

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第9回会合議事録

1. 日時 令和3年5月24日（月） 14:00～17:10

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（イプロジオン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、太田専門委員、楠原専門委員、
小林専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、永田専門委員、中山専門委員、
藤井専門委員、本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

納屋専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、
中井専門官、糸井専門官、原田係長、藤井専門職、町野専門職、高橋専門職、
宮木係員、山口技術参与

5. 配布資料

- 資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 イプロジオン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 資料4 食品安全委員会での審議等の状況

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから、第9回農薬第四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会議システムを利用して行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員の先生方13名、専門参考人として〇〇に御出席いただいております。食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

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、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（イプロジオン）の食品健康影響評価についてです。

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

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ただいま座長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、本会合により知り得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、お願ひいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として「農薬に関する専門調査会での審議状況一覧」、

資料2として「イプロジオン農薬評価書（案）」、

資料3として「論点整理ペーパー」、

資料4として「食品安全委員会での審議等の状況」を御用意しております。

海外評価資料を何本かメールと郵送で御連絡さしあげています。該当の部分の説明になりましたら、どの資料か御説明いたしますので、よろしくお願ひいたします。

また、机上配布資料をメールでお送りしています。評価書のその他の試験のところ、修正を加えたものをお送りしております。メールのみでのお送りとなっておりますが、お手元に届いていますでしょうか。よろしいでしょうか。

資料は、不足しているものがございましたら、お気づきいただいた際でも結構ですので、事務局までお知らせいただければと思います。

また、本日はWeb会議形式で会議を行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンとしていただきますようお願いいたします。

また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。対面の会議と同様です。

2点目、発言時の内容ですが、御発言いただく際は、まず、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。

万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を発言していただいた上で御発言を開始していただき、発言の最後に「以上です」と発言していただいてマイクをオフにする形で御対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時でございますが、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況となってしまう場合、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと、オン、オフができます。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

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等の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

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ましたところ、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。

以上です。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬(イプロジオン)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

事務局の○○でございます。本日はどうぞよろしくお願いいたします。

お手元に、資料2と右上に打ってありますイプロジオンの農薬評価書案を御用意いただければと思います。

4ページをお願いいたします。

審議の経緯でございますけれども、こちらの剤は1979年に初回農薬登録されており、2013年に厚労省より暫定基準の見直し、それから、2021年に適用拡大で食品健康影響評価についての要請がございました。今回、第1版の審議となります。

続きまして、6ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要でございます。用途は殺菌剤でございます、分子量、構造式などは記載のとおりとなります。

開発の経緯でございますけれども、本剤はジカルボキシイミド系殺菌剤であり、植物病

原菌の細胞膜中でヒスチジンキナーゼを含む浸透圧信号伝達系をかく乱することにより殺菌効果を示すと考えられていると記載してございます。今回、非結球レタスに対する適用拡大の農薬登録申請がなされております。

続きまして、8ページから安全性に係る試験の概要について順番に御説明いたします。先生方からいただいたコメントや修正、それから、今回誤記が多くて申し訳ございませんが、事務局から追加で修正させていただいた部分を追記しております。いただいたコメントにつきましても順に御紹介させていただければと思います。

まず、動物体内運命試験からでございます。11行目からラット①の試験について記載してございます。尿及び糞中の主要代謝物について表1にまとめてございます。

〇〇よりコメントをいただきまして、非GLPの古いデータで、新しいラット③、ラット④もあるので、ラット①の試験は削除がいいと思いますとコメントをいただいております。ラット②の試験も同様に非GLPの古い試験となっておりますので、扱いについて併せて御検討いただければと思います。

続きまして、9ページからラット②の試験でございます。ラット②の試験におきまして、5行目から6行目、吸収率につきましては、少なくとも雄で63.8%、雌で64.1%と記載してございます。

それから、尿及び糞中代謝物につきまして表2に記載してございます。尿中でI、酵素処理された尿からはさらにWが10%TRRを超えて認められ、そのほかにも代謝物が認められるというような結果でございました。

〇〇よりコメントをいただいております。19～20行目でございますが、抱合体代謝物という呼び方についてコメントを頂戴しておりましたので、修正を行っております。修正について御確認いただければと思います。

続きまして、10ページに参りまして、今度は臓器及び組織中代謝物についてでございます。表3に結果を記載してございますけれども、消化器系においてのみ微量の未変化のイプロジオンが認められたという結果でございました。

それから、排泄については表4にまとめてございます。主に尿中に排泄され、雌雄による差は認められなかったという結果でございました。

続きまして、11ページからラット③の試験でございます。血中濃度推移について結果を記載してございまして、表5にパラメータをまとめてございます。低用量と高用量の試験を行っております、 C_{max} 、AUCに関しては用量比に応じた増加は認められなかったとまとめております。

〇〇より表5の記載についてコメントをお寄せいただきまして、使用したSDラットの個体数について御質問をいただいております。事務局で確認しましたところ、低用量、高用量ともに雌雄各5匹ずつで試験を行うことになっていたのですが、低用量の雄のほうで1匹使用せず4匹で結果を記載してございます。理由としましては、1時間後の採血の後死亡したためと記載されておりました。

続きまして、18行目からの吸収率につきましては、低用量単回投与群で53.7%、高用量単回投与群で43.5%、低用量反復投与群で66.0%と記載してございます。

12ページに参りまして、分布の結果について記載してございます。表6にまとめてございますけれども、肝臓、腎臓、腹部の脂肪で比較的高濃度の残留放射能が検出されたというところでございました。

続きまして、代謝について15行目より下に記載してございます。結果は次の13ページの表7に記載してございます。10%TRRを超えたところについて御紹介いたしますと、尿では代謝物IとW、糞では未変化のイプロジオンが多く検出されたというところでございました。

続きまして、排泄について12行目より下に記載してございます。結果といたしましては、投与後168時間以内に91.4%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、低用量の投与群では尿のほうが多く排泄、高用量投与群では糞のほうが多く排泄という結果でございました。14ページの表8にその旨を表でまとめてございます。

13ページの18行目からの本文に関しまして、〇〇より記載整備の修正をいただいておりますので、そちらを入れてございます。御確認いただければと思います。

ラット④の試験につきましては、14ページの12行目から記載してございます。尿及び糞中の代謝物について表9にまとめてございまして、糞中に未変化のイプロジオン及び代謝物Mが10%TARを超えて認められたという結果でございました。そのほかの認められた代謝物につきましては表中にまとめてございます。

15ページに参りまして、〇〇よりお寄せいただいたコメントを記載してございます。14ページの代謝物の糞のところですが、代謝物IとJについて、尿では分離定量できているが、なぜ糞では分離定量できないのかという御質問をいただいております。こちらについて事務局で確認しましたところ、TLCとHPLCではどちらも同じサンプルを分析にかけているというところまでは把握できたのですが、それ以上の情報については確認できませんでした。

15ページの6行目からラットにおけるイプロジオンの主要代謝経路について記載してございます。〇〇より、主要代謝物Iを冒頭に持ってきた修正をいただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、排泄については14行目以降に記載してございます。結果は16ページの表10にまとめてございます。ラット③の試験では尿中排泄が主だったのですが、こちらでは糞中排泄が主となっております。〇〇より、同じSDラットであるにもかかわらず、尿/糞への排泄比が逆転している点について御質問をいただいております。

【事務局より】に記載してございますが、農薬抄録、報告書において確認いたしましたところ、農薬抄録のイプロジオンの安全性に関する考察という部分の21ページに関連の記載がございまして、各投与後の糞中に認められた親化合物の割合を比較すると、ラット④のほうがラット③よりも高かったことから、ラット④では親化合物の吸収が低く、未変化

の親化合物が糞中に排泄されたためと推定されておりました。

こちらに関して、報告書をさらに確認しましたところ、ラット③とラット④につきまして、投与溶媒はともに0.5%CMCで同じでございます、絶食はともに行っていないようでございます。それから、報告書で各個体の糞中、尿中排泄率について確認したところ、ラット③のほうは報告書のF03というものになりますが、114ページ、115ページ、116ページまで記載がございまして、特に高用量の投与群のほうでばらつきが大きいというような結果だったようです。また、ラット④でも報告書を確認しましたところ、雌のほうで固体ごとに尿/糞中排泄率が逆転しているものが幾つかみられたということでございました。こちらについて御確認いただければと思います。

続きまして、ウシの動物体内運命試験の結果については16ページの13行目以降に記載してございます。結果は17ページの表11に記載してございまして、臓器及び組織中の残留放射能濃度が一番高かった臓器は肝臓ということでございました。反復投与終了後は乳汁中の残留放射能は速やかに減少と記載してございます。〇〇より表11の脚注について修正をいただきましたので、追記をしてございます。

18ページの4行目からがウシの代謝についての部分になります。結果は19ページの表13にまとめてございまして、10%TRRを超えて認められたものを御紹介いたしますと、尿、糞、乳汁中から代謝物I、V、Wが10%TRRを超えて認められたというところがございます。

その下、11行目から【事務局より】のコメントボックスを記載してございますけれども、評価書Ⅱ. 1 (5) ウシの動物体内運命試験については、農薬抄録81～91ページの家畜代謝試験の試験成績内容に基づき記載したことにしまして、〇〇より了解しましたとコメントをいただいております。

続きまして、ヤギの動物体内運命試験の結果を19ページの13行目より記載してございます。20ページに、組織中残留放射能は肝臓と腎臓で比較的高かったのですが、3行目から5行目にかけて肝臓について少し追記をしておりました。〇〇よりこの点にしまして、経口投与後からということでしょうか、4時間では肝初回通過効果の影響も可能性として考えられるととのコメントをいただいております。

続きまして、代謝の試験の結果でございまして、16行目以降に記載してございます。代謝物としてはI、V、W、Yが10%TRRを超えて認められております。〇〇より文章の修正をいただいております。

動物体内運命試験の最後のニワトリについては、21ページの7行目より記載してございます。〇〇より、最初の9行目のところ、修正をいただいております。分布としては、臓器及び組織中の残留放射能は肝臓、腎臓、脂肪で高いという結果でしたが、時間とともに急速に減少と記載してございます。

22ページに参りまして、代謝について記載してございます。結果を23ページの表18に記載してございますけれども、代謝物I、Q、V、W、Zが10%TRRを超えて検出されたというところがございます。本文につきましては、〇〇より記載整備の修正をいただいております。

22ページに戻りますけれども、14行目からはヤギ及びニワトリにおけるイプロジオンの主要代謝経路について記載してございます。

23ページ、表18のニワトリの代謝物の中で未知物質というものが10%TRRを超えて認められております。こちらにつきまして、〇〇よりどうしても同定できないのかという申請者への質問をいただいております。それから、〇〇から抄録中と評価書案中の代謝物の記号の違いについてコメントをいただいております。コメントをいただいたとおりではございますけれども、下に対応表を作って記載しております。

動物体内運命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した。

色々とコメントをいただいておりますので、順番に見ていきたいと思っております。

まず初めに、ラット①の試験です。〇〇より、この試験は非常に古い非GLPの試験なので、③、④といった新しい試験もあるので削除でもよろしいのではないかというコメントが出されておりますが、これについて、②も同様に同じくらいの年代の非GLPの試験ですが、この2つを併せてどのように考えるか代謝の先生方に御意見を伺いたいのですが、まず初めに、コメントをいただいた〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

削除か参考資料と御提案させていただいたのですけれども、特に①のほうがまだこのとき代謝物分離が後の試験よりも細かくできていないし、③、④の試験があるので削除でもいいのかと提案をさせていただきました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私も、古いのでGLPでというのは、昔そういう議論をしたことがあるのです。でも、そのときはデータとしてある程度使えればいいのではないかという議論であって、非GLPでも今までずっと残っていると思うのです。

ただ、これをよく見ると、雄雌ミックスで使っているのです。①の試験は雌雄各10頭と書いてあるのですけれども、データが載っている表1は雄雌で分けて書いていないし、その後も雄雌のデータを示していませんよね。だから、これは取ってもいいかもしれないけれども、②は同じような内容に近いのですが、②の試験も雄雌ミックスでやっているのだけれども、排泄をするとなってますけれども、このところは書いていませんよね。でも、こちらは参考資料にして、①の試験は同じようなところは省いてもいいかなというのが私の意見です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇は御意見としていかがでしょうか。

〇 〇〇

私はどちらでもいいです。両方の先生のおっしゃることもよく分かりますし、このときの未変化体の200 mg/kgの尿と糞中へのイプロジオンの排泄量のデータぐらいかなと思いますので、ほかで代替できれば十分かな、仮になくても十分かなとは思いましたが、あるのかなと思ってさっきから見ているのですけれども、TARとして示されているデータがなくともいいのでしたか。それが見つければと思って表を見ていたのですけれども、例えば表8とかのデータだといいのでしたか。

〇 〇〇

いいのでしたかというのはどういうこと。

〇 〇〇

表1に示されている尿の3%と53%に相当するようなデータが%TARであれば別にラットの①のデータはなくてもいいかなと思うところでして、それに相当するのが表8の50~100 mg/kgで尿中に出てきた67.4とか43、46.1という数字になるのかなと思ったのですけれども、これは未変化体の数字ではないですよ。

〇 〇〇

表8は全量ですよ。

〇 〇〇

ですので、96時間とか比較的長い時間の中で%TARとして尿と糞中の未変化体の排泄データがあればいいのですけれども、〇〇、〇〇、ありましたでしょうか。例えば表2の6.4とか10.2というのがそれに相当しますか。でも、これは%TRRですよ。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、よろしいでしょうか。

実験は違うのですけれども、表7や表9に尿とか糞のイプロジオンというのが、未変化体の排泄TARが書かれています。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

では、表1のデータは表7で代替可能だということでしたので、それでしたら、ラット①のデータは削除するということでも私は賛同いたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

②のほうはいかがですか。

〇 〇〇

この②のデータは代謝物分析の結果でもありますし、残しておきたいなど。

○ ○○

では、先生方、①のデータのみ削除という形でよろしいですか。

○ ○○

私は結構です。

○ ○○

では、代謝の試験については、①は削除で、②の試験はそのまま残すということにしたいと思います。

②の試験、○○からコメントをいただきまして、抱合体代謝物となっているところは抱合体がよろしいのではないかと。私もそう思いますので。

○ ○○

Wが尿でグルクロニダーゼ処理後に2.6から11.3に増えていますよね。これは脱抱合を受けてWの割合が増えたので、W自身は抱合を受ける前の化合物かと思っていたのですけれども、それでWを抱合体代謝物としていいかどうか確認したかったというところがあります。

○ ○○

事務局、ここはどうなのでしょう。

○ ○○

恐れ入ります。

W自体は抱合体ではなくて、排泄されるときに抱合化されるという○○からいただいた修正どおりです、そのとおりに修正させていただきました。

○ ○○

そうすると、今の文章ですと、W及び未同定成分1は抱合体として排泄されるとの記載なのですけれども、Wそのものが抱合体と私は読んでしまったのですが、途中過程で抱合を受けて排泄されるということで誤解がないようでしたら、私はこの修正でオーケーです。

○ ○○

そうしましたら、書きぶりはより分かりやすいものになるようにもう一度確認させていただきます。ありがとうございました。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

ありがとうございます。W自体は抱合体ではないけれども、排泄されるときは抱合体になっているということですね。了解です。

では、②の試験はそこ以外はコメントをいただいていませんので、今度はラット③の試験ですね。11ページに○○のほうから。

○ ○○

申し訳ないです。さっきのWのところなのですけれども、排泄されているときに抱合体

になっているというデータはほかにあるのでしょうか。それも分からなくて、数字としては2.6から11.3なので、Wそのものが抱合体として排泄されているだろうとは思いますが、何かしらグルクロン酸抱合とか硫酸抱合がついているようなエビデンスというのは、未同定成分になるのですか。あるいはほかの経路で報告があるのでしょうか。

○ ○○

いかがでしょうか。

○ ○○

事務局です。

評価書中には載せていないのですが、抱合体として代謝されていることを想定した試験は行われておりまして、たしかラット④で行われていたように思います。

少々お待ちください。確認いたします。

先ほど申し上げたところは、抄録の代謝35ページから酵素処理を行った結果について記載されております。このデータは評価書中には載せておりません。

○ ○○

了解いたしました。ありがとうございます。

○ ○○

大丈夫でしょうか。

○ ○○

はい。それで結構です。

○ ○○

この未同定成分①というのは、グルクロニダーゼ、スルファターゼ処理をしたほうが量が減っているから、もともと抱合体ということですか。

○ ○○

そうだと思います。それで、Wのほうが増えているので、Wそのものが抱合体代謝物ではないとしても、Wにつながる経路のどこかには抱合代謝があるだろうと。

○ ○○

分かりました。

その辺、事務局で誤解のないような記載を少し工夫していただければと思います。よろしく申し上げます。

では、ラット③のほうに移りたいと思います。○○から動物匹数について質問がございましたが、事務局からこのとおりに回答されていますが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私が間違っていました。

○ ○○

網かけ部分は T_{max} ですね。

○ ○○

そうなのです。それを勘違いで質問したのですけれども、結果的に1匹足りなかったということで、理由はそこに書いてあるとおりで結構だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、御了解いただきましたので、記載等については問題なしということにします。

次の試験というか、13ページ、14ページにかけて○○から御修正いただいておりますが、これはこのとおりでよろしいですね。

○ ○○

ほかのところと統一したというだけです。

○ ○○

ありがとうございます。

次にラット④の試験に行きまして、15ページに先生方からコメントをいただいておりますが、まず初めに、○○からIとJという代謝物について、尿では分けて定量してあるものが、14ページの表9になりますけれども、糞ではI/Jという形で一括になっている。何で分離定量できないのかという質問です。

○○、これはいかがですか。

○ ○○

私も抄録を見たのですけれども、最後までフォローできなくて、例えば分離できないと、糞のほうは恐らくTLCで分離ではないかと思うのです。尿のほうはHPLCだったのかなと思って、その辺のところを明確といいますか、知りたいと思って質問しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これは今、TLCとHPLCのデータがあって、先ほど事務局からHPLCもTLCも同じサンプルだということで、HPLCのほうを見るとIとJがありますよね。分けて書かれていますので、こちらでは分離できているのですかね。これは評価上は大丈夫ですか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

物として、それほど量は多くないので、これは私の興味で質問したというだけであって、混乱させたのであればおわび申し上げます。

○ ○○

分かりました。特にこれでよろしいということですね。

○ ○○

はい。結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○のほうから代謝経路についてコメントをいただきまして、修文がされていますが、○○、事務局案の修文案はこんな感じでよろしいですか。

○ ○○

ありがとうございます。

同じ抄録の中なのですけれども、評価書案の22ページの下のところにヤギ及びニワトリの代謝経路が書いてあるのですが、そちらのほうに合わせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、そちらと合わせたということでもよろしいかと思えます。

それから、16ページのほうに○○から質問をいただきまして、同じSDラットで表8のデータですね。だから、③の試験と比較すると尿と糞への排泄比率が逆転しているのではないかということですが、事務局からの回答だと吸収率が違ったのではないかということですが、○○、これはいかがですか。

○ ○○

私も一応中を見て、データは間違っていないのです。

ただ、これはGLPの実験であるにもかかわらず、これだけ排泄で糞中と尿中の値がむしろ全く逆になっているということで、だから、もともとのデータが間違っているのではないかという疑いが一つあります。もう一つは、もし間違いでなくても、こういうデータを並列して出すという感覚が私は非常に信じられないという意見です。だから、今後この辺のところは検討する必要があるのではないかというのが私のコメントです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

GLPですので、取り間違いがない前提で評価するしかないのだとは思いますが、ばらつきも結構大きかったというような話がありましたが、○○、その辺の関係はどうなのですか。

○ ○○

ばらつきが多くても、ひっくり返ったデータを並列で出すということがおかしいというコメントです。

○ ○○

出してくるのは申請者の判断だと思いますけれども、③と④は試験自体は同じ試験施設ではないのですよね。

○ ○○

私ですか。

○ ○○

事務局でも○○でもいいのですけれども。

○ ○○

私はそこまでフォローしていません。

○ ○○

試験施設は異なります。

○ ○○

そうですね。なので、多分試験担当者のほうでは③を試験したら、どちらが正しいかは分からないですが、ほかの試験結果については把握していない可能性もあるので、逆転していたかどうかは試験責任者のほうではきっと分からないのではないかと思いますので、あとは申請者のほうで両方出してきてということで、申請者の推定は吸収率が違ったのではないかと抄録に書いてある状況のようですが、○○、いかがいたしましょうか。お願いします。

○ ○○

前の非GLPのデータを見ると、こちらは3番目の実験と同じ傾向で、尿のほうが高くて糞のほうが低いのです。この非GLPは別として、3つの実験と4つの実験を比較すると、この4番目の実験だけがむしろ逆になっていてやはりおかしいなと思うので、比較的接近していればいいのですけれども、値が全く違うので、これは問題だと僕は考えています。

以上です。

○ ○○

ちなみに、ほかの先生方、いかがですか。○○とか。

○ ○○

投与量も同じで、同じような実験をしているのですけれども、尿中と糞中の排泄率が随分違っているというのは確かに気にはなりますが、実験をしたところが違うということでそうかなみたいに思っていたのですけれども、あまり意見になっていなくてすみません。

以上です。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私も○○と同じように、実験回によっては起こり得てもしようがないかなと思っておりました。ですので、元データが転載ミスでないということであれば、数字としては受け入れざるを得ないのかなと思っています。

○ ○○

ということで、これ以上は追いかけようがないということだと思うのですが、申請者に

何か確認を求めるとかという必要があるかどうかはいかがですか。

〇〇。

〇 〇〇

数値を間違えていないのであれば、もう一度取り違えがあるかないかだけを確認してもらって、間違いなくてデータの的に確かであるというならば、私はあまり受け入れたくないのですが、暗にもう一回やれと言いたいわけではないけれども、これは仕方がないと思います。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

ただ、これ自体、取り違えているのかどうかは分かりませんが、最終的に評価上これは大きく影響するものではないと考えてよろしいですか。

〇 〇〇

私は特にそう思っておりません。そう思っていないというのは、判断に影響しないと。

〇 〇〇

これがはっきりしていないと評価できないとかということはないと思ったのですけれども、〇〇、そういう感じでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

結構です。実際にそれほど代謝産物に影響があるような化合物はないと思いますので、いいかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もそのような感じでよろしいですか。

〇 〇〇

ここで胆汁中排泄の試験がないので、その辺が何か絡んでいるのかなと考えてみたりもしたのですけれども、分かりません。すみません。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

〇 〇〇

あと、ラットの代謝経路を先ほど修文していただいたのですけれども、抄録のほうで推定代謝経路が書かれているのですが、それを申請者に修正していただくように頼んだほうがよろしいのでしょうか。いかがでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

事務局からよろしいでしょうか。

申請資料はあくまで申請者が作成したものであって、先生方にこの場でお作りいただきたいのは評価書のほうになります。申請者が推定している代謝経路に誤りがあるようだというのであれば、その旨、議事録に残りますので、そういうふうには直すべきとか直せといった御指示を出すような場ではないと考えていますので、よろしく願いいたします。

○ ○○

どうもありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございました。

では、ちょっと懸念が残る部分はありますが、これ自体が評価結果に大きく影響するものではないということで、事務局からは機会があれば申請者に確認はしてもらうにしても、この結果自体はそのまま受け入れざるを得ないという形で進めさせていただきたいと思えます。

引き続きまして、(5)ウシの試験に関しまして、17ページに○○よりコメントをいただきまして、事務局のほうで脚注の追記がなされています。

○○、これはこれでよろしいですか。

○ ○○

尿、糞、乳汁のほうが書かれていませんでしたので、追記ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございました。

先に進みまして、(6)ヤギの試験については、20ページに、○○より網かけ部分に関して経口投与後からということでしょうか。4時間では肝初回通過効果の影響も可能性として考えられるとというコメントになっていますが、これは。

○ ○○

肝臓についてはということで、あえて肝臓だけコメントされているのは何か特段の理由があるのかなと思ってお尋ねした次第です。

○ ○○

事務局、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局でございます。

こちらの記載につきましては、肝臓についてなぜ高かったのかということが抄録中に記載してございましたので、そのまま記載したというところでございます。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

よろしいでしょうか。

○ ○○

はい。結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

よろしいということで、その先の(7)の試験も含めて、○○から幾つか修文の提案をいただいています。これはこれでよろしいですね。

○ ○○

はい。軽微なところですので。

○ ○○

ありがとうございます。

23ページに行きまして、(7)のニワトリの試験ですが、ニワトリの肝臓、腎臓でウシ、ヤギでは認められない未知物質が10%TRRを超えて認められています。未知物質に係る特徴づける情報はないと事務局から説明がありまして、○○から申請者に対してどうして同定できないか確認すべきであろうということですが、○○、これはいかがでしょうか。

○ ○○

代謝量が少なければよくあることなので仕方がないかなと思うのですが、TRRが10%を超えるのであれば、基本的に同定すべきかなというのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○からもコメントをいただいています。御説明をいただければと思います。

○ ○○

抄録のほうのX、Y、Zと書いてあるのがごちゃごちゃしていて、自分で読みながら何となく分かったときに、ああ、それでよく分からなくなっていたのだと気がついたので思わず書いてしまいました。すみません。

○ ○○

ありがとうございます。抄録と評価書で記号が違っているということですね。

この未知物質については、やはり申請者に確認したほうがよろしいですか。

○○、コメントはいただけていないのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

超えるようであれば、できれば決めてもらいたいとは思っています。

○ ○○

事務局、これは実際に情報が何もないのでですか。

○ ○○

JMPRの評価書も確認しましたが、特段の記載はございませんでした。

○ ○○

ありがとうございます。

この未知物質は、量的にはどうなるのですか。TRRが10%を超えているけれども、非常に量が少ないとかというものというわけではない。

○ ○○

事務局です。

JMPRには、代謝物が認められているけれども速やかに代謝されたというようなまとめで記載させていただけてございます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

さっきコメントを言い忘れたのですが、確かにこの未変化体が同定できなかったというのは、実はいわゆる不安定で、それでそのまま次の代謝物に行ったのかなと考えたのです。だから、その辺も含めて申請者にもう一回取り直してもらえればいいのかと思います。できないならできないでいいのですけれども、その辺をはっきりさせていただければと。

もう一点、これは直接関係ないのですけれども、昔からずっと思ってきたのですが、○ ○のコメントでX、Yがよく分からないと。今後、再評価のときに代謝のところ代謝マップを必ず入れてほしいということです。ついですけれども、一応コメントとして言わせていただきたいと思いますので、今後事務局に御検討をお願いしたいと思います。

○ ○○

それは評価書の代謝のパートにということですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

という意見がございますが、事務局、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局です。

今、代謝物の別紙に記号と化学名しか記載していないのですけれども、さすがにこれだと構造が思い浮かばないという御意見もほかからいただいている、この別紙1に構造を入れることでお許しいただけないですか。また農薬第一専門調査会のほうにこういった意見があったということで御検討をお願いしたいと思うのですけれども、もうちょっと御意見を伺っておければなと思って伺った次第なのですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

載せていただきたいというもう一つの理由が、有機とかほかの先生方も習われていると思うのですけれども、毒性があるかないかはやはり構造を見てある程度予測するというか、半分はフィーリングみたいなものですが、だから、議論する上ではそこに構造なりパスウェイがあってどうだというほうが理解しやすいので、それを一回一回後ろのページに行って、そこで見比べながらやるというのは非常にやりづらいです。私として、できれば代謝の最後のところをまとめて載せていただきたいというのがコメントです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

○○が挙手されています。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○でございます。

○○、ありがとうございます。

これはどのような評価書の記載ぶりにするかというような第一専門調査会マターでございますので、引き続き御検討いただくことになると思いますが、現在、代謝物をどうするかというのは国際的に議論されているところですし、食品安全委員会においても委託研究などが進んでおりますので、それを踏まえて検討したいと思います。

ただ、先ほど事務局からもありましたけれども、専門調査会は抄録を直したりする場所ではございませんので、これが毒性とどう関連するかということについて、食安委では特にADIとARfDについて決めていただいておりますので、これがどう関係しているかということについて先生方には議論をしていただきたいと思います。代謝物のマップが載せられるかどうかということについては、今お答えできるものではございません。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

今の○○からのコメントは、今回はさすがに載せられないので、食安委のほうで検討していただくという形にしたいと思います。

今のニワトリの未知物質となっているものに関しては、どうも代謝の中間体で代謝が非常に早くて捕まらないのではないかというような感じかなと僕は受け取ったのですが、10%TRRを超えていますので、ただ単に同定できませんでしたと言われてしまうとそれはどうかと思いますので、申請者のほうに何で同定できないのですかと確認をするという形にしたいと思います。

事務局、よろしいでしょうか。

○ ○○

かしこまりました。

それから、今、事務局で実際の使用場面を想定した残留量を即答できなかったのですが、その辺も含めて、実際の予想飼料最大負荷量ですとどの程度の残留量になるかという点も含めて説明してもらおうということによろしいでしょうか。

○ ○○

そういう形でお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

それでは、動物代謝はコメントいただいたところで一通り議論したと思いますが、何か忘れてのこと等あれば、よろしいでしょうか。

では、先に進みたいと思います。植物体内運命試験の部分ですね。○○より特に意見はありませんというコメントが23ページに書いてありますが、まずは事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

事務局でございます。

では、続きまして、植物体内運命試験でございます。先ほど御紹介いただきましたとおり、○○から特段御意見はなかった旨、頂戴しております。

幾つか作物がございまして、いちごにおきましては10%TRRを超えて認められたものとして代謝物Iがございました。また、代謝物Lにつきましても10%TRRを超えていたということでございます。

27ページの小麦でございますけれども、こちらにつきましても代謝物IとLが10%TRRを超えて認められております。○○より、12行目から14行目にかけて文章表現につきまして修正をいただいております。

続きまして、レタスの結果を29ページに記載してございます。未変化のイプロジオンが主要成分としてみられましたが、代謝物としてはLが多く、ただし10%TRR未満であったという結果でございました。表21に記載整備の修正を○○よりいただいております。

続きまして、ももでございます。30ページの8行目以降に記載しております。未変化のイプロジオンが認められたのと、ほかには、10%を超えていませんがIとLが認められてございます。表23に○○より記載整備の修正をいただいております。いただきましたこちらの修正につきましては、以降の作物の該当する部分に同様の修正を入れております。

らっかせいについては31ページの10行目以降に記載してございます。本文の表現について修正をいただいております。

32ページ、表25、26に○○からいただいた修正に基づき、事務局においても確認、修正をしております。

それから、33ページに参りまして、表26の脚注を4行目から6行目に記載してごさいますけれども、〇〇より逆の記載ではないかということで修正をいただきました。

続きまして、水稻の結果を8行目より記載してごさいます。10%TRRを超えたものとして代謝物Lが認められてごさいます。

35ページ5行目から植物におけるイプロジオンの主要代謝経路を記載しております。

10行目からは環境中の試験でごさいます。

まず(1)好氣的土壤中運命試験ですけれども、主要分解物としてはJ、L、Xが認められてごさいます。

36ページに表28の脚注を記載してごさいますけれども、表中、横棒を入れているところについて分析していないということかと思えますということで修正をいただいております。現在はそのままにしておりますが、同様の修正を37ページの脚注にもさせていただければと思います。

湛水土壌中の試験結果でごさいますが、表29の主要分解物としてI、L、X辺りが認められてごさいます。

37ページの3行目からの土壌吸着試験については記載のとおりでごさいます。

それから、水中運命試験の結果を10行目以降に記載してごさいます。加水分解試験では、主要分解物として認められたのは分解物のKとL、それから、38ページに参りまして、光分解試験の結果は、緩衝液のところは主要分解物としてBとL、自然水のほうはKとLという結果でごさいました。

土壌残留の結果につきましては39ページに記載してごさいます。

続きまして、作物残留試験も行ってしまってよろしいでしょうか。

作物残留試験の結果は40ページ3行目以降に記載してごさいます。分析対象化合物はイプロジオンと代謝物Lとしてごさいまして、結果を別紙3に記載してごさいます。別紙3の内容につきましては〇〇に御確認をいただきまして、幾つか修正をいただいております。そちらを入れてごさいます。具体的なページとしましては139ページなどで、数字の間違いや不等号などについて修正をいただいております。

本文中に戻りまして、最大残留値のほうも記載しております。〇〇より記載整備の修正をいただいております。

続きまして、畜産物残留試験の結果を16行目以降に記載してごさいます。本文につきましては特段御意見等いただいておりますが、〇〇より別紙4につきまして記載整備の修正をいただいております。

作物残留試験につきましては以上でごさいます。

○ ○○

ありがとうございました。

植物体内運命試験と作物残留試験について説明をいただきました。

先ほど説明しましたように、〇〇から特に意見はごさいませんということで、〇〇から、

主に記載整備だと思いますが、修正、修文等いただいておりますが、〇〇、全体を通して何か修正し忘れとかコメントなどありましたらお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

特にないと思います。適切に直していただいているのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇は特にコメントなしでよろしいですか。

〇 〇〇

特にはありません。

けれども、さっき〇〇が言われたことは私もお願いしたいところで、ぜひ御検討いただきたい。代謝のマップをよろしくお願いします。

〇 〇〇

分かりました。

ということで、代謝の先生方からやはり代謝マップはあったほうがという意見でありました。その点は事務局のほうで検討いただくということにしたいと思います。

では、作物残留試験のところまで終了しましたので、一般薬理試験以降の部分に入っていきたいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

〇 〇〇

事務局でございます。

それでは、一般薬理試験のところをお願いいたします。41ページ、42ページからになります。一般薬理試験の結果の概要は表32に記載してございまして、特段のコメントはいただいております。

続きまして、急性毒性試験でございます。表33に記載してございます。特段の御意見は頂戴してございません。経口投与のところだけ結果を御紹介いたしますと、43ページに参りまして、SDラット等を用いて試験を行っておりまして、LD₅₀が雄で2,000 mg/kg体重以上、雌で1,530以上というような結果でございました。最小毒性量がラット①の試験では900 mg/kg体重以上でございます。それから、マウスの試験につきましても3つ記載してございまして、LD₅₀が雄で1,870 mg/kg体重以上、雌で2,670以上、最小毒性量がマウス①では1,350 mg/kg体重、マウス②は1,300、マウス③は1,300でございます。

続きまして、眼と皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験については46ページとなります。こちら、7行目からですが、特段のコメントは頂戴してございません。

続きまして、亜急性毒性試験も進めてよろしいでしょうか。かしこまりました。

亜急性毒性試験につきましても15行目以降に記載してございます。

まず、いつものこととなりますけれども、摂餌忌避の可能性が考えられたところにつきましては、ARfDのエンドポイントとしないということとしております。先生方より御同意をいただいております。

個別の試験に参りまして、まず46ページの下のところ、ラット①90日間亜急性毒性試験でございます。結果の概要は表35に記載してございます。〇〇、〇〇より表及び脚注の誤記の修正をいただいております。

【事務局より】のボックスを御覧いただければと思いますが、1,000 ppm以上の雌雄で副腎皮質球状帯において脂肪滴増加を伴う細胞肥大が認められ、毒性所見としました件につきまして、ほかのラットの試験では認められていない試験もございまして、農薬抄録では偶発的な増加とされていることから、扱いについて御検討をお願いしておりました。先生方からのコメントを48ページに載せておりますが、毒性影響としてよいとのコメントをいただいております。その結果ですが、47ページの4行目から5行目にかけて記載してございまして、1,000 ppmでみられた所見を根拠に無毒性量を雌雄とも300 ppmという案にしてございます。

続きまして、48ページ、ラット②の試験でございます。結果の概要を表37に記載してございまして、〇〇より所見について追記をいただいております。800 ppmでみられた所見を根拠としまして、現在、無毒性量を雌雄とも500 ppmという案にしてございます。

49ページの3行目以降に【事務局より】のボックスに記載してございまして、評価書案では毒性所見としなかった点につきまして先生方に検討をお願いしておりました。具体的には、肺の胸膜下細胞浸潤、肺泡マクロファージ浸潤について有意な増加が認められましたが、抄録にあった理由、①としまして、肺の胸膜下細胞浸潤につきましては、用量との相関性が雌雄ともに認められず、正常でも高い頻度で認められたということ。それから、②としまして、肺泡マクロファージの雌における所見につきましては、雄では増加が認められないということ。③としまして、いずれの所見とも関連するようなほかの有意な肺所見は伴わなかったという点を考慮しまして、毒性所見としませませんでした。このことにつきましては、先生方からは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。

5行目からラット③の90日間亜急性毒性試験について記載してございます。こちらは血液学的検査及び血液生化学的検査が実施されていないため、参考資料としております。先生方から特段のコメントはいただいております。

続きまして、マウスの4週間亜急性毒性試験になります。50ページからまず①の試験について記載してございまして、51ページに表41に認められた所見をまとめてございます。こちらは6,000 ppm以上の雌雄で毒性所見が認められましたため、無毒性量を1,900という案にして記載してございます。

8行目以降の【事務局より】のボックスを御覧いただければと思いますが、6,000 ppmのところ運動失調、嗜眠が投与1週から認められておりますが、発生時期、発生例数の詳細が不明ということで、ARfDのエンドポイントとしませませんでした。このことについて、

先生方から御同意をいただいております。

続きまして、52ページに4週間亜急性毒性のマウス②を記載してございます。16行目以降に【事務局より】のボックスを記載してございます。現在の認められた毒性所見のところ、1,900 ppmに肝臓に白色病巣があるとしてNOAELを設定してございますけれども、通常、肉眼所見のほうは記載していないところでした。ただ、こちらはJMPRの評価書を基に記載しましたため、肝臓に白色病巣という所見を根拠にNOAELを設定すること、6,000 ppm以上でみられた肉眼所見のほうは削除という案につきまして、先生方に確認をお願いしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇からは1,900 ppmの肉眼所見は記載する、6,000 ppm以上の肉眼所見は削除という案に御同意をいただいております。

〇〇からいただいたコメントを御紹介いたしますと、52ページのボックスの下のほうですが、JMPRの文書だけでは判断に困りました。GLP不明なこの試験自体の信頼性が不明なため、マクロ所見をあえて毒性としなくてよいと思います。ADIに影響しませんので、脚注でJMPRに認められた肉眼変化を根拠に無毒性量を600として、ここでの無毒性量は1,900でよいのではないのでしょうか。特にこだわるわけではありませんとのコメントをいただいております。

そこで、当日の御検討のお願いとなつて恐縮なのですが、この試験はJMPRの評価書を根拠に記載してございますが、肉眼所見しか書かれておらず、詳細不明ということで参考資料とさせていただき、表43にはJMPRの評価書に記載のとおり、肉眼所見を全て書いてそのままにしておくということで考えておりますが、御検討をお願いできればと思います。

続きまして、4週間のマウス③の試験を53ページより記載してございます。こちらにつきまして、先生方から特段の御意見はいただいております。毒性所見が6,000 ppm以上でみられたということで、無毒性量1,900という案にしてございます。

続きまして、13週間亜急性毒性試験のマウスを18行目以降に記載してございます。こちらにつきましても特段の御意見はいただいております。事務局のほうでほかの評価書に合わせた記載整備の修正をさせていただいております。表47の表の中も修正させていただいております。こちらは同じような修正をすべき箇所がほかの表にもございますので、同様にさせていただければと思います。

続きまして、イヌの90日間亜急性毒性試験を15行目以降に記載してございます。こちらは供試動物数が2匹ということで参考資料としております。参考資料とした扱いにつきまして、55ページの12行目以降に先生方に御検討をお願いしておりました。参考資料としたことで、ガイドラインで要求されている90日間亜急性毒性試験が不足することになります。1年間慢性毒性試験において12又は13週を含めて経時的に血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、眼科学的検査が実施されていることから評価は可能と考えましたということで御検討をお願いしておりました。

先生方からは参考資料でよいとのコメントをいただいております。

亜急性毒性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した。

一般薬理試験、急性毒性試験、刺激性試験、皮膚感作性試験の辺りに関しましては、先生方から特にコメント、修正等いただいております。ということで、事務局案のとおりとしたいと思います。

亜急性毒性試験については確認事項が色々ありますので、1つずつ見ていきたいと思っております。

まず(1)のラット①の試験です。こちらは表35の1,000 ppm以上の副腎皮質球状帯細胞肥大について事務局から毒性所見とすべきかどうかという質問がございまして、先生方からいずれもこれは毒性所見と捉えてよろしいということでしたので、今の修正というか事務局案どおりでよろしいかと思っております。脚注の投与量について私と○○から間違いがあるとコメントで修正がされております。

先生方、特に追加はないですね。

次に(2)のラット②の試験です。表37、精巣上体と追記させていただきました。事務局からの質問としては、肺の胸膜下細胞浸潤及び肺泡マクロファージ浸潤の有意な増加が統計解析の上では有意であったということで、こちらは毒性としない案ということで先生方からいずれも御同意いただいておりますので、被験物質の影響ではないだろうということでよろしいかと思っております。ほかの試験でも認められていないことや、先ほど事務局から説明がありましたように用量依存性などもないということで、こちらもこれでよろしいですね。

次に(3)ラット③の試験です。こちらについては、血液学的検査や生化学検査が実施されていないということで参考資料という扱いで、事務局から特に質問等もございませんが、先生方からも特にコメントはいただいておりますので、これでよろしいかと思っております。

(4)マウス④の試験です。こちらについては、事務局より6,000 ppm以上の雌雄に認められた運動失調及び嗜眠について、発生時期、発生例数の詳細が不明であることからARfDのエンドポイントとはしませんでしたということで、いずれの先生方からも御同意いただいているということです。よろしいかと思っております。ほかには特にコメントはいただいております。いいですか。

どうぞ。

○ ○○

今ここで言っているのかどうか分からないのですが、急性毒性試験のテーブルのところから投与量がゼロという記載が何か所かありまして、亜急性毒性試験のところとか、最初の体内動態試験のときに投与量ゼロのところについては記載を修正していただきまし

たが、この辺りは投与量ゼロというのはコントロールが自動的に決まるので、記載としてはあったほうがいいのでしょうか。

○ ○○

事務局、お願いします。

○ ○○

ほかの評価書の記載に合わせさせていただいてよろしいでしょうか。場合によっては、ゼロは自明なのでわざわざ書かなくてもという意見もいただいていたこともございまして、ほかの評価書と合わせた記載にさせていただければと思います。この評価書の中で統一が取れていませんので、その点は修正したいと思います。

○ ○○

分かりました。

では、先ほど削除ということになりましたけれども、動態試験のところもそこに合わせていただくということによろしいですか。

○ ○○

かしこまりました。確認いたします。

○ ○○

事務局で確認をして、全体で統一した記載にさせていただくということでお願いいたします。○○、ありがとうございます。

今度は(5)のマウス②の試験に移りたいと思います。こちらはJMPRの評価書に記載があるもので、試験報告書等は入手できていないものですが、それを基に事務局で表43を記載していただいています。事務局からの質問で、肉眼所見がJMPRの評価書では無毒性量の根拠として挙げられているということで、僕は試験報告書の内容が確認できるわけではないので、JMPRの評価書はこのままで同意せざるを得ないと思って同意しますと回答しましたが、○○からは色々コメントをいただいていますので、○○、説明をいただけると。お願いします。

○ ○○

○○です。

こだわるわけではないのですが、ちょっとバランスが悪いなど。マクロで今まで取っていないので、ここでJMPRがマクロで取っているから載せるというのもちょっとしゃくに障るなどということで、判断を変えてもいいのではないかというのが私の意見でした。それから、これはGLPも不明なのでコメントさせていただいたのですが、ほかの不明の試験のほうはしっかりと所見が取られていて記載もあったので確認できるのですが、この試験だけちょっと浮いているように感じましたのでコメントさせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方からは、〇〇は6,000 ppmの肉眼所見は要らないと。〇〇は事務局案でということですが、先ほど事務局から説明がありましたとおり、〇〇のコメントもありますが、詳細が不明である。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

私、この白色の病巣は肉芽腫なのかなと勝手に想像していたのです。ただ、実際にマクロでは取っているけれども、病理のほうでは取っていないので、どちらを優先するかというところだと思うのですが、1,900でも病理では取れていないけれども、肉芽に由来する白色病巣としてJMPRは毒性として取ったのかなという勝手な想像をしていました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、何かコメントはありますか。お願いします。

〇 〇〇

この肉芽種性病変については記載がありまして、全身性に出ているような変化で、肝臓に出ているのも多分一緒だろうということで、何らかの結晶物に反応した異物反応と書いてあったので、剤に関係しない変化かなと思っていました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

というように、実際に報告書があるわけではないので、先生方も推測の域を出ないという部分はありますので、先ほどの事務局の説明では、この試験については参考資料という扱いにして、記載についてはJMPRの評価書に記載してあるものをそのまま載せると。食品安全委員会の評価というよりもJMPRでこういう所見を取られていますよというような記載にしてはどうかという事務局からの提案でしたが、先生方、それでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

〇〇もよろしいですか。ありがとうございます。

それでは、この試験についてはJMPRの記載を肉眼所見も含めて記載していただくということにしたいと思います。よろしく願いいたします。

次に、(6)のマウス③の試験については特に先生方からはコメントをいただいております。こちらにもJMPRの評価書からの記載ですが、こちらについてはきちんと病理組織学的変化が捉えられて記載されておりますので、評価に用いてよろしいであろうということでもあります。

それから、次の(7)13週間のマウスの試験についても、先生方からは特にコメントをいただいております。事務局で若干修文がされております。

最後、(8) 90日間のイヌの試験です。こちらにも記載について先生方からコメントをいただいておりますが、一群2匹の試験であること、それから、1年間の試験のほうでしっかりと検査がなされているということから、事務局としては参考資料としてはどうかということで、先生方からいずれも御同意いただいておりますので、参考資料とするということによろしいかと思えます。

慢性までの部分は以上ですが、先生方、何か追加でコメント等ございましたら挙手でお願いします。特によろしいでしょうか。

では、追加のコメントはございませんようですので、慢性毒性、発がん性試験の部分の説明をお願いいたします。

○ ○○

事務局でございます。

では、慢性毒性試験以降について御説明させていただきます。ページとしましては55ページ以降となります。

まず1つ目、イヌの1年間慢性毒性試験①でございます。認められた所見を表51に記載してございます。お寄せいただいたコメントは次の57ページに記載させていただいております。事務局から御検討をお願いした点も併せて順番に御紹介させていただきます。

まず①ですが、網膜反射亢進が認められていた件につきまして、農薬抄録では投与開始前からこの所見が認められていること、それから、変化の進行がなく、雌雄ともに対照群でも認められていることから、本評価書案でも毒性所見としない案としておりました。このことにつきまして、先生方から御同意をいただいております。

②といたしまして、こちらにも毒性所見としなかった所見についてでございます。眼球硝子体液に微細な散在性の星状体が認められており、農薬抄録では無処置動物においても認められるものもあり、検体投与の影響と判断できなかつたと考察されております。本評価書案でも毒性所見としなかったことにつきまして、先生方から御同意をいただいております。

③は毒性所見としたことについてのお伺いですが、600 ppm以上投与群の雌雄で赤血球ハイツ小体が認められております。ほかの赤血球関連指標の変化が認められていないため、扱いについて御検討をお願いしておりました。先生方からは、毒性所見としてよいとのコメントをいただいております。○○からは貧血に関連した変化というコメントも頂戴しております。

④といたしまして、600 ppm以上投与群雄で副腎皮質球状帯退色及び脂肪空胞化が認められ、毒性所見としております。こちらにつきまして、用量相関性が不明確でイヌ②の試験では認められておりませんので、御検討をお願いしておりました。先生方からは、600の所見は毒性所見としない、3,600 ppmから毒性所見とすることでよいといただいております。また、○○と○○から、空胞化は毒性所見としないということでコメントをいただいております。

また、〇〇から退色という所見の表現についてコメントを頂戴しております。そちらを表51を御覧いただきながら御紹介したいと思えます。まず、600 ppmで雄でみられた副腎皮質球状帯退色、脂肪空胞化の所見は、先生方からの御意見に基づきまして削除しております。3,600のところ副腎皮質球状帯の所見を真ん中あたりに入れてございます。〇〇、〇〇からのコメントに基づきまして、空胞化は削除した状態で入れております。〇〇からは、退色という表現がマクロのような感じがしますし、通常組織では用いない表現ということで、所見名の御提案をいただきました。事務局のほうで長々と所見を書いてしまったのですけれども、当日の御検討のお願いで恐縮ですが、現在肥厚から細胞肥大まで書いてあるところ、一部脚注に落とすということにさせていただきます。所見名として表に書くのは副腎皮質球状帯の肥厚までにしまして、脚注に蒼白な水溶細胞質を有する細胞肥大を伴う肥厚とさせていただきます。退色と表現しているところがほかにもございますので、同様の修正で考えております。御検討をお願いできればと思えます。

続きまして、57ページの【事務局より】のコメントボックス、⑤について御紹介させていただきます。600 ppm以上投与群雌で近位尿細管上皮リポフスチン沈着が認められ、毒性所見としております。用量相関性が不明確で、イヌ②の試験では認められていないため、御検討をお願いしておりました。〇〇からは事務局案で結構だと思いますとコメントをいただきまして、ほかの先生方からは毒性所見としないでよいというコメントを頂戴しております。御検討いただければと思えます。

58ページ、イヌ②の試験につきましては、先生方から特段のコメントはいただいておりません。検体投与の影響はいずれの投与群でも認められてございませんので、無毒性量を最高用量で設定してございます。

59ページ、2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラット①の試験でございます。こちらにつきましては、腫瘍性病変は認められておらず、非腫瘍性病変の所見のまとめを表54に記載してございます。体重増加抑制、摂餌量減少が1,000 ppmでみられてございますので、これを根拠に無毒性量を設定してございます。

【事務局より】といたしまして、23行目以降に記載してございますが、下垂体の結節性過形成発生頻度の有意な増加が認められておりますが、用量との関連性がなく、全動物においてはいずれの群も有意な変動は認められなかったということで毒性所見としません。このことにつきまして、先生方からは同意のコメントをいただいております。

続きまして、60ページにラット②の試験を記載してございます。こちらは今回事務局案としてADIの設定根拠としている試験になります。この事務局案では、23行目以降に最小の用量である150 ppm投与群の雄でみられた所見と300 ppmの雌でみられた所見を根拠に、無毒性量を雄は150 ppm未満、雌で150 ppmと設定してございます。精巣間質細胞腫瘍の発生メカニズムに関しては14. その他の試験のほうにまとめてございます。認められた毒性所見を61ページにおまとめしてございます。〇〇より修正をいただいたのと、〇〇からも脚注の誤りについて御指摘をいただきましたので、修正をしております。

こちら、認められた所見につきまして、62ページのほうに【事務局より】で2点ほどお伺いをしてございます。

①といたしまして、150 ppm投与群雄で認められた副腎皮質網状帯細胞の微細空胞化につきまして、農薬抄録では全動物で有意差がないということで毒性学的に重要でないとされておりましたが、最終と殺で有意差が認められたため、本評価書案では毒性所見としておりました。先生方からは毒性所見とすることに御同意をいただいております。〇〇からいただいた脚注への御指摘につきましては、先ほど御説明したとおりでございます。

②といたしまして、150 ppm投与群雄で認められた所見を毒性所見としたことから、無毒性量が設定できませんでした。通常であれば、2年間慢性毒性試験のラット①の試験がございますので、ラットの系統も一緒ですので、総合評価を行うというところかと存じますが、今回、ラット①で125 ppm投与群が設定されておりますけれども、最高用量の1,000 ppm投与群でラット②に認められた所見と同じような所見が認められていないということで総合評価を行わない案としてございます。先生方からは御同意をいただきまして、〇〇からはラット①の試験はNon-GLPで古い試験でもありますし、しっかり観察していなかったものと想像しますとのコメントもいただいております。

続きまして、62ページ下のほう、マウスの18か月間の発がん性試験でございます。認められた所見は特にございまして、最高用量で無毒性量を設定しております。先生方からは特段のコメントはいただいております。

99週間発がん性試験のマウスにつきましては、11行目以降に記載してございます。認められた所見を表60-1以降に記載してございまして、現在の事務局案では800 ppm投与群の雄で精巣間質細胞肥大及び空胞化等が、4,000 ppm投与群の雌で毒性所見が認められたことから、無毒性量は雄で160 ppm、雌で800 ppmという案にしてございます。間質細胞腫瘍の発生メカニズムに関してはその他の試験にまとめております。

【事務局より】のボックスを65ページに記載してございまして、2点お伺いしております。

1点目、800 ppmの雌で有意差のある小葉中心性肝細胞肥大が認められましたけれども、肝毒性を示唆するほかの病理組織学的所見が認められなかったことから、適応性変化としました。ただ、本試験は一番上の用量で肝細胞腺腫がみられていることから、この所見の扱いについて念のため御検討をお願いしておりました。先生方からは適応性変化とすることでよいとの御同意をいただいております。

それから、雌の最高投与量の群で黄体腫が認められておまして、試験実施後にレビューした結果、有意差がなく、背景データの範囲内であったため、検体投与の影響としましたが、背景値の上限の値であるため、扱いについて御検討をお願いしておりました。〇〇からは毒性所見としないことでよい、ほかの先生方からは検体投与の影響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。

慢性毒性につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、1つずつ見ていきたいと思います。

まず初めに、(1) イヌの1年間の試験です。こちらは57ページのほうに【事務局より】の質問がございまして、①、②に関しては眼科検査若しくは眼球の硝子体の変化に関して毒性所見としないということで、先生方はいずれも御同意いただいていますので、これについてはこれでよろしいかと思えます。600 ppm以上の雌雄でハインツ小体が認められておりますが、こちらについては貧血傾向を示すものとして、いずれの先生方からも毒性所見とするという御同意をいただいていると思えますので、よろしいかと思えます。

それから、④は600 ppm以上投与群雄で副腎皮質球状帯退色及び脂肪空胞化が認められているものについて、こちらはいずれの先生方も600 ppmについては毒性所見としないというコメントだと思います。3,600 ppmについては毒性所見として扱うということだと思います。

○○、毒性所見としなくてよいと書いていますが、僕が今説明したような感じでよろしいですか。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

3,600 ppmについては毒性所見とするということで、先生方は御同意いただいたと思えますが、今先生方にお送りしている評価書案では表51は非常に長い記載になっていますが、先ほど事務局から説明があったように、副腎皮質球状帯の肥厚というところまでで止めて、それ以降の部分については脚注、一度脚注にあったのが○○のコメントで削除となっていますが、先生、これは今事務局が言ったような形でよろしいですか。

御同意いただきましたので、先ほど事務局から説明いただきましたように、脚注は一回削除になっていますけれども、全部を本体のほうに入れるのではなくて、脚注のほうにするという形で記載をお願いいたします。よろしいでしょうか。先生方、大丈夫ですか。

では、次の試験もイヌの1年間の試験です。こちらについては特に毒性影響は認められていないということで、先生方からも特にコメントはいただいております。

次に(3) ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験です。こちらについては、【事務局より】として1,000 ppmで下垂体の結節性過形成発生頻度の有意な増加が認められていますが、用量との関係がなく、毒性所見とはしませんでしたということについて、いずれの先生方からも御同意いただいています。それ以外は特にコメントはいただいておりますので、無毒性量は250 ppmということで事務局の記載どおりでよろしいかと思えます。

次に(4)の試験です。こちらラットの2年間慢性/発がん性併合試験、こちらのほうが新しい試験ですが、61ページの上側の表56-1に関しては僕のほうでコメントをさせてい

ただきまして、脚注の記載の仕方ですので、この修正のとおりでよろしいかと思ひます。

それから、〇〇からもコメントをいただきまして、こちらも脚注の説明だと思ひます。これでよろしいですか。ありがとうございます。

62ページの【事務局より】のほうにいきまして、150 ppmの雄で副腎皮質網状帯細胞の微細空胞化に有意差が認められて云々ということですが、こちらは事務局では毒性所見としましたということで、先生方、いずれも御同意いただいております。これに関して、僕のほうから脚注があったほうがいいと思ひますということで脚注を入れていただきました。

②のほうは、先ほどの(3)の試験もラットの2年間慢性/発がん性試験で試験デザインとしては同じですので、通常では総合評価を行うことが多いですが、今回は認められている所見が大きく違うということもあって、総合評価を行わないということについて先生方いずれも御同意いただいております。〇〇からは、先ほどの1個前の試験はNon-GLPの古い試験でもあるし、しっかり観察していなかったというのはどうか分からないですけども、これを総合評価するのはどうかねということで、事務局案に御同意いただいております。ということで、よろしいでしょうか。

先に進みたいと思ひます。(5)の試験は特に先生方からコメントはいただいております。

(6)はマウスの99週間発がん性試験です。65ページのほうに【事務局より】がございまして、800 ppm群の雌で小葉中心性肝細胞肥大の増加が認められておりますが、ほかの所見が認められていないことから適応性変化としたことについて、先生方からいずれもこの用量については適応性変化でよろしいのではないかという回答をいただいております。よろしいですよ。

②として、4,000 ppmの雄で黄体腫が認められていますが、試験実施後のレビューの結果、その下、65ページの中段ぐらいに表が載っていますが、当初の検査結果では5例ということだったのが、再レビューの結果4例、背景値の上限ぐらいというものについて、事務局からは影響とはしませんでしたということですが、いずれの先生もそれでよろしいと御同意いただいたものと思ひます。よろしいですよ。

先生方から御同意いただきましたので、こちらについては影響とはしないということにしたいと思ひます。

ということで、先生方、追加で忘れていたコメント等何かございましたらお願いします。特によろしいでしょうか。

では、よろしいようですので、生殖発生毒性の部分に進みたいと思ひます。

事務局、説明をお願いいたします。

〇 〇〇

事務局でございます。

それでは、生殖発生毒性試験のほうをお願いいたします。66ページからになります。

まず(1)といたしまして、ラットの3世代繁殖試験でございます。先生方から特段の

コメントはいただいております。いずれも明らかな毒性所見はみられなかったということから、無毒性量は本試験の最高用量ということで記載してございます。

それから、2世代繁殖試験のラットにつきまして（2）より記載してございます。〇〇より、文章につきまして記載整備の修正を2点ほど頂戴してございます。毒性の所見につきましては、3行目から、親動物では1,000 ppm投与群の雌雄で毒性所見が認められ、児動物では3,000 ppm投与群の雌雄で認められたということで、一般毒性に対する無毒性量を親動物の雌雄とも300、7行目に児動物の雌雄とも1,000という案にしてございます。

繁殖能に対する毒性量の記載につきまして、下のコメントボックスに〇〇よりいただいたコメントを記載してございます。確認しましたところ、9行目以降の繁殖能の毒性量の記載が誤っておりましたので、コメントボックスの中の【事務局より】で案について御確認いただければと思います。繁殖能に対する無毒性量の記載につきましては、P雌雄・F₁雌雄が親動物のときに3,000又は2,000 ppm投与群で平均産児数及び生後生存児数の減少が認められておりますので、以下の括弧のとおり修正させていただければと思います。繁殖能に対する無毒性量は1,000 ppmで、Pの雌雄、F₁の雌雄の無毒性量をそれぞれmg/kg体重/日で記載するというような文章にさせていただければと思います。御検討をお願いできればと思います。

続きまして、68ページに参りまして、ボックスの【事務局より】を御覧いただければと思います。2014年の2世代繁殖試験につきまして、報告書の入手が可能かどうか問合せをしましたが、今回は提出できないという回答がございましたので、その旨を記載しております。2016年のEFSAの評価書につきまして、〇〇から御提供いただいたAppendixの資料に関連の記述がございましたので、ページ数を御紹介しております。

発生毒性試験に参ります。まずラット①を7行目以降に記載してございます。先生方から特段の御意見はいただいております。認められた所見につきましては表65にまとめておりますが、親動物で体重増加抑制などの影響が認められ、胎児では検体投与に関連した毒性影響は認められなかったことから、無毒性量を母動物で200、胎児で最高の400で設定してございます。催奇形性は認められなかったと記載してございます。

続きまして、ラット②の試験につきましては69ページに記載してございます。9行目ですけれども、〇〇より妊娠何日と記載してある部分についてコメントをいただきました。精子確認日を妊娠1日としているので、精子確認日を妊娠0日とする場合には妊娠5～14日に投与したこととなるとコメントをいただきましたので、修正をしております。御確認いただければと思います。

認められた毒性所見は表66に記載してございまして、現在の案では、母動物では最高用量を無毒性量とし、胎児のほうでは200 ppmで小型胎児数増加、体壁・臓器間空隙増加が認められておりますので、これを根拠に90 mg/kg体重/日という無毒性量の案にしてございます。催奇形性は認められなかったという案にしてございます。

70ページの【事務局より】で何点かお問合せをさせていただいております。毒性所見

とした体壁・臓器間空隙増加について、統計学的有意差は認められませんでした。同投与群で統計学的有意差のない胎児重量の低値が認められ、両所見から胎児が僅かに未熟であったと考えられたことから毒性所見としております。先生方からは、毒性所見とすることでよい旨、コメントを頂戴してございます。

2点目といたしまして、胎児の200 mg/kg体重/日投与群で認められた所見につきましては、母動物に毒性影響がみられない用量で認められておりますので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDのエンドポイントとする案で考えております。ただ、ほかのラットの発生毒性試験では認められておらず、いずれも胎児の成長の遅延によるものと説明がされていることから、先生方に御検討をお願いしておりました。先生方からは、妊婦又は妊娠している可能性のある女性のARfDのエンドポイントとすることに御同意をいただいております。

また、〇〇からは、ラット③では胎児の内部異常の観察を行っていません。ラット①では内部異常の観察を行っていますが、この所見は確認されていません。ラット②試験の所見は尊重すべきでしょうとコメントもお寄せいただいております。

続きまして、ラット③の試験でございます。2行目以降に記載してございます。

下の14行目以降のコメントボックスを御覧いただきまして、〇〇より、1点目といたしまして、検査項目が性成熟、sex differentiationに特化していることを脚注等で記載してはいかがでしょうかというコメントをいただいております。この点に関して、〇〇から5行目以降に追記をいただいておりますので記載しております。そして、追記いただいた部分に関連して〇〇からコメントを頂戴いたしまして、71ページの上から4行目のところに記載してございます。外表異常、内部異常、骨格異常の全てを観察した上で、催奇形性の判断をすることになりますと頂戴しておりますので、70ページの13行目、催奇形性に関する文言を削除していただいております。この削除に関しましては、〇〇からも御同意をいただいております。

〇〇からもう一点コメントをお寄せいただいております。11行目から12行目にかけて、雄における肛門生殖器突起間距離（AGD）短縮が認められた点につきまして、この変化は出生後の性成熟に関連する可能性があると思います。2014年の2世代繁殖試験ではF₁及びF₂雄の性成熟の遅延がLOAELの根拠とされておりますが、F₂新生児の肛門生殖器突起間距離の測定は行われているか詳細はわかりますかとコメントを頂戴いたしました。

この件に関しまして確認したところ、2014年の2世代繁殖試験の報告書は入手できなかったのですが、2016年のEFSA評価書について〇〇から御提供いただいたAppendixの資料に関連の記述がありまして、この肛門生殖器突起間距離に関する測定が行われているようです。資料といたしましては、この評価書案をお送りするときに幾つか海外評価資料をお送りさせていただきまして、EFSA2016のAppendixAとしてあるところの11ページの部分になります。ここのところで”In a new 2-generation study”と書いてある部分がございます。一番最後の行、F₁とF₂の雄で、用量は0、300、750、1,500 ppmで試験してござい

て、影響がみられたのは1,500 ppm投与群ということでした。

続きまして、このラットの毒性試験につきまして、事務局から2点ほど御検討をお願いしておりましたので、そちらにつきましても御紹介いたします。71ページの8行目以降のボックスを御覧ください。

先ほど御紹介した肛門生殖突起間距離の短縮につきまして、ほかのラットの試験では認められておらず、精巣腫瘍発生機序検討試験において本剤及び代謝物の抗アンドロゲン作用は極めて弱いものとの結果が得られており、母動物に毒性の認められる用量での変化のため、ARfDのエンドポイントとしないという案にさせていただきましたが、このことについて先生方からエンドポイントとしなくてよいとのコメントを頂戴しております。〇〇からは、用量依存的なAGDの減少がみられましたが、ARfDのエンドポイントとしなくてよいと思いますとコメントをお寄せいただいております。

2点目といたしまして、母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌効率減少につきましては、妊娠6～9日において統計学的有意差がみられないということでARfDのエンドポイントとせませんでした。このことにつきましても先生方から御同意いただき、〇〇からは、用量依存的な影響がみられましたが、統計学的有意差がないのでARfDのエンドポイントとしなくてよいと思いますとのコメントをいただいております。

続きまして、ウサギの発生毒性試験でございます。まず、1つ目の試験を72ページに記載してございます。〇〇から表68の認められた毒性所見につきましてコメントをお寄せいただきまして、吸収胚数増加というのを200 mg/kg体重/日以上母動物のところに記載しておりましたが、胎児の欄に記載したほうがよいと思いますとコメントをいただいております。これに合わせまして、本文の8行目、吸収胚数増加を母動物で認められた所見に記載してございましたが、こちらは削除させていただければと思います。

事務局から先生方に3点ほど御確認をお願いしておりましたので、先生方からのコメントと併せて御紹介いたします。73ページをお願いいたします。

まず1点目といたしまして、毒性所見としなかった所見につきまして外表異常（無顎及び無眼球症）が認められましたが、唯一例で対照群に比べて有意差がないということで御確認をお願いしておりました。〇〇からは、高用量投与群ではみられないことと試験②では認められていないことから、毒性所見としないことに同意いたしますとコメントをいただいております。〇〇と〇〇からも御同意のコメントをいただいております。

続きまして、2点目と3点目に関しましては、同じ所見に関して御確認いただいた事項となっておりますので、併せて御説明させていただければと思います。一番下の用量の100 mg/kg体重/日投与群で、胎児で骨格変異（胸骨分節未骨化）が認められたため、毒性所見としておりました。現在、これをARfDのエンドポイントとしております。母動物に影響はみられていないので、妊婦又は妊娠している女性のARfDのエンドポイントとしております。このことにつきまして、抄録の中では200 mg/kg体重以上の投与群の胎児の所見については、親動物の毒性の二次的影響として100の投与群でみられた点につきましては対

照群の発生頻度と比べて多くないことから、投与による影響としなかったと考察されておりますので、毒性所見とするかどうか、毒性所見とするのであれば、ARfDのエンドポイントとするのかどうかという点について御確認をお願いしておりました。

〇〇から、コメントとともに表を御提供いただきまして、そちらを73ページの下のところに記載してございます。事務局のほうで確認が漏れておりまして、①の試験用量の600と書いてあるところは400が正しい記載ですので、そちらのほうは修正いただければと思います。こちらを見ながら、先生方からいただいた御意見を御紹介したいと思います。

まず、〇〇からいただいた御意見ですが、②の試験施設の背景値はこの変異の一般的な発現範囲と考えられることと、①の試験の変化は発現率がこの範囲内であることから、対照群の発現率が低かったことによる変動と考えてよいと思います。そのことから、毒性学的意義はほとんどないと判断し、ARfDのエンドポイントとしなくてよいと思います。なお、試験②では60 mg/kg体重/日投与群で母動物に毒性影響がみられており、胎児への影響も逆なので、再現性の点でもこの変化の毒性学的意義は明確でないと思いますとコメントをいただいております。

続きまして、〇〇からですけれども、まず②の試験の骨格異常の発現頻度は、用量相関性がみられず、背景値の範囲内であり、毒性所見とは考えませんでした。一方、試験①のほうを見ますと、200 mg/kg体重/日投与群は対照群と比べ毒性所見と考えられると思われまますといただいております。しかしながら、①と②の結果に一貫性がないことを考慮すると、①の有意な発現頻度の上昇を毒性所見とはっきり言えないと思いましたが、先生方の御意見を賜りたいと存じますといただいております。

〇〇からは、①の試験の200 mg/kg体重/日の発現率の33.8%は毒性所見としてもよいが、②の試験の200 mg/kg体重/日の発現率の20.7%は毒性所見ではありません。なお、②の200 mg/kg体重/日の発現率15.4%は①の試験の100 mg/kg体重/日の発現率15.9%と同程度であることから、①の試験の100 mg/kg体重/日の胸骨分節未骨化を毒性所見とすることには慎重な判断が必要と考えます。調査会当日に生殖の担当の先生方と議論したいと存じますといただいております。

今回、このウサギ①の試験は、①の試験用量の100 mg/kg体重/日投与群の所見を毒性所見とするかについて御検討をお願いしているところですが、こちらは毒性所見とする場合、ARfDのエンドポイントとする場合はここの部分が根拠試験となります。

続きまして、ウサギ②の発生毒性試験に参りたいと思います。74ページになります。認められた毒性所見は表69に記載してございまして、母動物では60 mg/kg体重/日で毒性所見がみられたこと、胎児では200 mg/kg体重/日で所見がみられたことから、無毒性量を設定しております。〇〇から、参考文献について海外評価書を追記いただいております。

毒性所見としなかった所見につきまして、下の【事務局より】で2点お伺いしております。臍帯ヘルニアが認められており、背景値の範囲を超えていましたが、その発生には用量との関連がないことから毒性所見としなかったことについて、先生方から御同意をい

ただいております。

2点目といたしまして、仙骨前椎骨数27個の胎児が増加している点につきまして、統計学的に有意でなく、背景値の範囲内であったことから毒性所見としなかったことにつきまして、こちらについても先生方から御同意をいただいております。

75ページ、3点目といたしまして、毒性所見とした点について御確認をお願いしておりました。60 mg/kg体重/日投与群の母動物でみられた体重増加抑制及び摂餌量減少が農薬抄録では投与前から低値傾向であったことから、投与による影響ではないと考察されておりましたが、有意差はみられないものの、上の用量の200 mg/kg体重/日投与群が強く影響を受けている時期に一致して、用量に相関した体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、投与終了以降、対照群との差がなくなっていることから、毒性所見としております。この点につきましては、先生方から毒性所見としてよいとのコメントを頂戴しております。

生殖発生毒性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した。

それでは、1つつ見ていきたいと思えます。

まず初めに、(1) ラットの3世代の試験ですが、こちらについてはいずれの先生方からもコメントはいただいておりますので、事務局案で結構だと思います。

次に(2)のラットの2世代繁殖試験です。こちらにつきましては、繁殖能に関する無毒性量の記載が間違いではないかということで○○からコメントをいただいておりますが、事務局から67ページに示すような修正をしたいということで、○○、これはよろしいでしょうか。

ありがとうございます。御同意いただきましたので、67ページのボックス内のような形に修正をお願いします。

次に68ページにいきまして、こちらは先生方からのコメントではないですが、事務局から繁殖毒性、2014年の報告書というかそういう試験があるということですが、今回は報告書自体は手に入らなかったということでもあります。途中で出てきましたが、EFSAの評価書のほうに概要の記述があるということでもあります。今表示していただいているものです。これは後々議論したいと思えます。

(3)の試験については特にコメントをいただいております。

(4)ラットの発生毒性試験です。こちらについては、○○から妊娠何日の記載を修正いただいております。ありがとうございます。

70ページのほうに、事務局からの質問として200 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた体壁・臓器間空隙増加について毒性所見としましたということで、先生方、いずれも毒性所見とするということに御同意いただいております。

もう一つの質問として、これはARfDのエンドポイントとしましたということです。こちら先生方はいずれもARfDのエンドポイントとすることに御同意をいただいたという

ことで、何か追加のコメント等ございますか。よろしいですか。ありがとうございます。

次に（５）の試験です。こちらにつきましては、〇〇から、この試験は骨格異常や内臓異常の観察がされていないので催奇形性を云々という議論はできないだろうということで修文をいただいております。非常に分かりやすくなったと思います。ありがとうございます。

〇〇から、検査項目が性成熟、sex differentiationに特化しているということを脚注では記載してはどうでしょうかということですが、〇〇、コメントをいただいてもよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

これは〇〇が本文に追記してくださいましたので、どうもありがとうございました。

〇 〇〇

これくらいでよろしいですか。

〇 〇〇

はい。大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。本文のほうの修文で大丈夫ということですね。

AGDの件は、〇〇から詳細はわかりますかということで、これが先ほど事務局から説明のあった内容ですが、〇〇、こちらについてもコメントをいただけると。

〇 〇〇

〇〇です。

資料をありがとうございました。結果が書いてありまして、AGDも短縮という結果になっているようです。これは性成熟、雄の包皮分離の遅延とともに一貫した変化だと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、今のこの試験についてはAGDの短縮が認められているということで、記載自体は今のままで大丈夫ですか。

〇 〇〇

この２世代試験の結果は評価書中には記載されていないのですが、これはよろしいのでしょうか。

〇 〇〇

２世代試験というのはEFSAの評価書にある試験のことですか。

〇 〇〇

EFSAの2014年。

○ ○○

2014年の試験ですよ。これは記載するべきなのですか。多分事務局では評価書案を作ったときに入手できていなかったもので、先ほど表にさせていただいたものは後から○○から御提供いただいたものということなので、記載するべきかどうかも含めて先生方の御意見を聞きたいのですが、いかがですか。多分情報としてはさっき表示していたような概要ぐらいしかない状態です。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

EPAの②の82ページにNOAELとLOAELの記載がありますので、これしかないというか詳しいことはないかもしれないのですけれども、最低の情報はあるかなと思うので、記載してはいかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、○○はいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

新しい2世代試験の情報があまりにも少なくて、AGDが確かに下がっていて、無毒性量が取れなくて最小毒性量しか取れなかったということしか読み取れないのです。そこしかないところをあえてこの評価書の中に書き込むか、書き込まないかということになるかと思うので、情報量が少な過ぎて、私としてはあまり積極的に紹介しなくてもいいのかなと思います。そもそもは申請者がデータを提示すれば済むことなのに、自分たちが金を出していないからそのデータが取れないというのが原因なので、私どもがそこまで汗をかかなければいけないのかなという気がします。ですから、私としては新しい2世代試験のデータは参考程度の評価としてどこかに記載するのだったらするのでしょうかとしか申し上げられません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

EPAの資料を見ましても、書かれている内容が非常に少ないので、どこまで書くのかというのは悩ましいところではあるのですが、書かなければいけないところまではいかないのかなというぐらいの印象です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

情報が限られ過ぎて、通常の記載の仕方では評価書に記載するのは難しいのではないかなという気がするのですが、しかも、申請者のほうではこれを提出できないということだったようですので、今回はこの2014というものは記載しない形にしたいと思いますが、先生方、よろしいですか。ありがとうございます。

○ ○○

○○から挙手がございます。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

○○でございます。

本件に関しまして、私の意見を述べさせていただきます。

私は先生方のジャッジ、本来申請者は出すべきなのに出してこなかったということはあるのですが、今回気になりますのは、1つ目と2つ目の繁殖試験も古くて、今回精巢毒性が低用量ぐらいで認められているのですが、それ以外で認められているかという副腎の変化はあるのですが、副腎に病理組織学的変化がみられていなかったり、先ほどのAGDのこともありますので、今回の毒性のプロファイルなどを考えたときに、申請者の方はこれからはちゃんと出していただきたいというように私は思います。これは議事録に残りますので、申請者の方はきっと読まれるでしょうから、一応発言させていただきました。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

申請者のほうにはぜひ入手して提出していただきたいとは思いますが、今回に関してはあまりに情報が限られ過ぎていますので、評価書には記載しないという形にしたいと思えます。

○○、どうぞ。

○ ○○

○○です。

70ページの(5)のラット③なのですが、ここは12行目の「突起間距離短縮が認められた」までにして、無毒性量に関する記載を削除したほうが良いのではないかなと思って提案させていただきます。というのは、上に書いたように、目的がほかの発生毒性試験と違います。ですから、○○がおっしゃったように、タイトルをむしろ変えて、ほかの発生毒性試験とは違うんだよということが分かるようにした上で、無毒性量に関する記載をしないというほうがより良いような気がいたしまして、急にですが、提案させていただきます。

きました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

タイトルはどんなタイトルがよろしいですか。

○ ○○

それは○○が御提案なさっているので、○○にお任せしたいなと思いますが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

いかがでしょうか。ちょうどいいという言い方は変ですけれども、タイトルに発生毒性試験と入れてしまうと通常の発生毒性試験と同じように受け取られてしまうというコメントだったと思うのですが、もし何か適切な発生毒性試験でないタイトルがあれば。

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

あまり経験がないので分からないのですけれども、こういうふう過去の試験で検査項目が限られている試験等がありましたら、それにならったらいいのかなと思います。原著の報告書を見ますと、表題が”sex differentiation study”となっていましたので、いい和訳が分からないのですけれども、そういうものも括弧して入れるとかということになるのかなと思います。

以上です。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

今、○○が御提案されたとおり、”sex differentiation study”を日本語になさったら一番分かるのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

○○、何か御意見はございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○や○○の御意見でよろしいと思います。

以上です。

○ ○○

事務局、○○さん。

○ ○○

“sex differentiation study”という名前にした場合、その他の試験行きでしょうか。それとも、何らかの発生毒性試験に加えておいても差し支えないようでしたら、参考資料にしてこういったsex differentiationを調べるために実施された試験であるため参考資料として書いて、〇〇に記載いただいた5行目から8行目のところは生かして、無毒性量を書かないというようなものにする、事前に御検討いただいた内容が生きると思った次第なのですけれども、もし表題まで変える場合はその他の試験に移したほうが分かりやすいように思います。いかがいたしましょうか。

○ ○○

御意見のある先生がいましたら挙手をお願いします。

〇〇と〇〇は御同意いただきましたが、事務局。

○ ○○

参考資料でよろしいということですよ。

○ ○○

ということで、こちらは参考資料ということをお願いします。

ということで、通常の発生毒性試験ではないので、無毒性量という言葉もなしという形にしたいと思います。

どうぞ。

○ ○○

事務局です。

1点訂正させていただいてよろしいですか。2014年の繁殖試験でLOAELが26.9 mg/kg 体重/日というところについてです。肛門生殖突起間距離につきましては、最高用量の1,500 ppmで所見が認められているのですけれども、2014年の繁殖試験自体のLOAELは別の所見がLOAELの根拠となっておりますので、この肛門生殖突起間距離がみられたのは1,500 ppm、最小毒性量は300 ppmということでございました。訂正いたします。失礼いたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

ということですが、それについては今回評価書には記載しないということですよ。参考情報ということで、ありがとうございます。

71ページのほうに【事務局より】が①、②と2つ、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということに関しまして、先生方からはいずれも御同意をいただいていますのでよろしいかと。こちらは参考資料という形になりますので、よろしいかと思います。

では、次の試験、(6)ウサギの発生毒性試験ですが、こちらはまず初めに表68で吸収胚数の増加は胎児のほうに記載だというコメントを〇〇からいただきまして、記載自体を移動と。こちらはよろしいかと思います。

事務局からの質問が3つほどありますが、大きく分けて2つですが、1つ目、200 mg/kg

体重/日投与群の1例の胎児で外表異常が認められましたが、毒性所見とはしませんでしたということに関しては、先生方はいずれも事務局案に御同意いただいているということでよろしいかと思います。

少々議論が必要なのは、100 mg/kg体重/日の胸骨分節未骨化、骨格異常が認められておりますが、こちらは毒性影響なのかどうかというところが議論のポイントかと思えます。この次にウサギ②という試験がありまして、73ページの下側に①の試験と②の試験の骨格異常の認められた割合がテーブルにしてありますが、これも参考にした上で、先生方、コメントをそれぞれいただいておりますが、御意見をいただきたいと思えます。

〇〇、これは議論したいと存じますと書いてありますが、いかがですか。

〇 〇〇

お二方の考え方が分からなかった時点ではそうだったのですけれども、今、ここにお二方の御意見が出ておりまして、お二方とも100 mgにおける変化は毒性としないという考えのようなので、議論の必要はないのではないかなと考えておりますが、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

了解しました。

ということで、〇〇、よろしいですか。100は毒性としないと。

(〇〇により同意の意思表示あり)

〇 〇〇

〇〇もよろしいでしょうか。

(〇〇により同意の意思表示あり)

〇 〇〇

ということで、皆さん方、100については影響ではない、毒性としないということで御同意いただきましたので、よろしいかと思います。

先生方、200については影響でよろしいですか。

ありがとうございます。では、200については毒性影響とするということにしたいと思えます。

ということで、この試験についてはよろしいですか。

横山さん、どうぞ。

〇 〇〇

今、親委員の先生から御意見をいただいたのですけれども、(6)のウサギ①の試験の100の骨格変異に影響と取らなかったことについて、何%の変化で背景値がどれだけでどういう発生頻度だったので影響としなかったといった文章を評価書に残しておいたほうがよ

いのではないかという御意見なのですが、いかがでしょうか。

というのは、仮にこれが100で骨格変異があるとしまして、母動物で影響のない用量での骨格変異ということになりますので、場合によっては急性参照用量の設定根拠になるようなものでもありそうですので、ここは慎重に検討した内容を記載しておいたほうがいいというような意見があったのですけれども、御検討いただいてもよろしいですか。

○ ○○

事務局からのコメントというか親委員からのコメントですが、先生方、何か。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

親委員の御指摘はごもっともです。ですから、なぜここを毒性影響としなかったということは、表の下の脚注にきっちり書くか、あるいは文章中に書くか、どちらかにするのがいいのだらうと思います。それは、試験①とウサギ①とウサギ②の対照群における発現率を基に試験①の100における発現率は毒性影響ではないと我々が判断したということを書きこんでおくことが必要だと思います。いかがでしょうか。

○ ○○

先生方、いかがでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

私の②にちょっと書いたのですけれども、この変異胸骨分節未骨化というのはごく一般的な骨格変異でして、発現範囲も②の背景値が私の経験からいってすごく妥当な範囲だと思います。ただ、各試験のコンカレントの対照群との比較ということで有意差があるのだと思いますが、①は200については有意差は影響と取ったとしても、100については、ここに書きましたようにコントロールがすごく発生頻度が低いための変動と考えてよいと私は考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

先生方もおっしゃいましたけれども、①試験と②試験で対照群を見た場合に、対照群は②試験ではもともと高いというところで、①試験を見たときに対照群は骨格異常のベースが低いということで、①試験の100 mgのところは毒性所見ととらなかったということでもよろしいかと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

②の試験の背景値を見ると、200も背景値の範囲内であるような気がしますけれども、

○○、これはどうなのですか。

○ ○○

○○です。

200もですね。いえ、先ほど申し上げましたが、その試験のコントロールとの比較になります。

○ ○○

もちろんその試験のコントロールとの比較で有意差が出ているので、先ほどの議論だとこのくらいが。

○ ○○

完全に否定するのはどうかなと思いました。

以上です。

○ ○○

そういうことで、どう記載するのですかね。

事務局、大丈夫ですか。

○ ○○

○○から挙手があります。

○ ○○

分かりました。○○。

○ ○○

今、○○がおっしゃったのは重要なことで、やはり一貫性のある評価をされるには、コンカレントコントロールでこれは駄目だけれどもこちらはいいと言うには、もしそういうふうに判断するならもう一段の御説明をいただかないといけなくなってしまうと私も思うのです。きっとコンカレントコントロールということを重要視するならば2つともついてしまうし、背景値でよくみられる変化というエキスパートジャッジをされるのであれば200までないというほうが。と申しますのは、2つ目の試験で同じ用量で影響が出ていない。増えていないですよ。再現性ということについても非常に微妙な変化だろうと思いますので、100を取らないで200を取るという場合は、もう一段の御説明を入れていただいたほうがいいのかと私は思うのですが、いやいや、この30%は結構多いのだよというのであれば、その旨の記載も一言入れていただければありがたいと思います。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。僕の先ほどのコメントも同じような話です。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

試験①のほうの200は取ってもいいと私が最初に言ってしまって、ほかのお二人の先生にかなり悪い影響を与えてしまったなと思って責任を感じております。〇〇が試験②の施設の背景値が5.4~58.5と書いてくださっていて、ニュージーランドホワイトでは大体このぐらいの範囲で振れるのだということもおっしゃっています。なので、試験①の100も200も両方とも取らないとすべきだったのだなと反省しております。

試験②の200で出ていない、増加がないということも併せて、試験②と200が同じ用量で同じ所見が出てこないということも併せて総合的に考えると、この所見は偶発所見である可能性が高いと記載して残すのが一番自然なのだろうと思って反省しているところです。もう一度そのような考えで皆様方に議論していただければと思います。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

200も偶発所見、背景値の範囲内という扱いにしてはどうかという御意見だったかと思いますが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私はこの評価書案に書いたときは、試験①だけを見た場合には100 mgのところは毒性所見かどうかは別として、200 mgのところでは毒性所見があるだろうと。②だけを見た場合には毒性所見はどの群でも毒性所見ではないのでだろうと考えました。①と②の試験は別の施設がやっている試験なので、そこで一貫した結果が得られていないので、2つの施設の①、②を統一して考えて、一貫した結果が出ていないので、毒性所見と考えなくてもいいのではないかと最初の時点では思っていたのです。ただ、やはり対照群と比較してということをお案すると、やはり200 mgの①の試験は影響ありかなと思いつめたのですが、〇〇や〇〇のご意見を聞いて、施設1、施設2の試験の結果に一貫性がないということで200mgの結果は偶発的であると考えてももいいと思いました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇はいかがですか。お願いします。

〇 〇〇

私が先ほどその試験の対照群と申し上げたのは、同じニュージーランドでも動物のロットによって発現頻度が変わる場合がございますので、そういうことを考えると取ってもいいのかなと思ったのですが、一貫性から言うと、③のコメントの最後に私が書きましたが、①と②の試験の結果に一貫性が感じられないので、この変化を偶発的な変化としたほうが

妥当であるかなと思います。①の試験の200についてです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

以上、先生方お三方とも200についても②の試験との比較から再現性がない、一貫性がないということで偶発所見ではないかということであったと思いますので、その辺、②の試験を引用すればいいのですかね。それらを総合して、先ほど○○が言っていましたように、○○の経験上からも背景値は②の73ページの表の中にある値の背景値が妥当だという話をしておりましたので、それこそがエキスパートジャッジだと思いますので、そういったことを含めてこの調査会としてはこの所見に関して有意差はあるものの、偶発所見であると判断したというような記載ぶりにしてもらってはいかがかと思います。ありがとうございました。

この部分については事務局で今言ったような感じで記載をしていただいて、先生方に一回確認いただくという形にしてもらえればと思います。よろしいでしょうか。

それでは、先に進みたいと思います。今議論していた②の試験です。(7)の試験ですが、こちらについては事務局から臍帯ヘルニアについて毒性所見にしませんでしたというのと、質問②としても、これも毒性影響とはしませんでしたよね。仙骨前椎骨数27個の胎児が認められていますが、これも毒性所見としませんでしたというのと、③として、こちらは毒性所見としましたということについて、先生方、いずれも御同意いただいたということですので、今の事務局案のとおりとさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

全体を通して何か追加でコメント等ございませんでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性の部分は御同意いただきましたので、先に進みたいと思います。次は遺伝毒性の部分です。

時間が結構迫ってきている気がしますが、事務局、どうでしょうか。

○ ○○

○○から問題点の指摘もありますので、できれば遺伝毒性はざっとやらせていただけると助かります。

○ ○○

了解しました。

それでは、まず事務局から説明をお願いいたします。

○ ○○

事務局でございます。

最後、遺伝毒性試験をお願いいたします。

75ページの下のコメントボックスからになります。評価書案には遺伝毒性試験は原体の

み記載してございます。コメントボックスですが、海外評価書のEFSAにおいて代謝物Lに関して遺伝毒性の可能性が除外できないことが記載されておりますが、詳細が不明なため記載しませんでしたとさせていただきます。

〇〇からは、実際の試験データがあるのではなく、その構造から懸念があるという記載かと思えます。試験データがないのであれば、可能性について評価書で言及することは適切ではありませんとコメントをいただいております。また、代謝物Lでは動物代謝でも認められているので、原体についての遺伝毒性試験でカバーできるのではと考えますといただいております。

それから、〇〇からEFSAの海外評価書のAppendixにつきまして御提供いただきまして、そちらに代謝物の毒性情報があり、代謝物Lの遺伝毒性試験についてはAmes testでネガティブ、*in vitro*の小核でポジティブ、*in vivo*の小核で僅かにポジティブ、equivocalとの記載があり、試験自体は実施されているようです。代謝物Lにつきましては原体を投与されたラット体内でも認められるため、原体の遺伝毒性試験で陰性であれば問題ないと考えますとのコメントをいただいております。

〇〇からEFSAの海外評価資料について御提供いただきましたものは印刷物でお送りしているのですが、本日の午前中にさらに評価の基となったドラフトの資料を追加でお送りさせていただきました。調査会直前に申し訳ありませんでした。

そちらに代謝物Lの遺伝毒性試験の結果の詳細が参照できる形で記載されておまして、本日午前中にお送りしたPDFファイルの*in vitro*小核の試験結果につきましては、今投影している145ページが*in vitro*小核試験の結果でございます。こちらは予備試験を含めて幾つか試験が行われておまして、II Cと書いてあるところが最終的に陽性の結果となった部分でございます。こちらを受けて*in vitro*試験が陽性という結果だったようです。

*in vivo*の小核試験につきましては149ページに結果が載ってございまして、24時間の試験結果は有意差あり、48時間の試験結果は有意差がなしという結果でございます。ただ、有意差ありと出た結果についても、コントロールと変わらない値ということで、このドラフトのレポート内では総合的に考えて遺伝毒性はないという結論がなされております。2016年のEFSAの評価書ではその結論と異なりまして遺伝毒性ありとされたところがございます。代謝物Lにつきましてはそちらのような状況となっておりますので、御検討いただければと思えます。

評価書に戻りまして、76ページから原体の遺伝毒性試験の結果について記載してございます。

先生方からお寄せいただいたコメントを先に御紹介させていただきます。78ページになります。

〇〇より、遺伝毒性試験法ガイドラインで採用されたことのない試験方法での文献等は評価が困難なため、一覧表から削除してはどうでしょうか。枯草菌を用いたDNA修復試験などは検出感度や精度の評価がなされていないので、試験結果が陰性であっても評価上の

ポイントにはなりませんとコメントをお寄せいただいております。それを受けまして、〇〇より表70の試験を幾つか削除いただいております。

削除いただいた後に記載した試験につきましては、〇〇からコメントをお寄せいただきまして、復帰突然変異試験（1990年）、染色体異常試験（1985年）、*in vivo*小核試験（1994年）の試験は陰性であり、原体のイプロジオンは陰性と考えます。また、〇〇より御提案いただきました一覧表から削除する件については私も同意しますとのコメントをいただいております。

この表70の各試験の削除に伴いまして、結果が陽性となる試験がございませんので、76ページの本文のところ、〇〇より修正いただいておりますが、9～11行目、試験結果がいずれも陰性であったことから、イプロジオンに遺伝毒性はないものと考えられたという結論になるかと存じます。

78ページ、表の脚注のところは、試験が削除されたことに伴い、脚注も削除するものでございます。

遺伝毒性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

まず初めに、遺伝毒性試験、親物質、原体については〇〇から古い試験やガイドラインで採用されていないような試験は削除してはどうでしょうかということで、それについては〇〇も御同意ということで、原体は陰性という判断でよろしいのかなと思うのですが、〇〇、まず原体についてはそういう考えでよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

DNA修復試験で陽性になっている枯草菌の19株というのは聞いたことがないのです。そういったバリデーションを受けたことがない試験系で得られた結果は、仮に陰性でもあっても陽性あっても評価のしようがないし、評価の参考にもならないと思います。そういう結果も、知らない方が見るとただ陽性というところだけを取り上げてしまいますので、そういった試験系は表から削除していいのではないかとというのが提案です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、その点については御同意ということでよろしいですか。ありがとうございます。

ということで、現在の原体についての表はそういった試験は削除という形にしてもらえればよろしいのかと思いますが、代謝物Lについて今回試験データは提出されておませんが、〇〇のほうから、EFSAの評価書を見るとAmesがネガティブで*in vitro*の小核試験が陽性、*in vivo*の小核試験がequivocalといった記載があるというコメントが寄せられております。〇〇、この辺りの説明をいただければと思います。

〇 〇〇

〇〇です。

EFSAの2016年の評価ではequivocal、marginally positiveになっているのですが、本日午前中に頂いた、その*vivo*の小核試験結果を見ると、このページです。このページの下の方を見ると、結論のところでは”does not induce the formation of micronuclei”と、陰性だと言っています。今、画面に投影されているのは2009年の評価書でしょうか。

〇 〇〇

こちらは2009年の規則に従って作られた2015年の評価書かと思います。

〇 〇〇

2015年に陰性結果だったものが、EFSAの2016年のものを見ると、いきなりequivocalに変わっているのはなぜかというのは分かりますか。

〇 〇〇

お答えいたします。

今日の午前中にお送りしたこちらの評価書は、EFSAの評価に当たって、**Rapporteur Member State**のフランスが作成した評価書で、EFSAの制度ですとこの後EFSAのほうでピアレビューを行ってピアレビューレポートを作る。そして、EFSAの最終判断にするという手順があります。ですので、**Rapporteur Member State**のフランスは陰性と考えただけでも、EFSAのピアレビューのほうでequivocalと判断されたということに時系列的にはなると思います。

事務局がこの今日の午前中にお送りした資料を当初お送りしていなかったのは、こちらはいくまで**Rapporteur**国の考えであって、EFSAの最終判断ではないので、通常の評価では基本的に用いていないのですけれども、この評価書を見ますと、各結果の数値がテーブルとして示されていて、これは報告書ではないので一次データではなくて、フランスが作成した表ではあるのですけれども、御判断の参考になればと思ってお送りしたものです。

以上です。

〇 〇〇

午前中に頂いてばかりでしっかり資料を見られてないですが、この報告書のとおり、上の表に戻ってもらえますか。未処理群が24時間のときに0.05%で、48時間のときには0.1%と、24時間の値が偶発的な影響あるいは非生物学的な関連性でたまたま低かったと記載されており、その24時間の陰性対照群が低いから統計処理すると2000 mg/kg bw処理群が陽性になったという感じですか。その24時間後の結果も48時間後の結果も両方0.107%と変わらないのです。

その横の右にレンジというカラムもあるので、正式な最終報告書を見ていないのでまだ分からない点がありますが、レンジというのは恐らく実測値、カウントした数字を書いてあって、未処理群が24時間で0～2個2000 mg/kg bw処理群が24時間で1～3個小核があったということだと思います。ポジティブコントロールだと34～69個の小核の

細胞を見つけられたことを示しています。また、2000 mg/kg bw処理群の48時間は1～3個ということで、未処理群の個数と変わらないです。未処理群も処理群もレンジが1～3個で変わらないので、これは恐らく陰性ではないかなという判断をしました。

これらのことから、なぜこの結果をequivocalとEFSAがおっしゃっているのかよく分かりません。だから、EFSAが同じ報告書を見ているのか、また違う最終報告書を見ているのか判断できないので、私は可能であるならばこの*vivo*小核試験の最終報告書を一度見たいというのが感想としてあります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということなのですが、○○、何かコメントをいただけますか。

○ ○○

○○です。

私もこのデータを見まして、これは完全に陰性と考えていいと思いますので、equivocalとする理由は見つからないと思います。最終報告書という話がありましたが、これは信用していいのではないかと思いますので、*in vivo*の試験は陰性だということで特段問題にする必要はないと考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も、今のテーブルを両方見る限りは陰性だという印象ということによろしいのですか。

○○、お願いします。

○ ○○

はい。*vitro*の小核試験は陽性ですけれども、-S9が陽性、+S9が陰性になっているので、恐らくS9による代謝によって解毒化されている可能性があります。つまり、個体動物を用いる*vivo*の小核試験に関して、生体内で解毒されるため、陰性となるのではないかと推測しています。

先ほどの原体に関する表はあるのですけれども、代謝物Lの表は作成いただけるものでしょうか。

○ ○○

事務局、お願いします。

○ ○○

そんなに詳しい情報はないのですけれども、得られている情報の範囲で記載してもいいということであれば記載いたします。その際の結果の判断は何と記載しますか。

○ ○○

代謝物Lの結果がequivocalと陰性があるわけですね。私もそれはどちらを書くのかなと思って。

○ ○○

でも、equivocalと言っているのは、EFSAの評価書の中にそう書いてあるということですよ。今、先生方、このテーブルのデータを見る限りは、これは陰性と判断されるということであれば、食安委の評価書にも記載するのであれば、それは陰性と記載するべきだと思うのです。

○ ○○

こちらの今見ている午前中に送ってもらったファイルというのは引用できるのですか。

○ ○○

公表されている資料ですので、引用は可能です。

○ ○○

では、こちらを引用して陰性の判定でいいと思います。

○ ○○

○○もそれでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

Ames陰性、*in vitro*小核試験は-S9だけ陽性、*in vivo*小核試験は陰性という判断でいいかと思います。代謝物の表を入れていただけるとありがたいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局、今表にしてもらっている資料からふだん記載している内容についてどれぐらい拾えるか僕は分からないのですけれども、記載をしてみただければと思いますが、よろしいでしょうか。

○ ○○

かしこまりました。

○ ○○

EFSAではこの試験についてequivocalと判断しているというようなことを脚注に書いておいて、実際にデータを、生データではないにしろ、このサマリーのデータを見た上で、先生方がいや、これは陰性だろうということであれば、それは食安委としては陰性と判断したということで構わないと思いますので、そういった形で進めてはどうかと思いますが、先生方、それでよろしいですか。

ありがとうございました。御同意いただきましたので、そういう形にしたいと思います。

それでは、時間が過ぎておりますので、この辺で切ってもいいですか。最後までやれと言うならやります。

○ ○○

今日はここまでにしていただければと思います。

○ ○○

代謝のところ申請者に確認をという項目があったと思いますので、それは事務局から確認いただくということでよろしいでしょうか。申請者に確認をするのであれば、今の遺伝毒性の代謝物の試験についても入手できるかどうか確認してもらおう。できないと言われる気はしますが、一応確認はしていただくことでよろしいのではないかと思います。できれば、ライセンスの関係で手に入らないとかということではなくて、やはり評価のキーになる試験については必ず入手して持ってくるようにというように形にいただければと思います。それは個人的な意見であります。

ということで、今日はもう時間が過ぎていきますので、今後の進め方について事務局から御説明をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、評価書案は今日御審議いただいたところまでまとめ直して、確認事項は確認した上で次回御審議いただくということでお願いしたいと思っています。

評価書の修正したものについては、次回御審議の前にお送りするというようお願いしたいと考えています。

○ ○○

それで結構です。

それでは、イプロジオンの審議に関しましてはこれまでとします。

それ以外に事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

資料4「食品安全委員会での審議等の状況」ですが、国民からの意見・情報の募集は6剤についてございました。また、リスク管理機関への通知は3剤について通知しております。ありがとうございました。

以上になります。

○ ○○

続きまして、事務局から日程のお知らせをお願いします。

○ ○○

日程なのですけれども、先生方にいただいている日程は、次は6月17日になるのですけれども、確認事項もございますので、6月17日に開催できるか、その次が7月9日なのですけれども、いずれの日程で開催するかは確認事項の出て来具合を含めて座長に相談させていただくことでよろしいでしょうか。

○ ○○

了解です。申請者からどれぐらいのタイミングでレスポンスがいただけるかによって検討してということですね。

○ ○○

そうですね。念のため確認の上、御連絡させていただきます。

○ ○○

了解いたしました。

追って事務局から連絡があるということです。

以上ですが、先生方から何かございますでしょうか。特によろしいですか。

事務局からもよろしいですか。

今日は仕切りが悪くて、時間が延長になってしまいまして申し訳ございませんでした。

本日の会議はこれで終了とさせていただきます。ありがとうございました。

以上