

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第34回会合議事録

1. 日時 令和7年3月7日（金） 9：58～11：36

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（チアジニル）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）

平林座長、山手座長代理、久野専門委員、佐能専門委員、中島専門委員、
渡辺専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、栗形専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

及川事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、中井専門官、駒林係長、鈴木係長、山守係長、
藤原専門職、貞廣専門職、牧野専門職、福田技術参与

5. 配布資料

資料1 チアジニル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書につ
いて

参考資料2 ばく露量算出結果の報告について

机上配布資料 チアジニル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、ただいまから第34回農薬第三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参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員6名、専門参考人2名に御出席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、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

おはようございます。

議事を進めたいと思います。本日の議題は、農薬（チアジニル）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密または企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、チアジニル農薬評価書（案）。資料2として、論点整理ペーパー。参考資料1として、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について。参考資料2として、ばく露量算出結果の報告について。また、机上配布資料が1点ございまして、いただいた御意見を踏まえたリスク管理機関への確認事項の案となっております。

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。

また、本日はWeb会議型式で行いますので、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

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

〇 〇〇

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

本日の議事について、確認書を確認しましたところ、農薬チアジニルに関連して、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由

に〇〇が該当しており、〇〇から既に確認書が提出されています。また、それ以外については、本日の議事について同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

〇 〇〇

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（チアジニル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

〇 〇〇

よろしく願いいたします。

お手元に資料1の御準備をお願いいたします。

チアジニルは殺菌剤で稲に使用します。今回、再評価の対象とされており、これに関して第3版の評価をお願いするものです。

今回は評価書案の6. 急性毒性試験等の前まで御審議いただく予定です。

6. 急性毒性試験等以降の部分につきましては、現行のOECDガイドラインとの主な相違点及びドシエでの考察を【事務局より】に記載しておりますので、事前に確認が必要な点などがございましたら、御意見をいただけますと幸いですとしておりました。

また、第8回農薬第一専門調査会で審議された評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行いました。そのほか、前回評価以降、評価書の記載様式が変わった部分については、記載整備の上、反映しております。

また、本剤のこれまでの審議状況としましては、2007年の初版にADI設定、2020年の第2版でARfDを設定しております。

4ページをお願いいたします。審議の経緯を記載しておりまして、第3版関係につきましては6行目から記載しておりまして、次の5ページに記載しておりますとおり、2024年7月30日に食品安全委員会に要請事項説明がされたものとなります。

9ページをお願いいたします。評価対象農薬の概要を記載しております。30行目から物理的・化学的性状を追記しております。

10ページの2行目から開発の経緯を記載しております。チアジニルはチアジアゾールカルボキサミド系の浸透性殺菌剤です。作用機構は、植物病原菌に対する抵抗性の誘導であり、主として稲いもち病に防除効果を示すものとなっております。

11ページから安全性に係る試験の概要を記載しております。12行目から土壌中動態試験を記載しておりまして、新たに追加された試験成績はございませんでした。新しい評価書の標準的記載様式に基づき、修正後のとおり、記載を修正しましたとしておりました。

〇〇より、環境動態、植物代謝等、小職が担当しているパートを確認いたしました。内容、記載ぶりを含めて、特段のコメントはございませんとコメントをいただいております。

13行目から好氣的湛水土壌中動態試験を記載しておりまして、12ページの5行目から修正後の記載となっております、試験の概要及び結果については表1のとおりとなっております。認められた分解物はF、G、N、CO₂となっております。

また、分解物Dを用いた好氣的土壌中動態試験が実施されておりまして、そちらの試験の概要及び結果については表2の記載のとおりでございます。認められた分解物はCO₂となっております。

13ページ2行目から土壌吸着試験を記載しておりまして、試験の概要及び結果については表3のとおりです。分解物Dを用いた土壌吸着試験も実施されておりまして、試験の概要及び結果については表4のとおりとなっております。

14ページ2行目から水中動態試験を記載しておりまして、新たに追加された試験成績はございませんでした。

3行目から加水分解試験を記載しておりまして、試験の概要及び結果については表5のとおりとなっております。認められた分解物はD、Fといった結果となっております。

分解物Dを用いた加水分解試験も実施されておりまして、試験の概要及び結果については表6のとおりとなっております。

15ページ10行目から水中光分解試験を記載しておりまして、同定された分解物はなかったという結果となっております。

16ページ5行目から分解物Dを用いた水中光分解試験を記載しております。結果は表8のとおりとなっております。

17ページの6行目から土壌残留試験を記載しておりまして、新たに追加された試験成績はございませんでした。ドシエでの推定半減期の数値に変更がありました。こちらについては、18ページの【事務局より】ボックスを御覧ください。18ページ3行目下の【事務局より】ボックスですが、前版の評価書では、推定半減期について報告書と同じ数値が記載されておりましたが、今回提出されたドシエにおいて再計算されていたことから、ドシエの数値を記載する案としましたとしております。

環境中動態の試験までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ここまでのところで追加された試験はなく、それから、新たな様式での記載整備がずっと行われていて、それについて、○○は今日御欠席と伺っていますが、特段のコメントはございませんと伺っておりますので、これでいいと思っておりますが、ほかの先生方で何かお気づきの点はありますでしょうか。よろしゅうございますか。

そうしましたら、説明を続けてください。お願いします。

○ ○○

では、説明いたします。

18ページ5行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験を記載しております。新た

に追加された試験成績はございませんでした。

植物代謝試験としまして、①水稲（水面処理）を記載しております。

19ページ2行目下の【事務局より】ボックスでございますが、処理25日後（未成熟期）の茎葉部及び根も採取され、残留放射能が推定されておりますが、前版同様、追記しませんでしたとしております。

また、13行目から16行目にかけて記載を削除しておりますが、初版の評価書において「アミド結合が田面水中で容易に開裂し」と記載されておりますが、過去の調査会において、次の水稲（水耕液処理）では「水稲の根部でアミド結合が開裂し」と記載されており、矛盾が指摘されていたことから、記載を削除しましたとしております。

また、18行目から結果の概要を記載してありまして、玄米、もみ殻及び茎葉部における残留放射能の主要成分は代謝物D及びEであり、玄米及びもみ殻では代謝物D、茎葉部では代謝物Eが10%TRRを超えて認められたといった結果となっております。

20ページの7行目下の【事務局より】ボックスでございますが、各試料中の残留放射能濃度及び代謝物について表を作成し、本文は主要代謝物を明記する修正を行いました。主要代謝経路の記載は水稲（水耕液処理）の後にまとめて記載する案としましたとしております。

続きまして、21ページの3行目から②水稲（水耕液処理）を記載しております。こちらの11行目から14行目にかけて、初版の評価書において水面（田面水処理）では「アミド結合が田面水中で容易に開裂し」と記載されており、過去の調査会で本試験における記載との矛盾及び容器洗浄液中に認められたDは環境中の変化であることが指摘されていることから、代謝物Dの挙動に関する記載を削除しましたとしております。

18行目から結果の概要を記載してありまして、主要代謝物はD及びEであり、茎葉部で代謝物D及びEが、根部では代謝物Dが10%TRRを超えて認められたといった結果となっております。

22ページの上のほうの【事務局より】でございますが、各試料中の残留放射能濃度及び代謝物について表を作成し、本文は主要代謝物を明記する修正を行いました。主要代謝経路の記載は水稲（水耕液処理）の後にまとめて記載する案としましたとしております。

それで、23ページの2行目からが主要代謝経路の記載となっております。主要代謝経路については、水稲（田面水処理）及び水稲（水耕液処理）にあった記載をまとめ、記載整備を行いましたとしております。

23ページ9行目から作物残留試験を記載しております。

24行目下の【事務局より】ボックスでございますが、作物残留試験成績につきまして、再評価に伴って提出されたドシエに基づき、各残留値について分析機関ごとに記載を分け、残留値の結果が異なる試験は個別に記載する修正を行いました。2001年実施の水稲（玄米及び稲わら）のデータのうち、宮城植防のデータを追記しました。

再評価では食品安全委員会での審議結果を受けて農林水産省にて使用基準が検討される

ことから、別紙3の脚注として記載されていた登録された使用方法からの逸脱に関する記載を削除しております、別紙3は76ページから記載しておりますが、こちらは適宜修正を行っております。

また、これらを踏まえまして、本文中の最大残留値の記載を更新しております。

家畜代謝試験の前まで以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

植物代謝試験については追加された試験はなく、記載整備等がされていて、【事務局より】ボックスが幾つか設けられてございますけれども、これも先ほど○○のほうからのコメントで特段意見がないということで、これで御了承いただいたということになっているかと思えます。

ほかの先生方でもしお気づきの点があればと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。では、事務局、続けてください。

○ ○○

24ページをお願いいたします。

家畜代謝試験としまして、まず2行目から①ヤギを記載しております。結果の概要としましては16行目から記載しております。可食部において10%TRRを超える代謝物として、C、Cのグルクロン酸抱合体、F及びIが認められたといった結果となっております。

26ページの9行目から②ニワトリを記載しております。こちらの結果の概要は23行目から記載しております、可食部において10%TRRを超える代謝物として、B、C、D及びKが認められたといった結果となっております。

28ページ22行目から畜産物残留試験を記載しております。

23行目から①ウシを記載しております、29ページ5行目下の【事務局より】ボックスでございますが、チアジニルの投与量に関する説明について、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量に更新しております。

結果の別紙4-①につきましても、報告書を基に適宜修正をしております。

続きまして、30ページの8行目から前版まで記載されておりました②乳汁への移行試験につきまして、今回、試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がありませんでした。先ほどの①ウシの内容から乳汁中における残留に関する情報が得られると考え、本試験を削除する案としております。

また、17行目から③ニワトリを記載しております。こちらにつきましても、チアジニルの投与量に関する説明について、作物残留試験から得られた飼料用作物の残留濃度から予想される最大飼料負荷量に更新しております。

31ページの2行目下の【事務局より】ボックスでございますが、結果の別紙4-②について、報告書を基に適宜修正をしております。

16行目から魚介類における最大推定残留値に関する記載をしております。

25行目からの推定摂取量につきまして、評価後にリスク管理機関から当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、記載を削除しております。

動物体内動態試験の前までは以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

家畜代謝試験につきましても追加された試験はなく、評価書の記載整備、それから、提出された資料に基づいて試験を1つ削除する等のことが行われていますが、これについては特にコメントを頂戴していなかったと思いますけれども、先生方、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

では、ここまでお認めいただいたというところで、動物体内動態試験の説明をお願いします。

○ ○○

32ページ6行目から動物体内動態試験を記載しております。今回新たに追加された試験成績はございませんでした。

○○より確認しました。特段のコメントはありませんといただいております。

32ページ9行目からラットの吸収の血中濃度推移について記載をしております。16行目から結果の概要を記載しております。血液及び血漿中放射能の T_{max} は、低用量投与群で1時間、高用量投与群で3～9時間といった結果となっております。

33ページの2行目から吸収率について記載しております。投与後48時間における吸収率は低用量投与群で89.2%～91.9%といった結果となっております。

7行目から分布について記載しております。14行目から結果の概要を記載しております。いずれの投与群においても放射能濃度は投与後初期には吸収部位である消化管において最も高かった。投与24時間後及び168時間後には、いずれの臓器及び組織においても放射能濃度は大きく低下し、チアジニル及び代謝物に蓄積性がないことが示唆されたといった結果となっております。

34ページ5行目から代謝について記載しております。35ページの5行目から結果の概要を記載しております。主要代謝物として、尿、糞及び胆汁のいずれにおいてもCが、[thi- ^{14}C]チアジニル投与群でD及び[phe- ^{14}C]チアジニル投与群でKが、胆汁においてMが認められたといった結果となっております。

また、19行目下の【事務局より】ボックスでございますが、各試料中の代謝物について表を作成し、本文も整理しました。なお、未同定代謝物が各試料に存在しますが、各試験において単一で5% TARを超える未同定代謝物がないとされていることから、表に記載しませんでしたとしておりまして、○○より、代謝物の表の作成等、了承しますとコメントをいただいております。

21行目から主要代謝経路について記載しております。チアジニルの主要代謝経路は、フェニル基4位メチル基の水酸化による代謝物Bとその後の酸化による代謝物Cの生成、アミド結合の加水分解による代謝物D及びJの生成であると推定されたと記載しております。

36ページの7行目から排泄における尿、糞及び呼気中排泄を記載しております。12行目から結果の概要を記載しております。いずれの投与群においても排泄は速やかといった結果となっております。

37ページ3行目から胆汁中排泄について記載しております。10行目から結果の概要を記載しております。いずれの投与群においても胆汁中への排泄は速やかといった結果となっております。

また、13行目の波線部、「腸肝循環されることが推定された」といった記載につきまして、ドシエ及び報告書に腸肝循環に関する言及はありませんが、前版審議の第2回農薬第五専門調査会において追記されております。今回も改めて先生方に御確認いただきまして、〇〇より、胆管カニューレにより尿中排泄率が低下したことも腸肝循環の可能性を示唆する知見と考えます。〇〇より、腸肝循環につき、了承しますとコメントをいただいております。

急性毒性試験等の前までは以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

動物体内動態試験についても追加の試験はなく、記載整備がほとんどでございまして、コメントについてもこのことについては御了承いただきましたが、最後、37ページの13行目です。腸肝循環されることが推定されたという記載について、これも〇〇も〇〇も御了承いただいているところではございますが、何か追加のコメントはありますか。

〇〇、よろしゅうございますか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかに。

〇〇も〇〇もよろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、次の説明に入ってください。

○ ○○

事務局の○○でございます。

引き続き、急性毒性試験以降についてお願いいたします。

最初に御案内いたしましたとおり、評価書の中身につきましては急性神経毒性試験の前までということで確認をお願いしておりましたが、急性毒性試験以降につきましてはテストガイドラインからの相違点について御確認をお願いしてございました。

表紙に戻っていただきまして、【事務局より】の一番下のところ、今回追加された試験を御覧いただきますと、追加された試験はいずれも毒性試験でございまして、こちらの追加された急性毒性試験、亜急性毒性試験、あと、復帰突然変異試験を含めてテストガイドラインからの相違点について御確認をいただいたという状況でございます。

いただいたコメントにつきまして、順番に御紹介してまいります。

評価書案の38ページにお戻りください。

それから、お送りしております資料のうち、机上配布資料1も併せてお手元に御用意いただければと思います。

では、評価書案38ページ、急性毒性試験のテストガイドラインとの相違点につきましては、39ページに記載してございます。ラットを用いた急性毒性試験につきまして相違点を記載してございますが、○○、○○、○○、○○よりいずれも評価可能といったコメントをいただいております。

続きまして、一般薬理試験でございまして、40ページに表は記載されていますが、特段テストガイドラインとの相違点等につきましては記載はございませんでした。

41ページの亜急性毒性試験をお願いいたします。

まず、28日間亜急性毒性試験は今回追記された試験でございまして、テストガイドラインとの相違点につきましては42ページに2点記載してございます。ドシエにはテストガイドラインとの相違点は記載されていなかったのですが、事務局で確認した部分になります。まず1点目、血液凝固時間／凝固能の未測定、それから、2点目、精巣上体、前立腺＋凝固線を含む精囊の湿重量の未測定でございます。

先生方からいただいたコメントを御紹介いたします。

○○、○○からは評価可能といただいております。

それから、○○からコメントをいただいております。まず、1点目の血液凝固系の測定につきまして、イヌの90日間亜急性毒性試験では変動しており、動物種間の違いとしてラットでの影響がどうなのか気になります。ラットの試験で測定が必要ないとするなら、より明確な説明が必要だと思いますといただいております。2点目につきましては、この点についての相違点は受入れ可能といただいております。

続きまして、○○より、1) についてはほかの多くの試験に共通していますが、血液系への影響が主たる毒性又は最も鋭敏な指標ではないと推定されること、2) については、病理組織学的検査が実施されていることから、本試験を評価に用いることは可能と思いま

すといただいております。

〇〇からいただいた血液凝固時間／凝固能の未測定について、〇〇からもほかの多くの試験に共通しているとコメントをいただいておりますが、ほかの試験でも同様のコメントをいただいております。ページが飛ぶのですけれども、44ページの【事務局より】の下のほう、90日間のラットの亜急性毒性試験なのですが、こちらのほうでもいただいております。

順番が前後しましたが、次は90日間の亜急性毒性試験につきまして、ドシエでのテストガイドラインとの相違点について御紹介いたします。

44ページの3行目の下の【事務局より】を御覧ください。

相違点としましては4点特定されておりまして、それぞれに対してドシエで考察がなされています。1点目が詳細な状態観察及び機能検査の未実施、2点目が血清中総T₃、T₄、TSHの未測定、3点目が精巢の詳細な病理検査の未実施、4点目が血液凝固系パラメータ、血液生化学検査におけるコレステロール値並びに臓器重量の未測定と記載されてございます。

これらの点に関しまして、〇〇、〇〇、〇〇からは評価可能と思いますといただいております。

また、〇〇からは、精巢については病理組織学的検査は実施されているようですとコメントをいただきまして、事務局でも確認し、御指摘のとおりでございました。

〇〇からは、2)の血清中の総T₃、T₄、TSHの未測定につきましてコメントをいただいております。〇〇からのコメントは44ページの下のほうに記載してございまして、2)の考察は受け入れてもよいかと思っておりますが、ただ、この被験物質は肝重量増加や肝細胞肥大・変性（マウスでは肝細胞腺腫）を誘発しており、かつフェノバルビタールと類似した肝薬物代謝酵素の変動があるとする考察がなされていますので、このような点を含めた甲状腺機能に対する理由づけ（毒性評価上問題がないと考える根拠）が必要な気がしますといただいております。

それから、4)の血液凝固系パラメータについては、先ほどの28日間亜急性のラットの試験と同様の御指摘をいただいております。

続きまして、45ページの2行目から(3)の90日間亜急性毒性試験のマウスを御覧いただければと思います。こちらは今回追加された試験でございまして、1か所だけ、45ページの12行目のところ、事務局のほうで誤記がありまして、〇〇、〇〇から御指摘をいただきました。抵抗性変化と記載しておりましたが、こちらはタイプミスでしたので、「適応性変化」とさせていただきます。

46ページにテストガイドラインとの相違点について記載してございまして、こちらは報告書のみ提出された試験で、ドシエには日本語での記載はございませんでした。事務局で報告書を確認しまして、テストガイドラインとの相違点として7点確認してございまして、〇〇、〇〇からは評価可能と考えますというコメントをいただいております。

〇〇からは、血清中の総T₃、T₄、TSHの未測定、血液凝固系パラメータの未測定につき

ましては、ラットと同様の御指摘をいただいています。

〇〇からは、相違点は多いものの、発がん性試験の予備試験という位置づけであろうこと、NOAELが得られていないことから、結果に大きな影響はないと考えられますといただいています。

続きまして、47ページ2行目からが90日間亜急性毒性試験のイヌでございまして、テストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察は48ページに記載してございます。2点記載されてございまして、1点目が詳細な状態観察の未実施、2点目が精巣上体の臓器重量の未測定でございまして、これらについては、いずれの先生方からも評価可能、考察は受入れ可能といただいています。

それから、5行目下のところ、用量設定試験の扱いについてお伺いしてございました。2週間のイヌを用いた亜急性毒性試験が提出されていますが、非GLPで実施された試験で、供試動物数が少ない、統計学的解析がなされていないなどの理由で評価書案に記載しない案としました。こちらにつきまして、記載しないことに同意しますということで先生方からコメントをいただいています。

〇〇から複数の試験について御指摘をいただいた、血液凝固系パラメータの未実施、甲状腺ホルモン関係の測定の未実施につきましては、机上配布資料1の1ページ目のNo.1とNo.2にリスク管理機関へ確認事項とする場合の案を記載させていただいています。タイトルに「案」と書いていないのですが、こちらは先生方に今回御確認いただいて、どういった内容でリスク管理機関に問い合わせるかということをお相談させていただきたいと思ひまして作成した案でございまして、御確認いただければと考えています。

No.1は、血液凝固系パラメータについて、ラットの試験とマウスの試験で未実施だが、種差を踏まえた上で試験の妥当性を説明することといった内容で作成してございます。

それから、No.2と書いてあるところは甲状腺ホルモンを測定していない点に関する内容でございまして、こちらラットとマウスについて肝薬物代謝酵素の試験の結果も踏まえて、評価の妥当性を説明することといった趣旨で記載してございます。

こちら併せて御確認いただければと思います。

慢性毒性試験の前までは以上でございまして。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、お戻りいただきまして、まず38ページ、急性毒性試験です。一部が追加された試験でございまして、【事務局より】のお問合せがありました。ガイドラインとの相違点あるいはドシエの考察として書かれていることについては、先生方はいずれも評価可能ということでございましたので、何か特にお気づきの点がなければ次に行きますが、よろしゅうございますか。

それから、一般薬理試験については特段のコメントはありません。

それから、亜急性毒性試験でございまして。

まず、28日間亜急性毒性試験（ラット）の試験です、OECDガイドラインとの相違点は、ドシエには記載されていませんでしたけれども、事務局が確認したところ2点ございました。2点目の精巣上体、前立腺+凝固線を含む精嚢の湿重量の未測定については、この考察は受け入れてもよい、あるいは評価可能という御判断を頂戴したところでございますが、1)の血液凝固時間/凝固能の未測定については、〇〇からコメントがございました。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

この血液の凝固に関しては、これ以外にもマウスの試験なども含めて測定していないということの理由づけが書いてありますけれども、47ページの90日間の亜急性毒性試験のイヌのところでは、PLT、PT、APTTの延長とか白血球、リンパ球とかという血液系の影響が出ていますので、イヌで出ていてマウス、ラットではどうなのかなというのが気になったというところなんです。検査項目としてはそれほど重要な項目、もちろん重要なのですけれども、評価できるかなとは基本的には思っていますけれども、ここの辺り、ほかの先生の御意見も踏まえて、確認事項として提示するかどうか御検討いただければというところなんです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

確かに凝固能の変化は気になるところだと思います。非常に高い濃度で2匹死んでしまうような濃度ですので、あまり当てにならないのかもしれませんが、ただ、どの病理学的所見をもって毒性評価上問題とないとしたかというのは気になるところですので、具体的に説明してもらってもいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

改めて認識しましたけれども、今日は病理は〇〇と〇〇と私の3人しかいません。頑張りましょう。

それで、どうしましょうか。ほかのところもございますので、ただ、これはかなり濃度が高いかなとは思いましたが、ほかのところもやはり同じように血液凝固系、凝固能の未測定というのがあって、それを踏まえると、机上配布資料のほうの確認内容というところを御検討いただくのかなと思います。その点は後回しにして、先に評価書だけざっと見ていきたいと思っておりますので、そこでよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

ほかの試験も関わってきますので、それをお願いします。

○ ○○

そうですね。

それで、今度は90日間の亜急性毒性試験のラットの試験です。7つほどドシエに書いてあったり書いていなかったりで相違点が事務局のほうから指摘されていました。この点についても、6項目めです。精巣上体の重量は測定していないけれども、病理組織については実施されているということでした。そうすると、ここもやはり○○の御指摘の2)のところ以外は皆さん同意ということでございます。

こちらについては、○○、いかがですか。

○ ○○

特に意見はありませんが、ちょっと待ってください。フォローできていないのもう一回お願いします。

○ ○○

私の説明がよくなかったです。すみません。

○○の御指摘は、2)の総T₃、T₄、TSHを測定していないという点について、フェノバルビタールと類似した肝薬物代謝酵素の変動があるとする考察がなされているというようなこともあるので、甲状腺機能についてももう少し理由をつけたほうがいいのではないかなという御指摘がまずありました。

この点についてはいかがでしょうか。

○ ○○

通常肝代謝酵素誘導、そして、甲状腺の機能というシーケンスがありますので、納得できてはいるのですが、○○の言われるようにちゃんとした理由づけを求めてもいいかと思いました。

以上です。

○ ○○

○○、追加のコメントはありますか。

○ ○○

いえ、ここに書いたとおりなのですが、やはりフェノバルビタールと類似しているという前提においては、甲状腺あるいは甲状腺刺激ホルモンを含めて評価したほうがいいのかと私は思っていますので、そこら辺をやっていないということとフェノバルビタールと類似する肝薬物代謝酵素誘導があるというのをもう少し説明してほしいなというところなんです。

それと、これに加えて、生殖発生毒性試験のほうの先生方もその辺りは御指摘があるので、そこを含めて確認事項とするかどうか御検討いただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これで2点ですね。血液凝固系と甲状腺のところを後で検討するということにさせていただきます。

それで、次が90日間亜急性毒性試験のマウスの試験でございます。

まず誤記がありまして、そこは○○、○○からの御指摘で事務局が修正しています。45ページ12行目の「抵抗性変化」は「適応性変化」になっています。

それから、この試験のガイドラインとの相違点は、事務局が確認したところ、7点ございました。これについても、TSHのこと、甲状腺のことと凝固系のことについては○○から御指摘を頂戴したところです。

○○、ほかに追加は何かありますか。

○ ○○

同じ指摘をさせていただいています。ということで、これも併せて検討していただければと思います。

○ ○○

○○も特に同じですね。

○ ○○

はい。特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、その次が90日間の亜急性毒性試験、イヌの試験でございます。ここについては2つほど相違点がございましたが、これはいずれも考察可能、あるいは評価指標としてよいという御評価をいただいたところでございます。

この試験で、PT、APTTの異常などがみられているので、マウス、ラットの試験でみていないのがいかなものかというような御指摘があったかと思えます。

この試験については特にそれ以上の問題はないということでございましたので、次に行きます。用量設定試験がありましたが、評価書案に記載しないということで事務局よりその次に問合せがありましたけれども、それにつきましては全ての先生方から御同意を頂戴したところです。

では、問合せのほうの文言については発生毒性試験が終わってから改めて検討させていただくことにして、説明を続けてください。お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

慢性毒性試験に行く前に、1点だけ先生から御指摘いただいた誤記のところを御紹介させていただきます。

42ページの表26を御覧ください。

42ページの表26には28日間亜急性毒性試験のラットの所見を記載しているのですけれども、50,000 ppm投与群の雌のところでは波線部の脾臓の病理組織学的変化のところ、〇〇から削除する修正をいただきました。1行上に脾臓を既に記載してございますので、重複の削除ということでこちらは反映させていただければと考えています。

では、慢性毒性試験及び発がん性試験のほうに参りたいと思います。49ページの2行目からでございます。

まず、1番目として1年間慢性毒性試験（イヌ）についてございまして、テストガイドラインとの相違点につきましては50ページの5行目下に記載してございます。2点記載がございまして、1点目が詳細な状態観察の未実施、2点目が精巣上体の重量未測定、精囊凝固線及びハーダー腺の病理組織学的検査の未実施というところございまして、〇〇、〇〇、〇〇からは評価可能といった趣旨でコメントを頂戴してございます。

〇〇からは、病理未検索臓器は毒性標的としてはマイナーであり、本試験を評価に用いることは可能だと思いますといただいております。

続きまして、2年間慢性毒性／発がん性併合試験に参りたいと思います。

テストガイドラインとの相違点につきましては51ページの12行目下に記載してございまして、2点ございました。1点目が詳細な状態観察の未実施、2点目が血液学的検査における血液凝固系パラメータの未測定、精巣上体及び子宮の臓器重量の未測定並びに病理組織学的検査における涙腺の未検査でございまして、〇〇、〇〇、〇〇から考察は受入れ可能、評価可能といったコメントを頂戴してございます。

〇〇からは、1)については考察は受入れ可能といただいておりますが、2)につきましては血液凝固系の未測定について亜急性毒性試験でいただいたコメントと同様のコメントを頂戴してございます。

続きまして、52ページの2行目からがマウスの発がん性試験でございまして、こちらにつきましては、テストガイドラインとの相違点は特段確認されてございません。

続きまして、53ページの3行目からが神経毒性試験でございます。

1つ、90日間亜急性神経毒性試験が実施されてございまして、テストガイドラインとの相違点につきましてはドシエに記載がなかったのですけれども、事務局で確認したところ、18行目下の【事務局より】ボックスに記載してございまして、海馬を含む大脳中心部の病理組織学的検査の未実施というところで確認しました。

〇〇より、報告書に記載があるようですので、評価資料としてよいと考えます。

〇〇より、評価可能と考えます。

〇〇より、中枢神経の大事な検査部位であるが、神経症状はないので、この点は受け入れてもよいかと思えます。

〇〇より、恐らくですが、「前脳」または「中脳」に含められていると思われましてコメントを頂戴いたしました。

生殖発生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。

49ページにお戻りいただきまして、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

1年間の慢性毒性試験、イヌの試験が行われています。これについては2点ほど相違点が挙げられていますが、これについて先生方からは評価可能ということをお願いしているところでございます。

何か追加でお気づきの点はありますか。特にございませんか。よろしゅうございますか。ありがとうございます。

そうしましたら、その次が2年間慢性毒性／発がん性併合試験のラットの試験でございます。これにつきまして、また2点ほど相違点が指摘されているところでございまして、血液凝固系のパラメータについては先ほど来御指摘いただいているところでございます。詳細な状態観察の未実施については特段コメントがなかったということかと思えます。

ほかに追加でございますか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

続きまして、18か月の発がん性試験、マウスの試験でございますが、これについては相違点がなかったということございまして、次は9. 神経毒性試験、90日間亜急性神経毒性試験、ラットの試験が行われています。これにつきましては、海馬を含む大脳中心部の病理組織学的検査の未実施ということが挙げられていますが、先生方は評価可能という御判断をいただいているところでございます。

ここまで何かほかに追加はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、説明を続けてください。

○ ○○

事務局でございます。

では、引き続き54ページの2行目を御覧ください。生殖発生毒性試験でございます。

まず、2世代繁殖試験のラットでございますけれども、テストガイドラインとの相違点につきましては55ページの2行目下に記載してございます。2点記載されてございまして、1点目が詳細な状態観察と機能検査の未実施、2点目が精巢の詳細な病理検査及び原始卵胞数計測の未実施が挙げられてございます。

○○からは、1点目、2点目ともに考察を受け入れますといただいています。

○○からは、1点目、詳細な状態観察と機能検査の未実施につきまして、発生毒性試験において甲状腺関連指標を測定していないことから、本剤の甲状腺機能への母動物の影響について、さらに甲状腺機能障害に起因した次世代の行動異常の有無の可能性を考察した上でFOB及び機能検査を実施しなくても問題ないことを考察していただく必要があると考えますといただいております。こちらにつきましては、机上配布資料1の2ページ目のNo.3のほうに確認事項の案として記載をしてございますので、併せて御確認をいただ

ければと思います。

精巣及び原始卵胞数計測の未実施は評価可能と考えますといただいております。

評価書の55ページ3行目下のところで用量設定試験の扱いについてお伺いしてございました。報告書が提出されていましたが、供試動物数が少ない、精子パラメータや臓器重量の測定、病理組織学的検査が実施されていないことから、評価書に記載しない案といたしまして、先生方より御同意をいただいております。

続きまして、56ページの2行目からが発生毒性試験のラットでございまして、12行目下に【事務局より】ボックスを設けておりまして、テストガイドラインとの相違点について記載してございます。2点確認されてございまして、1点目が血清中総T₄、T₃、TSHの未測定、母動物の甲状腺重量の未測定、2点目として肛門・生殖突起間距離（AGD）の未測定ということが挙げられてございます。

〇〇からは、いずれの考察についても受け入れますといただいております。

〇〇からは、1点目、甲状腺のホルモンと臓器重量につきまして、甲状腺への影響は病理学的検査のみでは評価が十分とは考えられないことから、本剤と甲状腺機能障害との関連について考察し、直接的にも間接的にも影響はないと考察できるのか、申請者にはいま一度考察していただきたいですといただいております。こちらにつきましても、机上配布資料2の2ページ目、No.4として確認事項の案を作成してございます。

それから、評価書案の56ページの〇〇よりいただいたコメントに戻っていただきまして、追加でコメントを頂戴してございます。3)と記載しているところでございまして、テストガイドライン414との相違点は投与期間も含まれるのではないのでしょうか。念のため相違点がほかにないか、いま一度御確認いただきたく願いますといただきました。さらに、ガイドラインの文章を抜粋いただきまして、「本ガイドラインは、器官形成期（げっ歯類5～15日目、ウサギ6～18日目など）だけでなく、適宜、着床前から妊娠の全期間を経て帝王切開日までの作用も検討の対象とする」と補足をいただいております。これについて、57ページのところ、投与期間の違いに対する考察が必要です。器官形成期に投与しているから評価可能という考察では不十分です。テストガイドライン改正の意味を加味した考察が必要と考えますといただいております。

こちら、投与期間について事務局で確認をいたしました。また、テストガイドラインとの相違点につきましてもほかにないか事務局で確認したところ、投与期間は妊娠6～19日、妊娠20日に安楽死で、14日間でございました。また、その他の相違点につきましては、ドシエで言及されていた点を除き、特に確認されませんでしたと記載させていただいております。

続きまして、57ページ1行目下の【事務局より】のボックスを御覧ください。用量設定試験の扱いについてお伺いしてございまして、報告書が提出されましたが、供試動物が少ない、母動物の甲状腺ホルモンや全生存胎児のAGDを測定していないことから、評価書案に記載しませんでしたとしてございまして、先生方から御同意をいただいております。

続きまして、57ページの3行目からが発生毒性試験のウサギでございまして、テストガイドラインとの相違点につきましては1点記載されてございました。11行目下の【事務局より】ボックスに記載してございまして、血清中総T₄、T₃、TSHの測定、母動物の甲状腺重量測定・病理検査、AGD測定が未実施とありましたが、対象とするのはラットでウサギでは対象外とされていると考察されてございまして、〇〇から考察を受け入れますといただいています。〇〇からもウサギに関しては問題ないと考えますといただいています。

〇〇より、こちらにつきましても追加でコメントをいただきまして、テストガイドライン414との相違点は投与期間も含まれるのではないのでしょうか。相違点がほかにはないか確認いただきたくお願いいたしますといただいています。先ほどラットでいただいた同様のコメントを頂戴してございます。

こちらにつきましても、事務局でテストガイドラインとの相違点を確認しました。投与期間は妊娠6～27日の22日間実施されてございまして、妊娠28日に安楽死といった内容でございました。そのほかの相違点としては、温度が18℃ではなく22℃で飼育されているという点を確認いたしました。

58ページの1行目下、ウサギの発生毒性試験につきましても、用量設定試験が提出されてございましたが、供試動物数が少ない、母動物の甲状腺の病理組織学検査を行っていないことから、評価書案に記載しない案としまして、先生方から御同意をいただいています。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございまして。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、54ページにお戻りいただきまして、生殖発生毒性試験、(1)2世代繁殖試験、ラットの試験でございまして。相違点を2点ほど御指摘いただいています。〇〇はコメントがなかったようですが、〇〇からコメントを頂戴しています。

〇〇、説明をお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

一般毒性の90日間試験でFOBがなくても評価可能と言われた中で、ここで申し上げるのが非常に心苦しいのですが、甲状腺機能への影響の考察がきちんとされていないので、この状況では、FOBをやらなくて、子供の行動への影響がないと言にくいと思って、一度考察をしていただければと御提案をした背景がございまして。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

後で文言は検討いただきますけれども、そうすると、毒性の先生方、FOBを見ていないというところを私たちはオーケーしてしまいましたけれども、改めていかがでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいですか。

甲状腺の考察をきちんとしていただければ、**FOB**がなくてもいいと私のルールでは素直に行くのですけれども、一般毒性の先生でもそれを取り上げてくださっておりますけれども、甲状腺の測定がないことに関する考察をしていただいて、それがあると**FOB**がなくても大丈夫というスキームになるのかと思いますので、今の時点で一般毒性でも**FOB**がなくても評価可能とそれを覆す意向は私には全然ございません。

以上です。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

至りませんでした。申し訳ありません。

今の○○の御意見を参考に、一般毒性のほうも**FOB**に関するコメントを要求してもいいかと思いました。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

確かにOECDが甲状腺について詳細に調べるようにということを言われ始めて、この試験を見ると2000年前後ですので、その当時はまだそこまで検査項目に入っていなかったということを含めれば、そこら辺を踏まえて、全体的には評価できないことはないのですけれども、まさに今、○○が言われましたように、やはり申請者として甲状腺に対する影響を考察としてきちんとして書いていただければ、逆の言い方をすれば、この専門調査会できちんともう一度確認事項として問い合わせしておくという姿勢も必要かと思って、私は書きました。

以上です。そういうことです。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、リスク管理機関への問合せについては後ほどまとめてさせていただくことにして、凝固系のことと甲状腺のことと**FOB**をどうするかということについては後ほどまた検討させていただきたいと思います。

それ以外に何かございますか。よろしゅうございますか。

ここはそこまでですよね。

それから、用量設定試験については記載しなかったということについては、先生方から

御同意をいただいております。

それから、(2)の発生毒性試験、ラットの試験でございます。こちらについてもドシエとの違いが2つほど挙げられていて、甲状腺について同じような御指摘を頂戴しているところですが、それ以外に投与期間についても〇〇から御指摘を頂戴しているところでは

〇〇、事務局からの説明を踏まえて、さらにコメントはございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

ガイドラインの記載も微妙で、適宜と書いてあるので絶対ではないとは思いますが、一応コメントしました。

以上です。考察していただければと思います。

〇 〇〇

ただ、投与期間は14日間で、だから足りないということをおっしゃっているのですか。

〇 〇〇

〇〇です。

ガイドラインでは投与期間は器官形成期だけではなくて着床前、妊娠の全期間を経てと書いてあるので、着床前のところを投与していなかったことに対する考察を求めているということですか。

〇 〇〇

では、そのことを追加するということですね。分かりました。

〇 〇〇

恐れ入ります。事務局です。

御教示いただきたいのですが、着床前の投与ということなのですが、発生毒性試験は着床から投与を始めるというガイドラインではなかったのでしょうか。妊娠6日より前から投与を始めている試験はあまり見たことないような気がしております。

〇 〇〇

〇〇です。

今まで妊娠期間全部投与している試験というのがデフォルトではなくて、発生毒性試験は着床後から器官形成期を超えて妊娠末期までということによろしかったのですよね。

〇〇と先生方、すみません。私が若干このガイドラインの記載を間違えていると思いますので、ここに関しては着床後から妊娠19日までということで、私のコメントは却下してください。ウサギに関しては6日から27日までぎりぎりまで投与しているので、ウサギに関しても私の勘違いですので、2点削除していただければと思います。申し訳ございませんでした。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ガイドラインは、多分先生が参考にされたのが正しければ着床前からということが書か

れてはいるけれども、実際的というか実態としては妊娠後からの試験がほとんどであるということで、着床前から見ているものはあまりないということからして、ここは改めて問い合わせることではないという整理でよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、そういうことで、ラットですよね。これの用量設定試験については記載しない案で、これは御同意を頂戴しているところです。

その次が発生毒性試験、ウサギの試験です。ウサギについても2点ほど相違があると書かれてはいますが、少なくともT₄、T₃、TSH、甲状腺関係の話についてはウサギは対象外というところで、未実施で問題ないと考えたとされていて、それについては先生方から御同意を頂戴したところです。

それから、観察期間については、今、〇〇に整理していただいたとおりでございますので、ここについては特段コメントがないということになったかと思えます。

〇〇、それでよかったですよね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ウサギについても用量設定試験が行われているところでございますが、これについては評価書案に記載しないという案にさせていただいておきまして、先生方から御同意を頂戴しているところです。

発生毒性試験までここまでですね。

では、説明を続けてください。

〇 〇〇

恐れ入ります。1点確認させていただいてよろしいでしょうか。

〇 〇〇

どうぞ。

〇 〇〇

56ページの発生毒性試験のラットにお戻りいただければと思うのですがけれども、テストガイドラインとの相違点で、2点目のAGDの未測定につきまして、〇〇から特にコメントを頂戴していなかったように記憶しているのですがけれども、この点、確認させていただいてよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

申し訳ございません。AGDの測定がなくても評価可能と考えます。ただ、繁殖試験でF₂で測定されているからというのも一理あるのですがけれども、できればこの発生毒性試験の胎児への精査がなかったとか、そういうことも記載していただければよかったですかなと考え

ていますが、特にそれを申請者に求めるほどではございませんので、実際に私が試験報告書を確認した限りでは、AGDの測定はなくても大丈夫だと判断いたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

リスク管理機関への確認事項は全部終わってしまっただけのほうがいいですかね。

では、そのように。説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、続きまして遺伝毒性試験でございます。58ページの2行目下のところから御覧ください。

原体の遺伝毒性試験につきましては追加された試験成績がなく、これまでの試験につきましてテストガイドラインとの相違点について御確認をいただいています。

59ページを御覧ください。

3つ試験が出されていまして、1点目、復帰突然変異試験については、ドシエには記載がなかったのですが、事務局で確認したところ、陽性対照物質が1つしか使用されていない点が相違点と確認いたしました。

それから、2点目の染色体異常試験につきましてはドシエで考察がなされていまして、観察細胞数の数がテストガイドラインに比べて少ない点の記載がございました。

それから、3点目の小核試験につきましても、幼若赤血球の観察数が、要求にある4,000個に比べて2,000個しか観察されていないという点がございました。

○○からは、ドシエの考察には違和感がありますが、試験はいずれも評価可能と考えますといただきました。

○○からは、評価に使用可能と考えますといただいています。

続きまして、60ページの2行目から経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。

まず急性毒性試験ですけれども、経皮、吸入の試験がございまして、相違点につきましては12行目下に記載してございます。1点特定されてございますが、先生方からは評価可能です、考察は受入れ可能ですといったコメントを頂戴してございます。

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きましては、特にテストガイドラインとの相違点については記載がございませんでした。

続きまして、その他の試験ではテストガイドラインと相違点については記載しておりません、63ページの代謝物になってしまうので、代謝物の前までで以上でございます。

○ ○○

まず、遺伝毒性試験です。58ページにお戻りいただきまして、表は59ページでございますが、3つ試験が出されています。ドシエの違いあるいはガイドラインとの相違点について3点ほど挙げられていますが、先生方からは御同意いただいているところでございます

が、追加のコメントはありますか。

〇〇。

〇 〇〇

ここに書いてある考察は、2番目のものの後半は不要ですし、3番目はここに書いてある理由とは違う理由で評価可能と考えるということで、結論としてはこの部分は評価書には載らないわけですから問題ございませんということです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいらっしゃらないので、これで御同意いただいたというところで次に行きます。

経皮投与、吸入ばく露等試験で、急性毒性試験でございます。1つ行われているのですが、これについては体重測定日が少し違っていたというようなことがございましたけれども、これについては先生方から特段問題ないというところで御意見を頂戴しているところです。

ここまででしたか。それとも〇〇のコメントまで行ったほうがいいですか。

〇 〇〇

〇〇のコメントは、次回、報告書等を確認しながら御検討いただければと思います。

〇 〇〇

ということだそうです。

では、次をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、引き続き63ページからお願いいたします。

代謝物、原体混在物に関する試験になります。追加された試験が急性毒性試験、亜急性毒性試験でございます。後ほど御紹介いたしますが、遺伝毒性試験につきましても追加されてございます。

まず急性毒性試験でございまして、テストガイドラインとの相違点はドシエに記載がございませんでしたけれども、64ページに事務局で確認したものがございまして、動物の供試週齢が異なっていたという点がございます。この点につきましては先生方より評価可能といただいています。

〇〇からは、相違点は結果に大きな影響を及ぼすものではなく、評価に用いることは可能だと思いますといただきました。

続きまして、亜急性毒性試験でございます。今回追加された試験でございまして、テストガイドラインとの相違点につきましては、65ページに事務局で確認した結果を記載してございます。1点目が詳細な症状観察の未実施、2点目が網状赤血球、血液凝固時間／凝固能の未測定、3点目が精巣上体、前立腺＋凝固腺を含む精囊の湿重量の未測定でございました。

〇〇、〇〇からは評価可能と考えますといただいています。

〇〇からは、1点目の詳細な症状観察の未実施は受け入れてもよいかと思いましたが、2点目、血液凝固能の関連の未測定につきましては、原体と同様のコメントをいただいております、この試験では代謝物ですが、赤血球への影響があり、また、原体のイヌの90日間亜急性毒性試験では血液凝固系のパラメータが変動しており、このような点を含め、ラットの試験で測定が必要ないとするより明確な説明が必要だと思いますといただきました。3点目の精巣上体等の重量の未測定につきましては、受け入れてもよいかと思っておりますといただいています。

続きまして、66ページの遺伝毒性試験を御覧ください。

テストガイドラインとの相違点につきましては、67ページに記載してございます。

ドシエのほうでは記載がございましたが、事務局で確認したところ、復帰突然変異試験の陽性対照について1つのみという点があり、〇〇、〇〇より評価可能と考えますといったコメントを頂戴してございます。

テストガイドラインとの相違点につきましてはこちらで以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、お戻りいただきまして、63ページです。代謝物、原体混在物についての急性毒性試験等でございます。まずは急性毒性試験ですが、これについては、供試週齢が7週齢だったということで、8週齢～12週齢からは外れているということでございましたけれども、これにつきましては先生方から評価可能という御意見を頂戴しているところでございます。

その次、亜急性毒性試験です。28日間の亜急性毒性試験（ラット）の代謝物Dで行われた試験でございますが、これも今までの試験と同様で、相違点が3点ほど挙げられています。症状観察の未実施については先ほどもディスカッションしたところでございまして、これを取り上げるかどうかは後で考えるとして、凝固系については〇〇から既にコメントを頂戴しているところです。精巣上体、前立腺+凝固腺を含む精囊の湿重量の未測定については、先生方からこれはなくてもよいだろうという御意見を頂戴したところでございます。

〇〇、追加のコメントは何かございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

これは代謝物になりますけれども、やはりヘモグロビンとかヘマトクリットが減少という所見が取れていますので、これを含めると、先ほどマウス、ラットの試験ですかね。凝固系のパラメータを調べていないという点、その辺り、イヌとの相違もありますし、申請者のほうに問い合わせたほうがいかと。もう一度考察してほしいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、何か追加はございますか。

○ ○○

○○です。

特に追加はありません。○○の御意見を尊重するというのでいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、遺伝毒性試験で代謝物と原体混在物の試験が幾つか行われています。これについても少し逸脱があるのですが、これについては先生方から評価可能と御意見を頂戴しているところです。

○○、追加のコメントはございますでしょうか。

○ ○○

特にございません。問題ありません。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、ここまでですか。

○ ○○

事務局から御紹介した点は以上です。

○ ○○

そうすると、残っているのが確認事項の案についてどうするかということですよ。

そうしますと、机上配布資料1を御覧ください。

これまでのコメントを整理して、確認内容についての案を事務局のほうからお示しただいているところでございます。

まず、最初のNo.1が凝固系についてですね。

この文言について、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

この文言で分かりやすくまとめていただいているかと思います。私のほうはこれで提示していただいてもいいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

その次がNo. 2です。これが甲状腺に関することだと思います。

○○、いかがでしょうか。まずこれは急性毒性試験の普通の毒性試験のほうです。

○ ○○

○○です。

この①、②に関しても、確認事項として分かりやすくまとめていただいていますので、私はこれでいいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、その次、裏の2ページ目に行きます。

No. 3です。ここからが発生毒性試験のことになります。

○○、まずNo. 3についていかがですか。FOBと甲状腺ですね。

○ ○○

○○です。

No. 3はFOBですね。生殖関係のほうはFOBを実施していないことについて問い合わせただくということでもよろしいかと思いますので、No. 3、No. 4ともに異論はございません。No. 5は削除です。

○ ○○

まとめていただきましたので、No. 3、No. 4は残してNo. 5は削除というところで、特に先生方からこれで修文なしということをいただきましたので、事務局のほうで問合せをお願いしたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○ ○○

承知いたしました。確認事項については、リスク管理機関のほうにお伝えいたします。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

恐れ入ります。事務局です。

発生毒性試験のガイドラインにつきまして、先ほどの事務局からの御説明が言葉足らずでしたので、補足させていただければと思います。

ガイドラインを再度確認しましたところ、通常、妊娠動物への被験化学物質の投与は少なくとも着床から安楽死予定日の前日までとすると記載がありまして、その後にさらに記載があって、適宜、着床前から妊娠の全期間を経て帝王切開までの作用の検討も対象とするというような記載がございますので、○○はこの辺から情報を得ていただいたものかと思います。ガイドラインにはきちんと書いてあります。

一方、被験物質の投与に関する記載の部分につきましては、通常は着床からと記載がありますので、特段に着床前からの投与が必要というような御懸念があれば、そういった考察をお求めいただくことも可能かと思いましたので、補足させていただきます。申し訳ございませんでした。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしゅうございますか。

○ ○○

○○です。

本剤に関しては着床前の投与が必要だとは特段に考えませんので、このまま削除でよろしいかと思えます。よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほか、御意見はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

そうしますと、今後の進め方について事務局から説明をお願いします。

○ ○○

次回以降、本調査会にて本日の続きから御審議いただく予定でございます。

農薬評価書案につきましては、本日御指摘があった事項等を踏まえ、修正させていただきます。また、確認事項に対する回答がまいりましたら、そちらも併せて御審議いただければと思えます。よろしく願いします。

○ ○○

それでは、そのようお願いします。

続きまして、ばく露量算出結果の報告についてです。

事務局より説明をお願いします。

○ ○○

それでは、お手元に参考資料2の御準備をお願いいたします。

本件につきましては、フェンプロピジンの評価結果において、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、消費者庁（当時は厚生労働省）にばく露量算出結果の報告を求めたものでございます。

今般、消費者庁からばく露量算出結果の報告がありましたので、御説明いたします。

なお、本報告につきましては、既に専門委員の先生方に事前に意見照会をさせていただいております。

参考資料2の上の表では、各集団における推定摂取量のADIに対する比率、下の表では推定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。

今回、上の表につきまして、対ADI比は幼少児の0.6%等となっていることの報告が来ております。また、下の表につきまして、対ARfD比は10%以下となっていることの報告が来

ております。

また、下の表のARfD比の数値ですが、この数値の求め方としましては、有効数字1桁とし、四捨五入して算出がされております。

また、このARfDの数値の一般の値と妊婦等の値の数字の差についてですが、消費者庁の部会の資料を確認したところ、こちらの一般と妊婦等におけるESTIの値は同一のものであります。なので、このARfD比の数値の差は、ARfDの値に一般の集団を用いるか、それとも妊婦等の値を用いるかによって差が生じております。

こちらの計算の結果としては、一般のほうのARfD比は0.42%、妊婦等のほうのARfD比は14.6%という値となり、こちらを先ほど御説明した数字の丸め方をすると、それぞれ0%、10%という値となるというものでございます。

説明は以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ただいまの説明に何か御質問、御意見はございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

これを拝見したときに0%と10%ってどうしてと思ったので、この丸め方を事務局に問い合わせしたところでございますが、それも含めてよく説明していただいたと思います。ありがとうございます。

ほかになれば、そうしますと、そのほか事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は4月10日木曜日、午後の開催を予定してございます。

○ ○○

以上でよろしゅうございますか。

事務局からさらに何かございますか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

もしないようでしたら、大分早く終わりましたけれども、本日の会議を終了させていただきたいと思っております。ありがとうございました。

以上