

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第47回会合議事録

1. 日時 令和8年2月25日（水） 9:58～12:44

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（イブトリアゾピリド）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）

堀本座長、義澤座長代理、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

（食品安全委員会）

祖父江委員長、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、中井専門官、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、井手参与

5. 配布資料

- | | |
|--------|------------------------|
| 資料1 | イブトリアゾピリド農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料2 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 | イブトリアゾピリド参考資料（非公表） |
| 参考資料 | ばく露量算出結果の報告について |

6. 議事内容

○ ○○

それでは、おそろいになりましたので、進めさせていただければと思います。ただいまから第47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3名に御参加いただく予定です。

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

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（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、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の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、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてイプトリアゾピリド農薬評価書（案）、資料2として論点整理ペーパー。

机上配布資料でございますが、こちらは2から11まで御用意しておりますが、机上配布資料9、10、11につきましては、昨日の夜19時以降にメールでお送りしたリンクより御確認をお願いいたします。お配りするのが遅くなりまして申し訳ございません。

また、そのほか参考資料として、ばく露量評価算出結果の報告について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、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いいたします。

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。

○ ○○

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。

(専門委員首肯)

○ ○○

よろしいですね。

それでは、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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

では、お手元に資料1を御準備ください。

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設定の要請がされております。

前回までに慢性毒性試験及び発がん性試験〔Ⅱ.8〕まで御審議いただきました。引き続き、神経毒性試験〔Ⅱ.9〕から御審議をお願いいたします。

では、早速ですが、内容に移らせていただきます。

本剤の簡単な御紹介をいたしますと、7ページの8.開発の経緯でございますが、こちらはアゾールカルボキサミド骨格を有する除草剤でございまして4-HPPDase活性阻害による除草効果が考えられているものでございます。

続きまして、5ページを御覧ください。

要約が記載されておりまして、こちらにつきましては本日の御審議の結果を踏まえて修正させていただくこととしておりますので、御審議が終わったらその結果を反映させていただきます。

続きまして、前回御審議いただいた中からの修正点等を簡単に御説明いたします。10ページを御覧ください。

17行目に（1）の加水分解試験がございますが、こちらの表の脚注についてお伺いをしております。分解物Bが酸性条件下で発生するアーティファクトであるということがこちらの加水分解試験とその次の水中光分解試験では報告書に記載がなかったため、脚注にも記載しておりません。記載しないことについてお伺いしておりまして、○○、○○より、こちらの2つの表に関しましては、記載しなくても酸性条件下の緩衝液で実施されていることが分かるので、記載しなくていいというコメントを頂戴いたしました。

続きまして、15ページを御覧ください。

9行目ですが、単位が修正されておりまして、○○より御指摘いただき、修文をしております。

続きまして、22ページを御覧ください。

こちらから5.動物体内動態試験の記載が始まりますが、○○、○○から特に追加のコメ

メントはない旨のコメントを頂戴しています。

続きまして、30ページを御覧ください。

2行目に〇〇からコメントを頂戴しておりまして、これ以前に記載されている幾つかの表でページをまたぐ表については、またいだページの上部に表タイトル等が記載されておりまして、通常、こちらは最終案とするときにページをまたがないように、若しくはまたぐ場合にはページ上部にタイトルを入れるように調整していたところですが、現段階で幾つか表示されているところがありましたので、そちらについて記載方法をそろえるようにコメントを頂戴いたしました。最終案とするときにまた調整をさせていただければと存じます。

急性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。

今、説明をいただいた前回審議したパートですけれども、今のところ、特に議論するようなこと、確認事項はないと思いますけれども、何か追加のコメント等はございますでしょうか。

では、急性毒性試験の前まで特にないということで、事務局、次を進めてください。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、続けさせていただきます。

30ページから6.急性毒性試験が始まります。

毒性試験全体に関しまして、〇〇から今回の追加のコメントはない旨のコメントを頂戴しております。

続きまして、31ページを御覧ください。

90日間亜急性毒性試験（ラット）①の試験が始まりますが、記載整備をした箇所は33ページでございます。こちらの表脚注に、ストレスに起因した変化と考えられた旨を記載することとされましたので、aとして記載しました。

続きまして34ページ、冒頭から90日間亜急性毒性試験（マウス）の参考資料の記載がございます。こちらは前回御審議の際に参考資料とすることとされましたので、それに伴いまして、同ページに脚注5として参考資料とする旨記載いたしました。

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。

今、事務局より説明がありました急性毒性、亜急性毒性試験のところでは特に議論するようなことはないと思いますが、先生方、何か追加でコメント等ありましたら。よろしいですね。

では、ないので、ここまでは問題ないということで次に進めてください。

○ ○○

ありがとうございます。

では、35ページの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の御確認をお願いいたします。

前回審議時に甲状腺ろ胞細胞腺腫と癌について本文中に長く記述をしておりましたが、こちらに関しましては、35ページの28行目から30行目に記載している案文のとおり簡潔な記述にすることとされましたので、本文の修正をしています。

また、こちらの試験の結果は表36-1にまとめて記載をしておりますが、その詳細な内容について、今回机上配布資料9、10、11を御準備いたしましたので、こちらについて御説明をしたいと思います。

まず机上配布資料9でございますが、こちらは表36-1を抜き出したものでございまして、試験結果として5 ppmから毒性所見がみられたという内容でございます。

こちらの5 ppmと25 ppmの赤字で示した所見につきまして、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えた等の脚注もございまして、その内容につきまして、机上配布資料9では、甲状腺及び上皮小体比重量増加と角膜炎症及び血管新生、角膜上皮過形成、あとは25 ppm以上投与群の雄の慢性進行性腎症につきまして、それぞれの概要と考察での発生状況を記載しておりまして、統計学的有意差がないということも含めて、毒性所見とするか、再度御確認いただければと思います。

また、机上配布資料10と11につきましては、5 ppm以上投与群雄で認められた甲状腺及び上皮小体比重量増加に関係する資料でございまして、机上配布資料10のほうに関しましては個体別の甲状腺の重量が記載されております。

この資料のページを進めまして御覧いただきますと、360と書かれているページがございまして、こちらが5 ppm以上投与群のデータとなりますが、一番下のAnimal Number 0204の動物に関しまして、他の動物と比較して顕著な甲状腺重量増加がみられるということ。また、そのほかの投与群につきましても、顕著に増加が認められるものに下線を引いております。

あわせて、机上配布資料11を御覧ください。

こちらですが、先ほど御説明いたしました動物に関しましての所見をまとめたものでございます。例えば一番上に来ています833ページというページが打ってある資料でございまして、“Thyroids : Mass(es)”ということで、先ほどお話しいたしました動物につきましては腫瘍が認められていることが分かりましたので、こちらも併せて御検討いただければと存じます。

続きまして、37ページの78週間発がん性試験につきましては前回御審議いただいて、特に今回御審議いただきたい事項はございません。

神経毒性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験のところ、ただいま説明がありましたように、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの試験ですけれども、ここでの5 ppm以上の所見のところですが、今、甲状腺と角膜炎症、角膜上皮過形成という所見について、どこまでを毒性所見とするかというところに関して議論を進めたいと思います。毒性の各先生方はデータをみていただいて、それぞれコメントをいただきたいと思いますが、これは後でADIの設定とか色々なところの最終的な議論で重要になってくる所見ですので、ここでしっかりとデータをみながら議論していただきたいと思っています。

というところで、まずは〇〇からお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

5 ppm以上の角膜の変化は毒性所見と思っています。

〇 〇〇

毒性所見とするということですか。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

根拠を分かるように説明していただけますか。

〇 〇〇

偶発所見でも出るのですけれども、これはこの剤に関して一連の変化だと思うのですよね。まずは角膜の炎症が来て、それから血管新生が来て、それから角膜上皮の過形成が来る。一連の流れの変化がみられているということで、5 ppm以上の角膜の変化についてはこの剤の影響と判断したいと思います。

以上です。

〇 〇〇

そのほかの所見はどうですか。

〇 〇〇

甲状腺ですか。

〇 〇〇

甲状腺と、そうですね。

〇 〇〇

甲状腺について、データはどこを見ればいい。ごめんなさい。

〇 〇〇

机上配布資料9の2ページ目の上のほうに平均値のデータがありまして、今日Webで御参加の先生方にはシェアポイントで御覧いただけるようになっているのですが、机上配布資料10に個体別の情報をお載せしています。5 ppmがこちらの2M群になっていまして、特に重量が大きい個体がありまして、2M群のAnimal Number 0204ですか。個体別の情報が

御覧になれるように、2M群につきましては、机上配付資料10の357ページから個体別の重量がそれぞれ記載されています。

○ ○○

線を引いているのが、顕著に重量が。

○ ○○

そうですね。ほかのものに比べて顕著に大きいものがありまして。

○ ○○

Animal number 0224もやったら0.297か。ですよ。363ページですか。

○ ○○

そちらのどういう病理所見が出ているかは、机上配布資料11の2ページ目ですね。

ほかの群につきましても、特に重量が大きいものにつきましては、机上配布資料10のデータの該当部分に下線を引いて、それに対応する所見を机上配布資料11に御用意しています。

○ ○○

所見に“**incidental**”と書いてあるのは、**incidental**とみなしているのですかね。

○ ○○

偶発所見なのではないの。どうなのですか。重量が大きいものと、所見名でみたら腫瘍かな。

○ ○○

本当に番号と重量と照らし合わせてみないと分からないですね。急にここの画面上で見て、両方を横並びに照らし合わせてみないと、今見ていいかげんなことも言えないなという気もするのですけれども。

○ ○○

ずっと所見をみていたら、“**Thyroid**”は腫瘍だよ。机上配布資料11を見ていたら、“**Thyroid**”はみんな腫瘍ですよ。 “**Mass**”とか。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

だから、これは本当に**induce**なの。**induce**ではないような気がするのですよ。これは甲状腺重量増加というのを取っているけれども、実は**5 ppm**のところは腫瘍がかぶっているような気がする。だから、全体で言えば、**5 ppm**の甲状腺の重量は偶発所見、腫瘍が影響を引っ張っているような気がします。これはやはり照らし合わせて見ないと分からないね。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいでしょうか。

この試験は、その前のろ胞の甲状腺腫瘍発生頻度は増えているのですけれども、ただ、

発生頻度が増えたというのが、がん原性試験なので甲状腺腫瘍、ろ胞腫瘍ぐらい出てくるだろうとは思いますが、発生頻度が増えたのが25 ppm以上の雄と100 ppm投与群の雌という結果が出ているので、それ以外の群の甲状腺の腫瘍の発生というのは背景範囲内ということにみなされたと思います。

なので、5 ppmについては、甲状腺の重量増加がありますけれども、病理組織学的に照らし合わせても、これは恐らく“Mass”とか腫瘍とか、今、所見を見たら肉眼でも“Mass”とかありましたので、それを反映したものであるけれども、病理組織学的には影響としていないということから考えると、この5 ppmの甲状腺上皮小体の重量増加ということに関しても影響としないことになるのかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。詳細に照らし合わせていないので分かりませんが、以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今の所見との関連からいくと、少なくとも甲状腺の比重量増加は、でも、データをみると、ほとんど5から150 ppmというのは平均値でいけば用量相関性のないデータになっているのかなと思うのですけれども、1,000 ppmだけが飛び抜けて高くなっているのかな。2倍ぐらいになっているという感じですが、この辺は先ほどの個体別でみると1例がすごく引っ張っているのかなというふうにみえるのですけれども。これは重量からいくとどうなのですかね。その辺を教えていただきたいのですけれども、○○、コメントがあればお願いします。

○ ○○

○○です。

私も重量の平均値の最初の報告書でしかみていなかったもので、個体別でみると、確かに腫瘍になっているもので大きく引っ張られているのはきちんと確認していなくて、今見せていただいてそうだなと思ったのですが、かといって、統計検定自体は順位差検定ですかね。ウィリアムズの検定で行われているので、そうすると、1個非常に大きなものがあったとしても、順位差検定なのであまりそれは考慮されずにほかのものも含めた検定が行われていると考えると、この有意差というのは、今、皆様おっしゃっているように、少し精査しないと分からない。私も確信が持てないところはあるのですけれども、やはり意味があるものなのか。

もう一つ、やはりチロシンの濃度の上昇というのがラットでは非常に顕著で、それと甲状腺重量の増加ということについてはよく知られているということだったようですので、その辺も背景として考えると、やはり一部ははっきり腫瘍化して、極端な変化があるわけですが、平均値というか、絶対重量の変化というのも今申しましたように精査しないと断言できないのですけれども、統計検定で差が出ている以上はあるのかなと感じています。ですので、そこは断言できないところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、現時点では甲状腺の重量も5 ppmだという理解ということですか。

○ ○○

○○です。

ですから、ここもそう取らざるを得ないのかなと。一応有意差が有意水準0.05についている。かつ、これは順位差検定というか、ノンパラメトリックな統計検定の結果でついてるので、一応取るのかなと考えますが、私自身が確認するとしたら、非常にsporadicな腫瘍化した部分を除いてどんな変化を取るのか確認したいなという気はするのですけれども、以上です。

○ ○○

私がスタディダイレクターだったら、腫瘍の例を除いて統計をかけます。それでどうなのかというのを最終的に判断すると思います。ただ、そこまで私たちはできないので、どうしようもないですね。それで有意差とかが出てこなければ、5 ppmは影響なしと判断、私が試験責任者だったらそういうふうにすると思います。ただ、ここからは私たちはどうしようもないですね。

○ ○○

ちょっと教えてほしいのですけれども、この辺の重量の用量相関性というのは、こういうのはみられないと理解したほうがよろしいのですか。

○ ○○

普通はみられると思います。低い用量だったらみられると思います。

○ ○○

それがないというところで、これは影響だと理解しているということでしょうか。

○ ○○

私はこれは腫瘍が引っ張っているような感じがしていますけれども、どうなのですかね。

○ ○○

確かにおっしゃるとおり、ここの腫瘍はすごく重いですから、平均値では絶対引っ張られているというふうにはみえるのですけれども、それ以外のデータがまだちょっと、それ以外は考慮されるはず、順位差検定をしているわけですから、1個の値が非常に引っ張ったとしても、それはあまり反映されずに、順位差による統計が行われているはずなので、ただ、これがアスタリスク1つの有意差ですので、例えばこれが除かれたら確かにそれだけで変わってくる可能性ありますけれども、○○がおっしゃるように、それを我々がしているのかどうかということもあります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

なかなか難しいところがあるのですが、个体別のデータをみていると、2群、3群のところは、この1例を除くとほかに比べれば10倍ぐらいの重量になっているのかなというところですかね。

〇〇、何かコメントがありましたらお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これはちょっと難しい判断ですね。ただ、今みていますと、どうしても感覚的には大きい、腫瘍を持っている重量増加、重量増加のある個体が引っ張っているというような印象を個人的に持っています。平均値でみてみますと、これは5から1,000 ppmまでありますけれども、1,000 ppmは明らかに重量が上がって、これは腫瘍の数も多いのですが、この5 ppm、25 ppm、150 ppmのところではこの部分は差はあまりないです。ただ、25からアスタリスクは2つになっているのですが、こういった5 ppmのところの判断ということを考えますと、先ほど〇〇が統計的にはこれは意味のある有意差だとおっしゃっていたのですが、个体別の表を見比べてみますと、数値が突出して大きいものというのは、adenomaがあるような所見がパソロジーでみられていますので、こういったことを考えると、これが平均値を引っ張っているような印象は個人的に持っています。なかなか判断が難しいのですが、よろしくお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そういうふうにはみえないこともないなとは私も思っていますけれども、角膜の所見はここにある。それから、上皮小体はデータとしてはいいのかしら。

〇 〇〇

これは両方とも込みで重量を量っているのではないですか。

〇 〇〇

了解しました。

では、今のところ、ここは5 ppm以上、重量に関しては、平均値をみると1,000 ppmでもいいのかなと個人的には思うのですが。

〇 〇〇

〇〇です。よろしいでしょうか。

がん原性試験はこういうふうに腫瘍が乗ってきてしまいますので、重量データはそんなに重要視されないと思うのです。下手したら測らないこともありますし。なので、ここを5 ppmに持ってくる、皆さん先生方は腫瘍で引っ張っているのだらうなというお考えであれば、はっきりしたところからしておく方がいいのかなと。どうせ角膜で変化は出ているのでと私は考えますが、いかがでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今のコメントに対してどうでしょう。

〇〇、どうですか。

〇 〇〇

大賛成です。角膜に出ていますのでね。

〇 〇〇

ということは、1,000 ppmで切るということですね。

〇 〇〇

甲状腺の重量に関してははっきりしたところ取るというのが一番いいと思います。

〇 〇〇

分かりました。

〇〇、今の提案に対してはいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

そういうふうにおっしゃると、ちょっと分かったような気がします。なので、特にここは比重量だけで、絶対重量は1,000 ppmまでいかないといけないということもありますので、今の御提案で結構かと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、甲状腺は1,000 ppmのところ絶対及び比重量増加になるということですね。でも、上皮小体は一緒に上がっているからいいということね。分かりました。

では、そういうふうに、ただ、角膜炎症及び血管新生と角膜上皮過形成というのは5 ppm以上だということですがけれども、ほかの先生方はそれでよろしいでしょうか。

今、〇〇はそういうふうに言われたのですがけれども、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

はい。この剤は角膜に変化が起きていますので、いいと思います。

〇 〇〇

〇〇もよろしいですね。

分かりました。では、そのようにします。ここできちんと議論しておきたかったので、ちょっと時間はかかりましたがけれども、そういうふうにします。

では、引き続き神経毒性をお願いします。

〇 〇〇

では、38ページを御覧ください。こちらから未審議の部分となります。

急性神経毒性について記載をしております。こちらですが、結果につきましては38ページの25行目に記載しております。いずれの投与群においても、検体投与による毒性影響は

認められなかったという結果となっております。

こちらに関しまして、事務局からお伺いしている事項は39ページを御覧ください。

こちらですが、この試験の予備試験に関して、評価書に記載するか否かということをお聞きしております。2019年実施の非GLP試験で一群3匹で実施されておまして、みられた所見につきましては下に記載しているとおりでございます。

いただいた御意見ですが、〇〇からは記載しないことに関して御同意いただいております。また、〇〇にも9.(1)、先ほど御紹介した試験の結果で十分ですといただいております。また、〇〇からも、記載しないことについて、承知しました。事務局の提案に賛成ですといただいております。

続きまして、39ページ4行目から90日間亜急性神経毒性試験の記載がございます。結果は表41にまとめてございます。

こちらですが、事務局からお伺いしている事項は40ページに記載しております。

①は、概要及び考察では眼科検査において虹彩炎が記載されており、報告書では縮瞳虹彩炎、Appendixでは虹彩縮瞳と記載されております。評価書案では200 ppm以上投与群の雄及び2,000 ppm投与群雌の記載は、こちらのAppendixに基づき虹彩縮瞳と記載したということについてお伺いしております。こちらに関しましていただいた御意見は42ページを御覧ください。中ほどですが、〇〇から①につきまして了解した旨、また、〇〇からは、「縮瞳」でよいのではないのでしょうか。虹彩が縮むことを縮瞳というのでといただいております。

続きまして、②のお伺いですが、200 ppm以上投与群雄で認められた行動量の増加、また、立ち上がり回数の増加につきまして用量相関性がなく、他の検査時期との一貫性が認められなかったため、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。

これにつきましていただいた御意見は、41ページを御覧ください。

〇〇からは、こちらにつきまして同意しますといただいております。また、42ページに〇〇からのコメントがございまして、了解、同意します。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。

ページを戻りまして、40ページを御覧ください。

③について御説明いたします。報告書ではこちらは“Pupil closure reflex”と記載され、概要及び考察では瞳孔縮小反応と記載されている所見については、過去の評価書を参考に「瞳孔反射低下」として記載したことについてお伺いしております。また、いただいた御意見ですが、42ページの〇〇からは、了解、同意しますといただいております。また、〇〇からも同様に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、40ページをお願いいたします。

④のお伺いですが、瞳孔縮小反応及び接近反応異常については、それぞれ網かけをした投与群より毒性所見としましたということで、同じボックス内の41ページに表1がござい

まして、網かけをした部分を毒性所見として表41に記載していることをお伝えいたしました。しかしながら、一部誤りがございまして、200 ppmの瞳孔縮小反応の投与4週がボックス内の表1では網かけをしておりませんでした。本文の表41のほうでは毒性としておりまして、こちらは網かけが抜けておりました。大変失礼いたしました。こちらにも網かけをつけて御確認いただければと思いますが、対照群でも2例で“Failed”と判定されており、投与前にも全ての群の多くの動物で“Failed”と判断されたということで、瞳孔縮小反応に関してはそのような考察がされており、反応性評価についての追加試験も行われておりまして、その結果が41ページの表2です。こちらの内容を御確認いただきまして、瞳孔反射低下と接近反応異常の発現した投与群について御検討ください。

いただいた御意見ですが、42ページを御覧ください。

一番上の部分ですが、〇〇から雄の投与4週2,000 ppmも毒性所見としてよいのではないかと御意見をいただいております。先ほど冒頭で御説明いたしました網かけが抜けている部分の御指摘でございまして、併せて御検討いただければと思います。大変失礼いたしました。

また、〇〇からは、追加検査の表2において、網かけした箇所は投与前群などでみられた数字（あるいはみられない、つまり0）より2以上大きいため、毒性所見としてよいかもしれませんと御意見をいただいております。

また、〇〇からは、④についてですが、接近反応については毒性と取らなくてよいのではといただいております。

〇〇からは承知しましたといただいております。

また、今回いただいたコメントでございしますが、〇〇から、接近反応異常について〇〇の御意見を拝見し、報告書を読み直し再考しました。Grade 2は正常な反応と定義されているため、接近反応異常と判断するならば、雌雄とも2,000 ppm投与群のみでよいのではないかとコメントを頂戴しております。

続きまして、⑤のお伺いでございしますが、40ページ一番下の箇所になります。本試験において、表41のとおり毒性所見が認められました。本剤の亜急性神経毒性の有無について御検討くださいとお伺いしております。また、発達神経毒性については、概要及び考察で90日間反復経口投与毒性試験と繁殖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から、発達神経毒性試験は実施しなかったと考察されております。亜急性神経毒性があると御判断される場合には、併せて発達神経毒性についてどのように判断したらよろしいか御検討くださいとお伺いしております。

そのほかですが、42ページの〇〇からいただいたコメントについて紹介いたします。⑤と書いてある下のところに点が打っておりまして、表41の脚注について御指摘をいただいております。概要及び考察の表5.7.4-4を見ると、200 ppm、投与8週でも有意な体温上昇が発現しているようですというコメントをいただきまして、その下に事務局で確認した事項を記載しております。

こちらを確認いたしまして、40ページの表41の脚注aを、20 ppm投与群では投与8週のみ発現した、と修正をしております、こちらの修正に関しまして、42ページのボックス内、下に書いてある〇〇からのコメントでございますが、表41脚注について確認しましたとコメントを頂戴しております。

神経毒性試験に関しましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、神経毒性を確認していきます。

39ページの急性神経毒性の予備試験に関する記載ですが、これはいずれの先生方も記載しないということで同意されていますので、記載しない方向で進めたいと思います。

それから、次が亜急性神経毒性試験のところで、事務局からの確認事項として出ておまして、まず①のところは縮瞳でいいのではないかとコメントをいただいていますけれども、これは縮瞳でいいのではないかとと思うのですが、何か虹彩縮瞳にこだわって必要がある先生はおられますか。何かコメントがあればお願いします。

よろしいですね。では、縮瞳という形にしたいと思います。

それから、②の行動量の増加ですけれども、用量相関はないということで、毒性所見としないということに関しましては、いずれの先生方も同意していただいていますので、毒性所見としないということにしたいと思います。

それから、③のところですが、記載は瞳孔反射低下という形でいずれの先生方も同意していただいておりますので、瞳孔反射低下という用語を使いたいと思います。

それから、④の瞳孔反射低下のところですが、網かけのところで〇〇に指摘いただいたところも含めて、投与4週からということにしたいと思います。

次は接近反応異常の発現というところに関しましては、2,000 ppmだけでいいのという〇〇のコメントですけれども、〇〇、何かコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

接近反応Grade 1、2、3となっていて、それがスラッシュで書かれていると思うのですが、200 ppmの雄のところは2、8、0なので、Grade 1、2、3のうち、真ん中の2が正常で、1が鈍くて、3が過剰に反応するという判断だということを伺いまして、であれば、Grade 1が2例、Grade 2が8例、Grade 3が0例だと正常なものが8、異常なものは0なので、ここは取らなくてもいいのではないかと。2,000 ppmの雄と雌はGrade 3がそれぞれ1いますので、ここは接近の異常として取ってもいいのではないかとということです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方、今の〇〇のコメントを受けて、何か。2,000 ppmを接近反応の異常とす

るというところに関しまして、反対のコメントはありますでしょうか。よろしいですか。

では、〇〇のコメントを踏まえた上で、2,000 ppmのみ接近反応異常とするということにしたいと思います。

それから、⑤に関しましては、この所見から亜急性神経毒性があるかどうかということで、〇〇からは亜急性神経毒性までは言えないのではないかとコメントをいただいておりますけれども、これにつきまして、ほかの先生方、〇〇の意見について何かコメント等がありますでしょうか。

お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

大賛成です。角膜の影響とかがあった場合、やはり虹彩に影響が出るのですよ。だから、それで瞳孔反射低下というのがみられているのだろーと思います。私もそう考えました。かなりほかのところ、眼圧が上昇していて眼球突出とか色々出ていますので、当然そういう瞳孔の反射の異常というのも出てくると思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、今のコメントも踏まえて、亜急性神経毒性とは考えないということにしたいと思います。以上、よろしいですね。

事務局、お願いします。

〇 〇〇

失礼いたしました。⑤のお伺いにつきまして、〇〇からのコメントを読み上げるのを忘れてしまっておりましたので、元に戻って、御説明させていただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。ありがとうございます。

あと、ポツのところですね。有意な体温上昇のところなのですがけれども、これにつきましては脚注が修正されていまして、20 ppm投与群では投与8週のみ発現したというような記載になっていますけれども、これにつきまして、〇〇、どのように判断すればよろしいかお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

これはもともとの表が42ページの真ん中に抜粋していただいているところで、アスタリスクがついているところがこういうふうになっていますから、そこからという修正を申し上げたということになります。

〇 〇〇

そうすると、この事務局の修正案でよいということによろしいですか。

○ ○○

大丈夫だと思います。それも確認しましたとお伝えしました。

○ ○○

分かりました。では、この事務局の修正案のとおりに進めたいと思います。

ということで、神経毒性までは終わりました。ここままで特に追加のコメント等、先生方、よろしいですか。

では、ないようですので、事務局、次をお願いいたします。

○ ○○

では、43ページを御覧ください。

3行目から2世代繁殖試験（ラット）の記載がございます。

認められた毒性所見につきましては表43にまとめているとおりでございまして、事務局からお伺いしている事項は44ページを御覧ください。

①といたしまして、F₁児動物の全ての被験物質投与群で、対照群と比較して着床数、総児動物数、生後1日及び4日の生存率の低値が認められましたが、概要及び考察で背景データと比較すると対照群の数値は異常に高かった等の考察がされており、毒性所見としない案としたことについてお伺いをしております。

いただいた御意見でございますが、47ページを御覧ください。

○○からは、用量相関性もみられないことから毒性所見としないことでよいと考えますといただいております。また、○○からも同様に、用量相関性のない変化であることを御指摘いただいております。

続きまして、45ページを御覧ください。

②のお伺いですが、雌雄のP親動物、F₁親動物及びF₂児動物で認められた脳重量の統計学的に有意な減少についてですが、こちらは軽微な変化であり、用量相関性や病理組織学的変化を伴わない等の考察が概要及び考察でされておまして、毒性所見と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47ページを御覧ください。

○○から、事務局案でよいと考えます。○○からは、用量相関性のない変化で、毒性所見としない案に同意いただいております。

続きまして、③のお伺いは46ページを御覧ください。

1,000 ppm投与群の雌のF₁児動物で認められた子宮絶対重量の増加については、概要及び考察で「対照群における標準偏差が大きいことと子宮重量の個別値のうち6つが異常に高値であったことによる平均子宮重量の高値に起因したものである」との考察がされておまして、毒性所見と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、47ページに進みまして、○○、○○から毒性所見としないことでよいとのコメントをいただいております。

続きまして、46ページにお戻りください。

④のお伺いですが、1,000 ppm投与群の雄F₁で認められた包皮分離遅延につきまして、概要及び考察で背景データの範囲内等の考察がされておりました毒性所見としない案としたことについてお伺いしています。

また一方、1,000 ppm投与群の雌F₁で認められた膈開口遅延についてですが、対照群と比較して有意な遅延が認められ、背景データよりも遅かったとされておりますが、35 ppm及び150 ppm群については用量相関性のない遅延が認められ、その値は背景データの範囲内であり、毒性的意義のない変化と考えられたと考察されておりました、1,000 ppmのみ毒性所見とする案としたことについてお伺いしております。

こちらにつきましていただいた御意見は、47ページを御覧ください。

〇〇、〇〇から事務局案でよい旨のコメントを頂戴しております。

続きまして47ページ、⑤のお伺いですが、1,000 ppm投与群の雄Pで認められた体重増加抑制、こちらは机上配布資料2と3を御用意しておりますが、投与初期よりみられますが、同時期に摂餌量の有意な減少が認められているため、摂餌忌避の可能性を考慮してARfDのエンドポイントとしない案としました。また、摂餌量減少はその後継続していないことから、毒性所見としなかったことについて、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御意見は、〇〇、〇〇、〇〇から、いずれも事務局案でよい旨のコメントを頂戴しております。

続きまして、⑥のお伺いですが、1,000 ppm投与群の雌P及び親F₁並びに150 ppm以上投与群の雄P及び親F₁で認められた肝臓の絶対又は/及び比重量増加について、肝毒性を示唆する病理組織学的変化は認められず、本試験では血液生化学検査は実施されておりますが、2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、1,000 ppm投与群雌雄で肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化が認められるため、毒性所見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いただいた御意見は、〇〇、〇〇、〇〇の事務局案でよい旨のコメントを頂戴しておりますが、御検討いただければと思います。

また、⑦のお伺いですが、150 ppm投与群の児動物雌雄F₁及び1,000 ppm投与群の児動物雌雄F₂で認められた脾絶対及び/又は比重量減少並びに150 ppm投与群の児動物雌雄F₁雄F₂及び1,000 ppm投与群の児動物F₂で認められた赤脾髄細胞密度減少については、概要及び考察では脾絶対及び/又は比重量減少は「軽微な変化であることから、生物学的変動範囲内の変化と考えられた」と考察されておりました、また、赤脾髄細胞密度減少については、「脾臓重量の低値に関連した変化と考えられたが、程度は軽微であることから毒性学的意義のない変化と考えられた」と考察されておりますが、両性及び児動物で共通して認められたため、関連する所見として毒性所見とする案としたことについてお伺いしております。

これにつきましていただいた御意見ですが、〇〇からは、事務局案でよいと考えますが、

毒性の先生の意見を確認したいと思いますといいただいております。また、〇〇からは事務局案に同意の旨、〇〇からは、事務局の判断でよいと思います。造血能の低下を示唆しているのでしょうかとのコメントを頂戴しております。

その下のボックスですが、今御紹介した2世代繁殖試験（ラット）の予備試験として実施された試験を評価書に記載するか否かについてお伺いしております。こちらは2022年実施の非GLP試験でございまして、みられた所見につきましては48ページのボックスの中に記載しております。

こちらにいただいた御意見ですが、〇〇からは、評価書に記載しないことでよいと考えますが、根拠は非GLP試験というよりは有用な情報が含まれていないためではないですかとコメントを頂戴いたしました。

また、〇〇からは、極めて高用量で死亡例があったという以外、この試験がないとカバーできない所見はないように思いますので、評価書に記載しないことに同意しますとコメントを頂戴いたしました。

続きまして48ページ、発生毒性試験（ラット）でございまして。こちらですが、結果は表44にまとめております。

いただいたコメントですが、49ページを御覧ください。

〇〇より、この試験の後に記載されているウサギの試験では作表していますが、その違いは何でしたかと御指摘いただきました。御指摘いただく前は作表していませんでしたが、特に違いはないため、本試験でも表44として作表いたしました。また、それに伴い、本文の記載整備をいたしました。

続きまして、試験内容についてのお伺いですが、49ページに記載いたしました。

①といたしましては、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重減少、増加抑制及び摂餌量減少について、投与開始直後から体重が減少し、その後、妊娠8及び9日に統計学的に有意な低体重が認められ、摂餌量減少も認められましたが、変化は軽微と考え、ARfDのエンドポイントとしなかっ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ページを御覧ください。

〇〇からは、事務局案でよいと思います。体重増加量からは6～7日のみで7～8日には増加に転じているので、エンドポイントとしなくてよいのではないかと考えますと御意見をいただいております。また、〇〇からは、事務局案に同意しますとコメントを頂戴しております。

続きまして、②のお伺いですが、49ページを御覧ください。100 mg/kg体重/日以上投与群の胎児における第14過剰肋骨、20胸腰椎並びに胸骨の骨化遅延について統計検定は実施されていませんが、対照群と比較して第14過剰肋骨及び20胸腰椎の発生率の増加が認められ、これらの変異の発生頻度は検査施設の背景データ範囲内でしたが、第14過剰肋骨の胎児異常発生率並びに20胸腰椎の胎児及び母体変異発生率は背景データの範囲を超えていたため、毒性所見として、また、母動物に毒性影響のみられない用量での変化の

ため、ARfDのエンドポイントとしたことについてお伺いしています。

こちらに関してですが、概要と考察で言及がございまして、ラットは4-HPPDase阻害剤に対する感受性が高いことからARfDのエンドポイントとしないことを提案されております。その内容につきましては50ページの冒頭部分に記載しております。御検討いただければと思います。

また、こちらですが、いただいた御意見は、〇〇からは、概要と考察に記載されている提案の根拠は、要するに認められた骨格所見は、ラットは4-HPPDase阻害剤に対する感受性が高くヒトへの外挿性が低いため、あるいはチロシン濃度の増加と相関性があるので単回投与では発現しないのでARfDのエンドポイントにしないということだと思いますが、そう考えるならば、ヒト健康リスク評価に適したモデルというマウスを用いず、ラットを用いて、発生毒性試験を実施した妥当性について、また、単回投与で発現しないと判断できるデータの提示を求めたくなくなってしまいますが、会議で確認したいと思いますとコメントをいただいております。

また、御質問をいただきまして、事務局に確認ですが、これまでにこのような事情（ヒトへの外挿性がない、又は他の4-HPPD阻害剤など）でARfDのエンドポイントとしなかったことはありますかと御質問をいただいております。こちらにつきましては、このような事情でARfDのエンドポイントとしなかった事例はございませんでした。

続きまして、〇〇からいただいた②のお伺いについてのコメントですが、作用機序がチロシン濃度増加であることがARfDのエンドポイントとしない理由にはならないように思います。ARfDのエンドポイントとする事務局案に同意します。その他の試験で種差について考察されていますが、数値の挙動がマウスに近いウサギでも所見が出ており、ラットが高感受性であることを特記する理由もない気がしますとコメントを頂戴しております。

少し前後いたしますが、今お読みした〇〇からのコメントの上に机上配布資料の御説明をしております。机上配布資料5のほうに4-HPPDase阻害剤のADI及びARfDの設定状況のまとめをしておりますので、こちらでも御確認いただいて御議論いただければと存じます。

また、前後して申し訳ございませんが、〇〇からいただいた今回のコメントでございます。今申し上げた机上配布資料5でございますが、前回より更新しております。前は9剤でございましたが、精査したところ、もう一剤ございましたので、10剤の資料としており、一番最後に記載されている剤は、今回の資料から入れさせていただいております。ここに挙げられている10剤のうち、ARfDの設定根拠になっていない剤については、ラット又はウサギの発生毒性試験で骨格への毒性影響はみられていないということですのでよろしいでしょうか。可能ならば、10剤のラット及びウサギの発生毒性試験でみられた毒性所見のまとめがあると助かりますといただいております。こちらでも机上配布資料6として御用意しております。骨格変異の所見の有無と海外のADI設定状況について記載しております。

また、その下の【事務局より】で記載しておりますが、発生毒性試験で認められた毒性

所見に関しましては机上配布資料8にまとめておりますので、こちらも御確認をお願いいたします。

続きまして、51ページをお願いいたします。

【事務局より】を冒頭から記載しておりますが、こちらの発生毒性試験の予備試験として実施された試験を評価書に記載するか否かについてお伺いしております。実施時期は2022年の非GLP試験でございまして、認められた所見につきましては下の部分に記載いたしました。

〇〇からいただいたコメントに関しましては、評価書に記載しないことでよいと考えますが、根拠は非GLP試験というよりは有用な情報が含まれていないためではないかと御指摘いただいております。

また、〇〇からは、この予備試験でのみ観察された所見はないようですので、評価書に記載しない案に同意しますといただいております。

続きまして、51ページ2行目から発生毒性試験（ウサギ）を記載いたしました。結果につきましては52ページの表45にまとめております。

〇〇から、表中の胎児の部分でございまして、記載整備をいただいております。

また、こちらですが、52ページの表45の下のところ「統計検定は実施されていないが、検体投与の影響と考えた。」という脚注が漏れておりましたので、こちらを追記させていただきます。

御説明が前後して申し訳ないのですが、48ページの発生毒性試験（ラット）につきましても統計検定が実施されていないことの脚注が漏れておりましたので、今回追記させていただきます。

52ページに戻りまして、発生毒性試験（ウサギ）についてお伺いしている事項の御説明をいたします。

①といたしまして、400 mg/kg体重/日投与群の胎児において認められた所見についてお伺いしております。概要及び考察では、短尾の腹発生率は背景データの範囲を僅かに超え、腎臓/尿管欠損の胎児発生率においても背景データの範囲を同様に超えて認められましたが、短尾の発生では3分の2胎児が1腹で認められ、腎臓の異常についても1腹のみで認められ、他の同腹児には認められなかったことから、これらの偏りのある発生は偶発的に生じたものであり、被験物質投与との関係はないと考察されておりました。

また、中脳及び嗅葉の変形及び胸骨中心の癒合及び変形は胎児発生率並びに腹発生率ではいずれも背景データの範囲外であり、腹壁破裂は背景データ範囲内でした。概要及び考察においてこれらの1胎児に単独で認められた独立した散発的な各所見の発生は偶発的に生じたものであり、被験物質投与との関連はないと考えられたとの記載があることから、毒性所見としない案といたしましたが、これら胎児の所見は400 mg/kg体重/日投与群にのみ認められていることから、本所見に対する扱いについて御検討をお願いしております。

こちらに関しましていただいた御意見は54ページを御覧ください。

〇〇からは、①のお伺いについて、合併所見が分からないのではっきり言えませんが、高用量群の異常胎児数及び異常腹数は高値のようにみえます。少なくとも骨格系に影響が出ることは分かっているので、骨格関連の所見については投与と関係ないと断定することは難しいのではないかとコメントを頂戴しております。

また、〇〇からは、短尾については複数の腹でみられ、骨格に他の変異もみられる用量なので、毒性所見としてもよいように思います。他の所見については毒性所見としない事務局案に同意いたしますとコメントを頂戴しております。

続きまして、②のお伺いは53ページを御覧ください。400 mg/kg体重/日投与群の胎児における骨格変異の発生頻度の増加及び骨化遅延は母動物に毒性影響のみられる用量での変化ですが、母動物の毒性所見は重篤なものではないと考え、ARfDのエンドポイントとしたことについてお伺いしております。一方、概要及び考察の毒性の総合考察では、下に記載したとおり、ウサギは4-HPPDase阻害剤に対する感受性が高いことから、ARfDのエンドポイントとしないことを提案されております。

こちらのお伺いについていただいたコメントは、〇〇からは、作用機序がチロシン濃度増加であることがARfDのエンドポイントとしない理由にはならないと思います。ARfDのエンドポイントとする事務局案に同意します。種差については、その他の試験の数値をみる限り、ウサギの挙動はラットよりは（高感受性とされていない）マウスに近いと思いますとコメントを頂戴しております。

続きまして、54ページの下ボックスになりますが、発生毒性試験の予備試験として2試験が実施されております。いずれも2019年実施の非GLP試験であることから、評価書に記載しない案とし、本試験の最高用量でも母動物にみられた毒性所見が軽微のものと考え、用量設定根拠を脚注に記載しましたといたしまして、扱いについて御検討くださいとお願いしております。

脚注が記載されている箇所でございますが、51ページを御覧ください。

こちらに脚注6が記載されておまして、用量設定試験について言及しております。

こちらを評価書に記載するか否かこの脚注案について、いただいた御意見は55ページに記載しております。

〇〇からは、ウサギの場合、ラットと異なり「食糞」という習性があるため、母動物体重に明確な影響が出にくい傾向はありますが、脚注への記載については事務局案でよいと考えますといただいております。

また、〇〇からは、所見は評価書に記載せず、用量設定根拠として脚注に記載する事務局案に同意しますといただいております。

遺伝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、生殖発生毒性試験を確認していきたいと思います。

まずは2世代繁殖試験のところ、44ページ、【事務局より】の確認事項ですが、①につきましては、出生児の生存率だとか出生児数だとか着床数が投与群で有意な低値を示したというところに関しまして、対照群が高値の影響でということ、用量相関も明確ではないということで、毒性所見としないということにつきましては、私も含めて担当の先生方は同意していただいていますので、毒性所見としないということにしたいと思います。

②の脳重量の有意な減少につきましても、毒性所見としないという事務局案に対しまして、私、それから、〇〇もいずれも事務局案に同意ということですので、この所見も毒性所見としないということにしたいと思います。

それから、46ページに行きまして、③の子宮絶対重量の増加というところですけども、F₁動物の所見ですが、これも毒性所見としないという事務局に対しまして同意ということで、事務局案どおりにしたいと思います。

④のところ、所見が2つあるのですが、雄のほうの包皮分離遅延については毒性所見としない。雌の膣開口遅延については、1,000 ppmのみ毒性所見とするという事務局案に対しまして、これも同意ということですので、事務局案どおり進めたいと思います。

⑤につきましては、1,000 ppm群の雄で体重増加抑制がみられたのですが、これをARfDのエンドポイントとしないということにつきまして、これもいずれの先生方も同意されていますので、ARfDのエンドポイントとはしないという事務局案のとおりにしたいと思います。

⑥の肝臓の絶対重量、比重量増加というところなのですが、これは一応がん原性のほうで出ているので毒性所見としましたということなのですが、150 ppm以上の雄も含めてというところなのですが、私も含めて事務局案でいいですよと言ったのですが、ちょっと気になったのが、1,000 ppm群はいいと思うのですが、150 ppm群の肝重量増加が比重量だけというところ、それから、2年間の慢性毒性試験の変化がこの繁殖試験の投与期間を考えるとちょっと長くて、150 ppmまで本当に毒性所見としていいのかなという疑問が湧いたので、その辺のところを含めて、まずは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。

事務局案でよいというコメントをさせていただいたのですが、150 ppmの所見が発がん性試験のほうでみられたということから類推していいかというところになると、確かに少し考えたほうがいいのかという気はいたします。

それだけです、以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

投与期間が全く違いますので、150 ppmは影響とするには言い過ぎかなという気がしま

す。Change my mindです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、○○もよろしいですか。コメントをいただけますか。

○ ○○

○○です。

試験自体が違いますし、影響とする、ここで持っていくのは無理があるかなと感じているのですけれども、いかがですか。

○ ○○

ありがとうございます。

では、ここは1,000 ppmだけで、150 ppmは毒性所見としないということにしたいと思っています。先生方、よろしいですね。では、ここは所見を変えらるということにしたいと思っています。

⑦のところですが、これも脾臓の絶対重量、比重量減少、それから、赤脾髄の細胞密度減少に関しましては毒性所見とするということにつきましては、事務局案でいいとしたのですが、特に毒性の先生方、これを毒性所見とすることに対して何か問題があるというものがあればよろしいのですけれども、よろしいですか。

では、これも毒性所見とする事務局案のとおりにしたいと思っています。

ということで、⑦も終了ということで、次が47ページの下のところの事務局からの確認事項ですが、2世代繁殖試験の予備試験につきましては記載しない案ということでもいいと思いますが、コメントをここに書いておきましたけれども、従来、非GLP試験でも信頼のあるような結果については一応記載したり評価の対象にしたりということがあるので、特に有用な情報がないことが第一理由ということで記載しないことにしたいと思っています。

それから、次がラットの発生毒性試験のところですが、ここはウサギに合わせて作表していただいて、みられている所見がこの系統の剤の特徴なので、こういう形で表にさせていただくと非常に分かりやすいかなと思って、こういう作表が非常にいいなと思いましたので、これで採用したいと思います。

次が49ページの事務局からの確認事項の①ですが、1,000 mg/kg体重/日群の母動物の体重減少、増加抑制、摂餌量減少については、変化が軽微ということも含めてARfDのエンドポイントとしないということにつきましても先生方は同意していただいていますので、これも事務局案どおりにしたいと思います。

それから、今度は②のところですが、100 mg/kg体重/日以上の子仔の第14過剰肋骨、20胸腰椎及び胸骨の骨化遅延という所見はARfDのエンドポイントとするということにつきまして、これもむしろしないというのはなかなか難しいのかなと思いますので、これに関し

ましてもエンドポイントとするということにしたいと思います。

ただ、この剤のというところで、事務局に非常に苦勞していただいて、机上配布資料5と6という非常に細かい資料を作っていただいてありがたいなと思っています。これを見ても、この剤の書かれているようなことなのですが、これだからといってARfDのエンドポイントとしないということは現時点では難しいのかなと私は考えています。

これについて、〇〇、意見があればお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

私も事務局案に賛成ということでコメントさせていただきました。骨格に関する所見を取らないという根拠がチロシンの血中濃度の増加だからということと種差のことを述べておられましたが、この試験というよりは全体をみてのコメントになってしまったのですが、種差というのが後のその他の試験でみておられますけれども、それほど極端なものかということがまず疑問だったのと、チロシンの増加だからといってARfDにしないという論拠がよく分からなかったのですが、〇〇のコメントで単回投与では増加しないということがあるのかなと思いましたけれども、その他の試験では単回投与で上昇に差があるということを見ていて、どちらにしても単回で上がらないという根拠にはならないとやはり思いますので、このつけましたコメントのとおり、ARfDにするということに賛成させていただきます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、ここはARfDのエンドポイントとするということにしたいと思います。

それから、次が51ページのラットの発生毒性試験の予備試験の結果につきましても、記載しないということにつきましては同意されていますので、これも記載しないということで事務局案どおり進めたいと思います。

次がウサギの発生毒性試験のところですが、ここで議論したいというところが、まず52ページの事務局からの確認事項①で、400 mg/kg体重/日群での胎児の所見が同腹の4胎児に認められた。2例、2例でこの所見が出ている。そのほかにもそれぞれ1胎児、1胎児という形で出ているというところで、短尾の所見をどうするかというところだと思います。

ここにつきまして、私も一応コメントとしては、骨のところに関してはというコメントはしたのですが、事務局が資料を非常に細かく作っていただいて、机上配布資料5と6で、特に6でそれぞれほかの剤の慢性毒性試験の結果をまとめていただいています。これを見ると、どうも短尾とかそういうところの所見が特にみられていないなというのがあって、例数から言っても、本当にこれを異常というか、投与に関連した所見と判断してもいいのかなという私の疑問が出てきて、事務局に作っていただいたこの資料をずっと横並びで見たときに、どうかなと。ほかの変異のところの所見についてはこのような

形でみられているのですけれども、本当にこの例数だけでこれを断定するということに対して私は疑問を持ってきてはいるのですが、そのコメントを含めて、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

確かにこの短尾、私は短尾に関しては2腹ですが、複数の腹でみられているということで、所見として取るということに賛成を申し上げたのですけれども、確かに例数としては非常に少ないということと、類似の剤で特にみられる所見ではないということを考えますと、〇〇がおっしゃったとおり、この短尾について毒性所見として特記するかということとは少し難しいのかもしれないなどこの資料を作っていたいて思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の〇〇のコメントも含めて、私もここに関しては断定するほどの強い根拠はないのかなと思いますので、この部分に関しては、現時点では毒性所見にはしないというか、検体投与による影響という形にはしないという判断にしたいと思いますが、ほかの先生方、何かコメントがあれば。よろしいですか。

では、ここに関しましては、検体投与による影響とはしないということにしたいと思います。

それから、53ページの②のところですが、骨格変異の所見についてはARfDのエンドポイントとすることについては、さっきのラットと同様にエンドポイントとする事務局案のとおりにしたいと思います。

それから、次が54ページの【事務局より】の確認事項ですが、ウサギの発生毒性試験の予備試験も評価書に記載しないということで、事務局案どおりに進めたいと思います。

ただし、脚注の記載に関しましては、51ページの脚注で本試験で特に母動物で明確な毒性が認められていないというようなことですので、そのことを受けた形で予備試験の結果を引用して脚注に書くということに関しましても同意していただいていますので、事務局案のとおりに進めたいと思います。

ということで、生殖発生毒性につきましては以上のところですが、何か追加のコメントとかはよろしいですか。

では、事務局、次は遺伝毒性をお願いいたします。

〇 〇〇

では、55ページを御覧ください。

11.に遺伝毒性試験について記載をしております。結果は表46にまとめてございまして、表中最後に記載されている小核試験につきまして、対象の部分を〇〇から御修正いただいております。

また、〇〇から55ページの下に書いてある復帰突然変異試験の処理濃度について御質問をいただきました。用量設定試験の用量も記載するの可否かという御質問ですが、こちらの表に関しましては本試験の条件のみを記載していますとお伝えしています。

続きまして、56ページですが、12.の経皮投与、吸入ばく露等試験を記載しております。

(1)の急性毒性試験に関しましては表47に結果をまとめておりまして、特段の御指摘は頂戴しておりません。

57ページを御覧ください。

冒頭より(2)の眼及び皮膚に対する刺激性並びに皮膚感作性試験の結果を記載しております。眼に対して軽度の刺激性が認められたが、皮膚に対する刺激性は認められなかったこと、皮膚感作性は認められなかった等の結果を記載しております。

続きまして、8行目に(3)の21日間亜急性経皮毒性試験を記載してございます。こちらの結果でございますが、16行目より記載しておりまして、本試験において1,000 mg/kg体重/日投与群の雄1例に認められた眼の症状について記載しております。

こちらの試験につきましてお聞きしている事項は57ページに記載しております。

①といたしまして、血液学的検査結果で統計学的有意差のある変化が散見されましたが、本試験の対照群の個別値の範囲内であり、変化の程度が小さ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。

こちらにつきましていただいた御意見は、58ページを御覧ください。

〇〇からは、多くの試験で血液学的に微妙な動態を示していて何かしらの影響があるようですが、背景範囲内ということで毒性所見としないこと御同意いただいております。また、〇〇、〇〇からも御同意の旨、コメントを頂戴しております。

続きまして、57ページに戻ります。

②のお伺いは、血液生化学的検査結果で統計学的有意差のある変化が散見されたことに関して、個別値の大半は背景データの範囲内である等の理由から、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も58ページにいただいたコメントを記載しておりまして、〇〇、〇〇、〇〇からいずれも毒性所見としないことに御同意いただいております。

③のお伺いでございますが、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた肝臓の絶対重量の増加及び300 mg/kg体重/日以上投与群の雄で認められた肝臓の比重量増加について、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して、コメントをいただいた先生からはいずれも事務局案に御同意をいただいております。

その他の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。

では、55ページの遺伝毒性から確認したいと思います。

遺伝毒性のところで特に大きなコメントはないと思います。

〇〇からのコメントに対して【事務局より】という形で出てはいますが、〇〇、コメントがあればお願いいたします。

〇 〇〇

いえ、コメントはありません。納得しました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、よろしいですね。遺伝毒性は特に何も大きな問題ないということで、次は経皮投与、吸入ばく露等の試験のところを確認しますが、【事務局より】の確認事項としては、57ページで3点出てはいますが、血液学的検査の所見が変化、統計学的な有意差があるところの所見について毒性所見としないという事務局案につきましても、特に各先生方は同意していただいておりますので、事務局案どおりに進めたいと思います。

それから、血液性学的検査についても同様に毒性所見としないということにつきまして、事務局案どおり進めたいと思います。

それから、③の肝臓の重量増加のところの変化につきましては適応性変化とするという事務局案に対しても、いずれの先生方も同意していただいておりますので、事務局案どおり進めたいと思います。

ということで、ここまでのところは特に問題ないと思いますので、事務局、その他の試験のところをお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、58ページを御覧ください。

その他の試験が記載されております。

(1)といたしましては、4-HPPDase阻害作用についての試験が実施されておまして、59ページの2行目に記載されておますとおり、本剤は濃度依存的に4-HPPDase阻害活性を示すことが結果として得られております。

また、(2)の試験でございますが、肝細胞を用いたチロシン代謝に対する種差評価試験が実施されております。

こちらに関しまして、〇〇から御修文いただきまして、13行目でございますが、「インキュベート」としているところを「インキュベーション」に修正いただいております。

こちらの結果でございますが、16行目に記載がございまして、本剤による4-HPPDase阻害下に置いて、マウス及びヒトは他の動物種に比べてTAT活性が高いと考えられたとの結果が得られております。

続きまして、21行目に(3)の単回投与後の各動物における血漿中チロシン濃度の試験結果が記載されております。こちらですが、血漿中チロシン濃度が高いほうから申し上げますとラット、イヌ、ウサギ、マウスとの結果が出られております。

また、こちらでございますが、表48にチロシンの血中濃度の表を記載しておりますが、

一部誤記がございましたので訂正をさせていただいております。

続きまして、60ページに（４）の試験がございまして、90日間反復経口投与ラットにおける血漿中チロシン濃度を測定し、表49に結果がまとめられてございます。

続きまして、61ページを御覧ください。

（５）の甲状腺ペルオキシダーゼ阻害試験について記載しております。

こちらですが、6行目から10行目に関しまして、事務局の記載整備と、〇〇、〇〇に御修文いただいております。

また、12行目から15行目でございますが、TPOによるヨウ素化を阻害した等の修正部分でございますが、こちらは〇〇に御修文いただいております。

結果といたしましては、本剤は本試験条件下でTPO活性を阻害しないと考えられたとの結果が得られております。

続きまして、61ページの19行目から脱ヨウ素酵素 I 活性阻害試験の記載がございます。

22行目から25行目の部分でございますが、何点か記載の整備がございまして、22行目のところは用量を範囲で表す修正を事務局でしております。

また、23行目に関しましては〇〇に御修正いただいております、試験の実施方法について詳細を記載していただいております。

また、〇〇に御修文いただいております、英語で“Aurothioglucose”と記載されているところを片仮名に御修文いただいております。

また、28行目から33行目の部分に関しましても、〇〇に修文をいただいております。

続きまして、62ページを御覧ください。

3行目に（７）の輸送タンパク質トランスサイレチン結合の試験が記載されております。

こちらも同様に〇〇からコメントを頂戴しております、8行目等でございますが、試験実施条件等について詳細を修文いただいております。

14行目から18行目も〇〇に記載整備いただいております。

62ページの23行目から（８）の甲状腺受容体β転写活性化試験の記載がございます。こちらでございますが、濃度範囲を個別の数値ではなく範囲で記載する修文をさせていただいております。

結果につきましては63ページの冒頭より記載しております、本剤は本試験条件下でTRβに対するアゴニスト及びアンタゴニスト活性はないと考えられたとの結論が得られております。

同じく63ページの5行目に（９）のヨウ化物共輸送体阻害試験の結果を記載しております。こちらに関しましても、〇〇に修文をいただいております、試験の概要の説明で不明瞭な点や不正確な点について改訂していただいております。

この試験の結果は18行目に記載しておりますが、本剤は本試験条件下でNIS阻害作用はないと考えられたとの結果が得られております。

続きまして、63ページの22行目ですが、（10）のエストロゲン受容体転写活性化試験が

記載されております。33行目に得られた結果を記載しておりまして、本剤は本試験条件下でエストロゲン受容体に対するアゴニスト及びアンタゴニスト活性はないと考えられたとの結果が得られています。

続きまして、64ページでございますが、(11)のアンドロゲン受容体転写活性化試験を記載しています。こちらに関しまして、得られた結果は13行目に記載してございまして、アンドロゲン受容体に対するアゴニスト及びアンタゴニスト活性はないと考えられたとの結果が得られました。

続きまして、(12)の試験でございますが、ステロイドホルモン産生に及ぼす影響試験でございまして、こちらの結果につきましてもステロイドホルモン産生に影響しないと考えられる結果が得られております。

続きまして、64ページの(13)の試験でございますが、アロマターゼ活性阻害試験でございまして、35行目でございますが、冒頭よりアンドロステンジオンの後に括弧して略語であるASDNを記載しておりますが、〇〇からコメントを頂戴しておりまして、アンドロステンジオンはここにしか記載されていないため、略語はなくてもよいのではないのでしょうかとコメントをいただいておりますので、こちらは削除させていただきました。

この試験では、本試験条件下でアロマターゼ活性阻害物質ではないと考えられたとの結果が得られております。

65ページに4-HPPDase阻害による毒性発現機序及びヒト外挿性の考察を記載いたしました。

こちらでございますが、〇〇より御修文いただいた箇所がございまして、内容に関わる箇所といたしましては20行目を御覧ください。こちらは6.5倍を5.8倍、19.1倍を21.2倍、42.1倍を42.0倍にする修正をいただいております。こちらはマウス、ラット、ウサギ及びイヌの血漿中チロシン濃度についての言及でございまして、元のデータといたしましてはその他の試験の13.(3)の試験より引いているものでございますが、こちらのデータの一部に誤記載がございましたので、そちらを修正させていただきました。誤記載したデータで〇〇よりこちらの修正をいただきましたが、誤記載が発覚いたしましたので、元の数値のほうが正しいことを確認いたしまして、大変申し訳ございませんが、こちらは元の数値を採用させていただければと存じます。

こちらに関しまして、9行目から23行目まではイプトリアゾピリドの4-HPPDase阻害のメカニズム等について記載されております。

また、24行目から26行目に全身でチロシン濃度が上昇する旨の記載をいたしました。

続きまして、28行目あたりからラット90日間亜急性毒性試験の記載をしておりまして、低用量から眼に所見が認められ、無毒性量は1.39 mg/kg体重/日であって、「同試験の血漿中チロシン濃度を測定したところ」と続いておりまして、無毒性量と記載しておりますが、こちらは最小毒性量ですので、後ほど修正させていただければと思いますが、こちらでのチロシン濃度は1,370 $\mu\text{mol/L}$ であった等の記載をしております。

続きまして66ページですが、冒頭より発生毒性試験の結果について記載しております。

こちらに関しまして、〇〇より追記をいただいております、4行目からのところですが、ラット及びウサギの発生毒性試験で認められた胎児骨格への影響は他の4-HPPDase阻害剤でも報告されており、高チロシン血漿と骨格発生影響との間に相関性が示唆されているとの御修文をいただいております。

その下の【事務局より】のところですが、先ほど御説明いたしました65ページの修正箇所に関しまして事務局で確認いたしまして、正しい数値としてラットでは19.1倍、マウスでは6.5倍であることを記載させていただいております。先ほど口頭で御説明した部分ですが、こちらに内容を記載いたしました。

その他の試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、その他の試験から確認したいと思います。

58ページからその他の試験が全部で13試験記載されていますが、〇〇から書きぶりについての修正をいただいておりますが、この修正案を踏まえた上で事務局も修文する形になっていますけれども、これにつきまして、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

その他の試験は（１）から（４）は4-HPPDaseについてのことで問題ないと思いますけれども、（５）から（９）までは甲状腺への影響があったということから甲状腺ホルモ系に係る試験をしていて、（５）がヨウ素化への考察、（６）が脱ヨウ素化、それから、輸送タンパクのTTRについての結合、さらに受容体への結合、最後はヨウ素の取り込みの輸送単位について確認して、いずれもネガティブな結果ですので、書きぶりを少しコンパクトにしたかどうかということも含めて修文させていただきました。事務局のほうはリスク管理機関側から出ていますサマリーに基づいて書いていただいていたのですが、このサマリーが非常に出来が悪くて、ほとんど試験が何をしているかよく分からないような感じもあるので、その辺をシンプルに読んで、何をしているかが分かるような形にして少し修文させていただいたということです。

（10）以降は性ステロイド、ホルモンに関わるエストロゲン受容体、アンドロゲン受容体の転写活性、そして、産生、アロマターゼということで、これもいずれもネガティブなので、ここもあまり問題ないかと思います。

1点だけ修文を少ししたところは、（７）のトランスサイレチンの結合試験で、トラディショナルには多分TTRに対して放射ラベルしたT3を使って結合試験をするというのが普通だったと思うので、これは結合した甲状腺ホルモンをさらにレポータージーンアッセイで転写活性で測定するというまどろっこしいやり方をしています。多分RIを使いたくないとかそういうことだと思うのですけれども、そこが特にこの試験はわけが分からない文章

になっていたもので、整理いたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。非常に助かりました。

では、特にこの修文案でいきたいと思います。○○からもコメントをいただいていますけれども、お願いいたします。

○ ○○

○○です。

私のほうは軽微な修正なので、特にコメントはありません。

○ ○○

ありがとうございます。

では、続きまして、**65**ページの毒性発現機序及びヒト外挿性の考察に関してのところ、私のほうから、発生毒性試験に関しては、単に無毒性量の記載というだけではなくて、少し剤の特徴的な部分もこういう形で記載されているところがあったので、この辺も反映させた形で追記をさせていただきました。

この追記に関しまして、○○、何かコメントはありますか。

○ ○○

○○です。

追記内容について特にコメント等はございません。ありがとうございます。

以上です。

○ ○○

ほかの先生方も、この**65**ページ、**66**ページの考察の部分の記載のところ、何か追記が必要というのがありましたら。よろしいですか。

では、**66**ページまでは確認したということで、事務局、引き続きお願いいたします。

○ ○○

67ページに代謝物の試験の結果を記載しております。

1.急性毒性試験に関しまして、表**50**にまとめられているとおりの結果が得られております。

また、代謝物につきまして、遺伝毒性試験は**F**及び**I**について実施されておまして、いずれも陰性の結果が得られております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

67ページの代謝物のところは特に問題ないと思いますので、このとおり進めたいと思います。

続きをお願いします。

○ ○○

では、68ページの食品健康影響評価の御審議をお願いいたします。

まず、冒頭より【事務局より】ということでお伺いをしておりまして、評価に用いた試験成績について、本剤に係る以下の毒性試験は実施されておらず、試験成績の概要及び考察においてそれぞれ実施しないことの考察がされております。試験を実施していないことの妥当性について御検討くださいということで、7試験につきましてその理由を記載しております。

こちらに関しましていただいた御意見ですが、○○より、遺伝子突然変異又はDNA損傷試験について、DNA損傷試験を実施していないことに問題はありません。ただ、その理由「復帰突然変異及び遺伝子突然変異の試験結果が陰性であったため」は理解に苦しみます。なぜその理由の中に染色体損傷試験での陰性が含まれていないのでしょうかと御質問いただいております、ガイドラインや申請に際しての基準があるのかどうか御質問いただいております。

その下の【事務局より】で御回答しておりまして、農林水産省の「農薬の登録申請において提出すべき資料について」で条件つき要求とされていることについての規定がございまして、概要及び考察で記載されている文言と同様でございましたので、その旨を記載しております。

また、○○からは、いずれも受入れ可能と判断しますとコメントを頂戴しております。

続きまして、本文の内容ですが、69ページ2行目から植物代謝試験の結果を記載しております。未変化のイプトリアゾピリドが認められたほか、10%TRRを超える代謝物としてIが認められた旨を記載しております。

5行目から9行目に作物残留試験の結果を記載いたしました。イプトリアゾピリドの最大残留値は、稲わらで認められた1.60 mg/kg、可食部では玄米で認められた0.03 mg/kgである等の記載をしております。

1点御指摘をいただいております、7行目の後ろの部分ですが、代謝物Iの最大残留値は非可食部である粳米で認められたと記載いたしましたが、可食部を含むので、この説明は削除のほうがよいとの御指摘を頂戴いたしまして、削除いたしました。

続きまして、11行目から13行目に家畜代謝試験の結果を記載しております。未変化のイプトリアゾピリドが認められたほか、10%TRRを超える代謝物としてIが認められた旨の記載をいたしました。

14行目から18行目に関しましては、ウシとニワトリの畜産物残留試験の結果をまとめて記載をしております。

こちらでございまして、18行目に代謝物Iの測定値を記載しておりますが、1桁ずれがございまして、その旨、○○より御指摘いただいております。

20行目から70ページにかけまして動物体内動態試験の結果を取りまとめております。

こちらでございまして、経口投与後の時間につきまして○○から御修正をいただいております。

りまして、その次の高用量投与群のパーセンテージについても御修正をいただきました。

23行目からの胆汁中排泄率の記載につきましては、事務局で追記をさせていただいております。

また、70ページでございますが、3行目の認められた代謝物について、そのほかに代謝物D、E、FにHの追記を〇〇からいただいております。

5行目から各種毒性試験の結果について記載されておまして、イブトリアゾピリド投与による影響は主に体重、眼、甲状腺、腎臓及び胆のうに認められた旨を記載いたしました。また、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった旨を記載いたしました。

70ページ10行目から12行目に関しまして、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果を記載いたしました。雌雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとの記載をしております。

続きまして、14行目から16行目に関しまして、ばく露評価対象物質について記載しております。「植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてIが認められた。代謝物Iはラットでも認められた。以上のことから、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をイブトリアゾピリド親化合物のみと設定した。」と記載しております。

こちらにつきましては、【事務局より】のボックス内に概要及び考察での記載を入れております。ばく露評価対象物質については、農産物及び畜産物のばく露評価対象物質をイブトリアゾピリド親化合物のみとした案に関しまして、概要及び考察では、GAPに従った結果、収穫時の水稻におけるイブトリアゾピリドの残留値等について説明しておまして、代謝物Iの残留濃度が低いことから、ばく露評価対象物質をイブトリアゾピリドのみとしたことについて記載しております。

こちらに関しましていただいた御意見ですが、〇〇からは、この理由がばく露評価対象物質からIを外す理由とするのであれば、別紙3にGAPに適合・不適合を記載したほうがよいと思います。代謝物Iはラットでも認められていることがIをばく露評価対象物質としない理由であるならば、特に説明は不要に思いますといただいております。

また、〇〇からは、事務局案に同意します。なお、考察については、総じて実際の場面では問題ないということになると思いますが、その内容について違和感を感じませんとコメントいただいております。

続きまして、71ページですが、3行目からADIについて記載しております。各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち、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最小毒性量0.193 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.0019 mg/kg体重/日をADIと設定した旨を記載しております。

こちらにつきましてはお伺いしている事項でございますが、下のボックスで、ADIについては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験の最小毒性量を設定根拠とする案とし

たこと、一方、概要及び考察の毒性の総合考察では、ラットの4-HPPDase阻害剤に対する感受性が高いことから、マウスを用いた78週間発がん性試験の無毒性量23.8 mg/kg体重/日を設定根拠とすることを以下のとおり提案していますと、概要及び考察の340ページにその内容が記載されておりまして、こちらを抜き書きしております。結論はこちらの抜き書きした部分の最後の行に述べ得られていますが、マウスを用いた発がん性試験で得られた無毒性量23.8 mg/kg体重/日を設定根拠として、安全係数1,000で除した0.0238 mg/kg体重/日をADIと設定することを提案されております。

また、【事務局より】のお伺いに戻りますが、EPAのScience memorandum、机上配布資料4で御準備しているものでございますが、こちらでは4-HPPDase阻害剤についてのエンドポイント設定については以下のとおり言及しており、下のボックス内にその内容を抜き書きしております。結論といたしましては72ページに書いてございますが、最後の“Therefore,” から始まる一文で、ヒト健康の評価に関しましてはマウスとイヌのデータからということで記載されておりました。こちらも併せて御確認をお願いいたします。

こちらに関しましていただいた御意見でございますが、72ページに記載いたしました。

まず、〇〇からは、他の4-HPPDase阻害剤のADI設定について、ラットの角膜病変を用いていませんでしたでしょうか。また、安全係数はどのように設定しましたでしょうかということで御質問をいただいております。

こちらに関しましては、机上配布資料5を御確認いただければと思います。

ラットを用いた試験をADIの設定根拠とし、NOAELで角膜病変が単独で認められた事例といたしましては、机上配布資料5の一番最後にありますイソキサフルトールの角膜炎がございました。

また、こちらの①についていただいた御意見ですが、〇〇からは、EPAのScience memorandumでは、ラットはチロシン代謝能力が低いので、ヒトへの健康リスク評価のエンドポイントはマウスよりもイヌからと書かれています。それに従えば、マウスの最小毒性量からADIを算出することになるかと思いますが、しかし、食品安全委員会として過去の4-HPPDase阻害剤のADI設定にはラットのデータを用いているとのことなので、それに従うならば、事務局の御提案どおりのものになるかと思いますがいただいております。

〇〇はEPAのmemorandumについて言及されておりまして、ラットとウサギの毒性データはマウスに比べてヒトへの外挿性が低いことが示されていますといただいております。ですが、それを受け入れて本剤に適用するには、本調査会においてもHPPD inhibitor herbicides全般について議論が必要かと思います。ですので、現時点では事務局案どおりラットの最小毒性量を根拠とすることに賛同します。本剤の場合は、マウスでもNOAELが得られておりませんし、机上配布資料5の剤について、これまで種差等について議論がありましたでしょうかと御質問をいただいております。

こちらの御質問につきまして回答をする資料が机上配布資料7となっております。こちらは資料の説明が抜けておりましたが、4-HPPDase阻害剤の中のメソトリオンのその他の

試験から抜き書きをしたものでございます。50とページが打たれているところから14.のその他の試験が始まっております。

メソトリオンでも何点か4-HPPDase阻害作用についてのその他の試験が提出されておまして、総合考察は57ページ、資料の最後のページに記載されております。参考にできると考えられる記載ですが、「ヒトにおいてもTAT欠損などチロシン代謝酵素が欠損し、血中のチロシン濃度が極めて高い状態が持続すると、角膜等にラットで誘発された病変と類似した病変が観察されることが報告されている。したがって、食品安全委員会は、ラットが本剤に対して高い感受性であることは理解できるものの、マウスのみでヒト健康評価を行うことは適切でないという考えに立ち、試験を実施したそれぞれの動物種の試験結果を基に評価を行うこととした」と記載されていまして、御紹介させていただきました。

評価書にお戻りいただければと思います。

72ページの②のお伺いでございます。枠の上部に記載しておりますが、ラットを用いた2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験の最小毒性量をADIの設定根拠とする場合、最小毒性量を用いたことによる追加の安全係数の設定について御検討をお願いしております。

こちらに関しましていただいた御意見でございますが、〇〇からは、追加の安全係数については、そもそもラットはヒトや他の動物を比べて感受性が高いと言われているものですので、事務局御提案のとおり要らないと思いますといただいております。

続きまして、〇〇からの御意見でございますが、甲状腺相対重量を指標とすると、最小用量の5 ppm群でもかなり増加しており、5 ppmは無毒性量に近く追加の安全係数を不要とも言えない感じです。そうすると、「ラットはHPPD inhibitorsに高感受性なので」の点を援用したくなりますとコメントをいただいております。

続きまして、72ページの下の部分でございますが、ARfDについて記載をしております。ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日はARfDのエンドポイントで一番小さい値となっております。認められた所見は母動物に毒性影響が認められない用量における骨格変異の増加であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDは、これを根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重と設定した旨を記載しております。

また、その下に関しまして、一般の集団についてです。認められた影響でございますが、無毒性量及び最小毒性量のうちの最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験①の無毒性量755 mg/kg体重/日でございまして、こちらはカットオフ値以上であることから、設定の必要なしとした旨を記載しております。

こちらの一文につきまして、何点か誤記の御指摘をいただいております。修正しております。

その後ろのページにつきましては、幾つか誤記の訂正や記載整備をさせていただいておりますが、内容に関わるような大きな修正はございません。

以上でございます。

○ ○○

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。

68ページのところで毒性試験が実施されていないものが7試験ありまして、それぞれ実施しなかったことの妥当性についてのコメントがされております。いずれも実施しなかったことに対する妥当性については特に問題がないと考えているということです。○○から少しコメントが出ていますけれども、これに対しては多分農水省の文言から引っ張ってきたということだろうということで、このような文言になっているということだと思えます。いずれにつきましても、特に先生方からもコメント等はないので、これにつきましては受け入れるということにしたいと思います。

続きまして、まずはばく露評価対象物質の代謝物Iのところで、対象としない理由というところで行われていますけれども、ここにつきましては「ラットで認められた。以上のことから」というような書き方になっているのですが、このところで、○○、何かコメントはありますでしょうか。

○ ○○

○○です。

ばく露評価対象化合物から外す理由としては、ラットでも認められたというところで行いと思います。ただし、注意すべき点としては、可食部の玄米において、植物代謝試験でも残留試験でも親化合物よりもIのほうが多いという点がちょっと気になる点ではあります。ただし、この【事務局より】の考察の中にあるように、適正使用に従った場合は定量限界値未満であるという点であって、相当量を蓄積しているものではないという判断はできるのかなと。そうであれば、やはりばく露評価対象化合物からIを外すという理由になるだろうと。

1点提案ですけれども、GAPに従ったか従っていないかという情報は本評価書にはどこにもないので、以前、ほかの剤でもあったように、作物残留試験の別紙3ですか。たしか農薬の申請された方法と違う場合はアスタリスクを付して、これを分かるようにしていたと思うのです。なので、この剤に関しては、45日前までの使用が適正使用と異なる場合には米印を付したとか、そうやっておけば、間違いなくこの評価書を見てIを外したさらなる理由としては分かりやすくなるのかなというのが私からの提案とコメントになります。

以上です。

○ ○○

了解です。

今のところも含めて、○○、よろしいですか。

○ ○○

○○です。

私もまさに○○が言われていたように、考え方としてはほぼ同じで、概要と考察という

点に関して、それも含めて、代謝物Iの急性毒性も2,000 mg/kg体重より上で遺伝毒性もなさそうというところからして、ばく露評価対象物質から外してもいいのかなと思います。

〇〇から御提案がありました別紙のほうへの記載ぶりについては、どこかで何年か前から書かなくなったというかつけなくなったという感じで統一してきたような気はするのですが、そこは事務局にお伺いしたい点です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局、今の確認事項につきまして、もし何かあれば。。

〇 〇〇

作物残留試験の表につきましては、この後のばく露量の計算については消費者庁のほうで実施することになったことを機に、一つ一つの作物残留試験成績の適用の範囲内かどうかというところは書かないということで整理させていただいたところではございますが、今回ばく露評価対象物質の設定に当たって必要な情報ということであれば、表にこだわらずとも、例えばばく露評価対象物質の設定に関する70ページの14行目からの記載として、今申請されている使用の範囲内であれば定量限界未満なのとか、何らか分かるように記載することでいかがかなと思って伺っていたのですけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

ただいまの事務局の提案ですけれども、コメントがあれば。

〇 〇〇

〇〇です。

そのように書いて、どこが範囲内で、どこが範囲外というのが分かりますか。

〇 〇〇

承知しました。

そうしましたら、評価に必要ということであれば、ケース・バイ・ケースで分かるように記載するという事でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

はい。分かればいいと思います。いずれにせよ、大きな問題ではないのかなと思います。Iがラットから認められているという点で、それで問題ないのかなと。あとは、それほど相当量ではないというところだと思いますので、事務局の提案でよろしいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、続いて次にいきますと、問題は71ページと72ページの事務局からの確認事項のところですが、①につきまして、ラットのデータに基づいてADIを設定するということにおきまして、ほかの剤、机上配布資料7のメソトリオンの評価書では、ヒトのデー

タに続いたところで書いてあるのですが、食品安全委員会では、ラットが本剤に対して感受性が高いことは理解できるものの、マウスのみでヒト健康影響評価を行うことは適切でないという考えに立ち、試験を実施したそれぞれの動物種の試験結果を基に評価を行うこととしたというような一文が入っているのですが、私としてはこの一文をどこかに入れたいと考えています。そういう意味では、ラットのデータに基づいてADIを設定するという方向にしたいと考えていますが、それにつきまして先生方から何か御異論、コメントがありましたらお願いします。

それでは、特にないようですので、今のような考えに基づいて、ラットのデータを基に設定するという形にしたいと思います。

それで、今のような一文をどこに入れるかというところで、先ほどの考察のところの最後に入れるか、それとも食品健康影響評価の項に入れるのか、どちらが適切か私としてもまだよく分からないのですが、事務局、何か提案はありますでしょうか。机上配布資料7の食品安全委員会ではラットのそれぞれの試験結果に基づいて評価を行うこととしたという考え方、明確な考えを入れてはどうかというところです。それに対して、どこがいいというのがありますか。

食品健康影響評価のところに入れるというのも唐突感があるのかなと思うと、先ほどの考察の最後の辺りでうまく文章を入れていただくという形でいかがかなと思うのですが、先生方から何かいいアイデアがあればお願いしたいと思いますが、〇〇、どうですか。

〇 〇〇

〇〇です。

入れるのだったら多分66ページでしょうね。

〇 〇〇

そこにとは思っていますけれども。

〇 〇〇

それが一番いいと思います。

〇 〇〇

ほかの先生方、どうでしょうか。よろしいですか。

では、そこに取りあえず案を作って入れるということにしたいと思います。

そのほか、もう一点としては、②の最小毒性量を用いたことによる追加係数の安全係数の設定というところなのですが、〇〇からは感受性の高いラットのデータに基づいているので追加係数は必要ないという考えとのことで、私もこの提案については同意したいと思いますけれども、ほかの先生方、何か追加係数が必要とかという先生がおられましたら、お願いします。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私がコメントしたところの前半部分については、今日の一番最初の議論で甲状腺重量、相対重量は値が意味がないということになりましたので、その部分はなくなったので、あと、残ったのは角膜への影響、これが5 ppmでも出ているので、それをどう考えるかというところで、先ほどの〇〇からの御説明だと、それほど大きな影響ではない。そこは有意差もないところで取っているというところなので、その辺を含めて考えれば、追加の安全係数は不要なのかなと思うのですけれども、角膜への影響というのをどういうふうに考えるか、少し御意見を伺えればと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今のところですけれども、どうでしょうか。

〇〇。

○ ○○

高チロシン血症ではヒトでも角膜に影響が出る可能性があるということはよく知られていますし、ヒトは角膜というよりむしろ皮膚なのですよね。高チロシン血症は皮膚が物すごくかゆくなる。皮膚にチロシンが沈着してというのが非常に有名です。角膜も同じように出ることがよく知られています。こんなものでコメントはいいですか。昔、高チロシン血症の治療薬を開発していたことがあって、この辺は色々調べたのです。そういう情報は一応知っています。何の参考にもならないかもしれませんが、すみません。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、例数も非常にあれだということで、5 ppmの所見自体の程度、それから、ラットの感受性というのを考えた場合には、追加係数は要らないだろうということに進めたいと思います。それでよろしいですね。特に異論はないと思いますので、そういう形で進めたいと思います。ですので、事務局の提案どおりでいいかと思います。

○ ○○

〇〇、結論が出たところで申し訳ないのですが、ラットで高感受性なので追加の安全係数が要らないと考えたというところは、文章としてどこに書けばいいですか。

○ ○○

いつも何か入れていましたか。

○ ○○

基本的にLOAEL所見でHealth-Based Guidance Valuesを設定いただく場合には、追加の安全係数について御検討いただくというふうに指針でもなっていますので、LOAEL所見であるのに安全係数は要らないというのは一つの御判断ですので、どこかに残していただくのがよろしいかと思った次第です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今言ったのは71ページの3行目以下のADIのところの文言になるのかなと思うのですが、事務局、よろしいですか。多分、文言としてはある程度の言い回しというのはあるのだと思うのですけれども。

○ ○○

安全係数を追加しないことにつきまして、文章の案などを大まかにいただきましたら作文いたします。

○ ○○

分かりました。

今日はもう時間が過ぎていきますので、どこまで引っ張るかというところもあるのですが、これは次回。

○ ○○

先生方の御意見で、追加の安全係数は要らなくて、あとは作文だけという状況ということでしたら、記載案について事務局のほうでまずは素案を作成して、メールベースで御確認いただくということもできますし、次の調査会で御議論いただくことも可能かと思いますので、御判断いただければと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今、事務局からの提案がありましたが、私としては最初の提案で、素案を作っていてメールで確認するということにしたいと思います。よろしいですね。

○ ○○

○○ですけれども、時間が押していてすみません。一言よろしいでしょうか。

先ほど私がコメントしたところなのですけれども、ですから、今回、メカニズム試験の結果、ラットが本剤に対して感受性があるけれども、マウスのみで判断できないのでラットも含めて判断するところと言っておきながら、最後にまたラットの感受性が高いから安全係数は要らないというのも論理的に矛盾するのかなと。それでもいいのでしょうか。それでよければいいのですけれども、そこが気になって、先ほど言ったように角膜の所見があまり重篤ではないのでとかそういうふうな、むしろラットの毒性影響に準拠して何か判断したというほうが論理としてはいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

分かりました。

今のは、案を作っていてメールで回して、そのコメントで出してください。それで、内容によって次回のところで議論するという形にしたいと思います。よろしいですか。

○ ○○

作文に当たって1点だけすみません。時間が押していて申し訳ないのですけれども、角膜の先ほどのラットの併合試験の所見の重篤性についてということで、今、○○から御意

見をいただいたのですけれども、重篤性についてはどのように判断したらよろしいかだけエキスパートの御見解をいただけないでしょうか。机上配布資料9に発生例数は記載がございまして、5 ppmですといずれも両側ではなくて片方の眼だけに出ているといった情報もありまして、そこも踏まえてどのように考えたらよろしいか、今いただける御意見であればいただければと思います。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

片方の眼に出るというのはよくあることだと思います。かゆいからかいているのですよね。かいて角膜のびらんになるのですけれども、それはよくあることだと思うのですけれども、例数は何例になっていますか。表が見えないのですけれども。

○ ○○

多分これは配られていないと、紙でないと分かりにくいと思いますので、今のことも含めて次回に持ち越したいと思います。

○ ○○

申し訳ないです。

○ ○○

ですから、これも含めて多分紙で見ていただいたほうが分かりやすいのかなと思いますので、その辺を含めて、案を作ったときにコメントで修正文を入れてもらってもいいのかなと思っていますので、もし書き足りないとか、間違った記載だというのがあれば、そこできっちりと時間をかけて修正案を作っていた方がいいのかなと思いますので、担当の先生にお願いしたいと思います。

時間を過ぎていきますので、残りは次でよろしいですか。事務局、ここまででよろしいですか。まずはメールの内容のコメント次第にしたいと思います。

○ ○○

御審議ありがとうございます。

では、まずメールベースで素案を作成して御検討いただくということで、必要に応じて調査会で御審議いただくということで進めさせていただければと思います。

評価書については、本日御指摘いただいた箇所を踏まえ、修正等をさせていただきます。

以上でございます。

また、ばく露量算出結果の報告について御説明をさせていただければと存じます。

参考資料を御覧ください。

グルホシネート及びメピコートクロリドにつきましては、農薬第二専門調査会で御審議いただいた品目ございまして、今般、消費者庁からばく露量算出結果の報告がございましたので、御説明させていただきます。

参考資料の上の表では各集団におけます推定摂取量のADIに対する比率、下の表では推

定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。

上の表、1の剤、グルホシネートにつきまして、対ADI比は幼小児の33.5%となっていること、2の剤のメピコートクロリドにつきまして、対ADI比は幼小児の1.8%となっていることの報告が来ております。

また、下の表、1の剤につきましては、対ARfD比は90%以下、2の剤につきまして対ARfD比は30%以下となっているとの報告が来ております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ただいま事務局からの説明がありましたが、何か御意見、御質問はございますでしょうか。よろしいですか。

では、ないようですので、その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

次回は3月30日月曜日の午後の開催を予定しております。

○ ○○

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ないようでしたら、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