

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第24回会合議事録

1. 日時 令和6年2月1日(木) 14:00~16:54

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(フェンメディファム)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

平林座長、義澤座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、栗形専門委員、
小嶋専門委員、八田専門委員、安彦専門委員、山手専門委員、渡辺(雅)専門委員

(専門参考人)

杉山専門参考人、祖父江専門参考人、中島専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員

(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、石井技術参与、沖山技術参与

5. 配布資料

資料1 フェンメディファム農薬評価書(案)(非公表)

資料2 公表文献リスト[フェンメディファム(疫学以外)]

資料3 公表文献リスト[フェンメディファム(疫学)]

資料4 論点整理ペーパー(非公表)

机上配布資料 フェンメディファム参考資料(非公表)

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第24回農薬第三専門調査会を開催いた

します。

先生方にはお忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

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

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員10名、専門参考人3名に御出席いただく予定でございます。

なお、本剤は疫学について適合性ありとして提出された公表文献が1報、第2段階で適合性なしとされた公表文献が1報ございますので、事前に座長に御相談させていただき、疫学が専門の〇〇に専門参考人として御参加いただき、また、本日、欠席ではございますが、〇〇に専門参考人として御意見をいただいております。

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。

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、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

皆さん、こんにちは。よろしく申し上げます。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フェンメディファム）の食品健康影響評価についてです。

開催通知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、よろしく申し上げます。

事務局より資料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。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、フェンメディファム農薬評価書（案）。

資料2として、公表文献リスト〔フェンメディファム（疫学以外）〕。

資料3として、公表文献リスト〔フェンメディファム（疫学）〕。

資料4として、論点整理ペーパー。

このほか、机上配布資料として6点ございます。1から3が確認事項に対してリスク管理機関から提出された回答。4が第2段階で適合性なしとされた公表文献リスト。5が〇〇からいただいたコメントに係る補足データ。6が〇〇からいただいた追加コメントとなっております。

以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

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に

なりますので、よろしくお願ひいたします。

○ ○○

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

○ ○○

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

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。

○ ○○

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。

ありがとうございます。

それでは、農薬（フェンメディファム）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、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

では、資料1、農薬評価書フェンメディファム（第2版）を御用意ください。

フェンメディファムは除草剤で、てんさい、とうき等に使用します。

今回、再評価の対象とされています。

表紙にございますとおり、評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行っております。

また、現行のOECDテストガイドラインとの主な相違点及びドシエでの考察を【事務局より】に記載しました。当該試験を評価書に記載するか、記載する場合、評価資料とするか参考資料とするか、また、注釈を付すか等、取扱いについて御検討ください。

本剤のこれまでの審議状況としまして、初版が2015年に出ておりまして、ADI、ARfDは設定済みです。

今回追加された試験につきましては、記載のとおりとなっております。

まず、審議の経緯ですが、4ページを御覧ください。

第2版関係は4行目からございます。本剤は、2023年の3月に再評価に係る要請事項説明がございました。本日、第三調査会にて御審議をいただきます。

評価対象農薬の概要、8ページを御覧ください。

こちらですが、まず化学名につきまして、IUPAC名についてISOWebサイトに掲載の名称に修正をしております。こちら、○○から了解しましたといただいております。

次のページ、7. 物理的・化学的性状、こちらは今回追記をしております。

まず、融点につきまして、当日資料での修正となりますが、事務局で修正をしております。こちらは桁数が4桁となっていたものを3桁に修正しているものです。御確認をお願いいたします。

また、【事務局より】で2点伺っておりました。

外観及び臭気についてと水溶解度についてですが、提出された試験結果が幾つかありましたので、どの試験結果をこちらに記載するかという点について、事務局案で問題ないか御検討いただきたく、【事務局より】ボックスに記載しておりましたけれども、〇〇から、いずれも事務局案に異存ありませんといただいております。

続きまして、その下、8. 開発の経緯でございます。フェンメディファムはカーバメート系の除草剤であり、植物体内に吸収され、蒸散流によって移行し、同化作用及びヒル反応を阻害することで枯死させると考えられています。1964年にドイツで開発されて以来、現在までに日本、ヨーロッパ各国、米国等で登録されております。

それでは、試験の概要です。10ページをお願いいたします。

まず10行目ですが、【事務局より】に記載していますが、土壌中動態試験につきまして幾つか新たに提出された試験がありましたので、追記をしております。

10ページ11行目から土壌中動態試験です。

(1)好氣的土壌及び好氣的/嫌氣的土壌中動態試験です。修正後の記載につきましては、12ページの3行目からでございます。こちらは新しい評価書の標準的記載順序に基づく修正でございます。内容としては、処理濃度について誤記と思われたところを今回修正したという以外には前版のものを踏襲しております。《修正後》のと通りの記載としております。こちらは先生方から特段コメントはございませんでした。

続いて、12ページの14行目から(2)好氣的土壌中動態試験①、こちらは今回追記された試験となります。こちらは特段先生方からコメントはございませんでした。結果は表2にまとめております。

13ページ2行目、(3)好氣的土壌中動態試験②、こちらも今回追加された試験でして、概要については表3のとおりです。こちらも先生方から特段コメントはございません。

その下、9行目からの好氣的土壌中動態試験につきまして、こちらは前版で記載のあったものですが、削除する案としております。

これについて、【事務局より】のボックスは14ページの2行目の下にございます。今回提出されておらず、好氣的土壌中動態試験は新しい試験が提出されていることから、本試験は削除する案としました。

〇〇から、事務局案に賛同しますが、本試験がGLPに準拠して実施されたこと、(2)好氣的土壌中動態試験①[2012年実施]とは標識位置が異なる標識体を使用していることから、参考として評価書に残しておいてもよいかと考えますといただいております。

この削除する案としておりました試験について、過去の資料を確認したところ、こちらの試験は1976年に実施された非GLPの試験でした。また、標識体につきましては、(3)

好氣的土壤中動態試験②という試験もございまして、こちらは①と違う標識体で行われておりますので、御確認いただければと思います。

続いて、14ページ4行目、(4) 土壤吸着試験①です。修正後の記載は15ページ1行目からでございます。こちらも特段御意見はございませんでした。

続いて、(5) 土壤吸着試験②、修正後の記載は14行目からでございます。こちらも特段コメントはございませんでした。

15ページ21行目、(6) 土壤吸着試験③、こちらは今回追加された試験です。

その次のページの(7) 土壤吸着試験④、さらにその次の(8) 土壤吸脱着試験、また、その下の(9) 土壤吸脱着試験(分解物M1)のこれら4試験が追加されておりました、概要は表に記載のとおりですけれども、先生方から特段コメントはいただいておりません。

続いて、水中動態試験です。水中動態試験については、加水分解試験②が今回新たに提出されておりました、追記をしております。

17ページの3行目から、まず(1) 加水分解試験①、こちらは前版から記載されている試験となります。修正後の記載は18ページの5行目からでございます。

続いて、18ページ13行目から加水分解試験②と書いてあり、それを削除する案としているものです。この試験は前版で記載されていましたが、今回提出されておらず、削除する案としております。こちら、〇〇より事務局案に同意しますといただいております。

続いて、19ページ2行目から(2) 加水分解試験②、こちらは今回追加された試験です。結果は表11のとおりで、特段先生方からコメントはございませんでした。

19ページ10行目、(3) 加水分解試験(分解物M1)です。こちら前版から記載されていたものでして、修正後のものは19行目に記載をしております。

続いて、20ページ3行目、(4) 水中光分解試験①です。修正後の記載は21ページの9行目からです。本試験については、処理濃度について前版の誤記と思われた部分を修正しております。こちらは先生方から特段コメントはございませんでした。

続いて、21ページ24行目、(5) 水中光分解試験②です。修正後のものは22ページの5行目からでございます。特段御意見はございませんでした。

22ページの12行目、(6) 水中光分解試験③、修正後の記載は35行目からでして、こちら特段御意見はございませんでした。

続いて、23ページ7行目、土壤残留試験です。修正後の記載は24ページの7行目からです。

【事務局より】で伺っております。15行目の下のボックス内です。960 g ai/haの濃度で処理して実施されたほ場試験において算出された半減期について、前版ではフェンメディファム並びに分解物M1及びM11の含量の半減期を記載していましたが、今回提出されたドシエでは、分解物M11は分析が困難である等の理由から参考値とされておりました、フェンメディファム及び分解物M1の含量の半減期が提出されておりましたことから、そのとおりに半減期を記載する案としております。こちら特段コメントはいただいておりま

せん。

続いて、25ページ1行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験です。植物、家畜等における代謝及び残留試験については、作物残留試験でてんさいの試験が新たに追加されております。ほかには追加の試験はございません。

まず植物代謝試験については、25ページ3行目からてんさい-1です。こちらですが、10行目から13行目にかけて記載を修正しております。内容としては、前版で未変化のフェンメディファムが最も多く認められるとされていたのですが、一部、ほかの成分が多く認められていた試料がございましたため、修正したものでございます。〇〇からは了解しましたといただいております。

続いて、26ページ11行目からてんさい-2の試験です。こちらは参考資料として前版からございました。

事務局から伺っておりましたのが、27ページの14行目の下のボックスです。

まず、OECD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、試験条件が実際の施用条件を反映していない点等の相違点がございましたけれども、〇〇より参考資料としての扱いでよろしいかと考えますといただいております。

また、その下で伺っておりますのが、本試験で認められた代謝物として、ドシエにはM12、M13というものも記載されていたのですが、前版審議時に、これらの代謝物は植物体内で認められるとは考えにくく、構造同定の誤りの可能性があることから評価書に記載しないこととされ、また、本試験は参考資料とする扱いとされました。このことを踏まえて、今回も前版の記載のとおりとする案としております。

こちらの点について、〇〇から、前回の審議での結論に異論ありませんといただいております。

続いて、28ページ2行目からいちごの試験でございます。こちらは特段修正やコメントはございませんでした。

続いて、29ページ3行目、作物残留試験です。作物残留試験につきましては、別紙の3-1及び3-2に結果の詳細は示しておりますけれども、前版で別紙3-1に記載されていた昭和48年度、50年度及び平成6年度の試験が今回提出されておりました。一方、新たに平成27年から29年度の試験が提出されたことから、古いほうの試験を削除しまして、新しい試験を追記する案としました。このような扱いについて、〇〇から事務局案に賛同いたしますといただいております。

このような新しい試験を追記して古い試験を削除したことによりまして、最大残留値に係る記載を更新しております。29ページの7行目からです。結果としまして、フェンメディファム及び代謝物M1は、登録された使用方法においてはいずれも定量限界未満であったとする案としております。

続いて、家畜代謝試験です。29ページの14行目からでございます。

ウシの試験につきまして、事務局から伺っている内容は31ページ8行目の下のボックス

でございます。OECDガイドラインとの相違点について、投与期間などの相違点がございましたけれども、〇〇から家畜代謝試験全般に対してコメントはございませんといただきました。

また、30ページの表24ですけれども、その次の31ページにかけて表がございますが、その一部の値を修正しています。こちらも特段コメントはございませんでした。

続いて、31ページ10行目からがニワトリの試験です。こちらは記載整備を32ページ2行目から5行目にかけてしておりますけれども、特段コメントはないということでございました。

動物体内動態試験の前までは以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、お戻りいただきまして、土壤中動態試験で、コメントをいただきましたのが14ページでございますか。14ページの好氣的土壤中動態試験の古いほうを削除するという事務局案に対して、非GLPだったからGLPに準拠して実施しているのだったら残したほうが良いという御意見でしたよね。それから、標識位置が異なるものがあるものというようなこともカバーされているのでということで、取りあえず事務局案のままということにさせていただいて、後で御確認をいただくということでいいですか。

では、よろしく申し上げます。

それ以外は特段〇〇からの御意見はなかったと思いますので、もしお気づきの点があればまたおっしゃっていただくということにして、そうしますと、動物体内動態試験のほうに説明を進めていただければと思います。お願いします。

〇 〇〇

では、動物体内動態試験、32ページの24行目からです。

ラットの①から③の試験がございます。動物体内動態試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。

まず①の試験についてですけれども、OECDガイドラインとの相違点について【事務局より】ボックス内でお伺いしております。34ページの22行目の下のボックス、次のページにかけてございます。

このうち、経時的な血漿中の濃度確認が行われていないという点につきまして、ドシエで考察がされていなかったため、リスク管理機関に確認をしまして、再考察が提出されました。その内容について、その下の【事務局より】というところに記載しております。

内容としましては、大部分は速やかに排泄されることがこの試験で示されていること。また、組織・臓器に蓄積する可能性は低いと推定され、本試験でフェンメディファムの体内動態は評価可能と考えられるということ。また、他社からも資料が提出されており、その試験では半減期が評価されているといった内容の考察がされております。

こちらは特段コメントはいただいておりません。

続いて、35ページ2行目からラットの②の試験です。

伺っていた内容としましては、39ページの16行目の下のボックスです。こちらガイドラインとの相違点についてなのですけれども、胆汁中排泄試験、静脈内投与試験を実施していないことですか、 T_{max} における組織中濃度を測定していないという点がございました。

一部、申請者の考察について誤記の御指摘をいただいておりますけれども、内容につきましては先生方からは了承しますといただいております。

また、36ページの表31で前版の誤記と思われるところを修正しておりますが、こちら先生方から確認しました、承知しましたといただいております。

続いて、40ページの2行目、ラット③の試験です。

11行目から〇〇にコメントいただきまして、修正をしております。いただいたコメントの内容は41ページの上のボックスにございます。

こちらのもともとの内容は、20 mg/kg体重投与群及び1,000 mg/kg体重投与群では、投与量及びAUCが比例しないことから、吸収に非線形性が認められたとの内容となっております。

これにつきまして、確かに非線形性といえば非線形性ですが、代謝酵素の場合であれば、高用量で飽和がみられ、AUCが非線形性を示すという表現はしっくりきますが、有機化合物の吸収の基本は単純拡散なので、飽和という言葉は適切ではありません。ここでは「20 mg/kg体重投与群及び1,000 mg/kg体重投与群間で比較すると、高用量群のAUCの値が投与量比より低値になっていることから、高用量群では吸収されずに糞中に排泄されたものと考えられる」といった表現のほうが体内動態の委員としては妥当であると感じますといただきまして、いただいたとおり修正する案としております。

動物体内動態試験の内容についていただいたコメントは以上なのですが、〇〇から1点コメントをいただいております。41ページの5行目の下のところです。

この後で出てくる毒性試験でメトヘモグロビンの増加というのが認められたものがありまして、それに関連したコメントと思われるのですが、いただいた内容としましては、動物体内でメトヘモグロビンの生成を惹起する典型的な物質の例はアニリンのような芳香族一級アミンです。PubMed検索では古い総説しか見つけられなかったのですが、フェンメディファムのドシエで、動物体内で生成すると考えられると書かれている代謝物M11は、メトヘモグロビンの生成を惹起し得る物質の一つとして列挙されていました。一方、M2、M3、M6は、メトヘモグロビンの生成を引き起こす可能性は低い物質であると書かれていました。水酸基やカルボキシル基のような水溶性の基の存在は大きいと思われましたということでございます。

動物体内動態試験については以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

まず、試験の追加はなかったけれども記載整備等をしているということと、幾つかリスク管理機関に問合せをして、その回答をいただいたというところで、それも御確認いただいた上で、先生方からのコメントは、〇〇のコメントが2か所ほどありましたけれども、それ以外はなかったということかと思いますが、まず〇〇、先生のコメントに基づいて修正された40ページの11行目からの文章ですが、これでいかがでしょうか。

○ 〇〇

ありがとうございます。

このようにしていただいたほうが動態の専門委員としてはしっくり来るような気がするので、これでいっていただければと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしゅうございますか。

○ 〇〇

意味合いはよいと思うのですけれども、「高用量群では吸収されずに」とすると、全く吸収されないわけではないので、ここの言葉をどうしたらいいのかなと考えていました。

〇〇、どうしましょう。

○ 〇〇

ありがとうございます。

実は1時55分ぐらいにそうだなと思っていまして、「高用量群では一部吸収されずに糞中に排泄されたものと考えられた」ぐらいでどうでしょうかということなのですけれども、いかがでしょうか。

○ 〇〇

いいと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

そうしたら、すみません。事務局、フォローしていただければと思いますが、「高用量群では一部吸収されずに」としていただければと思います。よろしくお願いします。

以上です。

○ 〇〇

では、ありがとうございます。そういうふうに修正していただくと。

それ以外に、動物体内試験で何か1時55分に思いついたことはございませんでしょうか。

○ 〇〇

ありがとうございます。ほかは特にありません。毒性と関連しているところは後で御議論いただければと思います。

以上です。

○ ○○

承知しました。

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

大丈夫です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、メトヘモグロビンのことは毒性のお話のところでもたまた再度検討していただくということにいたしまして、では、その次の説明に移動してください。よろしくお願ひします。

○ ○○

事務局でございます。

○○、御審議いただく順番について1点御相談がございます。

先ほど○○より、御都合により本日16時頃に退席されるという御連絡がございました。生殖発生について先に御審議いただくのも一案かと存じますが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○にも無理を言って出席していただいたところでもございますし、毒性の先生方、それでよろしければ、先に生殖発生のほうをさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

では、そのようによろしくお願ひします。

○ ○○

それでは、生殖発生毒性試験は77ページの13行目からでございます。

その上のボックスにございますとおり、生殖発生毒性試験については今回新たに追加された試験成績はありません。ARfDの設定に関連した毒性所見の発現用量及び発現時期の追記を一部行っております。

また、現行のOECDテストガイドラインとの相違点に関して、ドシエで相違点のみ挙げられ考察がされていないものなどについては波線をつけておりますけれども、こちらはリスク管理機関に再考察を依頼しまして、既に回答が来ております。先週お送りしておりますけれども、先生方からコメントをいただいた際にはまだ送れていなかったものですので、御確認いただければと思います。

では、まず77ページ14行目から（1）2世代繁殖試験（ラット）の①です。

本試験、OECDガイドラインとの相違点につきまして、78ページの12行目の下のボックス内でございます。

相違点としまして、器官重量の測定が未実施という点がございました。こちらはもともとドシエで考察がなされておられませんので、追加の考察を求めておりました結果、もらった回答が78ページの下の方の【事務局より】の（回答）というところがございます。

内容としましては、親動物の器官重量の未実施については、少なくとも生殖器について2世代繁殖試験②で病理組織学的検査が実施されていること、また、生殖器以外の器官の重量測定は、病理組織学的検査も含めて90日間の試験等で実施されているため、それらの試験をもって評価することが可能であると考えます。また、児動物の器官重量測定対象として、ガイドラインでは脳、脾臓、胸腺重量があり、測定は本試験でなされていないものの、3世代繁殖試験では少なくともF3b児の病理組織学的検査が脳及び脾臓に加え、幅広い臓器/組織を対象として実施されている。胸腺については実施がなかったが、ほかの反復投与毒性試験等の結果からフェンメディファムの標的臓器ではないと考えられ、影響はないものとする。これらのことから、器官重量の測定が未実施であったことで、評価に影響を及ぼすことはないと考えるところでございます。

先生方からはもともとこの回答を待って判断しますといただいておりますので、御確認いただければと思います。

また、生殖発生毒性試験の再考察全般につきまして、〇〇から事前にコメントをいただいております。本日の送付となったのですけれども、机上配布資料6でいただいたコメントをお示ししております。

〇〇からは、甲状腺ホルモンの考察と投与期間以外はおおむね申請者の考察を理解できましたといただいております。甲状腺ホルモンと投与期間については、後からほかの試験で出てくるのですけれども、その際に御説明させていただければと思います。

79ページ2行目、2世代繁殖試験（ラット）の②です。

こちらは、ガイドラインとの相違点について80ページの3行目の下のボックスにございます。

本試験も先ほどと同様、器官重量の測定が未実施であるというものがございました。考察の内容は先ほどと同様のものが提出されております。

これ以外の相違点についてもございまして、80ページの下の方にある①から次のページにかけての⑦というものがございます。

まず、この①～⑤というものについて、〇〇、〇〇、〇〇から考察が不十分ではないかと。具体的にどの項目から問題がないと考えられたのかというのを説明するべきではないかといただいております。

続いて、⑥、⑦の相違点につきまして、〇〇からは、一般毒性の結果も踏まえて考察していただきたいということ。〇〇からは、どのような項目からどう判断したのかという考察が必要と感じますといただいております。一方、〇〇からは⑥、⑦については承認しますとコメントをいただいております。

この①～⑦のガイドラインとの相違点につきましては、いただいたコメントを踏まえ、再考察を依頼しまして、机上配布資料3のとおり回答が提出されておりますので、机上配布資料3を御用意ください。

本試験の回答内容は、1ページ目の真ん中より少し下、回答内容というところござい

ます。

考察の内容としまして、まず摂餌量が未測定であることにつきましては、発生毒性試験において、妊娠0～20日の総摂餌量に影響は認められなかったことから、本試験でも影響はないと考えられるとのこと。

続いて、性周期未評価ですとか、精巣及び精巣上体の重量測定、精子検査が未評価、F1離乳児について膈開口及び包皮分離日齢が未評価、F1の雌について原始卵胞の定量的評価が未評価という点について、P及びF1世代ともに交尾率や受胎率に検体投与による影響は認められていないことから、性周期は正常であり、発情期や排卵が定期的であったと考えられる。また、出産率及び着床痕数に検体投与による影響は認められていないこと、90日間反復経口投与毒性試験の病理組織学的検査において雌雄の生殖器に検体投与による影響は認められていないことから、性成熟及び生殖機能に影響を及ぼすことはないと考えられるとのこと。

次のページに行きまして、親動物の臓器重量が未測定及びF1及びF2児動物について、各腹雌雄各1匹の最終体重、脳、脾臓及び胸腺重量が未測定であるが、90日間反復経口投与毒性試験で生殖器を含めた主要器官の臓器重量が測定されており、脾臓以外の臓器については病理組織学的変化を伴う重量の増加は認められなかった。脾臓については病理組織学的変化を伴う重量の増加が認められたことから標的臓器と考えられるものの、当該試験(繁殖試験)における剖検では検体投与に関連する変化が認められなかった。さらに、本試験のいずれの組織における剖検においても検体投与に関連する変化は認められなかったことから、これらの逸脱が本試験の結論に影響を与えることはないと考えられるとの再考察が提出されております。御検討いただければと思います。

続きまして、評価書案にお戻りいただきまして、2世代繁殖試験(ラット)②については、予備試験を記載しなくてよいかという点についても伺っておりますけれども、記載しないということで先生方から御同意をいただいております。

続いて、82ページ2行目から(3)3世代繁殖試験(ラット)です。

こちらは、当初は特段【事務局より】を設けてなかったのですが、82ページ15行目下のボックスでございます。OECDガイドラインとの相違点について、本試験でも2世代繁殖試験①、②と同様に器官重量の測定が未実施だったということで考察が提出されておまして、内容は先ほど御説明した①の試験のものと同じとなります。

続きまして、その下、(4)発生毒性試験(ラット)①です。

こちらガイドラインとの相違点がございまして、83ページの8行目の下からです。妊娠6～15日の投与で分娩前日まで投与されていないという点につきまして、先生方から回答を待つて判断しますといただいております。

再考察の内容は、83ページのボックス内の真ん中より下のほうの【事務局より】のところです。内容としましては、本試験においては器官形成期(妊娠6～15日)のみ投与されており、帝王切開前日まで投与が実施されていない。器官形成期以降も機能的発達を続け

る臓器として主に脳や生殖器が考えられるが、脳については、最新ガイドラインでも求められているのは胎児の視覚的検査のみであるため、適切な期間投与が行われていたとしても、その影響を捉えることは限定的と考える。なお、3世代繁殖試験では、F3b動物離乳時の脳についての病理組織学的検査では所見は認められていない点も考慮される。生殖器については、胎児検査により一定の影響を捉えることが可能であると考えられ、適切な期間投与することにより胎児への影響が認められる可能性は否定できないが、結果的にはあるが繁殖試験において、2世代繁殖試験①、②と3世代繁殖試験ですが、親動物の繁殖能に影響はなく、親並びに児動物で生殖臓器を含めて適切に病理組織学的検査が実施されており、影響は認められていないことから、その可能性は低いものと考えられる。

これらのことから、当該試験において分娩前日まで投与されていないことが評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたとのことでした。

こちらですが、事前に〇〇からいただいていたこの再考察についてのコメントを御紹介します。机上配布資料6を御覧ください。

1 ページ目の32行目からです。発生毒性試験の投与期間についてです。本剤では繁殖試験で出生児の低体重が継続的に観察されています。多分、発生毒性試験でも投与期間を延長すれば、胎児体重低値がみられたかもしれません。というのも、有意差はないが、高用量群の胎児体重はやや低値であったということです。

仮に、繁殖試験で出生時に死亡児数が増えていたとき、器官形成期のみの投与により、統計学的有意差がなくても胚・胎児死亡数の増加傾向がみられていれば、全妊娠期間投与により、胎生期に胎児が死亡に向かうかもしれません。胎生期に発現することなのか、生後に発現することなのかを推測して評価する必要があると感じていますといただいております。御検討をお願いいたします。

続きまして、発生毒性試験（ラット）①につきましては、予備試験の扱いについて伺っております。84ページの【事務局より】ボックスです。予備試験については記載しないということで御同意をいただいております。

この【事務局より】の②では、1,350 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6～11日に認められた摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとしないという点についてですが、こちらについても先生方から御同意をいただいております。

続いて、84ページ2行目からです。（5）発生毒性試験（ラット）の②です。

こちらガイドラインとの相違点が84ページ14行目の下のボックスから次のページ、さらにその次のページにかけてございます。

まず、相違点としましては、先ほどと同様のもの、妊娠6～15日の投与で分娩前日まで投与されていないという点がございましたけれども、こちらは先ほどの回答を参照いただければと思います。

その次、①としているものですが、動物の飼育湿度が投与開始後2週間に55±15%の範囲を断続的に軽度下回り、ガイドラインの規定範囲を下回った可能性があるという点につ

きまして、〇〇からは承認ということをお願いしています。

〇〇から、低下度合いや時間の推測根拠があれば示したほうがよいと感じますといただいております。報告書においても断続的に軽度下回ったのみの記載のようでしたけれども、扱いについて御検討をお願いいたします。

続いて、②投与期間が帝王切開予定日の前日までではなく、妊娠15日までであったという点です。これは先ほども同じ内容が出ていましたけれども、本剤は2社から試験結果が提出されておまして、先ほどとは別の申請者からの回答というのも入手しておりますので、そちらについても御確認いただければと思っております。

その回答の内容としましては、飛びまして恐縮ですが、87ページのボックスの一番上の(回答)というところがございます。

内容としまして、ラット90日間反復経口投与毒性試験において、雌の生殖器に検体投与による影響は認められておらず、繁殖試験において、親動物の交配～妊娠～分娩の一連の過程における受胎及び出産率に検体投与による影響は認められていないことから、親動物の生殖機能に対して影響を及ぼさないと考えられる。

また、2世代繁殖試験②において、児動物の体重増加抑制が認められているものの、検体投与に関連するその他の変化は認められていないことから、胎児の発生に影響を及ぼさないと考えられる。

また、2世代繁殖試験の②において、脳を含めた各器官や臓器に対して検体投与の影響は認められていないことから、器官の発生にも影響を及ぼさないと考えられるといったことから、投与期間が延長されたとしても、新たな発生毒性の可能性は低いと考えられるとの考察がなされております。

お戻りいただきまして、85ページの下の方ですけれども、③の相違点としまして、母動物の甲状腺の重量測定及び病理組織学的検査を行っていないという点につきまして、〇〇から、具体的にどのような試験でどのような結果が得られているから当該試験での評価がなくてもよいと考えているのか考察が必要とのこと。

また、〇〇から、甲状腺については、イヌの亜急性毒性試験では甲状腺ろ胞細胞肥大が病理所見として認められていますが、ラットでは病理学的な所見はなかったとあります。私はラットの母動物の甲状腺の病理検査はあったほうが好ましいと思いますが、なくても評価は可能と思いました。病理の先生方の御意見をお聞かせくださいとコメントをいただいております。

また、〇〇からは、どの試験のデータを参照し、どのような評価が可能なのか考察すべきだと思いますといただいております。

続いて、④の相違点につきまして、こちらは甲状腺ホルモン及び甲状腺刺激ホルモン測定用の血液試料を採取していないという点につきまして、〇〇からは、一般毒性試験の結果、本化合物の特性などから甲状腺ホルモンへの影響について考察が必要です。

〇〇からは、先ほどの③で母動物の甲状腺の病理が必要ではないのであれば、T3、T4、

TSHの検査がなくても試験の評価をすることは可能と考えますとのこと。

〇〇からは、90日間反復投与試験でも計測されておらず、別途考察がされているようです。関連づけて考察するのがよいのではないのでしょうかとのコメントをいただいております。

その下、⑤～⑦の相違点につきまして、〇〇からは、各項目についてより詳細な考察が必要でとのコメント。

〇〇からは、申請者が「生殖能力に変化がなかった」とする根拠の説明を加えた上で、この試験結果を採用してもよいと思いますといただいております。

〇〇からは、繁殖能に影響がみられない、これはこのように申請者は考察しているのですけれども、それがこの相違点について評価を可能とする根拠になる理由が分かりません。各項目について考察が必要と思いますといただいております。

③～⑦の相違点については、いただいたコメント踏まえて再考察を求めまして、机上配布資料3のほうに回答が提出されております。

机上配布資料の3ページ目がこちらの試験の相違点に関する考察となっております。

回答内容ですが、まず母動物の甲状腺の重量測定及び病理組織学的検査が未評価並びに甲状腺ホルモン及び甲状腺刺激ホルモンが未評価であるが、90日間反復経口投与毒性の病理組織学的検査において、甲状腺に検体投与による影響は認められていないことから、本試験でも影響はないと考えられるとのことです。

続いて、生存胎児の肛門・生殖結節間距離が未評価、同腹胎児の骨格検査を約半数ではなく3分の2について、内臓検査を半数ではなく3分の1について実施、投与開始週齢、用量設定根拠、調製飼料の安定性及び均一性、NOAEL値及び何らかの外表、内臓、骨格の異常を有する胎児及び腹の総数と割合が報告書に未記載であるが、繁殖試験で児動物の性差を示す所見はないこと、P及びF1世代の交尾率、受胎率、出産率及び児動物の器官に対して検体投与の影響は認められていないことから、本試験でも影響を及ぼすことはなく、結論に影響しないと考えられるとの考察でした。御検討をお願いいたします。

続きまして、試験の内容に戻りますが、87ページの真ん中の辺りの【事務局より】を御覧ください。

本試験の2,500 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた摂餌量減少について、投与初期に認められていますが、体重には投与初期に影響が認められていないことから、ARfDのエンドポイントとしない案としました。

この案につきまして、先生方から御同意をいただいております。

続きまして、87ページ2行目から(6)発生毒性試験(ウサギ)の①です。こちらの試験については、特段修正やコメント等はございませんでした。

続いて、88ページ1行目から(7)発生毒性試験(ウサギ)の②です。

こちらガイドラインとの相違点を【事務局より】ボックスにまとめております。内容は、妊娠6～18日の投与で分娩前日まで投与されていないということについてです。

得られた回答をその下のほうに記載しております。こちらはラットのときと同様の考察でして、3世代繁殖試験はラットの試験しかなかったのですが、ラットの3世代繁殖試験の結果などを踏まえて、投与期間が短いということが評価に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたという考察となっております。御検討をお願いいたします。

また、本試験について予備試験の扱いについて伺っておりましたが、予備試験は記載しないということで先生方から御同意をいただいております。

続いて、89ページ2行目から(8)発生毒性試験(ウサギ)の③です。

こちらガイドラインとの相違点は13行目の下のボックスにございます。先ほどの試験と同様に投与期間が短いという点、こちらの再考察は先ほどのものを御参照いただければと思います。

続いて、相違点としてほかにございまして、まず90ページのボックス内にある②ですが、照明が12時間明期ではなく14時間明期であった点がございました。

こちらは〇〇、〇〇からは評価可能との御意見をいただいております。

〇〇からは、14時間明期で行われていたと示してあれば受入れ可と思いますといただいております。

その下、③体重および摂餌量の測定が妊娠10日以降は3日ごとではなく4～5日間隔であった点です。

〇〇からは、測定間隔が1日延びても評価可能とは思われますが、もともとの考察である2世代繁殖試験②において繁殖能に影響はみられておらず、これらの逸脱が得られた結果の妥当性に影響していないものと考えるという回答では漠然とし過ぎていると考えますとのコメント。

〇〇は、評価可能と思いますといただいております。

〇〇は、この項目への考察がないようです。増加曲線上で異常はなかったか等、示すのがよいのではないのでしょうか。

続いて、④母動物の甲状腺の重量測定及び病理組織学的検査を行っていない点についてですが、〇〇からは、どのような結果が得られているからこの試験での評価がなくてもよいと考えているのか、記載が必要と考えますとのこと。

〇〇からは、もともとの考察で短期毒性試験での評価が可能であるとしていたのですが、この短期というのが何を指しているのか分かりませんでした。甲状腺については、イヌの亜急性毒性試験では甲状腺ろ胞細胞肥大が病理所見として認められていますが、ラットで病理学的な所見はなかったとあります。私はラットの母動物の甲状腺の病理検査はあったほうが好ましいと思いますが、なくても評価可能と思いました。病理の先生方の御意見をお聞かせくださいといただいております。

〇〇からは、ウサギの試験はないように思います。どの試験のデータを参照し、どのような評価が可能なのか考察すべきと思います。

こちらの考察につきましては、また机上配布資料3のとおり回答が出てきております。

机上配布資料の一番最後のページを御覧ください。

回答としまして、まず体重及び摂餌量の測定が3日おきではなく、4～5日間隔に実施されているが、4～5日間隔のデータからでも、その推移は推定可能なため、検体投与による影響は評価できており、本試験の結論に影響を与えることはないと考えられるとの考察。

続いて、母動物の甲状腺の重量測定及び病理組織学的検査が未評価であるが、90日間反復経口投与毒性試験の病理組織学的検査において、甲状腺に検体投与による影響は認められておらず、甲状腺は標的組織ではないため、本試験でも影響はないと考えられると考察がされております。

甲状腺ホルモン関連の考察については、机上配布資料6で〇〇から事前にコメントをいただいております、8行目からですけれども、甲状腺の病理組織学的検査に変化がなかったからホルモン測定をしなくても問題ないという考察をよく見ますが、それならガイドラインにホルモン測定が追加されなかったはずです。特に間接的（肝臓酵素経由）な影響の場合、甲状腺病理のみで判断することは難しいと思います。

考察として、例えば本剤は一般毒で、肝臓重量、機能、病理にも影響がなく、肝臓を介する間接的な甲状腺への影響は低いと考えられること、さらに甲状腺重量、病理に影響がなく、直接的な影響が検出されていないこと、脳重量にも影響がないこと、生殖発生毒性分野においては、一般毒で得られた結果と同様な変化がみられ、さらに繁殖試験において児のケージサイドでの一般状態（行動）に異常はなく、脳重量にも影響がないこと（脳を測定しなければ、この考察も必要）ということから、総合的に本剤の甲状腺ホルモンに対する悪影響はないと考えられ、ホルモン測定をしていなくても評価可能である。また、DNT試験も必要なしと考える。というような考察が必要ではないかとの御意見をいただいております。御検討をお願いいたします。

生殖発生毒性試験については以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、まず77ページにお戻りいただきまして、生殖発生毒性試験につきましては、新たに提出された試験成績はありませんが、テストガイドラインとの相違点など、考察が足りないというような御指摘を受けて、その返答をいただいたところですので、それに基づいて、議論していただければと思います。

まず（1）2世代繁殖試験（ラット）①の試験でございます。ここは器官重量の測定が未実施というところございまして、それに再考察が提出されているところでございます。

〇〇からは基本的にこれは了承というような御意見だったかと思いますが、まず〇〇から御説明いただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。

再考察を全体的に拝見いたしまして、特にこれで評価可能と考えます。

また、机上配布資料6の点は、申請者に求めるというよりも、我々専門委員がこの後どうやって再評価をしていくかというのを私も忘れないように、初期の時点で先生方と一緒に考えたいなということのコメントですので、申請者からの再考察に関して、今回全部真摯に回答していただけて、我々としても評価がしやすくなったと考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、リスク管理機関の回答を踏まえた上で、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

今日は途中で抜けてしまうので、先にさせていただいてありがとうございます。

私は回答を拝見して、要は答えられる範囲で答えるしかないと思いますので、受け入れざるを得ないかなと思います。古い時期の試験だと思います。

あと、○○も書かれておられたのですが、考察はすればするほど幾らでもできるわけなのですが、これはサイエンスでもあるので、オーバースペキュレーションをこちらから要求するのは絶対避けるべきだと思うのです。ですから、そこはこちらが逸脱した要求を逆にしてはならないとも考えました。ですので、エビデンスベースで見ていって、難しいのですけれども、国民に対するデメリットというのが恐らく生じないだろうというところの落としどころを見極めながら受け入れていくという方向で読ませていただけて、落としどころとしては、いただいた回答を承認するという事ではないかなと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

○○におっしゃっていただいたとおりなのですが、再評価ということでもあり、使える範囲のデータから言えることを述べていくということで受入れ可能かどうか見ていくしかないかなと思っております。

今回については、最初にいただいていた波線をつけていただいたコメントというのが、十分に満たしている、影響を及ぼさないという非常に紋切り型の回答のみと感じたものから、再考察を待ちますと申し上げたのですが、後からいただいた回答で、それなりにほかのデータを参照した考察をいただけましたので、これについては受入れ可能かなと思います。

今後の再評価ということについて、再びの動物試験を求めることはほぼできないのでは

ないかと思っておりますので、従来のデータから言える範囲のことをどうまとめていくか。その再考察というのをどういうふうな書きぶりも含めてしていくかということは、今後我々としても考えていかななくてはいけないのかなと私も感じました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、それを踏まえた上で、本文をいかに書き換える必要があるか、加筆する必要があるかということかと思うのですけれども、その点についてはいかがでしょうか。

○○。

○ ○○

○○です。

加筆は特に必要がないのではないかと。

○ ○○

○○もそれでよろしゅうございますか。

○ ○○

私も、本文については、全体のところでもこれで書くことはなくて、申請者の考察に関して、この考察というのは実際に記録として残るものですよ。

○ ○○

事務局、いかがでしょうか。

○ ○○

公の書類と一緒にこの考察というのが足されて何か参考の資料として、記録として残るのであれば、すごくこの考察は重要で、我々が査読に近いような形で見てリバイスを要求するようなことを今しているわけですが、これの作業でできたこれがどこにも残らなくて、我々がここで納得、承認というので流れてしまうようなものであるのであれば、そんな要求を逆にしているのかと逆に思うのですが、今いただいたコメントは最終的にはどういう取扱いになるのでしょうか。

○ ○○

ただいま事務局から内容について御説明させていただきまして、どういう御議論があったかという点については議事録に残るような形になります。

○ ○○

では、考察とかそういうのは議事録にだけ残るのですね。でも、議事録だとしゃべった内容しか出ないから、事務局が回答をお読みになったら、それが文字で起こされて、議事録に記録されるだけであるという理解でよろしいですか。

○ ○○

そのとおりです。

○ ○○

分かりました。

そうすると、こちらで考察を色々要求してきて、向こうからいただいた回答を我々が承認するという形を取っているのですけれども、それが評価の根拠のところはどう反映するのかというのは、何とも言えないものがあるのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○。

○ ○○

○○のコメントにちょっと足しますけれども、○○、どうやら議事録に確かに残るのですけれども、これから申請するような企業の方々は、我々の議論の議事録を見ながら、こんな簡単なコメントではどうやら食安委には突き返されるとか、こういう書き方をしていれば受け入れてくれるようだと、どうやら我々の議事録を教科書として企業の皆様は再評価に向かっているようだということは、学会等で伺ったことがあります。ですから、机上配布資料も丁寧に今日読んでいただいているので、ある程度は我々の意向とか申請者の再考察というのは議事録で伝わっているのではないのかなとは感じていました。

以上です。

○ ○○

すみません。余計なことを言ってしまいました。

私が実は気になったのは、結局、議論をして考察を要求しても、本文自体に反映されるわけではないということが物すごく引かかったのです。事務局のところでは修正案があったら、それに対して、結局、本文についてはいいのだけれどもというような流れですよ。

分かりました。余計なことでした。失礼しました。

○ ○○

よろしゅうございますでしょうか。

だから、多分提出された評価書というか、その中の一部としては残るということですよ。廃棄されてしまうわけではないので、そういう形で記録としては残り、議論の内容については議事録に残されて、これから申請する方々はそれを参考に、自分たちがどんな資料をどのように整えたらいいかということの参考にさせていただけると理解しましたが、それでよかったですか。

そういうことだそうですけれども、○○、それでよろしゅうございますか。

○ ○○

ありがとうございます。余計なことを言いました。失礼しました。

○ ○○

○○。

○ ○○

どうも御議論ありがとうございます。

それから、最後に食品健康影響評価のところ、これはいつも、例えば最新のガイドラ

インに適合しなかった場合には、それに関するディスカッションを行った上で結論を出したということを入れていませんでしたか。事務局に御確認いただきたいのですけれども。

○ ○○

全ての御議論をいただいた上で、もしこのデータセットで毒性の特性などが十分把握できたと御判断いただけた場合には、そういった御議論があつて、問題ないと判断されたという文章を食品健康影響評価には入れていただくことと、ほかの剤でそのような判断をしていただいた例があります。

それと○○がおっしゃっていることに関連しますと、先生方が、この剤の評価にとって大事なポイントと思われた点などがもしありましたら、その点について特出しというか、こういった議論があつて、農薬専門調査会としてはこのデータは受入れ可能と判断したというように、特段に御判断いただいたところについては評価書に書き込むというような選択肢もあろうかと思つて伺つておりました。

○ ○○

ありがとうございます。

だから、○○が御懸念されるどころ、こういうディスカッションを厳しくして、今までのガイドライン又は提出された資料に関しての再考をしているというところを必要に応じてしっかりと書き出して、詳細は議事録で確認できるというふうにしていけたらいいのかなと考えております。よろしくをお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、(1)の2世代繁殖試験(ラット)①の試験は、本文についてはこのままということにさせていただきます。

その次、(2)2世代繁殖試験(ラット)②の試験でございます。これも表は少し記載整備がされているところでございますが、コメントとしては、既に①の試験でディスカッションした内容がほぼ重なっているところと、少し追加になったところがございますが、基本的には最初に先生方は再考察の内容で受入れ可能というようなことをおっしゃっていただいているところではございますが、この試験について特にコメントがあればおっしゃっていただければと思うのですけれども、○○は首を振っている。

○○はいかがですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

○○も大丈夫ですか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、この試験についても本文の書き換えは特に必要がないということにさせていただきます。

ありがとうございます。

それから、予備試験は記載しないという案で、先生方、皆さん御同意いただきましたので、記載しない案とさせていただきます。

その次、(3) 3世代繁殖試験(ラット)の試験です。3世代繁殖試験については特にコメントがなかったということで、それから、発生毒性試験(ラット)の①についても、これまでの御議論からすると特段追加はなかったかなと思うのですが、よろしゅうございますでしょうか。

みんな頷いているからいいかな。

その次、(5)の発生毒性試験(ラット)②の試験でございます。これが投与期間がちよいと足りないとか幾つかコメントがあったかとは思いますが、追記という観点から何かコメントがあればと思いますので、いかがでしょうか。

○○。

○ ○○

○○です。

追記ということは私は特にこの試験は必要はないと思っております。

○ ○○

○○もいかがでしょう。

○ ○○

私も特にありません。

○ ○○

○○もいいですか。

○ ○○

そのとおりで結構です。

○ ○○

時間の推定根拠とかとおっしゃっていたけれども、この回答ならこれでいいかということでもいいですか。

○ ○○

本当に正直に言ってしまいますと、つまり、これは今から確認できる、実際に例えば電源が切れていたとか、そういった記録がはっきりしている資料がないということだろうとは思いますが、1989年と古い試験ではありますし、記録が後からたどれないということは引っかかることではあるのですが、軽度ということも当時も判断したし、

今でも特にそれを疑うようなことがない、ほかの事情がないということであれば、仕方がないかなと思います。

今後はこういうことがないようにと、ちょうど議事録を見てということではないですけども、こういった実験の条件を後から追えるようにしておくことはサイエンスの面からも基本かなと思いますので、こういった場合は根拠が示せるようお願いしたいなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、本文に追記は必要がないというところですね。ありがとうございます。

それから、母動物でみられた摂餌量減少について、ARfDの根拠にしなかったという案で、これは先生方皆さん御同意いただいておりますので、このとおりとさせていただきます。

そうしますと、その次が（６）の発生毒性試験（ウサギ）①の試験です。これは特に問題がなくて、（７）の発生毒性試験（ウサギ）の②の試験ですかね。これも多分既にディスカッションした内容でカバーされていると思いますし、（８）のウサギの③の試験についても同様だと思いますが、このウサギの試験について本文に加筆する必要があるとか、何か特出しで書いたほうがいいのか、そういった観点からさらに追加のコメントはございますでしょうか。

○○。

○ ○○

○○です。

ありません。

○ ○○

○○。

○ ○○

私もありません。

私のコメントでウサギのところにラットと書いてしまっていたようですけども、読み飛ばしてください。すみません。

○ ○○

だそうです。事務局、よろしくお願いします。

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

この14時間は書かなくていいのね。

○ ○○

この示すというのは確認できればという意味で申し上げましたので、本文に書くということではなくて、後で確認できるということであれば可能です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、発生毒性試験はこれで終了ということになりますが、よろしかったでしょうか。

では、もし何か思いついたらまた後でおっしゃっていただくことにして、毒性試験のほう、一般毒のほうに戻りたいと思います。説明をお願いします。

○ ○○

それでは、42ページをお願いいたします。

まず一般毒性試験全般に関してですけれども、ARfDの設定に関連した毒性試験の発現用量及び発現時期の追記を行っております。

急性毒性試験については、一部新たに追加された試験がございましたので、追記をしております。

亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験については、今回新たに追加された試験成績はございません。

その下、①としておりますが、OECDガイドラインとの相違点に関して、ドシエで相違点のみ挙げられていて考察がされていないものなどは波線をつけておりまして、先ほどの生殖発生毒性試験と同様の対応を行っております。

続いて、②ですけれども、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は、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

これらについて、先生方から承知しましたといただいております。

では、まず急性毒性試験（経口投与）、42ページ2行目からです。

概要は表36にございまして、43ページにも試験が幾つか記載されております。

前版で記載されていた3つの試験について、今回提出されておりました。それらの3試験というのは、症状及び死亡例が認められていなかった試験でして、今回新しい試験が提出されていることもありまして、提出されなかった試験は削除する案としました。この扱いにつきまして、先生方から御同意をいただいております。

また、44ページの【事務局より】にございまして、一部の試験でOECDガイドラインとの相違点がございました。使用動物数が多いですとか、週齢の相違点等がございましたけれども、先生方からは評価可能と考えますといただいております。

続いて、44ページ2行目から（2）一般薬理試験です。こちらの概要は表37にございまして、記載整備のみしております。

事務局からお伺いしている点としましては、47ページの【事務局より】ボックスでございます。

まず、①マウスの一般状態観察において活動性低下、呼吸促迫が認められていますが、例数が少ないということ、片性のみの試験であり、他の試験で同様の所見が認められていないことから、前版のとおりARfDのエンドポイントとしませんでした。

続いて、②としまして、マウスの小腸炭末輸送能の測定において、500 mg/kg体重投与群で抑制が認められましたが、小腸のみへの影響を評価した試験であり、前版のとおりARfDのエンドポイントとしませんでした。

この点、いずれも先生方から御同意をいただいております。

続いて、47ページの8行目から亜急性毒性試験です。

まず、90日間亜急性毒性試験（ラット）の①です。

こちらは、まずガイドラインとの相違点が48ページの10行目の下のボックスにございます。定期的な詳細観察の実施が確認できないというのがございました。

こちら、得られた再考察というのが次のページにございます。

考察の内容ですが、該当の90日間亜急性毒性試験では、少なくとも毎日行われた一般状態観察において外徴や行動変化の異常はいずれの試験でも認められていない。また、ラットにおける慢性毒性/発がん性併合試験では、週1回の割合で触診を含む詳細な観察が行われている。その結果、最高用量まで投与に起因する外徴や行動変化は慢性毒性群並びに発がん性群いずれにも認められておらず、一方で、フェンメディファムの標的毒性として造血系・肝臓・脾臓・腎臓への影響はより低い投与量から認められていることから、詳細な観察はフェンメディファムの毒性の評価において鋭敏なパラメータではないと考えられ、本試験で実施されなかったことが評価に影響を及ぼすことはないと考えたとの考察でございました。御検討をお願いいたします。

そのほかの相違点としまして、①～③に記載のもの、一部の血液の検査項目の測定不足ですとか、発情周期を決定していない等がございましたけれども、それらについては評価可能と考えますと先生方からいただいております。

〇〇からは、無毒性量は決定できていないが、本剤の高用量でのラットへの影響が読み取れると考えるとコメントをいただいております。

続いてその下、(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）の②です。

こちら、50ページの13行目の下のボックスで事務局から幾つかお伺いしていますが、ガイドラインとの相違点についてです。

まず、先ほどと同じく、詳細観察の実施が確認できていないという点。こちらの考察は先ほどと同様のものが提出されております。御検討をお願いいたします。

その下、①～⑦で動物の飼育温度の相違点ですとか、網状赤血球数の検査を実施していない、HDL、LDL、甲状腺ホルモン未測定等の相違点がございました。

⑦につきまして、〇〇に誤記の修正をいただいております。

これらの相違点につきましては、先生方からは評価可能と考えますといただいております。〇〇から、無毒性量は決定できていないが、本剤の中用量のラットへの影響が読み

取れると考えるといいただいております。

続いて、51ページ2行目からが(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)③でございます。

ガイドラインとの相違点は52ページの11行目の下のボックスです。同じく詳細観察の実施が確認できないということとして、先ほどの①の試験と同様の考察が出ております。それ以外の相違点としまして、網状赤血球数及び血小板数の測定を行っていないですとか、血液生化学的検査における検査項目の不足等を①～⑥に記載してございましたけれども、先生方から評価可能と考えますといいただいております。

続きまして、53ページの2行目、(4)90日間亜急性毒性試験(ラット)④です。

本試験でもガイドラインとの相違点がございまして、54ページの4行目の下のボックスにございます。①～④がございまして、血液凝固時間、凝固能の測定をしていない。HDL、LDL及び甲状腺ホルモンの測定をしていないなどがございました。ほかに、発情周期を決定していないですとか、病理組織学的検査を一部の臓器・組織でしていないという点がありまして、先生方のコメントは、まず〇〇からは、評価可能と考えます。〇〇も、上記理由については受け入れてもよいと考えますといいただいております。一方で、〇〇から、古い非GLP試験なので、参考資料にしてもよいかと思います。〇〇からも、同じく古い非GLP試験ですので、参考資料にしてはいかがでしょうか。〇〇より、評価可能と判断しますが、古い非GLP試験です。SDラット90日間試験が実施されており、長期試験がSDラットを使用しています。この試験は参考資料でよいかもかもしれませんといいただいております。

このほか、本試験については、所見について1点お伺いをしてしております。5,000 ppm投与群の雄について、投与1週に摂餌量減少が認められていましたので、54ページの表45の毒性所見の表に追記をしました。こちらについては先生方から御了解をいただいております。

続きまして、55ページ1行目の下のボックスです。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験についてですが、評価書案に記載した①～④の試験のほかに1試験提出されておりますが、4用量中3用量で製剤を用いており、有効成分については1用量のみの試験であることから、評価書に記載しない案としました。この扱いについて先生方から御同意をいただいております。

続きまして、56ページ2行目から6行目、こちらは90日間亜急性毒性試験①～④の結果、ラットの90日間亜急性毒性試験における総合評価として、無毒性量は150 ppm(13.0 mg/kg体重/日)であると判断したということで、前版と同様の内容で特段変更はしてございません。

続いて、56ページの8行目からですが、(5)、(6)、(7)と書いていまして、参考資料となっていた3試験が今回提出されておらず、削除する案としております。これらの試験については、検査項目が不十分であることや一般的なプロトコルでないこと等の理由から、前版の評価書で参考資料とされておらず、認められた所見はラットを用いた他の亜急性毒性試験と同様であることから削除する案としておりましたが、この扱いにつきまして先生方から御同意をいただいております。

続いて、57ページ4行目、(5) 8週間亜急性毒性試験(マウス)です。こちらは、特に前版からの修正ですとかコメントはございませんでした。

続いて、58ページ2行目、(6) 60日間亜急性毒性試験(イヌ)です。

59ページ6行目下のボックスで、ガイドラインとの相違点についてお示ししております。投与期間が60日間であるという点について、ドシエの考察では、イヌを用いた60日間反復投与試験と18週間投与試験の2つの試験結果をもって、90日間反復経口投与試験の代替となるものと考えられるというような考察がされております。

なお、本試験を提出したところと別の企業からは、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験というのが提出されておまして、(7)に記載をしているところがございます。

こちらの考察及び相違点につきまして、先生方からのコメントは60ページの上のところです。

〇〇より、不十分な試験ですが、気になるデータも含まれていますので評価対象にしたいと思います。

〇〇、〇〇からは、90日間試験の代替にはなりません、評価可能と考えますといただいております。

〇〇からは、本剤のイヌの影響が読み取れることから評価可能と考えます。

〇〇からは、この試験は混餌投与試験です。18週間試験はカプセル投与です。90日間反復経口投与試験の代替にはならないと思いますとのことで、90日間の代替とはならないのではないかとコメントがありましたけれども、扱いにつきまして御検討をお願いいたします。

続きまして、その下、所見の記載について伺っております。統計学的有意差はないが投与の影響と判断した所見のうち、前版でそのことが未記載であった所見について注釈を追記しました。この点については先生方から御同意をいただいております。

続いて、60ページ2行目から(7) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)です。こちらは6行目のところで記載整備のみをしておりますけれども、それ以外は特段変更ですとかコメントはございませんでした。

61ページ5行目から(8) 18週間亜急性毒性試験(イヌ)です。こちらは前版から参考資料となっております。特段コメントはございません。修正等もございません。

61ページ13行目から8. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。

まず(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)の①です。

こちらガイドラインとの相違点がございまして、62ページの14行目の下のボックスにございます。

内容としましては、眼科的検査の実施がないという点でしたけれども、先生方からは、〇〇より、明らかな眼毒性はなさそうですので評価可能と考えます。〇〇、〇〇、〇〇からは評価可能と考えますといただいております。

このコメントをいただいた後で追記したものののですけれども、一応考察も得られてお

りまして、63ページの上の【事務局より】というところがございます。

内容としましては、同時期に実施されている他のラットを用いた反復毒性試験、1年間慢性毒性試験（ラット）②、2年間発がん性試験（ラット）②において、本試験の最高用量と同じ1,000 ppmで眼科的検査が実施されており、眼への影響は認められていないことから、逸脱が評価に影響を及ぼすことはないと考えるところでした。御確認いただければと思います。

続いて、本試験は所見について1点伺っておりました。肝臓のヘモジデリン沈着について、雄では60 ppm投与群でも統計学的有意な増加が認められますが、前版審議時、血液検査において貧血が認められない用量におけるヘモジデリンの沈着については毒性影響とはならないと判断されたことから、今回も60 ppm投与群は毒性所見としない案としました。また、雌についても、血液検査において貧血が認められなかった250 ppm投与群は、今回も毒性所見としない案としました。

この点につきまして、〇〇、〇〇、〇〇から事務局案に同意しますといただいております。

〇〇より、ヘモジデリン沈着は正常な個体でもある程度クッパー細胞に所見が認められますので、ヘマトクリットが低下していない60 ppm群においては採用しなくてよいと思います。事務局の提案に同意しますといただいております。

〇〇からも、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、63ページ2行目から（2）1年間慢性毒性試験（ラット）の②です。

こちらガイドラインとの相違点がございまして、64ページの18行目の下のボックスです。臓器重量に心臓、子宮、甲状腺重量がないという点について、〇〇、〇〇、〇〇から評価可能と考えます。〇〇より、本剤のラットへの慢性的な影響が評価できると思います。〇〇からも評価可能と考えますといただいております。

コメントをいただいた後で恐縮ですが、再考察が提出されておりますので御紹介しますと、この試験では重量の測定はなされていなかった一方で、同臓器では病理学的検査が実施され、検体投与の影響と考えられる病理所見は認められなかった。また、104週投与したラットにおける慢性毒性/発がん性併合試験においては、52週時にと殺、解剖が行われていて、このときには臓器重量として他の肝臓や腎臓などの主要臓器に加えて心臓、子宮、甲状腺重量の測定が実施されていて、その結果、これらの重量には有意な変動は認められなかった。加えて、実施された病理組織学的検査においても、同臓器には検体投与の影響と考えられる病理所見は認められなかった。このことから、心臓、子宮、甲状腺への重量変化並びに組織学的にも影響を及ぼすことはないと考えられるとの考察をされております。

本試験については、毒性所見の表の用語につきまして〇〇からコメントをいただいております。表54の雄の250 ppmにあります腎皮質尿細管というものですが、斜線を入れていたのですけれども、これは削除してもよいと思いますといただいておりますので、そのように修正する案としております。

1年間慢性毒性試験の①及び②につきまして、64ページの14行目から17行目にかけて、①と②はほぼ同時期に同じ施設で実施されたことから、これらの試験は併せて評価することが可能と考えられ、農薬第三専門調査会は、最小毒性量は250 ppm、無毒性量は60 ppmであると判断したとしております。これは前版からこのような記載がありまして、今回も同様とする案としてしているところですが、当日で恐縮ですが、こちらの記載について御検討いただきたく思っております。

というのは、16行目、17行目にありますけれども、最小毒性量250 ppm、無毒性量60 ppmであると判断したと書いていて、摂取量のmg/kg体重/日を通常併記するものかと思いましたが、その記載がございませんでしたので、それを追記することについて御相談させていただければと思います。

摂取量としては幾らだったかと言いますと、まずラット①の試験につきましては、62ページの2行目あたりを御覧ください。

本試験では、雄の毒性量が60 ppmで、最小毒性量が250 ppmでしたので、NOAELが3.5 mg/kg体重/日でLOAELが14.6 mg/kg体重/日となっております。

②の試験で雄の結果はどうだったかと言いますと、64ページの2行目の表53ですけれども、NOAELが4.2 mg/kg体重/日で、LOAELが17.3 mg/kg体重/日となっております。

こちら、mg/kg体重/日の記載について検討いただきたく思います。

雌につきましては、①の試験ではNOAELが18.7 mg/kg体重/日で、LOAELが78.1 mg/kg体重/日、②の試験ではNOAELが5.1 mg/kg体重/日でLOAELが20.3 mg/kg体重/日という状況でございますので、いかがいたしましょうかということで御検討いただければと思います。

なお、73ページの2行目を御覧いただければと思うのですが、こちらでは1年間慢性毒性試験（ラット）①及び②、さらに2年間発がん性試験（ラット）①及び②、並びに2年間慢性毒性/発がん性併合試験①及び②というので、今御相談しております1年間の①、②を含めて、それ以外の2年間の試験を含めた総合評価についてまとめております。これらの総合評価の結果、ラットへの長期投与の総合評価として、無毒性量は100 ppm（4.60 mg/kg体重/日）であると判断したとしておりまして、こちらは前版から記載があったものですが、今回もそのようにする案としております。なので、内容として、まずこの64ページ14行目の記載が必要なのかということもあるかとは思いますが、mg/kg体重/日の記載について御検討いただければと思います。

続きまして、65ページ2行目から（3）2年間発がん性試験（ラット）の①です。

こちらガイドラインとの相違点がございまして、66ページの7行目の下のボックスでございます。相違点としましては、温度の相違点ですとか、供試動物の試験開始時の個体別体重の記載の不足ですとか、あと、病理組織学的検査で対照群及び高用量群の全動物について実施していない臓器・組織があったということがございました。

これにつきまして、まず〇〇からは評価可能と考えますといただいております。

〇〇、〇〇からは、評価は可能と思いますが、発がん性試験ですし、組織学的検査を行っていない臓器について脚注にでも記載してはどうでしょうかといただいております。

〇〇は、本剤のラットに対する発がん性試験として評価可能だと思いますといただいております。

〇〇から、次のページですけれども、もともと考察されているのが肉眼的病理検査において有意な所見が認められておらず、結果に影響するものではないと考えるとドシエにあったのですけれども、そのような理由はおかしいです。検査していない臓器が多過ぎるので、脚注に記載しておくのはどうでしょうか。特に発がん性試験ではといただいております。

こちら、組織学的検査を実施していないことがあることについて、何らか追記が必要か、また、追記する内容などについても御検討いただきたく思っております。

また、所見について〇〇からコメントをいただいております。1,000 ppm投与群の雌で腎尿路上皮過形成が認められておりますけれども、それについてです。尿路上皮過形成や以下の幾つかのラット慢性毒性/発がん性試験においては腎盂過形成の所見があります。過形成は前腫瘍性病変ともとられる所見ですので、本剤の影響によりどのような機序で過形成が生じたのか（加えて前腫瘍性病変ではないことを含め）を専門調査会で議論しておく必要があると思います。食品健康影響評価の記載に腎臓（色素沈着、上皮過形成等）とあることも踏まえ、議論が必要だと思いますといただいております。御検討をお願いいたします。

続いて、67ページ2行目、（4）2年間発がん性試験（ラット）②です。こちら、先ほどの①の試験とほぼ同時期に同じ施設で行われた試験となっております。

ガイドラインとの相違点については、68ページの【事務局より】ボックスです。こちら、温度の相違ですとか、供試動物の投与開始週齢の相違ですとか、病理組織学的検査で一部の検査を実施していないことなどが挙げられております。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇からは評価可能だと思いますといただいております。

〇〇からは、肉眼的病理検査において有意な所見は認められず、結果に影響するものではないと考えるという理由はおかしいです。検査していない臓器が多過ぎるので、脚注に記載しておくのはどうでしょうかといただいております。

続いて、68ページ2行目から（5）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）の①です。

こちら、ガイドラインとの相違点がございまして、70ページの2行目の下のボックスです。内容としては用量の公比ですとか飼育温度などがございましたけれども、先生方からは評価可能だと思いますといただいております。

また、所見について幾つか追記等をしておりまして、内容としては、本試験は69ページの表60-1とその下の表60-2というのがありますけれども、これは1年間の試験の結果と2年間をまとめた結果の表となっております。1年間でも認められたにもかかわらず書いてい

なかったものですか、1年間で認められていたのに2年間のこの表に記載してなかったものというのを確認して整理をしまして、一部の所見は追記と修正をしております。こちらについては先生方から御同意をいただいております。そちらは71ページの【事務局より】の①～③の内容となります。

続いて、④で伺っていますのが、500 ppm以上投与群の雄で認められた腎間質の炎症細胞について、前版審議において、慢性腎症の増加を示唆する近位尿細管の変化等が認められていないことから毒性所見としないこととされたことを踏まえ、今回も毒性所見としない案としております。こちらについても先生方から御同意をいただいております。

また、〇〇から1点コメントをいただいております。内容は71ページの下の方にありますけれども、二重下線部、こちらは本文で言うところの69ページの6行目から7行目にかけてのところです。前癌病変についてです。下垂体腺腫は良性の腫瘍ですので、ここは前腫瘍性病変とする表現がより適切ではと考えます。専門調査会で議論してくださいとのことで、もともと前癌病変としていたところを腫瘍性病変とすることで〇〇から修文をいただいております。御検討をお願いいたします。

続きまして、72ページの2行目、(6)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の②です。

ガイドラインとの相違点が【事務局より】ボックスにあります。こちらは、詳細な状態の観察、眼科学的検査を実施しなかった、摂餌効率を算出しなかった、血液検査の対象動物が各群雌雄各5匹であった、血液検査で一部の項目を測定していなかった等の①～⑨の相違点がございます。

先生方からのコメントは73ページにあります。

〇〇から、評価可能と考えますが、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の①のみでもよいように思います。

〇〇より、古い非GLP試験で検査していない項目が多い。この試験はなくても評価可能と思います。

〇〇より、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①のみで評価可能ではないかと考えます。

〇〇より、古い非GLP試験であり、検査項目(特に血液検査)も限られており、ほかの2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)で評価できますので、この試験は載せなくてもよいかと思えます。専門調査会で議論願います。

〇〇より、「詳細な状態の観察、眼科学的検査、摂餌効率、血液検査、血液生化学的検査のすべてまたは一部に不足がある」の記載をどこかに追記したほうがよいと思います。また、この試験はなくても①だけで慢性・発がん性は評価できるのではないのでしょうかとのことで、この試験はなくても①のほうのみで評価可能ではないかという御意見を多くいただいております。御検討をお願いいたします。

続きまして、73ページの2行目からです。先ほども少し触れましたけれども、1年間慢

性毒性試験（ラット）①、②、2年間発がん性試験①、②、そして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験①、②の結果から、本剤投与により最も感受性の高い毒性指標は血液への影響であると考えられた。農薬第三専門調査会はこれらの試験を総合的に判断し、ラットへの長期等への総合評価として、無毒性量は100 ppm（4.60 mg/kg体重/日）であると判断した。いずれの試験においても本剤投与による発がん性は認められなかったと前版のとおり記載としております。

こちらについてですが、前版の審議を踏まえてこのような判断とすることでよいか伺ってございましたけれども、先生方からは事務局案に御同意をいただいております。

続いて、74ページ2行目から（7）78週間発がん性試験（マウス）です。

こちらのガイドラインとの相違点については、75ページの4行目です。飼育室の設定温度や病理組織学的検査未実施の組織がある等の相違点がございましたけれども、先生方からは評価可能と考えますといただいております。

また、本試験の用量設定のための予備試験がございましたけれども、こちらは記載しないということについて、その扱いについて先生方から御同意をいただいております。

続いて、76ページ2行目から（8）2年間発がん性試験（マウス）です。こちらガイドラインとの相違点は、76ページの15行目の下のボックスですけれども、温度、湿度の違いですとか、病理組織学的検査が行われていないところがあるというところについて、評価可能と考えますと先生方からいただいております。

続いて、77ページ2行目から（9）2年間慢性毒性試験（イヌ）ですが、こちらは特段修正ですとかコメントというのはございませんでした。

以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

では、42ページにお戻りいただきます。

まず、この剤の特徴として、○○からも御指摘いただきましたが、血液毒性、特にメトヘモグロビン生成との関係で所見が認められていると考えますが、この辺り、○○から一言お願いできますか。

○ ○○

私は代謝物との関連で注目したいかなと思って少し調べさせていただいたのですが、メトヘモグロビン血症と言えば、やはりアニリンのような芳香族第一級アミンがまず思い起こされるものなので、本剤でラットでみられている代謝物というのは、幾つか芳香族ベンゼン環上に置換基がみられるのです。その置換基の影響がどうなのかなということを探そうと思って色々調べたのですが、この評価書に書かせていただいたすごく古い文献しか当たることができなくて、本当のところはどうなのかなと。ここまで古い文献だと大丈夫なのかなという気もするのですが、それでも何となく規則性というか、置換基の中に水酸基やカルボキシル基のような水溶性の機能があるものについ

ではメトヘモグロビンがみられないというような記載があったので、水溶性が高くて排泄されやすいからメトヘモグロビンが出なかったのかなということが考えられると思って納得したので、ここに書かせていただいた次第です。

以上です。こんなところでいいですか。

○ ○○

ありがとうございます。

この点は特によろしゅうございますか。

では、急性毒性試験から戻っていきたいと思います。

事務局から当初言われているとおり、OECDガイドラインとの相違点等がありましたが、基本的には先生方皆さん御同意というところでございまして、御議論いただきたいところについて飛ばしていきたいと思っております。

そうしますと、最初がどこまで飛ぶかというと、53ページ、(4)90日間亜急性毒性試験(ラット)④、1981年の非GLPの試験です。これを参考資料とするかどうかというところで、参考資料にしてもいいのではないかという御意見と残しておいてもというようなことだったかと思うのですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

1981年の試験ですね。ただ、これは見る限り、この剤の毒性の影響を読み取ることはできると思います。私自身は残しておいてもいいかなと思います。ただ、ほかの先生方の御意見も踏まえて決めていただければ結構です。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

この剤の特徴として、カーバメートなので、神経毒性が重視されると思うのですが、この(4)の試験で血症、血球、脳のコリンエステラーゼの測定がされていると思います。高い濃度での測定なので、こういう結果だったよということを示すためにも残しておいたほうがいいのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

この剤の特徴である血液の変化、メトヘモグロビンが増えて、溶血性貧血となるという

ことは、他試験で評価でき、この試験は古い試験なので血液学的検査項目としても少ないので削除でも良いかと思いました。しかし、先ほどの〇〇のお話でコリンエステラーゼ測定を行っているということなので、その点では残して参考資料とするのが良いのかと思えます。

〇 〇〇

先生方、皆さんこれは削除しようとは考えていらっしゃらなくて、このままの資料にするか、参考資料という形で落とすかということだったと思うのです。

それで、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

これは、データは非常に使えると思うので、記載は残しておくということと、やはり検査していないところも多いので、参考資料として残しておけば評価には使えるかなと思えました。

あともう一つ、この試験だけF344なのでですね。混餌投与だったかな。長期はSDラットを使っているので、そういう意味も含めての意見です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、参考資料の意見のほうがちょっと多いけれども、それを踏まえて、〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

参考資料という形で残すという方向でいいのではないのでしょうか。

〇 〇〇

よいですか。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

なくしてしまうわけではないので、参考資料で結構だと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、事務局、これは参考資料という形でまとめていただければと思います。よろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、その次の試験の削除等はオーケーで、その次が（6）60日間亜急性毒性試験、イヌの試験です。これが90日間反復投与試験の代替になると申請者は言ってきたけれどもそれはならないよねということで、先生方は皆さんそういう御意見だったと思いま

すが、ただ、これはこれとしてこのまま残すということについて特に反論はなかったかな
と思うのですけれども、この点はいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

これは十分に評価に使えると思うので、このまま記載は残しておくべきだと思います。
ただ、申請者は90日間試験の代替になると書いていますが、なるわけがないだろうという
のが私の個人的な意見です。データは使用できますので、そのまま記載は残しておいたほ
うがいいと思います。

○ ○○

特に本文をどうこうする必要もないですよ。

ほかの先生方もよろしゅうございますか。

○○。

○ ○○

このままで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、未記載であった所見に注釈を追記したという事務局からのコメントにつつま
しては皆さん御了承いただいたというところでございますので、この60日間亜急性毒性試
験（イヌ）についてはこのまま残すということになります。

その次が、64ページに飛んでいただきまして、1年間の慢性毒性試験（ラット）①と②
の試験、これが全く用量も同じで、同じ年に行われた試験で、ちょっと毒性量が違うとか
ということになっていたものですから、この1年間慢性毒性試験のまとめとしてここに記
載が入っているのです。ただ、250 ppm、60 ppmという形で、mg/kg体重/日という通常の
数字が入っていないのを入れたほうがいいのではないかとというのがまず最初の御提案でご
ざいます。

一方で、慢性毒性試験をまとめた形での記載が73ページのほうにきちんとまとまってい
まして、そこではmg/kg体重/日という数字も入っていますので、ここをあえて記載する必
要があるかどうかということもあろうかと思えます。

この辺りについて御意見を賜ればと思うのですけれども、これは事前に伺っていなか
ったので、フリーにディスカッションしていただければいいのですが、いかがでしょうか。

○○。

○ ○○

○○です。

ごめんなさい。今、どこのポイントの議論になるのですか。

○ ○○

ごめんなさい。64ページです。64ページの14行目、1年間慢性毒性試験（ラット）①及

び②はほぼ同時期に同じ施設で実施されたことからということで、この両方の試験を併せて評価して、最小毒性量と無毒性量を判断したという記載がございます。ここにppmしか書いていないのですけれども、通常だとmg/kg体重/日という数字が入るので、そこを入れたほうがいいのではないかとというのが事務局の最初の御提案というか御質問だったのです。ただ、2つの試験で微妙に実際の検体摂取量が違ってしまっていて、前の62ページの表51とこの64ページの上のところの表53でまず数字が違うのと、雌の無毒性量が違っているというようなこともございまして、ここに何の数字を入れましょうかというのがそもそもの事務局の御質問だったのです。

○ ○○

ありがとうございました。ポイントは分かりました。

私の意見としては、これは入れないほうがいいのではないですか。

○ ○○

この文章全部を削除という御意見ですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方もいかがでしょうか。

○○は頷いている。

○ ○○

○○です。

73ページに総括して記載されていますので、あえてこの64ページの記載はなくてもいいと思いました。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

どちらがいいかという話、よく分からないのが本音ですけれども、実際に雄の3.5 mg/kg体重/日と、それから、最低毒性量は14.6 mg/kg体重/日できっと書いていらっしゃるのですよね。

○ ○○

それも含めて、表53を取るか、表52を取るかというところも事務局の御質問でございました。

○ ○○

あえてぼやかすのでいいのならば、書かずに済ますことができるならば、なしでいき

いなと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

同時期に同じ施設で実施されているということで一緒に書きたかったというか、書いたほうがすっとするということできっとこういう書き方なので、このままでもいいのかなと思います。

○ ○○

その場合、そうすると、ppmにごちゃごちゃと数を入れなくてはいけなくなるのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

ほか全部入れてある。それを言うのであれば、合わせた数字が少ないほうを入れるということですかね。

○ ○○

でも、そうすると、73ページに最終的に総合評価が書かれているのです。そこにもうちょっと説明が必要になりますかね。

○ ○○

具体的なmg/kg体重/日を仮に入れる場合の数字としての一般的な御判断の例を御紹介しますと、多分先生方はぴんときていないのかなと思ひまして、まずは64ページの14行目から17行目にありますとおり、無毒性量は60 ppmと判断されています。60 ppmの摂取量を御覧いただきますと、62ページの表51ですと雄雌で3.5、4.6、表53ですと4.2、5.1となりまして、その上の最小毒性量が14.6とか、17.3とか、20とか大体同じぐらいにありまして、仮に62ページの①の表の250 ppmの雄14.6で影響があったとしても、64ページの②を見ていただきますと、4.2で無毒性量が取れていますねというような形で、こういった微妙な用量の差というか摂取量の差のような場合は、その間の数字を取っていただく場合があります。

○ ○○

そうすると、今のは3.5ではなくて4.2を取る可能性があるということですか。

○ ○○

このものの無毒性量につきましては、初版の審議の際に全てのというか、話がちょっとややこしいのですけれども、評価書の後ろのほうに飛ぶのですが、114ページから各試験のエンドポイントと無毒性量が記載されているのですけれども、いずれも肝臓ですとか腎臓、脾臓、色素沈着ですとか、同様のエンドポイントが最小毒性量になっていまして、各無毒性量をざっと比較して、最終的にADIの設定根拠が116ページの①の4.60というのが

選ばれているのです。ほかの試験の無毒性量を御覧いただくと、4.6より小さいものがあるのですけれども、用量設定の差ですとかそういったものを全体的に御覧いただいて総合評価しているというようなことになりまして、この1年の試験の2本の摂取量を比較してどちらを取ったらいいかというような議論はなされていなかったようでして、記載するとしたら今御判断いただく必要があるというような状況になっております。

○ ○○

だそうです。

○○、どうしましょう。残さなくてもいいでしょうか。残しておきたいですか。

○ ○○

このままの記載でいいのですかね。250 ppm、60 ppmでppmの記載ではありますけれども、ppmのままでもいいのですかね。

○ ○○

そこがどうもよろしくないらしいのです。残すのだったらちゃんと書いてほしいらしいのです。では、本当に残す必要があるかというのが総合評価の73ページに書いてあるということらしいのです。

○ ○○

後ろの総合評価のほうにあるので、途中のここはなくても評価できるのではないのでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。何だか誘導してしまったな。すみません。

というわけで、大勢の先生方は、私がそう申し上げるまでもなく削除に御同意いただいたということでございますので、14行目から17行目の4行は削除ということにさせていただきます。

事務局、よろしく申し上げます。

それから、その次が(3)2年間の発がん性試験(ラット)の①ですね。それから、その次のラットの②もそうですけれども、検査をしていない臓器が多過ぎるというようなことがまず一つございました。それについては、本文に追記したほうがいいのではないかなというような御意見もあったかと思っておりますけれども、○○、どうしましょうか。

○ ○○

○○です。

2年間の発がん性試験は①と②があるのですけれども、私が心配しているのは、これらの臓器に肉眼病変がないからといって、結果に影響するものではないと言っていいのかなというのがやはり心配なのです。前癌病変とかは肉眼病変は分かりませんから、その辺があってこういうコメントをさせていただいたのですが、ただ、①で検査していない臓器はいっぱいあるのですけれども、それは②で一部検査しているので、最新のOECDガイドラインとは検査項目が断然少ないのです。少ない部分が多いのですけれども、総合的に発が

ん性は評価できるということを最後のほうに、色々な試験でもそうですが、まとめてそう書いておけばいいかなと思いました。脚注に色々書き出すと。

○ ○○

きりがないですね。

○ ○○

きりがないので。ほかの剤もこんなのはいっぱいありますので、だから、それはやめておいたほうがいいかなと今、心変わりしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、大体評価可能という御意見をいただいていたので、その辺はよいとしたとして、○○から腎尿路上皮過形成についてということでコメントをいただいていますので、そちらのディスカッションをしたいと思うのですが、○○、お願いできますか。

○ ○○

○○です。

これは、最終的な健康影響評価のところにも腎臓（上皮過形成）というのがピックアップして記載されている所見です。では、この尿路系の過形成はどんな病変かなとイメージすると、過形成という意味では前腫瘍性の病変というイメージもありますし、その一方、甲状腺は今回もろ胞上皮の過形成がありますけれども、その場合はび漫性の過形成とかと表現されています。この過形成、限局性なのか、び漫性なのかという問題と、過形成の中に結節性の異型性、細胞異型を伴ったものが含まれているのかどうか。そこら辺まで色々見方によっては疑問を持ってくるような所見です。

私としては、恐らくそういう前腫瘍性の病変ではなくて、何らかの尿成分あるいは尿の性質の違いによって一部過形成ができたのかなと思っています。ただ、これは私の意見ですので、ほかの先生方も含めてこの過形成について議論しておいていただければというのが提案です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

毒性の先生方、御意見はいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

この剤の尿検査のデータはどうなっていましたか。例えば尿のpHが動いていたり、どうなのかな。私、そこまで見ていないのですが、私も○○が言われるように、尿の組成がちょっと変わって、例えばよくあるのは、微細な結晶が出て物理的刺激で過形成が出てくるとか、そういうのをしばしば経験するのですが、直接これが癌に結びつくと

は到底考えられない。今のところはそういうふうに思っていないのですけれども、〇〇、
そうですね。

○ 〇〇

そうです。同じ意見です。

○ 〇〇

〇〇。

○ 〇〇

確かに尿路上皮過形成は腫瘍性病変、前腫瘍性の病変だと言われているはずですので、
非常に大事だとは思いますが、たしかミネラルの析出があったと思うのです。ラ
ットの2年間かな。鉱質沈着があるので、そういった刺激なども影響していると思われま
す。したがって、一応そういったこと、刺激によって起きている可能性もあるという
ことで、過形成が大きな原因としてはそういったものを考えたいと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

何か本文中に書き足す必要がありますか。

○ 〇〇

〇〇です。

私のほうから議論してくださいということをお願いしましたが、今の議論は議事
録に残しておいていただければいいと。今、〇〇が言われたように、腎盂上皮にミネラリ
ゼーションがあるという所見は発がん性試験の中にたしかありました。そういう意味では、
尿中にごろごろしたものがでて、その刺激によって過形成になったものと私も思います。
尿成分の影響かなと思います。そういう意味では、議論があったということだけ残してお
いていただきたいということと、これは今議論しなくてもいいのしょうけれども、食品
健康影響評価の腎臓のところにも上皮過形成の記載があり、項目としてピックアップされて
いましたけれども、これはむしろ削除したほうがいいかなと思います。これも後から議論
するということでしたら、今議論してもらう必要はありませんけれども、ちょっと頭に入
れておいていただければと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

これはちょっと先になりますけれども、70ページの表60-2のラットの毒性所見のところに
腎盂上皮過形成というのがあるのですが、これも延長線上の所見と考えてよろしゅうご
ざいますか。

○ 〇〇

〇〇ですけれども、そうだと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、何か追加のコメントありますか。

○ ○○

特にございません。同意いたします。

○ ○○

大丈夫ですか。ありがとうございます。

そうしますと、最終的な健康影響評価のところでの記載ぶりは後でまたディスカッションするとして、本文中の記載を変更する必要はないけれども、一応ここでの先生方の御意見としては、これは過形成とはいうものの、前癌病変には限りなく遠いかなということで整理したということが議事録に残るというところになるろうかと思います。ありがとうございます。

○ ○○

○○です。

○○、多分今日は食品健康影響評価までいかないと思うので、先ほど○○が言われた。

○ ○○

そこをやっておいたほうがいい。

○ ○○

やっておいたほうが、次回まで覚えて。

○ ○○

次回楽だからね。覚えていないからね。

○ ○○

かもしれないので、それはやっておいたほうがいいと思うのですけれども、どう思いますか。

○ ○○

でも、今の先生方の御意見だと、あそこは消そうということですよ。残すと癌を疑わせるということになるからやめましょうということで、では、そこは削除ということにさせていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

確かに行きつかないね。

では、そういうことにさせていただきます。

その次は、下垂体のことを○○に修文していただいでいて、それが69ページの7行目です。前癌病変というところを前腫瘍性病変と修文していただきました。これはよろしゅう

ございますよね。

ありがとうございます。

そうしますと、その次が（6）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②で、これを削除してしまうかどうかというところだったと思います。

これについては、参考で残すということではなくて、完全に削除するかどうかというような御意見だったと思いますが、〇〇は①のみでいいし、〇〇もいいのではないかと。ことでもなくでもいい、〇〇もなくでもいい、〇〇もなくでもいいのではないかと。皆さんそういう御意見だったと思いますがけれども、削除でよろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、削除ということにさせていただきます。

それで、先ほどの1年間慢性毒性試験と2年間の慢性毒性/発がん併合試験、これは数字が少し変わるかもしれませんが、まとめとしてここに書かれたとおりになっています。

この考え方について、血液毒性を指標として長いほうの試験のデータを採用しましたというような説明について、先生方から御同意を頂戴しているところでございます。これもよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうすると、あとは78週間の発がん試験（マウス）についても、先生方から事務局のコメントに対して御同意をいただいておりますし、マウスの2年間発がん試験もオーケーなので、そうすると、イヌも大丈夫だから、これで毒性試験はとりあえずここまでは終わりました。

事務局、どうでしょうか。この次、遺伝毒性試験のほうに行っていいますか。

では、お願いします。

〇 〇〇

では、91ページ2行目から遺伝毒性試験です。今回、その上のボックスに書かれている試験が追加されております。

まとめた表としましては92ページから94ページにございまして、ほとんど陰性という結果になっておりますけれども、*in vitro*の染色体異常試験で一部高濃度で細胞毒性の影響とみられる陽性結果が観察されたという注釈をつけております。この染色体異常試験は注釈がついているものが3試験あるのですけれども、そのうち2試験は前からあったもので、1試験は今回追記をしているものとなっております。

幾つかの試験でガイドラインとの相違点がございまして、94ページの3行目の下のボックスでございまして、相違点としましては、菌株の不足ですとか観察した細胞数の不足、用量設定の違いといったところがございますけれども、先生方からは申請者の考察に異論はございませんといただいております。

なお、〇〇からですけれども、⑤の考察についてコメントをいただいております。小核試験について1回のみ経口投与で、用量が15,000 mg/kgと高かったという点、考察とし

て明らかな毒性はないが、PCEの割合に減少傾向があり、毒性影響量に近い用量であるため、試験への影響はなかったと考えるという考察がされていたのですが、それについては、毒性影響量に近い用量でもMNPCEの上昇が認められなかったため、陰性と判断したあるいは毒性影響量に近い用量だが明らかな毒性がなかったため、試験への影響はなかったと考えるの意図と受け取っていますとのコメントをいただいております。

また、このように特に異論ないいただいたところですが、③と④の相違点についてはもともとドシエで考察がされていなかったもので、考察を求めていたところです。その回答を下のほうにお示ししております。

まず③についてですけれども、③は*in vitro*染色体異常試験の参照92のもので、構造異常率の増加が認められなかった参照94の試験では、いずれの濃度においても染色体異常頻度の増加は認められておらず、明確に陰性であり、一方、陽性対照では顕著な染色体異常頻度の増加が認められていることから、観察細胞数の少なさは結果の解釈に影響を及ぼすことはないと考えられる。

染色体異常試験の参照92と93のものでは、明らかな細胞毒性がみられる濃度で細胞毒性に伴った非特異的な染色体構造異常率の増加が200細胞数の観察結果からも統計学的に有意に観察された。使用した細胞や試験条件は異なるものの、両試験間で以上の結果が再現されており、その一段下の細胞毒性を認められない濃度では異常率の増加が認められないと総合的に判断できると考える。加えて、新たに実施された参照95の試験では、細胞観察数も含め、最新のOECDガイドラインからの逸脱はなく、明らかな細胞毒性がみられる濃度のみで非特異的な染色体構造異常率の増加が認められ、同様の結果が得られている。このことから、細胞観察細胞数が200個であったことが評価に影響を及ぼすことはない判断したとの考察。

続いて④について、こちらは*in vivo*染色体異常試験の参照96のもので、観察細胞数が200個あるべきところ、100個を観察したというところですが、該当する染色体異常試験の参照96では、設定したいずれの濃度においても構造異常率の増加が認められず、明らかな陰性と考えられたことから、観察細胞数の少なさは結果の解釈に影響を及ぼすことはないと考えられる。これらのことから、観察細胞数200個に対し100個を観察していたことが評価に影響を及ぼすことはない判断したというところで、また、当該試験は*in vivo*の試験であり、データ要求である*in vitro*のほうの試験とは異なることから、本被験物質の染色体異常誘発性については*in vitro*の試験に従って適切に実施された他の染色体異常試験から評価できるものと考えられるとの考察がされております。

続きまして、OECDガイドラインとの相違点以外の部分について事務局から幾つかお伺いしております。96ページの【事務局より】を御覧ください。

まず①ですけれども、復帰突然変異試験について、評価書案に記載した試験のほかに1試験がドシエに記載されておりましたが、前版の審議において、non-GLPであって、ワン・ドーズ・ワンプレートという試験であったので記載しないこととされた試験であったこと

から、今回も記載しない案としました。この点について、先生方から削除のままで問題ないといただいております。

続いて②ですけれども、*in vitro*染色体異常試験（参照92）について、細胞毒性のみられる濃度で染色体構造異常が認められています。前版審議時、10%以上の染色体異常の誘発は強い細胞毒性でのみ認められていることから、陰性と判断されたということ踏まえ、前版と同様に陰性のままとする案としました。こちら先生方は御同意いただいております。

続いて、③*in vitro*染色体異常試験（参照93）について、細胞毒性のみられる濃度で染色体構造異常が認められています。こちら前版の審議時、僅かな染色体異常の誘発は用量相関性がなく、細胞毒性若しくは沈殿の影響と考えられることから陰性と判断されたことを踏まえ、前版と同様に陰性のままとする案としておまして、こちら前版と同様に陰性のままで特段問題ないと考えますと先生方からいただいております。

続いて④ですが、今回追加された*in vitro*染色体異常試験（参照95）について、こちら細胞毒性のみられる濃度で染色体構造異常が認められております。本試験についても、前版から載っていた参照92、93の試験と同様に陰性と判断してよいか御検討ください。

なお、EFSAの評価書では*in vitro*の試験で染色体異常が認められたと記載されておまして、参考として海外評価書における記載というのをEFSAとEPAのものをお示ししております。

EFSAでは陽性というような結果で書かれておまして、また、*in vivo*で十分な確認がされていないので、遺伝毒性を否定できなくて評価ができないとなっております。

EPAでは、細胞毒性のみられる濃度でのみ染色体異常が認められたけれども、染色体異常は細胞毒性のみられる濃度のみで認められたこと、*in vivo*小核試験で陰性であったことから、遺伝毒性の懸念はないと考えられるとされております。御参考にお示ししております。

こちらの新しい試験の判断につきまして、先生方からの御意見は97ページのボックス内にございます④を御覧ください。

〇〇からは、異常が認められた用量では細胞毒性が生じており、その一段階下の用量では全く異常が誘発されておらず、用量相関性がないため、陰性と判断してよいのではと考えます。

続いて、〇〇からは、参照95については、細胞毒性が認められる濃度での陽性結果となることから、陰性との判断は可能と考えます。表の記載方法として、陽性と記載して、注で細胞毒性が認められる最高用量でのみ陽性結果が観察されたでもよいかもと考えましたが、これまでの評価書の記載ぶりの整合性から、原案のままで特段の異論もありませんということで、今回追加された試験についても陰性ということで御同意をいただいております。

遺伝毒性試験については以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

では、91ページにお戻りいただきまして、たくさんの試験があるわけですが、まずOECDガイドラインとの相違について事務局から5点コメントがありまして、それについて、さらに③と④については再考察が提出されているところでございますけれども、○○から、まず⑤のドシエの記載のところでこういうふうに考えますということに記載していただいているのですけれども、これは本文に記載をする必要があるということでしょうか。

○ ○○

いえ、そこまでは特に考えていませんが、私自身の理解として、この表現だと普通に考えると、ならば試験の影響はあったのか、とも取れるので、これは試験全体の評価への影響という意味合いでどのように捉えるのか確認、ということで文言を残したというだけで、別に全然問題はございません。

○ ○○

ありがとうございます。

ついでにと言ってはなんですが、事務局から再考察が提出されていますけれども、これを御覧になって特に追加のコメントはございますでしょうか。

○ ○○

全然ございません。これでお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

私のほうからも、先ほどコメントを読んでいたのとおりですので、特に大きな異論はございません。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、その次にガイドラインの逸脱とは関係ないところでのコメントとして4つ出されていて、特に最後の4つ目のところは、新しく提出された試験について、この書きぶりをどうしましょうかというところで、それは94ページの今回追加の参照95の試験で、これは細胞毒性のあるところでは陽性になっていて、試験機関によって陽性にしたり陰性になったりということで議論のあるところかなとは思いますが、先生方は皆さんこの記載ぶり、つまり陰性で、ただし、高濃度で細胞毒性の影響とみられる陽性結果が観察されたという記載で御同意いただいたと思っておりますが、それでよろしかったでしょうか。

○ ○○

私はそれでよろしいのではと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇もいいですか。

〇 〇〇

私からも特に追加のコメントはございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、遺伝毒性についてはここまでとさせていただきます。

事務局、どうしましょう。まだ続けますか。

〇 〇〇

できれば疫学を今日やっていただけるとありがたいです。101ページのその他の試験です。公表文献のところに行っていただけると。

〇 〇〇

では、そのようにしてください。お願いします。

〇 〇〇

それでは、101ページをお願いいたします。

その他の試験の（1）公表文献における研究結果です。こちらは今回追記をしているものです。

本剤につきまして、下の表71のとおり、データベースを用いた公表文献検索が実施されておりまして、ヒトに対する毒性の分野に該当するとして収集された公表文献は23報でございました。そのうち、表題及び概要に基づく適合性評価、これが第1段階になるのですが、そして、次の第2段階、文献の全文に基づく適合性評価というものの適合性評価により、評価の目的との適合性ありとされた3報がリスク管理機関から提出されました。

この評価の目的との適合性ありとされ、リスク管理機関から提出された3報については、公表文献リスト、資料2と3を御覧ください。

資料2と3が提出された3報についてのリストとなっております。

こちらの資料2と3の左上に【事務局より】ボックスがございますけれども、当日資料での追記となっているのですが、まず一番左側の「No.」というところから「備考」の欄については、基本的にリスク管理機関から提出された資料のままの記載としておりまして、右側の「研究結果の分類」と「分類の判断理由」というのは事務局で記載案を記載しております。

こちらの研究結果の分類につきまして、まず資料2の疫学以外のものについては、いずれも本剤に関する結果というのが欠如しているというのもありまして、評価に使用しない文献とする案としてございます。こちらについて、取扱いですとか記載について先生方から特段コメントはございませんでした。

続いて資料3、こちらは疫学の1報をまとめております。こちらと同じく左側の「備考」までは提出された資料のままの記載としておりまして、右側の「研究結果の分類」「分類

の判断理由」と「事象」について事務局で記載案をお示ししております。

こちらは評価に使用する可能性のある文献とする案としてお示しして、この扱いについては特段コメントはいただいております。

資料3の2枚目なのですが、研究結果の詳細というのをこちらにも提出された資料をそのまま載せておりますが、〇〇から2点コメントをいただいております。

左から4列目の試験設計のところについてなのですが、前向きコホート研究と書かれていますが、これについて、〇〇より、この解析ではケース・コホート研究デザインで解析。コホートは対象者全員からランダムサンプリングにより10%を抽出といただいております。

また、真ん中よりちょっと右側の「試験全体のN数」という欄について、〇〇から、解析対象として10%ランダムサンプリング（n=9362、191症例/9,171対照）とコメントいただいております。

これが適合性ありとされ、提出された文献をまとめたものとなっております。

また、第2段階で適合性なしとされた文献につきましては、公表文献報告書にも記載されてはいるのですが、机上配布資料4で参考としてこちらに抜粋してお示ししております。

こちら「判断理由」というので適合性なしと判断された理由というのが一番右の欄にありまして、こちらは提出された資料そのままの記載となっておりますけれども、その判断理由が適切でなく、食安委ガイダンスの評価の目的との適合性に関する基準を満たす可能性があると考えられるものがないか御確認くださいとしてお示しましたが、こちらは特段コメントはいただいております。

この判断理由のところ④ですとか⑰というだけの記載がありまして、これは公表文献報告書に記載されている内容とひもづいているものなので、これだけ書いてあると何のことか分からないかと思っておりますので、④などが何だったかというのだけ口頭で補足させていただければと思います。

まず、④というのが薬効、薬害、物理的・化学的性状に関する論文というもの、⑰というのが日本の代表的な使用方法・使用条件における評価に活用できない文献というもの、⑤というのが分析法やその開発に関する論文、⑩が一般的な農薬のばく露に関する論文、当該農薬に限定せず、広範囲の農薬について記載されたものとなっております。

リストについての御説明は以上となりますけれども、評価に使用する可能性のある文献として疫学が1報ございましたので、それについて次のページで評価書中に記載する案をお示ししております。

102ページの2行目からです。13. ヒトにおける知見です。

こちらは、幾つかの作物のほ場分布データと農薬の年間売上データ等を用いて、妊娠中の居住地付近における農薬の使用量を推定し、フェンメディファム等の農薬へのばく露と小児の白血病及び中枢神経系腫瘍との関連を検討されたものです。

結果は20行目にありますが、フェンメディファムばく露と小児白血病との間に統計学的に有意な関連は認められなかった。フェンメディファムばく露と中枢神経系腫瘍との間に関連は認められなかったとなっております。

こちらの内容につきまして、〇〇、〇〇から幾つか追記いただいたり、修文をいただいたりしております。

また、14行目、15行目のところ、案1、案2としていますが、対照群の選び方について、まず二重下線部というのが〇〇からいただいた案で、案2というのが〇〇からいただいた案となっております。いずれの記載にしたらいいかというのも御検討いただければと思います。

いただいたコメントとしましては、下のほうの【事務局より】ボックスでございます。こちらの文献につきまして評価に利用可能かどうか、扱いについて御検討くださいとしておりまして、〇〇から評価に利用可能と考えますといただいております。

〇〇からいただいたコメントは103ページでございますけれども、破線部のハザード比の値について、Supplemental Table 6から引用していると思いますが、どの数字に対応しているのか確認できませんでしたといただいておりますけれども、〇〇からResultsの最後の記述であるというコメントいただいております、事務局としてもそちらを確認した上で記載したものとなっておりますので、御確認いただければと思います。

また、Supplemental Tableは、御参考として机上配布資料5としてお配りしております。

あと、文献に関しまして、食品健康影響評価のほうの記載についても併せて御相談を先にさせていただければと考えております。

第一専門調査会で審議された別の剤において、疫学のまとめとしまして、食品健康影響評価のところ、本剤で言いますと110ページの17行目、「発がん性、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」といった毒性に関する結果に関する記載の後に、ヒトにおける知見について、本剤の食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかったといった一文を加えているものがございまして、本剤についてもそのようなまとめの一文を食品健康影響評価に入れることについて御検討いただければと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、まず101ページにお戻りいただきまして、公表文献における研究結果でございます。再評価は今回初めてでございます、公表文献についても御覧いただいたのが初めてということではございますが、1段、2段と選別をして、この剤に特異的な評価ができるような文献であるかというようなことで検討された結果、資料2にありますとおり、評価には使用しない文献と評価されたのでということで、どれだけの対象期間でどれだけの数を集められて、最終的にどうしたというところがまとめられているところでございます。

これにつきましては、先生方から特段御意見をいただいていたのですが、今改め

て見て、何か思いつくこととかはございますでしょうか。よろしゅうございますか。

そうしますと、その次がヒトにおける知見ということで、疫学研究で1報適合ありとされたものがございまして、それについて本文が記載されています。

ここにつきましては、〇〇、この記載についてコメントというか御説明をいただけますか。

〇 〇〇

〇〇と大体同じような修正なので、違うところに関しては案2のほうの〇〇の案を採用してもらってオーケーだと思います。

ハザード比も、実は私、本文中で見逃していたので、この値でいいと思います。

〇 〇〇

分かりました。

そうすると、ほかに修文するべきところは。

〇 〇〇

私だけが指摘しているリミテーションのところの文章は、一応本文に載っていることだけしか書いていないつもりなのですけれども、追加を何点かしたということなのですが。

〇 〇〇

それは。

〇 〇〇

102ページの24、25、26行目の辺りです。

〇 〇〇

事務局、これは後で〇〇に御確認いただければいいのかしら。

では、〇〇、ありがとうございます。

そうすると、一応これはこのままという形にさせていただいて、〇〇から御確認をいただくということにさせていただきます。

この結果を踏まえて、最終的な食品健康影響評価のところの110ページの17行目から始まる「発がん性、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」という文章の後に、今の疫学の文献のまとめとして、関係はあるけれども、評価としてはリミテーションがあるよというような文章を付け加えるということになるかと思いますがけれども、事務局、その文章は後で出てくるのですよね。

〇 〇〇

これは関係はないのですよ。

〇 〇〇

ごめんなさい。関係はないということで、ただ、関係がないけれども、評価にリミテーションもあるよということでしたか。今、文章をちゃんと書き取れなかったのです。

〇 〇〇

もう一度読み上げさせていただきます。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

ほかの剤の例をそのまま引用しますと、ヒトにおける知見について、フェンメディファムの食品を通じた摂取に係る健康影響への懸念を示す所見はなかった。

以上になります。

○ ○○

リミテーションのところは書かないのね。分かりました。

それでよろしゅうございますか。

○ ○○

有意な関係性があったら色々書かなければいけないのですけれども、ないのでそれでいいと思います。

○ ○○

ということになるかと思えますけれども、ほかの先生方から、せっかくですから○○に御質問とかはございませんか。よろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

あと、資料3のほうなのですけれども、○○の追記に関しては全然同意です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

それで、私、指摘していなかったのですが、2枚目というか疫学詳細のほうの表の一番右端で、備考のところ因果関係が明らかではないとかというのが記載してあるのですけれども、農薬からの間接的な推定であるので、ばく露と疾病との因果関係が明らかではないと言われると、疫学研究が成り立たないので、因果関係が明らかではないという最後の部分消してほしいのですけれども、だから、「間接的な推定である」で止めておいてほしいのです。私、指摘はしていなかったのですけれども、今見て感想としてそう思いました。

○ ○○

それはごもっともだと私も今思いますが、事務局、どうします。これは直すだけでいいですか。

○ ○○

この資料の立てつけといたしましては、リスク管理機関から出てきた資料という形になりますので。

○ ○○

向こうが勝手に書いてきたのね。

○ ○○

本日、そういった議論があったということで、こちらも議事録に残るということで、こ

の記載は不適切だということが今残ったというところになるかと思えます。

○ ○○

○○、それでよろしゅうございますか。

○ ○○

分かりました。それでオーケーです。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、ほかによろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうしますと、文献についてはここまでということにします。

あと6分です。どうしましょう。

○ ○○

御議論ありがとうございます。

残り6分でございますので、本日はこれまでということをお願いいたします。

○ ○○

そうすると、残念ながら最後までは行けませんでした。本日の審議を踏まえて幾つか修正をいただくところはなかったような気が。でも、削除していただくとか、そういった形で整理をしていただいて、次回残りをまとめさせていただければと思います。

今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○ ○○

本日の御指摘いただいた事項を踏まえまして、評価書の修正を進めさせていただきます。

○ ○○

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。

本調査会につきましては、次回は3月8日金曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

ありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。ほかに何かございますか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、本日の会議を終了させていただきます。

長時間御議論いただきまして、本当にありがとうございます。また3月もよろしくお願ひいたします。

以上