

# 食品安全委員会農薬第一専門調査会

## 第16回会合議事録

1. 日時 令和5年6月8日(木) 10:00～11:32

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 (Web会議システムを併用)

3. 議事

(1) 農薬(イソチアニル)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、美谷島座長代理、義澤座長代理、

小澤専門委員、栗形専門委員、杉山専門委員、清家専門委員、祖父江専門委員、

平林専門委員、堀本専門委員、本間専門委員、與語専門委員

(専門参考人)

赤池専門参考人、中島専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員、松永委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、井上評価情報分析官、

寺谷評価調整官、横山室長、栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、

落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、原田係長、山守係長、

高橋専門職、町野専門職、柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1 イソチアニル農薬評価書(案) (非公表)

資料2 論点整理ペーパー (非公表)

参考資料1 チオベンカルブ農薬評価書(案) (非公表)

参考資料2 ブタクロール農薬評価書(案) (非公表)

机上配布資料 イソチアニル参考資料 (非公表)

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第16回農薬第一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。

また、新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止のため、令和2年度よりWeb会議システムを利用して本会合を実施しておりましたが、本年5月8日に新型コロナウイルス感染症が5類感染症に移行したこともございまして、本日よりWeb会議システムを併用して、Web又は登庁いただき参加いただく形で行います。

なお、内閣府においては、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしく願いいたします。

本日、農薬第一専門調査会の専門委員12名、専門参考人2名に御出席いただいております。

なお、前回に引き続きイソチアニルの審議を行うことから、事前に座長に御相談させていただきまして、神経毒性が専門の○○に専門参考人として御参加いただいております。

また、食品安全委員会から、本日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（イソチアニル）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、よろしく願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ ○○

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

資料でございますけれども、お手元に議事次第、農薬第一専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、イソチアニル農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

参考資料1として、チオベンカルブ農薬評価書（案）。

参考資料2として、ブタクロール農薬評価書（案）。

机上配布資料が1点ございまして、イソチアニルの事前の確認事項に対する回答資料になります。

以上でございます。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけください。

なお、本日はWeb会議形式を利用して参加されている先生もいらっしゃいますので、そ

こちらの注意事項を3点お伝えします。

1つ目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いします。

また、マイクは、発言者の音質向上のため、発言しないときはオフにさせていただきますようお願いします。対面のとおりと同じでございます。

2つ目、発言いただく際は、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きます。

なお、途中で挙手機能及び映像機能が機能しなくなった場合は、一度退室いただきまして、再度入室を試みていただきますようお願いいたします。

次に、事務局又は座長が先生の御名前をお呼びしましたら、マイクをオンにし、冒頭に御名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただき、マイクをオフとする形で対応をお願いします。

3つ目、接続不良時でございますけれども、会議中、通信環境等により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合は、カメラ表示を切ることによって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。

それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状況が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を利用して状況を御連絡ください。予期せず切断されてしまった場合は、再度入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。

よろしくようお願いいたします。

○ ○○

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、御提出いただいた確認書に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（イソチアニル）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。

○ ○○

よろしくをお願いいたします。

資料1を御覧ください。

イソチアニル（第2版）評価書案でございます。

イソチアニルはイソチアゾール系殺菌剤で、今回再評価に係る評価要請がなされております。

前回4月27日の調査会では植物、家畜等における代謝及び残留試験まで御審議いただきましたので、引き続き動物体内動態試験から御審議をいただきたいと考えています。

また、発生毒性試験について、ガイドラインからの逸脱についての考察を求めておりましたが、その回答が提出されましたので御検討をお願いいたします。

それでは、内容の説明をさせていただきます。

前回の続きから、25ページを御覧ください。

19行目から動物体内動態試験でございます。こちらはラットの試験が実施されておりますけれども、今回新たに追加された試験成績はございませんで、記載整備等のみ行っております。主には次の26ページのところで、表の中にAUCを追加したり、その後、②の分布のところ、次の27ページにかけて表もございませんけれども、27ページ2行目下の【事務局より】にございますとおり、血漿及び全血よりも残留放射能濃度の高い組織について、前版で未記載だったものを追記ですとか、②として記載してございます胃及び小腸の値は内容物を含む値であるため、表中から削除し、本文からも削除しております。

そのほか、記載整備をしておりますけれども、先生方からは特にコメントはありませんといただいております。

続きまして、32ページから急性毒性試験等でございます。急性毒性試験（経口投与）と（2）の一般薬理試験がございますが、これらは新たな追加の試験というのはございませんでした。また、先生方からもコメントはございませんでした。

続いて、33ページ5行目からは7. 亜急性毒性試験です。

まず（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）です。

こちらは、幾つかお伺いしております点は34ページの【事務局より】のボックスに記載しております。まず、本試験ですが、最新のガイドラインとの相違点がございまして、ドシエで考察がされております。

①としまして、HDL及びLDLの測定を行わなかった。

②T4、T3、TSHの測定を行わなかった。

③雌の発情周期を決定しなかった。

④精巣の詳細な病理組織学的検査を行わなかったとありました。

こちらについて、先生方からはいずれも評価可能と判断しますといただいております。

また、○○からコメントをいただいております。①のHDL、LDLについては、甲状腺

だけの指標ではないのではないかとコメントをいただいております。それについては、34ページの下の方の【事務局より】で補足の説明を入れております。

こちらですが、総コレステロールはガイドライン改訂前から測定対象とされていたのですけれども、2018年の改訂により、総コレステロールとLDL、HDLについては、その濃度が甲状腺ホルモンの直接作用によって制御され、甲状腺への影響の証拠となり得ることから、これらの指標も測定すべきであるとの追記がされたため、恐らくそれを踏まえて考察されたものと思われまます。

こちらについて、〇〇から承知しましたといただいております。

ガイドラインとの相違点については以上でして、その次、35ページの【事務局より】のボックスで所見についてお伺いしております。2,500 ppm以上投与群の雌雄で認められた肝重量増加についてですが、総コレステロールの増加、GGTの増加が認められることから、適応性変化とせず、毒性所見のままとする案としております。

こちらについて、先生方からは同意しますといただいております。

続いて、(2) 90日間亜急性毒性試験（マウス）についてです。

お伺いしている内容は、35ページの下の方の【事務局より】ボックスに記載しております。こちらの試験ですが、今回追加となっているのですけれども、新しく実施されたというよりは18か月間発がん性試験の用量設定試験として実施されたものでして、ドシエには掲載されていなかったのですけれども、報告書が提出されています。HDL、LDLの未測定ですとか発情周期の未測定などのガイドラインからの逸脱はあるのですけれども、おおむねガイドラインの検査項目を満たしております。また、GLP下で実施された試験であること。また、18か月間発がん性試験は後ほど出てきますが、そちらでは最高用量7,000 ppmにおいても毒性影響がみられないとの結果とされていることから、今回評価資料として追記する案としました。

こちらの試験を追記することにつきまして、追記することによいと思えますと先生方からはいただいております。

続いて、36ページ2行目からが(3) 90日間亜急性毒性試験（イヌ）の試験です。

こちらガイドラインとの相違点がございまして、37ページの【事務局より】ボックスに記載しております。内容としましては、オルニチンデカルボキシラーゼの測定を行わなかったというものなのですけれども、〇〇からは、オルニチンデカルボキシラーゼは発がん関連パラメーターだと思いますので、測定結果がなくても評価可能だと判断しますといただいております。

また、〇〇、〇〇からも評価可能と考えますといただいております。

その下は、そのほかに事務局からお伺いしている点になります。

まず、①本試験の用量設定のため、予備試験が実施されていますけれども、本試験より高用量で認められた所見や本試験においても認められた所見が出ていただけでしたので、予備試験については評価書に記載しておりません。

こちらについては先生方から御同意をいただいています。

また、②ですが、8,000 ppm投与群の雌で嘔吐がみられておまして、投与1日にみられたのですけれども、継続して認められていないということ、また、報告書には初めて摂取した被験物質混合飼料に対する反応と考えられると考察されていることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

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。

③の肝表面粗造及び肝腫大については、肉眼所見であることから削除しました。

また、戻っていただいて表28に所見の表がありますけれども、このほか、表の中でAPTTは短縮のため事務局削除をしております。

所見についてはこのような修正を行っておりますが、先生方からはいずれも同意しますといただいております。

亜急性毒性試験までは以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

では、見ていきたいと思います。

動物体内動態試験については新たに追加された試験はございませんということで、記載整備のみとなっています。

○○、○○からは特にコメントはございませんとあらかじめいただいておりますが、よろしかったですか。今、何か追加でコメントがありましたらお願いします。

○○。

○ ○○

特にございません。ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局案どおりでよろしいかと思えます。

それから、32ページから急性毒性試験です。それから、薬理試験に関しても新たに追加された試験はないということで、先生方から特にコメントはいただいております。

今、何か追加でございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。では、急性毒性試験、一般薬理試験についても、事務局案どおりさせていただきます。

亜急性毒性試験についても特に追加された試験はないのですが、34ページの【事務局よ

り】です。33ページからの90日間のラットの試験で、OECD408との相違点について、血液生化学的検査の一部が現在のガイドラインで指定されているものがされていないということについて、先生方はいずれも評価には問題ないということでしたが、僕のほうからLDLとHDLは甲状腺だけのパラメーターではないのではないですかというコメントをさせていただきましたが、ガイドラインのほうでは甲状腺への影響を調べるために測定をするべきと記載されているということですので、申請者からのこの考察でよろしいかと思えます。

ほかは先生方からは特にコメントはいただいておりません。

次のページ、35ページです。肝臓の重量増加については、コレステロールの増加など血液生化学的検査の変化が認められているということから、適応性変化とせず、毒性所見とする案について先生方から御同意いただいております。

その先、マウスの90日間試験はもともと発がん性試験の予備試験であったもので記載されていなかったのですが、今回、先ほど説明があったように、記載するという事について先生方から御同意いただきました。こちらもよろしいですね。

90日間のイヌの試験です。イヌの試験に関しましては、一部肉眼所見の削除、それから、APTTの短縮。これは短縮ですので削除という記載整備がされていますが、先生方からはこれで御同意いただいております。

オルニチンデカルボキシラーゼに関しては、〇〇のコメントのとおり、発がん関連のパラメーターですので、この試験で測定がされていなくても発がん性試験がございますので、特に問題はないかと思えます。

先生方、何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、先生方に御同意いただきましたので、こちら事務局案どおりとさせていただきます。

では、慢性毒性試験、発がん性試験の部分の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

では、38ページの2行目からお願いいたします。

まず(1)イヌの1年間慢性毒性試験です。こちらは所見について幾つかお伺いしております。【事務局より】ボックスは40ページにございますので御覧ください。

まず①としまして、5,000/3,000 ppm投与群の雄の所見として記載されていた消瘦、自発運動量低下については、報告書を確認したところ、雌のみで認められた所見であったことから削除しました。

また、②は肉眼所見の削除、③については、本文中のみに記載されていた腎近位尿細管上皮褐色色素沈着について、表にも追記するという修正を行っております。

また、④としまして、投与初期に認められた嘔吐が、雌の5,000/3,000 ppm投与群でございましたが、継続して認められておらず、報告書には初めて摂取した被験物質混合飼料に対する反応と考えられると考察されていることから、ARfDのエンドポイントとしません

でした。

こちら、①～④までについて、先生方からは御同意をいただいております。

また、⑤ですけれども、5,000/3,000 ppm投与群の雌雄で認められたクレアチニン及びBUNの減少について、減少のため削除する案としておりましたが、ドシエ及び報告書ではクレアチニン、BUNの減少について、肝機能障害が進行した52週時に認められたことから、肝臓における合成低下の可能性が示唆されたと考察されておりました。そのため、扱いについて御検討くださいとお願いをしておりました。

まず、〇〇からは、記載不要（ほかのパラメーターが変化しているのであえて記載しなくてよい）といただいております。

また、〇〇からは、事務局の御提案に賛成です。毒性変化ではないと判断しましたといただいております。

〇〇からは、記載不要と考えますといただいております。

〇〇からは、削除することよろしいかと思えます。雄ではTPが増加しており、必ずしも合成低下とは考察できないように思われますということで、当初の事務局案どおり、削除するという案で先生方から御同意をいただきました。

続いて、⑥について、病理組織学的検査において認められた所見で、前版の評価書で記載されていないものがございました。それらの所見は、ドシエではほかの所見に関連した変化と考えられると考察されているところですが、毒性所見として追記不要か御検討をお願いしておりました。

所見と考察についてはこちらに記載のとおりなのですが、まずリンパ管拡張について、剖検で認められた皮下嚢胞（膨隆部）は高度なリンパ管拡張であったということがドシエでは記載をされております。また、胸腺嚢胞、萎縮、前立腺腺上皮萎縮については、体重増加抑制やストレスによる二次的変化と考えられたと考察をされています。また、腓線維化については、腓線維化がみられた個体では、肝臓を含め全般に投与の影響が強く表れていることなどから、これらは検体投与に関連した（恐らくは二次的な）変化と推察されたと考察されております。

これらの所見の扱いをどうするかにつきまして、先生方からのコメントを御紹介しますと、まず〇〇と〇〇からは、いずれも追記してはどうでしょうかといただいております。〇〇からは、二次的変化も従来記載していたと思えますといったコメントもいただいております。

また、リンパ管拡張について〇〇からコメントをいただいております。判断が難しいです。関連性は明らかでないと思えますといただいております。

続いて、胸腺嚢胞、萎縮等についてですが、〇〇からは事務局の考察に賛成です。追記の必要はないと思えますといただいております。一方で〇〇から、胸腺の萎縮はストレスによる二次的変化の可能性はあるかと思えます。嚢胞は自然発生でも発生し、前立腺上皮は重量に影響もないことから追記不要と考えますということで、一部追記不要ではないか

とのコメントをいただいております。

また、腓線維化については、〇〇から、判断が難しいです。関連性は明らかではないと思いますといただいております。〇〇からは、肝臓ないし胆管所見などに関連した変化の可能性はあるかもしれないと考えますが、表に載せる場合は脚注に二次的変化と考えられた旨も追記してはいかがでしょうかといただいております。

これらの所見につきましては、後ほど御確認をお願いしたいと思います。

また、事務局からお伺いしていたのは以上なのですが、【〇〇より】の⑥の下のほうを御覧ください。

幾つかコメントをいただいております。

まず、表中の黒ポツの高さがそろっていないのは何か意味があるのでしょうかといただいております。こちらは【事務局より】の⑥-1で記載してはいますが、先生方とのメールでのやり取りの中で一部崩れてしまった先生方もいらっしゃるかもしれませんが、揃えるつもりで作成しております。高さがそろっていないというのは意味は特にございません。

また、〇〇からのコメント、「皮膚の創傷、痂皮、膨隆（部）、肥厚（部）、腫脹」の（部）というのは不要ではといただいております。

また、皮膚炎の記載もありますが、その理由として肉眼所見の記載を残すということでしょうかといただいております。

これについては、【事務局より】の⑥-2と⑥-3で記載しておりますが、（部）の記載については、御指摘を踏まえ削除いたしました。

また、症状観察及び剖検においてみられた皮膚の創傷、痂皮、肥厚、腫脹に対応して、病理組織学的所見として皮膚炎が認められたとドシエに記載されているのですが、皮膚炎からは具体的な肉眼所見が想像できないため、肉眼所見である創傷等の記載も残す案としました。肉眼所見を削除すべきか御検討くださいとコメントしておりましたところ、〇〇から、御対応ありがとうございます。肉眼所見については確かに残す案でよいと存じますといただきました。

イヌについては以上です。

続いて、41ページ2行目からのラットの1年間慢性毒性試験です。

こちらはガイドラインとの相違点がございまして、そちらが42ページ9行目の下の【事務局より】ボックスに記載をしております。

涙腺の病理組織学的検査を実施しなかったということだったので、先生方からは評価資料として採用でよいと考えますといただいております。

また、こちらの毒性所見については表32に記載しておりますけれども、表の中で、先ほどもありましたが、APTTの短縮については削除する案としております。

そのほか、【事務局より】①では、雄の20,000 ppm投与群について、腎絶対重量も有意に増加しているため、追記しました。

また、②としまして、600 ppm以上投与群の雌雄で認められた肝重量増加については、総コレステロールの増加やGGTの増加が認められていることから、適応性変化とせず、毒性所見のままとする案としました。

こちら、①、②のいずれも先生方から御同意をいただきました。

続いて、43ページ2行目から（3）ラットの2年間発がん性試験です。

こちらは当日資料での修正になるのですけれども、16行目に記載整備を行っております。無毒性量の未満という文字の位置を分かりやすいように修正しました。

そのほか、事務局からお伺いしていた点は44ページのボックスでございます。

まず、OECDガイドラインとの相違点ですけれども、涙腺の病理組織学的検査を実施しなかったということですが、こちら先生方からは評価資料として採用でよいとのコメントをいただいております。

また、44ページのボックスの下の【事務局より】で幾つかお伺いしております。

まず、①腎表面粗造については、肉眼所見であることから削除しました。

また、②としまして、雄の20,000 ppm投与群で認められた体重増加抑制について、摂餌量に有意な減少がなく、投与1週から体重増加量に有意な減少が認められますが、投与初期の体重には有意差がなく、程度が僅かと考えられたため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

また、③6,000 ppm以上投与群の雌雄で認められた肝重量増加について、本試験では血液生化学的検査は実施されていなかったのですけれども、ラットの1年間の慢性毒性試験において600 ppm以上投与群の雌雄で総コレステロールの増加、6,000 ppm投与群の雄と20,000 ppm投与群の雌でGGT増加が認められたことから、適応性変化とせず、毒性所見のままとする案としました。

これら①～③のいずれも先生方から御同意いただいております。

続いて、45ページ2行目から（4）マウスの18か月間発がん性試験です。

こちらOECDガイドラインとの相違点がございまして、45ページ一番下から46ページにかけて記載をしております。

こちら涙腺の病理組織学的検査を実施しなかったということなのですけれども、先生方からは評価資料として採用でよいとコメントをいただいております。

また、所見についてですが、7,000ppm 投与群の雄で認められた肝重量増加について、適応性変化とする記載ぶりに修正をしました。これも先生方から御同意をいただいております。

慢性毒性試験までは以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、1つずつ見ていきたいと思っております。

まず初めに、38ページからの1年間のイヌの試験です。こちらは表中の記載整備が幾つ

かされておりますが、【事務局より】の質問で、①については所見の雄と雌が間違っていたということで削除。それから、②については肉眼所見の削除。③は本文中のみ記載されていた所見を表中にも記載しましたということで、④については、投与初期に認められた嘔吐が、これは継続して認められないので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、こちらの①～④はいずれの先生方も事務局案で結構ですと御同意いただいております。

それから、⑤です。クレアチニン、BUNの減少について、減少ですので通常は毒性所見としませんが、肝機能障害の関連があるのではないかとドシエのほうには記載されているということで、これについて先生方はいずれも記載は不要ではないかということで、記載の削除に御同意いただいております。よろしいですか。

⑥です。こちらについて少し先生方の御意見を聞きたいと思います。病理組織学的変化についてですが、リンパ管の拡張、胸腺の嚢胞萎縮、脾臓の線維化、前立腺の上皮の萎縮について、前版の評価書では記載されていませんが、ドシエでは投与に関連した変化ではないかというような記載がされているということで、記載の要否について事務局から問われていますが、私は二次的変化も含めて記載でよろしいのではないですかという感じで、〇〇からも同じようなコメントをいただいております。〇〇、〇〇は1つずつについて考察いただいておりますが、少し説明をお願いできますか。

では、〇〇、先にお願ひできますか。

〇 〇〇

では、僭越ながら。

拝見した所見は、もちろん二次的変化を載せなくてはいけないということは重々承知しております。ただ、本当に二次的変化としてまとめられるのかなと疑問に思った部分がございます。特に4例中1例とか2例出ている変化ということで、例えばリンパ管の拡張とか胸腺の嚢胞とかということなんです。もしかしたら脾臓の線維化などもほかに出ている所見と合わせて見ても、これはたまたま発現してもおかしくないような所見かなと思いましたが。ただ、ストレス性の変化などが出ているので、胸腺の萎縮とかはドシエとかでも書かれているようなストレスに関連した変化ということにまとめるのは同意かなと思いましたが。

また、前立腺の腺上皮萎縮というのもあって、これもストレスに関連する変化と思うのですが、重量自体は減っていないので、これも無理に記載しなくていいのではないかなと考えた次第です。したがって、変化として取ったり取らなかったりということが混在してしまっていることになっているようにと考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

端的に言うと、胸腺の萎縮以外はもしかしたら偶発的所見ではないかというようなコメントだったということでよろしいでしょうか。

○ ○○

そうです。回りくどくて失礼しました。胸腺萎縮くらいは当然ストレスの萎縮で。

○ ○○

そうですね。胸腺はストレス性の変化が出やすいと思います。

○ ○○

そこは同意いたしましたのでということで、そこだけ取り上げてはどうかなという提案です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はつながりましたか。

○ ○○

○○から電話で聞き取った御意見をお伝えしますので、○○、間違いがありましたらお電話でお話してください。

まず、腓の線維化は、40ページの○○のコメントで判断が難しいとおっしゃっているところですが、大変稀な所見であり、最高用量の所見でもあるので、記載しておいたほうがよろしいのではないかと。

あと、胸腺の萎縮について記載することには同意。さらに、胸腺の嚢胞につきましても、自然発生の可能性もありますが、これも最高用量での影響であり、記載しておいたほうがよろしいであろうと。

あと、リンパ管の拡張につきましてもは皮膚の病変との関連が考えられて、同じ用量で皮膚の病変が出ていることもあるので記載しておいたほうがよろしいでしょうという御意見だったかと思います。

○○、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は要するに前立腺の所見以外は記載しておくということ。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

ですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

最高用量だから記載したほうが良いという根拠であれば、それはもちろん記載していい

かなと思っています。別に無理に書かなくてもいいかなと思ってコメントした次第なので、特に記載しておくことに異論はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

胸腺萎縮は恐らくはストレス性の変化と思いますが、ほかの所見は、○○もコメントに書いてあるように、関連性が確実に明らかであると言うのは難しい部分ではありますが、全く関連がないと言い切るのも難しいかなということで、事務局からの質問にあった内容として、リンパ管の拡張と胸腺の嚢胞、萎縮、脾臓の線維化については記載、前立腺の所見については記載しないという形にさせていただきたいと思います。それでよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、41ページのボックスの下のほうです。皮膚の所見について、何とか（部）となっていた（部）は要らないのではないかと。これは○○からコメントをいただいて、（部）の部分は削除されました。

それから、皮膚の肉眼所見に関してですが、通常、病理所見が認められている場合、肉眼所見は削除しているのですが、こちらは皮膚炎という病理所見が認められていますが、皮膚炎だけだと具体的にどんな症状だったか分からないということで、肉眼所見を記載するという形になっていますが、先生方、こちらは記載を残すということでよろしいですか。

では、こちらは今の事務局案どおり、肉眼所見ではありますが、皮膚の所見については記載を残した形とさせていただきます。ありがとうございました。

ほかは特によろしいですね。

次は、41ページの下のほうから1年間の慢性毒性試験、ラットの試験です。こちらについては、一部表中の記載の整理がされておりますが、先生方から特にコメントはいただいておりません。ガイドラインとの相違点について、ドシエのほうでは涙腺の病理組織学的検査の実施がされていないということですが、特に評価において問題にはならないでしょうということで先生方からは御同意いただいております。

それから、次のページに行きまして、肝臓の所見についてです。こちらはコレステロールの増加やGGTの増加が認められているので、適応性変化としないということについて先生方からいずれも御同意いただいております。評価書の記載は事務局案どおりで結構かと思えます。

それから、次に43ページ、2年間のラットの発がん性試験ですが、こちらは無毒性量の記載について、未満の位置が事務局のほうで修正されております。特に問題はないかと思

います。先生方からはコメントいただいております。

【事務局より】ということで、こちらもガイドラインとの相違ということで、涙腺の病理学的検査が実施されていないということですが、先生方からは評価に当たっては特に問題にはならないでしょうということで、ドシエの考察は受入れ可というコメントをいただいております。

それから、44ページの下の方の肉眼所見の削除、20,000 ppmで認められた体重増加抑制についてですが、こちらはARfDのエンドポイントとしないということで先生方に御同意いただいております。

45ページのほうに行きまして、6,000 ppm以上の雌雄で認められた肝重量増加についてですが、この試験は発がん性試験なので血液生化学的検査はされていませんが、1年間の慢性毒性試験のほうで血液学的変化が認められていますので、適応性変化としないという案について先生方からいずれも御同意いただいております。ということで、こちらも事務局案どおりでよろしいかと思えます。

先生方、よろしいでしょうか。

こちら、発がん性試験については、腫瘍性の変化は認められていないという結果になっております。

45ページ、今度は(4)18か月のマウスの発がん性試験です。こちらもガイドラインとの相違点で、涙腺の病理学的検査が実施されていないと。同様ですが、こちらも特に問題ないということで、その下、46ページのボックスの下が肝重量の増加については適応性変化とする記載にしましたということで、先生方はいずれもこちらは御同意いただいております。事務局案で結構かと思えます。この試験も腫瘍性の変化は認められておりません。

ということで、ここまで通して、慢性毒性試験、発がん性試験全体で、先生方、何か追加のコメント等はございますでしょうか。よろしかったですか。

ありがとうございます。

それでは、先に進みたいと思います。生殖発生毒性試験の部分の説明をお願いいたします。

○ ○○

46ページの2行目からお願いいたします。

まず(1)ラットの2世代繁殖試験です。

こちらは、お伺いしている内容は47ページの下から、ほぼ48ページなのですが、【事務局より】のボックスを御覧ください。

まず①ですけれども、本試験の用量設定のため、予備試験が実施されていますが、本試験より高用量で認められた所見ですとか本試験でも認められた所見が出ていただけでしたので、予備試験については評価書に記載しない案としました。

こちらについては、○○、○○から事務局の案でよいと思いますといただいております。

また、②でお伺いしておりますのが、P世代雌雄の1,000 ppm以上投与群でみられた肝

臓の絶対及び比重量増加について、前版では、本文に記載がありますとおり、病理組織学的検査で肝臓に検体投与に關与した所見が認められなかったため、肝重量の変化は毒性所見と考えられなかったとしていたのですけれども、本試験で血液生化学的検査が実施されていないことから、ほかの試験の結果を確認しましたところ、ラットの90日の亜急性毒性試験と1年間の慢性毒性試験において総コレステロールの増加が認められることから、肝肥大ガイドランスにおける適応性変化には該当しないと考えまして、毒性所見とする案としました。また、F<sub>1</sub>世代親動物では1,000 ppm以上投与群の雄で比重量の増加、また、10,000 ppm投与群の雄で絶対重量、雌で絶対及び比重量の増加が認められることから、毒性所見とする案としました。御検討くださいとしておりました。

こちらについて、〇〇からは、肝重量増加について、異なる試験の結果をどこまで引用して毒性と判断するのが妥当かどうかについては、毒性の先生方の意見を参考にして最終判断したいと思っておりますとコメントいただいております。御確認いただければと思っております。

また、〇〇からは、事務局案で結構ですといただいております。

続いて、③でお伺いしておりますのは、P世代雄の1,000 ppm以上投与群でみられた体重増加抑制について、摂餌量に有意な減少はなく、投与1週から体重増加量に有意な減少が認められますが、体重には有意差がなく、程度が僅かと考えられたため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

こちらについては、〇〇、〇〇ともに事務局案でよいと考えますといただいております。

続いて、ラットの発生毒性試験が48ページ2行目からございます。

こちらはガイドラインとの相違点がございまして、49ページ12行目からの【事務局より】ボックスにございます。こちらは①～④に記載のとおりドシエで考察がされているのですけれども、まず〇〇から、上記の①～③の測定されていない項目について、他の試験の具体的な成績や本剤の毒性プロファイル等に基づいて、本試験（条件下）における影響の有無について考察する必要があると考えますといただいております。また、④については、ラットの場合は問題ないと判断しますといただいております。

また、〇〇からのコメントも記載しておりますけれども、①～④共通で、申請者による、どの試験のどの項目から判断したか明記が必要だと考えますが、評価可能と考えます。また、申請者の回答の仕方は若干端折り過ぎのように感じます。専門委員の役割が申請者の代わりに生データまで戻り、各項目を確認して評価可能かを判断することが含まれるにしても、申請者側がまずどの試験のどの項目から上記のように判断したか具体的に記載させることを再評価の際には強く希望しますといただいております。

こちら、いただいたコメントを踏まえまして、ガイドラインとの相違点に係る考察を求めましたところ、回答がございました。内容については50ページの【事務局より】ボックスに記載しておりますのと、また、机上配布資料でもお配りしておりますが、内容としては全く同じものを貼り付けたものになっておりますので、どちらかを御確認いただければと思っております。

内容を御紹介しますと、まず①、②としまして、T4、T3及びTSHの測定並びに母動物の甲状腺重量測定及び病理組織学的検査を行っていなかったという点については、母動物の剖検時における甲状腺の肉眼的観察、また、胎児の内臓観察において甲状腺影響を示唆するような変化は何ら認められなかった。また、ラット及びイヌの一般毒性試験の中で病理組織学的検査を実施されておりまして、そこでは検体投与に起因する甲状腺への影響は認められなかったことから、甲状腺はイソチアニルの標的臓器ではないと考えられた。以上のことから、これらの逸脱が試験結果に及ぼす影響はないと考えるとの考察がなされております。

続いて、③生存胎児の肛門・生殖結節間距離（AGD）に関しては、繁殖毒性試験において性成熟及び発情周期、精子検査、出産率などの関連する検査項目に検体投与に起因する変化は認められなかった。加えて、イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験において副生殖器の病理変化が認められているが、イヌを用いた1年間の試験においては当該病理変化は再現せず、懸念はないと考えられる。さらに、げっ歯類においては検体投与に起因した生殖器系の病理変化は認められず、繁殖能への影響を懸念する所見も認められていない。以上のことから、当該試験においてAGD未測定が試験結果に及ぼす影響はないと考えるとの考察がされております。

続いて、④不完全な精巣下降／停留精巣については、胎児の内臓観察において通常評価される項目であり、本試験において何ら兆候は認められていない。また、性別と性腺の比較に関しては、繁殖毒性試験において性成熟及び発情周期、精子検査、出産率などの関連する項目に検体投与に起因する変化は認められなかった。また、先ほどもありましたが、イヌを用いた試験、90日のほうで副生殖器の病理変化は認められているが、1年間のほうでは再現せず懸念はないと考えられる。また、げっ歯類での試験では、生殖器系や繁殖能への影響を懸念する所見は認められなかったということで、当該試験において性別と性腺の比較が実施されていないことによる試験結果への影響はないと考えるとの考察がされております。

これを踏まえまして、〇〇からコメントをいただきました。回答に基づいてエキスパートジャッジを行いました。その結果、測定又は実施されていない上記の項目について、検体投与により影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、評価は可能と判断しますといただきました。

ガイドラインとの相違点については以上なのですが、ほかに〇〇からコメントをいただいております。その下になるのですが、事務局への確認事項としまして、前回の評価時に、骨化遅延を含む骨化変化について、再現性の認められた所見であり、通常は骨化遅延があれば（回復が認められても）毒性所見とすると思いますが、この場合に毒性所見としなかったことについての議論が行われたか否かについて御教示くださいといただいております。

前版の評価書では、49ページの上のほうの本文に記載がございますとおり、骨化遅延な

どは生後には回復が認められて、また、生育に影響が認められなかったことから、毒性所見と考えられなかったとしておりましたところでございます。

こちら、【事務局より】を50ページの下の方に記載しておりますが、過去の議事録から抜粋しておりますが、過去の部会及び幹事会において、専門委員からの発言の中で、いずれも胎児の骨化亢進及び遅延は再現性があり、本剤の影響とは考えられるものの、生後に問題が認められなかったことから毒性所見としないと判断されております。

こちらについて、51ページのボックスの下の方に〇〇よりいただいたコメントを記載しております。議事録を確認し、これまでの審議における判断の経緯を理解することができました。これらの影響を毒性としないとという判断については尊重しますといただきました。

続いて（3）ウサギの発生毒性試験です。

こちらガイドラインとの相違点とドシエの考察を【事務局より】ボックスにまとめております。

①甲状腺の重量測定及び病理組織学的評価を実施しなかったということ。

また、②性別と性腺の比較及び雄における不完全な精巣下降／停留精巣の特徴について検査しなかったことについてです。

先生方からのコメントは52ページのボックス内です。

〇〇からは、まず①について、こちら具体的な考察をする必要があると考えますといただきました。一方、②のほうは、生殖腺により性別判定がされており、また、雄胎児の内臓観察時に検査が含まれていると考えられるので問題ないと考えますといただきました。

〇〇からは、評価は可能と考えますが、申請者はより具体的な記載をすべきです。適切に評価されているという考察がされていますが、その意味は一般毒の試験で甲状腺、関連器官に何も影響がなかったからかなど、何を指してそう考えたのかという記載を申請者はすべきですといただいております。

その後、コメントを踏まえまして、追加で考察を求めた結果を今回追記の【事務局より】のところに記載してございます。

回答①のほうについては、先ほども同様の考察がありましたとおり、ラットと同様の考察がされております。

②については、ウサギ胎児は雌雄でAGD差がほとんど認められず、したがって外表からの性判別が困難な動物種であるということと、また、それ以降はラットの発生毒性試験のほうで考察されていた内容と同様の考察がされております。

これにつきまして、〇〇から、回答に基づいてエキスパートジャッジを行いました。その結果、測定又は実施されていない上記の項目について検体投与により影響を及ぼす可能性は低いと考えられ、評価は可能と判断しますといただきました。

続いて、52ページの下の方、【事務局より】ボックスで予備試験についてお伺いをしております。本試験の用量設定のため、予備試験が実施されていますが、いずれの投与群

でも検体投与に関連する有意な変化は認められなかったことから、評価書に記載しませんが、こちらについては、〇〇、〇〇から事務局案でよいと考えますといただきました。

発生毒性試験までは以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、1つずつ見ていきたいと思います。

まず初めに、46ページからの2世代繁殖試験、ラットを用いたものですが、こちらは事務局から幾つか質問がありまして、1つ目は、用量設定の予備試験が実施されていますが、こちらは評価書には記載しておりませんということについて、先生方からは特に記載はなくてもよろしいのではないかとコメントをいただいております。

②として、P世代の1,000 ppm、雌雄で肝重量の増加が認められていますが、この試験は血液生化学的検査が実施されていないのですが、ほかの90日間ラットの試験若しくは1年間の試験で血液生化学的変化が認められているということから、こちらで認められた肝重量の増加も毒性所見としましたということで、〇〇からは毒性の先生方の意見を参考にして最終判断をしたいというコメントをいただいておりますので、毒性の先生方のコメントを先に聞いてみたいと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇。

〇 〇〇

やはりラットもコレステロールの増加を伴う肝重量の増加という所見がございます。それを毒性と取っているのですが、若干濃度とか投与期間は違いますが、同じ重量増加という所見について、これだけは違うというような判断はできないと考えておりますので、この重量増加も影響として取っていいのではないかと考えます。

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

〇〇でございます。

〇〇の御意見に追加はございません。全く同じでございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇の意見に賛成です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということですので、○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

このコメントの背景には、いわゆる試験条件が異なっていたりするほかの試験のデータをどこまで引用して毒性影響と判断するのか、この試験では組織学的変化はないという形になっていて、特に肝臓の適応性変化というのは研究者の方によって意見が分かれたりする場合があるものですから、そこだけ確認したかったということであらうコメントをしました。先生方の意見を尊重させていただきます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいですか。

○ ○○

○○です。

特にございません。ただ、投与開始週齢が生殖試験と一般毒で違うので、そこだけ常に気をつければ、今回は毒性としてよろしいのではないかと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、今回のこのケースでは肝重量の増加は毒性として記載するという形にさせていただきます。評価書の記載は事務局案で結構ですということだと思いますので、事務局案どおりとさせていただきます。

もう一つ事務局から、体重増加抑制について、体重そのものには差がないということでARFDのエンドポイントとしませんでしたということについては、先生方から御同意いただいております。

次の試験、(2)ラットの発生毒性試験については、ガイドラインとの相違について、ドシエには、非常に簡潔なと言っていいのですかね。記載がされていたものについて、もう少し具体的にというか、きちんと考察をされるべきではないかということで先生方からコメントいただいたものに対して、本日、机上配布資料という形で配布されていますが、リスク管理機関を通して追加の回答がありました。これらについては、先生方からはこれらの回答で受入れ可能という判断がされたものと思いますが、○○、コメントをいただけますか。

○ ○○

特に、これらの項目について影響があるかないかという回答はなかったのですが、こち

らで判断して、測定されていない項目についても多分影響はないと判断しましたので、評価可能としました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいですか。

○ ○○

結構です。ぼやきを記載してすみません。

○ ○○

いえ、重要なことだと思いますので。ありがとうございました。

それから、○○からは、骨化遅延について、今、評価書のほうでは49ページの3行目ぐらいからですかね。いろいろ書いてあって、最終的に毒性所見とはしていないということになっていますが、こちらについての経緯を教えてくださいということで、先ほど事務局から説明があったとおりですが、○○、こちらもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

通常は骨化遅延とかは発育遅延の指標の一つという形になっていますけれども、この剤のデータというのは、骨によって促進する部分と骨化遅延が起こるという結果で恐らく追試をやっても同じような結果が得られており、非常に再現性の高い所見なので、何らかの形で骨化に影響しているのだらうと思いますが、それを毒性と判断するかというところに関しては、前回までの議論に対して毒性とするという強い反対の根拠はないので、この前回の議論の結果を尊重するという形でいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、これまでの議論を尊重したということで、毒性とはしないと。本文中にどんな変化が認められたかは記載されていますので、全く無視しているわけでないのでもよろしいかと思えます。

この試験については、○○からさらにコメントはいただいていないですが、よろしいですか。

では、評価書の記載については事務局案どおりとさせていただきます。

それから、次の試験、51ページ、こちらはウサギの発生毒性試験です。記載整備が若干されており。それから、先ほどと同じガイドラインとの相違点について、ドシエの記載に合わせて、追加の回答がリスク管理機関よりされており、こちらも机上配布資料の内容が評価書52ページに記載されており。

○○、こちらはこの回答で受入れ可能ということでよろしかったでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

○○もよろしいですか。ありがとうございます。

こちらも予備試験が実施されていますが、こちらは評価書に記載しなくてもよろしいと先生方からコメントをいただいておりますので、評価書の記載は現在の事務局案どおりとさせていただきますと思います。

ありがとうございました。

では、先に進みたいと思います。次は遺伝毒性試験ですね。説明をお願いいたします。

○ ○○

53ページの2行目からになります。

遺伝毒性試験については、今回新たに不定期DNA合成（UDS）試験が提出されましたので追記しました。結果は陰性となっています。

このほか、もともと記載されていた試験について、ガイドラインからの相違点と考察がございますので、それは54ページの【事務局より】ボックスを御覧ください。

染色体異常試験についてですが、観察した分裂中期細胞の数が不足していたというところと、小核試験について観察した幼若赤血球の数の不足があったということですが、これについて○○から事務局案に異論はございませんといただいております。

続いて、54ページ6行目からの11. 経皮投与、吸入ばく露等試験です。

まず（1）急性毒性試験とその次の（2）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験は、今回新たに追加されたデータはございませんで、先生方からも特段コメントはございませんでした。

続いて、55ページ8行目から12. その他の試験になります。これも今回新たに追加された試験はないのですけれども、（7）に公表文献における研究結果について追記しております。

当日資料での修正となって恐縮なのですが、2点修正をしてございまして、まず用いられたデータベースに記載漏れがあったので追記したのと、検索対象期間に誤記がございましたので、修正しております。

その他の試験については以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

まず遺伝毒性試験について、こちらはUDS試験が新たに追加されておりますが、先生方からは事務局案でよろしいのではないかという形で、ガイドラインとの相違点も幾つか記載がございますが、先生方からは異論はございませんということですが、何か追加でコメント等はございますでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

私のほうから特にこの件に関しまして追加のコメント等はありません。よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

新たに追加されたUDS試験ですけれども、これも染色体異常試験と同様に、見て分かりますけれども非常に溶解性が悪い。したがって、低濃度でしか試験をやっていません。沈殿が出るということなので致し方ないことですし、ガイドライン上は特に問題ないので、陰性としてよろしいかと思えますし、ガイドラインからの多少のこのぐらゐの逸脱は特に結果に大きな影響は与えないと考えていますので、事務局案どおりで結構です。

○ ○○

ありがとうございました。

ということで、いずれの試験も陰性ということで、遺伝毒性は認められないという結論になっております。

それから、54ページからの経皮投与、吸入ばく露等の試験ですが、こちら一部記載整備がされておりますが、先生方からは特にコメントはいただいておりません。

こちら、先生方、全体を通して何か追加でコメントはございますでしょうか。

よろしかったですか。新しい試験は特にはないですね。

57ページの下の24行目から(7)公表文献における研究結果ということで、検索をしたデータベースの追記がされております。結果として、食品健康影響評価に使用可能と判断される公表文献は今回見つからなかったという結論になっております。

先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、この先に進みたいと思います。58ページから代謝物等の試験ですね。よろしくお願いいたします。

○ ○○

では、3行目からが急性毒性試験等になります。

(1)急性毒性試験、M1とM4がされていますが、こちらは今回追加はございませんで、記載整備のみしております。

続いて、12行目から亜急性毒性試験です。90日間亜急性毒性試験、ラットの代謝物M1の試験が今回追加されております。

こちらガイドラインとの相違点がございまして、内容としましてはT4、T3、TSHが測定されていないということでしたけれども、先生方からは評価可能と判断しますといただいております。

また、本試験の用量設定のため、予備試験が実施されていますが、いずれの投与群にも検体等に関連する有意な変化は認められなかったことから、予備試験については評価書に記載していませんでしたが、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。

続いて、60ページが生殖発生毒性試験で、今回ラットで代謝物M1の試験が追加されています。こちらにも親化合物の試験と同様なのですが、ガイドラインとの相違点がございまして、T4、T3、TSHと胎児の肛門・生殖結節間距離が測定されていないという点についてです。これも追加で考察を求めましたところ、【事務局より】に記載のとおり、また、机上配布資料にあるとおりの考察がされております。内容としては親化合物のときと同様かと思うのですが、こちらについて特段先生方からコメントはいただいております。

また、本試験でも用量設定のための予備試験が実施されていますが、本試験においても認められた所見が認められたものであったので、予備試験については評価書に記載しませんでした。

こちらについて、〇〇より事務局案でよいと考えますといただきました。

続いて、61ページ2行目から、代謝物の遺伝毒性試験については今回追加はございませんでした。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

代謝物については、M1、M4について急性毒性試験、それから、M1について90日間のラットの反復投与毒性試験が一般毒性試験として行われていますが、先生方からは特にコメントはいただいておりますが、よろしいでしょうか。

ガイドラインとの相違については、先ほどの親化合物と同じような、T4、T3、TSHは近年追加された項目ですので実施されていないというものがありますが、特に問題ないと先生方からいただいております。

それから、生殖発生毒性試験、こちらは今回評価書に追加されたものですが、M1の発生毒性試験がラットで実施されております。こちらにもガイドラインとの相違点について追加の回答もいただいております。

〇〇、こちらの回答でよろしかったでしょうか。よいと考えますと書いてありますが。

○ ○○

そうです。いいと思います。

○ ○○

〇〇もよろしかったですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、こちらも評価に特に問題はないということでした。

それから、M1とM4の遺伝毒性試験、Ames試験、こちらも以前から記載されているものに追加はございませんが、先生方、特にコメントはいただいておりますが、よろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

ということで、いずれも結果は陰性ということになっております。

全体を通して何か追加でコメント等がございます先生はいらっしゃいますでしょうか。よろしかったですか。

それでは、食品健康影響評価の部分に入りたいと思います。説明をお願いいたします。

○ ○○

62ページから食品健康影響評価です。

こちら、まず5行目の下の【事務局より】を御覧ください。

まず①ですけれども、過去のガイドラインに基づき実施された試験があったことに関しましては、今回の御審議の結果を踏まえて記載をいたします。

また、②ですけれども、本剤に係る神経毒性試験、発達神経毒性試験は実施されておりませんので、ドシエにおいてこちらの記載のとおり考察をされております。内容としまして、神経毒性を示唆する所見はないと思われたというような考察がされていましたが、試験が実施されていないことの妥当性について御検討くださいとお願いをしておりました。

こちらについて、○○よりコメントをいただいております。本剤の急性毒性試験等の結果は、神経毒性を示唆する所見がないため、急性神経毒性、急性遅発性神経毒性等を行わないとの条件を満たすと考えます。

また、○○から、コリンエステラーゼ阻害の所見が観察されていないこと、既知物質との構造関連性がないことから、神経毒性は不要ではないかと思えますといただいております。

○○からもいずれも妥当と考えますといただいております。

続いて、63ページの1行目からですけれども、こちらは今回の追加された試験についての追記をしたり、記載整備を行っております。

続いて、ばく露評価対象物質に関して64ページの5行目から記載しております。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、植物では代謝物M1及びM4が、畜産動物ではM1、M4、M6、M7やその抱合体ですとか異性体が認められましたが、いずれもラットの試験で認められているものですとか、ラットでも生成されると考えられるものでした。また、毒性については、代謝物M4の急性経口毒性は親化合物よりも強いという結果となっております。代謝物M1はラットを用いた90日間急性毒性の結果は親化合物よりも毒性が弱く、急性経口毒性試験とラットを用いた発生毒性試験の結果では、親化合物よりも毒性が強いという結果でした。また、M1、M4の遺伝毒性試験の結果は陰性

でした。毒性試験の結果は親化合物よりも強かったり弱かったりしたのですけれども、作物残留試験の結果、可食部における残留値はM1、M4いずれも定量限界未満であり、畜産物残留試験の結果、予想飼料最大負荷量における残留値は代謝物M1、M4、M6、M6の抱合体のいずれも定量限界未満であったことから、農産物、畜産物及び魚介類中のばく露評価対象物質は、いずれも親化合物のみと設定する案としております。

こちらについて、先生方からのコメントをボックスに記載しておりますが、〇〇より、以下の理由から事務局の提案どおりでよいと判断します。M1、発生毒性がイソチアニルよりも強いことが懸念されるものの、ラットにおいても検出されている。M4、急性経口毒性がイソチアニルよりも強いもの、M6への代謝の前駆物質である。M1/M4共通で、作物残留及び畜産物残留が定量限界未満である。M6、ニワトリの肝臓で10%TRRを若干超えて検出されたこと、また、毒性データがないことは気になるものの、M6の抱合体への代謝の前駆物質であり、畜産物残留が定量限界未満であるということ。ということで、事務局の提案どおりでよいといただいています。

また、〇〇より、事務局案に同意します。「代謝物M4及びM6はラットで認められていないが、M6の硫酸抱合体が認められることから、M6はラットにおいても生成すると考えられ、M4もM6の生成過程において生じると考えられた」という内容は、代謝経路を考えると合理的な説明だと思いますといただきました。

最後、65ページがADI、ARfDです。

ADIにつきましては、前版と同様で変更なく、無毒性量の最小値がラットを用いた1年間慢性毒性試験の2.83 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0.028 mg/kg体重/日をADIと設定する案としておりまして、また、ARfDは、イソチアニルの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、ARfDは設定する必要がないと判断したという案としておりまして、こちらについて先生方から特段コメントはございませんでした。

以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

まず初めに、個々の試験のところでも議論いただきましたが、現在のガイドラインとの相違について、古い試験だと試験項目が足りないのはございますが、いずれの試験に関しましても現在入手可能な試験結果をもって評価できると判断いただいておりますので、よろしいかと思えます。

神経毒性に関して、この剤については特に急性、亜急性、遅発性若しくは発達神経毒性試験は実施されていませんが、【事務局より】に記載してあるような内容から特に必要がないのかどうかということで、本日、〇〇に御参加いただいておりますので、コメントをいただければと思えます。

〇 〇〇

コメントに書いたとおりですけれども、もともとこの剤は急性の毒性試験あるいは薬理試験ではほとんど何もみられていないという状況でして、あと、〇〇も書かれていますけれども、コリンエステラーゼ阻害という点も問題がないということですので、急性神経毒性試験あるいはコリンエステラーゼ活性に関わる急性遅発性神経毒性試験、そういったものを行ってなくても特に問題はないと考えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、〇〇からも特に問題はないというコメントをいただいております。

ほかの先生方もよろしいですか。毒性試験で神経毒性を疑わせるような所見は特に認められていないかと思えます。

先に進みまして、植物代謝の結果、10%TRRを超える代謝物としてはM1、M4、先ほど代謝物の試験が実施されていたものですが、認められて、全部読んでいると長いですが、そこに書いてあるようなまとめ方をされています。

先生方、こちらは現在の記載でよろしいでしょうか。

最終的に64ページに記載がございましたように、代謝物の試験の結果、急性毒性試験の結果は親動物よりもM1、M4がちょっと強いのですかね。結果になっておりましたが、総合的には最終的にばく露評価対象物質はイソチアニル、親化合物のみと設定したという結論になっています。

先生方、こちらはこれでよろしいでしょうか。今の記載内容も含めて、何かコメントのある先生はいらっしゃいますでしょうか。

では、御同意いただきましたので、よろしいかと思えます。

次の65ページに行きまして、ADIに関しては前版で設定済みのものから変更はございません。

急性参照用量に関しては、単回投与等により生じる影響は認められていないということから、設定する必要はないという形に設定いただいておりますが、先生方、こちらは御同意いただけますでしょうか。よろしかったですか。

ありがとうございます。

それでは、本日の審議を踏まえまして、イソチアニルの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である2.83 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI0.028 mg/kg体重/日。また、イソチアニルの急性参照用量（ARfD）につきましては、単回投与等により生じ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させていただきますと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

ありがとうございます。

それでは、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。

○ ○○

それでは、本日の審議結果を踏まえまして、評価書案のほうを修正しまして、先生方にはメールで念のため確認をお願いします。

その後、評価書案食品安全委員会に報告させていただく予定です。

○ ○○

では、そのようをお願いいたします。

では、次の議題、(2)「その他」に進みたいと思います。前回審議した農薬チオベンカルブの食品健康影響評価についての修正内容の御報告です。

事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

参考資料1をお願いいたします。

今、座長から御紹介いただきましたとおり、前回4月の本調査会で御審議いただいた剂でございまして、御審議の内容を踏まえた評価書の修正案についてはメールベースで御確認いただくこととされまして、メールで御確認いただいたところでございます。その過程で、メールベースで文案の修正のあった部分がございましたので、本日その内容の御報告をさせていただく次第です。

修正箇所につきまして、参考資料1の評価書の50ページを御覧ください。

食品健康影響評価の記載になりまして、この剤の代謝物となりますM-17なのですけれども、復帰突然変異試験の結果が陽性であったということで、その扱いについて調査会で御議論いただきまして、その際に作物ですとか畜産物を経由した食品経由の残留がないようであれば問題ないであろうというような御議論をいただきまして、こういった文章を食品健康影響評価に記載することでよろしいというふうに御議論いただいたものでございます。

この文案を作成している過程で、農産物、畜産物に加えまして、魚介類に関しても食品として摂取する可能性があるということで、こちらの扱いについて再度御確認をいただいていたものでございます。

魚介類に関しましては、環境中の試験、土壌における検出状況ですとか水で検出されないといった内容、また、このものは極性が高まっているものであるということから、魚介類を介したばく露の可能性もないであろうと御確認を追加でいただきまして、ここに農産物、畜産物に加え、魚介類を介したばく露の可能性もないと記載させていただいているものでございます。

メールベースで御確認いただいたものでございますが、改めて御報告申し上げます。

以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

ただいま事務局から説明がございましたとおりです。

先生方、何か御意見、御質問等はございますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

では、参考資料1の50ページの下線部のとおりとさせていただきたいと思います。

引き続きまして、前回審議した農薬ブタクロールの食品健康影響評価についても修正内容の御報告がございました。

こちら事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

参考資料2のブタクロールでございます。

こちら同様に4月の本調査会で御審議いただいたもので、評価書案の修正をメールベースで御確認いただいていたものでございます。その際に追加又は御意見を頂戴して修正した部分があったので、御報告申し上げます。

まず、31ページをお願いいたします。

こちらの13行目でございますけれども、雌雄の一番下の用量で認められた所見についての記載が肝臓の重量の変化のみ記載されていたのですけれども、9行目と10行目に肝臓の所見、低用量の所見につきまして、適応性変化であるというような判断をされていることもありまして、若干紛らわしい部分もあるかと思われましたので、甲状腺の比重量の増加も認められているという内容を本文に追記させていただきました。こちらは表32で既に毒性所見とされているものでございまして、記載整備でございますが、念のため御確認をお願いしていたものでございます。

また、53ページから54ページを御覧ください。

前回、文献の追加もございまして、腺胃の腫瘍のヒトへの外挿性について御議論いただきまして、評価書案に外挿性が低いというような内容を追記することという御議論をいただいていたところでございます。

それを受けた記載でございますが、この腺胃の腫瘍のほかに鼻と甲状腺にも腫瘍がございまして、そちらについては54ページの②と③に記載がございまして、既に審議済みとなっていた部分でございますが、こちらについて関連した代謝物のヒトでの生成の可能性が低いであるとか感受性についての記載がございまして、これらも踏まえて腺胃と鼻部、甲状腺、これらをまとめた腫瘍についての記載といたしまして、29行目から31行目にまとめを記載したというものでございます。

当初、事務局案としまして、腺胃の腫瘍に関してヒトへの外挿性が低いという記載内容だけで御提案したものでございますが、鼻と甲状腺につきましても御結論いただいているものということで、こういった全ての腫瘍についてまとめる形で、「いずれの腫瘍においても、その発生メカニズムからヒトへの外挿性又はヒトでの感受性は低いと考えられた」というような文案に修正し、御確認をいただいたものでございます。

こちらにつきましては、57ページの食品健康影響評価の36行目から38行目にも同様の記

載をして確認をいただいていたものでございます。

当日となりまして大変申し訳ないのですが、今の36行目から38行目の記載は要約にも記載が必要かと思ひまして、追加で御確認をお願いできればと思ひます。

要約は8ページになりますが、16行目から18行目に腫瘍の発生についての記載がございまして、ここの「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」の後に「いずれの腫瘍においても、その発生メカニズムからヒトへの外挿性又はヒトでの感受性は低いと考えられた」という食品健康影響評価と同じ文章を追記させていただければと思ひますが、この点、追加で御確認をお願いできればと思ひます。

以上でございます。

○ ○○

ただいま説明いただいたとおりですが、先生方、御意見、御質問等はございますでしょうか。よろしかったですか。

それでは、今、事務局から説明いただいたとおり、今日お配りしている参考資料2ですと要約のほうには追記がされていませんが、食品健康影響評価の下線部と同様の記載を要約のほうにも追記するという形にさせていただきたいと思ひます。

ありがとうございました。

さらに先に進みたいと思ひます。続いては、農林水産省における「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」の見直しについてです。

こちらは特に資料はないようですが、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、説明させていただきます。

現在、農林水産省において「公表文献の収集、選択等のためのガイドライン」の見直しが検討されておりました、改正案のパブリックコメントが実施中でございます。本日御審議いただきましたイソチアニルや再評価に係る評価で既に審議済みの3剤を含めまして、文献の追加提出の有無につきまして、農林水産省からの連絡が来てから、必要に応じて調査会審議の上、食品安全委員会への報告に進める予定と想定してございます。

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説明いただいたとおりですが、先生方、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。

特に質問等はないようですので、よろしいかと思ひます。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

次回の農薬第一専門調査会の予定につきまして、日程及び開催方式等は追って御連絡させていただきます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

では、ないようでしたら、以上をもちまして第16回農薬第一専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上