの信頼性があるデータとみなしていいのかということだと思っておりますけ
れども、〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

非GLPですけれども、GLPに準拠したような試験だったかなとは思ったのですが、そん
なに手抜きをしたものでもなかったのではないかな。でも、これでいきますと、毒性の先
生が3対1ですので、強くは主張いたしません。

○ 〇〇

では、特になくてもということですので、この事務局案どおりに記載しないということ
でいきたいと思っております。

引き続きまして、表31の脚注のところの〇〇のコメントに基づいて、事務局が脚注にス
トレス起因の変化と考えられたというようなことを追記しているということですが、
〇〇、この追記に関しましていかがでしょうか。

○ 〇〇

結構かと思っております。

以上です。

○ 〇〇

では、追記するということで進めたいと思っております。

次は38ページです。38ページの事務局からの確認事項に行きますけれども、まずは、マ
ウスの78週間の発がん性試験の用量設定試験として実施された試験で、90日間の亜急性毒
性試験のマウスの試験を参考資料とするということの確認ですけれども、いずれの先生方
も参考資料とするということですので、この事務局案のとおりに進めたいと思っております。

それから、2点目のASTの増加につきましても、毒性所見としないところの確認
事項ですけれども、これもいずれの先生方も同意していただいておりますので、毒性所見と
はしないということにしたいと思っております。

次が39ページの【事務局より】の確認事項ですけれども、マウスを用いた28日間の反復
経口投与試験です。これもマウスの90日間の亜急性毒性試験の予備試験として実施された
ということですが、これも記載しないでもいいというのは3対1になっていますけ
れども、〇〇、何か。よろしいですか。

ということで、記載しないということになるということですね。

次が40ページのイヌの90日間の亜急性毒性試験ですけれども、まず1点目、40ページ
の事務局からの確認事項ですが、尿量の増加と尿比重の低下、それから、尿中ケトン体の増
加ということについては、いずれも毒性所見とはしないということの確認事項ですけれど
も、これにつきましては、〇〇も毒性学的意義はないと判断しているし、〇〇も承知とい
うことですが、〇〇はいかがでしょうか。

○ 〇〇

これはコメントの記載を忘れていたみたいなのですけれども、いずれも同意しますと考えておりました。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局案のとおりにしたいと思います。

それから、2点目の白血球と好中球の増加、それから、血小板の増加というところですが、これもいずれも毒性所見としないという事務局からの確認事項ですけれども、いずれの先生方も、○○もよろしいですね。

ということなので、毒性所見としないという事務局案のとおりにしたいと思います。

3点目ですけれども、これも腎臓の有意な相対重量増加というところですが、これも毒性所見としないという事務局案に対しましては、いずれの先生も同意ということでよろしいですね。

では、こういう事務局案のとおりにしたいと思います。

それから、次が○○の御指摘の40ページの7行目から9行目にかけての記載ですけれども、これは投与過誤なのかしら。そういう記載で、「死因」はおかしいというのは確かにですが、これ自体の記載についての有無というところですが、この○○の御指摘に関しまして、○○、いかがですかね。

○ ○○

○○です。

おっしゃるとおりで、切迫と殺されたものについて、死因を毒性の中の一部として書くのは全くナンセンスなので、確かにこれはなしでいいのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

申請者側としては、最高用量で出ているので、その辺のところに配慮した形で書いているのだと思いますけれども、一応ここで先生方に判断していただいて、これは投与過誤、検体投与によるものではないと判断したということで、ここの記載は削除という形にしたいと思います。

それから、次の42ページの下のカラムの90日間の亜急性毒性試験（イヌ）の予備試験として実施された試験になるということですね。イヌを用いた4日間の反復経口投与の予備試験の取扱いというところですが、これもいずれの先生方も記載しないということで問題ないということなので、記載しないしたいと思います。

ということで、ここまでで確認事項は抜けていませんか。大丈夫ですか。

では、慢性毒性試験及び発がん性試験の前まで確認したということにしたいと思います。事務局、引き続きお願いします。

○ ○○

では、43ページの2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験の記載が始まっております。

(1) 2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット)の試験の記載がございます。

こちらですが、44ページ、表36-1に非腫瘍性病変の結果を記載いたしました。

また、腫瘍性病変につきましては、45ページの表37にまとめているとおりでございます。

追加で御説明をしたいのですが、後ほど全体的に見ていただくときに御確認いただくことになると思いますが、今の段階での案として、こちらの試験でADIの設定を考えております。最小毒性量ですが、45ページに記載してございまして、途中からの表になりますが、5 ppmで無毒性量が得られていないことと、所見について眼と甲状腺の所見が現れてございまして、後ほどお話をいたしますが、4-HPPDase阻害剤に関しましては、チロシン血漿濃度が上昇することによって眼の所見が現れることが多く報告されてございまして、そちらに関しまして種差もあるということがございますので、それを踏まえてこちらを御確認いただければと思います。

個別のお伺いする事項につきましては、46ページを御覧ください。

①といたしまして、血液学的検査結果において統計学的有意差のある変化が散見されておりますが、用量相関性が明確でない等の理由から毒性所見としない案としたことについてお伺いしております。

こちらに関しましては、いただいた御意見を47ページに記載してございまして、〇〇、〇〇、〇〇からコメントをいただいております、同意します。52週では用量相関のある変化がみられますが、大きな変化ではないので、毒性所見としない案に同意します。また、〇〇からは承知しましたとコメントを頂戴しております。

戻りまして46ページ、中央より少し下に②のお伺いがございます。1,000 ppm投与群雌で認められた血中無機リンの増加について、背景データの範囲内であった等の理由から毒性所見としない案としたことについてお伺いしております。

いただいた御意見は、前後しますが、42ページに記載してございまして、〇〇、〇〇、〇〇からは同意する旨、承知した旨のコメントを頂戴しております。

③のお伺いにつきましては、また46ページにお戻りください。下のほうに記載しておりますが、25 ppm投与群雄で認められた甲状腺ろ胞細胞腺腫及び癌の増加について、本文中での記載の適切性についてお伺いしております。

本文の記載は44ページの2行目から11行目についてでございます。こちらですが、甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度の有意な増加が認められており、25 ppm投与群の雄では統計学的有意差は認められていないが、発生頻度が試験実施施設の背景データの上限値を上回っていることから、検体投与の影響と考えたとしております。

45ページの表37では、25 ppm投与群の雄のところは有意差はついておりませんが、この部分を検体投与の影響と考えたことについて本文で言及しております。

また、続くところですが、25 ppm投与群雄のろ胞細胞腺腫及び癌の合計の有意な増加はろ胞細胞癌の用量相関性の認められない増加による影響と考えられたことから、ろ胞細胞

腺腫及び癌の合計の発生頻度増加は検体投与の影響とは考えられなかったとしておりまして、こちらの記載の適切性についてお伺いしております。

いただいた御意見ですが、47ページを御覧ください。

〇〇からは、先ほど申し上げました25 ppm投与群雄のろ胞細胞腺腫及び癌の合計についてですが、こんなふうには判断はしないと思うのですが、特に内分泌の腫瘍は良悪移行性があり、良性は影響ありで悪性はなしのように考えないものです。報告書に記載のとおり、甲状腺に対する催腫瘍性変化は雄で25 ppm群以上、雌で1,000 ppm群と判断すべきだと思いますといただいて、続けて③のコメントでございますが、記載内容はがん原性試験評価の記載としては奇異だと思います。良悪合わせての腫瘍発生頻度が上がっているところで影響と考えると思います。色々書く必要はなく、ろ胞細胞腫瘍（腺腫及び癌の合計）は25 ppm以上群の雄並びに1,000 ppm群の雌で発生頻度が有意に増加したに変更をお勧めしますといただいております。

〇〇からは、説明の部分は表の脚注に記すなどして、本文には以下のように結論だけ記すのがよいかと思っておりますといただいております。文案としまして、25 ppm以上投与群の雄及び1,000 ppm投与群の雌において甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度の増加が認められた。検体投与による甲状腺ろ胞細胞癌の発生頻度の増加はなかったといただいております。

〇〇からは、有意差のついた投与量は影響と考えますといただいておりますので、45ページの表37に戻りまして御確認いただきますと、現在、本文では雄の25 ppm投与群のろ胞細胞腺腫のところは検体投与の影響と考えたと記載しておりますが、こちらは有意差のついたものではないので、こちらを抜いて、ほかは検体投与の影響とするという御意見かと思っております。こちらについて御検討をお願いいたします。

また、こちらの試験ですが、何点か事務局で修正をさせていただいております、表36-1のところですが、体重増加抑制の発現時期の書き方について他剤と合わせて修正をさせていただいております。また、表36-2についても同様の記載整備をさせていただいております。

続きまして、47ページを御覧ください。

2行目から78週間発がん性試験、マウスの試験の記載がございます。結果は表39に記載されているとおりでございます。

事務局からお伺いしている事項につきましては、48ページを御覧ください。

1番目といたしまして、眼科学的検査の所見についてですが、色素沈着を伴う虹彩炎/ぶどう膜炎及び6,000 ppm投与群の雄に認められた角膜表皮混濁について毒性所見とする案としたこと、また、水晶体の混濁/白内障については、対照群にも認められ、用量相関性も認められなかったことから、毒性所見としない案としたことについてお伺いしております。

こちらについていただいた御意見は、50ページを御覧ください。

〇〇からは、①のお伺いについてですが、眼検査でみられた異常部位を組織学的に標本

上に出すのは困難な場合が多く、相応する病理組織所見がないことはしばしばです。がん原性試験で白内障が多少出るのは当然のことですが、白内障は対照群と比べて投与群で有意に増えています。角膜の変化が光の透過屈折に影響を与え、ダイレクトではなくても影響を与えている可能性もあります。水晶体の変化は角膜などと違って組織学的に検出できる変化なのですが、それが認められていないということなので、毒性所見としないことで同意しますといただいております。

また、〇〇からは同意します、〇〇からは承知しましたといただいております。

②のお伺いにつきましては、49ページの下から3分の1あたりを御覧ください。6,000 ppm投与群雌雄で肝絶対及び/又は比重量増加が認められ、200 ppm以上投与群の雄及び600 ppm以上投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められていることについて、本試験では血液生化学的検査は実施されておりませんが、肝毒性を示唆する影響が認められないと考え、適応性変化とする案としたことについてお伺いしております。

いただいた御意見は、50ページに〇〇、〇〇、〇〇からいただいております、同意する旨、また、〇〇からは、臓器重量の増加の程度も軽微ですので、適応変化としてよいと考えますが、血液生化学的検査がない場合の扱いについて指針はなかったでしょうかという御質問を頂戴しております。

こちらの御質問ですが、特に肝臓の重量で血液生化学的検査がない場合の扱いについて個別に指針はございませんで、通例、別の試験の状況等を踏まえて御判断いただいているところかと存じます。

〇〇からは、この②の質問につきまして承知しましたといただいております。

神経毒性試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

では、残り時間もあまりなくなってきましたが、慢性毒性試験のところを確認していきたいと思います。

事務局からの確認事項としましては、46ページのところから確認したいと思います。

①ですけれども、血液学的検査で統計学的有意差がある変化が散見されたけれども、それについては毒性所見としないという事務局案に対しましては、いずれの先生方も同意されているということですのでいいと判断します。

それから、②の血中無機リンの増加についても毒性所見としないという事務局案ですけれども、それにつきましてもいずれの先生方も同意していただいているということです。

問題は③のところだと思うのですが、25 ppm投与の雄で認められた甲状腺ろ胞細胞腺腫及びがんの増加についてというところですが、これについての記載は44ページの2行目から10行目にかけての記載ぶりということなのですが、ここに関しまして、まず〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

特に内分泌系の腫瘍なのですが、腺腫と腺癌の区別は難しいです。というのは、

皮膜の外にちょっとでも浸潤しているかどうかとか、血管内に侵襲があるかどうか、そういうところで鑑別するのですけれども、ろ胞腺癌についてはがんと診断されることは極めてまれです。実験動物のクライテリアで言えば極めてまれです。統計学的には例数は少ないのですけれども、それが3例とか2例とか出ていること自体が多いと思われるぐらいの例数だと私は思います。

内分泌の腫瘍は、腺腫があって、だんだん大きくなって、それで外側に漏れてきたら腺癌と判断されるので、ここを区別して、癌は影響ではなくて腺腫は影響だよというのはおかしな記載の仕方だと思いますし、実際に合計数のところで有意差が雄で25 ppm以上投与群、雌で1,000 ppm投与群で出ているので、甲状腺ろ胞の腫瘍の発生頻度がここからとここからで上がったという書き方にして、腺腫がどうか腺癌がどうかという書き方はしなくていいのではないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の○○のコメントを受けて、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

私も基本的に○○の考え方に同意いたしまして、ただ、私の書き方だとはっきり癌がないとなってしまって、ちょっと違うことになっていきますけれども、基本的にその2つを、どうなのかな。だから、癌がないという書き方はしないほうがいいのですかね。いずれにしても、事務局案のぐちゃぐちゃ書いてあるのは意味が不明なので、ここは消してしまって結論だけを書くようにというのがひとつ提案でして、ですから、その書き方がどうなのでしょう。催腫瘍性という表現のほうがいいですかね。要するに、○○がおっしゃったように連続的な変化で、あまりそこを区別する意味がないということですので、ただ、今までどうしてきたのかな。一緒にして書いたほうがいいですね。そういうふうな形がいいと思います。書き方としては、そこだけを結論として本文には書くということがいいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今の御意見をまとめると、ろ胞細胞腫瘍の有意な増加というような形で、その中に括弧書きで、腺腫と癌というのが含まれるような書き方で、その発生頻度が有意に増えるのはどこどこで増えましたというようなシンプルな形にするということでしょうか。

○ ○○

波下線を引かせていただいたところを全体的に削除させていただいて、○○よりいただ

いたこちらの案文を入れるという形にさせていただくことでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

細かい記載ぶりについては、過去の評価書の記載例なども参考に、あまり催腫瘍性変化という言葉は使ったことがありませんので。

○ ○○

そこはこだわらなくて結構です。

○ ○○

では、お願いします。

それから、続きましては48ページの【事務局より】というところの確認事項ですが、眼科学的検査の色素沈着を伴う虹彩炎/ぶどう膜炎、それから、角膜表層混濁については毒性所見とする。ただし、水晶体の混濁/白内障については毒性所見とはしないという事務局案に対しまして、①のところかな。

まず○○、ここの説明をお願いします。

○ ○○

同意しますだけなのに長々と書いてしまってすみません。ただ、角膜の検査とかは表面から見てみられるので、表面で見たものを病理で真ん中の4ミクロンの世界に出すというのはなかなか困難なことがあって、病理組織で出ていない場合もありますけれども、白内障があったよという検査では、大抵病理でもその部分が水晶体の変化としてみられるものでありますのに、組織学的変化もないということで、そういうところから考えても毒性所見としなくていいと判断しましたということでした。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、前の部分のところは毒性所見とするということでもよろしいですね。分かりました。

○○もよろしいですか。

○ ○○

結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局案のように進めたいと思います。

それから、②、雄の肝臓の絶対及び比重量増加については、肝毒性を示唆するような影

響はないということで、適応性変化とするという事務局案に対しまして、〇〇のほうから確認事項が出ましたけれども、特に指針はないけれども、ほかの試験等も含めた形で総合的に判断するという回答だったと思うのですが、それを踏まえて、〇〇、お願いします。

○ 〇〇

〇〇です。

先ほどの事務局の御説明で了解しました。臓器重量変化の非常に軽微なところも含めて考えると、やはり適応性変化ということでよいかと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、これは適応性変化として事務局案のとおり進めるということにしたいと思えます。

では、取りあえず神経毒性の前までということで、もう時間になりましたので、今日の審議はここで終わらせるということにしてよろしいですか。

ということで、今日は時間となりましたので、審議につきましてはここまでとしたいと思います。次回、引き続いて行いますけれども、次回までの間にもし何か先生方のほうから確認しておくようなこととかリクエストとかがありましたら、お願いします。

よろしいですか。

生殖とかも含めて、〇〇、よろしいですか。

○ 〇〇

特にございません。

○ 〇〇

ほかの先生方もよろしいですか。

では、ないようですので。

事務局、どうぞ。

○ 〇〇

本剤なのですけれども、4-HPPDase活性阻害の作用があるということで、動物種で毒性の出現の感受性の差があるということで、申請資料のほうで色々考察がされていまして、評価書案のほうでもこういった考察がされていますというような御紹介をさせていただいているのですけれども、それに関連して、あらかじめ次回に向けて調べておくことですか確認しておくことがないかという観点でも、本日御意見を頂戴できますと幸いです。

○ 〇〇

ありがとうございます。

今、事務局から要望が出たのですけれども、よろしいですか。

私、生殖発生毒性のところをお願いをしておきたいというのが、机上配布資料5で作っていただいているのですけれども、ラット、ウサギではかなり骨の変化が出るというよう

なところで、やはりARfDに係る判断の所見というのは非常に重要になってきますので、その辺も含めて、同系というか同様の作用を持つようなもので、過去も含めてどういう議論をされたことがあるのかなど、もしあれば知りたいなというところですか。よろしいですか。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

ほかの先生方、よろしいですか。

では、これは毒性所見に動物種差が非常に出る剤ですので、その辺のところをどのように考えるかというのが次回以降のポイントになるのかなと思います。その辺も含めて次回以降議論したいと思います。

今日は時間となりましたから、これで終わりたいと思います。よろしいですか。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

○ ○○

その他、何かありますでしょうか。

○ ○○

恐れ入ります。

そうしましたら、今後の開催日程についてお知らせをいたします。

本調査会につきまして、次回は2月25日水曜日午前の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

その他は特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

その他、事務局から何かございましょうか。

○ ○○

特にございません。ありがとうございます。

○ ○○

それでは、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上