

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第48回会合議事録

1. 日時 令和8年3月30日（月） 14:29～16:48

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（イプトリアゾピリド）の食品健康影響評価について
- （2）農薬（アシノナピル）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、義澤座長代理、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

（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）

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、牧野専門職、井手参与、森川参与

5. 配布資料

- | | |
|--------|------------------------|
| 資料1 | イプトリアゾピリド農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料2 | アシノナピル農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 | イプトリアゾピリド参考資料（非公表） |
| 机上配布資料 | アシノナピル参考資料（非公開） |

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻より少し早いようですが、皆様おそろいになりましたので、始めさせていただきます。ただいまから第48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ございます。

○○につきましては、15時半頃からの御参加と御連絡をいただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

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（イブトリアゾピリド）の食品健康影響評価についてと農薬（アシノナピル）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料の確認をお願いします。

○ ○○

ただいま○○から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いします。

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としてイブトリアゾピリド農薬評価書（案）。資料2としてアシノナピル農薬評価書（案）。資料3として論点整理ペーパー。机上配布資料としてイブトリアゾピリド参考資料。机上配布資料としてアシノナピル参考資料。机上配布資料は1番から12番まで御用意しております。

以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

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

○ ○○

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○ ○○

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

報告いたします。

本日の議事について、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、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

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設定の要請がされております。

資料1をお手元に御準備いただければと存じます。

表紙に記載いたしました但、ADIの安全係数の追加をしない理由の食品健康影響評価への記載、及びヒト健康評価を行う上での種差の取扱いについて、その他の試験の総合考察への追記等について御審議いただければと存じます。

4ページを御覧ください。

冒頭より審議の経緯を記載しておりまして、本剤に関しましては、本年1月29日に1回目、続いて2月25日に2回目の御審議をいただいております、本日3回目の御審議となります。

本剤については、8ページを御覧ください。

4行目に8.といたしまして開発の経緯を記載しております。本剤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す、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。

では、13ページを御覧ください。

3.に土壌残留試験の記載がございます。今回修正した箇所について御説明いたしますと、14ページに表11がございまして、こちらの漢字の誤記を修正しております。

その下の4.の植物、家畜等における代謝及び残留試験につきましては、○○から追加のコメントはない旨コメントをいただいております。

○○からは別紙3にコメントをいただいておりますので、後ほど御説明をさせていただきます。

続きまして、23ページを御覧ください。

23ページの冒頭から動物体内動態試験がございますが、○○と○○よりコメントはない

旨のコメントを頂戴しております。

そのほか、事務局で修正した部分について御説明をいたします。

23ページの5.の動物体内動態試験のラットの血中濃度推移につきまして、17行目ですが、AUC_{0-t}の「0-」というところの記載が漏れておりましたので、追記をしております。

また、24ページの19行目です。こちらは分布の記載になりますが、「単回経口投与の投与120時間後では多くの臓器及び組織」と記載しておりまして、今まで組織のみ記載しておりましたが、臓器もありますので、臓器という追記を今回させていただいております。

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、今、事務局より説明がありましたところなのですが、特に各先生方からのコメントというのはないようで、唯一、14ページの○○からの別紙3のコメントのところは、後で確認するということでしょうか。

○ ○○

はい、後で御説明いたします。

○ ○○

分かりました。

それまでのところ、特にほかにはないのですが、事務局から少し修正も入っていますけれども、それも含めて何か追加のコメントとか、気がついたこととか、各先生方、よろしいですか。

よろしいですね。ないようですので、次に進めてください。

○ ○○

ありがとうございます。

では、30ページを御覧ください。

こちらは31ページ冒頭より毒性試験が始まっておりますが、○○からいただいたコメントは30ページに記載しておりまして、特にコメントはありませんということでございました。

続きまして、31ページを御覧ください。

15行目に90日間亜急性毒性試験の記載がございまして、こちらの結果は32ページの表31にまとめてございますが、軽微な修正を事務局よりさせていただいております。HDLCの「C」、LDLCの「C」というところの追記をさせていただいております。

続きまして、35ページを御覧ください。

13行目から2年間慢性毒性/発がん性試験（ラット）の試験でございます。こちらでございますが、前回、前々回の審議で、こちらがADIの設定根拠となるという御審議をいただいております。今回御確認いただきたい事項ですが、36ページの14行目のところでございますが、表36、結果をまとめた表に一部誤記がございまして、セクションマーク3のと

ころでございますが、5、25及び50 ppmという誤記がされておりまして、正しくは50 ppmではなく150 ppmでございます。こちらを〇〇から御指摘いただきまして、修正をしております。

また、37ページの表36-2に1年間慢性毒性試験群で認められた毒性所見をまとめておりますが、こちらの1,000 ppm投与群雄に関しまして甲状腺の所見で上皮小体が抜けておりましたので、記載を統一して修正をしております。

試験の内容についてお伺いしている事項は、37ページ9行目下から記載しております。前回の御審議で、本試験の最小毒性量である0.193 mg/kg体重/日をADIの設定根拠とすることと御審議いただきましたが、本剤に感受性が高いラットを用いた試験で見られた毒性所見に関しまして、本剤の4-HPPDase阻害作用によるものと考えられる高チロシン血症に関連することから、最小毒性量の設定根拠とするに当たって安全係数の追加をしないこととされました。

こちらに関しまして、安全係数の追加をしない上で、見られた毒性について細かく御検討いただくために、38ページに表1、表2を御準備いたしました。表1に関しましては、眼の毒性所見の発生状況等の大まかなデータを示しております。また、表2に関しましては、150 ppm投与群までの眼の所見に関しまして個体別に記載をしております。左右とグレード等を記載しております。こちらについて詳細を御検討いただければと思います。

また、机上配布資料3、4を別途御用意しております。机上配布資料3は全群の個体別の眼の所見の発生状況を記載しております。また、机上配布資料4に関しましては、机上配布資料3の元となりました個体の所見の抜粋をしているものでございます。

こちらに関しましていただいた御意見は、39ページを御覧ください。

〇〇からは、今御紹介いたしました机上配布資料4について、5、25 ppm群の角膜の変化は有意差がついていないけれども同一病変であるので、毒性用量として取り上げたものです。片側発現で発現率も低く、重篤性は高くないと思いますといただいております。

また、〇〇からは、このデータからだけでは追加の安全係数が不要とは言えないかと思っております。ですが、その他の試験の結果なども考慮し、高チロシンとの関連、ラットの高感受性ということも踏まえての総合判断で追加の安全係数を設定しないということになるかと思っておりますといただいております。

〇〇からは、雄150 ppm以上、雌1,000 ppmが誘発された眼球病変と考えます。角膜病変は左右に出現すること、有意差の観察される投与量から影響と考えました。追加係数は必要ないと思いますというコメントをいただいております。

〇〇のコメントに関しまして、再度、36ページの表36-1を御確認いただければと思いますが、現在5 ppm以上投与群の眼の所見を最小毒性量として取っているところでございますが、〇〇の御意見ですと、こちらの所見が消えるということになりますので、25 ppm以上の慢性進行性腎症がこの試験で得られた最小毒性量の毒性影響ということになるかと思っております。

こちらに関しまして御用意した資料でございますが、机上配布資料5を御覧ください。

こちらの3ページ目に25 ppm以上投与群の慢性進行性腎症の発生状況が確認できる資料を御用意しておりますので、参考に御確認いただければと存じます。

この試験につきましては以上でございます。こちらまで一度御審議いただいてよろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、毒性のところに戻りますけれども、一番問題なのは、今、事務局から説明がありましたように、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のラットの試験ですけれども、この眼の所見のところ、あとは慢性進行性腎症の所見の影響をどの用量から取るかというところで少し毒性の先生方の意見が分かれておりますので、そのところの確認をしたいと思います。

ページでいけば37ページから38、39ページにかけてのところになると思いますが、まずは○○のほうから御意見をお聞かせください。

○ ○○

○○です。

当初は、最初の意見どおり、雄の5 ppm以上と雌の150 ppm以上が影響かなと考えたのですけれども、事務局に作っていただいた表を見ると、一群52例なのです。発現頻度から考えて、52例中の2例とか5例とか、発生頻度が非常に低い。しかも、片方だけの軽微な変化である。通常、この変化は両眼に出るのが普通だと思いますので、そういうことも考えて、私は有意差の見られた雄の150 ppm以上、それから、雌の1,000 ppmが影響と思いました。

それと、これはチロシン濃度が関連していると思うのですけれども、チロシン濃度のデータがありましたね。49ページですか。これは90日間の試験ですけれども、恐らくチロシン濃度が1,000 μmol/L未満だったらはっきりした影響は出ないかなと。逆に言うと、1,000 μmol/L以上ではっきりした影響が出てくる可能性があるのかなと思っています。

もし私のこの考えがアクセプトされるなら、大きく判断が変わってくると思うので、この辺は議論していただければと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、今の○○のコメントを踏まえた上で、まずは○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

確かに事務局が作っていただいた机上配布資料3は個別に載っておりますので、これを参考にすると、コントロールでも出ない病変ではないということで1例取られていますよね。いずれも片側で、雄の5 ppmになりますと発現頻度が若干上がって雄5例になっています。

でも、発現は片側、片眼というか両側ではないということです。25 ppmになってきますと、さらに雌でも1例出てくるような感じになるのですけれども、やはり発現頻度は5例ということで、5 ppmと25 ppmでどれだけ違ったのでしたかね。

なので、病変としては大した重篤性はないと私は判断しておりまして、でも、前回の審議でやはり影響とみなされる病変と同質のものが起こっているの、これは眼でもあり、用心を取ってこのグレードまで影響ありということにしようかという判断になったと思いますので、私はそれにのっとして考えていきましたので、このコメントに書いてあるように、有意差がついていないけれども同一病変であるということで影響にしたと。前回の判断にのっとして、だけれども、病変としては発現頻度もそんなに多くないし、片側の発現であるということは重篤性はないということで、追加の係数は必要ないと考えた次第です。

なので、もし〇〇のお考えにのっとするのであれば、ここは論議するまでもないというところになってしまうのかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、今の〇〇の意見を聞いても、今の気持ちとしては前回の判断を踏襲するということでしょうか。それとも、それは前回にこだわらなくても、もう一度よく見たらというところの判断としてはいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇と少しディスカッションをしたいなという気持ちであります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、まずその前に〇〇のお考えもお聞かせください。

〇 〇〇

〇〇です。

私も〇〇と基本的に同意見で、そうであれば安全係数はこれ単独では要らないという論理にはならないのではないかと。でも、結局トータルとしては要らないだろうという判断なのですけれども、そもそもここについては〇〇の意見を以前も私は伺いたくて、伺ったと思うのですが、そういう判断ができるのであれば何の問題もなくなって、安全係数云々の話は飛んでしまうのですけれども、申請者側も一応ここは同一の病変がぱらぱらとコントロールよりは少し多めに出ているから取るという判断をして、これまでそういうことになってきたので、そういうふうに考えて今回コメントさせていただきましたが、ここは〇〇の御意見を聞こうと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

この病変はチロシン濃度が関連している病変なのですけれども、90日間のデータしかないのですが、49ページでしょうか。5 ppmと20 ppmのデータしか低濃度はないですけれども、倍もいきませんけれども、5 ppmと20 ppmを比較したときにチロシン濃度が1.69倍ぐらいいっていますよね。雄の場合だったら92.6 $\mu\text{mol/L}$ が5 ppm、20 ppmが156 $\mu\text{mol/L}$ ですよ。チロシン濃度が上がっているということは、これはチロシン濃度が低いからかもしれないけれども、恐らく濃度が上がっているということは、例数が上がる、匹数が上がる可能性があると思うのですよね。そういうことも考えたら、今は5 ppmで雄は5例、25 ppmで雄が5例です。一群52匹中の5例ということを見ると、偶発病変の範囲内と判断すべきかと思いました。当初の意見を変更しました。背景データがどれくらいあるのかも調べていないので分からないのですけれども、2年間の発がん性試験だったら角膜の変化は出てくると個人的には思っています。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

先生が今おっしゃっているのは表49ですよ。0 ppmと5 ppmはチロシン濃度もそんなにという気はしますね。でも、用量相関的に20 ppmは上がってきているというところですよ。用量相関的に5 ppmから20 ppm、多分2年間慢性毒性/発がん性併合試験では25 ppmなので血漿中チロシン濃度はもうちょっと上がるのではないかと思いますのですけれども、濃度が用量相関的に上がっている割には角膜の変化の発現頻度に用量相関性はないというのは確かなところなのですが、ただ、52例中たった5例と言いますけれども人で52人の5人に角膜炎が起こったら、それはたった5人ではないような気がして。

〇 〇〇

ヒトはヒトです。これはラットの発がん性試験ですから、一緒にはできません。

〇 〇〇

ラットは特別ですしね。ちょっと心が揺らぎますね。

〇 〇〇

今の議論を受けて、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

チロシン濃度のことは取りあえず見ないで、例えば表1とか表2とかを見て、ここでどう判断するかということなのではないかと僕は考えて、それで一応病変と捉えても、チロシン濃度云々を考えればいいよねと。最後は総合判断になるのかと考えて、そこをどうお考えか伺いたいです。つまり、チロシン濃度のことがもしデータとしてなくて、単に慢性、発がん性ですかね。発がん性試験でのデータだけ、5 ppmと25 ppmは取らないのかどうかということについて教えていただけませんか。〇〇。

○ ○○

軽微な角膜の炎症の変則でというのはあり得る変化だと。私は偶発病変であると思っています。だから、そういうことも考えて、例えば**25 ppm**の雄で5例炎症が出ていますけれども、非常に軽微な変化だと思いますので、これは偶発の範囲と判断できる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。

今の議論でいくと、○○は有意差のついているところでの線引きと。当然、自然発生的に出る。よりそれが増強されて、プラスされてしまう可能性も当然あるけれども、線を引くなら有意差があるところでの線引きというのが一つの考え方という理解でよろしいですか。

○ ○○

やはりチロシン濃度のデータを見てみると、そう考えたほうがいいのかと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、もし可能であれば、○○、何か御意見はありますか。

○ ○○

ありがとうございます。

お伺いしたいのですが、**38**ページの表1のところ、これは片側ですよ。○○、この点についての追加コメントは何かありますでしょうか。この辺もまた考慮に入れたほうがいいのかどうかというところ。

○ ○○

考慮に入れたほうがいいのかと思います。

○ ○○

そうですね。明らかに**150 ppm**からというのが明確なのですが、チロシン濃度というのでも考えまして、先ほどの結果からしても、この濃度が影響しているというのはあると思いますけれども、片側というのが自分としても、ここの部分はやはり**150 ppm**で線を引けるのかなとは思っていたのですが、個人的にはそんな考えです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これまでの意見を受けて、○○、どうでしょうか。

○ ○○

私の考えとしては、これは普通の**90**日間とか**4**週間試験とかではなく、**2**年間のがん原性試験であるということで、がん原性試験は一般的には統計をかけて有意差で云々という

ものを言う試験ですので、それが言えるぐらいの匹数もあるということを考え合わせれば、〇〇の言うこともごもっともかとは思いますが。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇はどうでしょうか。

○ 〇〇

私も判断が自分では全然分からない、できないのですけれども、今の話を伺って、また、**5 ppm**と**25 ppm**のところで全くドーズレスポンスがないという辺りも考えて、さらに片眼でばらばらに出ているということも考えれば、今の〇〇がおっしゃった考え方で理解できました。基本的に何も分かっていない人間として伺って、そうだというふうに伺いました。ありがとうございます。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

今の議論を総合しますと、グレードだとか左右の発現状況を踏まえた上で、発現頻度で有意差の出ているところで線引きをするのがいいのではないかとこのところで落ち着いてきたと理解していますけれども、その方向で行きたいと思います。それに対して何かコメント、異論がある先生方はおられますか。よろしいですね。

そうすると、角膜の炎症と血管新生のところは、雄では**150 ppm**以上、雌では**1,000 ppm**以上のところでの毒性所見としたいと思います。

ということで、残りは先ほど申しました慢性進行性腎症の所見ですけれども、これももう一度確認したいと思います。机上配布資料5の3ページ目のところで、雄が**5 ppm**が**52**例中**41**例、コントロールが**52**例中**35**例、**25 ppm**が**44**例、**150**も**44**例、**1,000 ppm**が**49**例と。雌のほうは下から**6**例、**8**例、**8**例、**13**例、**15**例ということで、**15**例の**1,000 ppm**のところに有意差がついているということです。これでいくと、雄の**25 ppm**以上、有意差がついているところで線引きされているということですので、これについての再確認ということで、これについてのコメントを順番に各先生方から聞きたいと思います。〇〇からどうぞ。

○ 〇〇

慢性進行性腎症は、例数的にはそんなに気になるような例数ではないのですけれども、有意差がはっきりついていますので、有意差がついているところから影響と判断すべきだろうと思いました。

確認していないのですが、これはグレードがどうなのか気になる場所なのですが、すみません。確認できていません。

○ 〇〇

事務局、グレードは何か分かりますか。

今、グレードは事務局に調べていただいていますけれども、そういう考え方ですが、○
○、どうでしょうか。

○ ○○

○○と全く同じで、実際に例数を見ると大したことはないと思って、ましてや慢性腎症なんてラットには普通にたくさんごろごろ出る病変なので、本当に有意差がついたのかと思うぐらいな例数の差なのですけれども、しょうがないですね。有意差がついていますので、どこで切るという判断をするのであれば、有意差のついたところとするしかないかと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もどうでしょうか。

○ ○○

異論ありません。

以上です。

○ ○○

今、事務局のほうでグレードに関して調べていただいていますので、ちょっと待ってください。

それでは、今、事務局に確認していただいていますので、先に進めていきたいとします。このところはまた後で再確認ということで、事務局、その先を進めていただけますか。お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、先に進めさせていただきます。

次の記載でございますが、42ページを御覧ください。

5行目から2世代繁殖試験の記載をいたしました。前回の御審議で150 ppm投与群のP雄及びF₁親動物雄につきまして、肝臓の比重量増加に関しましては適応性変化であるという御審議結果となりましたので、その旨を42ページの15行目から19行目まで記載しております。こちらについて御確認をお願いいたします。

続きまして43ページと44ページ、それぞれに発生毒性試験のラットの試験とウサギの試験がございます。こちらに関しまして同じ追記をいたしましたので、御確認をお願いいたします。43ページに関しましては13行目、44ページに関しましては13行目のところがございますが、両方に催奇形性は認められなかったという追記をしております。本試験の催奇形性の有無については、食品健康影響評価では催奇形性は認められなかったという記載をしていましたが、こちらに記載をしておりますので、追記をいたしました。○○と○○に御確認いただき、確認しました。追記に同意いたしますとコメントを頂戴してお

ります。

続けて御説明させていただきます。45ページを御覧ください。

4行目から11. 遺伝毒性試験が記載されております。こちらは〇〇と〇〇に御確認いただきまして、コメントがない旨、コメントを頂戴しております。

続きまして、47ページを御覧ください。

26行目から13. その他の試験の記載が始まっております。

こちらに関しまして御指摘いただいた事項は、50ページを御覧ください。

32行目に（8）甲状腺受容体8転写活性化試験の記載がございます。こちらに関しましてコメントをいただきました。51ページの8行目下でございますが、〇〇から修文いただきまして、修文いただいた箇所は5行目でございますが、「アンタゴニスト活性（結合能）」とあるところの「結合能」を削除いただいております。コメントは、受容体を介した転写活性化試験としてのアゴニスト／アンタゴニスト活性を見ており、必ずしも受容体結合能を意味しませんので削除をお願いしますといただいております。

また、53ページに行きますと、4-HPPDase阻害による毒性発現機序及びヒト外挿性の考察につきましてまとめて記載をしております。

こちらに関しましていただいたコメント等は、53ページを御覧ください。

25行目、26行目に記載につきまして何点か修正をいただいている箇所がございます。また、31行目に関しましては、〇〇に試験の動物種の追記をいただいております。そのほか、事務局のほうで軽微な追記等をさせていただきました。

この箇所に関しましていただいたコメントは、53ページの36行目下を御覧ください。

〇〇よりコメントをいただいております。27行目の終わりから28行目に関して所見①と入れているところ、また、35行目に所見②と書いている箇所がございます。こちらの所見①、②の所見名を明確にする必要があると考えますと御意見をいただいております。

こちらに関しまして、事務局での対応は54ページを御覧ください。

【事務局より】の1といたしまして、所見①を「角膜びらん、上皮過形成、炎症及び血管新生」に、所見②を「色素沈着を伴う虹彩炎／ぶどう膜炎」に修文することについて御検討くださいとお願いしております。

今読み上げましたこちらの所見名でございますが、各試験からそのまま抜き出したものでございまして、例えば所見①に関しましては4つ挙げておりますが、こちらをまとめて「角膜炎症等」とすることも考えられますので、御検討いただければと思います。

また、〇〇からいただいた2点目のコメントは、54ページの冒頭に記載しております。こちらは食品健康影響評価でのコメントでございますが、こちらに関係する内容でしたので再掲させていただいております。

内容に関しましては、安全係数は不要と考えられることを食品健康影響評価に追記する案文中箇所の、「最小毒性量で認められた角膜炎等の所見は本剤の4-HPPDase阻害作用によるものと考えられ」の考察部分は、今お読みしている総合考察の項でも明確に記載され

ているほうがよいのではないですかとコメントをいただいております。

こちらに関しまして、【事務局より】で対応を提案しておりまして、53ページを御覧ください。こちらの30行目から32行目にラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で認められた眼の所見について、文案を作成しまして、内容といたしましては、より長期にばく露されたラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でも、4-HPPDase阻害作用によるものと考えられる角膜炎症、血管新生及び角膜上皮過形成が認められ、無毒性量は低下し0.193 mg/kg体重/日未満であったという記載案を作成いたしました。御検討をお願いいたします。

また、そのほかの事項でございますが、54ページに記載しております。

下線を引いた部分に関しましては、事務局で軽微な修正等をさせていただきます。

また、8行目に波下線を引いているところがございますが、こちらは〇〇に御修文をいただいております。

54ページの10行目のところですが、こちらは〇〇に動物種の追記等をしていただいております。

そのほか、事務局のほうで軽微な文言の整備をさせていただきました。

55ページをお願いいたします。

4行目から8行目に関しましては、健康評価を行う上での4-HPPDase阻害剤感受性の種差の取扱いについて、他の評価書の記載を参考にして追記する案を記載しております。こちらに関しましてお伺いしておりまして、概要及び考察ではウサギの発生毒性試験の胎児骨変異発生機序を高チロシン血症と関連づけておりまして、感受性が高い動物種としてウサギも記載するか御検討くださいとお願いしております。

その下ですが、EPAのScience memorandumを記載しておりまして、どのように言及されているかというところを示しております。

こちらに関しましていただいた御意見でございますが、まず最初に本文中の5行目を御覧ください。後ろのほうですが、ヒトと同様にTAT活性が高いという追記を〇〇から頂戴しております。

こちらですが、もともとの案文を活かす形で御記載いただいているところがございますが、こちらの書きぶりにつきまして、ラットが本剤に対して感受性が高く、マウスではヒトと同様にTAT活性が高いとすることは理解できるものの等の修文等が必要かどうかというところに関して御議論もいただければと思います。

いただいた御意見は55ページを御覧ください。

〇〇からは、前回の審議のとおり、これでよいと思いますといただいております。

〇〇からは、1.として、胎児骨変異発生機序を高チロシン血症と関連づけることが問題ないのであれば、「ラット及びウサギが本剤に対して高い感受性」という記載になると思いますといただいております。加えて、EPAの考え方からすると、イヌでは高チロシンを介した毒性メカニズムについてMOAが不明であるため（除外できず）、その試験結果を

健康影響評価に含めるとされております。その考え方を踏襲すると、「マウスのみで」の箇所も「マウス及びイヌのみで」といった記載になろうかと思いとコメントをいただいております。

また、〇〇からは、こちらの考察の記載内容から、ウサギは限られたデータしかなく、感受性が高いかどうかについては明確に論じられていないので、ここではラットのみでよいと考えますといただいております。

〇〇からは、本剤の胎児における無毒性量は、ウサギではラットの10倍高くなっております。本剤の毒性評価において、ウサギを高感受性と特記する必要については疑問ですといただいております。ウサギの数値の挙動はラットよりは（高感受性とされていない）マウスに近いように思います。以上より、「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、高チロシン血症と骨格発生への影響との間に相関性が示唆されている」との記載は、本剤の評価においては不要ではないかと思いと御意見をいただいております。

御意見の途中でございますが、今読み上げた文言の記載箇所について御案内いたしますと、54ページを御覧ください。こちらの6行目から8行目に関しまして、今読み上げました文言の記載がございます。

戻りまして56ページでございますが、〇〇からのコメントの続きでございまして、したがって、「マウスのみでヒト健康影響評価を行うことは」の部分にウサギを追記する必要もないと考えますといただいております。

〇〇からは、事務局の御提案でよいと思いとコメントを頂戴しております。

その他の試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験のところに戻って、そこから確認していきたいと思います。

生殖発生毒性試験は42ページのところですけれども、事務局のほうの追記ということで、肝重量増加に関する適応性変化であるという記載が追記されたということですので、私は特にこれは問題ないと思いますが、〇〇、いかがですか。

○ ○○

〇〇です。

このとおりの追記で問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、続きまして発生毒性試験、ラットとウサギのところで催奇形性は認められなかったということを明記するということで追記していただいておりますけれども、これについても特に問題ないと考えます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も問題ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、続きまして遺伝毒性のところですが、事務局が修正されていますけれども、これにつきまして、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

細胞種の名称を正確に書いているところを削除されたわけですが、重複とも言えますので、削除しても特段問題はありません。

〇 〇〇

そのほかの追加のコメントは特にないですね。いいですね。

ありがとうございます。

それから、続きまして、50ページの甲状腺受容体の転写活性化試験のところ、〇〇のほうから削除の修正案が出ておりまして、この修正のとおりという形で、〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

〇〇です。

これで結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、この修正案のとおりにしたいと思います。

それから、53ページの4-HPPDaseの阻害による毒性発現機序及びヒト外挿性の考察という記載の部分で幾つかコメントが出ているというところですが、まず私のコメントを説明しますと、53ページの27行目から35行目にかけての記載で、一般毒の眼の所見というのが、所見というだけで、先ほど言ったように、最初の案としては所見としか記載がなかったもので、読んでいて、この28行目の所見と下の35行目の所見は違うのではと思って、これが分からないと思ったので、こういうコメントをさせていただきました。事務局のほうとして提案されているのが、所見①の部分に関しては「角膜びらん、上皮過形成、炎症及び血管新生」というところで、これを本文から引っ張ってきているのですが、この記載をどうしようというのと、所見②の「色素沈着を伴う虹彩炎/ぶどう膜炎」という記載ですが、ここのところで何かコメントをいただきたいと思いますけれども、まずは〇〇、いかがですか。

○ ○○

所見①は角膜病変の記載、所見②は虹彩/ぶどう膜の病変の記載で、このとおりでいいと思います。本文から出てきた表現だと思いますので、それでいいと思います。

○ ○○

では、詳しく全部こうやって細かく書いておいたほうがいいということですね。分かりました。

○○、いかがですか。

○ ○○

それでいいと思います。詳しく記載すればいいと思います。

○ ○○

○○もよろしいですね。分かりました。

では、事務局の提案されているこの修文の所見を入れるということにしたいと思います。

それから、2点目は、その他のところの私の細かいところの修文はいいのですけれども、もう一つ挙げたのが55ページのウサギも入れるかというところですが、55ページの4行目から8行目にかけてのところ、私も最初にこの文章を読んだときに引っかかったのが、ラットが本剤に対して高い感受性であるということで「感受性」という言葉が使われているのですけれども、これが何に対する感受性かというのが非常に分かりにくいところがあるかと思って、私の理解は、この感受性というのは低い用量から毒性所見が出るという意味で、ラットはこの剤に対して感受性が高いという意味での感受性かと理解したのですけれども、そういう理解でいいのかどうかというのを確認したいということ。

それから、読んでいて唐突にマウスというのが出てきたときに、前からずっと読んでいくと、データとしてヒトと同様にマウスというところのデータが、これを読んでいるとTAT活性のデータしかヒトと同様のデータというのがないように思ったので、こういう修飾をみたいなものをつけてはみたのですけれども、唐突にマウスのみでというところとあれかと思ったので、このような修文案を出させていただいたというところなんです。

ということで、ウサギを入れる入れないというところに関しまして、私としては、非常にデータも限られているというところも含めて、ここはマウスだけでいいのではないかと考えて、そのような意見を出しました。ということで、○○が言われているイヌのところに関しても非常にあるので、あえてごちゃごちゃ言わずにさっぱりとマウスというだけでいいのではないかと考えています。

これも踏まえた上で、まず○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

1点目については、私は○○、○○の意見を伺いたいということであって、どちらも必要ないということをコメントで書かれておられますので、それに従って、書くことが問題なければ書いてほしいということですが、書くことに問題ありということですので、書か

ないということによろしいかと思います。

2点目については、イヌのこと、もともとの事務局案で〇〇に直していただいたところも、高感受性のところも議論はありますけれども、理解できるものの、EPAの考え方を踏襲すれば、マウスのみでというということではなくて、むしろラットを除外するというのは適切でないというような意味合いかと考えました。この文章にそのまま「マウス及びイヌのみ」となると、イヌはTAT活性に関しては高感受性なようですので、ちょうど論理が合わなくなってくるので、むしろラットを除くことについては適切ではないという意味の文章になるかと今は考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今の文章案でいくと、要するにラットのほうを除かないのは適切ではないという文言に変えたほうが良いという意見ですか。

○ ○○

論理からすると、ラットが高感受性なので除こうという考え方が基本的にはあるわけですが、どう書いていただいても異論はありません。

○ ○○

意図としてはそういう意図だということですね。

○ ○○

そうです。文章に関して異論はありません。

以上です。

○ ○○

では、それを踏まえて〇〇、いかがですか。

○ ○○

そのお考えでいいと思います。

○ ○○

〇〇、いかがですか。

○ ○○

〇〇の修文のとおりでいいと思います。分かりやすいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

そうしたら、〇〇、削除のコメントも含めて説明をお願いいたします。

○ ○○

〇〇です。

私、長く書かせていただきましたけれども、この剤の評価ということで言うと、ウサ

ギが特に感受性が高いということを書く必要はないと思った次第です。ですので、結論としては、〇〇にいただいた修文どおりで、特にウサギについては記載しないということで同意いたします。

この評価書案に出ているデータから、特にウサギが低い濃度から毒性が出ているとか、チロシンの代謝がラットと同じような挙動をするという結果は見えてこないで、ここに突然ウサギという話が出てくると、あまり整合性が取れないような気がしたので、このようなコメントをさせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今、〇〇が言われた意見に関して、私もそれは同感だと思いますので、そういう意味で、ウサギは加えないというところで、先ほど事務局のほうの修文案をいただきましたけれども、その修文案に沿った形での記載ということにしたいと思います。よろしいですね。意図としてはそういう意図だけれども、今の修文案、先ほど事務局が出していただいた修文案でいいということです。

〇〇、よろしいですね。

事務局、お願いします。

〇 〇〇

念のためにもう一度お話しさせていただきますが、こちらの下線部ですが、ラットが本剤に対して感受性が高く、マウスではヒトと同様にTAT活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はないと考えるということでしょうか。

〇 〇〇

はい。お願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

53ページに、2年間慢性毒性/発がん性試験のデータの話があるのですがけれども、こちらは眼の病変のことかと思しますので、ここに記載するのかどうか。もしこれはあそこの毒性影響から除かれるとすると、ここの記載も必要ないのかなと思うのですが、それを確認したかったので。

〇 〇〇

御指摘ありがとうございます。これは後でまた確定してから、ここの部分を確認したい

と思います。

○ ○○

失礼しました。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

2年間慢性毒性/発がん性併合試験の慢性進行性腎症について、お手元に資料を準備いたしましたので、資料につきまして、会議室で御出席いただいている先生には紙媒体でお配りさせていただきました。Webで御参加の先生には、シェアポイントのイプトリアゾピリドのフォルダに資料を入れました。リンクにつきましてはメールでお送りさせていただいております、そこからシェアポイントに入ってくださいまして、ファイル名が「発がん性レポート1,190ページ」というのが発生数とグレードが記載されている資料、また、「発がん性レポート（背景データ）938ページ」と記載されているのが背景データになります。

御覧いただけましたでしょうか。御覧いただけない先生がいらっしゃいましたら、挙手かお声がけをお願いできますでしょうか。

また、チャットのページにリンクを送らせていただきましたので、そちらから入っていただくことも可能です。

アクセスできない先生がいらっしゃいましたら、何らかの方法でお教えいただけますか。よろしいですか。

御覧いただけない先生がいらっしゃれば、画面に共有いたしますが、よろしいですか。

大丈夫ですね。それでは、議論をお願いいたします。

○ ○○

事務局、この説明はないのですか。

では、○○、お願いします。

○ ○○

資料ありがとうございます。とても分かりやすいと思っています。

やはり25 ppmと150 ppm、例数は44なのですけれども、“severity”のところでは、25 ppmより150 ppmのほうが“severity”が上がっているというのがよく分かるデータかと思えます。やはり薬物の依存性の変化なのだなと感じるところであります。

この文章の中、2枚目にあった文章では、“organ weight”と“necropsy”の“granular appearance”が150 ppm以上で出て、これは慢性腎症を表している肉眼所見なのですが、それが150 ppm以上で出ているということになります。なので、同じ例数ではあるけれども、25 ppmと150 ppmではかなり重篤度が違うとは感じます。感想です。

以上です。

○○、どうでしょうか。

○ ○○

〇〇です。

雄に関しては、25 ppm以上でやはり“severity”が上がっているというふうに見えますので、25 ppm以上で被験物質の影響と判断します。

雌に関してなのですが、雌に関しては15例という有意差がついています。“severity”については全く明らかではないのですが、やはりミニマムの軽微な変化が13例も出ていますので、コントロールに比べたら倍出ているので、これは重量も動いていると書いてあるのですよ。雌の1,000 ppmの“organ weight”も増加しているということです。雌の1,000 ppmというのでも影響と考えたほうがいいかなと思います。

〇〇、雌のほうはどうですか。

〇 〇〇

雌は同意です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、今言われていたように、当然有意差のついている頻度ですが、雄の場合のグレード、それから、所見を考えた重量を総合的に判断すると、慢性腎症の線引きは雄は25 ppm以上、雌は1,000 ppmというところでの所見という理解でよろしいですね。

では、そういう形で進めたいと思います。

〇 〇〇

今、表36には雌の進行性腎症は1,000 ppmで書かれていないのですよね。ということで、追記をしていただく必要があると思います。

〇 〇〇

そういうことですね。了解です。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

確認ですが、雄は150 ppmからではないですか。150 ppmと1,000 ppmを毒性とするという感じではなかったのでしょうか。25 ppmからでいいのですか。分かりました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そのほかよろしいですか。

そうすると、今の例でいくと、この2年間の慢性毒性/発がん併合試験は5 ppmが無毒性量ということになります。雄の無毒性量は5 ppmということで、未満を取るということでもよろしいですね。雌のほうは150 ppmになるということですね。ありがとうございます。

それに従って、先ほど〇〇から御指摘いただいた53ページの網かけの部分に関しましては、「無毒性量は低下し〜であった」という「未満」を削除するという記載で、このまま話が通じるかと思います。

ということで、ここまでのところで何かもし追加で気がついたことがございましたらお

願いたします。よろしいですか。

では、56ページのところまでは終了ということで、事務局、引き続き願いたします。

○ ○○

では、58ページを御覧ください。

食品健康影響評価の記載でございます。

こちらですが、少し内容が変わりますが、36行目から38行目にばく露評価対象物質の記載がございます。こちらに関しまして、前回、○○から御指摘をいただきまして、修正をしている箇所がございます。

実際の修正箇所は68ページを御覧ください。

こちらですが、1つ前の67ページから別紙3といたしまして、作物残留試験の結果が記載されております。こちらに関しましては、ばく露評価対象物質を検討する際に必要となる場合には、作物残留試験結果が申請された使用方法から逸脱しているかどうか分かるように記載することとされました。

こちらを受けまして、修正した部分は同じ68ページの4行目の表の脚注でございます。水稻において45日未満のPHIは申請された使用方法から逸脱していると記載しておりまして、申請されている使用法は、68ページの一番下のところですが、表に記載しております。

こちらの脚注でございますが、69ページに○○からコメントをいただいております、脚注の記載に同意します。代謝物Iは親化合物よりも残留していますが、ばく露評価対象物質から除外された理由の一つとしてこの付記があってもいいと思いますとコメントを頂戴しております。

戻りまして、食品健康影響評価の59ページを御覧ください。

こちらですが、4行目から7行目にADIの記載がございまして、こちらは最小毒性量が前回御審議の結果から変更となりましたので、追加の安全係数の検討等が必要ないために、通常と同じような文言で記載することとしたいと思います。

その下の【事務局より】のボックスでは、ADIの設定根拠の追加の安全係数が要らないことに関しまして記載案を作成しておりました。○○、○○、○○、○○からコメントを頂戴していたところではございますが、本日の御審議の結果、こちらに関しましては記載不要となりましたので御紹介を飛ばさせていただくということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、60ページでございます。ADIの記載につきましては、本日の御審議の結果に基づきまして修正をさせていただきます。

そのほか、61ページに2世代慢性毒性/発がん性併合試験のラットの試験で軽微な文言の修正、追記をしております。

また、ページが戻りまして、6ページに要約を記載しております。20行目から23行目にADIの記載がございますが、本日の御審議に基づいてまた修文をさせていただければと思

います。

イブトリアゾピリドに関しましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価のところの確認をしたいと思います。

まずは○○からコメントをいただいた別紙のところでの記載ということで、脚注のところに追記というところですが、○○はこれでよろしいということですが、追加のコメント等がありますでしょうか。

○ ○○

○○ですが、これでよろしいと思います。特に追加のコメントはありません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいですね。

○ ○○

○○です。

事務局案で問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、別紙の追記に関しては事務局案のとおり進めたいと思います。

ということで、先ほどの議論を踏まえた上で、食品健康影響評価のところに関しましては、通常は無毒性量は2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量の0.193 mg/kg体重/日という記載で、通常どおりの安全係数100で除したという記載にするということで、これで問題ないと思います。

あと、61ページの表51については、先ほどの議論も踏まえた上で、ここも修正が若干入るということだと思いますが、この辺のところでは追加のコメント、修正等はありませんでしょうか。よろしいですか。

では、本日の審議を踏まえて、イブトリアゾピリドの許容一日摂取量（ADI）につきましては、2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量0.193 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIは0.0019 mg/kg体重/日。

一般の集団に対する急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量はカットオフ値500 mg/kg体重以上であったことから、ARfDの設定は必要なしとする。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDにつきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日を安全係数100で除したARfD 0.1 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

よろしいですね。では、いずれの先生方も了承していただいたということで進めたいと思います。ありがとうございます。

では、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○ ○○

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

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

○ ○○

では、そのようにお願いします。

ということで、この剤についてはここまでということにしたいと思います。

それでは、ここで休憩をさせていただきたいと思います。4時からアシノナピルの審議に入りたいと思いますので、4時再開でお願いいたします。

(休 憩)

○ ○○

では、お時間となりましたので、始めさせていただければと思います。

○ ○○

それでは、続きまして、農薬（アシノナピル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

アシノナピルは殺ダニ剤で、かんきつ、りんご等に使用します。

資料2のアシノナピル評価書案をお手元に御準備ください。

こちらの表紙に記載いたしました。今回ですが、適用拡大（はすいも、茶等）とインポートトレランス（とうがらし）の設定に関しまして、第3版の評価をお願いするものでございます。

ADI及びARfDは設定済みでございます。

評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正等を行いました。

新たに提出された試験に関しましては、その旨を明示しております。

今回追加された試験でございますが、植物代謝試験（リーフレタス）と、作物残留試験、国内においてははすいも、みょうが、茶、海外においてはとうがらし等の試験成績が提出されております。

では、4ページを御覧ください。

審議の経緯が記載されております。

第3版関係に関しましては、6行目を御覧ください。昨年の12月10日に食品健康影響評価について要請がございました。

ページをめくりまして冒頭の部分でございますが、昨年12月16日に食品安全委員会で要請事項の説明がされ、本年1月8日にインポートトレランス設定の要請がございました。本日、御審議をお願いいたします。

では、8ページ目を御覧ください。

評価対象農薬の概要が記載されております。

用途につきましては、先ほど申し上げました殺ダニ剤でございます。

化学式、構造式につきましては、こちらに記載されているとおりでございます。

続きまして、7. 物理化学的性状につきましては今回追記をしております、特に御意見は頂戴しておりません。

9ページの8. に開発の経緯を記載しております。アシノナピルは環状アミン骨格を有するものでございます。

第3版での申請内容につきましては、先ほど御説明したとおりでございます。

では、内容に入っていきたいと思います。

10ページ目でございますが、1. の土壌中動態試験が記載されております。こちらにしまして、〇〇からコメント等はない旨、御連絡を頂戴しております。

続きまして、16ページを御覧ください。

12行目でございますが、2. の水中動態試験の記載がございます。こちらにしまして、〇〇からコメントはない旨、御連絡を頂戴しております。

続きまして、23ページを御覧ください。

15行目に（6）の水中分解試験③の試験の記載をしております。

こちらにしまして事務局で修正をした箇所がございます、25ページを御覧ください。

表11に試験の結果をまとめておりますが、分解物Cの光照射区の時間の単位に誤りがございましたので、こちらを修正させていただきました。

また、25ページの17行目から3. の土壌残留試験の記載がございます、試験の結果は表12にまとめてございますが、こちらの本文中の試験タイトルの記載の箇所、21行目でございますが、こちらに誤りがございましたので、修正をさせていただいております。

植物、家畜等における代謝及び残留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、10ページのところから戻って確認したいと思いますが、特に先生方からのコメントはないということです。あと、事務局のほうの修正案が説明されましたけれども、これも踏まえた上で何か追加のコメント等ありましたら、担当の先生方からコメントをいただきたいと思いますけれども、よろしいですか。

よろしいですね。

では、いいということですので、次に進めてください。

○ ○○

では、26ページをお願いいたします。

9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が始まっております。

【事務局より】で記載しておりますが、今回、植物代謝試験（リーフレタス）と作物残留試験（はすいも、みょうが、茶、とうがらし等）の資料が出ておりますので、追記について御確認いただければと思います。

実際に追記がされた部分につきましては、28ページを御覧ください。

6行目の箇所でございますが、②のリーフレタスの試験結果を今回追記しております。

内容は29ページに記載いたしました。8行目から13行目がこの試験のまとめとなりますが、10%TRRを超えた代謝物といたしましては代謝物Cが、また、代謝物Qが認められた旨を記載しております。

こちらに関しましていただいたコメントでございますが、31ページを御覧ください。

9行目下に○○よりいただいたコメントを記載しておりまして、表16の脚注部分について、脱字がございまして、こちらは○○に御修正いただき、また、○○からも御指摘をいただきまして、修正をさせていただきました。

続きまして、37ページを御覧ください。

5行目から（2）の作物残留試験が記載されております。今回、一部追加された試験ということで、実際のデータに関しましては、国内のデータに関しまして92ページ、また、海外の試験成績については123ページに別紙としてまとめて記載しているところでございます。

国内試験の本文中の記載につきまして、新しく提出された試験成績によって最大残留値が更新されたところを修正しております。

また、海外試験につきましては今回新たに追加されたものでございますので、丸ごと新しい文として作成しております。

こちらに関しましていただいた御意見は、27行目の下に記載いたしました。

○○からは、作物残留試験の記載内容ですが、代謝物Cの12.7 mg/kgについて、別紙3の茶、平成25年度の7日の値である15.6 mg/kgが採用されないのはPHIが逸脱しているからでしょうかと御指摘いただきまして、【事務局より】で、ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとされたことから、作物残留試験成績からPHIの逸脱にかかわらず最大残留値に修正いたしましたと記載しておりまして、御指摘を受けまして本文の修正をしております。

また、○○からは、海外の作物残留試験の結果につきまして、代謝物Uではなくグルコース抱合体である代謝物Wではないでしょうか。植物における主要な抱合体残留物質としてグルクロン酸抱合体を分析している点は不自然に思われますと御指摘をいただきまして、報告書を確認いたしまして、御指摘のとおり、誤記載でございましたので、代謝物UをW

に修正しました。

そのほか、作物残留試験について修正した箇所ですが、別紙の御確認をお願いいたします。92ページを御確認いただければと存じます。

こちら別紙3といたしまして、作物残留試験（国内）の成績をまとめております。

こちらにつきまして、〇〇から御指摘をいただきました。見出し行の「最高値」について、最大値のほうがよいのではといただきまして、【事務局より】で記載しておりますとおり、本剤においては、本文中では御指摘いただいた語句である「最大値」を使用しているため、コメントに基づき修正いたしましたと記載しており、こちらは「最高値」と書かれているところを「最大値」に修正しています。

また、海外の作物残留試験結果についても御確認をお願いいたします。123ページから記載しております。

先ほどお話しいたしました〇〇からいただいた代謝物Uについてでございますが、こちら誤ってUと記載されているため、Wに修正をさせていただいております。

本文のほうにお戻りいただければと思います。

38ページでございますが、2行目に（3）魚介類における最大推定残留値が記載されております。こちらの3行目の後ろのほうでございますが、「水産動植物被害」と記載されているところでございますが、こちらは「水域環境中」と修正させていただいております。

10行目に記載されている（4）の推定摂取量につきましては、評価後にリスク管理機関から評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため、削除しましたとお伝えしております。〇〇から了解いたしましたとコメントを頂戴しております。

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、戻って確認しますが、一部、今回追加されたデータが記載されているということで、31ページの脱字のところについては修正済みということです。続いては37ページの作物残留試験のところで、〇〇、〇〇から修正をいただいております。いずれも御指摘に従った形での修正がなされているということでよろしいですね。

ということですが、このところで特にありますでしょうか。よろしいですか。よろしいですね。

〇 〇〇

特にこの数字で問題ないと思います。よろしくお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、別紙の修正のところですが、92ページからの「最高値」を「最大値」に修正というところですが、これはWのカラムの「最高値」というのは消すことになっていないけれども、消すのですよね。このところは全部そのまま残っているので、

ここも消すということにして、「最大値」でいくということですが、この修正につきましても特に問題ないと思いますが、よろしいですね。

では、そのとおりの修正案にさせていただくことにしたいと思います。

ということで、38ページまで確認済みということで、事務局、引き続きお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

今回新たに追加された試験は以上でございまして、これから御紹介する内容につきましては前版からの記載の箇所でございます。

39ページの1行目から動物体内動態試験の記載がございます。

こちらでございしますが、御指摘いただいた箇所は、少し飛ばしまして44ページを御覧ください。

こちらに(2)のラット②の試験が記載されておりまして、御指摘いただいた箇所は45ページになります。11行目にbの吸収率の記載がございます。吸収率に関しまして○○から修文をいただきまして、低用量群の雌と高用量群の雄について数値の修正をいただいております。

こちらの吸収率の算出でございしますが、元となるデータに関しましては、下に記載のとおり、胆汁中排泄試験の50ページの表37に記載されている数値に基づいて算出しております。算出方法といたしましては、胆汁、尿、ケージ洗浄液及びカーカス中の残留放射能から算出しておりまして、御指摘いただいた修文は、消化管内容物も含む形で計算されたかと推察いたしますが、御確認をいただければと存じます。

続きまして、同じ試験につきまして御指摘いただいた箇所でございますが、こちらの②の分布に関しましては、結果は46ページの表33にまとめております。

こちらに関しましていただいた御指摘は47ページに記載しております。

○○から、ドシエの雄の卵巣と脾臓の記載に誤り（取り違い）があるようです。御確認くださいとコメントをいただいております。

御指摘いただいたドシエと報告書を確認したところ、ドシエに誤りがあり、評価書案は報告書に基づき記載されていることを確認いたしましたので、その下に報告書の記載を貼り付けております。

急性毒性試験の前までは以上でございします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、動物体内動態のところを確認します。御指摘の45ページのところですが、○○のほうから出ておりますが、50ページの表37のデータからいくと、消化管内容物を含むというところの0.1%をそれぞれ含まない数値を事務局案としては出しているということなのですけれども、これにつきまして○○のほうからコメントがあればお願いいたします。

○ ○○

今、事務局から説明いただいたように、消化管内容物を加えた形で変更させていただいたのですが、従来、消化管内容物は加えないということですので、そちらのほうに修正していただければと思います。よろしくどうぞお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、従来のおりで、修正しないでこの値でいくということによろしいですね。分かりました。

あとは47ページのところですけれども、○○の御指摘がありましたけれども、評価書案の記載の正確性を確認したところ、評価書案の記載のほうが間違いないということですので、特にこれも問題ないという形で進めていきたいと思います。

ということで、そのほか何か追加のコメント等がありますでしょうか。よろしいですか。ないようですので、事務局、次をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、51ページを御覧ください。

こちらから毒性の試験が始まります。

いただいたコメントですが、1つ前の50ページに記載いたしました。○○よりコメント等はありませんといただいております。

そのほかでございますが、54ページを御覧ください。

5行目から（3）の90日間亜急性毒性試験（ラット）②の試験の記載がございます。

こちらに関しましていただいた御指摘ですが、55ページを御覧ください。

表45に結果をまとめておりますが、こちらの最高投与群の雌の所見につきましてコメントを頂戴しております。

コメントは56ページに記載しておりまして、○○より、途中で400 ppmから200 ppmに用量を変更していて複雑です。ドシエの表によれば、400 ppm投与時の2週でうずくまり、回転歩行が有意に認められているようですが、これらは毒性所見としないでしょうか。注釈のないうずくまりは全ての週で認められたという解釈でしょうかといただいております。

こちらにつきまして【事務局より】で記載しておりますが、ドシエ及び報告書を確認したところ、4,000/2,000 ppm投与群の雌については、2,000 ppm投与期間の投与4週以降について、bの脚注を付して記載しておりますがそれ以外のa（400 ppm投与時、投与初日～14日）に相当する期間でも、うずくまり及び回転歩行が一般状態観察で認められているため、ひとまずは表45に記載いたしました。

これに関しまして、机上配布資料8～10を御準備いただければと存じます。

資料の内容を御説明いたしますと、机上配布資料8はこの試験の報告書のResultsの部分でございます。

関係する箇所は、表紙に当たるページの一番下の13.4の“Clinical Observations”とその裏の13.9、一番下の記載になりますが、“Detailed Clinical Observations”です。

また、机上配布資料9は、先ほど申し上げました“Clinical Observations”の発生頻度の資料でございまして、机上配布資料10は詳細な一般状態の確認の発生頻度のまとめとなっております。

こちらに関しまして、資料を御準備いたしましたので、今回、申し送り事項とすることも含めて御検討いただければと存じます。

続きまして、58ページを御覧ください。

5行目から1年間慢性毒性試験、イヌの試験がございまして。こちらに関しまして、〇〇から修正をいただいております。表49の中でございまして、最高投与量の雌に関しまして、顎下リンパ節可染性マクロファージを可染体マクロファージと修正いただいております。

こちらに関しまして、事務局で確認した事項は59ページに記載いたしました。

表49「リンパ節可染性マクロファージ」については、ひとまず「可染体マクロファージ」と修正いたしました。なお、ドシエでも同様に「リンパ節可染体」と記載されておりました。

なお、過去の経緯について資料をまとめてございまして、机上配布資料11を御覧ください。

こちらの「可染体」という記載でございまして、初版作成時より記載されておまして、関連すると思われる議事録となります。27とページが打ってあるところでございまして、この最後のところに「基本的には可染性マクロファージと同義と考えておりますということで、回答を得ております」と記載されておまして、この御審議のときに確認事項を发出しておまして、その内容をこちらの机上配布資料11の2ページ目、3ページ目に記載いたしました。こちら併せて御確認いただければと思います。

なお、今御紹介いたしました前版より記載されている試験についての記載整備等の関するコメントは、机上配布資料12にまとめてございまして、そちらもお手元で御確認いただければと思います。

次の試験についてですが、59ページの7行目、(2)の2年間慢性毒性/発がん性併合試験を御確認ください。

こちらでございまして、17行目に修文をいただいております。検体投与に関連した腫瘍性病変として、900 ppm投与群の雄で血管腫様過形成並びに腸間膜リンパ節血管腫の発生頻度が増加したという記載がございまして、〇〇に「血管腫様過形成」を追記いただいたところでございます。こちらは腫瘍性病変の記載となっておりますので、血管腫様過形成を記載したほうがよいかどうかということについて御検討いただければと思います。

また、腸間膜リンパ節血管腫の「血管腫」のところと60ページの表51-1の900 ppm雄の腸間膜リンパ節血管腫様過形成のところですが、〇〇からコメントを頂戴しております。あまり聞いたことのない所見です。元の報告書の所見は何と書かれているのでしょうか。

文章中は血管腫となっておりますとコメントをいただいております。その下に事務局で確認した事項を記載しております。御検討いただければと思います。

続きまして、61ページを御覧ください。

4行目に(3)の18か月間発がん性試験(マウス)の試験がございます。こちらに関しまして一部修文をいただいております。13行目と22行目にございまして、御指摘いただいたのは22行目となりますが、13行目はいただいた御指摘に基づいて同様の箇所を事務局で修正いたしました。修正内容につきましては22行目を御覧ください。本試験において、2,500 ppm投与群の雄で血液リンパ系悪性リンパ腫発生頻度とございまして、こちらの「血液リンパ系」というところを消すような修文を頂戴しております。

こちらに関しまして事務局で確認した事項は、62ページを御覧ください。ドシエでの記載と報告書での記載を並べて提示しております。こちらも併せて御確認いただければと思います。

63ページを御覧ください。

3行目から10.の生殖発生毒性試験がございます。

〇〇と〇〇に御確認いただきまして、〇〇からはコメント等はありませんといただいております。〇〇からは、食品健康影響評価にコメントをいただいておりますが、生殖発生毒性に関わらないところでございますので、また食品健康影響評価のところにかかりましたら御紹介させていただければと存じます。

続きまして、66ページを御覧ください。

1行目に11.の遺伝毒性試験の記載がございます。〇〇、〇〇からコメント等はない旨、御連絡を頂戴しております。

その他でございますが、66ページの11行目、12.の経皮投与、吸入ばく露試験に関しましては、今回、標準的記載順序に基づいて新設いたしました。特にコメント等は頂戴しておりません。

続きまして、68ページを御覧ください。

13.のその他の試験に含まれる(3)の腎毒性発現の機序検討試験でございますが、こちらに関しまして、結果は表69ページの表65にまとめてございます。

いただいたコメントは70ページにございまして、〇〇からの御指摘により体裁を見直し、修正しております。

食品健康影響評価の前までは以上でございます。

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が、急性毒性試験以降ですが、基本的に本剤は第3版ということで重版ですので、これまでのスタンスとしては、明らかな誤りの記載の場合は重版の場合でもその都度修正するということです。ただ、それでない、どちらでもいいというか、検討しなくてはいけないというようなコメントに関しましては、一応申し送り

事項というような形で別紙で対応するというのがこれまでのスタンスということですので、それを踏襲した形で今回この評価書案の毒性以降のところに関しましても見ていきたいと思います。

90日間の亜急性毒性試験のところでは〇〇からコメントをいただいておりますが、事務局はこういう形で対応しましたということですが、ここの対応につきまして〇〇のほうからコメントがあればお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

これで大丈夫かと思います。ありがとうございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、事務局の修正案どおり進めたいと思います。

それから、次がイヌの1年間慢性毒性試験のところでは〇〇からコメントをいただいております。表49のところで、これも病理の専門用語に関わるところなので確認していきたいということですが、可染性、可染体というところにつきまして、〇〇、まずお願いいたします。

〇 〇〇

私たちはあまり日本語でここは言わなくて、“tingible body macrophage”と言って、報告書でも「ティンジブルボディ」とそのまま片仮名で書くぐらいなのですけれども、訳というかSTEDMANという医学辞書も確認したのですけれども、可染体、やはりボディなので「体」と私は認識していたので、修正案を出しました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今のコメントについて、〇〇、対応の仕方としては。

〇 〇〇

私も辞書で引いたら「可染体」とあったのですけれども、めったに使う用語ではないのですよ。これは最初は「可染体」となっていて、質問して、可染性と同じですよという回答があって、第2版で「可染性」としたのですよね。だから、私、あえてここは「可染性」のままでいいのではないかなと思うのですけれども、〇〇、どうですか。一回変えているのですよね。過去の経過は僕も知らなかったのですけれども。

〇 〇〇

聞きたいのは、専門家の立場としてこれを許容できるかどうかだけの問題だと思うので、明らかにおかしい、専門性がある人が見ているのにおかしいというような記載がされてなければ、そのままいきたいと思いますが、よろしいですね。

○ ○○

許容範囲だと思います。

○ ○○

分かりました。そういうことで、今回はこのまま修正せず、申し送り事項に残しておくという形で対応するということですね。では、そうします。

それから、次が血管腫の59～60ページにかけてのところのコメントですけれども、この二重下線部の「血管腫様過形成」というところの記載、ここのところの用語も説明をお願いいたします。

○ ○○

○○です。

英語では“hyperplasia angiomatous”ですから、日本語に訳すと「血管腫様過形成」になるのですけれども、本文中の17～18行目でしょうか。「腫瘍性病変として」と書かれているので、ここは「血管腫様過形成並びに」と僕は入れましたけれども、これは削除して、「腸間膜リンパ節血管腫の発生頻度が増加した」という元の記載のほうがいいと思いました。私が要らないこと書きましたけれども。だから、表の雄の900 ppmも「腸間膜リンパ節の血管腫」でいいかと思います。

○ ○○

すみません。60ページの表51-1ですよ。

○ ○○

表51-1、これは非腫瘍性病変ですかね。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、「血管腫様過形成」でいいのですね。

表52があるから、血管腫の記載は問題ないですね。

○ ○○

本文中のところは。

○ ○○

本文中は血管腫だけ。

○ ○○

そのままですね。表はそのまま。

○ ○○

900 ppmの表51-1は、血管腫様過形成、非腫瘍性病変、そこだけです。

○ ○○

そうすると、今のコメントは撤回するということで、机上配布資料12の申し送り事項の中に入っているのですけれども、これは削除でいいですかのかしら。

○ ○○

これは削除でいいと思います。

○ ○○

では、そこは削除ということですね。

あとは、○○もそれでよろしいですか。お願いします。

○ ○○

私は血管腫様過形成と表51-1に書かれていたのが、あまり使わない用語だなと思って事務局にお伺いしたのですが、英語で“hyperplasia angiomatous”と書いてあったということであれば、日本語にすればそうなるであろうということで、納得しました。

○ ○○

ありがとうございます。

このままのとおりにするということですね。

それから、次は61ページのマウスの18か月間の発がん性試験ところで、これも「血液リンパ系」という用語に関して、これは削除というようなところが出ていますけれども、これにつきまして、○○、お願いします。

○ ○○

明らかに間違っていない限りそのままと言うのであれば、明らかに間違っていないのですが、あまりこんなシステミックなリンパ系腫瘍に臓器名、帳票に書くときはやはり臓器名があるので、血液リンパ系とかの中に所見を放り込む感じなのですが、出ていることは全身であり、こんなこと書かなくても悪性リンパ腫、システミックな腫瘍なので要らないかと思いましたけれども、先ほど○○が言われたように、明らかに間違いではないのであればというのであれば、間違いではないです。

○ ○○

机上配布資料12の申し送り事項の中で入れておいて、今後検討していただくといった対応でよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

あとは、生殖発生毒性試験についてはいずれも特にコメントはないということで、そのほか、それ以降のところで、先生方、もし何か気がついたこととか追加のコメントがありましたら。よろしいですか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

遺伝毒性のところ、66ページの記載整備で申し送り事項にするかどうかは御判断いただ

きたいのですけれども、2行目のところ、「ヒト末梢血リンパ球を用いた」と「リンパ球」という形で書かれている一方、その下の表60の2番目のラインですかね。「ヒト末梢血リンパ球細胞」と書かれていて、通常、この場合は「細胞」は要らないので、どちらかに統一してもらえればと思います。通常は「細胞」というものを切っていただければいいかと思いますので、申し送り事項としてということであれば。

○ ○○

そうすると、統一する、整合性を取るために、表の中のリンパ球細胞の「細胞」は削除ということにしたいと思います。

○ ○○

了解です。

○ ○○

そのほかはよろしいですか。

では、ここまで特にないということで、次をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、83ページを御覧ください。

こちらでございますが、冒頭より食品健康影響評価の記載となっております。

3行目から5行目でございますが、今回提出された試験について記載をしております。

その下でございますが、修正した箇所に関しましては、今回提出された試験によって更新された箇所でございます。先ほど作物残留試験で御指摘いただいた事項に関しましては修正をしております。○○と○○からいただいたコメントに基づき、本文と同様に修正をさせていただきました。そのほかにつきましては特に御指摘はいただいておりません。

今回、ばく露評価対象物質でございますが、新しく10%TRRを超えるような代謝物等は認められませんでしたので、そのほかの変更等はございません。

ADI、ARfDに関しましても前版と同様としております。

85ページを御覧ください。

海外当局の評価結果の更新がございましたので、5行目に追記しております。

JMPRでございますが、こちらに関しましてADIの数値に誤記載がございました。○○から誤記ではないでしょうかということで、0~0.1 mg/kg bwと記載されておりますという御指摘をいただきまして、確認いたしまして修正をしております。

修正した箇所につきましては以上でございます。

また、アシノナピル評価書全体に対しまして、今御説明した内容で以上でございます。御確認をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、食品健康影響評価のところですが、先ほどのところで御指摘いただいたと

おりということで、〇〇と〇〇からの御指摘に従って修正をされているということです、このままで特に問題はないかと思います。そのほか特に大きな修正等はないと思いますが、何か追加のコメント等ありましたら、先生方から挙手していただければいいと思います。

よろしいですか。特にないということで、このとおりに進めたいと思います。

アシノナピルの審議につきましては以上ということです、本日の審議を踏まえたアシノナピルの許容一日摂取量につきましては、イヌを用いた1年間の慢性毒性試験の無毒性量4 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIは0.04 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要はないと思います、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

〇 〇〇

よろしいですね。いずれの先生方も了承していただきましたので、このとおり進めたいと思います。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いたします。

〇 〇〇

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

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

〇 〇〇

それでは、そのようをお願いいたします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

〇 〇〇

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は4月27日月曜日午後の開催を予定しております。

〇 〇〇

その他、事務局から何かございますでしょうか。

〇 〇〇

特にございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

以上