

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第30回会合議事録

1. 日時 令和6年6月20日（木） 14:00～17:11

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（フェリムゾン）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）

本間座長、美谷島座長代理、宇田川専門委員、籠橋専門委員、川口専門委員、久米専門委員、玉井専門委員、古濱専門委員、松下専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

加藤専門参考人

（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、柴田室長補佐、栗山室長補佐、糸井専門官、鈴木専門官、駒林係長、鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 フェリムゾン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フェリムゾン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、お時間となりましたので、ただいまから第30回農薬第五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、農薬第五専門調査会の専門委員10名、専門参考人1名に御出席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、以後の進行を〇〇をお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フェリムゾン）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料の確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ただいま座長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。

お手元に議事次第、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、フェリムゾン農薬評価書（案）、

資料2として、論点整理ペーパー、

机上配布資料が2点ございまして、1つ目がリスク管理機関から提出されたテストガイドラインとの相違点に係る追加回答でございます。2つ目は食品安全委員会評価技術企画ワーキンググループが取りまとめた「食品健康影響評価において(Q)SARを活用して変異原性を評価する場合の手引き」でございます。

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となりますので、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、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、報告をお願いします。

〇 〇〇

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

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

○ ○○

先生方、提出していただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、農薬（フェリムゾン）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いたします。

○ ○○

よろしくお願いいたします。

フェリムゾンは殺菌剤で、稲に使用します。今回、再評価の対象とされています。

資料1を御用意ください。農薬評価書案フェリムゾン（第3版）となります。

本剤のこれまでの審議状況は、2008年11月にADIを設定しているものとなります。

今回追加された試験又は今回追記した試験につきましては、記載のとおりとなっております。

4ページを御覧ください。審議の経緯でございますが、第3版関係につきまして、2023年10月31日の食品安全委員会に要請事項説明がなされたものとなります。

9ページを御覧ください。評価対象農薬の概要を記載しております。

化学名につきまして、CAS名の修正を事務局にて行っております。

また、○○よりIUPAC名についてコメントをいただきまして、コメントに基づき修正をしております。

10ページに行きまして、今回、7. 物理的・化学的性状を追記しております。

8. 開発の経緯につきまして、○○からコメントをいただいております。そちらを反映しております。フェリムゾンは、住友化学株式会社により開発されたピリミジノンヒドラゾン系殺菌剤であり、広範囲の糸状菌に対して抗菌活性を示す。イネいもち病菌において、作用部位はいもち病菌の膜機能又は脂質生合成系と考えられております。日本では1991年に初回農薬登録がされております。海外では韓国及び台湾で農薬登録されております。

11ページから安全性に係る試験の概要を記載しております。

9行目下の【事務局より】でございますが、土壌中動態試験については、今回新たに好氣的土壌中動態試験が追加されております。

新しい評価書の標準的記載順序に基づき、修正後のとおり、記載を修正しております。

まずは土壌中動態試験の好氣的及び嫌氣的湛水土壌中動態試験につきまして、修正後の記載が12ページの3行目からございます。

結果は表1のとおりとなっておりまして、12ページの10行目から主要分解経路を記載してはありますが、○○より、この部分は（2）好氣的土壌中動態試験と併せてその下に書くのではないかとコメントをいただきまして、コメントのと通りの対応をしております。

16行目から今回追加された好氣的土壌中動態試験を記載しております。

結果は表2のとおりとなっております。先ほどの主要分解経路につきましては、13ページの3行目から〇〇のコメントに基づき、移動及び事務局修文として記載しております。

13ページの10行目から土壌吸着試験を記載しております。こちらは特段のコメントはございませんでした。

25行目から土壌溶脱試験を記載しております。修正後の記載は14ページの3行目からとなります。

結果は表4のとおりです。〇〇より試験条件の記載についてのコメントをいただきまして、〇〇のコメントに基づき、事務局で修正しております。

水中動態試験につきまして、今回新たに追加された試験はありませんでした。

加水分解試験につきまして、修正後の記載を15ページの8行目から記載しております。

こちらの結果は表5にまとめております。一部、推定半減期の記載につきまして、〇〇より、29時間の記載は、この書き方のルールならば、1.2日でもよいと思いますとコメントをいただきまして、コメントに基づき、事務局で修正しております。

脚注につきましても、〇〇からコメントをいただきまして、こちらを反映しております。

水中光分解試験につきまして、太陽光照射、人工光照射の修正後の記載を16ページの26行目からしております。

結果は表6のとおりとなっております。

土壌残留試験につきまして、17ページの5行目から記載しております。土壌残留試験については、今回新たに追加された試験はありませんでした。

容器内試験について試験報告書が提出されておらず、ドシエに記載がないため、削除しております。〇〇より確認しましたとのコメントをいただきしております。

修正後の記載を18ページの5行目から記載しております。結果は表7のとおりです。

表7の脚注につきまして、〇〇より、容器内試験はドシエにないとのことですが、記載しますかとコメントをいただきまして、容器内試験に関する脚注が残っていましたので、〇〇のコメントに基づき、削除しております。

植物、家畜等における代謝試験につきまして、植物代謝試験につきましては、今回新たに追加された試験はありませんでした。

また、今回新たに作物残留試験（稲）の一部、家畜代謝試験及び畜産物残留試験が追加されましたので、追記しております。

植物代謝試験の水稲（葉身部塗布処理－1）を18ページの15行目から記載しております。こちらは処理葉身部を採取して試験が実施されたものとなっております。処理葉身部における主要成分として、未変化のフェリムゾン、代謝物B、代謝物Qが検出されております。

19ページの13行目から水稲（葉身部塗布処理－2）を記載しております。こちらはも

み、穂軸、処理葉身、非処理葉身、葉鞘、根部及び土壌を採取して、試験が実施されております。処理放射能の大部分が処理葉身部で認められており、可食部である玄米で認められた放射能は僅かといった結果となっております。

20ページの1行目から水稻（土壌混和处理）を記載しております。こちらはもみ、穂軸、葉身、葉鞘、根部及び土壌を採取して、試験が実施されております。植物体内に取り込まれた大部分は葉身及び葉鞘へ認められ、可食部である玄米で認められた放射能は僅かといった結果となっております。また、葉身における主要成分は、未変化のフェリムゾン及び代謝物Sといった結果となっております。

21ページの5行目から作物残留試験を記載しております。今回、一部追加されておりました、その結果を基に修正を9行目から14行目にかけて、追加された試験の結果を反映しております。

21ページの18行目から家畜代謝試験を記載しております。今回、ヤギの試験とニワトリの試験が追加提出されております。

27行目の排泄放射能の数値につきまして、〇〇、〇〇に修正いただいております。

28行目からの書きぶりにつきまして、〇〇からコメントをいただいております。そのコメントが23ページの14行目下になります。どれとどれの間に差がないと言いたいのか曖昧です。尿中排泄率と糞中排泄率が同程度ということならば、それ自体にあまり意味がないので、数値でそれぞれ排泄率を記載したほうがいい。放射ラベル標識の位置が異なる二種間での差がないことを述べたいならば、そのように明記するといったコメントをいただきました。

【事務局より】としまして、尿中排泄率と糞中排泄率の値を各標識体について記載しましたと回答しております、21ページの28行目から31行目でそのような対応をしております。

21ページの37行目から〇〇に修正をいただいております。

ヤギの家畜代謝試験の結果としましては、10%TRRを超える代謝物は認められなかったといった結果となっております。

22ページの3行目からの記載につきましても、〇〇からコメントをいただいております。そちらは24ページの上の②と記載しているところになります。報告書の19ページでは、代謝物がたんぱく質付加体を形成しているのではなさそうという意味で考察されている。「フェリムゾンは内在性タンパク質と結合しており、生成した代謝体がたんぱく質付加体を形成しているのではないと考えられた」のような表現が適切かとコメントをいただいております、いただいたコメントのとおり修正しております。

24ページの2行目からニワトリの結果を記載しております、こちらでも10%TRRを超える代謝物は認められなかったという結果となっております。

25ページの表14に、各試料中における代謝物をまとめておりました、〇〇より、フェリムゾンの卵の値につきまして、この値が8日目の午前であることを脚注に書いたほうが

よいと思いますとコメントをいただいております、そちらを追記しております。

26ページから畜産物残留試験を記載しております。

①乳汁移行試験につきまして、13行目下の【事務局より】でございますが、本試験は前版までに評価されていましたが、第3版のドシエには記載されておらず、報告書も提出されていないこと、また、今回追加されたウシを用いた畜産物残留試験（4）②では、フェリムゾンが投与され、フェリムゾン、代謝物B、D、K、M及びYを分析対象化合物とした乳汁中濃度の測定が行われていること、これらから削除してよいか、御検討くださいと伺っております。

〇〇より、そのような判断でよろしいかと思えます。

〇〇より、削除してもよいと思えます。

〇〇より、削除しても構わないと思えますといただいております。

〇〇より、最新のドシエに掲載されていない場合は、評価対象にしないルールであれば、削除でよいと思えます。一方、飼料になる水稻において、塗布処理ではあるものの、代謝物Bや代謝物Qは10%TRR以上検出されています。報告年が不明なことも踏まえると、参考扱いで残しておいたほうがよいでしょうとコメントをいただいております。こちらを御審議いただければと思えます。

15行目からウシの結果を記載してございまして、今回追加された試験となります。こちらはフェリムゾン並びに代謝物B、D、K、M及びYを分析対象化合物として試験が実施されたものとなります。147 mg/kg飼料相当群の腎臓においてのみ、代謝物Kが最大0.04 µg/g認められてございまして、それ以外は定量限界未満であったという結果となっております。

27ページの9行目からニワトリの結果を記載してございまして、こちらも今回追加された試験となります。

報告年の記載に誤りがありまして、先生方からの御指摘のとおり、修正してございまして。

こちらはフェリムゾンを分析対象化合物として実施されてございまして。全ての投与群において定量限界未満であったという結果となっております。

魚介類における推定残留値を記載してございまして。24行目からフェリムゾン [E異性体（代謝物B）を含む。] とありますが、評価書内では、代謝物BとE異性体を併記していないことを確認できましたので、今後、フェリムゾン（代謝物Bを含む。）に修正できればと思っております。

魚介類における推定残留値は0.41 mg/kgであったという結果となっております。

28行目下からの【事務局より】でございますが、評価後にリスク管理機関から同評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため、推定摂取量は削除しましたと記載してございまして。

動物体内動態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した。

ほとんどが記載整備で、多くは問題ないと思いますけれども、確認しますか。

9ページに戻っていただいて、20行目のボックス、10ページの13行目のボックスに関して、〇〇より修正をいただいております。ありがとうございます。

12ページの14行目のボックスにつきましては、〇〇から好氣的土壤中動態試験と併せて、その下に書くのではないのでしょうかという意見をいただき、13ページの3行目以下に移動して修正したということです。よろしくお願いします。

14ページの8行目からのボックスです。〇〇から御指摘があって、上の表4がコメントに基づいて修正をいただいております。

16ページの1行目のボックスです。〇〇から御指摘をいただいて、その前の15ページの表5の脚注に修正をいただいております。ありがとうございます。

17ページに関しては、特に【事務局より】に関して〇〇から確認したということです。

18ページの11行目のボックスです。こちらに関しても削除したほうがよろしいのではないですかということで、削除されていると思います。表7の脚注です。ありがとうございます。

18ページの事務局の修正に対して、特にコメントはないということです。

21ページから(3)家畜代謝試験です。こちらに関しては、28行目、〇〇からの修正、37行目、〇〇からの修正が行われました。あと、こちらの文章に関しては、23ページの14行目から〇〇よりコメントがありまして、21ページの31行目、22ページの5行目と6行目を事務局が修正しています。

〇〇、こちらの修正案に関しては、これでよろしいでしょうか。

○ 〇〇

これで結構です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

次に飛んでいただいて、25ページの9行目のボックスです。〇〇からの指摘で表14の脚注が追記されております。ありがとうございます。

議論が必要なのは次のページです。26ページの13行目からのボックスです。乳汁移行試験に関しては、事務局から削除してよろしいかということに対して、〇〇、〇〇、〇〇からは削除しても構わないという意見をいただいておりますが、〇〇からは残すほうがいいのではないかという意見がありました、〇〇、御意見をいただけますでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

書き方が曖昧な感じになってはいますが、基本的にはほかの委員の先生方がおっしゃっているように、削除してもいいと思っています。

ただ、これまで植物の代謝試験の中で塗布処理をどう扱ってきたのか自分の記憶が曖昧

で、もしもそれをかなりきっちりと植物体全体の処理した場合と同じように10%TRRを重要視していたのであったら、それなりに情報としては残しておいたほうがいいと思っていただけですけれども、評価には関係しないので、参考扱いでどうでしょうかという提案でした。でも、基本的には削除しても問題ないと考えています。

以上です。

○ ○○

事務局、今の○○からのことに関しては、特によろしいですか。

それでは、削除の方向でいきたいと思います。ありがとうございます。

ここまでで特になくと思います。

今までのところでほかに気づいたところがありますでしょうか。よろしいでしょうか。

ここまでは終了したということで、28ページ目の5. 動物体内動態試験から始めていきます。

○ ○○

それでは、動物体内動態試験の吸収に関する血中濃度推移を記載しております。全血中放射能濃度は、投与15分から2時間後に極大値を示し、一旦減少した。その後、上昇し、投与24時間後に最高値に達した後、緩やかに減少したといった結果となっております。

29ページの2行目から吸収率の記載をしております。低用量単回投与群では少なくとも42.1%、高用量単回投与群で少なくとも53.9%といった結果となっております。

9行目から分布について記載をしております。組織中濃度としましては、血中濃度の極大時にほとんどの臓器・組織中の残留放射能濃度は最大値を示し、その後、経時的に減少したといった結果となっております。

30ページから表16を追記しております。31ページの下ボックスですが、最近の事例に合わせ、主要臓器及び組織中の残留放射能濃度について表を作成しました。御検討くださいとしております。○○、○○より、これで結構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。

32ページの12行目から代謝について記載をしております。尿及び糞中に未変化のフェリムゾン検出されなかったといった結果となっております。また、低用量単回投与では、主要代謝物はDとJとKであったという結果となっております。高用量単回投与の場合は、主要代謝物はEとF及びJといった結果となっております。

33ページから表17を追記しております。こちらも最近の事例に合わせ、尿及び糞中の代謝物について表を作成しました。御検討くださいとしております。○○、○○より、これで結構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。

33ページの6行目から排泄について記載をしております。尿及び糞中排泄として、低用量単回投与群では投与後24時間、高用量単回投与では投与後72時間以内に90%TAR以上が排泄されたといった結果となっております。

34ページの7行目から胆汁中排泄について記載をしております。12行目に本試験及

び血中濃度推移5（1）①aの結果から腸肝循環が示唆されたと追記しております。

14行目の下の【事務局より】ボックスでございますが、OECD TG417との相違点及び考察を記載しております。4点ほどありまして、3点目、4点目の最新TGでは5%以上の代謝物の構造同定が要求されているが、本試験では5%以上の代謝物で未同定のものがあるといった点につきまして、〇〇より、代謝に関するもので評価への影響は小さいと思いますが、判断に迷いますとコメントをいただいております。

そのほかは評価可能な旨のコメントをいただいております。また、〇〇からも評価可能だといった旨のコメントをいただいております。

急性毒性試験の前までは以上となります。

〇 〇〇

28ページからの動物体内動態試験です。事務局から説明がありましたが、新たに表16と表17を作成しましたが、こちらに関して、〇〇、〇〇より、これで問題ないという意見をいただいております。

34ページの14行目のボックスです。OECDのテストガイドラインとの相違点と考察に関して、事務局から4点ほど問いがありますが、〇〇に関しては、事務局案どおりでよろしいということですが、〇〇からは、③④の部分に関しては、少し判断に迷うということですので。〇〇、御意見をいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

①②については、既にあるデータが大体予想できるということで、評価書の作成自身が既存のデータに基づく方針であることから、それでもいいということで説明できました。

代謝物については、規定が5%を上回るものにはというルールがあるとして、でも、上回っているのだけれども、大したことはないからいいのだという判断というのはできるのか、疑問を持ちました。

最近、別の業界でも国の基準をちゃんと満たしていないことが話題になったことがあって、5%を超えたぐらいは問題ないというのだったら、そういう基準にすればいいのではないかという意見も出ると思ひまして、こういう判断をどうやってするのかというのは、自分で分からなくなりましたので、こういうコメントをさせていただきました。

ただ、基本的にはこの代謝物が分かったとしても、特に影響はなさそうだと思うのですけれども、その判断というのはこの程度の理由でよろしいのですかということで疑問を投げかけたのが現状です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇、御意見をいただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。

確かに〇〇のおっしゃるとおり、何%までだったらいいのかというのは議論すべきところではあるかと思うのですが、この代謝物の化学構造が分かったからといって、安全性に特に大きな影響があるわけではないと思います。従って、未同定ですが、私はこれで評価が可能だと判断しました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。基本的には削除でよろしいですか。

〇 〇〇

皆さんがよろしいとおっしゃっていて、こういう理由でも通るのだとすれば、私としても実質的にはあまり影響がなさそうなので、結構かと思います。

以上です。

〇 〇〇

それでは、事務局案どおりにさせていただきます。ありがとうございました。

こちらまでで、次、毒性の部分です。6. 急性毒性試験から始めてください。

〇 〇〇

それでは、35ページの中ほどの【事務局より】で記載をしておりますが、本剤のADIは設定済み、ARfDは未設定です。ARfDの検討に当たり、毒性所見の発現用量及び発現時期を追記しております。

また、新しい評価書の標準的記載順序に基づき、代謝物及び原体混在物について、Ⅲとして別にまとめております。

原体を用いた経口投与による急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験並びに神経毒性試験について、今回新たに追加された試験成績はございませんでした。

35ページの3行目から急性毒性試験（経口投与）を記載しております。

結果は表19のとおりとなっております。

36ページにOECD TG420との相違点及び考察を記載しております。先生方から評価可能といった旨のコメントをいただいております。〇〇から試験の実施時期はTG401が廃止される前で、現在のガイドラインより用量幅が狭く設定されており、用量依存性がみられていますので、評価可能と考えますといったコメントをいただいております。

36ページの3行目から一般薬理試験を記載しております。

結果は表20のとおりとなっております。こちらは特段のコメントはいただいております。

38ページの4行目から亜急性毒性試験として、90日間亜急性毒性試験（ラット）を記載しております。

結果は表22のとおりとなっております。本試験における無毒性量は雌雄とも250

ppmといった案としております。

39ページの5行目の下の【事務局より】ボックスでございますが、OECD TG408との相違点及び考察を記載しております。3点ほどありまして、先生方からおおむね受入れ可能といったコメントをいただいております。

〇〇より、血液凝固に関する項目検査を実施していない点について、血液凝固マーカーのPT、APTTの基準値は、ラットのほうがイヌより大きく、一般的にイヌのほうがより影響を受けやすいとされています。賛同しますといったコメントをいただいております。

〇〇より、いずれも毒性への影響は低いということによいと思います。

〇〇より、測定しない項目について言及することは難しいと考えますが、甲状腺への影響は低いので、受入れ可能です。

〇〇より、上記の考察に同意いたします。

〇〇より、こちらも血液凝固に関する項目検査を実施していない点につきまして、受入れ可能と考えますが、赤血球系への影響も出ており、もう少し丁寧な考察がなされるべきだと考えます。また、イヌ試験の結果を考察に加えるのも適切ではないと考えますといったコメントをいただいております。

事務局からの伺いを3点ほど記載しております。

1点目、本試験の予備試験を記載しない案としたことですが、こちらは先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

2点目、8,000 ppm投与群雄で認められた体型小型化について、第1版審議時に御議論されておりまして、毒性所見とされておりまして、毒性所見とすることについて、念のため御確認くださいと伺っておりました。

こちらは41ページに先生方のコメントを記載しておりまして、〇〇より、本剤は刺激性があることも踏まえながら、当日審議でお願いしますとコメントをいただいております。

〇〇より、前版の審議において協議がなされていますので、現時点で記載は削除するほどの根拠はありませんが、体重減少などの明らかな変化が伴う場合に使われる所見かと推察します。本来であれば、そのような際には削瘦などのほうが妥当であるとは思いますがといったコメントをいただいております。

【事務局より】として記載していますが、報告書を確認しまして、体型小型化は“small body size”とされていたことを確認しましたので、そちらを追記しております。

ほかの先生方からは、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。

40ページの下に3点目の伺いの記載をしておりまして、4,000 ppm以上投与群の雌雄で認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしなかった点は、先生方からの同意の旨のコメントをいただいております。

41ページの2行目から90日間亜急性毒性試験（マウス）を記載しております。

42ページの12行目から13行目にかけて「4,000 ppm以上投与群の雄及び8,000 ppm投与群の雌において、鼻部組織におけるレベル2嗅上皮変性が認められた」といっ

た一文を追記しております。

結果は表24のとおりでして、本試験において無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられたとしております。

43ページの5行目下の【事務局より】でございますが、5点ほど伺っております。

1点目、本試験の予備試験を記載しない案としました。御検討くださいとしておりまして、先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

2点目としまして、8,000 ppm投与群の雄で認められた膀胱内腔拡張及び肺うっ血について、死亡動物で認められた所見のため、記載を整理しましたとしておりまして、先生方から承知しました、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。

また、〇〇からは、死亡動物における非特異的変化が含まれるため、分けて記載しておく必要があると考えますといった形でコメントをいただいております。

3点目としまして、先ほど説明しました42ページの12行目から13行目にかけての追記につきまして、18か月間発がん性試験（マウス）において本文に記載されておりますので、90日間のほうでも追記いたしました。本所見の扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇より、本剤は刺激性があることを踏まえながら、当日審議でお願いしますとコメントをいただいております。

そのほかの先生方からは、同意の旨のコメントをいただいております。

4点目、8,000 ppm投与群の雄で認められた立毛、5点目としまして、4,000 ppm以上投与群の雌雄で認められた体重増加抑制は、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいとしておりまして、先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

44ページの下に記載しております【事務局より】でございますが、90日間亜急性毒性試験は、ガイドラインで2種の動物（通常、ラット及びイヌ）が要求されていますが、本剤においてイヌを用いた90日間亜急性毒性試験が提出されていませんと記載しております。続けて、ドシエに記載されている理由を記載しております。

また、45ページの中ほどに記載しておりますが、1年間慢性毒性試験（イヌ）におけるOECD TG452との相違点及び考察としましては、投与3か月時点で血液検査を実施していないといった点があります。

こちらの考察としては、投与6か月時点、投与12か月時点での検査は実施しており、病理検査を含め関連臓器は適切に評価されているため、本試験結果について評価は可能であると考えられたといった考察がされております。こういった状況を踏まえまして、事務局から2点伺っております。

1点目、イヌで90日間亜急性毒性試験は実施されておらず、1年間慢性毒性試験において、血液検査が投与3か月時点で実施されていないことから、提出された資料を用いた本剤の評価が可能かどうか、御検討くださいとしておりました。

〇〇より、当日審議でお願いします。

〇〇より、評価は難しいと考えます。

〇〇より、1年間の毒性試験があり、慢性影響は把握されていると考えますので、本剤の評価は可能と考えます。

〇〇より、上記の内容に基づき、評価は可能であると考えます。

〇〇より、1年間慢性毒性試験のテストガイドラインとの相違点及び考察は受入れ可能と考えますといただいております。90日間の伺いにつきましても、受入れ可能と考えますとコメントをいただいております。

事務局からの伺いの2点目としまして、28日間亜急性毒性試験は動物数2匹で実施されており、感覚活性、握力及び自発運動量評価、血液学的及び血液生化学的検査、病理組織学的検査は未実施であることから、評価資料としてよいか、扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇より、参考資料になると思いますが、イヌで90日間亜急性毒性試験は実施されていないことも関連するので、当日審議をお願いします。

〇〇より、2匹での評価は評価資料とするのは難しいと考えます。

〇〇より、毒性評価としては難しい点があることから、参考資料ではいかがでしょうか。

〇〇より、200 mg/kg体重/日群で1年間試験の高用量群ではみられていない所見があるため、参考情報として記載することはよいかと思います。

〇〇より、1年間より高い用量で、GLP下で実施されておりますので、評価資料になり得るかと考えますといったコメントをいただいております。こちらを御審議いただければと思います。

46ページの2行目から28日間亜急性毒性試験（イヌ）を記載してございまして、結果は表25のとおりとなっております。本試験の無毒性量は、雌雄とも25 mg/kg/体重/日であると考えられたとしております。

47ページの8行目の下からの【事務局より】としまして、3点ほど伺っております。

1点目、本試験の一般症状について、今回は報告書で被験物質の投与に関連しているとされている所見を追記しました。御確認くださいとしてございまして、先生方から確認しました、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。

2点目、50 mg/kg/体重/日以上投与群の雄及び100 mg/kg/体重/日投与群の雌で、投与1週から認められた体重増加抑制につきまして、同投与群で投与1週から認められる摂餌量減少と合わせて、ARfDのエンドポイントとしました。御検討くださいとしてございまして、先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

3点目、200 mg/kg/体重/日投与群の雄及び50 mg/kg/体重/日以上投与群の雌で、投与1週から認められた食欲不振につきまして、摂餌量減少及び体重増加抑制も投与1週からみられる200 mg/kg/体重/日投与群の雄及び100 mg/kg/体重/日以上投与群の雌について、ARfDのエンドポイントとしました。御検討くださいとしております。

〇〇より、摂餌忌避の可能性のため、90日ラット、マウスではARfDにしていない。本

剤は刺激性がある。以上より、ラット、マウスと同様にARfDにしないほうが良いと思いますが、当日審議でお願いしますとコメントをいただいております。

そのほかにいただいたコメントは、同意しますといったコメントでございました。こちらを御審議いただければと思います。

○ ○○

(1) 急性毒性試験（経口投与）に関しては、36ページの【事務局より】のボックスで、OECD TG420との相違点について、評価が可能であるかどうかということですが、全ての毒性の先生から評価可能という意見をいただいております。ありがとうございます。

36ページの(2)の3行目から一般薬理試験です。こちらの表20は、一般状態の最大無作用量の30がARfDになるのではないかとということで、後で議論したいと思います。特にここでコメントはいただいていません。

38ページの亜急性毒性試験に関しては、39ページです。5行目からの【事務局より】のボックスです。OECD TG408との相違点及び考察に関して、事務局から3点ほど御意見を求められています。

ほとんどの先生が事務局案に賛同しますということですが、○○からは御意見があるようです。○○、少しお話しできますか。

○ ○○

○○です。

一つ目のことですか。イヌのほうで血液凝固に関する項目が測定されていないということの申請者の考察ですけれども、特にイヌの試験の結果で、関連する変化がなかったから大丈夫という考察だったので、それは不適ではないかと思ってコメントしました。

基本的には受け入れているのですが、イヌが特に高い用量の毒性試験をやっているわけでもないですし、イヌでは担保できない種差も当然あると思うので、通常であれば、例えば同種において、出血傾向を示唆する所見が伴っていないとか、血小板数に影響がないという別の考察がなされるべきだと思いました。これは議事録に残してもらえればと思います。

以上です。

○ ○○

コメントをありがとうございました。

こちらに関しては、全て事務局案どおりとさせていただきます。

40ページの真ん中辺からの【事務局より】のボックスです。3点ほど問いがあります。最初の①は予備試験を評価書に記載しない案に関しては、全員が同意しております。

一つ飛ばして、③の4,000 ppm以上の投与群の雌雄で認められた体重増加抑制です。こちらは忌避の可能性を考えて、ARfDのエンドポイントとしないということに関してです。こちらも全員が同意するという事です。

②に関しては、8,000 ppmの投与群の雄でみられた体型小型化です。これを毒性所見

とするかどうかということですが、こちらについて、〇〇からは、刺激性があることから当日審議をお願いしたいということです。〇〇からは、体型小型化についての表現が適切かどうかという意見だと思います。

まずは〇〇、御意見をいただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。

先ほどの説明を聞いておまして、体重の増加抑制が最も関連しますので、特に反対する意見はありません。

ただ、〇〇がおっしゃるように、体型小型化という所見名が適切かどうかはクエスチョンです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の点、〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

今、〇〇がおっしゃってくださったとおりです。所見として通常は用いないと思ったので、一応コメントをいたしました。ただ、オリジナルの報告書にも記載されている表現ですので、これはこれで残していいと思います。

以上です。

〇 〇〇

私も体型小型化には違和感があるのですが、**“small body size”**はこれまでも使われているのですか。

あとは、〇〇、削瘦というのはどこかに出てきますね。その二つの違いがよく分からないのですか。

〇 〇〇

そこの使い分けでもありますし、体重増加抑制が非常に顕著で、状態が悪いと削瘦という所見を取ることが普通という感覚でいましたので、小型化については、もともとの報告書にもありますので、残してあってもしょうがないと思っていますけれども、どんなものでしょうか。ちょっと違和感があるというコメントでございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生も体型小型化でよろしいですか。〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

繁殖の専門の先生方にも体が大きくなっていないというイメージもあるので、所見名と

して“small body size”、あるいは体型小型化というコメントをもらったほうがいいと思います。

以上です。

○ ○○

お願いします。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

表現が難しいところだと思いますけれども、報告書に記載してあるので、小型化という記載になると思います。例えば骨格とか、全体が小さくなるような表現なのかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

体型の小型化というのは、どちらかというと、痩せたり、太ったりではなくて、体のサイズの小型化というイメージがありますので、そういう表現でしたら、それでいいかと思います。

以上です。

○ ○○

ここではそういう表現ですね。よろしいですか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

想像の範囲を超えないのですけれども、投与の1週目に体重増加抑制が横ばいぐらいになって、その後の2週以降の伸びとしては結構戻ってきているので、削瘦というよりも成長が遅れたということかと考えていました。なので、痩せているというよりは、ほかのものよりも小さく見えてしまうようなことだと思っていました。

○ ○○

発育不良とは違いますか。

○ ○○

遅れて成長するということです。

○ ○○

これも使われているのですね。

○ ○○

小型化と使う場合は、○○の発想と同じで、生殖発生毒性の分野でよく使われる用語で、多分違和感があったので、これまでの過去の審議の中で取り上げて議論していましたということだと思います。

今回、報告書も得られたので、原語を調べたら “small body size” であったということで、消瘦という用語とは違いますし、○○の受け止めも違うのでしょうか。

○ ○○

分かりました。英語でもそういう形で使われているということであれば、その形で残したいと思います。ありがとうございます。

次は41ページです。下の2行目からの(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)です。こちらは先ほど事務局から説明がありましたように、42ページの12行目に追記がされています。

これに関連するかもしれませんが、43ページの5行目からのボックスです。事務局から5点ほど御意見を求められています。その5点のうち①④⑤に関しては、全ての毒性の先生から同意を受けておりますが、②8,000 ppm投与群の雄で認められた膀胱内腔拡張及び肺うっ血について、死亡動物で認められた所見のため、記載を整理しましたとあります。○○から分けて記載しておく必要があると考えますという意見を頂きました。こちらについて、○○、御意見をお願いします。

○ ○○

これは同意したイメージだったのですけれども、非特異的な死亡動物で臓器がうっ血しているとかの所見も含まれていて、本来の特異的な毒性所見も交じっているのですが、それらは、括弧書きをされているということで、同意という意味です。

以上です。

○ ○○

同意ということですね。分かりました。

③4,000 ppm以上投与群の雄及び8,000 ppm投与群の雌でみられた鼻部組織レベル2嗅上皮変性に関しては、本文中に記載するということがありますが、○○からは、刺激性があることから当日審議という意見が出ています。○○、御意見をお願いします。

○ ○○

○○です。

今、気づいたのですが、後のところで鼻の腫瘍が問題になって、その後、さらにその他の試験でより丁寧に調べられていることがあります。コメントを書いた時点でそこまで先を読んでいなくて、こういうことにしましたが、記載を残すことについては、後で出てくる試験のことも関連してきますので、同意します。失礼しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

こちらに関しては、【事務局より】の全てにおいて毒性の先生が了承されたということ
です。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

恐れ入ります。今の鼻部組織の嗅上皮変性の記載についてなのですが、43ページの上の所見の表の4,000 ppmの雄の中にこの所見が入ってしまっていて、それを42ページの12行目から13行目の記載に変えてよろしいでしょうかというお伺いです。

なぜかと申しますと、58ページのマウスの試験では、吸入による刺激で起きたものについて、表31の中には入れないで、本文に記載されていますので、同様の整理にしてもよろしいかどうか、御意見をいただきましたかったものなのですが、分かりにくくてすみません。同様の整理をしてよろしいでしょうか。

〇 〇〇

毒性の先生方、今の御説明は分かりましたか。

〇〇、お願いします。同意でよろしいですか。

ありがとうございます。それでは、そのように扱いたいと思います。

44ページの1行目からの【事務局より】のボックスです。こちらに関しては、少し意見が分かれているようです。90日間の亜急性毒性試験のガイドラインで2種の動物云々と書いてあります。こちらに関しては、本剤においてはイヌを用いた90日間の亜急性毒性試験が提出されていないこと等で、ずっときて、45ページの真ん中辺から二つほど、事務局から問いが出されています。

一つ目、1年間慢性毒性試験の評価が可能かということでしょうか。

二つ目、28日間亜急性毒性試験が動物数2匹で実施されていますが、こちらに関しては評価資料としてもよいかということですが。

〇〇からはどちらも当日審議、〇〇も同様の意見、〇〇に関しては①に関しては可能だが、②に関しては参考資料にしたほうがいい、〇〇からは〇〇と同意見です。〇〇からはどちらも事務局案を受け入れるということですが。

〇〇、まずお願いします。

〇 〇〇

事務局の質問の意図をもう少し確認したいのですが、①というのは、イヌで90日間亜急性毒性試験が実施されていないけれども、それもいいですかという質問なのか、②については、28日間が参考資料かどうかという意図でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

そうなのでしょうか。説明してください。

〇 〇〇

おっしゃるとおりでございます。

○ ○○

例えば28日間が参考資料になった場合、90日間がないことはよくないことになると思うのですが、28日間の参考資料、あるいは慢性試験で90日間がなくてもいいと考えてほしいという意図でしょうか。

○ ○○

事務局はそのようなことは申しません。一つ一つの試験について、評価に利用が可能かどうかという観点で見ていただいて、その上でこの剤の評価が可能かどうかという御判断をいただければと思います。

28日間の試験は動物数が若干少ないですとか、そういう点もあったものでお伺いさせていただいているものでございます。

○ ○○

それでは、順番的に②をどうしたらいいのかを先に考えたほうが早いような気がします、ほかの毒性の先生方はどう思われますか。

以上です。

○ ○○

それでは、②から考えましょうか。

②に関しては、○○も評価は難しいと考えているようです。○○、御意見をいただけますか。欠席でしたね。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

評価資料になるかどうかの基準というか、定義というのは、私の理解が追いついていないのですが、NOAELが出せるかどうかということでしょうか。

○ ○○

簡単にお考えいただくと、食品健康影響評価、すなわちADIとか、ARfDの設定に使うてよいかどうかというのが、最も簡単な基準になります。

○ ○○

ありがとうございます。

ADI、ARfDという話になると、NOAELが出ていないと使うことが難しいのかと思います。そういう意味で検査が全く足りていないですし、評価資料として使うのは難しいのではないかと思います。

ただ、ここに書いてありますように、参考資料としては、1年のほかの試験で出ていない情報があるので、参考資料として記載するのがよいのではないかと考えています。

以上です。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私は残しておいたほうが良いということが前提でありまして、扱いは参考資料でも良いと思います。つまり用量設定根拠で、1年間の毒性試験はなぜ100 mg/kgを最高用量としてやったのかということの根拠として、4週間の試験の200 mg/kgでやったけれども、忍容性が取れなかった根拠になりますので、それは参考資料程度でも良いと思うのですが、残しておくべきだと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

私も参考資料が適切ではないかと思えます。○○、いかがでしょうか。同意ですか。

分かりました。ありがとうございます。

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

これで評価するのは難しいと考えたので、このように記載させていただいたので、参考資料ということであれば、問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは②は参考資料にしたいと思えます。

①に関しては、○○、○○、○○は受入れ可能ということですが、今のことを受けて、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

参考資料に残すことと、後で議論が再燃するかもしれませんが、慢性毒性試験もしっかりやられているので、90日間がなくても評価は可能ではないかということで賛成します。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

データがないので難しいというところだったのですけれども、ほかの先生も評価できる所と、6か月、12か月の時点での検査ということを考えると、この内容で評価できると思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、①に関しては評価可能、②に関しては参考資料とすることにしたいと思います。

どうぞ。

○ ○○

恐れ入ります。参考資料にする場合、その理由を脚注に記載していただくのですが、検査項目で実施されていないものがたくさんあるからということが分かるような脚注にしておけばよろしいでしょうか。

○ ○○

毒性の先生、いかがですか。よろしいですか。

動物数も少ないことも含めてですね。分かりました。

それでは、そうしていただきます。ありがとうございました。

次、46ページの(3)28日間亜急性毒性試験(イヌ)です。こちらに関しては、47ページの8行目、【事務局より】のボックスです。3点ほどあります。

最初は一般症状の追記です。こちらに関しては特に問題ないのではないかと思います。

②と③はARfDのエンドポイントとするということですが、この辺は複雑で、私も読みましたが、理解が難しいところです。ただ、毒性の先生は全て同意ということです。

○○からは、③に関しては、マウスと同様にARfDにしないほうが良いという意見ですが、こちらについて御意見をいただけますか。

○ ○○

○○です。

90日のラット、マウスでは、摂餌忌避の可能性があるので、ARfDにしていません。

今回、事務局から用意していただいたボックスの中の表、体重及び摂餌量を見ても、明らかに摂餌量は少ないのですが、これを食欲不振によるのか、摂餌忌避によるのかというのは、議論してから決めたほうが良いと思っの提案です。

以上です。

○ ○○

ほかの先生方、今の○○の御意見に何かありますでしょうか。どうぞ。

○ ○○

一つだけ補足してもよろしいでしょうか。事務局で案をつくる時に摂餌忌避を考慮しなかったのは、この試験がカプセルで実施されているからなのですが、例えば刺激性などによってカプセル投与でも摂餌を嫌がるような場合があるかどうかの点が問題であれば、そういった点で御検討いただければと思います。

○ ○○

○○、今の事務局からの説明についてはどうですか。

○ ○○

46ページの試験の冒頭の1行目にカプセル経口投与と書いてありました。すみません、私が見落としておりました。ほかの毒性の先生方と同じで同意します。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、こちらに関しては事務局案どおりということにさせていただきたいと思えます。

これで亜急性まで終わりです。48ページ、慢性毒性試験から始めてください。

○ ○○

それでは、48ページの2行目から慢性毒性及び発がん性試験としまして、3行目から1年間慢性毒性試験（イヌ）について、記載をしております。

結果は表26のとおりでして、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg/体重/日であると考えられたとしております。

49ページの真ん中辺りから【事務局より】としまして、OECD TG452との相違点及び考察について、記載をしております。

投与3か月時点で血液検査を実施していない点につきまして、○○より評価は可能と考えますが、当日審議でお願いしますとコメントをいただいております。

そのほかには評価可能といった旨のコメントをいただいております。

【事務局より】としまして、3点ほど伺っております。

1点目につきまして、本試験の一般症状について、今回は各用量で4例中2例以上の発現があり、用量依存性が認められた所見を追記しております。御検討くださいとしておりました。

○○より、48ページから続く表26の次に記載しておりますが、緑色色素という所見に違和感があります。鉄由来の可能性が高いようですが、通常は褐色色素です。こういった点と充実不全という所見名に違和感があります。恐らく枯渇、低細胞性に相当するものと思われましてコメントをいただいております。

【事務局より】でございますが、報告書の37ページに病理所見をまとめた表が記載されています。緑色色素については“Pigment green”、充実不全については“hypocellular”と記載されておりました。その旨を記載しております。

ほかには同意しますといったコメントをいただいております。

【事務局より】の2点につきまして、30 mg/kg/体重/日以上投与群の雌雄で認められた嘔吐について、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいとしております。こちらは先生方からの同意の旨のコメントをいただいております。

その中で○○からは、イヌ試験における嘔吐は、刺激性による可能性も高く、エンドポイントとしない案に同意しますといった形でコメントをいただいております。

52ページに3点目の伺いを記載しております、30 mg/kg/体重/日以上投与群の雄で認められた体重増加抑制についてですが、雄については、100 mg/kg/体重/日投与群について、ARfDのエンドポイントとしました。雌につきましても、100 mg/kg/体重/日投与群をARfDのエンドポイントとしました。御検討くださいとしております。

〇〇より、摂餌忌避の可能性のため、90日ラット、マウスではARfDにしていない。本剤は刺激性がある。以上より、ラット、マウスと同様にARfDにしないほうが良いと思いますが、当日審議でお願いしますとコメントをいただいております。

そのほかには同意いたしますといった旨のコメントをいただいております。御審議いただければと思います。

53ページの2行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）を記載しております。12行目から13行目にかけて記載しておりますが、3,000 ppm投与群の雌雄において、鼻腔の扁平上皮がんの発生頻度が有意に増加したといったことが確認されている試験となります。無毒性量は雄で50 ppm、雌で500 ppmであると考えられたとしております。

結果は、表28-1と表28-2、表29にまとめております。

54ページの下から【事務局より】としまして、OECD TG453との相違点及び考察を記載しております。90日間のときと同様のコメントをいただいております、おおむね受入れ可能といったコメントをいただいております。

55ページの下【事務局より】としまして、6点ほど伺っております。

1点目、3,000 ppm投与群の雌雄で認められた脳比重量増加について、前版では毒性所見としている一方、絶対重量が有意差を伴って増加していないこと及び病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、毒性所見のままとしてよいか、念のため御確認くださいとしておりました。

〇〇からのコメントを57ページに記載しております。〇〇より、毒性所見とするには根拠が乏しい。体重減少による見かけ上の変化と考えられる。以上より、毒性にしないほうが良いと思いますとコメントをいただいております。

〇〇より、毒性所見としなくてもよいと存じます。ここでの算出方法はBrain/Bodyであることから、脳比重量ではなく、体重でノーマライズした相対重量ではないでしょうか。3,000 ppmでは体重が減少しておりますが、脳重量には影響がないため、毒性試験において体重でノーマライズすることは一般的ですが、本試験のように被験物質による影響が体重にみられる場合には適切ではありません。一方、脳重量は一般に化学物質の影響を受けにくく、そのため、各臓器重量を脳重量でノーマライズすることが脳比重量であり、被験物質が体重増加量に影響を及ぼす場合でも利用できるとコメントをいただいております。〇〇からのコメントに基づきまして、56ページの上の55ページから続く表①になりますが、「脳比重量」を「脳の体重比」に修正いたしました。

先生のコメントに戻りまして、〇〇より、上記の理由により、反対に毒性所見としなくてもいいと思います。

〇〇より、絶対重量に変化はなく、毒性とはしないのが妥当ではないだろうかと考えますといったコメントをいただいております。

事務局からの伺いに戻りまして、56ページの②として、3,000 ppm投与群の雄で認められた肝細胞萎縮について、追記する案としました。御確認くださいとしておりまして、こちらは先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

③3,000 ppm投与群の雌で認められた肝比重量増加について、追記する案としました。こちらでも先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

〇〇からは、血液検査及び病理検査で異常もみられるので、同意しますといった形で同意のコメントをいただいております。

〇〇より、肝臓の変化は雌雄で異なることがうかがえますが、記載することには同意しますといった形で同意のコメントをいただいております。

④3,000 ppm投与群の雌で認められた脾絶対重量減少について、また、脾萎縮について、追記する案としました。こちらにつきましても、先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

〇〇からは、同意します。イヌの横隔リンパ節及び胸腺リンパ球枯渇とリンクしても考えてもよいと思いますといった形で同意のコメントをいただいております。

⑤の伺いとしまして、中間と殺群で認められた毒性所見について、表28-2にまとめました。御確認くださいとしておりまして、先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

⑥500 ppm投与群の雄で投与1週から認められた体重増加抑制について、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といった点につきまして、先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

57ページの2行目、18か月間発がん性試験（マウス）を記載しております。

こちらの結果は表31のとおりとなっております。無毒性量は雌雄とも50 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったといった記載としております。

17行目下の【事務局より】ボックスでございますが、OECD TG451との相違点及び考察を記載しております。先生方から受入れ可能の旨のコメントをいただいております。

59ページに【事務局より】としまして、3,000 ppm投与群の雌で認められた体重増加抑制について、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と伺っております。先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

生殖発生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した。

それでは、慢性毒性試験から確認していきたいと思っております。

48ページからですが、49ページの8行目からの【事務局より】のボックスです。OECD TG452との相違点及び考察に関してですけれども、全ての先生が評価可能である

という事務局の案に同意しています。

49ページの下【事務局より】のボックスです。①は所見の追記です。肝細胞緑色素沈着ですが、こちらに関して、〇〇より意見をいただいています。それに対して事務局から回答があります。

〇〇、事務局の回答でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

“Pigment green”と明記されているので、緑と言わざるを得ないと思いますが、違和感が残ります。緑だと、例えば胆汁とってしまうのですが、しようがないです。承知しました。

以上です。

〇 〇〇

“Pigment green”は、顔料にあったような気がします。私も違和感があります。

②と③ですが、こちらに関してはほとんどの先生が同意しています。

③の〇〇の御意見に関して、先ほどと同じようにカプセル経口投与ということですので、〇〇、こちらに関してはよろしいですか。

同意ですね。ありがとうございます。

それでは、そうしたいと思います。53ページの(2)2年間慢性毒性試験／発がん性併合試験でしょうか。

挙手されていますね。〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

49ページの表26の次のボックスで、用語についてもう一つ違和感があることを提案させていただきます。私の発言で②のところですが、充実不全という言葉が聞き慣れない所見で、ほかの毒性の先生方の御意見も伺えればと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

充実不全ですか。49ページですね。

〇 〇〇

〇〇です。

骨髄の話です。48ページでは雄の100 mgのところ。骨髄細胞充実不全という名称です。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、こういった表現のほうがよろしいのか、意見はありますか。

○ ○○

多分低細胞性ではないかと思っていたら、事務局から“hypocellular”という同じような意味が出てきたので、ほかの毒性の先生方がよければ、低細胞性のほうがいいと思いますが、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ほかの先生、いかがでしょうか。充実不全ではなくて、低細胞性です。○○、どうぞ。

○ ○○

○○です。

気づかずにコメントできておりませんでした。○○の案に賛同いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生、いかがでしょうか。もし同意いただけるのであれば、同意の札をお願いできますか。どうぞ。

○ ○○

○○です。

札がないので、同意をお願いします。多分細胞密度が低下しているという意味だと思います。なので、同意をお願いします。

以上です。

○ ○○

同意でよろしいですね。ありがとうございます。

こちらは○○から御意見がありました低細胞性という形に修正していただきたいと思えます。

ほかによろしいですか。私はそこを見落としていました。

また戻っていただいて、54ページの下から10行目、【事務局より】のボックスです。OECD TG435の相違点と考察に関してですが、こちらも全ての先生が事務局案を支持するという事です。

同じように55ページの下からの【事務局より】ですが、こちらも6点ほどあります。②～⑥までは全ての先生が事務局案どおりということですが、①に関しては全ての先生が事務局案に反して、これは毒性所見にしないということだと思えますけれども、皆さん、それでよろしいですか。

それでは、事務局、そのようにお願いします。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

2点、指摘というか、確認したいところがあります。

まず56ページのボックスの一番上に、事務局が「脳比重量」を「脳の体重比」という文言に代えていただいていますけれども、こうすると、後で消されるのですが、表28に書かれている脳比重量との言葉の整合性が取れなくなるような気がして、〇〇から説明していただいた内容だけで言葉は変えなくてもいいのではないかと。ボックスの中の脳比重量という言葉を変える必要はないのではないかと思います。それが1点目です。

○ ○○

あと何点かあるのですか。まずそれが1点目ですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

続いてお願いします。

○ ○○

もう一つは④のところで、脾萎縮、脾臓の萎縮です。これを加えましようとなったのですが、これはマクロ所見ですか、それともミクロ所見ですか。肉眼所見の場合は、基本的に入れなくなっていますませんでしたでしょうか。その辺を確認したくて意見しました。

以上です。

○ ○○

2点ですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

事務局から説明をお願いします。

○ ○○

1点目については、私から説明します。

体重比の重量のことを普段は脳比重量ですとか、肝比重量などを使っています、評価書ではそのように統一していたのですけれども、〇〇から分からないという御意見もありまして、当日の議論がごちゃごちゃにならないように、ここは分かりやすく直させていただいたところです。評価書に残る用語は脳比重量とか、比重量という用語だけが残ります。

少し工夫したかのためにかえって分かりにくくなって、申し訳ございませんでした。

○ ○○

〇〇、今の説明でよろしいですか。

同意です。ありがとうございます。

2点目のミクロか、マクロかということですが、事務局から何かございますか。

皆さん、疲れて頭が回らなくなっているので、少し休憩をしましょう。あの時計で55分までです。10分、12分、休憩します。よろしくをお願いします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、再開したいと思います。

先ほど○○から質問があった病理組織所見ですけれども、事務局、よろしくお願ひします。

○ ○○

脾萎縮ですけれども、病理組織学的検査によるものであることを確認いたしました。

○ ○○

○○、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、ここは終わって、どこまで行きましたか。まだありますね。

58ページの17行目の【事務局より】からのボックスです。TG451との相違点です。こちらに関しては、全て事務局案を受け入れるということです。

同じく59ページの上からの【事務局より】のボックスです。こちらは3,000 ppm投与群の雌でみられた体重増加抑制ですけれども、摂餌忌避の可能性を考えて、ARfDのエンドポイントとはしないということですが、こちらも全ての先生に同意いただいています。ありがとうございます。

これで慢性毒性試験及び発がん性試験は終わりです。

○ ○○

○○、すみません。1点だけよろしいですか。慢性毒性試験のラットの併合試験、55ページの上のほうのボックスのデータ、ガイドラインの充足性についてのところで、○○から①のところで、亜急性のところをいただいていた御意見と同様の御意見をいただいているのですが、こちらについて補足等をお伺いしていなかったと思います。

○ ○○

分かりました。

受入れ可能ということですので、○○、御意見を願ひします。

○ ○○

先ほどのラットの試験でも同様のコメントをしましたので、受入れ可能でありまして、考察はもうちょっと丁寧にしたほうが良いというコメントです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、次に生殖発生毒性試験に移りたいと思います。

事務局、進めてください。

○ ○○

それでは、59ページから生殖発生毒性試験を記載してありまして、原体を用いた生殖発生毒性試験については、今回新たに1世代繁殖試験（ラット）を追記しました。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、代謝物についてⅢとして別にまとめましたとしております。

まずは59ページの一番下から、先ほど説明した今回追記した1世代繁殖試験（ラット）になります。こちらは用量設定試験として実施され、使用動物数及び検体投与期間がガイドラインを充足していないことから参考資料としております。

60ページの15行目下の【事務局より】でございますが、先ほどの説明のとおり、参考資料としました。本試験の扱いについて御検討くださいとしてありまして、○○、○○より同意の旨のコメントをいただいております。

2点目としまして、2,000 ppm以上投与群の雌雄で認められた体重増加抑制について、摂餌忌避の可能性を考えて、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらにつきましても、同意の旨のコメントをいただいております、○○より2,000 ppm以上投与群での体重増加抑制は摂餌忌避の影響が強いかと思われます。○○より摂餌忌避の可能性を考えて、ARfDのエンドポイントとしないこと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、○○より雌ではフェリムゾンの投与群と対照群で体重に有意差はありません。体重増加量や体重増加率を計算して求めたところ、雌雄ともに投与1週で2,000 ppm及び3,000 ppm投与群で減少が認められます。したがって、体重増加抑制は雌雄ともに2,000 ppmで認められたが正しいのではないのでしょうかとコメントをいただきまして、こちらのコメントに基づきまして、60ページの9行目、事務局で修正しております。

続きまして、61ページの2行目から2世代繁殖試験（ラット）を記載しております。

こちらの結果は表34にまとめております。無毒性量は、親動物では雌雄とも600 ppm、児動物では雌雄とも200 ppmであると考えられた。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。

62ページに【事務局より】としまして、OECD TG416との相違点及び考察を記載しております。こちらにつきまして、先生方から同意の旨のコメントをいただいております。

62ページの下の方から、発生毒性試験（ラット）を記載しております。

本試験の無毒性量は、母動物で18 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量である54 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いった記載にしております。

63ページの9行目下からOECD TG414との相違点及び考察を記載しております。

1点目につきまして、投与期間が短いという点ですが、こちらは○○より、OECDガイドラインでは着床から安楽死予定日の前日まで被検物質を投与することが記載されています。ガイドラインでは器官形成期のみの試験を行うものではなく、着床前から妊娠全期

間の効果も調べることを目的としています。本来ならば、妊娠19日まで投与すべきと思いますが、催奇形物質に対する感受性の高い妊娠5日から15日の投与において奇形が認められなかったことから、投与期間の不足が催奇形性の試験結果に及ぼす影響は小さいとする考察は容認し得るかと思えますとコメントをいただいております。

その他の点については、考察は容認できますといったコメントをいただいております。

〇〇からも事務局案に同意いたしますといった旨のコメントをいただいております。

また、続けて事務局より2点ほど伺っております。1点目は、本試験の予備試験を評価書には記載しませんでしたといった点、2点目としまして、54 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6～9日に認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらは2点とも先生方からは同意の旨のコメントをいただいております。

64ページの2行目から発生毒性試験（ウサギ）を記載しております。

本試験の無毒性量は、母動物で25 mg/kg体重/日、胎児で8 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。

事務局よりOECD TG414との相違点及び考察を記載しております。

1点目は先ほどと同様、投与期間が短いといったことでして、〇〇より同様のコメントをいただきまして、考察は容認し得ると考えますといった形でコメントをいただいております。

その他の点につきましては、考察に容認しますといったコメントをいただいております。

〇〇からも事務局案に同意いたしますといった旨のコメントをいただいております。

また、事務局より本試験の予備試験を評価書に記載しませんでしたといった伺いをしておりまして、事務局案に同意いたしますといった旨のコメントをいただいております。

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した。

それでは、生殖発生毒性試験です。59ページの2行目からです。

60ページの15行目から【事務局より】のボックスです。この試験は2世代繁殖試験の用量設定試験ですので、参考資料とする。

2番目としては、2,000 ppm以上の投与群で認められた体重増加抑制ですが、忌避の可能性を考えて、ARfDのエンドポイントとしないということに関しては、両先生とも同意するということです。

61ページ、ボックスの下のほうです。〇〇よりこういった意見があって、修文したほうがよろしいのではないかということで、60ページの9行目、事務局がこのように修文いたしました。〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇でございます。

試験機関側からは、体重の増加があるとか、体重増加率を計算したデータは出ていませ

ん。本来ならば、そのデータがあったほうが良いかとは思いますが、私の方で計算したところ、投与1週のみで体重の増加抑制が認められております。もし、同様のデータを提出していただけるのであれば、「投与1週以降」の、「以降」の部分は削除してもいいのではないかと考えています。

雄の体重の2週目は3,000 ppmで有意差が検証されていますけれども、体重増加量は1週から2週目までは0 ppmと差がございません。したがって、体重の有意差は0～1週までの体重増加抑制の影響をそのまま引きずったものだと思います。体重の増加抑制は摂餌量の減少とも一致します。できましたら試験機関側からそのようなデータの提出があればよいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、9行目のこの文章に関しては、「投与1週以降」と書いてありますが、「1週」だけということによろしいですね。

○ ○○

はい。そのとおりでございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、事務局、そのように修文してください。

次は(2)2世代繁殖試験(ラット)です。こちらに関しては、62ページの1行目からのボックスです。こちらはOECDの試験ガイドラインとの相違点と考察についてで、4点ありますが、○○、○○、全てにおいて、考察を容認し、事務局案に同意するということです。ありがとうございます。

63ページはラットの発生毒性試験です。9行目からの【事務局より】のボックスです。こちらもOECDの試験ガイドラインの相違点と考察です。

こちらも考察及び相違点は問題ないということですが、○○から少し御意見があるようですので、簡単にコメントいただけますか。

○ ○○

OECDガイドラインでは、着床から安楽死予定日の前日まで被験物質を投与することが記載されています。臓器によって器官形成期は異なってまいりますが、主要な器官形成期は、げっ歯類、特にラットでは妊娠後5日から15日です。これを考えると、恐らく催奇形物質に対する感受性の高い時期は、妊娠5日から15日であり、それ以降も感受性はあるのですけれども、この時期に比べたら感受性は低いので、投与期間は4日間不足していますが、催奇形性の試験結果に及ぼす影響は小さいとする考察は受け入れられるかと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、63ページの下のほうからの【事務局より】です。①は用量設定のための予備試験ですので、評価書に記載しないこと、②は54 mg/kg体重/日投与群の母動物での体重増加抑制です。こちらはARfDのエンドポイントとはしませんでしたという事務局案ですが、両先生から事務局案に同意していただいております。

64ページの(4)発生毒性試験(ウサギ)です。64ページの14行目からの【事務局より】のボックスですが、こちらもOECDのテストガイドラインとの相違点です。5点ほどありますが、先ほどのラットと同じように、○○からOECDのガイドラインについてのコメントをいただいておりますが、ほぼ内容は一緒だと考えております。○○からも全て事務局案に同意いただいておりますので、こちらは問題ないと考えております。

最後に65ページの下の方、【事務局より】のボックスの予備試験に関してです。用量設定試験は予備試験であり、これを評価書には記載しないということに関して、両先生から同意をいただいております。

発生毒性試験はここまでです。

次に遺伝毒性試験に移ってください。

○ ○○

それでは、66ページの2行目から遺伝毒性試験を記載しております。

結果は表35にまとめておまして、全て陰性であったといった結果になっております。染色体異常試験、小核試験の試験条件のところは、○○に追記いただいております。また、コメントに基づき、事務局で追記しております。

66ページの下の方から、【事務局より】としまして、テストガイドラインとの相違点及び考察を記載しております。5点ほど記載しておりますが、○○より特に問題ありませんといった旨のコメントをいただいております。

また、先ほどもありましたが、○○より小核試験の試験条件のところ、投与24、48、72時間後に採取、48と72には各用量群及び溶媒対照群の記載が必要ではといただいております。aとして各用量群及び溶媒対照群という記載の仕方を前例ではしておりませんでしたので、時間の追記のところのみ、追記をさせていただきました。

続きまして、68ページから経皮投与、吸入ばく露等試験を記載しております。3行目から急性毒性試験、経皮投与及び吸入ばく露を記載しております。

結果は表36に示しております。

11行目の下から【事務局より】としまして、テストガイドラインとの相違点及び考察を記載しております。受入れ可能であるといった旨のコメントを先生方からいただいております。

13行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験を記載しております。その結果としまして、ウサギの眼に対して強度の刺激性が認められ、正常皮膚に対しては軽度、

擦過傷のある皮膚に対しては強度の刺激性が認められたといった結果となっております。

皮膚感作性試験は陰性といった結果となっております。

69ページの5行目の下から【事務局より】としまして、テストガイドラインとの相違点及び考察を記載しております。こちらにつきましても、受入れ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。

69ページの7行目から、その他の試験を記載しております。

ラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験8. (2)において、3,000 ppm投与群の雌雄に鼻腔扁平上皮癌の発生頻度の増加が認められ、鼻部及び皮膚に対する発がん性が懸念されたため、合計六つの検討試験が実施されております。

そちらの結果をまとめた記載が71ページの13行目からございまして、ラットの鼻腔扁平上皮癌の発生頻度の増加は、摂餌において鼻部に付着したフェリムゾンを含む餌が鼻腔より吸収され、鼻粘膜が長期間にわたって直接刺激を受けることにより炎症が誘起され、細胞が損傷、修復を繰り返す、持続的な細胞増殖亢進及び化生へと進んだ結果と考えられたといったまとめとしております。

71ページの22行目から公表文献における研究結果ですが、今回追加された試験として記載しております。

まず報告書を御確認いただきたく思います。公表文献検索の結果について、公表文献調査報告書といった名前で報告書が提出されております。

登庁されている先生方は、iPadの中の公表文献報告書というフォルダの公表文献調査報告書フェリムゾンというPDFファイルがあります。

Web参加の先生方は、昨日の15時10分に〇〇よりメールでお知らせしております、オンラインストレージに入っております公表文献調査報告書フェリムゾンという名前のPDFファイルを開いていただければと思います。

大丈夫でしょうか。説明を続けます。

公表文献調査報告書の3ページをお願いいたします。

1.2としまして、検索データベースについて記載されております。

2007年1月1日から2021年12月31日を検索対象期間として、記載のデータベースにて検索が実施されております。

その結果が17ページに記載されております。表10-1と表10-2があるのですが、こちらはデータベースが異なっておりまして、まず表10-1に記載されていますデータベースの結果は、3報がヒットしたという結果となっております。3報のうち、タイトル、概要を確認すると、適合性なしとなったといった結果がまとめられております。

表10-2のデータベース、J-STAGEのデータベースで検索すると、22報がヒットしております。ですが、文献全文を確認し、適合なしと判断されたといった結果がまとめられております。

なお、表10-2の文献の1報が第2段階まで進んでおりまして、その適合性について18

ページの表11で判断されております。この文献は本剤を含む21種類の農薬等について、変異原性強度の測定等が実施されたものです。本文献を含め、本剤の評価に使用できるものとして、原著の提出を求める文献、若しくは御提供いただける文献がございましたら、お知らせいただければと思います。

安全性に係る試験の概要（代謝物、原体混在物）の前までは、以上となります。

○ ○○

ありがとうございます。

こちらも特に大きな問題になるものはないのではないかと思います。

遺伝毒性試験に関しては、67ページの【事務局より】のボックスで、OECDの試験ガイドラインとの相違点と考察について5点ほどあります。こちらに関しては○○、私も全て同意するという事です。

最後のほうに、○○より表の記載整備が必要ではないかということがありましたが、追記の内容に関しては、○○、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

承知しました。

○ ○○

ありがとうございます。

68ページからは、11、経皮投与、吸入ばく露試験が行われています。

11行目から【事務局より】のボックスで、テストガイドラインとの相違点と考察がありますが、○○、○○より事務局案に同意するという事です。ほかの先生も特に問題ないですね。ありがとうございます。

(2) 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験で、69ページの8行目からの【事務局より】のボックス、テストガイドラインとの相違点についてです。こちらも毒性の先生、よろしいですね。ありがとうございます。

69ページからその他の試験がありますけれども、こちらは特にコメントはないようです。

今、71ページ(7)公表文献における研究結果についての報告が事務局からありましたけれども、これまでのところで何か御質問などはありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、72ページからまた再開してください。

○ ○○

それでは、72ページから安全性に係る試験の概要（代謝物、原体混在物）について記載をしております。

【事務局より】としまして、代謝物Bについて行われた、急性経口毒性、急性経皮毒性、90日間反復経口投与毒性、復帰突然変異、染色体異常、発生毒性、これらのテストガイドラインとの相違点及び考察が追加で提出されました。机上配布資料1として整理してお

ります。これらの試験の取扱いについて御検討いただければと思います。

72ページの3行目から急性毒性試験等としまして、4行目から急性毒性試験を記載しております。

結果は表37にまとめております。

74ページの真ん中より下の【事務局より】でございますが、前版評価書に記載されていたBB、CC及びEEの情報について、第3版のドシエには記載されておらず、報告書も提出されていないことから削除しましたとしておりました。

〇〇より承知しましたといったコメントをいただいております。

74ページの4行目から90日間亜急性毒性試験、代謝物Bを用いたラットの試験を記載しております。

結果は表39のとおりでして、本試験の無毒性量は、雄で250 ppm、雌で1,000 ppmであると考えられたとしております。

75ページの15行目下からの【事務局より】でございますが、まず「8,000 ppm」と記載しておりますところは、「4,000 ppm」の誤りでございました。申し訳ございません。

4,000 ppm投与群雄で認められた体型小型化につきましては、原体でも御審議いただきましたが、こちらを毒性所見とすることについて、念のため御確認くださいとしておりました。

〇〇より当日審議でお願いします、〇〇より前項のコメントと同様になりますとコメントをいただいております。

76ページの3行目から発生毒性試験、代謝物Bを用いたラットの試験を記載しております。

こちらの無毒性量は、母動物及び胎児で3 mg/kg体重/日である考えられた。催奇形性は認められなかったとしております。

15行目から遺伝毒性試験について記載をしております。

22行目の二重下線部は、〇〇から修文いただいております。

27行目からの記載になりますが、代謝物Iでは、細菌を用いたDNA修復試験で陽性となり、復帰突然変異試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、一部陽性の結果が得られたといった結果となっております。評価書の記載ぶりについて、御検討いただければと思います。

結果としましては、表40にまとめております。

こちらでも数点、〇〇にコメントいただいております、修正をしております。

80ページから〇〇のコメントを記載しております。代謝物B、染色体異常試験について、濃度はドシエや報告書ではmol/Lですが、 $\mu\text{g/mL}$ に換算されたのでしょうかといただきまして、こちらは過去の審議の折に換算した値が記載されておりますということを事務局より記載しております。

①のbとしまして、報告書に処理時間の記載がございますといった点につきましては、

いただいたコメントを基に処理時間の情報を追記しております。

①のc、ドシエと報告書で観測コロニー数等に相違がみられますといったコメントをいただいております。こちらは机上配布資料1の中に分裂中期細胞の観察数について、テストガイドラインからの相違点及び考察が追加で提出されております。本試験の扱いについて御検討くださいとしております。

②としまして、代謝物H、DNA修復試験において、MICの算出では5,000を除いて2,500以下の値で計算をしておりますとコメントをいただきました。こちらのコメントに基づきまして、表中に記載する処理濃度について、実際に評価を行った濃度のみに修正いたしました。

③～⑤にかけまして、記載の修正のコメントをいただいております、こちらは御指摘を踏まえて、修正いたしました。

⑥としまして、代謝物I、染色体異常試験について、ドシエの結果の表は結果が一部欠落しているとコメントをいただいております。扱いについて御確認いただければと思います。

また、【事務局より】としまして、前版評価書に記載されていたAA、BB、CC、DD及びEEの情報について、AAとEEについてはDNA修復試験のみになりますが、こちらの情報について、第3版のドシエに記載はされておらず、報告書も提出されていないことから削除しましたとしております、〇〇より同意いたしますとコメントをいただいております。

続きまして、81ページの2行目からその他の試験として3行目から定量的構造活性相関(QSAR)による毒性評価を記載しております。

タイトルとしまして、〇〇のコメントに基づき「定量的」という文言を追記しております。

82ページから〇〇よりいただいたコメントを記載しております。

1点目、評価対象について、QSARの入力構造は同じですが、フェリムゾン(Z体)ではなく、フェリムゾンE体(代謝物B)のQSAR評価を意図していると思われましてコメントをいただきました。CASE Ultraの入力構造は代謝物Bでしたので、追記しましたと【事務局より】で記載をしております。こちらは81ページの5行目のところで追記をしております。

〇〇より2点目としまして、QSARのレポートのみですから、結果の理由を求めますといったコメント、また、原体混合物DDとEEのDerekのバクテリアの結果、こちらは実試験結果も存在すれば、加味しながら評価すべき案件かと存じますといただいております。また、フェリムゾン原体のCASE Ultraの結果につきまして、言及がありませんといったコメントですとか、ドシエの著者にEZ体の扱いと対象とする物質について御確認いただく必要がございますといった点、③としまして、Ames試験でKonsolidatorも用いたことを言及すべきではといったコメントもいただいております。〇〇からのコメントの中に

ありましたQSARの手引に関しましては、机上配布資料として御用意いたしました。そのほかの点の扱いについて御検討いただければと思います。

4点目としていただいたDerekでの皮膚感作性は懸念がないとして記載してよいとは言いかねるため、本文に追記する提案をさせていただきますといただいております、こちらの御意見を82ページの1～3行目にかけて反映しております。

5点目としまして、脚注5のDerekの急性毒性について、急性毒性の記載はないかもしれませんが、御確認くださいとコメントをいただいております。レポートを確認しますと、“High acute toxicity “という記載がございました。御確認いただければと思います。

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。

72ページの安全性に係る試験の概要（代謝物、原体混在物）です。こちらについては表があつて、74ページの1行目のボックスについては事務局から削除したとありました。○○から承知しましたということですがけれども、ほかの先生も特に問題はないですね。ありがとうございます。

75ページの12行目からのボックスです。体型小型化ということですがけれども、これは先ほど議論済みと考えていますが、特に毒性の先生方、またここで議論する必要はないですね。ありがとうございます。こちらも同意ということです。

76ページから発生毒性試験と遺伝毒性試験です。

遺伝毒性試験に関しては、81ページの1行目、○○から幾つかコメントが出ています。全てのコメントに事務局は答えていないようでしたけれども、○○、先生の御意見に対しての事務局側の回答について、お答えいただけますでしょうか。

○ ○○

81ページでよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

一番懸念があつたのは①のcです。ドシエと報告書の表を見比べてみると値が違うのです。逸脱の問題ではなくて、ドシエに写し間違えたのか、確認していただくことは可能でしょうかという質問です。

○ ○○

記載間違いということですか。

○ ○○

はい。ドシエが間違っているところがあるように見受けられたので、確認していただきたかったという趣旨です。

⑥も同じように、ドシエの記載が間違っているのではないかと、報告書と見比べて気が

付きました。

ほかは記載の修正に近いので差支えないですが、①のcと⑥については、内容に関わる
ことなので、少し気になりました。

以上です。

○ ○○

それは結果には影響を与えない、数字の記載が違うということですか。

○ ○○

染色体異常試験なので、試験条件には大きく関わってくるのですが、染色体異常
試験が陰性ということ自体は変わりありません。変わりがないと言えば変わりはないで
す。

○ ○○

事務局から何か答えられますか。

○ ○○

こちらの調査会では、原則として報告書に基づいて御審議いただくことをお願いしてご
ざいます。

○ ○○

ドシエと報告書、どちらを優先するかというと、報告書の内容を見て確認するというこ
とですね。

○ ○○

はい。そういう形でお願いいたします。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

あと、⑥に関しては、特に事務局からは説明がないようですが、これは回答が必
要ですか。

○ ○○

今のお答えで、ドシエで不明点があったら、報告書に戻るよということ納得しま
した。

以上です。

○ ○○

ほかに特に気になることはないですか。よろしいですか。

○ ○○

1点だけ言えば、これをドシエの著者に指摘しなくていいのかということだけが気にな
りました。

○ ○○

そちらはしないこととなっております。

現在の評価書の記載については、問題ございませんでしょうか。

○ ○○

問題ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございました。

私からこの試験について少しコメントしたいと思います。

78ページの表のIの代謝物です。DNA修復試験、また、復帰突然変異試験で陽性です。試験は昭和62年とかなり古いのですが、GLPで実施されており、信頼性は高いのではないかと思います。DNA修復試験に関しては、OECDのガイドラインの試験ではないので陽性反応を問題にしないとしても、復帰突然変異試験に関しては、複数の菌株で再現性のある陽性結果が出ています。試験を見る限り、陽性と判定して問題ないと思います。ただ、この代謝物の化学構造を見ると、これに変異原性があるとは考えにくいと思っています。

76ページの27行目から、代謝物Iでは、細菌を用いたDNA修復試験で陽性となり、復帰突然変異試験において、代謝活性化系の有無にかかわらず、一部陽性の結果が得られたという形で、色々書いてあるのですが、基本的には他の染色体異常試験、*in vivo*の小核試験では陰性であるということから、特に問題はないと思います。ただ、厳密に言いますと、この陽性反応は突然変異試験の結果ですので、本来であるならば、再試験又は上位の突然変異試験を実施すべきではないかと思います。これに関しては、懸念のあるところですが、これまでの記載ぶりを参考にしたいと思っています。このことに関して事務局から御意見をいただけますか。

○ ○○

恐れ入ります。事前に事務局での確認が十分にできていなくて、申し訳ございません。

ラットで検出されるという記載がございまして、ラットで検出される代謝物であって、原体の試験で特段の遺伝毒性がみられないので、問題ないという考察を記載していただいているところかと思うのですけれども、実際、ラットの代謝の試験、評価書案ですと32ページの31行目から32行目からです。こちらにIを含めて、11種類の代謝物が検出されたという記載がございまして、これでそのように考察されたのかと思ったのですけれども、今回、報告書が提出されましたので、内容を確認しましたところ、検出されたという情報が事務局では確認できませんで、今日、急遽、動態の先生方に報告書の内容を御覧いただいたところございまして、先生方のコメントもいただければと思います。

○ ○○

○○、お願いできますか。

○ ○○

○○です。

この点について、今、確認していたのですけれども、先ほど見せていただいたTF-164のラットにおける代謝、これが報告書でよろしいですね。ここにはっきりと11種類について書いてあるので、このままでよろしいのではないのでしょうかと、今、〇〇と話していたのですけれども、これは皆さん御覧になれるのですか。

6ページのところなのですけれども、結果というところに排泄物中の代謝物の同定とあって、尿を回収して、代謝物を11種類確認できているのです。その過程では、放射性同位体、標識体も使ったような分析をしているのですけれども、基本的にここに書いてあるのはE標識体の代謝物で、その中にIがきっちり含まれていると書いてありますので、この文章をこのまま残してもいいと思いました。ただ、この報告書に引用されているかどうかは分からないのですけれども、ここにはっきりと書いてありますので、よろしいのではないのでしょうか。先ほどとちょっと話が違いますけれどもね。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

この記載に関しては、これでよろしいということですね。

できれば、古い知見ですので、新しく復帰突然変異試験をやっていただきたいというのが私の個人的な感想です。予備試験等もやられていないような状況ですが、結果を見る限りは、比較的信頼性が高いのではないかと思います。それは私からのコメントです。

あと、幾つかについては、〇〇から表の修文をいただいています。〇〇、表40を幾つか修正されていますけれども、こちらはこれでよろしいですか。

〇 〇〇

はい。問題ございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、81ページの下です。その他の試験で、定量的構造活性相関による毒性評価ということが書いてあります。〇〇から意見があり修文されています。まず〇〇からあった5点、③と④に関しては、特に事務局からは返事がないのですが、①②⑤に関してはこの回答でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

②については、実際のところ、QSARの結果のレポートのみが提出されていて、その解釈とか、考察が全く提出されていない。ドシエなどには、陰性、陽性だけが書いてあって、載っていなかったもので、QSARを提出するのだったら、できればそういう考察も要求していただけますでしょうか。

あと、私の理解が間違っていなかったら、農薬のガイドラインの86ページにも定量的構造活性相関を出したときには理由を書くことと記載されていたので、少し長くコメントしました。

また、食品安全委員会で「食品健康影響評価において（Q）SARを活用して変異原性を評価する場合の手引き」を出しているのですが、それに従った評価をお願いすることはできないのかということも問題提起させていただきました。

長くなるので、以上です。

○ ○○

⑤に関してはどうですか。

○ ○○

⑤に関しては、私の間違いでした。何をエンドポイントとしてQSARをしたのか、意図されていることが分かりにくいレポートでした。よく読めば、確かに急性毒性というのは読めるのですけれども、それは評価する側ではなくて、提出する側で示していただけたらというのが希望であり、御提案でございます。

○ ○○

②に関しては、意見として伺っておきたいと思います。

あと、③と④に関してですが、③に関しては、これをわざわざ記載しても、専門でない人にとっては何のことか分かりませんので、私としては記載の必要ないと考えます。

④に関しては、皮膚感作性というのが食品安全委員会で問題となるのかが私にはわかりませんが、これまではどうですか。

○ ○○

情報があれば、評価書には記載していますが、代謝物の皮膚感作性の試験まで出てくるかということですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

それはほとんどないです。

○ ○○

食品安全とは直接関係がなさそうなので、ここの部分は必要ないのではないかと思いますけれども、いかがですか。

○ ○○

承知しました。構造活性相関のところ自体が代謝物ではなく、不純物のQSARであり、フェリムゾン自体のQSARの結果は載っていなかったのですが、いかがでしょうか。

長くなりまして、ごめんなさい。

○ ○○

フェリムゾンですか。

○ ○○

代謝物Bの結果は載っておりましたが、フェリムゾン自体のQSARの結果は載っていませんでした。

○ ○○

これは先生が修正し、「その結果、フェリムゾン、代謝物B又は原体混合物の皮膚感作性への懸念を有する結果は存在したものの」とあります。これはどういうことですか。

○ ○○

データにQSARの結果はなかったです。

○ ○○

「存在したものの」と書いてありますけれども、これはどういう意味ですか。

○ ○○

フェリムゾンという言葉は不要でございます。

○ ○○

フェリムゾンは不要ですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ただ、先ほど言ったように、皮膚感作性に関しては、特に必要ないのではないかと思います。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

私としては、元の文章に戻させていただければと思いますが、よろしいですか。その結果、いずれの原体混在物に関してもという形にしたいと思いますが、どうですか。

○ ○○

少し混乱しております。代謝物等の試験だったら分かるのですが、不純物の試験結果についても、ここで記載しないといけないのでしょうか。

○ ○○

不純物と代謝物のここでの評価の違いはどう考えるのですか。物質であることは一緒ですね。

○ ○○

事務局から補足させていただきますと、代謝物はばく露評価対象物質の設定もしていただきますのと、食べる物、作物ですとか、畜産物に残留している場合、人の口に直接入るということで、データがあれば、まずは評価していただきます。

不純物ですけれども、基本的に毒性試験は不純物を含む原体で実施していただいていることもありまして、不純物のデータについては、そういった情報があれば、原体の毒性に影響を及ぼしていないかとか、何か問題となるものはないか、主にそういった観点で御覧をいただいているのが実情になっていまして、今回もデータがございましたので、御確認いただいて、何か懸念を示すようなものはなかったかという点を中心に御覧いただければ

と想っていたものでございます。

○ ○○

承知しました。ありがとうございます。

皮膚感作性を入れたのですが、食品健康影響評価の代謝物の評価に関連がないということで、削除願います。

○ ○○

それでは、それは元に戻させてもらいます。

あと、脚注で急性毒性を消しているのですが、予測モデルに急性毒性と書いてあります。“High acute toxicity”という記載があるということですから、これも戻したほうがいいのではないですか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

それでは、それも戻させてもらいます。

ほかはよろしいでしょうか。

それでは、これで食品健康影響評価の前まで終わったということで、もう時間ですが、やっつけてまいりましょう。食品健康影響評価へ行きますよう。

○ ○○

それでは、83ページをお願いいたします。食品健康影響評価を記載しております。

6行目の下から、【事務局より】としまして、過去のテストガイドラインに基づき実施された試験があったことに関しては、御審議の結果を踏まえて記載しますとしております。

2点目としまして、評価に用いた試験成績に関して、本剤に係る神経毒性試験、発達神経毒性試験は実施されておられません。ドシエに記載のある考察を記載しております。

この点につきまして、○○より、少なくとも30 mg/kgまでは特に問題となる神経毒性を示唆する所見は得られていないため、上記の考察は妥当であると考えます。○○より、受入れ可能と考えますといったコメントをいただいております。

また、植物代謝試験、作物残留試験につきましては、記載のとおりとなっております。

作物残留試験の一部数字につきまして、○○、○○から修文いただいております。

家畜代謝試験、畜産物残留試験、動物体内動態試験につきましても、記載のとおりとなっております。

84ページの33行目から記載しておりますが、各種毒性試験結果から、フェリムゾン投与による影響は主に肝臓及び血液に認められた。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。発がん性試験では、雌雄ラットで鼻腔扁平上皮癌の発生頻度増加が認められた。刺激性のある本剤の鼻粘膜に対する長期ばく露により炎症性変化が誘発され、細胞が損傷、修復を繰り返し、持続的な細胞増殖の亢進及び化生へと進んだ結果と考えられた。各種メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から、ラットにおいて認められ

た腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することが可能であると考えられたといった記載をしております。

植物代謝試験において、代謝物B、Q及びSが10%TRRを超えて認められ、家畜代謝試験では10%TRRを超える代謝物は認められなかった。代謝物Q及びSはラットを用いた動物体内動態試験では認められていないが、急性経口毒性は弱く、遺伝毒性試験の結果はいずれも陰性であった。代謝物Bは遺伝毒性試験の結果は陰性であったが、ラットを用いた動物体内動態試験では認められておらず、急性経口毒性はフェリムゾンと同程度であった。また、フェリムゾン及び代謝物Bを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、代謝物Bはフェリムゾンより高い残留が認められる場合があった。以上のことから、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をフェリムゾン（親化合物）及び代謝物B、畜産物中のばく露評価対象物質をフェリムゾン（親化合物のみ）と設定したとする案としております。

ADIにつきまして、各試験で得られた無毒性量の最小値は、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験の1.94 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日をADIとする、前回から変更なしとする案としております。

また、フェリムゾンの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値はマウス及びウサギを用いた一般薬理試験並びにイヌを用いた1年間慢性毒性試験の30 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重をARfDと設定したとする案としております。

84ページの1行目から2行目にかけて「代謝物B（フェリムゾンのE異性体）」とあるところも、全体の整合性を取って「E異性体」の記載は削除できればと考えております。すみません、説明が漏れておりました。

86ページの2行目から、ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとすると記載しております。

説明は以上となります。

○ ○○

ありがとうございました。

食品健康影響評価ですけれども、83ページの6行目からの【事務局より】のボックスです。①②があります。こちらに関して、○○、○○より考察は妥当である、受入れ可能ということでもあります。ほかの先生も特に問題ないですね。ありがとうございます。

○ ○○

恐れ入ります。①なのですけれども、過去のテストガイドラインに基づいて実施された試験があったことに関して、審議の結果を踏まえて記載しますというのは、再評価ということで、各試験についてテストガイドラインとの異同というか、逸脱について問題ないか、評価に使えるデータかどうか確認していただきまして、本日そういった議論をしていただいたところなのですが、全体的に評価に必要な資料がそろっていて、評価可能と御判断し

ていただいた場合、これまでに審議いただいた再評価の剤では、確認をしたけれども、大丈夫だったということに記載していただいています。

具体的な文言としては、評価に用いた試験成績において、過去のテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、本剤のフェリムゾンの代謝毒性プロファイルを適切に把握できることから、評価は可能と判断したという記載をしている例がございまして、今回の剤についても、このように代謝毒性プロファイルを適切に把握できるとお考えいただき、評価は可能と判断いただくことができるかどうか、御確認いただけるようでしたら、そういった記載を追記したいというものです。

○ ○○

今回のこれには記載していないのですね。

○ ○○

そうです。御議論いただいた上で記載をしています。

○ ○○

私も再評価に慣れていなくて、すみません。

ただいま事務局から説明がありましたが、今回、再評価を行ったということで、皆さん同意いただけますでしょうか。よろしいですね。ありがとうございました。

あとは、食品健康影響評価で幾つか修文されていますし、最後にARfDの設定についての記載があります。全体を通して、食品健康影響評価の文言に関して、何か御意見はありますでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

それでは、本日の審議を踏まえて、フェリムゾンの許容一日摂取量につきましては、以前と同じラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験の無毒性量1.94 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.019 mg/kg体重/日、また、急性参照用量に関しては、マウスを用いた一般薬理試験、ウサギを用いた一般薬理試験及びイヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量30 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.3 mg/kg体重/日としたいと思いますけれども、よろしいですね。ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

本日の審議結果を踏まえまして、評価書を修正しまして、先生方にはメールで御確認をお願いいたします。

その後、評価書案を食品安全委員会に報告する予定でございます。

○ ○○

それでは、そのようをお願いいたします。

その他、事務局から何かありますでしょうか。

○ ○○

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8月23

日金曜日午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から特にないですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ないようでしたら、今日は時間を少し超過しましたが、以上をもちまして、第30回農薬第五専門調査会を閉会したいと思います。どうもありがとうございました。

以上