

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第50回会合議事録

1. 日時 令和8年4月27日（月） 14:31～17:15

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

（1）農薬（フルインダピル）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）

義澤座長、安彦座長代理、安部専門委員、金田専門委員、

清家専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、松本専門委員、森田専門委員

（専門参考人）

佐藤専門参考人

（食品安全委員会）

祖父江委員長、浅野委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、

櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、鈴木係長、橋本係長、山口係長、

藤原専門職、牧野専門職、宗像専門職、井手技術参与

5. 配布資料

資料1 フルインダピル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フルインダピル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

ただいまから第50回「農薬第二専門調査会」を開催いたします。

先生方には、お忙しい中御出席いただきまして、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員9名、専門参考人1名に御参加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

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（フルインダピル）の食品健康影響評価についてです。

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

では、事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

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

本日の資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1としてフルインダピル農薬評価書（案）。

資料2として「論点整理ペーパー」。

机上配布資料でございますが、本日1点御用意しております。28日間亜急性毒性試験（ラット）の血漿中薬物動態学的パラメータに関するものでございます。

資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

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

〇 〇〇

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

〇 〇〇

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

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

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。

(専門委員首肯)

○ ○○

相違はございませんね。

それでは、農薬(フルインダピル)の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。よろしくお願いします。

○ ○○

フルインダピルは殺菌剤で、日本国内で農薬登録はありません。

今回、小麦、コーヒー豆等のインポートトレランス設定の要請がされているものでございます。

では、資料1、農薬評価書(案)フルインダピルの御準備をお願いいたします。

ページをおめくりいただいて、3ページ、審議の経緯でございます。初版の審議でございまして、2026年2月に内閣総理大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。同年2月に要請事項説明があり、本日、第50回農薬第二専門調査会で御審議をお願いいたします。

5ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要です。用途は殺菌剤でございまして、構造式は5ページの6.に示すとおりでございます。

6ページに進んでいただいて、8.開発の経緯に記載しておりますが、フルインダピルはピラゾールカルボキサミド系殺菌剤であり、ミトコンドリアの電子伝達系コハク酸脱水素酵素(複合体II)を阻害することにより殺菌作用を示すと考えられているものでございます。

では、7ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要でございます。

7ページの2～8行目にかけて事務局修文としておりますのが標識体に係る記載で、代謝物M5-2の標識体の記載が漏れておりましたので、追記いたしました。

今回、環境に関する試験の提出はありません。

7ページ20行目、4.植物、家畜等における代謝及び残留試験の結果をまとめております。

植物代謝試験として、①稲の結果でございます。未変化のフルインダピルのほか、代謝物M1がわらで、代謝物M4-1及び代謝物M4-2が成熟穀粒及びわらで10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

8ページの表1に結果をまとめております。

6行目の【事務局より】をお願いいたします。ドシエの73、74ページの表においては「穀粒」と記載されていたところ、報告書では「わら」の誤記であることを確認しましたので、読み替えて表1を作成しております。○○より了解しました、○○より確認しましたとい

ただいていて、〇〇より、表 1 は水溶性画分の酵素及び酸加水分解後の定量値を含む含量であることを注釈にでも記載しておいたほうがよいと思いますと御意見をいただいておりますので、4 行目の脚注に追記しております。

また、その下のボックスでございますが、〇〇より、代謝物M5-1について、ジアステレオマーのうち、保持時間が後ろのM5を検出していますので、代謝物M5-2だと思いますといただいております。御確認をお願いいたします。

9 ページをお願いします。

小麦の結果でございます。未成熟茎葉、干し草及びわらでは未変化のフルインダピルのほか、代謝物M1及びM4-1+M4-2が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

10ページの5 行目をお願いします。〇〇より、表 2 について、未成熟茎葉、干し草、わらの値は酵素及び酸加水分解して分析されたことも記載したほうがよいと思いますと御意見をいただきまして、10ページの1 行目に脚注を追記しております。

続いて7 行目、③大豆の試験でございます。未成熟茎葉及び干し草では、未変化のフルインダピルのほか、代謝物M3のグルコース抱合体、代謝物M4-1（グルコース抱合体を含む）が10%TRRを超えて認められ、種子では代謝物M15が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

ページをおめくりいただきまして、12ページに【事務局より】を作成しております。抽出画分の値を報告書を基に作成したことについて御確認をお願いしております、〇〇より確認しました。〇〇より了解しました、問題ありません。〇〇より、確認しました。表 3 は加水分解後の含量値なので、抽出画分の値は報告書65ページのTable 5 の値でよいと思いますと御意見をいただいております。

続いて、12ページの3 行目からてんさいの結果でございます。ページをおめくりいただきまして、成熟茎葉では未変化のフルインダピルのほか、代謝物M4-1及びM4-2が10%TRRを超えて認められ、成熟根では、未変化のフルインダピルのほか、代謝物M4-2が10%TRRを超えて認められたとしております。

14ページの10行目、【事務局より】をお願いいたします。

①として、報告書19ページと77ページで結果の記載が異なっておりまして、ドシエやJMPRの評価書を確認し、【事務局より】ボックスの表の左側の値を評価書案に記載した旨を書いております。

15ページに進んでいただいて、②としてピラゾール標識体の成熟茎葉における抽出残渣について、ドシエと報告書で値が異なっていたので、報告書の値を記載した旨を書いております。

③として、フェニル標識体及びピラゾール標識体の代謝物M8について、報告書19ページにおいて成熟根はアイソマー 2 と同定されていたため、報告書に従い、成熟茎葉は代謝物M8（アイソマーの記載なし）、成熟根はM8-2として数値を記載している旨を記載しております。

〇〇より確認しました。〇〇より①～③について了解しましたといただいております。
〇〇より5点ほど御意見を頂戴しております。

ピラゾール標識体のフルインダピルの成熟根、代謝物M1+M3の値について、個別の定量値が上記（代謝物M3）のカラムにあるという旨。

ピラゾール標識体の成熟根、代謝物M8の値について、代謝物M4-2の値ですという旨。

また、フェニル標識体成熟根、代謝物M8の値については、代謝物M4-2とM5-2の合量の値ですと御指摘いただいております。こちらは【事務局より】の①、②で記載していた事項と表中の値に誤りがございまして、〇〇に御指摘をいただいたところでございます。修正漏れがあり申し訳ございません。

また、代謝物M8について、保持時間からM8-1と思われますと御意見をいただいております。

また、ピラゾール標識体の成熟茎葉、代謝物M8の値について、未同定のRegion 29の値ですが、保持時間からは代謝物M8-1の可能性あります。クロマトのデータにもM8のラベルがありますので、代謝物M8-1でいいかもしれませんと御意見を頂戴しております。M8をM8-1とするかどうかについて御確認をお願いいたします。

また、15ページの下ボックスでございますが、〇〇より、成熟茎葉と成熟根の値は酵素及び酸加水分解して分析されたことを記載したほうがよいと御意見をいただいておりますので、脚注を追記しております。

続いて2行目、⑤ぶどうの結果でございます。洗浄液、果房及び葉部では未変化のフルインダピルのほか、代謝物M1及びM4-1が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

16ページの14行目、〇〇より、果房の洗浄後及び葉部の数値は水溶性画分の酸加水分解後の定量値を含む含量であることを脚注に追記したほうがよいと御意見をいただいておりますので、11行目に脚注を追記しております。

続いて、17ページをお願いします。

小麦、大豆及びてんさいにおける代謝比較試験の結果をまとめております。17～18行目にかけて、フルインダピルの植物における主要代謝経路の記載をまとめております。

〇〇より、17行目の①酸化的水酸化の記載について、「酸化的」を削除し、C-3位又はC-1位とする修文をいただいております。

また、②のN-脱メチル化の前の「酸化的」の削除は、21ページのラットにおける主要代謝経路の記載で〇〇より「酸化的」を削除するコメントをいただいておりますので、あわせて修正をしております。御確認をお願いいたします。

17ページ22行目、（2）作物残留試験の結果をまとめております。フルインダピル、代謝物M1、M3のグルコース抱合体及びM4を対象とした作物残留試験が実施されておりました、フルインダピルの最大残留値はソルガムの可食部で0.448 mg/kgといった結果でございました。

動物体内動態試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

順番に確認していきたいと思います。

要約のところはまた後でということで、8ページのところでございます。報告書とドシエで誤記があるということで、事務局のほうで読み替えて作成しておられます。○○、○○ともに確認して了解しましたということでございます。

○○より、表1の脚注に追記していただいております。○○、御説明をお願いできますでしょうか。

○ ○○

○○です。

代謝物M5について、ほかにも代謝物M4とM8がジアステレオマーでクロマトグラムでピークが分かれるのですけれども、この後のデータもそうですけれども、代謝物M4とM5とM8はジアステレオマーを1と2で分けて書かれているのに、代謝物M5は1だけだったので、どちらなのかというのを報告書で確認したところ、保持時間が早いほうを1番、遅いほうを2番とまとめていると思われるところ、この稲で得られた代謝物M5が保持時間が後ろのほうのピークだったので、誤記ではないかということを書いているところです。なので、これは代謝物M5-1ではなくてM5-2ではないか。具体的には、データを見ないと確認できないので、ここで言葉で言っても分かりづらいと思うのですけれども、1分ぐらい保持時間が違うのです。標品のデータを示していて、植物由来のピークを示していて、それが後ろのピークと保持時間が一致する。37分ぐらいなののですけれども、これを修正するかどうかです。なので、細かい修正だから、これはどうするかというところです。

なぜ代謝物M5-1しか表示していないのかは分かりません。ジアステレオマーは代謝物5-1というほうしか検出できなかったのか。この後また5-1も出てくるのですけれども、こちらは保持時間2のほうのピークの保持時間と合っていると思われるので、違うか。5-1か。すみません。この後また出てくるのですけれども、てんさいのデータの表4は代謝物5-1と書いてあって、こちらの保持時間は代謝物5-1で間違いのないのです。だから、サンプルによって代謝物M5とM4の保持時間がそれぞれジアステレオマーでかぶってしまっていて、放射線で検出しようとするともちろんかぶってしまうのですけれども、ちゃんとマスクロでみているとずれる。分子量が違うので分かれるはずなののですけれども、ここはまとめた人が間違えたのか、正しいのかというのは、私のほうでは生データを見ることができなかったもので、クロマトのデータと保持時間から推察したことをここの修正案で述べたまでです。なので、そのままドシエを信じて書いておくのでも、大した残留濃度ではないのでそのままにしておくか、保持時間から事務局で修正をかけたということにするか、どちらでもいいと思います。

以上です。

○ ○○

○○、ありがとうございました。

○○、この点はいかがですか。御意見ください。

○ ○○

○○です。

報告書まで遡らないと分からない部分ではあるので、私もすぐに答えを出しづらいところがあるのですけれども、ここはちゃんと同定の話ですので、一つの方法としては、申請者に最後は確認しておくというのも一つの案かとは思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

先ほど○○の御意見では、どちらでもあまり数値的には影響はないだろうということだったので、ドシエの記載を信じて代謝物M5でもいいのではないかと御意見もあったのですけれども、○○、その辺はいかがですか。

○ ○○

それは一つの考え方でありだと思います。私もどちらかということとそれでもいいかとは思っていました。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

それでは、○○、○○、代謝物M5のままでよろしいですか。

○ ○○

代謝物M5-1ですね。

○ ○○

代謝物M5-1ですね。ごめんなさい。

では、それで進めさせてください。

それでは、10ページに○○からのコメントがございます。そのコメントに基づいて、表2の脚注に事務局が修正をさせていただいております。

○○、これはこれでよろしいですね。

○ ○○

○○です。

ここから何度も同じような僕の追記のコメントが続きますけれども、最終的にばく露評価対象化合物の選定というか書き方に関わってくるところですので、私のコメントとして、全ての分析が加水分解後に取りられているので、抱合体に含まれているというところの情報になります。なので、ここは追記したほうがいいということで事務局のほうで対応していただいたということです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、○○もこのコメントでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

問題ありません。

○ ○○

○○です。

問題ありません。大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、続きまして12ページの【事務局より】のボックスに行きます。これも値を修正していただいているということですね。○○、○○、○○も確認していただいて、これでオーケーだろうということだろうと思います。

では、続けて14ページの脚注は先ほどの○○のコメントと同じ内容で、事務局が追記していただいております。

それと、14ページの【事務局より】ボックスですけれども、①はドシエと報告書で記載が異なっていたということで、値を修正していただいているというところでございます。

それから、②の報告書の数値の記載、③の代謝物M8の件ですね。○○、○○からは①～③までの事務局の御提案に問題はありませんということです。

○○からコメントをいただいております。5ついただいております、①と②と③、指摘のとおり、事務局が修正していただいております。

○○、これはこれでいいですか。

○ ○○

ドシエと提出データを全て一つ一つ確認して、修正を報告したところです。これに従って修正をしていただいていると思います。

最後の代謝物M8-1もよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

代謝物M8-1に関しては、表4でM8としか書いていなかったのも、M8-1かM8-2だろうなというところで、報告書のデータを確認したら保持時間がM8-1だったので、ここはM8-1の表記で間違いないと思いますので、この事務局の修正のままでいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇も代謝物M8-1ということによろしいですか。

〇 〇〇

若干私の確認不足の点もありました。〇〇の御提案で問題ありません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、〇〇のコメントはこれで対応できているということでございます。

16ページですけれども、表5の脚注は〇〇のコメントに基づいて事務局が修正していたいております。

それから、17ページの17行目、植物における主要代謝経路は、①の酸化的云々、それから、②も酸化的云々で、〇〇と、〇〇は今日御欠席なのですが、修正をしていただいております。

〇〇、御説明いただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

酸化的水酸化は両方とも酸化的ですので、水酸化だけでいいと。どの位置が水酸化されているのかというのを書けばいいのかということで、代謝物M1はC-3位で、これはもう一度修正してほしいのですが、代謝物M4のほうをよく見たらC-1位ではなくて、C-1位のメチル基が水酸化されているというものですので、ここは正しくはC-3位又はC-1位メチル水酸化による代謝物M1並びにM4-1及びM4-2になると思います。

〇〇の修正は、動物代謝のほうをこちらにも同じような修正をかけたというところですが、これはどちらでも正しいと思います。N位のメチル基が脱メチルするときは酸化的に脱メチルしますので、当たり前だということで酸化的を取ったのではないかと思いますので、N-脱メチルのままでもよろしいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

①のほうはC-3位又はC-1メチル位水酸化による代謝物云々、こういう修文でよろしいですか。確認です。

〇 〇〇

C-3位又はC-1位メチル水酸化ですね。「位」は両方とも入れておけばいいと思います。

〇 〇〇

C-1位メチル水酸化ですね。

では、事務局、そのように修正をお願いいたします。

〇〇もその修正でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

ここはわざわざ酸化的というのも必要ないかというのと、その位置で大丈夫だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、続いて動物体内動態試験のほうから説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

18ページをお願いいたします。

動物体内動態試験、ラットの試験が提出されております。血漿中薬物動態学的パラメータは表6のとおり、吸収率については表7にまとめております。

19ページをお願いします。

分布でございますが、残留放射能濃度は肝臓、腎臓及び白色脂肪で高く認められたという結果でございます。

20ページに代謝の結果をまとめており、幾つか代謝物が認められております。

20ページの23行目からフルインダピルのラットにおける主要代謝経路のまとめを記載しております。

先ほど御紹介しました○○のコメントというのが21ページの1行目のボックスに記載しております。「酸化的」という表現は不要かと思います。一般的に、水酸化も*N*-脱メチル化も酸化反応です。例えば脱ハロゲン化のような反応では、酸化的なものと還元的なものがありますので区別したほうがいいと思いますが、水酸化も*N*-脱メチル化も酸化によって得られるものですので、あえて入れる必要はないと思いますと御意見をいただいております。

20ページにお戻りいただきまして、先ほどの御議論を踏まえて、23行目の①についてはC-3位又はC-1位メチル水酸化と修文をすることでよいか、御確認をお願いいたします。

ページをおめくりいただきまして、23ページに排泄試験の結果をまとめております。投与放射能は投与方法、投与量及び性別に関係なく主に糞中に排泄されたという結果でございます。

続いて24ページの14行目、(2)ラット、マウス、イヌ及びヒト肝細胞における比較代謝試験の結果をまとめておりまして、こちら25ページに代謝についての記載をまとめているのですけれども、2～3行目にかけて主に「*N*-脱メチル化、酸化、カルボキシル化、脱水素化若しくは」というところで、○○よりコメントをいただいております。13行目でございます。「*N*-脱メチル化、酸化、カルボキシル化」を「酸化」に修正することを提案します。*N*-脱メチル化は酸化反応によって得られます。カルボキシル化は結果的にカルボキシ基が得られることを意識した表現であると理解しますが、一般的には、例えばγ-グルタミルカルボキシラーゼのような酵素がグルタミン酸をカルボキシル化してγ-カルボキシグルタミン酸を生成するような反応を指します。フルインダピルの代謝過程では、酸化

反応によってアルコール→アルデヒド→カルボン酸が段階的に生成しますので、カルボキシル化とは異なります。御検討くださいとコメントを頂戴しております。こちらの修文について御確認をお願いします。

少し短いですが、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

動物体内動態試験のほうに入っていきたいと思います。

まず、20ページの23行目から25行目に関してですけれども、先ほどの○○の修文に合わせて、C-3位又はC-1位メチル水酸化、それから、②の酸化するというのを削除するという修正にしたいと思うのですけれども、○○、それでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

よいと思います。

以上です。

○ ○○

いいですね。

○○もよろしいですね。

○ ○○

先ほど同様に、それで結構だと思います。

○ ○○

○○もよろしいですね。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○の「酸化的」という表現は不要かという部分、最初に私がこれを説明しておけばよかったのですけれども、すみません。説明をし忘れていました。

続けて25ページになります。25ページはラット、マウス、イヌ及びヒトの肝細胞における比較代謝試験、*in vitro*の試験のことですけれども、ここで○○からN-脱メチル化と酸化、カルボキシル化を酸化に修正することを提案しますということで、理由がここに書かれています。代謝の先生方でこの点に御意見がある先生方はおられますでしょうか。

○○、どうぞ。

○ ○○

私も同意見ですけれども、カルボキシル化というといわゆるCO₂を付加する形で炭素が増えていくということだと思いますので、今回普通にアルコールとかが酸化されてカルボン酸になるという過程ですので、その違いを○○はきちんと御指摘されているのかと

思いますので、私としてはこちらに賛成いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかの先生でコメントがある先生はございますか。

○○、どうぞ。

○ ○○

私としては、脱メチルは酸化で行われるのですけれども、水酸化とかカルボキシになるとかという酸化とはまたちょっと違って、*N*-脱メチルは書いておいてもいいのかと思いました。代謝産物の生成として、先ほどの生成過程で1つにまとめてはいませんので、**C-3位**と**C-1位**メチル水酸化及び*N*-脱メチルということにしていますので、酸化が最初か。酸化、*N*-脱メチル、その後に続くみたいな案でもよろしいと思いますけれども、○○がいないところですので、私がまた違うことを言うことと決まらないことかもしれませんが、私の意見としては以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、御意見をください。

○ ○○

前のところが*N*-脱メチル化といわゆる水酸化というところで分けて書いていますので、酸化にひとくくりにするというのはまとめ過ぎという御意見かと思しますので、そこは分けてもいい。分けていて間違いはないと思います。

○ ○○

分かりました。

分けていて間違いはないということです。酸化、*N*-脱メチル化、脱水素化という順番で修正をお願いしますでしょうか。それをお願いします。

急性毒性試験の前まで行きました。続けて御説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

25ページの15行目からお願いします。急性毒性試験等の結果をまとめております。

(1) 急性毒性試験につきましては、結果は表12のとおりでございます。

続いて、26ページの1行目から亜急性毒性試験の結果をまとめております。

25ページの下からの【事務局より】でございますが、混餌投与の試験で投与初期に認められた体重増加抑制について、摂餌量減少が同時にみられる場合には、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしなかったことについて御検討くださいとしておりました。○○、○○より、同意します、事務局案の御提案に賛成ですと御意見をいただいております。

では、26ページの2行目、(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)の結果でございます。

同じ26ページの16～17行目にかけて、〇〇より修文をいただいております。

27ページの8行目をお願いいたします。3点ほどお伺いしておりました。

①、本試験はラットを用いた90日間亜急性毒性試験の用量設定試験として実施されています。いずれの投与群においても検体投与に関連する所見は認められないとする案としていますが、肝薬物代謝酵素活性測定が実施されていることから、評価資料として記載し、扱いについて御検討をお願いしております。

28ページに先生方の御意見をまとめております。

〇〇、〇〇より同意と御意見をいただいております。

〇〇からも、薬物代謝データがあるので評価資料として記載することに賛成ですといただいております。

〇〇より、①について、肝薬物代謝酵素活性測定の結果は13. その他の試験にて肝薬物代謝酵素誘導試験として記載すればよいのではないかと思いますと御意見をいただいております。

28ページの【事務局より】と書いておりますところですが、本試験における肝薬物代謝酵素活性測定結果の記載位置について、過去の評価書を確認したところ、その他の試験の項目に書かれている試験は、メカニズム試験の一つとして主目的が酵素活性への影響を調べる試験でした。本測定結果は28日間亜急性毒性試験としてOECDテストガイドライン407に沿って実施された試験における結果ですので、現記載位置のままの案としております。御確認をお願いします。

27ページにお戻りいただきまして、②のお伺いでございます。4,000 ppm投与群の雌において投与0～7日に有意な摂餌量減少が認められ、報告書においても体重増加量の減少に相関した減少であると考察されています。投与期間を通して対照群との差は僅かであり、一過性の変化と考えられることから、毒性所見としない案としております。

また、27ページの下、③、こちらは②と書いており誤記でございました。失礼いたしました。300 ppm以上投与群の雌において肝臓の比重量の有意な増加が認められていますが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから適応性変化とする案としておりまして、御検討をお願いしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇より御同意の旨、御意見をいただいております。

また、28ページの下ボックスをお願いいたします。〇〇より、26ページの表14について、雄に4,000 ppm投与し、2日後に測定したC_{max}値が250 ng/mLでございますが、2,000 ppmに比べて異常に低いことが気になります。AUCは投与量に依存して増加しているにもかかわらず、C_{max}値が下がっていることの理由について分かりますでしょうか。なお、報告書にも250 ng/mLと記載されていますので、事務局の転記ミスではないことは確認済みですと御意見をいただいております。

その下の【事務局より】に、報告書を確認しましたが、C_{max}についての考察はなかったこと、また、JMPRの海外評価書にも結果のみ記載されており、考察はありませんでした

と書いておるのですけれども、机上配布資料の説明を少しさせていただければと思います。

こちらは2ページございますが、机上配布資料の1ページ目については本試験の報告書の472ページを抜粋しております。雄のラットのPlasma Concentrationのグラフでございまして、Day 2、2日後というのが上のグラフになっております。

2枚目については、AUC、C_{max}、T_{max}の結果をまとめたTableのページを抜粋しております。雄についてはDay 2のT_{max}が各投与群で異なっておりまして、例えば2,000 ppm投与群で6:00 am、4,000 ppm投与群で2:00 amとなっております。このような結果もあるところ、こちらについて御確認をいただければと思います。

では、評価書案にお戻りいただきまして、28ページの2行目、(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)の結果を説明いたします。

29ページをお願いいたします。

この後の毒性試験でも少し出てくるのですけれども、6行目の「本試験において、いずれの投与量においても検体投与による毒性影響は認められなかった。」という記載ですが、正しくは「投与群においても」ですので、事務局にて修正をしております。

本試験に関して、OECDテストガイドラインとの相違点と考察について御確認をいただいております。〇〇より、より長期の試験からも甲状腺系への影響は認められないようですので、問題ないと思います。〇〇より評価可能と判断します。〇〇より問題ないと思いますと御意見をいただいております。

続いて、29ページの下ボックスでございます。6,000 ppm投与群の雄及び2,000 ppm投与群の雌で肝臓の比重量の有意な増加が認められましたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化とする案としております。また、450 ppm以上投与群の雄及び2,000 ppm投与群の雌で甲状腺/上皮小体の比重量の有意な増加が認められましたが、関連する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められず、施設背景データの範囲内であったことから、毒性所見としない案としております。所見の扱いについて御検討をお願いしておりました。

〇〇より、適応性変化とする案に同意します。甲状腺重量についても、用量応答性もなく偶発的なものと考えられますとの御意見、〇〇、〇〇より事務局の御提案に賛成、適応性変化で問題ないと御意見をいただいております。

続いて30ページの2行目、(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)の結果でございます。

19行目の【事務局より】にて2点ほどお伺いしております。本試験の用量設定試験として、28日間亜急性毒性試験が提出されております。追加する情報がないことから評価書案に記載しない案としておりまして、試験の扱いについて御検討をお願いしておりました。次のページに進んでいただきまして、〇〇、〇〇、〇〇から事務局案でよいと御意見をいただいております。

また、②のお伺いとして、平均検体摂取量についてドシエと報告書にそごがございまして、報告書の記載に従って評価書案を作成しております。こちらもしずれの先生方からも

御同意をいただいております。

続いて31ページの2行目、(4) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)の結果をまとめております。

32ページのボックスをお願いいたします。2点ほどお伺いをしております。①本試験は、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の用量設定試験として実施されています。500 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた体重及び摂餌量減少について、報告書では毒性影響とされていますが、一群2匹で統計検定が実施されていないことから、扱いについて念のため御確認をお願いします。また、本試験の取扱いについても併せて御検討をお願いしております。

次の33ページに先生方からの御意見をまとめております。

〇〇より、①について、500 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた体重及び摂餌量減少は明らかなようです。90日間試験では行われていない高用量の所見という意味で記載しておいてもよいと思います。

〇〇より、匹数が少ない、統計処理がないことから、参考資料扱いでよいと思います。

〇〇より、90日毒性試験では最高用量が200 mg/kg体重/日までで、28日間試験でも200 mg/kg体重/日まででは体重増加に影響が出ていないようです。28日間投与試験の最高用量は500 mg/kg体重/日なので、摂餌量・体重減少ありのままでいいと思います。統計検定はやられていなくても明らかだと思いますので、今の記載のままで同意しますと御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

また、本試験の2点目のお伺いですが、33ページの中ほどに②として書いております。70 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で肝臓の絶対及び比重量増加が、70 mg/kg体重/日以上投与群の雄及び200 mg/kg体重/日以上投与群の雌でび慢性肝細胞肥大が認められておりますが、適応性変化とする案としております。〇〇、〇〇、〇〇より、御同意の旨、御意見をいただいております。

続いて33ページの2行目、(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)の結果でございます。

34ページの15行目の【事務局より】をお願いいたします。10 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた肝絶対及び比重量増加並びにび慢性肝細胞肥大について、40 mg/kg体重/日以下投与群の雄及び10 mg/kg体重/日投与群の雌では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化とする案としております。〇〇、〇〇、〇〇より同意の旨、御意見をいただいております。

慢性毒性試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、順番に急性毒性試験からですね。混餌投与の試験で投与初期に認められた体重増加抑制に関しては、摂餌量減少が同時に認められている場合には、摂餌忌避の可能性を考えてARfDのエンドポイントとはしないということで、〇〇、これはよろしいですね。

〇〇、御意見を書かれていないのですけれども。

〇 〇〇

〇〇です。

すみません。書き忘れました。結構です。

以上です。

〇 〇〇

では、これで進めてください。

それと、27ページの【事務局より】ボックスです。ラットの90日間の用量設定試験につきましては、肝薬物代謝酵素活性の測定が実施されております。それで、いずれの先生もこれは記載しておくべきだろうということがコメントとして記載されております。

ただ、〇〇は、その他の試験にて肝薬物代謝酵素誘導試験として記載すればよいのではないかという御意見であったのですけれども、【事務局より】の回答でOECDテストガイドライン407に沿って実施された試験でありますので、このまま毒性試験のところに記載をしておくということでもいいと思いますので、このまま進めてください。

それから、②、4,000 ppm投与群の雌において摂餌量の減少が認められている。体重増加量の減少に相関した減少であると考察されていますということですが、対照群との差は本当に僅かで、一過性の変化であることから毒性所見とはしないという事務局の案でございます。いずれの先生も事務局案に賛成されております。

続けて③です。肝臓の比重量の有意な増加ですが、病理変化は認められないことから適応性変化とする案とされています。いずれの先生も賛成です。

それから、1つ重要なところがありますね。〇〇からの御指摘です。26ページの表14です。雄の4,000 ppm投与群の投与2日後のC_{max}が2,000 ppm投与群よりも低いということで、一見頭打ちしているように見えるのですけれども、この理由は何か分かりますかという問合せでございます。

AUCについては全然逆転はしておりません。そこで、机上配布資料が事務局から提出されました。Figure 1のほうはDay 2とDay 24のそれぞれの血漿中濃度の推移、上がDay 2の推移ですね。2,000 ppm投与群は6 am、朝の6時がピークになっているのです。4,000 ppm投与群のピークは午後2時ですね。2 pmがピークになっている。これが推移でございます。

後ろの2ページ目にそれぞれの数値が書かれているのですけれども、どうことが起こっているのかなのですが、薬物代謝の先生にお聞きしたいのですけれども、〇〇、何かお知恵をお貸し願えませんでしょうか。

〇 〇〇

すみません。私、ここは特に見ていなかったもので、すぐにお答えが難しいのですけれども。

〇 〇〇

〇〇、どうぞ。お願いします。

○ ○○

委員の○○です。

この点について、実際に○○の御懸念のように、2,000 ppm投与群と4,000 ppm投与群の雄をみると、 C_{max} の値が高くなっています。ただ、通常、薬物動態学的パラメータとしての C_{max} を実験的に求めるときには、強制経口の単回投与実験をして、シャープな血中濃度の立ち上がりから C_{max} を求めますが、この実験は28日間の亜急性毒性試験を目的に設計された試験で、混餌投与になっています。従って、摂取の時間がブロードになっていると思われます。実際に事務局から配布しました机上配布資料を見ると、血中濃度の非常に立ち上がりが投与量によって違っていています。例えば裏面のText Table 4で、一番右から2列目に記載されているDay 2の T_{max} については、○○からも御説明があったように、2,000 ppm投与群では6 am、4,000 ppm投与群の場合は翌日の2 amと20時間ぐらい違いがあります。この実験では C_{max} を求めるには混餌投与の限界があるということだと思います。以上の理由から C_{max} の値の違いになったであろうというのが私の解釈になります。

重要なことは、これは○○も、先ほど○○のほうからも御指摘がありましたけれども、AUC自体は増えてきているというところであるのかと思います。

以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

これは混餌投与だからということですね。本来、強制経口投与で C_{max} とAUCとかを求めますので、そのデータを重要視するということだと思います。イヌがいつ餌を食べているかによっても全然違いますし、AUCでいったら投与量ごとに上がっていつていきますので、きちんとばく露されているということが担保できると思います。そう考えてよろしいですね。

○ ○○

そういうことだと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、この点は議事録のほうに残しておいてください。

続いて29ページに行きます。

これは90日間亜急性毒性試験（ラット）、GLP試験でございます。OECDのテストガイドラインと相違点が幾つかございます。特に内分泌の専門の○○からも、長期の試験で甲状腺への影響とかも認められていませので、特に今回この試験についてはガイドラインとの相違は問題ないだろうということをコメントしていただいています。いずれの先生もそのような御意見でございます。

それから、【事務局より】ボックスで、6,000 ppm投与群の雄、2,000 ppm投与群の雌で肝臓の比重量の増加が認められている。血液生化学的検査には影響はない。病理学的変化

にも影響はないということで、適応性変化とする案ということでございます。それから、450 ppm以上投与群の雄及び2,000 ppm投与群の雌で甲状腺/上皮小体の比重量増加が認められていますけれども、血液生化学的パラメータに影響はない、病理変化も何もないということ、それと±2SDの範囲内ということで、毒性所見とはしないという案が提案されており、いずれの毒性の先生も御提案に賛成ですというコメントをいただいております。

続いて30ページ、(3)の90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。

用量設定試験につきましては、特に追加する情報がないということから、評価書案に記載されていません。いずれの先生についても同意をいただいております。

それから、2番目、31ページです。平均検体摂取量について、これはドシエと報告書で記載のそごがあったということですね。報告書に従って修正をしているということで、いずれの先生も事務局の提案どおりでいいだろうということでございます。

続いて31ページから32ページ、33ページまで(4)28日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。この試験、一群雌雄2匹で統計学的な検定は行われていないというところが引っかかる点なのですが、毒性試験としては非常にきちんと捉えられています。高用量は500 mg/kg体重/日ですので、この後の90日間、それから、1年間の試験よりは高い投与量で実施されているというところでございます。試験のデータとしてはこれは有用だと思います。これをこのままにするのか、参考データとするのかという試験の取扱いですね。記載はしておくべきだと私も思います。そこをどう考えるかですけれども、〇〇、御意見をください。

〇 〇〇

〇〇です。

書いたとおりで、私は普通書いておいてもいいかと思うのですが、〇〇も書かれているように、匹数も少ないデータなので、記載する、参考資料として記載、どちらでも。どう考えたらいいのでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

記載内容はこのままで全然構わないと思いますということで書いております。それを参考資料とするか、しない扱いにするかどうかはどちらでもという思いはありますけれども、〇〇が参考資料扱いでよいのではと言うのであれば、同意いたします。

〇 〇〇

本当にいいですか。

〇 〇〇

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

GLP試験でやられているので、もう少し匹数が多かったらきちんとできると思うのですが、それでも、それでは、参考資料として記載を残すということをお願いできますか。

では、次は②です。33ページ、肝臓の絶対重量及び比重量増加です。これも肝細胞肥大、200 mg/kg体重/日投与群では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータは動いていない。病理組織学的変化が認められていないということで、適応性変化と提案されております。いずれの先生も同意ということでございます。

続いて（５）90日間亜急性毒性試験（イヌ）に参ります。

34ページに【事務局より】ボックスがございます。これも肝重量増加とび慢性肝細胞肥大ですね。血液生化学的パラメータ及び病理組織学的変化が40 mg/kg体重/日以下投与群の雄及び10 mg/kg体重/日投与群の雌ではないということで、適応性変化にするという案でございます。いずれの先生も同意されております。

事務局、次の御説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、35ページの2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験の結果をまとめております。

まず3行目、（１）1年間慢性毒性試験（イヌ）の結果でございます。認められた所見は表20に記載のとおりでございます。

36ページに【事務局より】を作成しております。

①でございますが、4 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた肝臓の比重量増加、8 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた肝細胞肥大及び同投与群の雄で認められた肝臓の絶対重量増加については、8 mg/kg体重/日以下投与群の雌雄では肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化とする案としております。

先生方にいただいた御意見は38ページにまとめているのですけれども、①について○○、○○、○○より同意の旨、御意見をいただいております。

続いて、②でございます。JMPRにおいては、8 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた胆管過形成、EPAにおいては同投与群の雌で認められた体重増加抑制を根拠に、NOAELを4 mg/kg体重/日として当該所見がADIの設定根拠とされていることから、所見の扱いについて御検討をお願いしておりました。

38ページをお願いします。

○○より、②について、雄の胆管過形成は用量応答がはっきりしないです。

一方、雌8 mg/kg体重/日投与群での体重増加抑制はかなりあるように見えますと御意見をいただいております。

○○より、JMPRとEPAの判断に賛成します。したがって、NOAELは雌雄ともに4 mg/kg

体重/日と判断しました。

〇〇より、胆管過形成について、40 mg/kg体重/日については程度も頻度も対照群より高く、確かに毒性影響と考えられますが、8 mg/kg体重/日群では発現頻度が4分の2で対照群でも4分の1発生していることから、微妙な差で判断が難しいと思います。肝障害・胆管障害のパラメータが動いていないことから、このままの記載でよいと思いますと御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

38ページの上のほうに③として書いておりますのが、40 mg/kg体重/日以上投与群の雄及び40 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた体重減少/増加抑制について、投与0～1週の体重の変化量は雌雄とも僅かな変化と考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。摂餌量についても投与0～1週の変化量は僅かと考え、ARfDのエンドポイントとしないことについて御検討をお願いしておりました。〇〇、〇〇、〇〇より同意いたしますと御意見をいただいております。

また、38ページの下ボックスでございますが、〇〇より【事務局より】ボックス内の表について、この表の下段の括弧内の単位はkgですかと御意見を頂戴しております。こちらは非対照群との変化率をパーセントで示しているものでございます。また、御指摘を踏まえまして、投与0週中の40 mg/kg体重/日投与群の雄の値に誤記がございましたので、修正をしております。

38ページの2行目から(2)ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果をまとめております。

39ページをお願いいたします。

事務局より4点ほどお伺いしております。ページをまたいで恐縮なのですが、まず①として、本試験では乳腺腫瘍が認められており、発生頻度をボックス内に示しております。報告書において、乳腺癌は背景値発生頻度が1%以上であることから、P値では0.01、傾向検定では0.005未満を有意として、いずれも有意差なしと考察されております。また、EPAにおいても発がん性なしと評価されております。一方、JMPRでは400 ppm以上投与群の雌ラットにおいて乳腺癌の増加が認められたとして、NOAELを100 ppmとし、雌ラットで発がん性ありと評価されていることから、所見の扱いについて御検討をお願いしておりました。

先生方にいただいた御意見は44ページにまとめております。

〇〇より、①について、背景頻度の範囲内ということかと思えます。

〇〇より、SDラットは乳腺腺腫が多発する系統です。背景データの範囲内の頻度、過形成、腺腫などの変化の増加がないことから、被験物質誘発病変ではないと判断しました。EPAの判断を支持したいと思いますと御意見をいただいております。

〇〇より、SDラットにしては随分とコントロールの乳がんの発生頻度が低いなと感じます。そのせいで背景内にもかかわらず増加しているように見えるのだと思います。統計検定で有意差なしと出ているのであれば、それに従ってよいのではないのでしょうかと御意見

をいただいております。

続いて、②のお伺いでございます。40ページの中ほどに②として記載しております。報告書において各投与群で認められた子宮内腔拡張、子宮内膜過形成及び子宮頸部扁平上皮過形成は、発生率、重症度及び病理組織学的特徴において投与と関連しないとされており、400 ppm以上投与群で認められた子宮頸部扁平上皮過形成は腔に付随する変化がなかったことから、検体投与の影響ではないと考察されています。一方、EPAでは400 ppm以上投与群の毒性影響として、子宮内膜過形成を根拠にNOAELを5 mg/kg体重/日とされていることから、これらの所見の扱いについて御検討をお願いしておりました。

44ページをお開きいただきまして、〇〇より、2点目について、子宮内膜過形成等の毒性学的意義はともかく、投与に関連した変化ではあるようにみえますといただいております。

〇〇より、②について、報告書の判断を支持します。

〇〇より、②について、子宮内膜の過形成は恐らくは老齢ラットで自然発生的によくみられるものではないかと思うという御意見を頂戴しております。御確認をお願いします。

42ページの表の下の中ほどからお願いします。400及び1,600 ppm投与群の雄及び400 ppm投与群の雌で認められた体重増加抑制について、おおむね5%程度の変化であることや、有意差がついている時点が試験期間を通して散発的であることから、毒性所見としない案としました。また、各投与群の雌雄で認められた摂餌量減少について、ドシエ及び報告書において考察はなく、毒性所見とされていないため、所見の扱いについて御検討をお願いします。なお、摂餌量減少を毒性所見としない場合、体重増加抑制が投与初期に認められるため、ARfDのエンドポイントとするかどうか併せて御検討をお願いしております。

44ページをお願いします。

〇〇より、③について、体重増加抑制について毒性と取らないことに同意します。ARfDのエンドポイントについては、摂餌忌避の可能性を考えて取らないのではといただいております。

〇〇より、体重増加抑制に関しては事務局の御提案に賛成です。また、摂餌量減少は毒性所見ではないと判断しました。

〇〇より、③、確かに摂餌のTableを見ると雄も雌も最高用量で有意差がついていることが多いですが、僅かな変化であると思われますし、体重も少し低いまま伸びていっていますと御意見をいただいています。こちらについて御確認をお願いします。

最後、④は43ページの下の方に記載しております。400 ppm以上投与群の雄及び1,600 ppm投与群の雌で小葉中心性肝細胞肥大が、100 ppm以上投与群の雌で肝細胞巨核化が認められておりますが、適応性変化とする案としております。また、4,800 ppm投与群の雄及び1,600 ppm投与群の雌で認められた肝臓の比重量増加についても適応性変化とする案としておりまして、御確認をお願いしておりました。

44ページでございます。

〇〇より、④、同意します。

〇〇より、④、肝細胞巨核化は毒性所見と判断します。

〇〇より、④、同意いたしますと御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

続いて44ページの2行目、(3) 78週間発がん性試験(マウス)の結果でございます。

46ページに【事務局より】を作成しております。肝臓の病理組織学的所見の発生頻度をボックスの中に示しておりまして、3,000 ppm投与群の雌で認められた肝細胞肥大について、ドシエ及び報告書ではほかに有害な所見がみられなかったことから適応性変化であると考えられたと考察されております。血液生化学的検査は実施されていませんが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化がみられなかったことから、適応性変化とする案としております。

〇〇、〇〇、〇〇より、事務局の提案に御同意と御意見をいただいております。

また、45ページの18行目に雄で500 ppm (67 mg/kg体重/日)と書いてあるところに波線を引いております。47ページに〇〇よりこちらの記載について御意見をいただいております。雄で500 ppmの根拠となる毒性には触れられず、突然の記載に違和感がありますと御意見をいただきました。この無毒性量の記載について、同段落の初めに「本試験において、3,000 ppm投与群の雄で肝臓の絶対及び比重量増加等が認められ、」と記載しております。こちらの記載について御確認をお願いいたします。

慢性毒性試験及び発がん性試験については以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性試験から始めていきたいと思います。

まずは1年間慢性毒性試験でございます。【事務局より】のボックスが36ページから38ページにわたって記載がございます。

まず①、4 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた肝臓の比重量増加、8 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた肝細胞肥大、同群の雄で認められた肝絶対重量増加について、8 mg/kg体重/日投与群では血液生化学的パラメータは動いていない、病理変化もないということから適応性変化にする案が提案されています。いずれの先生もこの①については同意されておられます。

②です。JMPRにおいては、8 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた胆管過形成、EPAにおいては同投与群の雌で認められた体重増加抑制を根拠にNOAELを4 mg/kg体重/日として、この所見がADIの設定根拠とされております。この試験の取扱いについてどう考えればいいのかという問いでございます。

〇〇は、雄の胆管過形成は用量応答がはっきりしない。一方、雌の8 mg/kg体重/日の投与群では体重増加抑制はかなりあるように認められるということです。

〇〇は、胆管過形成は40 mg/kg体重/日投与群は対照群よりも高く、確かに毒性影響と考えられる。ただし、8 mg/kg体重/日投与群では4分の2例、コントロールでも4分の1例発生しているので、非常に判断が難しい。ただ、肝細胞とか胆管障害のパラメータが動いていないことから、このままの記載でよいと判断されています。

胆管過形成についてですけれども、私はこれは毒性かと思いました。ただ、〇〇の御意見はごもっともだと思うのです。肝臓に対して肝障害・胆管パラメータは何も動いていないということから、やはり8 mg/kg体重/日投与群は毒性ではないと判断したほうが無難かと思いました。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も〇〇と胆管過形成について同意見で、用量応答がはっきりしないといういいかげんな書き方をしてしまったのですけれども、最高用量では明らかなのですが、8 mg/kg体重/日投与群でははっきりしないのではないかという意味で書きました。ですので、〇〇の判断と同じです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それで、体重増加抑制についてですけれども、EPAは8 mg/kg体重/日投与群の雌の体重増加抑制を根拠にADIの設定根拠とされています。8 mg/kg体重/日投与群の雌の体重をみていますと、投与初期にはさほど変化はない。投与24週、52週では差ははっきりしてくるのですけれども、この辺は〇〇はどう思われますか。

〇 〇〇

〇〇です。

私、体重増加抑制のほうはそれほどはっきりしないなと思って判断してしまったのですけれども、どうでしょうかね。添付していただいている表をつらつらと眺めたところ、最初。

〇 〇〇

最初は全然影響はないですね。

〇 〇〇

そうなのですね。それほど差がないかと。

〇 〇〇

投与52週で10%か。15%ですか。1.6 kg低いということですね。1.6 kgであれば、影響として取りますよね。いかがですか。

〇 〇〇

括弧がパーセントなのですね。

○ ○○

対照群とのパーセントです。

○ ○○

10%を超えているということですよ。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

難しいですね。次の4 mg/kg体重/日投与群もマイナス9.4%、雄の4 mg/kg体重/日投与群もマイナス10.4%、8 mg/kg体重/日投与群だけを取り立てて取るか。

○ ○○

どうでしょう。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私は基本的にはJMPRとEPAがそういう判断をしたのに対してどう考えるかということで表を見させていただいたのですが、今も議論が出ましたとおり、24週まではそんなに変化がなかったのですけれども、52週をみるとマイナス15%ということで取らなくては行けないのかというぐらいに思ったのですが、ここは経験豊富な先生方の御判断に委ねるところはあります。

以上です。

○ ○○

非常に判断は難しいですけれども、私が毒性試験を担当していたときは10%以上の変化は影響として取り上げました。これは今でも基準は変わっていないと思うのですけれども。

○ ○○

そうですね。そうすると、雄の4 mg/kg体重/日投与群はと。

○ ○○

そうですね。雄の4 mg/kg体重/日投与群ね。

○ ○○

でも、雄は用量相関もないし、ぎりぎり10%ぐらいということでもいいのかと思うのですが、どうでしょうか。

○ ○○

分かりました。

私は本当にどちらかというと病理屋なので、体重等を含めた判断については○○のほうが御経験豊富だと思いますので、○○の判断で。

○ ○○

○○、御意見をください。

○ ○○

ありがとうございます。

御意見ありがとうございます。

今、やはり10%というのが一つの指標になると思うのです。雌のほうですと用量依存的に下がっていて、さらに8 mg/kg体重/日投与群と40 mg/kg体重/日投与群の場合には10%を超えてくる。これだけの体重増加抑制又は減少があるということで、雄をみてみますと、先ほど4 mg/kg体重/日投与群、ここで最初の0週のときにマイナス1.5%なのです。ただ、途中は正常に推移していますけれども、最後にマイナス10.4%になっているのですけれども、○○がおっしゃったように8 mg/kg体重/日投与群では全く異常が出ていない。だから、エキスパートジャッジとして、雌の8 mg/kg体重/日投与群までは毒性が出ているという判断がよろしいかと私個人は思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。今、御意見をいただいて非常に参考になったと思います。

では、雌の8 mg/kg体重/日投与群の体重については毒性影響と判断するという事で、毒性の先生、よろしいですか。

よろしいですね。

事務局、それでいいですか。雌の8 mg/kg体重/日投与群の体重は影響ということをお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

今の8 mg/kg体重/日投与群の体重増加抑制に関連してなのですけれども、先生方の御議論の中で、投与の初期においては変化は少ないが、52週においてマイナス15%というところで御議論があったかと思ひまして、ARfDのエンドポイントとするかどうかについても念のため。

○ ○○

ARfDのポイントにはしない。

○ ○○

承知しました。ありがとうございます。

○ ○○

それでは、38ページの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）に移ります。【事務局より】ボックスが39～44ページと長いのですが、あります。

それでは、1つずつ確認をしていこうと思います。

乳腺腫瘍についてでございます。事務局が表として40ページに乳腺腺癌からずっと色々な乳腺の腫瘍性変化についてまとめていただいております。それで、私、コメントで聞きましたけれども、SDラットは本当に乳腺腫瘍が多いのです。○○が言われていますように、

コントロールの発生頻度が非常に少ないなというのがあります。背景データの範囲内ということもありますし、いずれの先生もこの乳腺腫瘍に関しては、被験物質の影響ではないと判断されております。

これについて、毒性の先生、よろしいですか。

分かりました。では、乳腺の腫瘍についてはこれで毒性変化ではないということです。

②、子宮内腔拡張、子宮内膜過形成、子宮頸部扁平上皮過形成の件です。これは投与による影響なのかどうかという判断です。EPAでは400 ppm以上の投与群で毒性影響として子宮内膜過形成を根拠にNOAELが5 mg/kg体重/日投与群とされているということでございます。この試験は加齢性変化として〇〇も書かれていますけれども、“cystic endometrial hyperplasia”というよくみられる所見なのです。だと思いますので、私もこれは背景データ、毒性学的意義はないと判断をしました。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私がちょっと引っかかったのは、申請者が膣に付随する変化がなかったことから検体投与の影響ではなかったと考察しているところです。加齢によって例えばホルモンバランスが崩れて、エストロジェニックな刺激があったとかそういうことで変化した場合には膣と子宮が両方変化するが、それがなかったからという論理なのかそこが分からなかったので納得できないということです。数字だけ見ると頻度としてはだんだん上がっているようなのでこのように判断したのですけれども、加齢性でたまたま少しドーズレスポンスがみえるような感じの変化というのもありますので、そこはそれで良いと考え直しているところです。いずれにせよ、申請者側の膣に付随する変化がなかったから検体影響ではなかったという判断を説明していただければなと。分かる方がいらっしゃればと思うのですが、いかがでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

40ページの事務局からのボックスを見ていただくと分かるのですが、400 ppm以上の投与群で認められた子宮頸部扁平上皮過形成は膣に付随する変化がなかったことから、検体投与の影響ではないと考察されているのです。だから、病変が違うのですよ。子宮内膜過形成と扁平上皮過形成とはまた病変が違うのでということで、御理解していただけますでしょうか。〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

表で言えばどこを見ればいいですか。

〇 〇〇

41ページから42ページの表で子宮頸部の扁平上皮過形成、膣の扁平上皮過形成ですね。

○ ○○

扁平上皮過形成が膣では全然出ていないのですよね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

子宮では、これは扁平上皮過形成か。分かりました。すみません。

○ ○○

内膜の過形成はまた別物です。

○ ○○

ここはその説明だったわけですね。すみません。了解です。

そうすると、最初のところに戻って、子宮内膜の過形成についてはどうなのでしょう。

1つ前の41ページの表で、頻度だけ見ると0、2、6、8例となっているので、少し上がっている。さっきと同じで、これはたまたまコントロールが非常に低かったのかもしれないですけども、数字だけ見ると上がっているようにみえるのですが、ここはどういうふうに考えたらよろしいでしょうか。

以上です。

○ ○○

これは発がん性試験が32例検査していて、そのうちの6例ですね。32例検査して6例。この程度の頻度はあり得る話だと私は思いました。

○○、いかがですか。御経験豊かな○○。

○ ○○

この程度の頻度はあるのですよね。コントロールはまた少ないなというところがありまして、子宮の頸部と、こちらのほうは体部のほうだと思うのですけれども、子宮内膜の拡張と過形成を取っているということは、やはり“cystic endometrial hyperplasia”だと思います。薬剤の誘発による過形成のときはこういう“cystic endometrial”な過形成にはならないと思いますので、単純に数字だけを追いますと、○○の疑問はごもっともかもしれないですけども、普段がん原性試験をみていますと、この程度はあるなというのが印象です。よろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

○○です。

了解いたしました。さっきの乳腺腫瘍のほうもそうなのですけれども、本当コントロールがゼロなのでちょっとというところなのですけれども、分かりました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

続けていきます。43ページの④です。小葉中心性肝細胞肥大が400 ppm以上の雄と1,600 ppmの雌で認められています。100 ppm以上投与群の雌で肝細胞の巨核化が認められています。この巨核化なのですけれども、これを適応性変化とするかどうかという判断になると思うのです。

〇〇、御意見をください。

〇 〇〇

肝細胞巨核化のほうには全然目を向けておりませんで、引っかかっていたいなかったのですが、いきなり今まで何も肝細胞毒性が出ていなくて巨核化の意味を考えますと、毒性学的な変化というよりは、やはり誘導に伴って細胞が活性化している像なのではないかと考えました。でないと、この所見が出てくるのはいきなり過ぎるなと思っています。いかがでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そこがポイントで、一生懸命薬物代謝をしようとして、細胞が活性化して、DNAがどんどん増えている像で核が大きく見えている像という可能性があると思うのです。そこをどう考えるかなのですよ。一般に適応性変化として肝細胞の巨核化という所見があまり議論されていないような気がしています。

〇〇、そうですね。

〇 〇〇

でも、激しいというか、適応性変化、酵素誘導がかなりかかっている場合は核が活性化して、あと、細胞の分裂度も増えるので、なぜここでわざわざ急にここで所見を出してきたのかというのが気になります。これを形態学的変化が出た時点で適応性変化も毒性とするのかどうかというところの議論になると思います。

以上です。

〇 〇〇

特定しているのか。特定していますよね。その辺には異常が認められていないですね。例えば肝細胞壊死とかがどこかで認められたら、これは毒性変化の延長とは考えられると思うのですけれども、その辺は私も疑問に思っています。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

議論は出尽くしたとおりです。なので、そこは本当にクライテリア的というか、これをわざわざ申請者側が巨核化という病理変化的なものとして記載してきたら、ここを取らなくてはいけないのかどうかという事務的なところになっているのかと。多分起こっていることは連続的な変化の中のぎりぎりのところをみているという、今、〇〇に御説明いた

いたのがまさにそうだと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

肝細胞巨核化自身を適応性変化として私は取り上げたことはないのですが、恐らく○○のストーリーで合っているとエキスパートとしては思うのです。

○○、御意見をください。

○ ○○

ありがとうございます。

今、○○に御説明いただいたとおりのストーリーになると思います。今のところ、血液検査においても、それから、病理的においても、細胞障害像というのは捉えていないのですよね。その一手手前、ぎりぎりのところなのだと思います。ですから、この部分を現状毒性と取れるかどうか、これは指針にもないところですので、ここでの議論の判断になると思います。

さらに、用量をみてみますと、一番高い用量では確かに巨核化というのは大きいのです。まだこれをぎりぎり適応性変化と考える、つまり、毒性の本当にぎりぎり手前と考えれば、毒性変化の前の適応性変化という判断でいいと思いますし、この用量のところでも、100 ppm投与群雌の6例の軽微のところから取ってしまうかというところでもまた判断が変わってくると思いますので、まさに今まで議論したことない、私は経験ない。適応性変化か毒性かの範疇だと思います。

ただ、毒性学的意義に関しては、推測の範囲では先ほど○○がおっしゃってくれた内容で、本当にぎりぎり毒性の手前と考えるのか、ここまで巨核化が軽度異常になっていれば毒性と判断するのかというところの議論になると思います。難しい判断なのですが、御議論をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

これは一応影響は影響なので、記載する必要があるのですが、この毒性学的意義については、薬物代謝酵素誘導が活発に行われていて、DNAの合成も活発に行われています。その結果、肝細胞の巨核化が認められているということで、一応毒性とは判断せずに適応性変化とこの調査会では判断したとしたいと思うのですが、毒性の先生、いかがですか。

オーケーです。

○ ○○

ありがとうございます。

今は指針の中では、やはり血液学的変化とかほかの巨核化ではなくて壊死像とか、そういった障害像でないと毒性としていないので、今のただし書きというか、判断を書いた上

での御判断というのは非常によいかと思います。どうもありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、そのように文章のほうを追記していただくということで。お手伝いします。

○ ○○

そうしましたら、まず文案を作成して御相談させていただくということで、肝細胞巨大核が認められたけれども、こちらは薬物酵素誘導がみられるもので、DNAの合成も活発化しているということから、毒性学的意義はない、という内容でよろしいでしょうか。

○ ○○

それを反映した組織像であって、毒性学的意義はないと判断したと。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○ ○○

次は42ページの③です。400及び1,600 ppmの雄、400 ppmの雌で認められた体重増加抑制について、おおむね5%程度の変化、有意差がついている時点が散発的である。毒性所見としないと御判断されています。各投与群の雌雄で認められた摂餌量減少について、ドシエ、報告書では考察はなくて、毒性所見とされていないため、所見の取扱いについて御検討ください。摂餌量減少を毒性所見としない場合、体重増加抑制が投与初期に認められるため、ARfDのエンドポイントとするかどうかを併せて御検討くださいということです。

○○は体重増加抑制は毒性と取らないことに同意します。ARfDのエンドポイントについては、摂餌忌避の可能性を考えてとらないのではとの御意見。

私も○○の御意見と同じで、体重増加抑制、それから、摂餌量減少は毒性影響ではないと判断しました。

○○も同じ御意見でよろしいですか。

○ ○○

○○です。

同じ意見です。○○の書いていらっしゃる通りです。

以上です。

○ ○○

事務局、それで。

○ ○○

事務局のお伺いなのですが、この42ページの③のお伺いは雄の400と1,600 ppm投与群、雌の400 ppm投与群についてお伺いしていて、これらの用量については体重増加抑制は毒性所見ではないという御議論ということでよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

一方、39ページを御覧いただいたら分かりやすいでしょうか。39ページの16行目からにございますとおり、雄の最高用量と雌の1,600 ppmですか。いずれも最高用量ですか。こちらでは投与0～1週から体重増加抑制が認められるということで、こちらはARfDのエンドポイントにするかどうかという点も併せて伺っているという次第でございます。

○ ○○

分かりました。

○○、この点については摂餌忌避の可能性もあって、この体重増加抑制はその影響ではないかというお考えだと思うのですが、それでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

私はそういう意味で書きました。

以上です。

○ ○○

私もその可能性があるかと思っています。

○ ○○

そうしましたら、すみません。43ページの【事務局より】ボックスの中に摂餌量のデータがございますが、現状の評価書案では摂餌量減少を毒性所見としていないのですけれども、投与初期に少し減っているということに関して、3週目ぐらいまでですかね。減っているということに関して、毒性所見とするかしないかという点、念のため御確認いただいてもよろしいですか。

○ ○○

餌ですね。毒性所見とはしないという判断でいいと思います。

○ ○○

そうしましたら、毒性所見とはしないものの、投与初期に少し減っているので、投与初期の体重の変化自体は摂餌忌避の可能性があると判断いただいたということで、よろしいでしょうか。

○ ○○

それでお願いいたします。

では、次は78週間のマウスの発がん性試験に行きます。

【事務局より】ボックスは46ページと47ページにあります。46ページは、3,000 ppm投与群の雌で認められた肝細胞肥大について、これは適応性変化と判断しているということです。いずれの先生も事務局の御判断に賛成でございます。

それと、○○から波線部ですね。無毒性量は雄で500 ppmと45ページに書かれているのですけれども、この根拠は何ですかということです。事務局から御回答をいただいているのですが、○○、いかがですか。これでよろしいですか。

○ ○○

いえ、そうではなくて、事務局が書いてあるのはもちろん読んでいるのですけれども、雄の肝臓絶対及び比重量増加が認められ、これを根拠にするのであれば、ほかのものだって適応性変化によって肝臓の絶対とか比重量が増加していることは今まで認められているので、これが出ているから無毒性量が500 ppmではなくて、これと同時に変異肝細胞巣とか色々なその他の所見が出ているからこの重量増加とかも毒性なのですよという意味のはずなので、根拠としてこの記載だけでは足りないと思うのですよね。そういう意味で書かせていただきました。突然過ぎるなど。

○ ○○

おっしゃるとおりです。

○ ○○

すみません。評価書の書き方ということで、ここに変異肝細胞巣もみられた旨を追記するということでもよろしいでしょうか。

○ ○○

それなら大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、47ページの神経毒性試験からお願いします。

○ ○○

では、47ページの1行目、真ん中の【事務局より】ボックスをお願いいたします。

急性遅発性神経毒性試験及び28日間反復投与遅発性神経毒性試験の結果が提出されておらず、ドシエにおいて考察がされておりました。考察を受け入れてよろしいか御確認をお願いしております。フルインダビルは、神経障害又は遅発性神経毒性を引き起こすことが知られている有機リン化合物又はその他の化学物質に属していないので、この試験は実施されなかったと考察されております。

○○より、受入れでよろしいかと思えます。

○○より、受入れ可能と考えますが、もう少し丁寧に記載してほしいと御意見をいただいております。

47ページの2行目から神経毒性試験の結果をまとめております。

(1) 急性神経毒性試験(ラット)、48ページの表27に認められた所見等を記載しております。

4行目の【事務局より】に記載しておりますのが、本試験では自発運動量減少等が認められていますが、EPA評価書では、神経行動学的パラメータに影響が認められなかったことから、運動活動の低下は神経毒性を示唆しない可能性があるとしてされていること。また、ページ数に誤記があり申し訳ございません。JMPRの評価書でも神経毒性のNOAELを最高用量である2,000 mg/kg体重とされていることを参考に急性神経毒性は認められなかった

とする案としておりまして、御検討をお願いしておりました。

〇〇より、事務局案の急性神経毒性は認められなかったに同意します。ただ、EPAやJMPRでの記載はNOAELを（2,000ではなく）60 mg/kg体重としていることに基づく可能性があると考えられますと御意見をいただいております。

〇〇より、事務局の御提案に賛成ですといただいております。

続いて、48ページの6行目から（2）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の結果をまとめております。

49ページに【事務局より】でお伺いしていた事項がございます。体重増加抑制と摂餌量の減少について、報告書及びドシエでは、5,000 ppm投与群の雄で認められた体重増加抑制及び摂餌量の減少について、検体に起因した影響ではないと考察されており、毒性所見としない案としております。一方、2,000 ppm投与群の雌で認められた体重増加抑制及び摂餌量の減少は、投与期間を通して統計学的に有意に低かったことから検体投与に関連した毒性と判断されておりまして、2,000 ppm投与群の毒性所見とする案としております。

50ページに先生方からの御意見をまとめておりまして、〇〇、〇〇、〇〇より同意の旨、御意見をいただいております。〇〇より、雌の2,000 ppm投与群については11%減っているということから影響と考えてよいと思いますと御意見を頂戴しております。

短いですが、生殖発生毒性試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

神経毒性試験でございます。急性遅発性神経毒性試験及び28日間反復投与遅発性神経毒性試験の結果は提出されておられません。それは、この剤が神経障害又は遅発性神経毒性を引き起こす有機リン剤とは全く違う化学物質なので、この試験は実施しなかったという理由です。よくこの理由が使われると思うのですが、受入れ可能だろうと〇〇も判断されています。

〇〇、それでいいですね。

〇 〇〇

〇〇です。

大丈夫だと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、急性神経毒性試験に入りたいと思います。本試験では自発運動量減少、歩行異常、運動障害等が認められていますが、EPAでは神経行動学的パラメータに影響が認められないことから、運動活動の低下は神経毒性を示唆しない可能性があると、JMPRでも神経毒性のNOAELを最高用量である2,000 mg/kg体重と判断しており、急性神経毒性は認められなかったとする結論にしております。

〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

結論としては急性神経毒性は認められなかったに同意しますで変わらないです。ただ、最初にこの表27を見たときに、歩行異常とか、覚醒度の低下とか、立ち直り反応の異常とか、中枢の問題が出ているのではないかと思って、これは急性毒性ではないかと思ったのですけれども、コメントをしたところ、少し表の見方を勘違いしてしまっていて、2,000 mg/kg体重ではなく60 mg/kg体重を根拠にしているのではないかと述べたのですけれども、結局、この2つの評価書とも大元のところは恐らく病理所見で脳の重量とかサイズとかそういったものがみえなかったのも、顕微鏡とかも変化はなかったのも、急性神経毒性がないと判断しているのではないかと。よく見返すとそういうことでしたので、それに基づいて急性毒性がないとするのであれば、急性神経毒性なしと判断するのが妥当だということです。

ちょっと分かりづらかったかもしれませんが、以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

急性神経毒性は認められなかったということですね。無毒性量は雌雄とも60 mg/kg体重であると考えられたという結論でございます。

では、次は48ページからの90日間の亜急性神経毒性試験（ラット）に行きます。

【事務局より】ボックスが49ページと50ページでございます。5,000 ppmの投与群の雄で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、投与初期において有意に低かったけれども、その後、体重増加量は対照群と同等であり、試験期間を通じて体重に影響は認められなかったため、検体に起因した影響ではないと考察されていることから、毒性所見としない案としましたということで、いずれの先生も毒性試験ではないと判断されております。

2,000 ppm投与群の雌で認められた体重増加抑制及び摂餌量の減少については、毒性所見とする案、%も減っているということで、影響と考えるべきだろうという御判断をされています。いずれの先生方も事務局の意見に同意されております。

では、生殖発生毒性試験をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、50ページをお願いいたします。

2行目から生殖発生毒性試験の結果をまとめております。

まず（１）２世代繁殖試験（ラット）の結果でございます。認められた所見は51ページの表30にまとめております。

52ページに５点ほどお伺いしている事項がございました。

①、本試験の予備試験としてラットを用いた予備的繁殖試験が実施されております。一群雌雄５匹で実施されており、本試験にみられる毒性所見とおおむね同じ所見が認められ

たことから、評価書案に記載しない案としております。

52ページの下ほどに先生方からの御意見をまとめております。〇〇、〇〇、〇〇より事務局の提案に賛成と御意見を頂戴しております。

また、②から⑤は所見についての扱いについてお伺いしておりました。P世代親動物の雌の400 ppm以上投与群で認められた摂餌量減少について、400 ppm投与群では有意差がついている期間が散発的で、減少が継続的に認められなかったことから、400 ppm投与群においては毒性所見とせず、1,600/3,200 ppm投与群における毒性所見としております。

③、P及びF₁世代親動物の1,600/3,200 ppm投与群の雌雄で認められた肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性/び慢性肝細胞肥大については、適応性変化とする案としております。

④、F₁世代親動物について、400 ppm以上投与群の雌で胸腺絶対及び比重量の有意な減少が認められておりますが、400 ppm投与群では胸腺の病理組織学的検査及び関連する臓器で異常が認められないことから、3,200 ppm投与群における所見としております。また、400 ppm以上投与群で下垂体絶対重量の有意な減少が認められておりますが、こちらは病理組織学的所見が認められておらず、毒性所見としませんでした。

⑤、1,600/3,200 ppm投与群において、F₁世代児動物の雌雄で胸腺及び脾臓の絶対及び比重量増加が、F₂世代児動物の雌雄で胸腺、脾臓及び肝臓の絶対及び比重量増加が認められておりますが、関連する病理組織学的変化が認められないことから毒性所見としない案としております。御確認をお願いしておりました。

いずれにおいても、〇〇、〇〇、〇〇より事務局の提案に賛成と御意見をいただいております。

また、52ページの下ほどに〇〇より御意見をいただいております。F₁親動物1,600/3,200 ppm投与群の雄で認められた脾比重量増加について、こちらは51ページの表30の右から2つ目、上から3つ目のカラムのところに波線を引いておるのですけれども、脾臓重量の比体重値の変化は僅かな変化であり、絶対重量及び比脳重量に変化はないこと、病理組織学的検査及び剖検で影響はなかったことから、毒性としなくてもよいのではないかと御意見を頂戴しております。

ページをまたぎますが、53ページにF₁親動物の雄における脾臓及び腎臓の絶対及び比重量を報告書より抜粋しておりますので、御確認いただけますと幸いです。

続いて53ページ2行目、(2) 発生毒性試験(ラット)の結果をまとめております。

17行目の【事務局より】でOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を御確認いただいております。いずれの先生方からも異論ありません、評価可能と考えますと御意見をいただいております。

また、本試験に関しても4点ほど【事務局より】でお伺いしておりました。54ページをお願いします。

まず①ですが、本試験の用量設定試験として、ラットを用いた予備的な発生毒性試験が実施されております。一群の動物数が少ない非GLPの試験であることから、評価書案に記

載しない案としております。

55ページに先生方からの御意見をまとめておりまして、①について、〇〇、〇〇、〇〇より御同意の旨、御意見をいただいております。

②、母動物の300 mg/kg体重/日以上投与群で認められた肝臓の絶対及び比重量増加について、適応性変化とする案としております。いずれの先生方からも同意いただいております。

③、こちらは単位に誤りがあり、修正させていただきました。母動物で認められた体重、体重増加量及び摂餌量の変化につきまして、300 mg/kg体重/日以上投与群で認められた摂餌量の有意な減少について、毒性所見としない案としております。③につきましても、いずれの先生方からも御同意の旨、御意見をいただいております。

④でございます。母動物で認められた体重増加抑制について、妊娠6～7日以降に認められたため、ARfDのエンドポイントとする案としましたが、妊娠7日の体重には有意差がなく、僅かな差とも考えられるため、扱いについて御検討をお願いしておりました。

55ページの先生方からの御意見、御確認をお願いします。

〇〇より、1,000 mg/kg体重/日投与群では投与開始3日で10 g程度体重減少していることから比較的影響は強く、その後程度は減弱するが、継続して対照群に比べ低値又は低値傾向を示しており、毒性とすることに異論ありません。一方、300 mg/kg体重/日投与群の体重増加は投薬の影響はあるものの、毒性とするほどではないと考えますと御意見をいただいております。

〇〇より、体重増加量には有意差がついており、用量相関性もあると思えるので、ARfDのエンドポイントとする案でよいと考えます。

〇〇より、事務局の御提案に賛成ですと御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

また、55ページの下ボックスでございます。波線部というのが53ページの9～10行目について母動物で認められた体重増加抑制のところですが、300 mg/kg体重/日投与群では対照群との間には体重値に差がなく、増加量の差としても僅かであり、投薬の影響とは捉えても毒性変化とまではいかないのではないのでしょうか。一方、1,000 mg/kg体重/日投与群においては影響の程度がやや強く、毒性とすることに異論ありません。また、NOAELについて、上記コメントに関連して、母動物の無毒性量は300 mg/kg体重/日が妥当と判断しますと御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

55ページの2行目から（3）発生毒性試験（ウサギ）の結果をまとめております。

56ページの【事務局より】でございますが、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察につきましては、いずれの先生方も評価可能と御意見をいただいております。〇〇より、ラット試験結果を含めて総合的に判断し、問題はないと考えますと御意見をいただいております。

56ページの下【事務局より】で3点お伺いしております。

①、本試験の用量設定試験として、ウサギを用いた予備的な発生毒性試験が実施されております。一群の動物数が少ない非GLP試験であることから、評価書案に記載しない案としております。いずれの先生方からも異論はありませんと御意見をいただいております。

〇〇より、57ページにコメントを記載しておりますが、前肢及び肋骨の所見は本試験報告書でも記載がありますが、対照群にもみられ、用量相関性もないことから、用量設定試験の知見を加える意義は薄いと考えます。評価書案に記載しない案に同意しますと御意見をいただいております。

56ページにお戻りいただいて、②、母動物の250 mg/kg体重/日以上投与群で認められた肝比重量増加及び750 mg/kg体重/日投与群で認められた肝絶対重量増加について適応性変化とする案としたこと。

③、母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、妊娠6～7日以降、13日までの増加量が有意に低下していますが、妊娠6～7日はマイナス0.9%、妊娠7～8日はマイナス1.8%の変化であり、体重には投与期間を通して有意差が認められないことから、ARfDのエンドポイントとしない案としております。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇より事務局に同意しますと御意見をいただいております。

生殖発生毒性については以上でございます。お願いいたします。

〇 〇〇

50ページの2世代繁殖試験（ラット）から行きます。

これについての【事務局より】ボックスは52ページから53ページに記載されております。

まず①予備試験の扱いですけれども、〇〇、〇〇ともに評価書案に記載する必要はないだろうという御判断でございます。

②はP世代親動物の雌400 ppm以上投与群のお話ですけれども、400 ppm投与群においては毒性所見とせず、1,600/3,200 ppm投与群における毒性所見としましたということで、〇〇、〇〇ともに事務局の御提案に同意されています。

③肝臓の変化ですけれども、肝毒性を示唆する病理変化は認められなかったことから、適応性変化とする案についても両先生ともオーケーということでございます。

④F₁世代親動物の胸腺の変化、それから、400 ppm以上投与群の下垂体の重量変化について、いずれも病理変化は認められないことから毒性所見とはしておりません。これについても両先生がアグリーされております。

⑤1,600/3,200 ppm投与群のF₁世代児動物の雌雄の胸腺、脾臓の増加についてですけれども、これも病理変化は認められないことから毒性所見とはしていないという提案ですけれども、いずれの先生も御同意していただいております。

52ページの下に〇〇からのコメントがございます。脾臓の比重量は僅かな変化であって、絶対重量、比脳重量に変化がないことから、また、病理変化には何も異常が認められないことから、毒性所見としなくてもいいのではないかとということでございます。

53ページにそれぞれ脾臓の臓器重量について記載されておりますが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私が勘違いしていたかもしれないのですが、⑤のF₁世代の脾臓の絶対及び比重量とこの表の中のものというのは同じものなののでしょうか。

〇 〇〇

F₁世代でしょう。

〇 〇〇

私がコメントさせていただいたのは、ここの表の中の所見の脾臓の波線がかかっているところですが、これは⑤の中には含まれないと理解してよろしいのでしょうか。

〇 〇〇

そうですね。

〇 〇〇

それでしたら、53ページの表を見ていただければと思いますけれども、脾臓の比体重値、F₁動物の比体重値が増加して、統計学的な有意差がついていますが、絶対重量値には統計学的な有意差はありませんし、報告書の中には脳重量比も書かれてあったと思います。それにも統計学的な有意差はついておりませんし、病理検査でも異常は認められておりません。剖検でも脾臓に何ら影響はありませんので、あえて毒性とする必要はないのではないかとということで質問させていただいた次第です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

毒性試験ではないという判断で〇〇もよろしいですか。

〇 〇〇

こちらの元データのほうを私は見落としておりまして、申し訳ありません。この変化であれば、毒性影響とする必要はない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。

腎臓については組織変化が出ていますので、これはそのまま影響として置いておいてください。

では、(2)発生毒性試験(ラット)に行きます。これはOECDのガイドラインとの相違点ですが、いずれも評価可能という御判断でございます。

【事務局より】ボックスは54ページです。用量設定試験については、いずれの先生も評価書案に記載しない旨の同意をされておられます。

②、母動物の肝臓の重量変化についても適応性変化とする案にいずれの先生も同意されております。

③、母動物で認められた体重、体重増加量、摂餌量の変化についての判断でございます。JMPRでは1,000 mg/kg体重/日投与群で認められた体重減少/増加抑制を根拠にNOAELを300 mg/kg体重/日としている。EPAでは毒性所見なしとしてNOAELを1,000 mg/kg体重/日としているということでございます。事務局の御提案は、毒性所見とは判断しないという御提案でございます。この③につきましても、いずれの先生も事務局の案に同意をされています。

続いて④です。母動物で認められた体重増加抑制について、妊娠6～7日以降に認められたARfDのエンドポイントとする案とされています。ただ、妊娠7日の体重には有意差がなく、僅かな差も考えるため、扱いについて御検討くださいということでございます。

〇〇、これはARfDのエンドポイントする案ということでよろしいですか。

〇 〇〇

そのようにコメントさせていただいたのですけれども、54ページに載せていただいた表で300 mg/kg体重/日投与群のところの変化は、確かに〇〇からもコメントをいただいていますけれども、僅かであると考えますと、ARfDのエンドポイントではないかと思えますけれども、量については、ドーズについては1,000 mg/kg体重/日なのかという気がしております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

1,000 mg/kg体重/日で影響ということですね。一応ARfDのエンドポイントと考えるということですか。

〇 〇〇

300 mg/kg体重/日についても量としては少ないですけれども、減少が起きていて、用量相関的に体重増加抑制が起きているようにみえますので、投与時期のことも含めて考えると、ARfDのエンドポイントの用量は1,000 mg/kg体重/日ということで取るのはどうかというのが私の考えです。

以上です。

〇 〇〇

1,000 mg/kg体重/日ですね。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

投薬が妊娠6日で、300 mg/kg体重/日で統計学的に有意差のあったのが妊娠6～9日と初期なのです。初期で僅かな体重増加の減少というのは基本的に毒性とは取らなくていいのではないかというのが我々の一般的な考え方です。ただ、それが医薬品と農薬の考え方の差であるのならば、そこは農薬の考え方に合わせたいと思っています。

〇 〇〇

ありがとうございます。

農薬と医薬品の考え方の違いというのは非常に難しいのですが、〇〇、その辺はいかがですか。

○ 〇〇

私、医薬品のほうにむしろ経験が浅くて申し訳ないのですが、投与の初期に体重減少のようなことが起きるとした場合ですと、投与の初期に継続して体重減少がある程度続くという場合は、ARfDのエンドポイントとすることが多いのではないかと私は考えております。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。〇〇の今言われたことでずっと来ていると思うのです。

では、ここは。それでいいですか。

1,000 mg/kg体重/日ですね。〇〇、1,000 mg/kg体重/日でいいですね。

○ 〇〇

300 mg/kg体重/日の減少については、〇〇にもコメントをいただいていますけれども、毒性とするほどではないかと考えますので、1,000 mg/kg体重/日ではいかがかと私は思います。

以上です。

○ 〇〇

では、それをお願いします。

○ 〇〇

毒性用量も1,000 mg/kg体重/日、ARfDのエンドポイントも1,000 mg/kg体重/日ということですか。

○ 〇〇

そういうことでいいと思います。ありがとうございます。

55ページ、発生毒性試験（ウサギ）に参ります。

【事務局より】ボックスが56ページ、57ページに記載されています。

OECDのガイドラインとの相違点については、いずれの先生も評価可能と判断されております。

①用量設定試験については、評価書案に記載しないという提案ですが、いずれの先生も御同意されています。

②母動物の肝重量についてですが、これも適応性変化とする案についてはいずれの先生も御同意されております。

③母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少についてですが、体重には投与期間を通して有意差が認められないことから、ARfDのエンドポイントとしない案として事務局は提案されております。いずれの先生も事務局の案に同意していただいております。

ちなみに、本試験のNOAELについてはJMPRでは750 mg/kg体重/日です。認められた体重増加抑制及び摂餌量減少を根拠に250 mg/kg体重/日、EPAにおいては毒性所見なしで最高用量750 mg/kg体重/日をNOAELとして設定しております。

以上でございます。この試験についてはいいですね。

では、続いて遺伝毒性試験をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

57ページの1行目から遺伝毒性試験の結果をまとめております。結果は表31に示すとおり、全て陰性の結果でございます。

表中の処理濃度等について、○○、○○より修正等いただいております。

58ページの【事務局より】で、マウスの小核試験について、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について御確認をお願いしておりました。こちらは動物種に誤りがあり、○○に修正いただいております。申し訳ございません。

相違点について、○○より信頼性に問題ないと思います。59ページに行ってください、○○より、上記見解、了解です。また、本試験は限度用量の単一用量試験ですが、資料扱いで問題ありません。なお、ほかの2つの小核試験はフローサイトメトリーを用い、1個体10,000細胞を計測していますと御意見をいただいております。

また、その下の【○○より】で記載しております事項が、*in vivo*染色体異常試験の処理濃度について、221.5 µg/mLとしないのかと御意見を頂戴しております。こちらの表31につきまして、通常、有効数字3桁で記載をしておるところでして、222 µg/mLとして修正をさせていただきました。また、誤りがあった点について修正をしております。

続きまして、59ページの2行目から経皮投与、吸入ばく露等試験の結果をまとめております。

(1) 急性毒性試験の結果は表32に示すとおりでございます。

59ページ13行目、(2) 眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果をまとめております。

60ページの2行目の【事務局より】でございますが、ウシ角膜を用いた眼刺激性試験については、報告書において「No prediction eye irritation can be made」とされており、JMPRでも“inconclusive”となっていることから、記載しない案としております。

○○より、事務局の御提案に賛成です。この方法は、近年、眼刺激性試験として使用されていると思います。○○より了解しましたといただいております。

(3) ラットの21日間亜急性経皮毒性試験、(4) ラット28日間亜急性吸入毒性試験については、特に御意見を頂戴しておりません。

60ページの22行目、13. その他の試験として、光毒性試験 (*in vitro*) の結果をまとめております。

61ページに【事務局より】にてOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考

察を記載しておりまして、〇〇より評価可能と判断しますと御意見をいただいております。

代謝物の安全性に係る試験の概要の前まで以上でございます。

○ 〇〇

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性試験に入っていきたいと思います。

〇〇、〇〇からOECDテストガイドランとの相違点については特に問題はないという御判断をいただいております。

それと、表31についても〇〇から幾つか修正をしていただいております。ありがとうございました。

59ページですけれども、〇〇からコメントがあって、*in vitro*染色体異常試験の処理濃度に221.5 µg/mLとしないのかということでしたが、事務局は有効数字3桁として記載するということで修正をしていただいております。

遺伝毒性については、先生方、コメントは特にございませんか。

〇〇。

○ 〇〇

特段ありません。記載方法につきましては、ルールに従っての記載ということで了解いたしました。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

経皮投与、吸入ばく露試験に行きます。

眼刺激性試験について、60ページに【事務局より】ボックスがありますけれども、いずれも事務局に賛成でございます。

それから、光毒性試験ですけれども、OECDテストガイドランとの相違点が記載されていますが、いずれも評価可能と判断いたします。

以上ですが、よろしいですか。

○ 〇〇

それでは、続けて説明させていただきます。

62ページから代謝物について安全性に係る試験の概要をまとめております。

まず、急性毒性試験等としまして、(1)代謝物M1、M5-1及びM5-2について経口投与の急性毒性試験の結果が提出されております。表33のとおりでございます。こちらは特段御意見は頂戴しておりません。

続いて62ページの13行目、亜急性毒性試験としまして、代謝物M5-1とM5-2について28日間急性毒性試験の結果が提出されております。いずれの投与群においても検体投与による所見は認められないというような結果でございます。

63ページの【事務局より】ですが、代謝物M5-1について、本試験の用量設定試験として

7日間亜急性毒性試験が実施されております。認められたいずれの所見も本試験の同投与量、同時期で認められておらず再現性がないこと、また、JMPRにおいても当該予備試験は記載されていないことから、評価書案に記載しない案としております。〇〇、〇〇より同意しました、了解しましたと御意見をいただいております。

64ページの(2)代謝物M5-2の28日間亜急性毒性試験につきましても、13行目の【事務局より】に記載しておりますが、ラットを用いた7日間亜急性毒性試験が実施されております。認められた所見について、いずれも一時的又は軽度な変化であること、また、JMPRにおいても当該予備試験は記載されていないことから、評価書案に記載しない案としております。〇〇、〇〇より御提案に賛成、了解と御意見をいただいております。

続いて64ページの15行目、(3)遺伝毒性試験として代謝物M1、M5-1及びM5-2の遺伝毒性試験の結果が提出されております。65ページの表36に結果をまとめております。

64ページから65ページの本文につきまして、〇〇より修文をいただいております。65ページの11行目でございますが、原体を用いた遺伝毒性試験の記載においては、1行目の*in vivo*というところ、*in vivo*小核試験の*in vivo*を記載しておらず、整合させましたといただいております。

2点目、TK試験は細菌を用いていないので、そこを削除しました。加えて、「〇〇を用いて」という記載については上の行で記載されており、重複するので削除しましたと御意見をいただいております。修文をいただきました。

また、表36の処理濃度等についても、原体と同様に修正をいただいております。

66ページでございます。6行目、〇〇より、代謝物M1の復帰突然変異試験①の処理濃度について、5,000 µg/mLは重度の沈殿のため評価していないこと、代謝物M5-1、マウスリンフォーマTK試験②の処理濃度について、こちらも細胞毒性のため評価していない濃度について御指摘を頂戴しております。

67ページ、4. その他の試験として2つ記載をまとめております。

まず(1)として、こちらは動物種に誤りがあり、大変申し訳ございません。ラットにおける代謝物M5-2の血漿中濃度測定試験が提出されており、結果をまとめております。代謝物M5-2のラットを用いた小核試験は適切に評価されていると考えられたとまとめています。

こちらは〇〇より修文をいただいているのですけれども、8行目ですとか9行目に波線を引いています。放射能濃度は、特に断りがない場合は非放射能からフルインダピルの濃度に換算した値として示していることから、修文いただいた「Eq」というところは削除することとしております。こちらは評価書案7ページの安全性に係る試験の概要の冒頭にも同様の記載をしているところがございます。御確認をお願いします。

また、67ページの19行目、(2)QSARによる毒性評価(代謝物M4-1及びM4-2)について結果が提出されておまして、フルインダピルと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられたとまとめております。

25行目の【事務局より】でございますが、ドシエではOECD QSAR Toolboxを用いた評価も記載されていますが、第27回の農薬第五専門調査会のジンプロピリダズという農薬の審議におきまして、OECD QSAR Toolboxを用いた評価については、機能としてプロファイルを出力するモジュールで、データベースの情報と比較して類似構造を持つ物質の情報等を出力するものであり、毒性等の予測を行うQSARとは異なることが確認されまして、評価書案には記載しないこととされましたので、こちらは本評価書案からも記載しておりません。〇〇より事務局案に賛成、〇〇より事務局案の御提案に賛成と御意見をいただいております。

食品健康影響評価の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、62ページから代謝物の毒性試験について、M1、M5-1、M5-2の毒性試験、経口投与の急性毒性試験については特にコメントはございません。

代謝物M5-1の28日間亜急性毒性試験についてですが、【事務局より】ボックスが63と64ページにあります。代謝物M5-1の用量設定試験ですけれども、7日間です。雌雄各3匹ということで、評価書案には記載しない案ということが提案されております。いずれの先生も、私も〇〇も事務局案の提案に賛成でございます。評価書案には記載しない。

それから、64ページの代謝物M5-2の28日間亜急性毒性試験も用量設定試験について評価書に記載しない案としています。これも事務局案に賛成でございます。それで進めてください。

遺伝毒性試験です。代謝物M1、M5-1、M5-2です。〇〇から幾つか修文をしていただきました。数値も修正していただいています。ありがとうございました。適切に事務局が修正していただいていると思います。

〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、ラットにおける代謝物M5-2の血漿中濃度測定試験です。

〇〇から幾つか修文をしていただいています。濃度の記載の仕方についてはこれまでと同様の濃度の記載をしているということで、〇〇、この点はよろしいですか。

〇 〇〇

この点も了解です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、67ページのQSARの話でございます。代謝物M4-1とM4-2のQSARのデータですけ

れども、この結果ですが、特段懸念を示す可能性は低いという判断です。本評価書案からもこの記載を削除するという事務局の御提案でございます。これはほかの剤でも同じような理由で記載をしておりませんということで、これまでと同様な取扱いにさせていただくということで進めていただきたいと思います。

ほかの先生方から何か御意見はございますか。よろしいですか。

○ ○○

69ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

まず、3行目に記載しております【事務局より】ボックスなのですが、47ページでお伺いしていた事項と全く同様のものだったので、こちらは削除させていただければと思います。

5～7行目にかけてと植物代謝試験の結果をまとめております。

7行目、○○より「グルコース抱合体を含む」と修文をいただいております。

9～16行目は作物残留試験の結果をまとめておまして、17～25行目、ラットを用いた動物体内動態試験の結果をまとめております。

26行目以降でございますが、各種毒性試験の結果から、フルインダピル投与による影響は主に体重及び肝臓に認められた。発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとまとめる案としております。

29行目からばく露評価対象物質について記載をまとめておまして、こちらは幾つか御確認をいただければと思います。70ページの【事務局より】も併せて御確認をお願いします。

まず1つ目でございますが、大豆の種実で10%TRRを超えて認められた代謝物M15について、大豆の種実のみで認められており、10%TRRを超えて認められており、作物残留試験では分析の対象とされていませんが、植物代謝試験の結果も考慮して、可食部での残留値は低いと考え、ばく露評価対象物質にしない案としております。

○○より、植物代謝試験の大豆の結果から、代謝物M15は親の3分の1程度存在し、作物残留試験では1点高い例がありますが、おおむね0.02～0.06 mg/kgであり、代謝物M15の濃度は0.01 mg/kg前後であることが推測されますので、事務局案に同意しますといただいております。

○○より、同意しますが、「植物代謝試験の結果、その残留値は低いと考えられた」との記載があってもよいかと思いますと御意見をいただいております。

その下の【事務局より】ですが、代謝物M15について、70ページの3～5行目にかけて「代謝物M15はラットで認められなかったが、10%TRRを超えて認められたのは大豆の種実のみであり、植物代謝試験及び作物残留試験の結果から、残留値は低いと考えられた」とする案としております。御確認をお願いします。

その下の2点目でございますが、代謝物M4の抱合体について、可食部ではぶどうの果房のみでM4との含量で10%TRRを超えていることから、ばく露評価対象物質に加えない案と

して御検討をお願いしておりました。

〇〇より、抱合体はM4-1、M4-2に対して10分の1程度であること、基準値設定の要請にぶどうが含まれていないことから事務局案に同意との御意見。

〇〇より、抱合体を分析していない植物代謝試験においても加水分解後の分析値は抱合体を含みます。そのため、M4（抱合体を含む）との記載が正しいと思います。

続いて、70ページの下ほどに〇〇から2点ほど御意見をいただいております。波線部というのが69～70ページにかけての記載ですけれども、代謝物M1、M4-1及びM4-2はラットで認められたが、いずれも作物残留試験において残留値がフルインダピルより高い場合があったという文章について、M1が高い場合はほとんどないので、「M4は作物残留試験において残留値がフルインダピルより高い場合があった」と記載するほうが正しいように思いますと御意見をいただいております。

続いて、71ページに進んでいただきまして、二重下線部というところ、こちらは70ページの2行目ほどですけれども、作物残留試験ではM1よりもM3抱合体のほうが高い傾向にあります。ばく露評価対象化合物からM3を外す理由が残留値の低さであれば、M1も同様に対象外にするべきだと思いますと御意見をいただいております。

ばく露評価対象物質について御確認をいただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

食品健康影響評価について入っていきたいと思います。

まず【事務局より】ボックスから行きたいと思います。①大豆の種実で10%TRRを超えて認められた代謝物M15についての取扱いをどうするかということですが、事務局の御提案ではばく露評価対象物質にしないという案でございました。

〇〇、御意見ををお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

代謝物M15については、ここに書かれているように作物残留試験のデータがないので推定するしかないということで、私のほうでは植物代謝試験の結果からおおよそ代謝物M15の残留値というのを推定するとかなり低いなということもあって、こちらについてはばく露評価対象物質に加える必要はないかという意味で事務局に同意したという経緯です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も一応コメントの記載がございました。そのコメントは事務局がその次に入れているのですけれども、「代謝物M15はラットで認められなかったが、10%TRRを超えて認められたのは大豆の種実のみであり、植物代謝試験及び作物残留試験の結果から、残留値は低いと考えられた」という記載を提出していただいております。

〇〇、この記載でよろしいですか。御確認ください。

○ ○○

○○です。

ばく露評価対象化合物に入れる必要はないというのは同意です。

確認なのですが、作物残留試験で代謝物M15のデータは多分ないですね。なので、植物代謝試験の結果しか言えないのかと思いますけれども、確認してください。

○ ○○

この記載の件ですけれども、事務局から何かございますか。

○ ○○

まずは代謝物M15だけですね。代謝物M15を外している理由で、ここに書いてある。

○ ○○

親化合物の残留値ですとか、そういったものから推測するのかとも思いましたので、案としては記載した次第ですけれども、外してよろしければ削除いたします。

○ ○○

残留試験と書いてあるから、試験結果ではないから、正しくはないですね。代謝物M15に関しては植物代謝試験からの結果からだけでいいと思います。

○ ○○

ということで、削除するということで進めてください。結果がないので、仕方がないと思います。

○○、よろしいですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、②代謝物M4の抱合体についてです。可食部ではぶどうのみでM4との含量で10%TRRを超えていることから、ばく露評価対象物質に加えない案としましたということです。

○○は事務局、コメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

代謝物M4に関しては、先ほど植物代謝試験のときでも述べたのですが、多くの試験が加水分解後の定量値を用いているところから、全てのデータに抱合体が含まれていないとは言えないのです。逆に言えば、抱合体が含まれているから、この実験は全て加水分解して定量値を出しているということです。なので、10%TRRを超えているかどうかというのは、直接抱合体でみたデータでしか見られていないのですけれども、代謝物M4がばく露評価対象化合物に入るのであれば、括弧して抱合体を含むと書くのが正しいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、御意見をいただけますか。

○ ○○

私のほうはぶどうに着目した意見なのですが、今、○○の御意見を聞かせていただいて、そもそも植物代謝試験の結果のところから説明いただいて、○○の御意見に同意したいと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、代謝物M4（抱合体を含む）との記載で進めていただけますでしょうか。よろしくお願いします。

それから、○○から2つコメントをいただいています。まず、コメントを御説明願えますか。

○ ○○

○○です。

事務局の最初というか、今も残っているのですが、69ページから70ページにかけて、代謝物M1、M4-1及びM4-2はラットで認められたが、いずれも作物残留試験において残留値が親化合物より高い場合があったということなのですが、私の最初のコメントは代謝物M1が高い場合がほとんどないのではというの、もう一度確認していただきたいのですが、84ページの作物残留試験は多分誤記ですね。84ページの大豆の干し草の真ん中ぐらにある親化合物のフルインダピルの最大残量値のところにもとめて1、3、7、10、13と書いてあるカラムがありますよね。これはPHIの記載がずれていますね。唯一ここに代謝物M1が多い例があって、代謝物M1のこのデータを見ると、最大値と平均値があまりにもはかけ離れている数値が書かれていて、多分この代謝物M1の最大値と書かれているのはフルインダピルの平均値がずれているのかと。代謝物M1のところの平均値、これは平均値なのか、若しくは最大値なのかというところで、この代謝物M1の数値は多分間違えていますね。そうすると、代謝物M1が親化合物より高い数値は一個もないです。唯一ここにあるデータだけなので、69ページの代謝物のM1というのは消さないとおかしいというところで、まずそれを修正してほしいというところです。

そうすると、代謝物M1はばく露評価対象化合物になる理由がありませんので、それで外すというところです。なので、それを外して、代謝物M4が高い場合があった。高い傾向というより高い場合があったというのは間違いないので、高い箇所が何か所かありますので、唯一、代謝物M4はというのは残しておいたほうがいいと思います。M4はというか、代謝物M1を削って、代謝物M4-1及びM4-2はラットで認められたが、作物残留試験において残

留値がフルインダピルより高い場合があったという文章になるのが正しいと思います。

それが私のコメントの第一で、第二に関しては、代謝物M1は低いということだと思います。確認していただければいいと思います。代謝物M1よりも代謝物M3のほうが高い場合もありますけれども、両方とも低い傾向値で、代謝物M3をばく露評価対象化合物から外した理由が残留値が低いという理由ですし、このデータの誤記を確認していただければ、代謝物M1も同様に外されるのだと思います。そうなると、ばく露評価対象化合物は代謝物M4を残すのみとし、それを（抱合体を含む）と書くのが正しいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

事務局、表の件なのですけれども、ずれているのですかね。ずれているそうなのです。

○○が言われたように、代謝物M1を外すという御意見なののですけれども、○○、それでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

代謝物M1のほうはさらに残留値もそこそこ低いというところと、急性毒性も2,000 mg/kg体重を超えているというデータもありますので、外す点については全然異議はありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、69ページのところは「代謝物M4-1及びM4-2はラットで認められたが、いずれも作物残留試験において残留値がフルインダピルよりも高い場合があった」という記載に修正をしてください。

2番目についても代謝物M1を外すということですね。それから、ばく露評価対象物質から代謝物M3を外す理由というのは、これも残留値が少ないからということだろうと思います。

○○、それでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

先ほどの修文のほうで、「いずれも」というのも外したほうがいいと思います。作物残留試験は代謝物M4-1と4-2を分けてみていませんで、「いずれも」というのはあってもなくてもいいのかと。そこは事務局の修文にお任せいたします。

以上です。問題ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、何かこの辺はコメントはございますか。

〇 〇〇

特に追加のコメントとかはありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

では、続けてお願いします。

〇 〇〇

食品健康影響評価の続きでございます。71ページをお願いいたします。

ADIとARfDに係る記載について御確認をお願いできればと存じます。

こちらは74ページの表37、各試験における無毒性量及び最小毒性量のところをまず御確認いただきたいのですが、ページが続いておりまして、75ページの一番下のカラムにイヌの1年間慢性毒性試験の結果を記載しております。こちらは現記載ですと無毒性量が雌雄8 mg/kg体重/日、最小毒性量が雌雄40 mg/kg体重/日となっておるのですが、本日の議論を踏まえますと、右から参りますが、最小毒性量は雄で40 mg/kg体重/日、雌で8 mg/kg体重/日というような御議論をいただいたかと存じます。そうしますと、その左のカラムになりますが、無毒性量のところは雄で8 mg/kg体重/日、雌で4 mg/kg体重/日という記載になるかと存じます。

まずこちらの点について御確認いただきまして、74ページから続きますが、表37全体を通して一番小さな値が今御説明したイヌの1年間慢性毒性試験の雌の4 mg/kg体重/日の無毒性量というのが一番小さな値になるかと存じますので、表37の一番下、ADIのところはNOAELが4 mg/kg体重/日で、安全係数は100とし、ADIが0.04 mg/kg体重/日という記載になるかどうか、まず御検討をお願いいたします。

もう一つ続きますが、76ページの表38には単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等としてまとめております。こちらはARfDのエンドポイントについての記載でございました。ラットの急性神経毒性試験の60 mg/kg体重というところと、こちら一番下のカラムの発生毒性試験のところ、現記載案ですと母動物で体重増加抑制を根拠に60 mg/kg体重/日と書いていたところなのですが、先ほどの御議論を踏まえますと、体重増加抑制を1,000 mg/kg体重/日で認められた用量とするというような御議論だったかと思しますので、右側のカラムに記載する無毒性量というのは300 mg/kg体重/日となるかと存じます。

まずこちらの点について御確認いただきまして、そうしますと、現記載案ではARfDの設定根拠がラットの急性神経毒性試験の60 mg/kg体重と発生毒性試験も60 mg/kg体重/日としていたところでございますが、こちらの発生毒性試験というのは削除となるかと存じます。御確認をお願いいたします。

こちらの表を踏まえまして、71ページの食品健康影響評価につきましても、ADIについ

てはイヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量4 mg/kg体重/日が最小値となって、これを根拠として100で除した0.04 mg/kg体重/日をADIと設定した。

ARfDについては、9行目からになりますが、ラットを用いた急性神経毒性試験及び以降を消しまして、無毒性量60 mg/kg体重を最小値として、安全係数100で除した0.6 mg/kg体重をARfDと設定したというような記載につきまして、御検討をお願いいたします。

その他、事務局で誤記修正等をしているところでございます。

説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

まず確認していただきたいのが、ADIの設定根拠になるところです。75ページ、イヌの1年慢性毒性試験です。最小毒性量が議論の結果、雄で40 mg/kg体重/日、雌で8 mg/kg体重/日になりました。その結果、無毒性量が雄で8 mg/kg体重/日、雌で4 mg/kg体重/日になります。低いほうの値を取りますので、雌の4 mg/kg体重/日を使用するということで、安全係数100でとした0.04 mg/kg体重がADIとなります。それで皆さんよろしいでしょうか。御確認をお願いします。

次、76ページに単回経口投与による可能性のある毒性影響というのが記載されております。ここはラットの急性神経毒性試験の無毒性量60 mg/kg体重を使用します。その理由は、発生毒性試験の無毒性量が300 mg/kg体重/日に上がりましたので、急性毒性試験の60 mg/kg体重を使用します。安全係数は100で除しますということで、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性60 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除したARfDは0.6 mg/kg体重となります。これも御確認ください。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ということで、フルインダピルのADIとARfDの設定がこれで案として設定できました。

○○の進行が非常に悪くて申し訳ございません。5時を過ぎてしまいました。

では、本日の審議を踏まえ、フルインダピルの許容一日摂取量(ADI)につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量4 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.04 mg/kg体重/日です。

急性参照用量(ARfD)につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量60 mg/kg体重を根拠として、安全係数を100としたARfD 0.6 mg/kg体重としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

よろしいですね。

では、ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より説明願います。

○ ○○

長時間にわたる御審議、誠にありがとうございました。

本日の審議結果を踏まえて評価書案を修正いたしまして、食品安全委員会に報告する予定でございます。修正の過程で先生方に御確認をいただきたい点が生じた場合には、メール等で御確認をお願いさせていただけたらと存じます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

恐れ入ります。今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は5月25日月曜日午後を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。

ございませんでしたら、以上をもちまして第50回農薬第二専門調査会を閉会したいと思います。

どうもありがとうございました。お疲れさまです。