

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第47回会合議事録

1. 日時 令和8年4月23日（木） 14:33～17:05

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

（1）農薬（メタミトロン）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、久米座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、籠橋専門委員、
加藤専門委員、川口専門委員、玉井専門委員、並木専門委員、古濱専門委員、
松下専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

高橋専門参考人、美谷島専門参考人

（食品安全委員会）

祖父江委員長、浅野委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、横山室長、栗山室長補佐、櫻井専門官、塩澤専門官、
中井専門官、鈴木係長、橋本係長、山口係長、宗像専門職、藤原専門職、牧野専門職、
森川技術参与

5. 配布資料

資料1 メタミトロン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 メタミトロン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第47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、御出席を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12名、専門参考人2名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと存じます。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（メタミトロン）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、よろしくお願いします。

事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密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、座席表、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてメタミトロン農薬評価書（案）、資料2として論点整理ペーパー、机上配布資料としてメタミトロンの参考資料を本日2点御用意しております。いずれもラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験に関するものでございます。

1点御説明がございまして、机上配布資料1につきましては、事前に紙で印刷したものをお送りさせていただいておりますが、机上配布資料2につきましては、大部でございましたため、事前に紙でお送りした資料に含めておらず、電子ファイルの形で御覧いただけるように御準備をしているものでございます。登庁にて御出席の先生におかれましては、iPadの中の当日資料のフォルダにファイルを入れておりますほか、Webにて御出席の先生におかれましては、シェアポイントのファイルを御覧いただけますと幸いです。シェアポイントのリンクでございますが、事務局より当日資料の御連絡を差し上げておりました、そちらにリンクを貼ってございますので、そちらからフォルダをお開きいただきまして、机上配布資料2という名前のファイルを御覧いただけますと幸いです。御不便をおかけいたしますが、どうぞよろしくお願いいたします。

資料は以上でございまして、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会議形式と同様となりますので、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15

年10月2日食品安全委員会決定)」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告をお願いします。

○ ○○

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ね。

ありがとうございます。

それでは、農薬（メタミトロン）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。

○ ○○

メタミトロンは除草剤で、てんさいに使用するものでございます。お手元に資料1、農薬評価書（案）メタミトロンを御準備いただくようお願いいたします。

本剤でございますが、農薬取締法に基づく再評価に関して評価依頼がございましたが、暫定基準の見直しに係る評価が終了していないため、初版の審議をお願いするものでございます。

表紙の【事務局より】に記載をしておりますとおり、これまで2回御審議をいただいております。前回、令和8年2月2日の第44回農薬第五専門調査会では、暫定基準見直し及び再評価に係る評価要請の際に提出された試験成績及び公表文献について御審議をいただきました。今回、海外評価書に記載されている試験について、評価書案に追記をいたしましたので、引き続き、御審議をお願いいたします。

ページを御移動いただきまして、4ページを御覧ください。1行目から審議の経緯を記載しております。今申し上げたとおり、暫定基準見直しに係る評価要請、再評価に係る評価要請がされておりました。2025年12月19日の第43回農薬第五専門調査会、2026年2月2日の第44回農薬第五専門調査会にて御審議をいただきまして、本日3回目の御審議をお願いするものでございます。

ページを御移動いただきまして、10ページをお願いいたします。評価対象農薬の概要でございます。先ほど申し上げたとおり、本剤の用途といたしましては除草剤でございます。有効成分の一般名はメタミトロン、化学名、分子式、分子量、構造式等は、10ページ、11ページに記載のとおりでございます。

11ページ、3行目からの開発の経緯を御覧ください。メタミトロンは、ドイツバイエル社により開発されたトリアジノン系除草剤であり、作用機作といたしましては、植物体に吸収された後に葉緑体に移行し、光合成のヒル反応における光化学系Ⅱを阻害すること

により除草効果を示すものと考えられているということでございます。海外では、米国、欧州等で登録がされております。9行目、10行目に、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されていることを記載しております。

そうしましたら、安全性に係る試験の概要の御説明に移ります。12ページの1行目からでございます。

まず、7行目の表1の標識体の略称及び標識位置でございます。今回、事務局で修正を行っておりまして、今回追加されたりんごの植物代謝試験で用いられた標識体を追記しているものでございます。

12ページの9行目から土壌中動態試験でございます。まず御紹介でございますが、〇〇より、今回、ほかの先生方からの意見に加えての意見はございませんと御意見をいただいております。

土壌中動態試験について御指摘をいただいておりますので、御紹介をさせていただきます。13ページの8行目からの(4)好氣的土壌中動態試験(メタミトロン、分解物M-1)を御覧ください。9行目の部分、〇〇より御追記の御修正をいただいております、被験物質について、分解物M-1が用いられている旨を御追記いただきました。こちらの被験物質について、分解物M-1も標識体を用いて実施がされております、メタミトロンと同様に、[phe-¹⁴C]又は[tri-3-¹⁴C]M-1といった記載にさせていただきたく、御検討いただけたらと存じます。

一方、土壌中動態試験につきましては、追加のコメント等を頂戴しておりません。

15ページ、23行目からの水中動態試験につきましても、今回追加の御意見等は頂戴しておりませんので、恐れ入りますが、18ページの14行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験を御覧ください。今回、一部追記を行っている試験がございまして、該当する試験が20ページの8行目から③りんご-1でございます。

結果といたしまして、りんごの表面洗浄液中の総残留放射能濃度及び代謝物を表19、りんご果実中の総残留放射能濃度及び代謝物を表20にまとめております。

果実における主要成分として、未変化のメタミトロンが認められたほか、代謝物M-1が認められた。そのほかに、代謝物M-8/M-32が認められたが、10%TRR未満であったとする案としております。

こちらの試験について、22ページの7行目下の【事務局より】を御覧ください。本試験はEPA、HC、オーストラリアの評価機関であるAPVMAの海外評価書に記載されている試験でございまして、今回、リスク管理機関から報告書が提出されたため、追記をしております。

こちらについて、〇〇より、事務局の提案どおり記載することでいいと思いますと御意見をいただいております。

事務局より事前に御検討をお願いしていた点が3点ございまして、御紹介をさせていただきます。

まず①といたしまして、本試験、表面洗浄後の果実をアセトニトリル/水抽出した後に、その抽出画分をさらにジクロロメタン抽出して、各抽出画分についてそれぞれ代謝物分析した結果が報告されております。報告書において、各抽出画分の代謝物分析結果の比較がされており、ジクロロメタン抽出画分について、分析操作の過程でメタミトロンが*N*-グルコシドへ変換された可能性が示唆されると考察がされておりましたので、評価書の記載としては、アセトニトリル/水抽出画分の結果を記載する案として御検討をお願いしております。〇〇、〇〇より、御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

②のお伺いですが、本試験では、表面洗浄液と果実とを別々にTRRが算出されており、合計としてのTRRは示されていないため、評価書ではそれぞれ表を作成しております。別々に表を作成したことにつきましても、〇〇、〇〇より、御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。〇〇より、果実表面と果実内部のメタミトロンの動態を知ることができるので、本文に記載しているとおりの、表面洗浄と果実を分けたほうがいいと思いますといただいております。御確認をお願いいたします。

③のお伺いが、表20中の数値の扱いについてですけれども、350 g ai/ha処理区、処理29日後の未同定画分のうち単一画分の最大値について、報告書の記載に不備があると考えられたため、事務局で算出した値を記載する案としておりまして、御検討をお願いしておりました。こちらにつきましても、〇〇、〇〇より、御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

こちらの試験につきまして、〇〇より御指摘いただいた箇所がございますので、御紹介をさせていただきます。

まず、表19の脚注についてでございますが、表19の一番右のカラム、未同定画分の値についてです。未同定画分の数値は合計値ではないかと思っておりますので、削除したほうがいいと思いますと御指摘をいただいております。こちらは事務局で未同定画分のうち単一画分の最大値という脚注をつけておりまして、誤りであることを御指摘いただきまして、確認の上、削除をしております。御確認をお願いできればと存じます。

また、表20、350 g ai/ha処理区、処理後90日の高速溶媒抽出画分の代謝物M-1と未同定画分の数値について、〇〇より御修正をいただいております。ありがとうございます。

最後、事務局で改めて確認したところ、修正の御検討をお願いしたい点がございまして、23ページの【事務局より】のボックスに記載しております。表19と表20のmg/kgの値について、報告書を確認したところ、表の脚注として、代謝物M-1はメタミトロンの濃度に換算した値ではなく、代謝物M-1としての値であるという脚注が付されていたため、その旨の脚注を今回、表19と表20にも追記しております。なお、代謝物M-8/M-32については、報告書の表に代謝物M-1のような脚注の記載はなく、未同定画分からメタミトロンと代謝物M-1とその他の未同定画分を減じて算出がされておりましたので、代謝物M-1のような注は追記しない案としておりますので、御審議をお願いできればと存じます。

続いて、23ページの2行目から④りんごー2の試験でございます。こちら海外評価

書に記載されている試験でございまして、リスク管理機関から報告書が提出されたため、追記をしたものでございます。

結果は表21、表22に記載のとおりでございまして、果実における主要成分として、未変化のメタミトロンが認められたほか、代謝物M-1、M-3、M-33が認められたとする案としております。

こちらの試験についての御検討のお願いを、24ページの9行目下からの【事務局より】に記載しております。本試験で認められた代謝物M-33について、報告書中では未同定代謝物（MTM-237-UNK）とされておりますが、当該代謝物の構造解析に関する報告書が別途提出されており、同定がされておりましたので、代謝物M-33とする案として御検討をお願いしておりました。こちらについて、〇〇より、事務局案に同意いたします。〇〇より、まず試験の扱いについて、事務局の提案どおり記載することでいいと思います。代謝物M-33について、事務局の提案どおりでいいと思います。報告書も御確認いただいて、問題ない旨の御意見をいただいております。

なお、上記の報告書を読んでも分かるように、別紙1の代謝物/分解物略称の欄に、MTM-237-UNKという代謝物の名称を記載してはいかがでしょうか。同様に、代謝物M-3についてもMTM-237-DAHMという代謝物の名称を記載してはいかがかと御指摘を頂戴してございまして、別紙1の代謝物/分解物略称に追記をさせていただいております。該当ページが119ページ、120ページでございます。御確認をお願いできればと存じます。

〇〇より御指摘いただいた箇所について御紹介をいたします。表22の350 g ai/ha処理区の処理後30、60及び90日の代謝物M-1、M-3及びM-33の数値について、SPEでの結果が示されていますが、何か区別されているでしょうかと御指摘をいただきました。その下に、事務局にて確認した結果を記載してございまして、350 g ai/ha処理区の処理後30、60及び90日の試料につきましては、HPLC分析のための抽出液の調製の過程で、HPLC分析に供しない水相に10%TRRを超える残留が認められたため、前処理方法について検討が行われ、別途SPEが実施されておりました。そのため、表22中の350 g ai/ha処理区の該当する処理後日数の結果については、抽出液をSPEで調製して代謝物を分析した結果を記載する案としております。御検討をお願いできればと存じます。

25ページの2行目から、メタミトロンの植物における主要代謝経路の記載でございまして。今回追加したりんごの試験の結果を踏まえて追記等を行っております。具体的には、②として「代謝物M-1のメチル基の水酸化による代謝物M-3の生成とそれに続くトリアジン環の開裂による代謝物M-33の生成」という部分を追記しております。御検討をお願いいたします。

（2）の作物残留試験、（3）の後作物残留試験、（4）の家畜代謝試験につきまして、追記した試験はございませんのと、追加のコメント等は頂戴しておりません。

恐れ入ります。28ページのヤギー2の試験でございまして、6行目のシトクロムP450の記載について、検査値等略称にそろえるようCYPに修正しております。同じページの

28行目も同様でございます。

植物、家畜等における代謝及び残留試験は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

ほとんど記載整備で、議論するべきところはないと思いますけれども、一部確認しながら全体をみていただきたいと思います。

まずは13ページの（４）好氣的土壤中動態試験に関しては、○○から一部修文をいただきました。

あと、それに伴い、12行目からになりますが、[phe-¹⁴C]M-1若しくは[tri-3-¹⁴C]M-1の記載がよろしいかという事務局からの確認でしたけれども、○○、これはこれでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

事務局の書いているとおりで結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

あとは22ページ、7行目からのボックス、事務局から3点ありますけれども、こちらは特に、○○、○○から、事務局案どおりでよろしいということですね。

あとは23ページ、ボックスの真ん中ぐらいです。【○○より】と書いてあります。削除したほうがいいのかということで、こちらはこのことで、○○、よろしいですね。

○ ○○

○○です。

事務局案でよろしいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

その後、【事務局より】で送付後追加ということでありましたけれども、こちらに関しても、○○、よろしいですね。

○ ○○

事務局案でよいと思います。

以上です。

○ ○○

○○も何か御意見ありますか。

○ ○○

〇〇です。

一般的にこの評価書は、12ページの最初にあるように、親化合物に換算するとなっているのですが、事務局から説明があったように、ここの代謝物M-1だけ表記が違っていたので、このような対応でいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それと、24ページの9行目からのボックスです。こちらに関しては、特には問題ないということですが、その後、〇〇、〇〇から追加で御質問をいただいています。25ページの【〇〇より】の質問に関して、【事務局より】の回答に関しては、〇〇、こちらでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですが、事務局の回答で結構ですし、私は事務局が書いているとおり、ポジションペーパーの確認が十分ではなかったのですが、最終的には最後の別表1のところでポジションペーパーも含めた形で修正されているので、よいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

その後、〇〇から同じく御質問をいただいていますけれども、【事務局より】の回答に関しては、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

違う抽出方法で行った結果を同じ表に記載したときに、特にその違いを脚注とかに表記しない形で以前もまとめられていたのでしょうかと、ちょっとお聞きしたかったのですが、

〇 〇〇

恐れ入ります。結果の、例えば10%TRRを超える代謝物であるとか、そういったものに影響が及ぶような場合、若しくは抱合体を含む値かどうかが変わるとか、そういった情報に関連するものについては脚注に記載するなどして分かるようにしているのですが、そうでなければ、この試験の結果ということで、できるだけシンプルに分かりやすくまとめるようにしているところでございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。分かりました。事務局案のとおりでいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

その後に関しては、特に大きな問題はないと思いますけれども、ここまでの点について、〇〇、〇〇、何か追加で御意見ありますか。〇〇、まだありますか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、今のところはそのとおりでよいと思います。代謝のほうはなかなか難しいのですけれども、水相に10%TRRを超えて残留するようなときは、分析する側もできる限り十分に抽出できるように同じ植物の組織の中でも色々と抽出方法等を変更して分析するので、そういう工夫の一つかと理解しております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

今、〇〇に説明していただいたことで十分理解できました。ありがとうございます。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、全体を通じて何か御意見等がありますか。

〇 〇〇

私のほうからは特にはありません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、動物体内動態試験のほうに移って下さい。

〇 〇〇

すみません。内容と関係ないのですけれども、24ページの真ん中辺にあるりんごの表が表22ですね。26ページの下にあるのも表22となっていますので、修正いただければと。

〇 〇〇

ありがとうございます。以降の表の番号も修正時に反映したいと思います。申し訳ございません。

〇 〇〇

先生、ありがとうございました。

それでは、続けてください。

〇 〇〇

そうしましたら、29ページの6行目から動物体内動態試験をお願いいたします。動物体内動態試験につきましても、(1)から(7)の試験までは前回御審議をいただいております。今回追記を行った試験が41ページの9行目から(8)ヒト、ラット及びイヌ肝ミクロソームにおける代謝比較試験 (*in vitro*) でございます。こちらはEPAとHCの

海外評価書に記載がされていることから追記をしたものでございます。なお、リスク管理機関から今回報告書は提出されておりませんで、本試験の取扱いについて御検討をお願いしておりました。

先生方より頂戴した御意見といたしまして、〇〇より、事務局の御提案の記載で結構です。〇〇より、このような記載の追加でいいと思いますと御意見を頂戴しております。御確認をお願いいたします。

短いですが、動物体内動態試験は以上でございます。

○ 〇〇

ありがとうございました。

動物体内動態試験については、特に大きな問題はなさそうですけれども、〇〇、何か御意見ありますか。

○ 〇〇

〇〇です。

特にありません。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

これで結構です。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございました。

それでは、毒性のほうに移ってください。

○ 〇〇

42ページの1行目から急性毒性試験等でございます。

まず（１）の急性毒性試験（経口投与）でございますが、44ページの4行目下の【事務局より】を御覧ください。今回、海外評価書に記載されている3つの試験について、リスク管理機関から報告書が提出されたため、表41に結果を追記いたしております。追記した試験のうち2つの試験、Wistarラットを用いた急性経口毒性試験及びSwissマウスを用いた急性経口毒性試験につきまして、報告書で症状の発現時期等が確認できず、不明ですが、単回投与により実施された試験であることから、ARfDのエンドポイントとする案として御検討をお願いしておりまして、先生方より御同意の旨の御意見を頂戴しております。

続いて、44ページ、6行目からの（２）一般薬理試験につきまして、追加の御意見はいただいております。

続いて、亜急性の御説明に移らせていただきますが、46ページの3行目下の【事務局より】を御覧ください。今回、亜急性毒性試験につきましても、海外評価書に記載されている試験について、リスク管理機関から報告書が提出されたものの追記等を行っておりますが、下に記載しております30日間亜急性毒性試験については、今回、リスク管理機関から報告書が提出されましたが、被験物質の純度等が不明であること、血液学的検査及び血液生化学的検査等の検査項目に不足があることから、評価書に記載しない案として御検討をお願いしております。〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。また、〇〇よりも御同意の旨の御意見でございますけれども、毒性評価は被験物質が同定されていることが前提ですので、評価することはできないと存じますと御意見をいただいております。御検討をお願いできればと存じます。

続いて、48ページの4行目から（2）90日間亜急性毒性試験（ラット）をお願いいたします。こちらにも23行目下に【事務局より】を設けております。本試験はEPA及びHCの海外評価書に記載をされている試験であり、今回リスク管理機関から報告書が提出されたため、追記をしまして、先生方に御検討をお願いしておりました。お伺いしていた事項が3点ございまして、まず①が、本試験の平均検体摂取量について、報告書に記載がないことから、EPAを参照して記載したこと。②として、2,500 ppm投与群の雌雄の体重増加抑制について、統計学的有意差は認められませんが、10%程度の増加抑制がみられることから、毒性所見とする案としたこと。③として、2,500 ppm投与群の雄で有意な肝比重量増加が認められましたが、適応性変化とする案としたこと。3点御検討をお願いしております。こちらについては、先生方より、いずれも御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。御検討をお願いいたします。

49ページの2行目から（3）28日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

50ページ、3行目下の【事務局より】を御覧ください。本試験はEPA、HCの海外評価書に記載されている試験でございまして、先ほどの試験と同様に、報告書が提出されたため、追記を行ったものでございます。

まず①として、本試験の扱いについて御検討をお願いしております。EPAでは評価資料として記載がされていたのですが、HCでは、試験の限界として、血液生化学的検査項目の不足、対照群について回復期間が設定されていない等の記載がされており、この評価書案でも参考資料とする案として御検討をお願いしておりました。こちらについて、先生方から頂戴した御意見を51ページの中ほどから記載しておりますが、いずれの先生からも、参考資料とすることで問題ない旨の御意見を頂戴しております。〇〇より、事務局案に同意しますということで、報告書を御確認いただいた際に、右端が切れていて読みにくかったということで、御面倒をおかけいたしまして申し訳ございませんでした。

②のお伺いでございます。本試験の平均検体摂取量について、報告書に記載がないため、EPAを参照して記載しております。こちらについても、先生方より御同意の旨、いただいております。

③が、体重、ALP、肝臓重量の変化の扱いについてでございます。雌雄別で統計学的検定は実施されておきませんが、体重増加抑制については2,000 ppm投与群雄と500 ppm以上投与群雌の毒性所見、ALP増加については2,000 ppm投与群雌雄の毒性所見、肝重量については、2,000 ppm投与群雄の肝絶対及び比重量増加、同投与群の雌の肝比重量増加を毒性所見とする案として御検討をお願いしております、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

続いて、51ページの2行目からの(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)につきましては、52ページの10行目の無毒性量の記載について、「以上」が抜けていたため、追記をさせていただきます。

52ページ、22行目から(5) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) ①につきましては、先ほどの家畜代謝試験と同様に、シトクロムP450の記載をCYPに修正させていただきます。

次のページの5行目も同様でございます。

53ページの16行目から(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ) ②でございます。

54ページ、7行目下の【事務局より】を御覧ください。本試験もEPA、HCの海外評価書に記載がされている試験でございます、リスク管理機関から報告書が提出されたため、追記したものでございます。

まず①のお伺いですが、2,500 ppm投与群雌で認められた体重減少、体重増加抑制について、統計学的有意差はありませんが、対照群と比較して20%程度の減少が認められることから、毒性所見とする案といたしました。また、同投与群の雌の摂餌量についても、800 ppm投与群で有意差が認められないこと、体重増加抑制が認められないことから、2,500 ppm投与群の毒性所見とする案として御検討をお願いしております、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

ページをおめくりいただきまして、55ページの中ほど、②のお伺いでございます。800 ppm以上投与群の雌雄で認められた有意なTG及びT.Cholの増加について、90日間亜急性毒性試験(イヌ) ①及び1年間慢性毒性試験(イヌ)の結果を考慮して、雌雄とも800 ppm以上投与群の毒性所見とする案として御検討をお願いいたしました。

【事務局より】のお伺い中に、〇〇より、800 ppm投与群の平均検体摂取量を御追記いただきました。ありがとうございます。

こちらについて、先生方より頂戴した御意見でございますが、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

〇〇より、本試験のTG及びT.Cholの生データを教えてください。当日審議でお願いしますと御指摘を頂戴しております、56ページの下の方に【事務局より】として報告書から転記する形で表を作成しております。御面倒をおかけしますが、こちらもお覧いただきまして、御検討をお願いできればと存じます。

③のお伺いが、2,500 ppm投与群の雄で認められた有意な腎比重量増加を毒性所見と

しない案としたこと、④のお伺いが、800 ppm以上投与群の雄において、回腸、結腸、盲腸及び直腸のリンパ組織の増生が認められ、HCでは毒性所見とされていますが、毒性所見としない案としたことについて御検討をお願いいたしまして、いずれの先生方からも御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

〇〇より御指摘をいただいた点が1点ございまして、表53の2,500 ppm投与群の雌雄の毒性所見として記載しております胸骨骨髓萎縮について御意見を頂戴しておりまして、57ページの上のほうに記載しております。胸骨骨髓萎縮という所見名・用語に違和感があります。原文を教えてくださいと御指摘を頂戴いたしました。

その下に【事務局より】として確認の結果を記載しておりまして、報告書中の原語は“Sternum - atrophy of marrow”といった記載、表中では“STERNUM Atrophy - marrow”との記載がされていたものでございます。こちらの所見名はいかがしたらよろしいか、御審議をお願いできますと幸いです。

亜急性毒性試験の御説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

急性毒性試験と一般薬理試験については、特に大きな問題はないと思います。亜急性毒性試験に関しても、最後の試験以外は幾つか【事務局より】のボックスでお伺いがありますけれども、特に大きな問題はなく、全ての先生が、事務局案どおりということで同意されています。

少し確認しなくてはいけないのは、53ページの（6）90日間亜急性毒性試験（イヌ）です。こちらに関しては、54ページ、7行目から【事務局より】のボックス、4点ほど事務局からお伺いがあります。①、③、④に関しては、全ての先生が事務局案どおりでよろしいということですが、②に関しては、T.Cholの増加を毒性所見とするということで、〇〇から、生データを教えてくださいということで、【事務局より】で56ページの下の方に表が追加されていますけれども、〇〇、御意見いただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。

生データを見させていただいて、雄も雌も800 ppm以上で有意差、あるいは有意差がなくても毒性と言えるぐらいの増加を示していると思われるので、事務局案のとおりでいいかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

こちらも全ての先生が同意されているということで、問題ないということで、最後に、57ページ、上のほうの2番目のボックス【〇〇より】で、胸骨骨髓萎縮という用語に違和感があるということですが、〇〇、この原文を見てどうでしょうか。

○ ○○

○○です。

“Atrophy of marrow”なので、直訳すると骨髄萎縮になるのですが、そもそも骨髄萎縮という病理所見名があるかという点、私は使ったことがないのですが、ほかの毒性の先生にも御意見を伺いたいと思います。

以上です。

○ ○○

ほかの毒性の先生、何か御意見ありますか。

こういったときには○○、何か御意見いただけますか。

○ ○○

○○、ありがとうございます。一応、日本の毒性病理の教科書的な本によりますと、骨髄萎縮というのと同義語で骨髄の造血細胞の“cellularity”が低くなると出ています。ただ、INHANDだと、これはげっ歯類で使われています。イヌの“bone marrow”に関して用語を確認してみると、“cellularity”が“decrease”、多分それと同じような意味で、血液細胞の3系統どれかという特定はしていないのですが、そういう意味で使われていると思うのですが、INHANDの中では、イヌでは“atrophy”は使っていないのですね。だから、そういった点で○○は違和感を覚えたのかと思われたのですが、一応、原文のほうで“atrophy”とついていて、イヌの意味合いとしても“cellularity”が3系統下がっている。原因としては色々考えられるのですが、そういった所見なので、原文を尊重して、このとおりでいいのかと個人的には思いました。いかがでしょうか。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

○○です。

ありがとうございました。事務局のほうにも色々調べてもらって、これ以外の詳細な記載がないかも調べていただいたのですが、ないようなので、ここは直訳で、ラットでは使っているということで、このままでいいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

ほかの毒性の先生もよろしいですね。

これで亜急性まで終わりましたが、これまでの毒性の部分について、毒性の先生方、何か追加のコメントとかがありましたらお願いします。よろしいですか。

それでは、慢性毒性及び発がん性試験に移ってください。

○ ○○

そうしましたら、慢性毒性試験及び発がん性試験の御説明に移ります。

まず、57ページの1行目下の【事務局より】を御覧ください。今回、報告書が幾つか追加されて、追記等を行っているものでございますが、そのうち2年間慢性毒性試験（Wistarラット）、1979年実施の試験につきまして、リスク管理機関から報告書が提出されましたが、1群当たり5匹しか採血を実施していない、病理組織学的検査の実施臓器に不足がある、より実施年度の新しいGLP試験が提出されている等の理由から、評価書に記載しない案といたしまして、試験の取扱いについて御検討をお願いしておりました。

先生方より頂戴した御意見を57ページ下から記載しております。〇〇、〇〇、〇〇より、同意しますといただいております。〇〇より、実施年度の新しいGLP試験結果があるのでしたら、評価書に記載しない案でよいと存じます。被験物質を同定できない場合、評価はできないと考えますと御意見をいただいております。試験の扱いについて御検討をお願いできればと存じます。

そうしましたら、58ページの2行目から（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）でございますが、こちら5行目、6行目、また11行目、これまでと同様に「シトクロムP450」を「CYP」に修正させていただいております。

58ページの23行目から（2）2年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。こちらは前回までに御審議をいただいておりますが、今回、【事務局より】を追加して御検討をお願いしていた事項がございまして、ページをおめくりいただきまして、59ページの10行目下の【事務局より】を御覧ください。本試験について、前回審議時に参考資料とすることとされたことから、脚注にその理由を追記いたしまして、御確認をお願いしておりました。

「なお」として記載をさせていただいておりますが、前回審議時に情報として記載していませんでしたが、EFSA（2008）及びAPVMA（2018）の評価において、詳細不明ではございますが、本試験の400 ppm投与群で認められたコレステロールの増加を毒性所見として、無毒性量100 ppmをADIの設定根拠としているため、御検討をお願いしておりました。

先生方より頂戴した御意見を60ページの上のほうに記載をさせていただいております。〇〇、〇〇、〇〇より、同意します、承知しましたと御同意いただける旨の御意見。〇〇より、今回改めて御検討いただきまして、参考資料としての扱いがよいと存じますと御意見を頂戴しております。御確認をお願いいたします。

以降、【事務局より】に記載している部分は、前回御審議いただいた際の【事務局より】を転記したものでございますので、念のため御紹介させていただきます。

そうしましたら、ページを御移動いただきまして、63ページを御覧ください。7行目から（4）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②が今回追記をした試験でございます。

64ページの4行目下の【事務局より】に記載しておりますとおり、EPAとHCの評価書に記載されている試験であり、リスク管理機関から報告書が提出されたものでございます。

【事務局より】で4点お伺いしております。まず①が、発がん性群と慢性毒性群で認められた所見に顕著な差がないことから、表を書き分けられない形で作成したというものでございます。

②が、摂餌量減少について、慢性毒性群及び発がん性群ともに最高用量における有意差は散発的ですが、慢性毒性群では雌雄とも対照群と比較して10%を超える減少が認められること、同投与群で体重増加抑制も認められることから、最高用量1,570/1,630 ppm投与群の毒性所見とする案といたしました。また、同投与群の雌雄で投与1週以降に認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が認められることから、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしない案として御検討をお願いしておりました。

先生方から頂戴した御意見は、【事務局より】が長くて恐縮なのですが、67ページの中ほどから記載をしております。

①、②について、御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。御検討をお願いいたします。

そうしましたら、ページを御移動いただきまして、66ページの中ほど、③の御検討のお願いでございます。慢性毒性群及び発がん性群の雌雄において肝臓の重量減少、また、発がん性群の50 ppm以上投与群雌で有意な副腎絶対重量減少が認められていますが、関連する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められないとして、毒性所見としない案として御検討をお願いしておりました。

先生方から頂戴した御意見を御紹介させていただきますと、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。〇〇より頂戴した御意見を67ページから68ページにかけて記載をさせていただいております。臓器重量の平均値を見ますと、減少傾向にあるとみられますが、SDが非常に大きい点に注意が必要です。対照群からの増加率で示すことでは分かりません。50 ppm投与群の雄の副腎には病理所見、褐色細胞腫がありますし、肝臓にも所見がみられるものがあります。個別別表も御確認いただき、肝重量と副腎重量において、著しく外れ値を含む個体がいいますと御確認をいただいております。

こちらにつきまして、まず、【事務局より】で66ページに記載していた肝臓及び副腎重量の表につきまして、平均値のみの記載でしたので、今回、〇〇のコメントに基づき、±SDの値を追記させていただいております。また、報告書の臓器重量の個別別表を机上配布資料1として御準備させていただいておりますので、御覧いただければと存じます。

また、冒頭で申し上げた机上配布資料2でございますが、そちらは肉眼所見と病理所見の個別別表を机上配布資料2として御準備いたしておりますので、そちらも御覧いただきながら、御検討をお願いできればと存じます。机上配布資料1のほうを簡単に御紹介させていただきます。〇〇から幾つか例を挙げて御指摘を頂戴しております。例えば、68ページの3行目から記載しているグループG2、50 ppm投与群のRat No.11313という個体については、机上配布資料1のページ下の番号で言うと4ページ、50 ppm投与群のグル

ープG2のページでございます。Rat No.11313が一番上に記載されている個体になりますけれども、肝臓絶対重量が40.2 gということで、ほかの個体よりも著しく重量が重いいったような値となっております。

こちらについては、〇〇より、マクロ所見、ミクロ所見があることを御確認いただいております。

また、同じページの真ん中辺り、同じグループG2のRat No.11322という個体については、副腎の絶対重量が1.92 gということで、ほかの個体と比べて桁も異なっております。

〇〇より、マクロ所見、ミクロ所見それぞれ認められていることも御確認いただいております。

もう一つ例を挙げていただいているのが、ページ下の番号で言うと5ページになりますが、こちらのページのRat No.11411、一番上に記載されている個体について、肝臓重量が36.2 gとなっておりますが、その2つ下のRat No.11413では8.23 gということで、何倍も違う、ばらつきが大きい結果となっております。

これらを御確認いただいて、〇〇より、毒性かどうか判断するのが難しいと思いますと御意見をいただいております。臓器重量の扱いについて御審議をお願いできればと存じます。

最後、4点目のお伺いですが、66ページから67ページにかけて記載をしております。HCの評価書において、発がん性群1,570 ppm投与群雄で肝臓の好塩基性細胞巢、腸間膜リンパ節、縦隔リンパ節及び顎下リンパ節の増生、腸間膜リンパ節の浮腫の発生頻度増加が記載されていますが、用量相関性が明確でないことから毒性所見としない案として御検討をお願いしておりまして、〇〇、〇〇、〇〇より、御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

本試験の御検討のお願いは以上でございまして、恐れ入りますが、69ページの22行目から（7）の87週間発がん性試験（マウス）を御覧ください。こちらは前回の御審議で参考資料とすることとされ、今回、その理由について脚注に追記をいたしました。

送付後追加ということで修正をさせていただいている箇所が、70ページの6行目から8行目にかけて、無毒性量に係る記載に不備がございまして、560 ppmの後に「以上」を追加させていただいておりますのと、その後、参考資料としていただいたものについて、無毒性量の記載が残ったままになっておりましたので、削除する修正をさせていただいております。御確認をお願いいたします。

70ページの16行目から神経毒性試験でございますが、特に追加の試験や修正等の御指摘を頂戴しておりませんので、神経毒性試験まで、御説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

慢性毒性試験及び発がん性試験、神経毒性試験までですけれども、慢性毒性試験及び発がん性試験の前半のほうは既に審議済みで、事務局から幾つかボックスでお伺いがありま

すけれども、特に専門委員の先生からはコメントはないということです。事務局案どおりで結構ですということです。

議論するのは、63ページ、7行目から今回追加された試験で、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）です。64ページの4行目から【事務局より】のボックスがあって、①、②は特に問題ないですけれども、今色々な資料を説明いただいた③です。66ページ、肝臓の重量減少、あとは副腎の重量減少、こちらを毒性所見としない案ということですけれども、〇〇のほうで少し調べたいということで、今、机上配布資料1、あとは電子媒体の机上配布資料2で説明がありましたけれども、〇〇、大体見られましたか。御意見いただけますか。

〇 〇〇

〇〇でございます。

まず、事務局の方に、表を新しく作成いただきまして、ありがとうございました。この部分なのですが、HCとEPAで見解が分かれているのは何でかと思って、個別表を見たのですが、その結果、かなり臓器重量にばらつきというか、SDが大きいことが分かりました。そのため、コントロールからの増加率で標記するとみえてこないのです。マクロ所見でもそれに関連しているものがあるのもあるし、ないのもあるのです。特に肝臓重量が4倍ぐらい違うのと、adrenal glandに関しては桁が違うぐらいに増えている個体もあり、重量増加に関連したマクロ所見、ミクロ所見ともにありました。私としては毒性としてどう考えようかなと思い、表をみて議論していただければと思いました。

副腎の褐色細胞腫、“pheochromocytoma”は、Wistarラットだとバックグラウンドでも出ますか。Wistarラットは経験がないので分からないのですが、F344ラットでは出ますよね。事務局案どおりでいいと思うのですが、そういうことを議論したということであれば、いいと思います。

〇 〇〇

ほかの毒性の先生はいかがですか。

〇〇、今の〇〇の御意見について、何か。

〇 〇〇

〇〇の意見を聞いて、肉眼所見と組織所見、ちょっと見直したほうがいいのかと思って、今原文を見ているのですが、例えば肝臓でいくと、コントロールに結構所見が発生していて、それで重量が大きくなっていると。これがハイドーズになるとそんなに所見が発生しなくて、重量が減少しているという見方もできます。そういうことですよね。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

それを今回の被験物質の毒性とするかということ、なかなか厳しいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

先生方の意見に同意です。特に追加はないです。

以上です。

○ ○○

○○、何か御意見いただけますか。

○ ○○

○○です。

私も、多分、自然発生性の病変も出てきますし、組織所見があっても影響と取られていないのだろうなということは示唆されると思いましたので、事務局案に同意いたしました次第です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、事務局案どおりで毒性所見としないということですがけれども、今、○○からありましたように、議論はしたということを残していただければと思います。よろしくお願いします。

あと、④の幾つかの所見に関しては毒性所見としないということで、ほかの先生から同意いただいていますけれども、これについて○○のほうから回答がないようですがけれども、こちらは。

○ ○○

同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

これを除けば、特に大きな問題はなく、記載整備だけですね。

最後に、神経毒性試験は審議済みですがけれども、こちらについてはありますでしょうか。

○○。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

では、こちらで、ここまで終わったということで、71ページの生殖発生毒性に移ってください。

○ ○○

恐れ入ります。71ページから生殖発生毒性試験でございます。

まず、1行目下の【事務局より】を御覧ください。生殖発生毒性試験についても、今回、海外評価書に記載されている試験についてリスク管理機関から報告書が提出されたものがございます。追記等を行っております。ただ、そのうちEFSAの評価書に記載されている3世代繁殖試験（ラット）、1979年の試験でございますが、今回、リスク管理機関から報告書が提出されましたが、親世代の動物について交配期間中又は交配後に死亡した個体を除いて剖検が実施されていない等の理由から、評価書に記載しない案として本試験の取扱いの御検討をお願いしております。○○より、事務局案に同意いたしますという御意見を頂戴しております。試験の取扱いについて御検討をお願いいたします。

そうしましたら、72ページの9行目からの（2）2世代繁殖試験（ラット）②を御覧ください。こちらの試験について、【事務局より】を74ページの2行目下からに記載しております。本試験、EPAとHCの評価書に記載されている試験でございます。リスク管理機関から報告書が提出されたため、追記を行っております。

事務局より事前に御検討をお願いしていた事項といたしまして、まず①でございますが、500 ppm以上投与群のP親動物雌において、投与0～1週に有意な摂餌量減少がみられ、毒性所見とする案といたしましたが、投与初期に体重の変化がみられないことからARfDのエンドポイントとしない案として御検討をお願いしておりました。

こちらについて、○○より頂戴した御意見をページの中ほどに記載しております。摂餌量はメタミトロン投与前から100、500、2,500 ppm投与群で対照群より少なく、投与前と投与後1週の群内での摂餌量を比べると、対照群、500 ppm投与群、2,500 ppm投与群ではほぼ変化がありません。したがって、投与後1週での500 ppm、2,500 ppm投与群の摂餌量が対照群に比較して少ないのはメタミトロンの影響ではなく、群間でラットの摂餌量に投与前から差があったためと考えられます。したがって、摂餌量の減少は毒性所見としないほうが良いと考えますと御意見を頂戴しております。

こちらについて、○○より、事務局案に同意いたしますと御意見を頂戴しております。

74ページから75ページにかけて摂餌量の値を報告書から転記して表を作成しておりますので、御確認をいただきまして、毒性所見としていただくか、御審議をお願いできればと存じます。

②のお伺いは、100 ppm以上投与群のF₁児動物において、有意な喰殺児動物増加が認められました。また、F₂児動物においても500 ppm以上で有意な喰殺児動物増加が認められました。事務局案としては、いずれの世代についても、有意な生存率低下が認められた用量の毒性所見とする案として御検討をお願いしていたものでございます。

なお、【事務局より】のお伺いの中で毒性所見とする案としていたF₂児動物の喰殺児動物増加について、表72中の親：F₁、児：F₂世代の児動物の欄に記載がされていないため、御審議の結果を踏まえて、2,500 ppm投与群の生存率低下（生後7～21日）の下に追記

させていただけたらと考えております。

こちらの御検討のお願いについて、先生方から頂戴した御意見を御紹介いたします。

〇〇より、まず、F₁児動物において事務局で「有意な」としていた部分について、有意な増加ではなく、メタミトロン投与量の増加とともに喰殺児動物率が増加すると報告書に記載されているかと思えますということで、報告書を御確認いただいて、御指摘を頂戴しております。

〇〇より、事務局案に同意いたしますといただいております。

こちらについて、事務局にて確認した結果を75ページの中ほどから記載しております。F₁児動物の喰殺児動物増加につきましては、報告書のAmendmentで統計学的検定の結果が示されておりまして、そちらを基に「有意な」と記載する案としております。Amendmentのテーブルから値を転記する形で、下に表を作成しておりますが、有意差ありとして毒性所見としていただくことでよろしいか、御検討をお願いできればと存じます。

〇〇からは、有意な生存率の低下が認められた用量の毒性所見とすることについては、御同意いただいておりますので、御紹介をさせていただきます。

③のお伺いは、2世代繁殖試験（ラット）①の試験との関連になるのですが、認められた所見や用量から、無毒性量について、2世代繁殖試験（ラット）①との総合評価が可能かどうか御検討のお願いをしております。〇〇より、2世代繁殖試験（ラット）①及び②はともにWistarラットを用いています。ただし観察あるいは測定した項目が若干異なりますので、どちらの試験でも毒性所見がみられなかった量、親動物については100 ppm、F₁児動物については100 ppm、F₂児動物については50 ppm、繁殖能については500 ppmということで、これらの用量をそれぞれ無毒性量としてはいかがでしょうかと御意見を頂戴しております。

〇〇より、総合評価は可能と考えますということで、ラットの系統と投与方法が同じであるためといただいております。

2世代繁殖試験（ラット）①及び2世代繁殖試験（ラット）②の試験でともに毒性所見が認められなかった投与量を無毒性量としてよいかと思えますという御意見を頂戴しております。

総合評価は可能という御審議の結果となりましたら、2世代繁殖試験（ラット）②の試験の後に、ラットを用いた2世代繁殖試験①及び②の総合評価としてということで、無毒性量の記載を追記させていただけたらと考えております。

〇 〇〇

文案はどうなっていますか。

〇 〇〇

文案につきましては、無毒性量を列記するような形の記載になるかと思うのですが、追記をさせていただけたらと考えております。

続きまして、75ページの2行目から（3）発生毒性試験（ラット）①でございます。

こちら海外評価書に記載がされている試験でございますが、今回、報告書が提出されたため、追記をしたものでございます。

まず、試験の扱いについて御検討をお願いしております。

①としてお伺いしている事項でございますが、EPAの評価書では、被験物質濃度に関する情報が不足していること、高用量群において母動物が過度に死亡していることなど、多くの欠陥が認められるとして、「不適合/ガイドライン外」とされており、NOAEL等は記載されていません。一方、HCでは、評価資料とされており、評価機関によって判断が分かれておりまして、本試験の取扱いについて御検討をお願いしておりました。

こちらについて、先生方から頂戴した御意見を77ページに記載しております。〇〇より、強制経口投与を行っておりますので、混餌投与よりは毒性が出やすいと思われます。この試験ではday 8-19、すなわち複数回のメタミトロン400 mg/kg体重/日投与後に死亡しています。急性毒性試験では単回の強制経口投与のみでもマウスで500 mg/kg体重、ラットで1,000 mg/kg体重で死亡例がみられることから、過度に死亡しているとは必ずしも言えないと思います。被験物質濃度に関する解析が行われていないことが大きな欠陥であれば不適合と思いますが、これに関しては当日審議でお願いしますと御意見を頂戴しております。

〇〇からも、当日審議でお願いしますといただいております。

被験物質濃度に関する情報の不足について、確認いたしましたところ、投与液の濃度を測っていないですとか、調製した投与液の安定性や均一性を測った結果が報告されていない点がございまして、試験の取扱いについて御審議をお願いできればと存じます。

ページをお戻りいただきまして、76ページ、②のお伺いが、母動物の400 mg/kg体重/日投与群に認められた摂餌量減少、100 mg/kg体重/日投与群で認められた体重増加抑制について、投与開始直後の体重の変化の程度が確認できないため、ARfDのエンドポイントとしない案として御検討をお願いしておりまして、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

続いて、③100 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた骨格変異（波状肋骨）の発生頻度増加について、400 mg/kg体重投与群では増加は認められませんが、発生毒性試験（ラット）②の結果においても100 mg/kg体重/日投与群で認められることから、毒性所見とし、母動物で毒性の認められる用量における所見のため、ARfDのエンドポイントとしない案として御検討をお願いしておりまして、こちら先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

最後、④の御検討のお願いでございますが、報告書中で用量設定試験について記載されておりまして、動物数が少ない結果の概要が記載されているのみであったことから、評価書に記載しない案として御検討をお願いしておりまして、こちらについても先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

そうしましたら、78ページの21行目から（6）発生毒性試験（ウサギ）②を御覧ください。

さい。こちらでも今回、海外評価書に記載されている試験で、リスク管理機関から報告書が提出されたため、追記をしたものでございます。

本試験のお伺いを79ページに記載しております。まず①のお伺いですが、本試験についても、EPAとHCで評価が分かれているところでございますが、所見の扱いについて御検討をお願いしておりました。本評価書案では、50 mg/kg体重/日以上投与群でみられた胸骨分節不完全骨化及び胸骨分節非対称を毒性所見とする案といたしまして、HCの評価書で毒性所見とされている頭頂骨及び頭頂間骨の不完全骨化については、発生頻度が減少していると考えられたことから毒性所見としない案といたしました。また、胎児でみられた骨格変異について、同用量で母毒性が認められていないことから、ARfDのエンドポイントとする案として御検討をお願いしていたものでございます。

こちらについて、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

2点目のお伺いが、報告書中に記載されている用量設定の試験の扱いでございますが、投与群の動物数が少ないこと、結果の概要が記載されているのみであることから、評価書に記載しない案として御検討をお願いしておりますが、いずれも先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

生殖発生毒性試験について、御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

71ページからです。こちらは生殖発生毒性試験ですけれども、今回、一部追加された試験がありますので、少し議論が必要な部分があるのではないかと思います。

まずは、72ページの(2) 2世代繁殖試験(ラット)②です。こちらに関しては、74ページ、2行目から【事務局より】のボックスが記載されています。3つほどお伺いがあり、①に関しては、500 ppm以上投与群の親動物雌においての摂餌量の減少を毒性所見とする案として、さらにはARfDのエンドポイントとしない案ということですが、こちらに関して、○○は、毒性とは関係ないので毒性所見とはしないほうがよろしいのではないかと思います。

74ページの下の方に摂餌量の表がありますけれども、これを見ていただいて、○○、また御意見いただけますでしょうか。

○ ○○

○○です。

74ページ下からの表なのですが、投与期間0週のところを私は投与前と理解いたしまして、そうすると、投与前に既に100 ppm、500 ppm、2,500 ppmで摂餌量がコントロールの90%以下になっております。次に投与1週のところを見ますと、100 ppmでは摂餌量が増えているのですが、500 ppm、2,500 ppmでは、摂餌量は特に減っているわけではなく、同じような摂餌量となっております。したがって、0週を投与前といたしましたら、投与1週のところで特に摂餌量が減ったわけではございませんの

で、これはもともとラットの摂餌量がこの群では少なかったと考えられます。また、その後、投与2週、3週でも、摂餌量は減少しておりませんので、摂餌量に関しましては、メタミトロンの毒性はみられないのではないかと考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今の○○の意見も含めて、御意見いただけますでしょうか。

○ ○○

○○です。

作成していただいた表の0週のところが投与前とすると、○○のおっしゃるとおり、既に対照群に対してメタミロン投与群で摂餌量が少ないという差が認められておりますので、また、その後の推移にさらなる減少等の影響が認められないというところで、毒性所見から外してもよいかと今思っております。

以上です。

○ ○○

分かりました。

事務局、ここはよろしいですか。両先生から毒性所見としないということです。

○ ○○

追加でよろしいでしょうか。○○です。

ただ、報告書を読みましたが、投与0週が本当に投与前かどうかというのが具体的に記載されておきませんので、報告書を提出した機関に御確認いただいたほうがよろしいかと思っております。

以上です。

○ ○○

どうしましょう。確認できますか。

いずれにせよ、ARfDのエンドポイントとしないということで、大きな影響はないと思います。ADIにも影響しないと思いますので。

では、今、時間内に確認できたら確認します。

次に、②の喰殺児動物増加に関しては、75ページのボックスの②について、喰殺児動物数ということで事務局のほうで新たに表をつくっていただいていますけれども、こちら両先生からは、事務局案どおりということです。表72の親： F_1 、児： F_2 に関しても、これを記載するということを今、事務局がお話ししましたがけれども、こちら○○、○○、よろしいですね。

○ ○○

事務局案どおりで結構でございます。

○ ○○

あと、③に関しては、〇〇は総合評価可能ということです。〇〇も、こういった書き方で総合評価可能と考えてよろしいですね。

○ 〇〇

それで結構でございます。

○ 〇〇

では、2世代繁殖試験（ラット）①と②に関しては、総合評価をしていただくというところでお願いいたします。

次に、75ページ、2行目からの（3）発生毒性試験（ラット）①です。こちらも今回追加された案ですけれども、こちらは76ページの11行目から【事務局より】のボックスで4点ほどお伺いがあります。②、③、④に関しては事務局案どおりで同意しますとお二人から御意見をいただいています、①です。この試験の取扱いについて御検討くださいということで、〇〇から御意見を伺っていますが、基本的には不適合ということです。こちらについて、〇〇、また御意見いただけますか。

○ 〇〇

死亡例が特別多いとは思いませんけれども、ただ、やはり被験物質濃度に関する解析が行われていないこともありますし、④のところで指摘されておりますように、投与群の動物が少ないこと、結果の概要が記載されているのみであるということから、こちらのほうは不適合ということで、特に問題ないかと思います。よろしくお願いします。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も当日審議ということですが、御意見いただけますか。

○ 〇〇

〇〇です。

被験物質の濃度、実測値が測られていないというようなことも先ほどおっしゃっていただきましたので、不適合ということで異存ございません。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

では、こちらに関しては、使わないということですか。

○ 〇〇

参考資料としていただくか、評価書案から削除ほうがよろしいか、扱いを御検討いただければと思います。

また、事務局の記載がわかりにくく申し訳ございませんが、④のお伺いについては、報告書中に記載されていた用量設定試験の動物数等でございまして、本試験については1群雌24又は25匹で実施されているところでございまして、念のため御紹介をさせていただきます。

○ ○○

今の事務局からの提案ですけれども、参考資料とするのか、それとも、もともと評価資料として使わないのか。○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

被験物質濃度に関する解析が行われていない例がこれまでございましたら、その取扱いについて参考にしたいのですけれども、お教えいただけませんか。

○ ○○

基本的にはGLPの試験ですと必ず確認が求められまして、その結果を基に安定性などの判断がされて、検体摂取量が判断されますので、基本的には適切なデータではないということにはなります。

○ ○○

どうしますか。

○ ○○

ありがとうございます。適切なデータではないということでしたら、不適合ということで、記載しないということによろしいかと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

(3)の試験を落とすということになりますか。

○ ○○

そうですね。この試験はもう参考資料ともしないということによろしいかと思います。

○ ○○

評価書案から削除することよろしいでしょうか。

○ ○○

そういうことですので。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

先ほどの御説明からすると、評価書に記載しないということによろしいかと思います。

以上です。

○ ○○

事務局、よろしいですか。GLP試験ですけれども、これまでとの整合性等は問題ないですか。

○ ○○

先ほどGLPの試験としては、基本的には適切ではない試験ですと御説明したのは、とはいえ、農薬の評価で様々なデータが出てくるので、投与液の分析がされていないこと以外に問題がなくて、何らかこのデータを使う必要があるという場合には参考資料にしてい

ただいて、評価書に掲載していただくなど、そこは内容によってケース・バイ・ケースの扱いをしていますので、横並びでどうかという御質問としますと、投与液の分析がされていない1点のみで評価書から必ず削除するかというと、そこは参考資料にさせていただいて、この試験の限界、こういった点が分析されていないから参考資料としたという理由を書いていただくケースはございます。

○ ○○

いかがでしょうか。私もそれがいいのではないかと思いますけれども。

どうぞ。

○ ○○

○○ですけれども、ありがとうございます。

これはGLPで実施されている試験ですので、データがないというのは、データを取っていないのか、資料としていただいていないのか。多分、GLPだと濃度測定はやると思うのですけれども、いかがですか。

○ ○○

報告書中には、結果が示されていないという状況です。

○ ○○

別試験で分析バリデーションから安定性・均一性試験をやって、そういうのを本文中に引用していないのか、それとも安定性・均一性試験のデータそのものがないのかというのは、どうなのでしょう。

○ ○○

確認のお時間をいただけたらと思います。

目次ではそのような項目は記載されておらず、細かな確認はこれからですけれども、ほかの試験の安定性や均一性の結果を引用したとかという記載も現時点では確認ができておりません。

○ ○○

今のことを聞くと、中身を確認するのが難しいのではないかと思いますので、○○、いかがですか。今の事務局からの提案ですけれども、参考資料として安定性を確認できないという、そういった理由で参考資料とするということをお話しされましたけれども、どうでしょう。

○ ○○

非常に重要なデータが取れていますので、参考資料とすることで結構です。事務局案どおりで結構かと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

事務局案で異存ございません。

以上です。

○ ○○

では、このように参考資料として、理由としては先ほどの理由をつけていただければと思います。よろしくお願いします。

あとは77ページ、(4)の発生毒性試験(ラット)、こちらは審議済みです。

あと、78ページからの(5)も審議済み。

78ページ、(6)の発生毒性試験(ウサギ)です。こちらに関しては、79ページの頭から【事務局より】のボックスから2点ほどお伺いがありますけれども、○○、○○とも、事務局案に同意しますということで、特に大きな問題はないと思います。よろしいですね。

発生毒性試験までこれで終了しましたけれども、休憩なしでいきますか。

では、80ページから遺伝毒性試験です。お願いします。

○ ○○

恐れ入ります。80ページを御覧ください。遺伝毒性試験の御説明に移りたいと思います。

まず、遺伝毒性試験につきましても、海外評価書に記載されている試験について追記等を行っております。81ページの2行目から7行目にかけて、今回追記した試験を反映した記載に修正しております。各試験の結果、表76に追加された試験を追記しているとおりでございますが、各試験の扱いについて、事務局より御検討をお願いしておりますので、御説明いたします。

ページが行ったり来たりで恐縮でございますが、ページをお戻りいただきまして、80ページ、1行目下の【事務局より】を御覧ください。まず①として、今回追記を行った試験のうち、1980年実施の復帰突然変異試験、同じく1980年実施のDNA修復試験については、リスク管理機関から報告書が提出されていないため、海外評価書に基づいて記載案を作成いたしましたが、○○、○○より、追記は不要といった御意見を頂戴しております。表76の該当試験を削除させていただくことでよろしいか、御検討をお願いいたします。

続いて、②の御検討のお願いでございます。1977年実施の*in vivo*マウス小核試験、1994年実施の*in vivo*染色体異常試験、1976年実施のマウス優性致死試験につきましては、今回、リスク管理機関から報告書が提出されましたが、それぞれ記載の理由から、評価書に記載しない案としてお伺いしております。○○、○○より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

③のお伺いは、HCの海外評価書に記載されている*in vivo*小核試験における骨髄へのメタミトロンのばく露に係る考察資料でございまして、内容がラットの動物体内動態試験の結果を用いて、骨髄へのばく露は明らかであるとの考察がされているのみであることから、評価書に記載しない案として御検討をお願いしております。こちらでも御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

続いて、ページを御移動いただきまして、84ページの4行目下の【事務局より】を御覧ください。引き続き、試験の扱いに関するお伺いとなります。①が海外評価書に記載されている試験のうち、今回報告書が提出されて、追記を行った試験を並べて記載したものでございます。これらについて〇〇より御確認いただいた旨の御意見を頂戴しております。また、〇〇より頂戴した御意見を85ページの中ほどからの【〇〇より】にて記載しておりますが、新たに追加されたDNA修復試験は不要と考えます。試験は古く、非GLPです。既に新しいGLP試験が報告されており、結果も陰性です。また、体細胞組み換え試験も不要と考えます。既にOECDテストガイドラインから削除された試験です。1980年の復帰突然変異試験、こちらは先ほど御紹介した試験と同じ試験かと存じますが、こちらでも不要と考えますと御確認をいただいております。各試験、表76から削除させていただくことでよろしいか、御検討をお願いできればと存じます。

続いて、ページをお戻りいただきまして、84ページの②としてお伺いをしている事項、*in vitro*染色体異常試験に係るお伺いでございます。83ページの中ほどに記載している参照68の染色体異常試験について、前回御審議をいただいておりますけれども、今回、参考資料として試験結果に係る考察資料が提出されております。内容といたしまして、参照68の染色体異常試験の結果について、陽性の結果が認められた用量では細胞毒性が認められているとして、観察された染色体異常は切断に起因するもののみであり、交換は増加していないことから、染色体異常誘発作用は細胞毒性による二次的な影響であり、メタミトロンによる直接的な遺伝毒性によるものではないと考察がされているものでございます。

こちらについて御確認いただいた結果を85ページに記載させていただいております。

〇〇より、こちらの試験はEPAでは受入れ不可、HCでは制限つきで許容とされております。しかし、ヒト細胞の試験のため、弱陽性の記載自体は残し、細胞毒性の影響がみられる用量での弱陽性（擬陽性）であることを脚注につけてはいかがでしょうか。なお、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）の染色体異常試験も細胞毒性の認められる用量での陽性です。卵巣由来細胞（CHO）の染色体異常試験も陰性の結論ではありますが、5,000 µg/mL（-S9）で弱い陽性の傾向（ギャップを除き染色体異常6%、再現性なし）がみられたため、あわせて注の形で言及したほうがよいかと思えますと御意見を頂戴しております。

こちらの試験につきましては、前回審議した結果について、【事務局より】で御確認をお願いさせていただいております。こちらの参照68の染色体異常試験につきましては、前回御審議いただいた際に、代謝活性化非存在下の3,000 µg/mLでは、異常を有する細胞数が6.5%（ギャップを除く）の弱陽性であり、細胞毒性が認められない用量であるため、「細胞毒性が認められる用量のみ」といった注は不要であると御審議をいただいております。ただ、今回、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）及び卵巣由来細胞（CHO）の結果と併せて、こちらの注の記載について、どう記載いただくのがよろしいか、御検討をお願いできればと考えております。

3 点目のお伺いが、ラットを用いた優性致死試験、84ページの表の一番下に記載をしている試験でございます。こちらは2,000 mg/kg体重投与群の第1週以降に妊娠率低下、着床数減少、胚及び胎児吸収の増加、着床前及び着床後胚損失率の増加が認められています。報告書においては、本試験条件下においてメタミトロンは優性致死作用を誘発しなかったとされておりまして、観察された生殖指標の変化はいずれも最小限で、偶発的であり、用量依存性又は投与後期間依存性は認められず、高用量群で第1週に認められた影響は試験物質の急性作用によるものと考えられたと考察がされております。EPAにおいては、これらの影響の多くがLD₅₀を超える2,000 mg/kg体重投与群において認められたこと、ラット及びウサギを用いた発生毒性試験、2世代繁殖試験並びにそのほかの遺伝毒性試験の結果から、変異原性に対する懸念は低いと評価がされております。HCでは、動物数が十分でないこと、摂餌量、胎児体重の測定値がないといった理由から、データは限定的であるとされておりまして、こちらの試験の取扱いも含めて、御検討をお願いしております。

また、④のお伺いも関連するものでございますが、本試験で陽性が認められた結果のまとめの部分について、ラットを用いた優性致死試験の取扱いについての審議結果を踏まえ、記載について御検討をお願いいたします。

こちらについて、〇〇より、表の記載は陽性で脚注をつけるという案で良いかと思いますが、EPAの考察の扱いや本文での記載等、ほかの先生方の御意見を賜れますと幸いですといただいております。

〇〇より、優性致死試験は直接遺伝毒性エンドポイントをみているわけではありませんので、陰性でも陽性でも解釈が困難です。一般的には、染色体異常やDNA損傷と関連しているため、小核試験、Comet assayが陰性であれば、大きな問題はないと解釈がされます。ただし、生殖細胞ですので、生殖発生毒性の先生に御意見をいただきたいと思えます。まとめの記載につきましては、当日審議でお願いすると御意見をいただきました。また、「その他の試験」とはどこまで含むのでしょうかと御質問をいただいております。

該当部分は81ページの9行目から10行目、「ラット及びマウスを用いた*in vivo*小核試験を含むその他の試験では全て陰性だったことから」と記載している部分の「その他の試験」に何が該当するかというところでございますが、陽性の結果が認められた染色体異常試験や優性致死試験以外の遺伝毒性試験を想定して、記載させていただいているところでございます、御確認をお願いいたします。

説明が前後してしまつて恐縮でございますが、最後、各試験の結果のまとめの記載として、ページをお戻りいただきまして、81ページの9行目以降を御覧ください。まず、9行目から染色体異常試験の結果のまとめとして、「ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験において、弱い陽性の結果が、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた染色体異常試験において陽性の結果が」としていた部分について、〇〇より、「染色体異常誘発作用は細胞毒性による二次的な影響であると考えられる」という考察を記載してもよいかと思えますとの御意見を頂戴いたしまして、9行目の11行目、12行目に追記さ

せていただいております。

続いて、12行目以降がラットを用いた優性致死試験において陽性の結果が認められたことについて、「ラットを用いた優性致死試験で高用量において陽性の結果が認められたが」と記載をいたしまして、「ラット及びマウスを用いた*in vivo*小核試験を含むその他の試験では全て陰性であったことから」として、「メタミトロンに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」とするまとめ案を作成しております。こちらのまとめの記載も、いかがしたらよろしいか、御検討をお願いできればと存じます。

また、〇〇より、表76中の各試験の処理濃度・投与量欄について御修正の御意見を頂戴しております、御紹介をさせていただきます。まず、参照67の遺伝子突然変異試験、82ページの一番下に記載している試験でございますけれども、こちらの処理濃度・投与量欄について、今回追記した試験では、1回目の試験、2回目の試験、それぞれ用量を分けて記載されていたので、こちらも用量を分けて記載したほうがよいのではという御指摘をいただきまして、修正を行っております。

参照68の染色体異常試験、83ページの真ん中の試験でございますけれども、こちらも同様の御趣旨のコメントをいただきまして、修正をしております。

また、参照107の小核試験、*in vivo*試験の一番上に記載している試験でございますけれども、こちらの処理濃度・投与量欄についても、コントロールは書かないのではないのでしょうか、以下の*in vivo*試験も同様です。また、最終投与後の標本作製の時間についても誤りを御修正いただいております。御確認をお願いできたらと存じます。

また、83ページの一番下の参照108のマウスの小核試験につきまして、動物数が誤っていたということで御修正をいただいております。御確認をお願いいたします。

遺伝毒性試験についての御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

ちょっと複雑ですけれども、まずは記載しない試験について確認したいと思います。80ページの1行目からのボックスの【事務局より】です。①ですけれども、こちらとその後議論されたことから、ちょっと〇〇と確認したいのですが、表76の中で記載しない試験としては、81ページの2番目のDNA修復試験、1980年実施、そして、82ページ、下から2つ目の復帰突然変異試験、1980年実施、こちらは記載不要ということですが、〇〇、こちらはよろしいですね。

○ ○○

〇〇です。

よろしいかと存じます。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、私の意見では、82ページの一番上、体細胞組み換え試験、これは酵母を使った

試験でかなり古いので、今OECDのガイドラインから削除されていますので、新しくやれたら考えてもいいのだけれども、もともと古いし、陰性ですので、特に不要と考えましたけれども、こちらはいかがでしょう。

○ ○○

○○の意見に同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、表の中に記載する試験としては、お互いにこれでよろしいかと思います。

議論があったのは、83ページの真ん中ぐらいの参照68の染色体異常試験です。こちらに関しては、○○からは、細胞毒性が認められる量での陽性というような脚注をつけたほうがよろしいという意見でしょうか。

○ ○○

さようでございます。

○ ○○

分かりました。

83ページの2番目の参照105の新しく追加された試験の陽性に脚注でaと書いてありますが、こちらは逆に不要なように思えたのですが、こちらはこのままでよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、今言ったことを考えると、参照68の弱陽性にも脚注aをつけて、同じように細胞毒性を認める量において陽性の結果が認められたという形でよろしいですか。

○ ○○

はい。前回の審議と矛盾するかと思いますが、今回のデータを見て、脚注aをつけたほうがよいかと考えました。

○ ○○

よろしいかと思います。

あとは、86ページの上のほうから○○より色々修正いただいています。私もこれについて同意しますので、特に大きな問題はないと思いますので、修正したとおりでお願いします。

あとは、84ページの最後に優性致死試験の扱いです。こちらは陽性で、*in vivo*陽性というのは結構重いのではないかと考えていますけれども、実際にみるとそんなに大きな問題はないと思いますし、小核試験では陰性ですので、生体にとって問題となるような遺伝毒性はないと考えるということで、私はよろしいと思います。81ページの○○コメントに基づく修文も含めて記載していただいたとおりでよろしいかと思いますけれども、優性致死の扱いについて、○○、何か御意見いただけますか。

○ ○○

○○です。

先生方がおっしゃるとおりで、遺伝毒性と関係なくとも、2,000 mg/kg体重という結構な量を投与していることから、妊娠率の低下とか、胚や胎児の吸収の増加はみられても不思議ではないと思います。

○ ○○

○○、何か御意見ありますか。

○ ○○

○○です。

確かに投与量が非常に高いということで、これぐらい投与された場合にこういった妊娠率低下等の増加は認められると思いますので、先生方のおっしゃる結論でよろしいかと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、今言ったことで、81ページの記載もこのようによろしいかと思えますけれども、事務局、よろしいですか。

○ ○○

念のため御確認させていただけたらと思うのですが、まず、DNA修復試験は1980年の試験と1985年の試験の2試験ございます。先ほど1980年の試験については削除するよう御審議いただきましたが、1985年の参照99の試験も今回追加した試験でございまして、取り扱いについて御検討をお願いいたします。

○ ○○

参照99も今回追加されたのですか。

○○、いかがですか。私もこれは削除でいいかと思えますけれども。

○ ○○

○○です。

最初にGLPの試験が1試験ございますので、同意いたします。

○ ○○

では、そうしてください。

○ ○○

申し訳ございません。ありがとうございます。

もう一点の確認が、83ページの参照106のチャイニーズハムスター卵巢由来細胞を用いた染色体異常試験の陰性の結果についてなのですが、○○から、陰性の結論ではありますが、5,000 µg/mL (-S9) で弱い陽性の傾向がみられたため、注の形で言及したほうがといった御意見を頂戴しておりまして、こちらはいかがでしたらよろしいでしょうか。

今の評価書案では陰性のみの記載とさせていただいているのですけれども。

○ ○○

参照106ですか。

○ ○○

はい。83ページの上から3つ目に記載しております。

○ ○○

○○の意見はどこに書いてありますか。

○ ○○

○○の意見は85ページの【○○より】としている②の6行目からです。

○ ○○

○○、ちょっと御意見いただけますか。

○ ○○

参照106の試験について、表を見た限り、ギャップを除いて染色体異常の6%の増加がみられました。ただ、再現性もないため、記載すべきかどうかは検討の余地がございます。

○ ○○

6%はちょっと違うのではないかと思います。私は詳しく報告書を見ていないけれども、染色体異常試験は大体20%以上を陽性と取って、10%～20%ぐらいがマージナルぐらいです。

事務局案としては、陰性という判断でよろしいかと思ったのですけれども。

○ ○○

○○です。

陰性でよいかと存じます。

○ ○○

申し訳ございません。ありがとうございます。

○ ○○

ほかにはよろしいですか。

では、次は12. に行ってください。

○ ○○

そうしましたら、経皮投与、吸入ばく露等試験の御説明に移ります。こちらも試験の扱いについて御検討をお願いしておりまして、【事務局より】を86ページの1行目下から記載しております。

まず、①は海外評価書に記載されている試験で報告書が提出されたものを追記した旨を記載しております。

②のお伺いですが、HCの海外評価書に記載されている2つの試験について、今回、リスク管理機関から報告書が提出されましたが、検体純度が不明である等の理由から、参考資料とする案として、評価書に追記をいたしました。

③のお伺いが、今回、海外評価書に記載されていて、リスク管理機関から報告書が提出された試験がございますが、20日間亜急性経皮毒性試験（ウサギ）及び21日間亜急性吸入毒性試験（ラット）の2試験について、評価書に記載しない案として御検討をお願いしておりました。

こちらのお伺いについて先生方から頂戴した御意見を87ページに記載しておりまして、御意見を頂戴した先生方からは、皆様、御同意の旨の御意見を頂戴しております。御検討をお願いいたします。

88ページの5行目から（2）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。こちら89ページから【事務局より】でお伺いしている事項がございます。①でございますが、眼・皮膚に対する刺激性試験について、今回、下に記載の試験が提出されましたので、提出された試験の結果を踏まえた内容に本文中の記載を見直しておりますという旨。

②が、皮膚感作性試験についても1試験追加をいたしましたけれども、特に本文に影響するような結果ではなかったもので、本文は変更しなかったという旨。

③が、EPAとHCの評価書に記載がある試験がございますが、特に報告書等は提出されていないものがございましたが、結果のみの記載しかなく、動物の系統、実施年も不明であることから、記載しない案として御検討をお願いしておりまして、御意見を頂戴した先生方からは、皆様、御同意の旨の御意見を頂戴しております。

90ページの2行目から（3）28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。こちらもお伺いを91ページからの【事務局より】に記載しております。本試験はEPA及びHCの海外評価書に記載されている試験であり、リスク管理機関から報告書が提出されたため、追記を行いました。なお、EPA評価書では、本試験は湿ったガーゼに被験物質を塗布して投与がされているが、メタミトロンは水溶性の性質であることから、どの程度の被験物質が皮膚に接触したかが不明であるとして、「不適合/ガイドライン外」とされており、NOAEL等記載されておられません。一方、HCでは、評価資料とされておりまして、本試験の取扱いについて御検討をお願いしておりました。

こちらについて、先生方から頂戴した御意見といたしましては、〇〇より、NOAEL等は記載しない案に同意いたします。〇〇より、EPAの方針（NOAEL等記載しない）でよいと思います。〇〇より、EPAの取扱いでよいと思います（参考資料でもよいと思います）と御意見を頂戴しております。

NOAEL等記載しないということで、参考資料としていただくことでよろしいか、御確認をお願いできればと存じます。また、参考資料としていただく場合は、その理由としては、EPAと同様に被験物質の適用量に関する情報が不足しているためのような内容でよろしいか、理由も含めて御検討いただけると幸いです。

②のお伺いが、1,000 mg/kg体重投与群の回復群の雄において、有意な体重増加抑制が認められましたが、毒性所見としない案としたこと。

③が血液生化学的検査の結果、300 mg/kg体重/日以上投与群の雄で有意なT.Cholの増加、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄で有意なBUN増加、同投与群の雌で有意なT.Cholの増加が認められ、報告書では毒性所見とされておりませんでした。コレステロール増加については、1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄で肝重量増加が認められることから毒性所見とする案としたこと。

④のお伺いが、1,000 mg/kg 体重/日投与群の雄で有意な肝比重量増加が、雌で肝絶対及び比重量増加が認められ、こちらも報告書では毒性所見とされていませんが、③のお伺いに関連して、コレステロール増加が認められることから、毒性所見とする案として御検討をお願いしておりました。

「また」以降は不要な記載でございましたので、削除とさせていただきます。

②～④のお伺いに関しましては、先生方より御同意の旨の御意見をいただいております。続いて、その他の試験の御説明に移ります。

まず、92ページの1行目下からの事務局よりを御覧ください。その他の試験につきましても、今回、海外評価書に記載されている試験の追記を行っております。

②に記載しておりますとおり、EFSAの海外評価書に記載されている解毒試験について、今回3本の報告書が提出されましたが、評価書に記載しない案として御検討をお願いしておりました。こちらについて、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

③のお伺いは、HCの海外評価書に記載されていて、報告書が提出されていない試験の扱いについてですけれども、ヒト末梢血単核細胞を用いたサイトカイン産生に与える影響の検討 (*in vitro*) の試験と、マウス肝臓におけるメトリブジンの代謝と毒性という2試験がHCの評価書に記載されておりますが、報告書が提出されておらず詳細が不明であることから、記載しない案として御検討をお願いしておまして、特段事前の御意見は頂戴していませんので、御検討をお願いできればと存じます。

そうしましたら、その他の試験で今回追記を行っておりますのが、94ページの8行目から(2)の内分泌系への影響に係る試験でございます。9行目からの①Hershberger試験につきましましては、メタミトロンは、アンドロゲン様作用、抗アンドロゲン作用、それぞれの作用を有さないと考えられたとする記載案としております。

32行目下からの【事務局より】で、用量設定試験、評価書に記載しない案として御検討をお願いしておまして、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

95ページの2行目から②がエストロゲン受容体 α 転写活性化試験、こちらも結果を8行目から10行目に記載しております。

95ページの14行目から③ステロイドホルモン産生に及ぼす影響試験、また、23行目から④アンドロゲン受容体依存性転写活性化試験、96ページの2行目から⑤アロマターゼ活性阻害試験が提出されておまして、今回追記を行っております。

96ページの11行目から(3)公表文献における研究結果については、前回までに御審

議をいただいております。

その他の試験についてまでの御説明は以上でございます。

○ ○○

87ページの12. 経皮投与、吸入ばく露等試験、こちらに関しては幾つか今回追加された試験がありますけれども、88ページの下のほうから【事務局より】があって、3つほどお伺いがあります。毒性の先生全てにおいて、こちらに対しては事務局案どおりで結構ですという意見をいただいていますので、特に議論の必要はないかと思います。

議論が必要なのは、90ページの(3) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)です。こちらは【事務局より】が91ページの上のほうからです。②、③、④については特に議論する必要はないかと思いますが、①に関しては、扱いについて、参考資料としたほうがよろしいのではないかという事務局からの提案がありました。理由としては、被験物質の情報が不足しているという理由です。

こちらの意見ですけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局案のとおりで、被験物質の情報量が不足しているので、参考資料扱いでいいと思います。

以上です。

○ ○○

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

やはり被験物質の情報が不足している。ばく露がきちんと測れていないというか、皮膚にどれぐらい接触したか不明ということです。参考資料扱いというか、NOAEL等は記載しないということでよろしいかと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

事務局案どおりで結構でございます。

○ ○○

○○のほうからは、参考資料でもよいと思われますと意見をいただいています。よろしいですかね。

○ ○○

○○です。

同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それと、92ページの1行目からの【事務局より】に関しても、特に、○○からは同意しますとありますけれども、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。

あと、その他の試験、93ページ目からあります。こちらに関しても、94ページの32行目から【事務局より】がありますけれども、全ての先生が同意しますということで、特に問題ないと思いますので、次に行ってください。

○ ○○

そうしましたら、97ページから、安全性に係る試験の概要（代謝物）について御説明いたします。

こちら97ページの上に【事務局より】を設けております。海外評価書に記載されている試験を追記したものと、②でございますけれども、HCの評価書に代謝物M-33の定量的構造活性相関による毒性評価結果が下に転記しているとおりに記載されておりましたが、詳細が不明であることから、評価書に記載しない案として、取扱いについて御検討をお願いしておりました。

○○、○○、○○より、記載しない案に御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

そうしましたら、97ページの3行目から（1）急性毒性試験でございます。

同じページの10行目下からの【事務局より】を御覧ください。今回、リスク管理機関から、98ページの上から記載している1976年の代謝物M-1の急性毒性試験、同じ実施年の代謝物M-2の急性毒性試験、また、Metamitron-4-hydroxyという代謝物の急性毒性試験、3つの報告書が提出されましたが、それぞれ詳細が不明であること、Metamitron-4-hydroxyについては、今回提出された土壤中動態、水中動態、植物代謝、家畜代謝、動物体内動態の各試験において認められていない代謝物であることから、評価書に記載しない案として御検討をお願いしております、○○、○○、○○より、記載しない案に同意という御意見を頂戴しております。

続いて、98ページの1行目からのボックスでございますが、代謝物の遺伝毒性試験の結果でございます。具体的には表81になりますけれども、今回、海外評価書に記載されている試験について、追記を行っております。事務局案として、M-1の各試験とM-8、M-22及びM-32の試験を追記いたしましたが、M-22の復帰突然変異試験以外の試験については、特に報告書等は提出されておらず、海外評価書に基づいて記載案を作成したものでございます。

こちらについて、○○より、HCの記載のみで報告書が確認できない試験については、用量の情報が得られていないので、記載しないほうがよいと思います。EPAに記載の試験についても、報告書を確認できないということで、最高用量の情報はございますが、

哺乳類細胞の詳細不明であり、用量の範囲・陽性対照の有無、再現性に関する情報など詳細も確認できないので、できれば記載しないほうが望ましいかとは思いますが御意見を頂戴しております。

〇〇より、了解しましたと御意見を頂戴しております。

今回、海外評価書のみを根拠に追記した試験について、評価書に記載いただくことよろしいか、それとも削除するほうがよろしいか、試験の扱いについて御検討をお願いできればと存じます。

恐れ入りますが、ページを御移動いただきまして、101ページを御覧ください。今回、報告書が提出された代謝物M-22の復帰突然変異試験なのですが、結果が陽性となっておりまして、その結果の扱いについて御検討をお願いしておりました。

この試験、EFSAの評価書に記載がございまして、EFSAの評価書中では、「代謝物M-22（腎臓及び尿中に3%未満の濃度で検出される）は、復帰突然変異試験において陽性反応を示した」という旨が記載されておりました。この試験、EPAとHCの評価書には記載がないということでございます。

こちらの結果の扱いについてなのですが、代謝物M-22は、ラットを用いた動物体内動態試験において、腎臓（最大2.53%TRR）及び尿（最大2.35%TA）中から検出されているものでございます。

事務局で前例等を確認いたしまして、フェリムゾンの評価書における記載を参考に、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験では、腎臓、膀胱における腫瘍性病変は認められなかったこと、また、ラットを用いた2世代繁殖試験や発生毒性試験では異常が認められなかったこと、原体を用いた遺伝毒性試験の結果、生体において問題となる遺伝毒性は認められないと考えられることから、代謝物M-22が生体において問題となる遺伝毒性を示すことは考えにくいとする記載案を作成いたしまして、99ページの8行目から15行目にかけて記載をしております。

こちらの扱いについて御検討をお願いしておりまして、先生方から頂戴した御意見を御紹介いたします。

〇〇より、フェリムゾンでは問題となった代謝物の*in vitro*染色体異常試験、*in vivo*小核試験の陰性結果も併せて報告されておりましたので、今回の代謝物M-22はそういった試験がないというところで、情報が十分であるのか等、ほかの先生方の御意見を賜れますと幸いですといただいております。

〇〇より、代謝物M-22のAmes試験はOECDテストガイドラインが推奨する最大試験濃度である5,000 µg/プレートを超えて実施されています。それでもTA98の+/-S9のそれぞれ1試験で5,000 µg/プレート以下で陰性対照の2倍を僅かに超える結果で陽性ですが、再現性は疑問です。非GLPで陰性対照の値も安定していません。擬陽性の判断でもいいかと思えます。いずれにせよ、生体において問題となる遺伝毒性を示すことは考えにくい。記載ぶりは当日でお願いいたしますといただいております。

表中の陽性として記載している部分、また、99ページの8行目以降のまとめの記載について御検討をお願いできますと幸いです。

代謝物に関する試験の御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

97ページから代謝物の安全性に係る試験の概要です。97ページ下の【事務局より】ですけれども、こちらの代謝物に関しては記載しないということで、毒性の先生から事務局案に同意されております。

遺伝毒性に関しては、99ページから表81に代謝物M-1、M-8、M-22、M-32が記載されています。代謝物M-22以外に関しては、報告書が確認できないということで、○○からは、記載する必要はないのではないかということですが、M-1の最初の試験は報告書があるわけですね。

○ ○○

はい。報告書を提出されております。

○ ○○

代謝物M-1とM-22はあるということね。これまでどういう扱いだったのですか。報告書がない場合には記載しないことが多いのですか。

○ ○○

今回、ポジティブリスト制導入に伴う暫定基準の見直しもございますので、海外評価書に記載されている試験を評価書に追記いただいても、特に問題はないかと存じます。

○ ○○

○○、こういった御意見ですか。

○ ○○

○○です。

EPAの試験は、濃度の範囲等細かな情報がございしますが、HCは、処理濃度が不明で陰性の試験が遺伝子突然変異試験、染色体異常試験であります。これらを書けるとするには情報量が少な過ぎるのではないかと、また、EPAで同様の試験がなされているので、記載しなくとも十分情報量があるのではと考えます。

以上です。

○ ○○

処理濃度不明というのは削除して、それ以外のものは残してもよろしいということですか。

○ ○○

そういう方針であり、残してよいかと思えます。

○ ○○

どうですか。私は、陰性なので、特にこだわる必要はないのではないかと考えたのです

けれども。特に海外で評価しているわけですから。

○ ○○

○○です。

残すということで問題ないという御意見でしょうか。

○ ○○

そうですね。○○の意見だと、100ページのチャイニーズハムスターの遺伝子突然変異試験とその2つ下のヒトリンパ球の染色体異常試験、これを除いて、ほかは残しても構わないという意見ですか。

○ ○○

さようです。

○ ○○

事務局、どうですか。

○ ○○

海外評価書を参照していて、処理濃度不明という情報は分かっていますので、どちらでも大丈夫だと思います。

○ ○○

どちらも代謝物M-1ですので、これがないとしても特に大きな問題はないと思います。ただ、比較的この2つの試験は新しいのです。だから、私としては、古かったらしようがないと思うのですが、今後またこれを活用するとなると、残したほうがいいのではないかという気がしますけれども、どうでしょう。

○ ○○

そうですね。実施年は見えていなかったのですが、確かに2012年と2019年だと違いますので、先生のお考えに同意いたします。実施年の新しい試験がございますので。

○ ○○

では、このまま残すことにしましょう。それでよろしいですね。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

問題は代謝物M-22です。こちらはAmes試験陽性なのだけれども、99ページの書きぶりから、Ames試験陽性でほかのデータがないのに、生体において問題となる遺伝毒性を示すことは考えにくいというのが、どうかと思ったのです。もちろんその前提として、発がん性試験、腎臓、膀胱における腫瘍変化は認められなかったということが書いてあるのだけれども、事務局としてはどうですか。ここだけ陽性で、ほかはないというのは。今まで代謝物だと、そんなに大きなことは問題としていなかったのでしたら、それでもいいのだけれども、ただ、ここに書いたように、ちゃんとデータを見ると、これは非GLPで、しかもかなり古いので、本当に陽性と判断していいかというのは微妙なところなのです。

ただ、2倍以上の復帰突然変異数の増加というのが、再現性はないけれども、データとしてはあるので、認めざるを得ないのですが、もしその辺を少し濁すのであれば、擬陽性という判断でもよろしいかと思ったのです。

〇〇はこのデータをみてどう考えましたか。

〇 〇〇

報告書の原本には陽性と書いておりませんでした。ポジティブとは書いていなくも、先生がおっしゃるように高い用量で確かに2倍は超えております。そこまで顕著ではないと感じました。例えば、注をつけて説明するなどの対応でもよいかと存じます。または、擬陽性とするか、高濃度での2倍を超えていた再現性はない等を書いてもよいかと思えます。

〇 〇〇

私がみた限りでは、たしか高濃度でなくても少し出ているのです。

〇 〇〇

高濃度という点では5,000 μg /プレートは試験していなかったのですが、5,000 μg /プレートよりも少し用量が高いところでは出て、12,500 μg /プレートでは確かに出ています。その下辺りも出ていたことは覚えています。最高用量のみということにはなかったです。

〇 〇〇

今までAmes試験で擬陽性ということはあったのだけ。

〇 〇〇

あまりないです。

〇 〇〇

みたことないよね。

このままでいきましょう。このままでいいけれども、この文章で問題なければこれでいいです。

〇 〇〇

代謝物の評価については、それを植物、農産物か畜産物経由でヒトが摂取する可能性があるかどうかで、最終的に問題があるかどうか御判断いただければと思います。

〇 〇〇

では、このままの記載でどうでしょうか。〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

フェリムゾンの評価の際には、ほかの試験は陰性で問題ないという記載ぶりだったことは気になっておりました。今の御意見のように代謝物として問題がないということでしたら、よいかと思えます。

〇 〇〇

今の事務局からの説明ですと、特に大きな問題はないと思います。

〇 〇〇

はい。承知いたしました。

○ ○○

では、記載どおりでいくこととします。

では、ここまでで終わりましたけれども、食品健康影響評価はどうしますか。

時間ですか。すみません。本当は今日で全部終わらせたかったのですが、意外と手間取ってしまいました。申し訳ありません。

○ ○○

先ほどの繁殖試験の摂餌量の投与0週が何かについてなのですが、○○がおっしゃるとおり、投与0週はプレだということは、報告書から、確定的な情報は確認できておりません。次回までにもう一度報告書を確認しまして、こういった記載がありますというところを抜粋して、先生にもう一度御確認いただくことでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○、よろしいですか。

○ ○○

それで結構です。よろしくお願いいたします。

○ ○○

報告書のほうでは、中間用量と最高用量で摂餌量の低下が投与1週に認められたという記載がありまして、そこも含めて情報をまとめます。よろしくお願いします。

○ ○○

よろしくお願いします。

ちょっと尻切れになってしまいましたけれども、これで今日の審議は終わりますが、何か事務局からありますか。

○ ○○

本剤の今後の進め方でございますが、本日御審議いただいた部分、残りの御審議を引き続きお願いできればと存じます。

○ ○○

よろしくお願いします。

ほかに何かいいですか。

では、次回は5月15日ですね。

少し確認する必要があるものもあると思いますので、今後の開催日程について、また再度お願いします。

○ ○○

恐れ入ります。御審議ありがとうございます。

今後の開催日程でございます。

本調査会につきまして、次回は5月15日金曜日、午前中の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

では、以上でよろしいでしょうか。

○ ○○

そうしましたら、次が5月15日ということで、評価書案につきましては今日の続きということで、事前の送付についてはいたしません。ですので、追加で調査会后、何かお気づきの点等がございましたら、メールでも結構ですし、何らかの形でお知らせいただくようにお願いできますでしょうか。お願いいたします。

○ ○○

では、よろしくお願いします。

では、今日は皆さん、持ち帰っていただきたいと思います。

以上でよろしいでしょうか。

ございませんでしたら、以上をもちまして、第47回農薬第五専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上