

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第28回会合議事録

1. 日時 令和5年12月14日（木） 14:00～16:43

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（フサライド）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、杉原専門委員、永田専門委員、
中山専門委員、納屋専門委員、藤井専門委員、安井専門委員

(専門参考人)

小林専門参考人、杉山専門参考人、高木専門参考人、本多専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、
原田係長、山守係長、藤原専門職、柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1 フサライド農薬評価書（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

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第28回農薬第四専門調査会を開催いたします。
先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

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

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員9名、専門参考人4名に御出席いただく予定です。〇〇におかれましては、御都合により遅れて出席されると御連絡いただいております。

なお、〇〇が御欠席のため、〇〇に御相談させていただき、同専門の〇〇に専門参考人として御参加いただいております。

食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

それでは、今後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フサライド）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、よろしくお願いたします。

まず初めに、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、お願いたします。

お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、フサライド農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

参考資料として、「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。

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、農薬フサライドに関連して、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おります。

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でした。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（フサライド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

よろしくをお願いいたします。

それでは、お手元に資料1を御準備いただきますようお願いいたします。フサライドの農薬評価書案になります。

本剤は再評価の要請が来ているものですが、同時に暫定基準が設定されている剤でもありまして、その暫定基準の見直しが終了しないまま再評価の要請が来たものであります。そのため、再評価ではありますが、初版の審議となります。

それでは、ページをおめくりいただきまして、4ページ目をお願いいたします。目次の部分で○○からコメントをいただいております。Ⅱ.安全性に係る試験の概要の最初に「1. 土壌中動態試験」が抜けているのではないかと思いますということで、もともと専門委員の皆様へ評価書案を確認いただく際に、目次のところに「1. 土壌中動態試験」が抜けている状態で御確認いただいております。こちらは目次の設定の誤りであったため、修正をしております。

続いて、5ページ目をお願いいたします。1行目から審議の経緯について記載がございます。本剤については2回評価要請を受けております。1回目は2012年8月27日の第444回食品安全委員会にて要請事項説明を受けており、こちらは暫定基準の見直しによるものです。また、2回目は本年の3月28日に第894回食品安全委員会にて要請事項説明を受けており、こちらが再評価の要請となっております。

続いて、11ページ目をお願いいたします。1行目より評価対象農薬の概要について記載がございます。本剤は殺菌剤であり、化学名、構造式等は記載のとおりとなっております。

続いて、12ページ目をお願いいたします。2行目より開発の経緯について記載がございます。フサライドは、イソベンゾフラノン系殺菌剤であり、病原菌のメラニン生合成を阻害することで、宿主侵入を妨害することにより防除効果を発揮すると考えられております。

続いて、13ページ目をお願いいたします。1行目より安全性に係る試験の概要について記載がございます。

10行目から土壌中動態試験について記載がございます。その上に【事務局より】のボックスがございますが、先ほどからも申し上げておりますが、本剤は暫定基準の見直しの

要請と再評価の要請の2つを受けており、暫定基準の見直しの要請の際には抄録が提出されており、再評価の要請の際にはドシエが提出されております。ドシエのほうがより新しい資料となります。この抄録とドシエを見比べた際に、ドシエのほうには記載されていないけれども、抄録のほうに記載されているという試験が幾つかございました。この環境動態系の試験でもそのようなものが幾つかあったのですが、そちらについては報告書が提出されていない状態となっております。このことについて報告書の提出をリスク管理機関に求めたところ、試験の信頼性が確認できないこと、また、農薬の登録申請において提出すべき資料において要求されている試験成績は別途提出しているため、報告書は提出しないとの回答がありました。このため、抄録のみに記載されている試験については、評価書案には記載しておりません。このことについて、専門委員からは特段コメントはいただいております。

それでは、11行目を御覧いただきますようお願いいたします。こちらに好氣的湛水土壌中動態試験の記載がございます。結果は表1に示されているとおりであり、幾つかの分解物が認められているという結果となっております。

また、19行目の下から【事務局より】のボックスがございますが、本試験については予備試験も提出されていますが、本試験以上の情報はなかったため、評価書案には記載しておりません。

続いて、21行目をお願いいたします。土壌吸着試験について記載がございます。結果は次のページの表2に示されているとおりとなっております。

続いて、14ページ目の4行目をお願いいたします。2. 水中動態試験について記載がございます。

その下、5行目から加水分解試験について記載がございます。結果は表3に示しているとおりであり、pH 4、7、9の緩衝液においてSという分解物が認められたという結果となっております。

続いて、13行目をお願いいたします。こちらに水中光分解試験について記載がございます。結果は表4に示されているとおりであり、幾つかの分解物が認められたという結果となっております。

また、こちらの表4で〇〇から修正をいただいております。修正内容としましては、この表の「認められた分解物」の欄に「その他」を補ってくださったものとなっております。〇〇からのコメントは、次の15ページ目に記載しております。注釈Cに相当する記載が抜けているように思いましたので、加えましたといただいております。

こちらに対する返答をその下に【事務局より】として記載しておりますが、こちらについて御説明いたしますと、もともと事務局のほうで評価書案を作成している際には「その他」という文言を入れていたときがあったのですが、作成の過程で「その他」の記載は不要なのではないかということになり、記載を削除しておりました。ただ、その際に脚注のCを消し忘れてしまいまして、こちらは事務局のミスです。この脚注のCが残ったままの

状態で専門委員の皆様へ評価書案を確認いただくこととなり、そこに対して〇〇は修正くださったというものとなっております。このような経緯がございますが、環境中動態試験についてはポイントを絞って記載することとされていることから、「その他」の記載については削除でよいのではないかと考えておりますが、記載について御確認いただければ幸いです。

続いて、15ページ目の3行目をお願いいたします。こちらに土壤残留試験について記載がございます。結果は表5に示されているとおりであり、代謝物BやGなどの推定半減期は記載のとおりとなっております。

続いて、同じページの14行目をお願いいたします。こちらに植物、家畜等における代謝及び残留試験について記載がございます。

まず初めに、15行目から植物代謝試験について記載がございます。今回、植物代謝試験として水稻のものが実施されております。水稻に対しフサライドを茎葉塗布処理又は湛水処理し、処理当日、20日後、40日後に採取した試料を用いた植物代謝試験が実施されております。結果は表6に示されております。代謝物としてGやHやJが認められたという結果となっております。

また、この表6の表中の数値について〇〇から修正をいただいております。〇〇のコメントは次の17ページに記載しております。表中の数値について、ドシエの記載と異なる部分を修正しました。一部は報告書原本でも確認しましたが、全部は確認できておりませんといただいております。

こちらに対する返答をその下に【事務局より】として記載しておりますが、まず、今回、〇〇から幾つかの数値について修正いただきましたが、もともこの評価書案に記載していた数値、この表中の括弧内の数字は単位をmg/kgで表した際の数値なのですが、こちらの数値について、総残留放射能や各成分の%TRRの値を用いて事務局で計算した結果を記載しておりました。そのために、ドシエに記載されている数値と事務局で計算した数値に違いが生じ、その結果として、ドシエに記載の値と評価書案に記載の値に違いが生じる状態となっております。そこに対して〇〇が修正くださったものとなっております。

こちらについての対応なのですが、報告書を確認しますと、括弧内のmg/kgで表された数値は記載されておりますので、また、この数値は、報告書とドシエは一致しているのですが、記載がありますので、報告書の値を記載してはどうかと考えまして、そのとおりに修正を行っております。

また、17ページの10行目をお願いいたします。こちらにフサライドの植物における主要代謝経路を示しております。途中で〇〇から修正いただいておりますが、主要代謝経路は5位又は7位の塩素の脱塩素化による代謝物B及びCの生成、ラクトン環の開裂に続く酸化による代謝物Gの生成、その後の脱塩素化による代謝物H及びJの生成が考えられた。また、湛水条件ではメチルチオ基の塩素置換による代謝物Nの生成が考えられた。いずれの代謝物も後に抱合化を受けるものと考えられたとしております。

〇〇からのコメントを17ページの一冊下に記載しておりますが、修正箇所について、NやOのようなメチルチオ基の置換体は土壤中動態試験では検出されないことを考えると、Nは植物体内での代謝で生成されたと考えるのが適当と思われましたといただいております。

また、その上に【事務局より】のボックスがございますが、本試験について、予備試験も提出されておりますが、分析法や抽出法を検討したものであり、本試験以上の情報はなかったため、評価書案に記載しませんでした。こちらについては専門委員からコメントはいただいております。

続いて、18ページ目をお願いいたします。2行目から作物残留試験について記載をしております。水稻を用いた作物残留試験が実施されており、結果については後ろの別紙3に示しております。フサライドの最大残留値は、最終散布28日後に収穫された稲わらの40.9 mg/kg、可食部においては、最終散布20日後に収穫された玄米の0.442 mg/kgでありました。また、堆肥を用いた試験では、フサライドのほか代謝物Bを用いた試験も実施されており、そこでの最大残留値も本文に記載しております。

また、後ろの別紙3のところで〇〇からコメントをいただきましたので、御紹介いたします。86ページ目をお願いいたします。一番下に〇〇からのコメントを記載しております。二重下線部、後ほど説明いたしますが、ドシエでは、この欄は上と同一欄に記載されているようです。同じ試験のデータではないでしょうかといただいております。

コメントをいただいた箇所について御説明いたします。83ページ目をお願いいたします。下のほうに既に修正した箇所があるのですが、今回、水稻の玄米を分析対象とした1972年度に実施された試験が報告されておまして、もともと専門委員の皆様へ評価書案を確認いただく際には、この試験について2つの行にまたがる形で記載をしております。こちらについてコメントをいただいております、ドシエを確認したところ、こちらの試験については同じ行に記載されていたので、こちらの2つの試験については同じ行に記載してもいいのではないかとコメントをいただいております。事務局でこちらの試験について確認したところ、同一ほ場の試験であったため、こちらは同じ行に記載するという修正を行っております。

それでは、本文のほうにお戻りいただきまして、18ページ目をお願いいたします。14行目から家畜代謝試験について記載がございます。

その下、15行目からヤギの試験について記載がございます。泌乳ヤギに対しフサライドをカプセル経口投与した家畜代謝試験となっており、結果は表7から表9に示したとおりとなっております。結果として、10%TRRを超える代謝物としてSが認められております。

また、表9において〇〇から修正をいただいております。20ページ目をお願いいたします。〇〇からのコメントを5行目からの下に記載しておりますが、表中の皮下・腎周囲について、ドシエの記載に合わせましたとコメントをいただいております。内容としまし

ては、その上に記載されている表9について、脂肪の欄に皮下と腎周囲の記載があるのですが、こちらが逆になっていたのもので修正をいただいております。

続いて、20ページ目の7行目をお願いいたします。こちらにニワトリの試験について記載がございます。産卵鶏に対しフサライドをカプセル経口投与した試験が実施されております。結果は表10と表11に示したとおりとなっております、10%TRRを超える代謝物としてSが認められております。

また、表10で〇〇から修正をいただいております。21ページ目をお願いいたします。こちらに示した表10の下のほうに消化管の%TARの値を示しているのですが、こちらは今もとも0.28と記載していたところ、0.3と修正をいただいております。

続いて、22ページ目をお願いいたします。6行目からフサライドの家畜における主要代謝経路を示しております。主要代謝経路は、環の開裂を伴うラクトンの加水分解による代謝物Sの生成であった。ニワトリでは代謝物Sの酸化による代謝物Gの生成も考えられたとしております。

続いて、10行目をお願いいたします。こちらに畜産物残留試験について記載がございます。まず1つ目の試験としてウシの試験がございます。泌乳牛に対しフサライドをカプセル経口投与した畜産物残留試験が実施されており、結果は、後ろの別紙4に示しております。また、この試験はフサライドのほかに代謝物Sも分析対象としていますが、結果として、フサライド及び代謝物Sの最大残留値は、いずれも腎臓で認められ、フサライドにおいては5.58 µg/g、代謝物Sにおいては3.64 µg/gという結果となっております。

続いて、26行目をお願いいたします。こちらにニワトリの試験について記載がございます。産卵鶏に対しフサライドを混餌投与した試験となっております。こちらも結果は後ろの別紙4に示しております。結果として、卵におけるフサライドの最大残留値は0.022 µg/g、臓器・組織中におけるフサライドの最大残留値は0.031 µg/gという結果となっております。

続いて、その下、12行目をお願いいたします。こちらに魚介類における最大推定残留値について記載がございます。水域PEC及びBCFを用いて魚介類の最大推定残留値が算出されており、結果として3.9 mg/kgとなっております。

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した。

では、最初から見ていきたいと思っております。

まず初めに、目次のところが一部抜けていたということで、そちらは修正されています。

〇〇、御指摘ありがとうございました。

試験のほうに行きまして、コメントいただいた部分としては14ページですね。まず最初に事務局より説明がございましたように、本剤は抄録とドシエが提出されていて、抄録のほうには記載があるけれども、ドシエのほうには記載がない試験が幾つかあるというこ

とで、そちらは報告書の提出もないということで、評価書案には記載のしようがないですね。記載されていないということで、先生方も御同意いただいているかと思います。

コメントいただいた部分は14ページからの水中光分解試験で、表4に〇〇から「その他」というのを追記いただきましたけれども、今事務局から説明があって、むしろ脚注Cも削除し忘れたということで、「その他」と脚注Cを削除してはというのが事務局のお考えのようですが、〇〇、こちらはいかがですか。

〇 〇〇

それで結構かと思います。脚注Cがあったので、書くべきかなと思っただけですので。

〇 〇〇

そうですね。ありがとうございます。では、「その他」と脚注Cを削除ということにさせていただきますかと思います。

それから、15ページの下の方から始まっている植物代謝試験、水稻のものですけれども、16、17ページの表6ですね。こちらは数字、ドシエの記載と異なる部分を〇〇に修正いただきました。こちら事務局から説明があったとおり、事務局で計算した値が記載してあったということですが、確認したところ、報告書の数字があるということで、今の赤字で修正されている部分は報告書の数字を事務局で確認して入れてもらったということで、こちらこれでよろしいですね、〇〇。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、17ページの10行目からの主要代謝経路の記載については〇〇からコメントをいただきました。代謝物Nは、最初の事務局案では土壌微生物による代謝物と書いてありましたが、植物体内で代謝、生成されたと考えるのが適当ということで修文されています。〇〇、この修文でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

はい。自分で書いていてちょっと変だなと思ったのは、メチルチオ基による塩素の置換というのが表現としては正しいかと思いましたが、ちょっとだけですけども、修正をお願いします。

〇 〇〇

事務局、よろしいですか。では、そのように修正をお願いいたします。ありがとうございます。

それから、18ページに行きまして、作物残留試験、評価書の本体ではなくて別紙3に〇〇からコメントいただきまして、83ページの表の取りまとめというのですかね。記載をまとめていただいています。これも、〇〇、これでよろしいですね。

〇 〇〇

大丈夫かと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

家畜代謝試験のほうに行きまして、今度は表9ですね。19ページ、20ページにわたっていますけれども、表9の脂肪のところの項目の記載が逆になっているのを○○に直していただきました。

それから、21ページの表10についても、消化管の%TARの数値が間違っているということで修正いただいております。ありがとうございました。

ほかに特にコメント等いただいている部分はございませんが、全体を通して、○○、○ ○、何か追加でコメントがありましたらお願いします。よろしいですかね。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

私もないです。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、こちらまでの部分については確認が取れましたので、先に進みたいと思います。動物体内動態試験のところの説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、23ページ目をお願いいたします。19行目より動物体内動態試験について記載がございます。

その下、20行目からラットの単回投与試験について記載がございます。

さらにその下に【事務局より】のボックスがございますが、こちらは本試験のOECDガイドラインとの相違点とそれに対する申請者の考察を記載しているものです。相違点としては5つあり、胆汁排泄試験の未実施、呼気中排泄量未測定、血中動態試験未実施などがございます。また、申請者の考察は記載のとおりです。

こちらについて、本試験の取扱いについて伺っていたところ、○○からは、1つ目の相違点、動物数に関するものについて、申請者からの回答の部分で御質問いただいております。吸収率は56.6%となっておりますが、ここで20%とする理由はとコメントいただいております、23ページ目にお戻りいただきたいのですが、20行目の下の【事務局より】のボックスの3行目から相違点の1つ目の記載がございます。①の2行下のところで「フサライドの約20%は体内に速やかに吸収され」という記載があり、こちらについて質問いただいたものとなっております。

そちらに対する返答、あくまで事務局で推測したものですが、24ページ目の真ん中辺りに記載をしております。ドシエの表にフサライドを経口投与した際のラットにおける放

射能排泄率について記載があり、幾つかの点で測定を行っているのですが、その中で最も早い時点での測定結果として尿中に22.3%が排泄されているという記載があり、申請者はこの値を記載したものと思われましてということを記載しております。

また、〇〇からのコメント2つ目ですが、相違点の2つ目、吸収、排泄、代謝試験において低用量のみで実施というものですが、こちらについては申請者の考察に同意します。2,000 mg/kg体重/日では、主に糞中に回収されていることから、低用量群と比較して、主たる排泄経路が異なります。糞中への排泄は、吸収されなかったものが排泄されていると思われるので、低用量のデータからの外挿でリスクを過小評価することはないものと思われましていただいております。

また、相違点の3つ目から5つ目、胆汁排泄試験未実施、呼気中排泄量未測定、血中動態試験未実施についてですが、こちらについては申請者の考察に同意しますといただいております。

また、〇〇からは、新たな試験が行われていないとのことで、掲載に同意いたしますといただいております。

また、〇〇からは、1回限りの試験より、このような結果を予測することは無謀である。正しく評価するためには、各試験が全てそろい、確かな科学的データが必要である。また、今まで本委員会にて評価してきた多くの剤に比べても実験データが少なく、しかも、50年前に行われた非GLPの実験データである。したがって、新たな胆汁中排泄試験、呼気中排泄量試験及び血中動態試験を要求するというコメントをいただいております。

また、そちらの下に【事務局より】として記載がございます。あくまで参考の情報ですが、テストガイドラインでは、用量やさらなる検討が必要となる場合や呼気収集に関して以下の記載がありますということで、こちらはテストガイドラインをそのまま貼り付けたものですが、このような記載がありましたので、参考までにとということで記載をしております。

続いて、この試験の中身について御説明いたします。25ページ目をお願いいたします。1行目から吸収率について記載がございます。排泄試験で得られた尿中排泄率から算出した吸収率は少なくとも56.6%と算出されたとしております。

また、その下、6行目から分布試験について記載がございます。Wistarラットに対しフサライドを単回投与した体内分布試験となっており、結果は表12に示したとおりとなっており、投与72時間後の最大値は腎臓の0.0260 µg/gであったとなっております。

続いて、26ページ目をお願いいたします。1行目から代謝について記載がございます。こちらは分布試験において得られた尿及び糞を試料とした代謝物同定・定量試験となっており、結果は表13に示されたとおりとなっております。結果として、尿中では代謝物Sが認められた。そのほかに代謝物G、I及びNが認められた。糞中では未変化のフサライドが主に認められ、ほかに代謝物B、G、H及びIが認められたとしております。

15行目の下に【事務局より】のボックスがございます。こちらについて御説明いたし

ます。

先ほどこの代謝の試験の結果として、尿中では代謝物Sが認められたという説明をいたしました。こちらについては報告書を確認しますと、そちらでは代謝物Sではなく、フサライドが認められたという記載となっております。

一方、申請者が提出してきた概要及び考察には、報告書の表ではフサライドとなっているが、報告書の要約及び試験結果から尿中ではフサライドは開環した状態で存在していると記載されていることから、開環体である代謝物Sと記載したとあり、報告書の記載と申請者の提出してきた概要及び考察に違いがあるという状態となっております。こちらについて、報告書ではTLC分析を行っているのですが、その結果では、代謝物Sが多く認められるという結果となっていることから、評価書案でも代謝物Sが認められたという記載としております。こちらについて扱いを伺っていたものとなっております。

こちらについて〇〇より、代謝物Sであることは、ラットにおける主要代謝経路の記載にも関連するところです。ラクトン部分の開環が尿を回収後の安定性等を理由としたアーティファクトでなければ、未変化体（閉環体）とは物性も異なることから、代謝物との記載でよいかと思えますといただいております。

また、〇〇からは、TLC分析ではSとして検出されていますが、GC分析では未変化体で検出されています。2010年から2022年に実施された畜産物残留試験では、LC-MSを用いて、未変化体とSの両方を検出しています。反復投与試験はGC分析で、未変化体として検出されています。フサライドは、液性によりSに変換することをどこかに記載したほうがよいと思えます。表13がドシエからの数値なら、GC分析での結果なので未変化体でよいのではないのでしょうかといただいております。こちらでフサライドが液性によりSに変換することについてコメントいただきましたので、こちらについては表3に脚注aとして補う形で記載をしております。こちらの記載について御確認いただければ幸いです。

また、〇〇からは、TCHMBAはフサライドが体内に吸収後、開環したものと思われるので、それを代謝物Sとしてもよいと思えますといただいております。

続いて、27ページ目をお願いいたします。2行目から排泄の試験について記載がございます。Wistarラットに対しフサライドを単回経口投与した尿及び糞中排泄試験となっており、結果は表14に示したとおりとなっております。

こちらの表14で、〇〇、〇〇からコメントいただき、それに基づき修正を行っております。修正としましては、表14のタイトルの一番後ろに「(%TAR)」を補うというものと、もともと表の真ん中辺りに記載していた「投与放射エネルギーに対する割合(%)」を削除するといった修正を行っております。こちらの修正でよろしいか、御確認いただければ幸いです。

続いて、15行目をお願いいたします。ラットを用いた反復投与試験の1つ目のものについて記載がございます。SDラットに対しフサライドを90日間混餌投与した試験となっております。こちらは23行目で〇〇から修正をいただいております。

〇〇からのコメントは次のページに記載しておりますが、評価書に記載していた20,000 ppmという記載について、2,000 mg/kg体重/日で統一したほうがよいと思っております。27ページ目を見ますと、21行目ではmg/kg体重/日で表しているのに、その下の23行目ではppmで表されていたということで、こちらの記載を統一したほうがよいというコメントとなっております。こちらのコメントに基づき、ppmの表記をmg/kg体重/日に修正しております。

また、結果は表15と表16に示したとおりとなっております、主要な代謝物としてB、C及びNが検出されたという結果となっております。

続いて、28ページ目の7行目の下の【事務局より】のボックスの部分をお願いいたします。こちらは御説明いたしますと、今御紹介した試験については2つの条件で測定を行っております。一つは試験終了時、もう一つは最終投与30日後で測定を行っており、それぞれの結果について、報告書のほうでは結果が図として記載されているのですが、そのうちの心臓の結果について、報告書を見ると最終投与30日後のほうに2つ結果が載っていて、試験終了時のほうには結果が載っていないということになっていました。こちらについて報告書の本文の内容とも照らし合わせた際に、最終投与30日後のほうに記載のあった2つの心臓のデータのうちの1つがもう片方の条件のものであることが推測されました。その推測を基に評価書案を作成したものとなっております。

こちらについて、各専門委員からは、承知しましたといった旨のコメントをいただいております。

続いて、29ページ目の1行目の下の【事務局より】の部分をお願いいたします。こちらがOECDガイドラインとの相違点及びそれに対する申請者の考察を記載している部分です。相違点としては、非標識体での混餌反復投与と、投与期間が最大90日間であることが挙げられております。

こちらについて本試験の取扱いを伺っていたところ、〇〇からは、同意いたしますといただいております。

また、〇〇からは、申請者の回答部分について、もともと1,012 mg/kg体重/日という記載があったのですが、有効数字に関する修正に関するコメントをいただいております。コメントに基づいて修正を行っております。

また、〇〇からは、最大90日間混餌投与試験データは問題ないと思っておりますが、OECDガイドラインに則していないこと、またデータが古いことから、OECDガイドラインに沿った新たな試験を行うべきと考えますといただいております。

続いて、その下、3行目をお願いいたします。こちらにラットを用いた反復投与、2個目のものについて記載がございます。SDラットに対しフサライドを90日間混餌投与したものとなっております、結果は表17に示されたとおりとなっております。結果として、未変化体のフサライドのほか、代謝物G及びNが検出されたという結果となっております。

続いて、32ページ目の2行目の下の【事務局より】のボックスの部分をお願いいたし

ます。こちらにOECDガイドラインとの相違点及びそれに対する考察を記載しております。相違点としては、先ほど御紹介したラットの反復投与の1つ目と同じものとなっております。また、いただいたコメントも、先ほどのラットの反復投与の1つ目と同じコメントをいただいておりますが、こちらで新たにいただいたコメントとして、〇〇より、掲載に同意いたしますとコメントをいただいております。

また、その下の4行目にラットにおけるフサライドの主要代謝経路について示しております。内容としましては、チオメチル化体、代謝物N及びOの生成と考えられ、そのほかにラクトン環の開環による代謝物Sの生成と、その後の酸化による代謝物G及びHの生成、脱塩素化による代謝物B、C及びIの生成が考えられたとしております。

こちらについて〇〇より、表13、ラットの単回投与の結果からすると、②ラクトン環の開環が主代謝経路で、そのほかの代謝経路はそれに準じるものとなるのではないのでしょうか。代謝物Sをフサライドとみなすのであれば、②の記載は不要になるかと思えます。

また、〇〇からは、波線部、32ページ目の5行目になりますが、こちらについて「加水分解」が入っていたほうがよいと思えますと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。

では、最初から見ていきたいと思えます。

まず初めに、23ページからのラットの単回投与の試験、OECDのガイドラインとの相違について幾つかありますが、本日〇〇はお休みなので、〇〇のコメント、③、④、⑤は同意しますということですが、②も同意しますですね。だから、①の吸収率の部分については〇〇に事務局からこの説明をしてください。もしそういう意味じゃないという答えであれば、またコメントいただくことにしたいと思えます。

〇〇からは、掲載に同意しますと一言コメントいただいております。

〇〇から、この試験だけではちょっと評価に不足というコメントでしょうか。〇〇、説明をお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。この評価書全体を見ると、代謝のこのところだけ50年前で、半世紀前なのですね。当然、非GLPというのは分かるのですが、先ほどから出てくる代謝産物Sなのですが、これは実は分析の方法でどうも出る、出ないがある。初期の70年代にやったのは、TLCに分離して、あるいはその前に液性で抽出してTLCで分離して、それがかき取ってとか、最終的にディテクションはGC/MSのECD、要するに塩素がついていいますので、そこを検出するという方法でやられたみたいなのですね。そのデータを見ると、TLCの液相のpHによって、すでにここでS体が出るという内容もあります。その後の2000年頃のデータを見ると、この分析はHPLCでやられているのですね。先ほどの話では、今やはり一番感度のいいLC-MS/MSでやっているという話もありましたので、それ

からすると明らかにこの内容は古過ぎて、今の科学レベルのデータとして私は非常に評価しづらいというのが率直な意見なのです。

もう一つここに書いてありますように、正確に科学的に評価するためには、ここにあるデータだけで確かに推測はできるのですけれども、あくまでも推測であって、これできちんとしたデータを担保するためには、ここに挙げている、少なくともOECDのガイドラインに沿ったデータをきちんと提示する必要があると思います。

それと、今までの剤、いろいろなものを見てきましたけれども、これほどデータの少ない古いデータを審査したのは初めてです。これをそのまま通してしまうと、やはり各メーカーから、こんなものを通されたら今まで一生懸命やってきちんと出してきたデータはどういう評価をされているのかというふうに疑問を持たれるというのが私の率直な意見なのです。しかも、これは住友化学が提出してきたのですよね。住友レベルだったらできるはずなので、ぜひこの辺のところをもう一度きちんとやっていただきたいというのが私のトータル的な意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、○○、コメントいただけますか。

○ ○○

新たにきちんとしたデータを出していただければいいかと思いません。現時点で出されている吸収率及び排泄率のデータから見て妥当なところかと思ったので掲載に同意というふうにお答えいたしました。新たな試験をしていただければいいかと思いません。

以上です。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

今のをもうちょっと強く言わせていただければ、これは初版ですから、ここできちんとしたデータを要求したらいいと。それをしないでずっといくと、ますますデータの要求はできませんので、初版ということで強く要求させていただきます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、きちんとOECDのガイドラインに沿った試験データを要求したいというのが○○のコメントです。これは事務局、要求できるのですか。

○ ○○

今伺っております、評価を行うために必要なデータであれば要求することは可能かと

思うのですけれども、〇〇からは、やってもらえるならあったほうが良いという御意見だったのですけれども、そこがちょっと気になりまして、念のための確認です。

〇 〇〇

そうですね。ちょっとすみません。初版ですけれども、現在使われている農薬にはなるわけですよね。随分昔から使われているということで再評価ということになったものなのですね。分かりました。

それでは、〇〇に同意いたしまして、ぜひきちんとしたデータを提出していただきたいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。ということですので、ぜひ事務局からきちんとしたデータを要求するという形にしたいと思います。

今あるデータではなかなか何とも言えないのかもしれないですけれども、代謝物Sというのは本当に代謝物なのですか。

〇 〇〇

〇〇です。

これは尿からデータで検出されていますね。これを投与して、胃の中で開裂してカルボン酸体になると、イオン化するから恐らく吸収が落ちると思うのです。あるいはもし吸収するのだったらトランスポーターがかかっているかどうかですね。薬物もそうですけれども、一般にカルボン酸体になると急激に吸収が落ちますから、恐らくそのままの形で吸収されて、血中、要するに体の中でpHが上がってくるような状況で開裂することになると思うのです。だから、単純に先ほど言いましたように酸性だったらそのままなのですけれども、アルカリ性に行ってしまったらその後、胃の中で開裂するようなのですが、今言ったように吸収された後に開裂するのであれば、代謝酵素とかそういうのにかかっても、一応、私としては、代謝産物として捉えたほうが良いのではないかと判断いたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。でも、28ページにある高用量のほうでは出てこないですけれども、これはどうなのですか。

〇 〇〇

事務局からよろしいでしょうか。そちらなのですけれども。

〇 〇〇

測っていないの、もしかして。

〇 〇〇

おっしゃるとおりで、27ページに記載があるのですが、分析対象にSが入っていないので。

○ ○○

分かりました。申し訳ありません。私は見ていなかった。ということです。

この一番最初の試験については、きちんとガイドラインに沿ったものを提出してほしいということで、細かい記載の部分は、取りあえず試験要求はしてもらおうとして、今のこの試験の記載についてですけれども、表13の記載の仕方、脚注aはこんな感じでよろしいですか。

○ ○○

結構でございます。ありがとうございます。

先ほど○○が言われましたように、確かに未変化体で吸収されて体内で開環したということで、尿のTLC解析では、尿をそのまま濃縮しているのでSが認められている。でも、その後の試験の定量などはGCで行っているので、Sは取れてきていなくて未変化体として測定されているので、データとしてSが出てこないという結果につながっているようです。

以上です。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

今の件なのですが、測定法が、先ほど言ったように尿から抽出して濃縮してTLCにかけてGCなのですね。恐らく今の進んでいるLC・MS/MSであれば、代謝物によってpHを検討しないとイケないとかはありますけれども、尿をそのまま打ち込めるので、Sがあればそのままの形で私はディテクションできると思うのです。

今、Sの問題がちょっと挙がっていますけれども、こういう測定の条件によって変わってくるようなものは今までも幾つかありましたが、やはり今の進んだ分析法できちんと定性も含めて定量をやるべきだというのが私の意見です。

○ ○○

ありがとうございます。そういった意味もあって、きちんとガイドラインに従った試験を提出いただきたいという部分かなとは思いますが。

事務局、お願いします。

○ ○○

1点だけ確認させていただければと思うのですが、OECDガイドラインに沿った試験を実施するよという要求ということではよろしいですかね。というのは、○○から特出しで胆汁中排泄試験と呼気中排泄試験と血中動態試験を要求するとおっしゃっているのですが、それらをガイドラインに沿ってやるという意味ではなくて、ガイドラインに沿った試験でという意図ではよろしかったですか。

というのは、先ほど説明者の○○のほうからもガイドラインの内容を御説明させていただきましたが、ガイドラインは場合によってはこういう項目をやるとか、どういう条件だ

ったらこういう検討もしようというような記載ぶりです。そこら辺もガイドラインに沿って考えればいいのか、そこら辺を少し御意見いただいてもよろしいですか。

○ ○○

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

ガイドラインはそういうふうになっているかもしれませんが、先ほど言いましたように、吸収、代謝、分布、排泄の過程を正しく評価するには、単回投与だけではやはり非常に片手落ちのところがあって、ガイドラインは、要するにこれをやったほうがいいよというようなことですが、私から意見を言わせていただければ、少なくともここまでやってきちんと評価できるというふうに捉えていますので、沿ったというより、ガイドラインに合った内容に沿って実験をやりたいと考えています。

ただ、呼気中排泄については、これは恐らくあまり出ないと思うので、場合によってはやらなくてもいいかもしれませんが、ついでに書いてしまいましたけれども、ほかに関しては、胆汁酸排泄、恐らくこれは代謝物が実はグルタチオン抱合を受けているのではないかという感じで、腸管循環もやっていいような感じがするのです。だから、その辺も含めると、胆汁酸排泄試験もきちんとやっていただきたいというふうに私は考えております。

以上です。

○ ○○

そう思います。

事務局、大丈夫ですか。

では、ちょっと先に進みたいと思います。27ページの表です。こちらは記載の仕方の修正ですので、よろしいかと思えます。

それから、(2)の反復投与の試験ですが、これは○○から、投与量の記載がmg/kgだったりppmだったりちょっとぶれがあるので、統一したほうがいいということで統一がされています。

この試験については、心臓の記載が報告書のほうで先ほどあったように間違ったところを書いてあったというのを確認の上、今の評価書には反映しているということで、先生方からは同意いただいています。

この試験についても、○○から先ほどと同じように、90日の投与試験データは問題ないと思いますが、ガイドラインに則していないし、データも古いので、沿った新たな試験を行うべきと考えますというふうにコメントいただいています。

○○から、二重下線部は1,010でしょうかというふうにいただいていますけれども、これは【事務局より】の質問のほうの数字ですね。そうだと思います。

何か追加でこちらの試験にコメント等ございますでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

コメントは出さなかったのですが、表15と表16、これは濃度が $\mu\text{g/g}$ で記載されていますね。このままでいいのかなと思ったのですが、先ほど植物のところではTRRにして、 mg/kg を括弧にしたと事務局がやったという話がありましたよね。それだったら、一般に多くはTRRで表されている数値のほうが多いような気がするのです。だから、ここはこの値をTRRにして、括弧にして $\mu\text{g/g}$ というほうがいいのではないかと思います、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

植物のほうは放射能を使ったもののほうですかね。

○ ○○

そうそう。この試験は非標識体で。

○ ○○

はい。なので $\mu\text{g/g}$ 。

○ ○○

数字が $\mu\text{g/g}$ なのですね。

○ ○○

すみません。分かりました。了解です。これで結構です。

○ ○○

この試験とこの次の試験もそうですね。非標識体を投与して、ここに書いてある代謝物だけを分析対象としているというような試験のようです。

次の試験についても同じようなコメントをいただいています。

最後の32ページの主要代謝経路の記載ですね。こちらでも代謝物Sをフサライドとみなすのか、代謝物として生じているとみなすのかによって若干記載が変わるのかなというふうに聞いていて思ったのですが、○○は本日いないので御意見を聞けないですが、今の時点ではこの記載でよろしいですか。

ありがとうございます。

○○、下線部、加水分解が入っていたほうがよいと書いてありますが、こちらは今は入れてあるのですかね。

○ ○○

開環でもよいかと思います。

○ ○○

よいですか。

○ ○○

同じようなものなのです。

○ ○○

分かりました。では、今はこのような記載というふうにさせていただきたいと思います。
では、代謝のところについては試験を要求するということにさせていただきたいと思います。

では、先に進みたいと思います。急性毒性の部分から説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、33ページ目をお願いいたします。2行目から急性毒性試験等について記載がございました。

その上に【事務局より】のボックスがございましたが、今回、経口投与の試験として純品を用いた試験結果が提出されておりますが、原体を用いた試験成績が提出されていることから、評価書案には記載いたしませんでした。こちらについて、各専門委員から了解しましたといただいております。

続いて、3行目から経口投与の急性毒性試験について記載がございました。結果は表18に示したとおりであり、いずれの結果からも、フサライドの急性毒性は低いといった結果となっております。

続いて、34ページ目の6行目の下の【事務局より】のボックスの部分をお願いいたします。こちらにテストガイドラインとの相違点及び申請者の考察を示しております。こちらはガイドライン408と記載していたのですが、こちらは誤りです。失礼いたしました。

相違点としましては、供試動物の週齢について相違点として挙げられております。

本試験の取扱いについて伺っていたところ、いずれの専門委員からも、特段問題ないといった旨のコメントをいただいております。

続いて、35ページ目をお願いいたします。1行目から一般薬理試験について記載がございました。フサライドのラット、マウス、モルモット及びウサギを用いた一般薬理試験が実施されております。結果は表19に示したとおりであり、例えば呼吸数や血圧などで多少変化がみられたといった結果となっております。

続いて、36ページ目の6行目をお願いいたします。こちらに亜急性毒性試験について記載がございました。

その下、7行目からラットの90日試験の1つ目のものについて記載がございました。こちらはSDラットに対しフサライドを混餌投与した試験となっており、無毒性量は雄で6,000 ppm、雌で本試験の最高用量12,000 ppmという結果となっております。

また、37ページ目の5行目の下の【事務局より】のボックスの部分をお願いいたします。こちらがガイドラインとの相違点及び申請者の考察を示した箇所となっております。相違点としては、血清中総T₄、T₃、TSHの未測定、及び精巣の詳細な病理組織学的検査未実施が挙げられております。

本試験の取扱いについて伺っていたところ、いずれの専門委員からも、受入れ可能といった旨のコメントをいただいております。

続いて、その下の【事務局より】のボックスをお願いいたします。こちらは事務局から3点ほどお伺いしていた部分となります。1点目が統計学的に有意な摂餌量・飼料効率の増減等がみられましたが、毒性所見としなかったこと。2点目が、統計学的に有意なALTの低下が認められましたが、毒性所見としなかったこと。3点目が、予備試験である28日間の亜急性毒性試験について、記載すべきかどうか伺ったものとなっております。また、この予備試験については評価書案に記載しなかったことについて伺ったものとなっております。

こちらについて38ページ目に専門委員からのコメントを記載しておりますが、いずれの専門委員からも、事務局案に同意する旨のコメントをいただいております。

続いて、38ページ目の2行目をお願いいたします。こちらがラットの90日間の試験の2本目のものとなっております。結果として、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったとしております。

その下、8行目の下に【事務局より】のボックスがございますが、こちらが2点ほどお伺いしていた部分となります。1点目が本試験を参考資料としたことについて、2点目が50,000 ppmの雄で肝臓の絶対及び比重量の低値がみられましたが、毒性所見としなかったことについて伺っていたところ、いずれの専門委員からも、参考資料でいい、事務局案に同意といった旨のコメントをいただいております。

続いて、39ページ目をお願いいたします。2行目からラットの90日試験の3つ目のものを記載しております。こちらについて、結果として、雄の50,000 ppm以上投与群、雌の100,000 ppm投与群で体重増加抑制が認められたという結果となっております。

11行目の下の【事務局より】のボックスがございますが、本試験を参考資料とすることについてお伺いしていたものです。こちらについて、いずれの専門委員からも、参考資料とすることによりといった旨のコメントをいただいております。

続いて、その下、13行目をお願いいたします。こちらがマウスの90日試験の1本目のものとなります。こちら結果としては、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったとしております。

その下から次のページにかけて【事務局より】のボックスがございますが、2点ほどお伺いしていたものとなります。1点目が本試験を参考資料とすることについて、2点目が50,000 ppmの雄の肝臓の絶対及び比重量の低値について毒性所見としなかったことについて。

こちらについて伺っていたところ、いずれの専門委員からも、参考資料とすることに同意、また、2点目は事務局案に同意という旨のコメントをいただいております。

続いて、40ページ目の2行目をお願いいたします。こちらにマウスの90日試験の2報目を記載しております。

まず、3行目に記載のあるDDYマウスのDDYについて、〇〇からコメントをいただいております。

また、5行目から6行目に、〇〇コメントに基づき事務局修文と記載しておりますが、これは誤りです。コメントを受けての修正は行っておりません。失礼いたしました。

〇〇からのコメントは、41ページ目に示しております。このDDYについて、DDは小文字のddYではないでしょうか。ちなみに大文字のDDYは近交系ですといただいております。

こちらについて、その下に【事務局より】として記載しておりますが、改めて報告書を確認したところ、DDYについては大文字で記載をされておりました。このDDYの表記について御確認いただければ幸いです。

また、41ページ目の1行目の下からの【事務局より】のボックスの部分をお願いいたします。こちらは事務局から3点ほどお伺いをしていた部分となります。1点目が本試験を参考資料とすることについて、2点目が50,000 ppm投与群の雄において観察された肝臓の微小肉芽腫についての取扱いについて、3点目が10,000及び50,000 ppm投与群の雌について、血液学的検査において組織球性細胞が認められましたが、その取扱いについて伺っていたものとなっております。

こちらについて、いずれの専門委員からも、参考資料とすることには同意、また、微小肉芽腫と組織球性細胞については記載不要といった旨のコメントをいただいております。

続いて、41ページ目の3行目をお願いいたします。こちらにイヌの90日試験について記載がございます。

まず4行目ですが、もともと評価書案を御確認いただいた際には混餌投与と記載をしていたのですが、こちらは改めて報告書を確認したところ、カプセル経口投与でしたので、修文を行っております。

また、本試験の結果としては、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。

続いて、42ページ目の8行目の下の【事務局より】ボックスの部分をお願いいたします。OECDガイドラインとの相違点及びそれに対する申請者の考察を示している部分となっております。相違点としては、病理組織学的検査において、こちらに示しているような臓器について観察が行われていないというものとなっております。申請者からの考察としては、いずれも関連する変化が本試験の検査若しくはその他の試験で認められなかったことから、これら相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはないという考察が来ております。

こちらについて本試験の取扱いを伺っていたところ、〇〇、〇〇、〇〇からは、本試験について参考資料としてはどうかといった旨のコメントをいただいております。このコメントをいただきましたので、本試験について参考資料とするか否かについて御確認いただければ幸いです。

また、〇〇のコメントの下に【事務局より】として記載をしておりますが、こちらの試験の剖検の結果について、参考までに記載をしております。剖検の結果としては、全例に

異常はみられないという結果となっております。

また、〇〇より、当時のガイドラインでも逸脱ではないでしょうかというコメントをいただいております。このコメントを受け、事務局にて確認したところ、当時のガイドラインでは以下のとおり、こちらにガイドラインを貼り付けておりますが、全ての器官及び組織の病理組織学的検査を行うことが記載されておりました。そのため、当時のガイドラインでも今回の相違点は逸脱であったのではないかと考えられます。

続いて、43ページ目をお願いいたします。こちらは事務局から4点ほどお伺いをしていただいた部分となります。1点目がALTの低値について毒性所見としなかったこと。2点目が嘔吐について毒性所見としなかったこと。3点目、内容が2つございますが、1点目が赤血球数、ヘモグロビン濃度及びヘマトクリット値低値について、背景データの範囲内であることから毒性所見としなかったこと。2点目が網状赤血球数の低値について、背景データの範囲内であることから毒性所見としなかったこと。また、4点目が本試験の用量設定のために実施された28日間亜急性毒性試験について評価書案に記載すべきかどうか伺っていたものとなっております。

こちらについて、1点目と2点目については、いずれの専門委員からも事務局に同意の旨のコメントをいただいております。また、4点目については、参考資料として記載してはどうかといった旨のコメントをいただいております。このコメントを受け、この後ろに28日間の試験について新たに記載を行っております。

また、③の前半部分、赤血球数等に関する内容について、専門委員のコメントが分かれているところでございます。〇〇、〇〇、〇〇からは、こちらについて、投与による影響だと思ふといった旨のコメントをいただいております。〇〇からは、事務局判断でよいと思えますので、毒性所見としなくてよいと思えますといった旨のコメントをいただいております。こちらの扱いについて御確認いただければ幸いです。

また、後半部分、網状赤血球数の低値については、いずれの専門委員からも事務局案に同意という旨のコメントをいただいております。

続いて、44ページ目をお願いいたします。2行目から28日間のイヌの試験について記載しております。こちらは先ほどの90日試験のところでは参考資料として記載してはどうかといったコメントをいただきましたので、新たに追記したものとなっております。内容を御説明いたします。ビーグル犬に対しフサライドをカプセル経口投与した28日間の試験となっており、結果としては、15行目から始まる表に記載されているような内容となっております。

また、ちょっと今説明が漏れましたが、こちらについてはまだ表番号等を入れていない状態となっておりますが、調査会終了後に正しい番号を追記する予定です。

また、16行目の下から本試験について2点ほどお伺いしております。1点目として2,000 mg/kg体重/日投与群にて被験物質様物の混入便がみられましたが、本所見の取扱いについて伺うもの。2点目が2,000 mg/kg体重/日投与群の雌1例等で嘔吐や下痢等が

みられましたが、毒性所見としなかったことについての扱いについて伺ったものとなっております。こちらの試験については本日初めて御確認いただくものとなりますが、御確認いただければ幸いです。

慢性毒性試験及びび発がん性試験の前までは以上となります。

○ ○○

説明ありがとうございました。

それでは、最初のほうから見ていきたいと思います。

まず最初に、33ページからの急性毒性の部分です。急性毒性自体は本剤は非常に弱いものようです。

34ページに事務局から現在のガイドラインとの相違点と書いてありますが、いずれも先生方、特に問題はないということでございました。よろしいでしょうか。追加で何かコメント等ございますか。

ありがとうございます。

一般薬理試験、35ページからですね。こちらについては特にコメント等はいただいております。表19はフォントが小さく見えるのですけれども、わざとですか。

いいです。確認してみてください。

それから、36ページの90日間亜急性毒性試験（ラット）です。こちらは比較的新しい試験です。最新のガイドラインだとT₃、T₄などを測ることになっていますが、そちらがされていないというのと、精巢の検査をされていないというのがございますが、その辺については申請者の回答で受入れ可能と思われまして皆さん御同意いただいていると思います。よろしいですかね。

【事務局より】で血液生化学的変化など幾つか統計学的に有意な変化は認められていますが、いずれも用量相関性がない変化で、毒性所見としませんでしたということ。それから、ほかの試験でもALTの低下というのが結構認められていますが、こちらでは毒性所見としませんでしたと。それから、28日間の試験が予備試験として実施されていますが、そちらは記載していませんということで、先生方、いずれも事務局案に御同意いただいております。よろしいですかね。

38ページから（2）、39ページに（3）とラットの90日試験が古いものですが2本ありますが、いずれも検査項目とかが非常に限られたものですので、参考資料という扱いでよろしいのではないかとということで、先生方はいずれも御同意いただいております。よろしいですか。削除してしまうという手もなくはないと思うのですが、よろしいかと思えます。

それから、39ページの下側です。（4）90日のマウスの亜急性毒性試験というのがございますが、こちら検査項目としては非常に限られたもので、あと、40ページに同じくマウスの90日の試験、2つとも1960年代の古いものですが、いずれも参考資料という扱いでよろしいのではないかとというふうに先生方からは御同意いただいております。

マウスの系統について、40ページの(5)の試験でDDYというのが全部大文字で書いてありますが、〇〇から、ddは小文字ではないかというコメントをいただいておりますが、事務局で確認すると、報告書では全部大文字で書いてあるということで、何となく〇〇のコメントが正しいんじゃないかなという気がしなくもないのですけれども、これはどうしましょうね、〇〇。

〇 〇〇

報告書のほうが間違いではないかとは思いますが、古い試験で確認しようもないので、そのまま大文字で、DDYで結構です。

〇 〇〇

では、報告書にそう書いてあるということであれば、そのままという扱いにさせていただきますと思います。ちょっと確認のしようがないですね。

41ページに【事務局より】で幾つか御検討くださいということで、先生方からは、①については事務局案に同意、②、③については参考資料でもありますし、記載は不要ではないかというふうにコメントいただいております。

41ページの下(6)で今度はイヌの90日の試験がございます。こちらでもOECDのガイドラインとの相違ということで、42ページにボックスがありますが、病理組織学的検査がボックス内に書いてある臓器については実施されていないということで、先生方からは、この試験も参考資料としてはどうかというようなコメントをいただいております。

私からは、当時のガイドラインでも逸脱なのではないでしょうかというふうにコメントして、事務局で当時のガイドラインの記載を42ページの下の方に転記していただいておりますが、当時のガイドラインでも、少なくとも最高用量についてはフルのヒストパソロジー検査をするということになっているので、それから逸脱と。この逸脱は、当時はガイドラインにちゃんと適合していたけれども、最新のガイドラインで追加された項目とかが逸脱した場合の考察を求めているので、当時のガイドラインでも逸脱しているというのは、それはちょっとどうかなというのが僕の正直な感想です。

ということで、先生方、この試験はやはり参考資料とするべき感じですか。

先生方、いずれも御同意ですね。

では、この試験も参考資料という扱いにさせていただきますと思います。

43ページに【事務局より】でこの試験の内容について、ALTの低下は先ほどラットでも認められていましたが、あと、その他の試験のほうでALTに対する影響の検討みたいな試験が幾つかされていますが、こちらは毒性所見としませんでしたということで、先生方に御同意いただいております。

それから、②一部の動物で嘔吐がみられましたが、頻度の関係だとか用量相関性がないことから毒性所見としませんでしたというのは、先生方も同意いただいております。

それから、③として1,000 mg/kg体重/日の雄で赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの低値が認められましたが、背景データの範囲であることから毒性所見としませんでし

たということでしたが、この次のページに記載いただいた28日の亜急性毒性試験のほうでは2,000 mg/kg体重/日という投与量が設定されていて、雌ではあるのですが、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリット低値が認められていますので、影響の可能性もあるのではないかというふうに私はコメントさせていただきました。それから、網状赤血球の低値については、特に影響としなくていいのではないかというふうに先生方いずれも御同意いただいていると思います。

28日の試験、予備試験ですね。44ページに事務局で記載いただきましたが、90日の試験自体が先ほど言ったように参考資料とせざるを得ないような状態ですので、こちらも記載しておいてはどうかということで、いずれも参考資料扱いではありますが、記載してよいと思いますと〇〇からコメントいただいております。ほかの先生もそうですね。記載してよいと思いますというコメントかと思います。

赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットについてはいかがでしょうか。〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

予備試験のほうの2,000では出ているような状況がみられるのですけれども、その後の1年の1,000、同じ用量で全く血液のほうが出ていないので、イヌはばらつくから記載の必要はないのかなと。予備試験のほうで示しておけばよいのかなと思って、記載の必要なしと判断したのですけれども、皆様の大方の方は、関連するかもしれないという可能性があるということを指摘で記載しておいたほうがよいだろうということなので、記載してよいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょう。

〇 〇〇

〇〇です。

私も先ほどの〇〇の御説明と同じ意見です。やはり2,000のほうを参考資料として載せるのであれば、むしろ1,000でみられた変化も取っておいたほうがいいのかと思った次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も同じでしたっけ。投与による影響は可能性が否定できないとしていますので、〇〇も御同意ですね。ありがとうございます。

では、こちらは記載をするということをお願いいたします。

44ページに28日の亜急性毒性という、これはもともと予備試験ですが、記載いただい

ております。内容まで細かく確認できていないのですが、【事務局より】で2,000 mg/kg 体重/日で被験物質様物の混入便がみられましたがということについて、毒性学的意義はないのではないかと思います。それから、②として嘔吐も一部の動物で認められていますが、こちらも頻度などからして、イヌであるということもありますけれども、毒性としなくてよいのではないかというのは、いずれも事務局案でよいかと思います。先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

あと、ちょっと事務局にコメントとして、この28日試験の本文のほうには、これもALTの減少が認められていますけれども、毒性学的に意義のない変化と考えられたという、ここの部分はいいのですが、表の中にもALTの減少が入っていて、表は毒性所見として取ったものを入れるのですよね。

○ ○○

失礼しました。これは2,000では肝臓に影響がありましたので、この本文中、200だけ影響ではないと書いたつもりなのですけれども。

○ ○○

2,000のALTの減少は毒性影響という扱いにしたのですか。

○ ○○

ただ、そもそも肝逸脱酵素ですので、減少自体も一切毒性としなくていいという御判断をいただけるようでしたら、当然削除なのですけれども、ほかの試験との並びで、ほかの試験は病理組織学的検査の結果などが無いので影響としないという理由を全部書いていることもありまして、合わせたという次第なのです。

○ ○○

なるほど。先生方、いかがしますか。ALTの減少は毒性なのですかね。

○○、お願いします。

○ ○○

この病理組織変化、限局性肝細胞壊死が起こったら、多分、ALTとかASTは逆に上がってくるようなイメージがあるので、ちょっとギャップがあるので、ここはもうALT減少は全て削除してしまったほうがいいのではないかと思います。毒性反応とみなさないということがいいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

私もそう思うのですけれども、ほかの先生はどうですか。

いずれも御同意いただいたので、ALTの低値がいろいろな試験で認められているのは、今、一々書いていますけれども、これも全部削除しますか。

でも、そうすると、その他の試験のほうでやっているALTの低値のメカニズム試験というのですかね。影響試験が幾つかやられているのですけれども、これの意味みたいなものが見えなくなってしまうのかなと。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

今、〇〇が言われたことがちょっと響きまして、全部外したほうがいいんじゃないかと私は言ったのですけれども、せつかく最後のほうでその他の試験で機序解明を一生懸命やっているの、何でやったのかというのが見えるように、やはり残しておいてもいいのかなと今思いました。いかがでしょうか。

〇 〇〇

ということで、前のほうのいずれの試験も、病理変化がないからとか、その他の血液学的検査で影響がないからとか、そういう理由はもうなしにして、ALTの減少は認められたが、毒性学的な意義のない変化と考えられたで、記載はそれだけにしてしまって、ALTの減少に関しては12の(1)を参照と書いてあるわけだから、何で毒性学的意義がない変化と考えられたかは、後ろのほうのその他の試験で確認という扱いにしてはどうですかね。ALT減少自体、ほかの変化があるものもないものも含めて、とにかく毒性とはしないという形がよろしいかと思えます。

ということで、よろしいですか。

ありがとうございます。では、そのような扱いとさせていただきたいと思えます。

あと、44ページの28日の試験は参考資料ですので、一番最後に無毒性量という記載がありますけれども、無毒性量の記載は削除ということでお願いします。

では、45ページからですね。今度は慢性毒性及び発がん性試験の説明をお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、45ページ目の2行目をお願いいたします。こちらに慢性毒性試験及び発がん性試験について記載がございます。

3行目からイヌの1年間試験について記載がございます。ビーグル犬に対してフサライドをカプセル経口投与した1年間の試験となっており、毒性所見は表23に示されたとおりとなっております。結果として、無毒性量は雌雄とも100 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。

22行目下の【事務局より】のボックスの部分をお願いいたします。こちらにガイドラインとの相違点及び申請者の考察を示しております。相違点としましては、先ほどのイヌの90日試験と同じで、病理組織学的検査において、こちらに示しているような臓器について観察を行っていないものとなっております。申請者の考察もイヌの90日間試験と同じものとなっております。

本試験の取扱いを伺っていたところ、専門委員からのコメント、46ページ目に記載しておりますが、こちらの試験についても参考資料とするのはいかがでしょうかといった旨のコメントをいただいております。先ほどイヌの90日間試験については参考資料とするというふうに御結論いただきましたが、こちらについて参考資料とするべきか否か、御確認いただけ

れば幸いです。

また、〇〇コメントの下に【事務局より】ということを書いてありますけれども、こちらでも参考までに剖検の結果を示しております。結果として、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄1例で腎臓の境界部に軽度の黄白色線状巣が確認されました。本所見は病理組織学的検査にて近位尿細管直部の空胞化として観察されており、評価書案でも毒性所見としているものです。そのほかに異常は確認されなかったという結果となっております。

また、〇〇より、こちらでも90日間試験と同じコメントですが、当時のガイドラインでも逸脱ではないでしょうかといただいております。このコメントを受け、事務局にて当時のガイドラインを確認いたしました。そのまま下にガイドラインを貼り付けていますが、こちらについても全ての器官及び組織の病理組織学的検査を行うことと記載されており、当時のガイドラインでも逸脱であったということが考えられます。

続いて、47ページ目をお願いいたします。47ページ目から49ページ目にかけて事務局から3点ほどお伺いをしていた部分になります。1点目が尿検査において尿量等で変化がみられましたが、こちらについて毒性影響としなかったこと。2点目が血液学的検査において赤血球の有意な低下や白血球の有意な増加がみられましたが、毒性影響としなかったこと。3点目が血液生化学的検査において幾つかの項目において統計学的有意差が認められましたが、こちらについて毒性影響としなかったことについてお伺いしておりました。

こちらについて、いずれの専門委員からも事務局案に同意する旨のコメントをいただいております。

続いて、49ページ目の2行目をお願いいたします。こちらにラットの3年間の慢性毒性/発がん性併合試験について記載をしております。こちらはFischerラットのスペルが誤っておりましたので、後ほど修正いたします。失礼いたしました。Fischerラットについてフサライドを混餌投与した3年間の試験が実施されています。こちらは本文のところで〇〇からコメントいただいております。

コメント自体は次のページ、50ページ目の11行目下に記載しております。脳白質空胞化について、この所見は50,000 ppmだけではないでしょうかとコメントをいただいております。こちらは前のページ、49ページ目の14行目から15行目にかけての部分となりますが、もともと評価書案を御確認いただいた際には、脳白質空胞化が2,000 ppm以上からみられるといった記載となっておりますので、こちらについて修正を行いました。また、結果自体は表25に示しており、無毒性量は雌雄とも2,000 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったとしております。

続いて、50ページ目の12行目の下の【事務局より】ボックスの部分をお願いいたします。こちらはガイドラインとの相違点及び申請者の考察を示しております。相違点としては2つ挙げられており、1つ目は自律神経系機能に関する詳細観察を一部実施していないこと。2点目は摂餌量の測定が全動物対象でないことが挙げられています。

こちらについて、本試験の取扱いを伺っていたところ、いずれの専門委員からも、受入

れ可能といった旨のコメントをいただいております。

続いて、50ページ目の一番下の【事務局より】ボックスの部分をお願いいたします。こちらが事務局から2点ほどお伺いしていたものとなります。1点目は摂餌量増加についての取扱いについて伺ったもの。2点目は2,000 ppm以上投与群の雄で心筋線維化等がみられましたが、こちらについての扱いを伺っていたものとなっております。

2点目については、いずれの専門委員からも加齢性変化ということに同意しますといった旨のコメントをいただいております。一方、1点目については意見が分かれているところであり、〇〇、〇〇からは、摂餌量増加は毒性所見としなくてよいと思いますといった旨のコメントをいただいております。〇〇、〇〇からは、毒性としてはどうかといった旨のコメントをいただいております。こちらについて御確認いただければ幸いです。

続いて、51ページ目の真ん中から少し下の【事務局より】ボックスの部分をお願いいたします。こちらは予備試験である2年間の慢性毒性/発がん性併合試験について評価書案に記載するか否かについてお伺いをしていただいたものとなります。

こちらについて、いずれの専門委員からも参考資料として記載してはどうかといった旨のコメントをいただいております。これを受けまして、後ろのところに本試験について追記を行っております。

続いて、52ページ目をお願いいたします。上から少し下の部分に【事務局より】のボックスがございます。こちらは1か月間の予備試験について評価書案に記載するか否かについてお伺いをしていただいたものになります。

こちらについて、いずれの専門委員からも記載しなくてよいといった旨のコメントをいただいております。

続いて、52ページ目の2行目、一番下をお願いいたします。こちらが先ほどの3年間の試験の部分で、参考資料として記載してはどうかといったコメントをいただきましたので、新たに追記した試験となっております。内容を説明いたしますと、53ページ目の2行目から本文がございますが、Wistarラットに対してフサライドを混餌投与した2年間の試験、慢性毒性/発がん性の併合試験となっております。結果は、16行目から始まる表に示しており、50,000 ppm投与群で体重増加抑制や体重減少がみられたという結果となっております。

続いて、同じページの18行目をお願いいたします。こちらは2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のマウス2世代に対して投与したものとなっております。ICRマウスに対してフサライドを混餌投与した2年間の試験となっており、結果は表28に示したとおりとなっております。また、本試験は親動物と児動物に対して試験を行っていますが、児動物の50,000 ppm投与群の雄で精巣石灰沈着増加が確認されています。

これを受け、無毒性量は親動物の雌雄で50,000 ppm、児動物の雄で100 ppm、雌で50,000 ppmであると考えられた。また、発がん性は認められなかった。繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。また、本試験の児動物の雄の100 ppm、13

mg/kg体重/日をADIの設定根拠とする案としております。

続いて、54ページ目の23行目の下の【事務局より】のボックスをお願いいたします。こちらはガイドラインとの相違点及び申請者の考察を示しているものとなります。相違点としては6点ほど挙げられ、例えば摂餌量の測定が全動物対象でないことや、被験物質投与群が2群のみであることなどが挙げられております。

本試験について、発がん性の評価が可能かお伺いしていたところ、いずれの専門委員からも、発がん性の評価は可能であるといった旨のコメントをいただいております。

続いて、55ページの真ん中から少し下の【事務局より】ボックスの部分をお願いいたします。こちらは無毒性量に関するものですが、先ほど無毒性量について説明いたしましたが、こちらについて報告書とドシエ、申請者の提出してきた概要及び考察では無毒性量の扱いに違いがありました。

こちらの無毒性量の扱いについてお伺いしていたところ、いずれの専門委員からも、現在評価書案に記載されている無毒性量で問題ないといった旨のコメントをいただいております。

続いて、56ページ目をお願いいたします。こちらは2行目から20か月間慢性毒性/発がん性併合試験（マウス）について記載しております。こちらはもともと2年間の試験が予定されておりましたが、途中で死亡した動物が多かったため、20か月で全群と殺したものとなっております。結果は表29に示したとおりとなっております、結果的に発がん性は認められなかったという結果となっております。

また、19行目の下に【事務局より】のボックスがございますが、こちらは本試験について参考資料とすることについての扱いを伺ったものとなっております。

こちらはいずれの専門委員からも参考資料として記載することには同意する旨のコメントをいただいておりますが、そのほかのコメントとして、〇〇からは、混餌投与であることから摂餌量増加は毒性所見としないほうがよいというコメントをいただいております。

また、〇〇からは、本試験を評価書に記載しなくてもよいかと思いますが、事務局案に同意しますといったコメントをいただいております。これらのコメントについて御確認いただければ幸いです。

生殖発生毒性試験の前までは以上となります。

○ ○○

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、45ページからの1年間のイヌの試験ですが、こちら先ほどの90日のイヌの試験と同様で、45ページの【事務局より】に書いてあるような臓器では病理検査が実施されていないということで、先生方から先ほどと同様のコメントをいただいております。参考資料とするのがよいのではないですかということで、僕も先ほどと同様に、当時のガイドラインでも逸脱ではないですかとコメントさせていただきましたが、当時のガイドラ

インであっても逸脱であるということで、こちらも参考資料という扱いでよろしいですか、先生方。

いずれも御同意いただいたかと思えます。

〇〇もよろしいですかね。ありがとうございます。

では、こちらも残念ながら参考資料ということにさせていただきたいと思えます。

それから、47ページ、48ページに尿検査だとか血液学的検査、それから血液生化学的検査で有意差が散見されるような所見が認められていますが、いずれも程度だとか用量相関性がないとか、そういったことから毒性所見としませませんでしたということで、先生方はいずれも事務局の扱いに同意しますということになっております。

この試験については、それ以外では特にコメントいただいていないですけれども、よろしいですかね。

では、次の試験に進みたいと思えます。49ページからのラットの3年間慢性毒性/発がん性併合試験ということで、50ページに最新のOECDガイドラインとの相違点というのが書いてありますが、先生方はいずれもこちらについては考察は受入れ可能、事務局案に同意するというので、こちらは普通の評価資料として採用ということになるかと思えます。一部、脳白質空胞化の記載がもともとの事務局案だと2,000 ppm以上のところに書いてありましたが、こちらは50,000 ppm、最高用量群のみの変化ですので、修正いただいております。

それから、50ページの一番下からの【事務局より】で、摂餌量増加というのが雌だけで認められていますが、取扱いについて御検討くださいということで、〇〇は記載しておいてもよいということですかね。〇〇は毒性としなくてよい。〇〇は毒性としなくていいと。僕は単純に事務局案に同意しますと書いてしまいましたけれども、どうでしょうかね。毒性というわけではないと僕は思っていて、50,000 ppmとか検体の添加量が多いので、栄養が足りなくてたくさん食べているのではないかなというふうにみたのですけれども、そういう意味では生理反応かという〇〇のコメントのとおりだと思うのです。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

私も、50,000 ppmということと、あと神経系の毒性も特にないということで、これはきつとかき出しているんだなというふうに最初思ったのですけれども、よくよく見たら摂水量の増加があるのですね。水を飲んでいると餌も食べている可能性もありますので、実際に摂餌量が増えている可能性もあると考えられるので、〇〇がおっしゃられたように生理反応。それを毒性と取るかどうかはまたちょっと難しいところがあると思うのですけれども、投与による影響である可能性はあるのかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。〇〇は書いておいてよいという意見でしたけれども。

〇 〇〇

亜急性のほうでも混餌投与の試験があるのですけれども、そちらのほうでは顕著な摂餌量の増加とか、餌こぼしみたいな所見がないので、よく分からないですけれども、書いておいていいのではないかなと思っています。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇が言われたように摂水量の増加があるので、摂餌量の増加、本当に増えている可能性は否定できないので、書いておいたほうがよいかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、こちらは毒性かと言われるとちょっとなんですけれども、書いておくということで、摂餌量が増加しているにもかかわらず体重が低下しているということが書いてあったほうが分かるのではないかと思いますので、そのとおりをお願いします。

それから、51ページの下が予備試験として2年間の慢性毒性/発がん性併合試験というのは実施されていて、それについては記載をするかどうかということで、こちらにも認められている所見としては体重抑制ぐらいですけれども、〇〇と〇〇からは参考資料として記載してよいのではないですかということで、僕も、もともとの3年間の試験も非常に公比が大きい用量段階を取られているので、その予備試験もせっかくなので参考資料として記載してはどうかというのが私の意見です。

〇〇は記載は要らないというようなコメントでしたが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

書いておいてもよいかと思います。

〇 〇〇

では、参考資料として掲載する形にさせていただきたいと思います。

53ページの上のほうに既に事務局で追記されていますが、こちらも参考資料という扱いなので、無毒性量の記載は削除ということでお願いします。

それから、53ページの下側です。(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験、今度はマウスの2世代投与の試験というのがされていますが、こちらも先ほどのラットよりさらに公比も大きいというすごい試験デザインで実施されている試験ですが、最新のガイドラインとの相違点が54ページの下側に一応書いてあります。

先生方から、発がん性の評価をする上では、評価はできているだろうというようなコメントかと思いますが、そうですね。

55ページの下側【事務局より】ということで、ALTの減少です。先ほどから何回も出

てきていますが、ALTの減少と腎重量の増加というのが50,000 ppm、最高用量群の親と児動物とで認められています。報告書とドシエでは無毒性量の判断に違いがあって、報告書では毒性所見としているものの、ドシエではしていないということですね。先生方、いずれも事務局案に同意ということですのでよろしくお願いいたします。よろしいでしょうか。

また、児動物の50,000 ppm雄では精巢の石灰沈着増加が認められていて、それを根拠として、児動物の雄の無毒性量は100 ppmという結論になっています。

56ページに今度は20か月間の慢性毒性/発がん性併合試験が実施されていますが、この試験は途中死亡が多かったということで、20か月で全群と殺して試験を終了したみたいな試験になっています。こちらについては記載をどうするかというので事務局から質問があって、先生方は、記載すること自体は御同意いただいているかと思えます。

こちら50,000 ppm、一番投与量の大きいところでは摂餌量の増加というのが認められています。これについて〇〇は、毒性所見ではないでしょうといったコメントをいただいています。先ほどと多分同じ話かなと思うのです。だから、毒性というのなんですけれども、これも一応記載しておくということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。同意いただきました。では、そのようにさせていただきます。

これも参考資料ですので、無毒性量の記載は削除という形でお願いしたいと思います。

ということで、慢性毒性/発がん性の部分、全体を通して先生方、何か追加でコメント等ございますでしょうか。よろしいでしょうかね。

では、先に進みたいと思います。説明をお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、57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について記載がございました。

3行目から2世代繁殖/発生毒性併合試験（ラット）について記載がございました。Wistarラットに対してフサライドを混餌投与した繁殖毒性と発生毒性を併合した試験が実施されております。結果として、無毒性量は、親動物及び児動物の雌雄とも、本試験の最高用量である10,000 ppmであると考えられた。繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められなかったという結果となっております。

23行目の下の【事務局より】のボックスの部分をお願いいたします。こちらにOECDのガイドラインとの相違点及び申請者の考察を示しております。こちらは繁殖毒性と発生毒性の併合試験なので、まずは繁殖毒性部分に関しての内容を記載しております。相違点としては、こちらに記載しているような7点ほど挙げられております。

本試験の取扱いについて伺っていたところ、専門委員からのコメントは58ページに記載しておりますが、〇〇より、②雄動物の投与期間の未達ですが、ラットの精子形成サイクルは約62日間であるとされていることから、交配前投与期間は精子サイクル全体を含む期間と規定されています。病理組織学的検査は、投与期間が9週間以上の他の反復試験で確認されていればよいと思いますといただいております。また、相違点の4つ目と5つ

目、AGDの未測定と性分化観察未実施ですが、性分化は身体発育だけでなく性ホルモンとも関連する指標なので、検査は必要と思います。また、6点目、哺育21日の母動物の臓器重量測定及び生殖器の病理組織学的検査未実施ですが、こちらについてF₁の雌親動物の原始卵胞の定量的評価が必要だといただいております。また、そのほかのコメントとして、検体の試験期間中の安定性及び調製飼料濃度の化学分析が必要だといただいております。

また、〇〇より、相違点の2個目について、投与期間が3週間短いことがわずかであると考えていかは検討が必要だと思いますといただいております。また、3点目から7点目について、OECDのテストガイドラインでは、雄の投与期間が短いとき生殖影響を評価する際には、受胎能、精巣及び精巣上体の病理組織学的検査、さらに同腹児数、AGD、乳頭保持、血清T₄濃度等も考慮するとあります。未実施の項目が多く、試料中の検体の実測濃度のデータが不明であれば、検討が必要だと思いますといただいております。また、④AGDの日本語の部分ですが、こちらについてこれまでに使用してきた用語を踏襲してくださいといただいております、それに従いまして修正を行っております。また、そのほかのコメントとして、摂餌量、摂餌効率に関するデータは掲載されておりますが、試料中の検体の実測濃度のデータの情報が必要だといただいております。

続いて、59ページ目をお願いいたします。こちらは発生毒性の部分のガイドラインとの相違点及び申請者の考察を示しております。相違点としては9点ほど挙げられております。

真ん中から少し下から専門委員のコメントを記載しておりますが、〇〇より4点目と5点目、血液中T₄、T₃、TSHの未測定と甲状腺の重量・病理組織学的検査の未実施ですが、妊娠動物は生理的状态が異なるので、一般毒性試験は根拠として適さないのではないかと思いますと、申請者の考察に対してのコメントをいただいております。また、それに加えて8点目、AGDの未測定ですが、内分泌かく乱作用を検出可能なエンドポイントとしてガイドラインに追加された項目であることから、変化の有無を確認するべきだと思いますといただいております。また、そのほかのコメントとして、種々の項目の検査が不十分であることや、調製飼料濃度の化学分析が実施されていないことを併せると、参考資料の扱いでしょうかといただいております。

また、〇〇からは、妊娠時は高感受性であり、非妊娠時に毒性影響の懸念がないことをそのまま妊娠時への影響として適用することはできないと思いますといただいております。

また、〇〇より、原著を確認しましたが、飼料中に被験物質を添加したことは記載していますが、飼料中の被験物質濃度を分析したことが記載されていません。したがって、動物が摂取した被験物質質量を確認できません。動物が摂取した被験物質質量を申請者がどのように確認したのかをお尋ねください。これが解決できないことにはこの試験を評価することはできませんといただいております。

このコメントを受けまして、リスク管理機関に対して確認するよう求めているところで

すが、現在までに回答は得られておりません。

また、その下の【事務局より】のボックスをお願いいたします。こちらは事務局から3点ほどお伺いをしていたものです。1点目が各世代で臓器重量減少が認められましたが、毒性所見としなかったこと。2点目が1,000及び10,000 ppm投与群の児動物において胎児体重等において有意な増加が認められましたが、毒性所見としなかったこと。3点目が13週齢児の血液学的検査及び血液生化学液検査において、F₁世代での赤血球の減少等が確認されましたが、毒性所見としなかったことについてお伺いしていたところ、〇〇と〇〇から、事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。

続いて、その下、2行目をお願いいたします。ウサギの発生毒性試験について記載がございます。こちらは日本白色種ウサギに対してフサライドを強制経口投与した発生毒性試験となっております。結果としては、無毒性量は母動物及び胎児で最高用量である1,000 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったとしております。

続いて、9行目の下の【事務局より】ボックスをお願いいたします。こちらがOECDガイドラインとの相違点及び申請者の考察を記載しているものです。相違点としては5点ほど挙げられております。

まず、〇〇からのコメントです。先ほどの試験と同様の類いのコメントですが、原著を確認しましたが、被験物質を調製したことは記載していますが、調製液中の被験物質濃度を分析したことが記載されていません。これについて、動物が摂取した被験物質量を申請者がどのように確認したのかお尋ねください。これが解決できないことにはこの試験を評価することはできませんといただいておりますが、こちらについても回答はまだ得られていないという状態でございます。

また、〇〇からは、相違点の1点目から4点目については、受入れ可能と思います。また、二重下線部、こちらは真ん中から少し上に記載がございますが、相違点の5つ目として胚の吸収の程度の観察未実施と記載しているのですが、この程度について、時期のことだと思います。群別表には示されていないが、個体別表にデータがあるようですといただいております。また、そのほかのコメントとして、調製液濃度の化学分析が予備試験で実施されているが、本試験では本文に記載がありません。調製液濃度の化学分析が必要ですよといただいております。

また、〇〇からは、相違点の1点目から3点目と5点目については、同意しますといただいております。4点目については、子宮重量のデータがないので、その影響もなかったとは言いきれないと思いますが、試験結果を受け入れることができると考えますといただいております。

ほかに、〇〇と〇〇からコメントをいただいております。こちらは61ページ目の一番下から示しております。

〇〇より、本試験ファイルの37ページ以降に予備試験ファイルが混在しているようなので御確認をお願いいたしますといただいております。

また、〇〇からは、RVT-0062J、こちらは本試験のファイルになりますが、個々の胎児奇形データにおいて、Appendix 24、38ページに600 mg/kg体重/日、予備試験の結果のデータが掲載されています。なお、対照群及び100 mg/kg体重/日群のデータはRVT-0062J、本試験のものには欠損しています。RVT-0061J、予備試験のファイルに記載の100、300、600 mg/kg体重/日と同じデータが本試験にも掲載されています。本試験のデータはどこかに掲載されていますでしょうかといただいております。このように本試験のファイルが変になっているといった旨のコメントをいただいております。

このコメントを受けまして、事務局のほうで試験のファイルについて確認をいたしました。その確認結果を【事務局より】として記載していますが、先ほども説明したとおり、本試験については本試験と予備試験の2つのファイルがございますが、確認したところ、本試験のファイルの後ろに予備試験の一部がくっついている状態となっていることを確認いたしました。また、それとは別に、本試験のファイルの本文の部分に「1-e 卵巣および子宮の検査結果」と「2-a 生存胎仔数および胎仔死亡率」という項目があるのですが、本文中ではそちらの結果について、Appendicesの9から12に記載されていると記載があったのですが、実際には9から12ではなく、13から16に掲載されているといった状態の誤りがありました。ただ、本試験の目次を確認した限り、本試験の内容に不足はございませんでした。その確認結果を記載しております。

遺伝毒性試験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。

では、1つずつ見ていきたいと思いますが、まず最初、57ページの2世代繁殖/発生毒性併合試験についてです。繁殖試験、それから発生毒性試験との比較でガイドラインとの相違点について考察いただいておりますが、その内容について確認する前に、これは〇〇からもコメントいただいておりますが、〇〇から、飼料中の被験物質濃度の分析結果がないというので、今、申請者にリスク管理機関を通じて確認中で、まだ回答を得られていないということなのですけれども、これは仮に分析されていないなどということがあった場合はいかがいたしましょうか、〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

2世代試験のほうもそうですが、まず、分析していなければ評価できないというふうに私は書いたとおり、これは参考資料にすべきだと主張させていただくことになると思います。

ウサギにつきましても同様でございます。ウサギはGLPでやってございますから、本来ならば薬物を調製した場合には、調製液中の安定性と含量測定をやっていなければならないにもかかわらず、そのことの記載が漏れておりますので、これもGLPからの逸脱でもあると同時に、まず再評価の際の一番最初の目的が、最新の科学的知見からみて評価で

きるのかどうかというところからも大いに欠落していると言わざるを得ません。したがって、ウサギの試験につきましても参考資料とすべきであろうと考えております。

以上です。どうぞよろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。ということで、実施されていることを祈るばかりですけれども、仮に実施されていなかった場合には、いずれも参考資料だということでもあります。

Hopefully 実施されていたという場合で、今、【事務局より】で各先生方にコメントいただいた部分について確認したいのですけれども、○○、○○はいずれも近い意見かと思うのですけれども、例えば性分化ですね。④の肛門生殖突起間距離だとか性分化の観察については、やってもらわないといけないだろうという意見なのではないかと思うのですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

このコメントの前に、ウサギの試験の投与液の分析なのですが、本文をよく読んでみると、投与前に毎日調製したということになっているので、分析は、多分毎日分析というのはちょっと考えづらい。うちの研究所でも、投与液の調製方法が適切であることを確認するために濃度分析を1回するという事になっていまして、私の予測ですけれども、予備試験で同じ用量で投与液分析がされているので、それを本試験でも引用すれば、これは許容できると思っておりますが、いかがでしょうかというのをまず最初に。

○ ○○

用時調製されているということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

であれば、予備試験のほうで同じ濃度の投与液の調製がされて、それについて分析されていて、実際の試験では用時調製という形であれば、恐らく許容できると思うのですが。

○ ○○

本文に引用していないみたいなので、だから、ないように思ってしまったのです。

○ ○○

報告書の不備ということ。

○ ○○

そうなると思います。

そして、性分化に入りますが、まず、私は2番について、投与期間のことなのですけれども、精子サイクル全体の投与期間として交配前に10週間以上必要というのがガイドラインなので、当然、剖検時期もその後になるかと思うのですけれども、この試験はよく見ると投与期間から9週間後に交配が行われているみたいなので、交配前投与期間について

はぎりぎりであろうと思います。

次の4番と5番の性分化なのですけれども、これは身体の発育だけで見ても分からない、性ホルモンとも関連する指標なので、コメントに書きましたとおり、検査が必要ではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も同様の意見かと思いますが、○○もコメントいただけますか。

○ ○○

ありがとうございます。○○です。

投与期間が10週齢は最低必要だということで、そこで3週間投与期間が少ないというのは、3割少ないというところは、ほかの先生の見解も聞かないと判断できないと思いました。

もう一つ、児動物の発育ですが、これは体重だけを測っているということであれば、その他の発育指標、AGD、またAGDをさらに体重で補正とか、ホルモンのレベルも調べたほうがと思いましたし、先ほどの亜急性毒性のところでは甲状腺の病理組織の異常がなかったからT₄は測らなかったということもありましたけれども、特に発達段階期の児動物はT₄が成長の例えばGHの分泌をを刺激するので、成熟動物での甲状腺ホルモンのレベルを測るということと、児動物の発達段階期でのT₄を測るというのは意味が違いますので、T₄だけを測ればよいということではないのですけれども、体重だけではなく、ほかの発育指標も、あまりにも試験の未達の測定項目が多過ぎるなというところが気になりました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、仮にこれは飼料中濃度がちゃんと測定されていたという仮定の下でコメントをいただければいいと思うのですけれども、AGDだとか、性分化の項目だとか、こういうものがない場合もやはり参考資料ですかね。

○ ○○

○○です。

参考資料です。恐らくこれはヨーロッパで販売していないからこういう回答を出してきて、うそぶいているのだらうと思うのです。EUのほうで許可を取ろうとすると、絶対にこれは許されないことなのです。アメリカでも多分販売していないでしょうから、アメリカの再評価制度にも引っかかっていない。日本だけでしか登録していないし、日本だけでしか販売していないので、毒性が弱いから大丈夫だよというかなり無神経なというか、聞いていて腹立たしいような回答をしてきたのだらうなと思います。

天下の大企業ですから、もうちょっと丁寧に自分たちのデータを真面目に読んで、きち

んとした対応をしていただかないと、今ここは再評価ですので、ここでこの剤を通してしまふと、また15年間同じことが続くわけですね。再評価は15年後ということになりますので。ですから、やはりお二方の先生方が御指摘されたとおり、みるべきものはきちんとみていただくということが必要になろうかと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

先ほどちょっと言い忘れましたが、④の二重下線部のAGDの日本語なのですが、私は肛門生殖突起間距離と修文しましたが、これはこれまでに使用してきた用語を踏襲してくださいと書きましたが、肛門生殖突起間距離という文言のを踏襲してきたというわけではなくて、今まで事務局のほうで肛門生殖結節間距離と使ってきたということであれば、それを踏襲してくださいという意味です。

以上です。

○ ○○

事務局はどっちを使っていたのですか。

○ ○○

肛門生殖突起間距離を一般的に評価書で使っているのですが、こちらはリスク管理機関から提出された資料どおりに記載している部分ということで、あえては修正しないで記載していたものでございまして、評価書に記載する場合は、統一については確認させていただいております。

○ ○○

ありがとうございます。

先ほど○○から、こうした項目が測定されていない場合は、場合はといっても測定されていないわけですが、測定されていないので、これはそもそも参考資料だろうというコメントをいただきましたけれども、その点に関しては、○○はいかがですか。

御同意。

○○も御同意ということですか。

ありがとうございます。

では、既に参考資料なのかなという気はするのですが。

○ ○○

1つだけ、念のためなのですけれども、御意見はかしこまりました。ただ、今、検体の純度に関する確認を出しているところでもありまして、今回出してもらった説明は受け入れられていないということで、もし再度何らか考察するなり何なりということであれば、そういったものを考察してきた場合は確認していただくことは可能でしょうか。

○ ○○

いかがでしょうか。どんな考察がされてくるかにもよるのかなという気がしますけれども、飼料中濃度に関する回答はもちろん確認いただくことになると思うので。

○○、お願いします。

○ ○○

○○がせっかくお話をなさっている間を邪魔して申し訳ございません。もしも今からでもまたリスク管理機関を通じて申請者に確認をしていただけるということであれば、ウサギの試験に関しまして、特に回答がないようなので申し伝えておきますと、投与期間が今の最新のガイドラインと大きく異なっております。幾ら毒性が弱い薬剤だからといって、ウサギの試験というのはほかの毒性試験ではやっていませんので、投与期間が延びると何が起こるか分からないわけですね。妊娠末期まで投与を続けるわけですから、おなかの中で子供が死んだり、親が死んだりすることもあるかもしれないので、今の申請者からの回答だけではウサギの試験も評価することができないということを併せてお伝えいただいたほうが手間は1回で済むかと思ひまして、申し上げました。

以上です。

○ ○○

では、そちらは事務局から申請者のほうに伝えていただくことにしたいと思います。

先ほどのAGDだとか性分化の指標、それ以外に○○からは未実施の項目を幾つか挙げていただけていますが、そういった指標についても、これはないままで認めるわけにはいかないというのが先生方のコメントだったかと思ひます。その辺りは申請者にお伝えして、先生方が納得いくような回答なりエビデンスなりを提出いただければ、また検討いただけるのではないかと思います、そういう扱いでよろしいですか、先生方。

ありがとうございます。

では、そのようにさせていただきたいと思ひます。

発生毒性試験の分も先ほどコメントいただきましたが、先生方、さらに○○からいただいたコメント以外に追加で何かコメントございますか。発生毒性のウサギの60ページの試験ですね。こちらは○○にいただいたコメントに追加はございませんでしょうか。よろしいですかね。

では、こちらは先ほどのコメントと、調製液濃度の分析の件については引き続き回答を待ちたいと思ひます。

あと、61ページの一番下から、提出されている予備試験のファイルと本試験のファイルがごっちゃになっているみたいな御指摘を○○と○○からいただいて、事務局で確認いただいたところ、確かにそうなっているということで、今説明いただいたとおりですが、よろしいでしょうか。こんな状態になっている辺りがちょっと信じられないなという気がしなくはないのですけれども、説明いただいたとおりだということですよ。

ということで、先に進みたいと思ひます。遺伝毒性のところ、説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、62ページ目をお願いいたします。2行目から遺伝毒性について記載がございます。結果は表31に示しているとおりであり、いずれの試験においても陰性の結果が得られております。

63ページ目の4行目の下から【事務局より】のボックスがございます。こちらはガイドラインとの相違点とそれに対する申請者の考察を示しているものです。相違点として、復帰突然変異試験においてはプレート数の不足、染色体異常試験については1濃度当たりの観察分裂中期細胞数の不足、小核試験においては1動物当たりの観察幼若赤血球数の不足が挙げられております。

こちらについて本試験の取扱いを伺っていたところ、○○、○○からも、いずれも考察どおりで問題ないといった旨のコメントをいただいております。

また、○○からは、復帰突然変異試験について、プレート枚数は科学的に正当な理由がある場合、2枚でもよいとの記載がTGにはあるかと存じます。御参考までといただいております。

また、その下の【事務局より】のボックスの部分をお願いいたします。こちらは今回、復帰突然変異試験において、原体と同一条件で実施した純品の試験が実施されておりますが、原体、純品いずれも陰性の結果であることから、評価書案に記載いたしませんでした。

このことについて、○○、○○より、特段意見はない旨のコメントをいただいております。

続いて、64ページ目の2行目をお願いいたします。こちらに経皮投与、吸入ばく露等試験について記載がございます。結果は表32に示しているとおりでとなっております。

65ページ目の3行目の下からの【事務局より】のボックスの部分をお願いいたします。こちらに経皮投与の試験のOECDガイドラインとの相違点を示しております。相違点としましては3点ほどあり、供試動物の週齢と観察期間と体重測定について相違点がございました。

こちらの相違点に対する申請者の回答が、通常であればこの相違点に対しての妥当性の考察を求めているところですが、それとは異なる内容を回答してきました。説明いたしますと、フサライドの原体の急性経口毒性試験のLD₅₀は5,000 mg/kg体重を超える結果となっております。したがって、本試験は、農薬の登録申請において提出すべき資料において、経皮投与の試験は必ずしも提出する必要がある条件に当てはまります。そのために参考データとするといったことを申請者は回答してきました。こちらは一番下に記載していますが、今回、経皮投与の試験は必ずしも提出する必要がある試験に該当することから、この相違点に関する考察は不要と申請者は考えていると思われ、そのために参考データとするという言い方をしてきたものと思われまます。

こちら、申請者が参考データとするという言い方をしてきたのが紛らわしいところだったのかなと考えておりますが、○○、○○、○○から、参考資料として記載することに同

意しますといった旨のコメントをいただいております。ただ、こちらは申請者の言う参考データというのは、評価書案の参考資料とは意味合いが異なるものであることから、本試験を参考資料とするか否かについては御確認いただければ幸いです。

また、〇〇からは、参考資料とするという意味でしょうかといただいておりますが、こちらについては先ほど御説明したとおりとなっております。

続いて、その下、急性毒性試験の吸入ばく露の試験のガイドラインとの相違点と申請者の考察を示しております。こちらは供試動物の週齢に違いがあるといったものとなっております。

こちらについて、本試験の取扱いを伺っていたところ、いずれの専門委員からも事務局案に同意します、受入れ可能といった旨のコメントをいただいております。

続いて、67ページ目をお願いいたします。こちらは2行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について記載がございます。結果として、フサライドは眼に対して軽度の刺激性、皮膚に対しては刺激性なし、皮膚感作性は陰性という結果が得られております。

続いて、67ページ目の12行目をお願いいたします。こちらは先ほどもちょっと登場したのですが、その他の試験として、ALTに及ぼす影響の試験が実施されております。亜急性毒性試験や慢性毒性試験でALTの減少が確認されていることから、その内容を確認する試験が実施されております。計5つほど実験されており、イヌの試験が3報、ラットの試験が1報、カニクイザルの試験が1報提出されております。

それに対する結果を69ページ目に記載しております。結果として、フサライドの投与により認められたALTの低値には毒性学的な意義はないと考えられたという結果となっております。

また、69ページ目の16行目をお願いいたします。こちらに公表文献における研究結果を示しております。データベースを用いて公表文献を検索した結果、データベース間での重複を含みますが、文献として34報挙げられましたが、選択された公表文献はなかったとしております。

その下に【事務局より】としてボックスがございますが、公表文献の検索の結果、34報が該当しましたが、いずれも第一段階で適合性なしとされておりました。

こちらについて、〇〇より了解しましたとコメントをいただいております。

続いて、70ページ目をお願いいたします。2行目から安全性に係る試験の概要の代謝物及び原体混在物の記載がございます。

3行目から代謝物の経口投与試験の記載がございます。こちらは表33に結果を示しておりますが、1行目の下の【事務局より】のボックスを御覧いただきたいのですが、冒頭申し上げたとおり、本剤については抄録とドシエの両方が提出されておりますが、その中でも抄録にしか記載されていない試験がございます。こちらに記載している代謝物の経口投与試験についても、そのようなものの一つとなっております。こちらについては抄録に

も1ページにしか記載されていないものとなっており、実際に評価書に記載されているような内容しか現在までに提出されていないという状態となっております。

こちらについて、報告書も提出されていませんので、報告書の提出を求めたところ、リスク管理機関からは、試験の信頼性が確認できないこと、また、評価に用いることができる試験成績が作成できないため、報告書は提出しないとの回答がありました。

この結果を受けて、本試験の結果について評価書案に記載するか否か伺っていたところ、〇〇からは、評価に用いることができる試験成績が作成できないというのは、どういう意味でしょうか。代謝物Sはばく露評価対象物質ですので記載しておくべきではないでしょうかといただいております。

下に【事務局より】として、この作成できないというところの質問に対しての回答を記載しておりますが、試験成績が作成できないとは、試験を行った当時の結果が残っておらず、データがないために報告書が作成できない。また、当時の報告書も残っていないので提出できないという意味と思われるかといったことを回答しております。

また、〇〇からは、記載なしでよいと思いますといただいております。

本試験結果について評価書案に記載するか否か、御確認いただければ幸いです。

食品健康影響評価の前までは以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

まず最初に、62ページからの遺伝毒性試験ですね。いずれも陰性ということですが、幾つかガイドラインとの相違点について考察がされていて、基本的に受入れ可能ということかと思いますが、〇〇、コメントをお願いします。

○ ○○

〇〇です。

コメントしたとおりで特にありません。問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇もそれでよろしいでしょうか。

○ ○○

私のほうからも特段のコメントはございません。よろしくお願いたします。

○ ○○

ありがとうございます。特段コメントなしということで、現在の事務局案のとおりとさせていただきますと思います。

それから、今度、64ページからの経皮、吸入ばく露等試験のところです。こちらについても【事務局より】というのが65ページの下にあって、経口投与と同様に、LD₅₀についてはいずれも非常に高い値になっています。

経皮投与の試験については、幾つか供試動物の週齢だとか、観察期間だとか、そういったガイドラインとの違いについてコメントを求めたところ、そもそも経口投与におけるLD₅₀が非常に高い値なので、農水省の提出すべき指針においては、提出を要さない資料に該当するので参考データとするという回答が得られたということで、先生方はすっかり参考資料とする意味かと思ったということですが、これは取扱いとして提出をしなくもよいという扱いのものだということのようですが、提出いただいているので記載しておくことに特に問題はないと思いますので。

参考資料とする必要はないですよ。参考データというのと参考資料は別の話らしいので、普通に掲載しておくというのが、言い方は変ですけども、特にここで経皮投与だけ参考資料というふうに書くと、何でそれが参考資料なのか一々また書かなければいけなくなってしまうのかなと思ったので、これは通常は提出いただいたものを書いているので、そのままの記載とさせていただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

御同意いただきました。ありがとうございました。

では、こちらについては今の事務局案のとおりとさせていただきたいと思います。

吸入ばく露のほうについても、動物の週齢について若干違いがありますがけれども、先生方からは特に問題ないとコメントいただいております。

その先、67ページ、眼・皮膚に対する刺激性、感作性に関しては、特に先生方からコメントいただいております。

67ページの12行目から、先ほど話に出たALTの低下に関しての、メカニズム試験というのとちょっと違いますけれども、幾つか検討がされていまして、イヌにおける検討が3報、ラットにおける検討、それからカニクイザルの検討などもされていますね。最終的に結論として、メカニズムはよく分からない感じなのですが、毒性影響ではないという結論になっております。

よろしいでしょうか、先生方。特にコメントいただけていないのですが。

公表文献における研究結果については、この剤は日本でしか使われていない剤なのかね。特に公表文献に該当するようなものはなかったということのようでございます。

今度、70ページからの代謝物、原体混在物の急性毒性試験の表33というのが書いてありますが、事務局から今説明があったことがにわかには理解できなかったのですけれども、試験成績が作成できないという回答があったらしくて、それはどういう意味なのかと思ったら、そもそも報告書がなくて、このテーブルしかないという状況のようです。なので、これはもう参考資料も何もない。書いておくわけにはいかないのだろうなということで、〇〇の言うとおりの、記載なしという形にさせていただきたいと思います。

それでいいですよ、先生方。根拠データがそもそもないという状態のようですので、ここは記載なしとさせていただきます。

ここまでのところ、先生方、何か追加でコメント等ございますでしょうか。よろしいですかね。

食品健康影響評価もやりますか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

申し訳ありません。〇〇です。

元に戻ってもらっていただいて恐縮なのですが、53ページ、54ページのマウスの試験なのですが、ここに繁殖毒性の評価も一緒にやったと書いてあるのですね。書いてあるのですが、ラットの繁殖試験と同様に、ここは被験物質の濃度が確認されておりませんので、書いてある事実は書いていただいて結構なのですが、無毒性量に関する記載をここは削除していただきたいと思うのですけれども、もう一度御検討いただけませんか。どうぞよろしく願いいたします。

〇 〇〇

この試験も濃度測定がされていないのですか。

事務局で確認したところ、されているということのようなのですけれども、ちょっと確認して、本当にされていないようであれば、追加でリスク管理機関に、取りあえずは申請者に追加でコメント要求をして、されていないということであれば、もうそれこそ〇〇の言うとおりの形にさせていただきたいと思います。

〇 〇〇

よろしく願いいたします。ありがとうございます。

〇 〇〇

念のために事務局で、ほかの試験も同様に確認いただくということでお願いします。

あと、食品健康影響評価は。

〇 〇〇

すみません。ちょっとだけ〇〇と相談させてください。

〇 〇〇

今、ちょっと事務局とお話ししまして、まだ確認事項が残っている部分もありますし、そもそも動物体内動態試験に関しては試験要求することが決定していますし、何なら生殖発生毒性試験も試験要求せざるを得ないのかなとか、イヌの試験も試験要求かなとか、いろいろ食品健康影響評価を議論している状態ではないということで、本日は食品健康影響評価の議論の部分は割愛とさせていただきたいと思います。

今後の進め方について事務局から説明いただけますでしょうか。

〇 〇〇

では、追加資料要求、3点若しくは4点ということになりましたので、内容について念のため確認させていただければと思います。

〇 〇〇

お願いします。

〇 〇〇

1 点目が、まず23ページから始まる動物体内動態試験ということで、24ページに〇〇からコメントいただいております、OECDガイドライン417に従った試験を要求するという。ただ、〇〇から、コメントの4行目にございます呼気中排泄量試験はやらなくてもよいのではないかとコメントがございましたが、ガイドラインのほうに、予備試験において呼気中への有意な量の排泄がないと予想される場合には、本試験で呼気を収集する必要はないという記載がございますので、そのようにテストガイドラインで書いてあることに従って、一部の検討を省略することは受け入れられるという理解でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

よろしいですか。

ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

2 点目が、先ほど〇〇からいただきました53ページから始まる2年間慢性毒性/発がん性併合試験につきまして、餌中の被験物質分析をやっていたかを事務局のほうで確認いたしまして、されていない場合には、それを追加資料要求として追加するというごささせていただきます。

それから、生殖発生が2つでございます。57ページから始まります2世代繁殖/発生毒性併合試験のラットのほうですが、58ページ、59ページに申請者からの考察がございしますが、このうち検査がされていないものについて再考察を求めるということで、58ページの繁殖のほうは③から⑦ということよろしいですか。〇〇から③から⑦ということ御意見をいただいております。

〇 〇〇

よろしいかと思ひます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そして、右の59ページに行きまして、こちらが発生毒性試験のほうの相違点ということなのですが、〇〇から④、⑤、⑧といただいているのですが、そのほか⑥、⑦、⑨など、していないことというのはございしますが、何番から何番ということ再考察をお願いしましょうか。

〇 〇〇

先生方、コメントをいただけますか。

⑥から⑨はまとめて回答されているような感じになっていますけれども、だから、④から⑨という感じではないですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

⑨については個体別表にあって確認できましたので、①から⑧じゃないですかね。①の動物数は大丈夫のようなので、②から⑧だと思います。

〇 〇〇

AGDに関しては、繁殖毒性の項目としての質問とかぶるので、それはまとめた感じですね。

〇 〇〇

〇〇です。

AGDなのですけれども、繁殖毒性は哺育児で測りますけれども、発生毒性は妊娠20日の胎児で測るので、別の結果になると思います。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。では、双方で要求するという事になるかと思いますが、よろしく願います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

最後が、60ページから始まります発生毒性試験（ウサギ）ということで、こちらは〇〇からいただきました、投与期間が短いことについて再考察ということでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

それが必要かと思います。

〇 〇〇

恐れ入ります。今、事務局のほうからラットの動態の試験についても今回要求というふうに御説明申し上げたのですけれども、まずはほかの試験の決着をつけていただく必要があると思いますので、考察できる部分、又は被験物質の濃度確認ができていないかどうかというところで、試験を実施せずに対応できる部分について確認して、次回、それを踏まえて御審議いただいた上で、何を要求するかというのを総合的にもう一度見ていただければと思いますので、ラットのデータ要求については、今回ではなくて次回以降ということよろしいでしょうか。

〇 〇〇

ということですが、よろしいでしょうか。

恐らく先生方、御同意いただけたと思います。ありがとうございます。

では、今、事務局から説明があったような形で今後進めさせていただくことにしたいと思います。

ほかに事務局から何かございますか。

〇 〇〇

では、本日の先ほどの追加資料要求事項について回答が提出され次第、再度、本調査会にて御審議いただく予定といたします。

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て修正を進めてまいります。

○ ○○

それでは、そのようにお願いしたいと思います。

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。

本調査会については、次回は年明け、来年1月22日月曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上です。

先生方、何かございますでしょうか。

今、事務局から御案内がございましたとおり、次回は年明けとなりますので、年内はこの調査会、今回が最後となります。今年もありがとうございました。来年もよろしく願いいたします。良いお年をお過ごしください。

本日はこれにて終了とさせていただきますと思います。

以上