

# 食品安全委員会農薬第一専門調査会

## 第34回会合議事録

1. 日時 令和7年2月13日（木） 13:59～17:02

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（チアメトキサム、クロチアニジン）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）

義澤座長、美谷島座長代理、池原専門委員、久米専門委員、中島専門委員、平林専門委員、堀本専門委員、本間専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、小野専門参考人、栗形専門参考人、杉山専門参考人、清家専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、頭金委員、松永委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、寺谷評価調整官、横山室長、栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、中井専門官、駒林係長、鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、石井技術参与、山口技術参与

5. 配布資料

- 資料1 チアメトキサム農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 公表文献リスト [チアメトキサム（疫学以外）]
- 資料3 クロチアニジン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料4 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 チアメトキサム参考資料（非公表）
- 机上配布資料 クロチアニジン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、少々早いですけれども、皆様、おそろいですので、ただいまから第34回農薬第一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、当庁またはWebにて参加いただく形で行います。

本日、農薬第一専門調査会の専門委員9名、専門参考人5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名の委員が出席しております。

それでは、以後の進行を○○をお願いいたします。

○ ○○

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議事は農薬（チアメトキサム、クロチアニジン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につい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、資料の確認をお願いいたします。

○ ○○

ただいま○○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または企業の知的財産につきましては、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、農薬第一専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1としてチアメトキサム農薬評価書（案）。

資料2として公表文献リスト、こちらはチアメトキサムの疫学以外のものになります。

資料3としてクロチアニジン農薬評価書（案）。

資料4として論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料が6点ございます。

1点目が、○○からいただいている追加のコメントです。

2番が、チアメトキサムのほうの文献報告書からの一部抜粋。

それから、3番から5番までが、クロチアニジン関係の参考資料でございます。

6番のほうは、チアメトキサムの審議の際、参考資料として御用意しているものでございます。

以上でございますが、不足等ございましたら、事務局のほう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けれども、注意事項につきましては、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。

○ ○○

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

○ ○○

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いたします。

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。大丈夫ですね。

それでは農薬チアメトキサ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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いいたします。

チアメトキサムの農薬評価書案となります。

まず、審議の経緯について御説明いたします。5ページ目をお願いいたします。

5ページ目の4行目から、第4版関係の記載がございます。

本剤は、2022年12月20日に要請事項説明を受け、今までに複数回御審議いただいているものとなっております。

続いて、開発の経緯について御説明いたします。15ページ目をお願いいたします。

15ページ目の3行目から開発の経緯の記載がございます。

チアメトキサムは、ネオニコチノイド系殺虫剤であり、昆虫中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に対し作用し、殺虫効果を示すものと考えられております。

また、代謝物の1つに同じネオニコチノイド系農薬であるクロチアニジンがございます。

本日は、まず、公表文献の話から御説明いたします。資料を変えまして、資料2の御準備をお願いいたします。

こちらが、チアメトキサムの疫学以外の文献についてまとめた資料となっております。

計19報の記載がございます。この19報のうち18報がリスク管理機関から提出されたものとなっております。

内訳としましては、もともと提出されていたものが13報、農林水産省の公表文献のガイドラインの改正に伴い追加収集されたものが2報、また、農林水産省の情報募集により追加されたものが4報、このうち1報が重複しておりますので、計18報提出されております。

また、専門委員等から1報情報提供いただき追記しており、これで計19報となっております。

こちらの資料としましては、事前に専門委員等の皆様からいただいたコメントを反映したものを用意しております。

これら19報のうち、評価に使用する可能性のある文献といただいたものが、通しNo. 1、2、5、6、8、11の6報となっております。

また、これらの事前にいただいたコメントを反映いたしましたが、追加でいただいたコメントについては、新たに追記をしているものとなっております。

その新たにいただいたコメントについて、御紹介いたします。

いただいたコメントは、ページとしては、1枚おめくりいただきまして、2ページ目をお願いいたします。

2ページ目の上をお願いいたします。

一番左の列の通しNo.の部分ですが、そちらの4番の文献に関して、追加でコメントをいただいております。

こちら、マウスに対してチアメトキサム及びクロチアニジンを4週間混餌投与した試験に関する文献となっております。

追加でいただいたコメントを紹介いたします。

まず、通しNo. 4の一番右の列をお願いいたします。分類の判断理由の箇所です。

こちらに、いただいたコメントを2個記載しております。

まず、〇〇からいただいたコメントですが、掲載されている肝臓、腎臓及び結腸の組織写真からは、著者らの言及する組織学的変化を確認できないといただいております。

また、〇〇からは、チアメトキサム及び類縁の剤との影響の強さの順位が両剤の評価書の順位と合致していないといただいております。

また、通しNo. 4の下のところに、〇〇からいただいたコメントを記載しております。

統計学的有意差が認められた変化はTG増加のみであり、TG増加はチアメトキサム、クロチアニジン全投与群で同程度の値で用量相関性が認められないことから偶発的な有意差と考えられる。

病理変化については、頻度やグレードが示されておらず、被験物質投与の影響であるかどうかは判断できないといただいております。

こちらのいただいたコメントも踏まえ、また、この19報のそれぞれの判断について御審議いただければ幸いです。

まずは、ここまでをお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

まず、資料2のところを審議したいと思います。

今のところ、各先生方から評価に使用する可能性のある文献あるいは使用しない文献等の御意見は、資料の案どおりということだと思っております。

そこで、この中で、文献4に関しては、何人かの先生からコメントをいただいております。

す。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

今、事務局から紹介いただいたとおりですけれども、色々なパラメータが測定はしてあるのですけれども、有意差があるのは、ここに書いたとおりTGの増加のみで、TGの増加も、ここにコメントしたとおり、チアメトキサムとクロチアニジンを2投与量ずつ設定していますけれども、全部同じぐらいの値で、全部に有意差がついているのですね。要するに、単にコントロールが低かったとみるのが妥当なのではないかと、そういう影響でした。

それから、病理のほうは、いただいた資料の写真が不鮮明で、〇〇が言うように、ちょっと組織変化を確認できない部分もあるのですけれども、1群10匹ずつやっているのに、頻度とかグレードとかが分類されていないのですね。だから、ちゃんと投与の影響かどうかというのが、いただいたこの文献では判断できないというのが僕の印象です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

ここに書いてあるとおりで、チアメトキサムと類縁の剤との影響の強さの順位が、評価書の順位と合致しないということで、再現性がちゃんと取れるのかなというところが、少し気になるなということで、この文献は評価に使用しないということにしたらいいのではないかなと思って意見を出させていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

私も、この文献を見ていて、色々病理所見を書いているのですけれども、この信頼性はどうかというのは非常に疑わしくて、写真を見たら全く分かりません。本当に全く分からないので、これは評価に使用しないほうが、私もいいと思います。

いかがですかね、ほかの毒性の先生方、よろしいですかね、文献4は使わないという判断で進めさせていただきます。

では、そのほかの文献について、何か先生方からコメントがある方はおられますでしょうか。この判断でよろしいですかね。

では、文献については、これで進めていただけますか。いいですか。

では、続きをお願いします。

〇 〇〇

今、文献の判断について御審議いただきましたが、先ほどの説明のとおり、評価に使用する可能性のある文献と判断いただいたものは、通しNo.1、2、5、6、8、11の6報という形で御審議いただきました。

これらについては、資料1のほうに評価書への記載案というのでも記載した上で、専門委員の皆様にご確認いただきましたので、その内容について御説明いたします。

これら6報のうち1報は記載案を作成していないという状況にもありますが、そちらも含めて御説明いたします。

また、資料1のほうを御準備いただきますようお願いいたします。

こちら、表紙の部分にも記載しておりますが、この文献の記載案に関して評価書の登場順に御紹介いたします。

まず、42ページ目をお願いいたします。

42ページ目の21行目から、こちらは、動物体内動態試験の記載の項目ですが、そちらの(6)として動物体内動態の検討(ラット及びマウス)という形で記載をしております。

こちらは、通しNo.のNo.2の文献となっております。

こちらの内容に関しては、特段修正等はいただいているものとなっております。

続いて、1枚おめくりいただいて、43ページ目をお願いいたします。

こちらの11行目から(7)として動物体内動態の検討(マウス)を記載しております。

こちらが通しNo.1の文献となっております。

こちらの内容に関しても、特段、御意見等はいただかなかったものとなっております。

続いて、ページが進みまして、55ページ目をお願いいたします。

55ページ目の1行目をお願いいたします。

こちらが神経毒性試験の記載項目の部分ですが、こちらに(3)としてラット脳に及ぼす影響についての検討を記載しております。

こちらが通しNo.11の文献です。

こちらにも内容については、特段御意見等はいただかなかったものとなっております。

続いて、76ページ目をお願いいたします。

76ページ目の33行目をお願いいたします。

こちらは、その他の試験の記載項目となっております。

こちらに⑨としてホルムアルデヒド生成に関する検討を記載しております。

こちらが通しNo.6の文献となっております。

こちらの文献は、*in vitro*の試験と*in vivo*の試験、両方とも行われている試験ですので、それぞれa、bとして記載をしているものとなっております。

こちらに関しても、特段内容については、御意見等をいただかなかったものとなっております。

また、こちらの文献に関しては【事務局より】としてお伺いしている部分がございますので御説明いたします。

77ページ目の13行目の下のボックスをお願いいたします。

こちらでお伺いしたのが、本文の記載位置について伺ったものとなっております。

こちらの項目というのが、その他の試験の中でも肝臓への影響の試験を記載している部

分なのですが、本文献もその範疇に含まれる文献であったことから、ここに記載をしているというものとなっております。

こちらの記載位置に関して、〇〇、〇〇より、事務局案でよい旨のコメントをいただいております。

続いて、80ページ目をお願いいたします。

80ページ目の7行目から、こちらも、その他の試験の項目ですが、(6)としてヒトの各組織中の推定チアメトキサム濃度に関する検討について記載しております。

こちらは、通しNo.5の文献です。

こちらも内容に関しては、特段御意見をいただかなかったものとなっております。

そして、こちらの文献に関しても、記載位置についてお伺いしており、〇〇、〇〇より、事務局案でよい旨のコメントをいただいております。

また、次の81ページ目をお願いいたします。

81ページ目の17行目の下の【事務局より】のボックスをお願いいたします。

こちらは、先ほど御説明いたしました、評価に使用する可能性のある文献と判断いただいた6報のうち1報については、評価書への記載案を作成しなかったということに関しての説明をこちらに記載しています。

なぜ、記載案を作成しなかったのかの部分ですが、こちらに書いてある文献の通しNo.8なのですが、そこに記載されている内容というのが、既にチアメトキサムの評価書案のほうに記載されている内容、具体的にはその他の試験の部分に記載されている内容と一致しているという状況にありました。

そのことから、通しNo.8の内容に関しては、記載案を作成しなかったということについて、こちらの部分でお伺いしており、〇〇、〇〇より、事務局案でよい旨をいただいております。

文献の評価書への記載案は以上のとおりで、続いて、もう一つ御説明させていただきます。

また、資料が変わりまして、机上配布資料2の御準備をお願いいたします。

こちらが、チアメトキサムの農林水産省の公表文献ガイドラインの第2段階の適合性評価で適合性なしとされた文献をまとめたものとなっております。

こちらに記載されているもの、重複も含めて全部で87報ございます。

こちらに記載の文献に関して、これは、今のところ、リスク管理機関から文献の提出自体はないのですが、この中から評価に使用すべき文献はないかということ、専門委員の皆様にお伺いをしておりました。

その結果、特段、この中からリスク管理機関に提出を求めるといった、コメントはいただかなかったところとなっております。

こちら、先ほど御説明した文献の記載案と併せて御確認いただければ幸いです。

では、ここまでをお願いいたします。

○ ○○

事務局、御説明ありがとうございました。

疫学以外の公表文献の記載について、今、御説明がありました。

先生方から、これらについては何らコメントがないということで、事務局案に御同意いただいたと思います。

何か、これについて御意見のある方はおられますか。特におられませんね。

あと1つ確認をしたいのが、81ページの17行目からです。疫学以外の文献のNo.8、これは評価に使用する可能性のある文献と判断しましたが、実はこの内容が、評価書に色々記載されているということで、改めて記載しなかったということですが、これも先生方よろしいですね。

それと、第2段階で適合性なしの文献が87報ございます。

これについても先生方に御確認していただいて、引用する必要はないだろうという御判断だろうと思いますけれども、これもよろしいでしょうか。

では、これもオーケーということで進めてください。

○ ○○

以上のところで公表文献は終了となりますので、続いて、資料1の農薬評価書案のところで、幾つか新たにコメントをいただいた箇所や、未審議の部分がございましたので、そちらについて御説明いたします。

まず、41ページ目をお願いいたします。

41ページ目の4行目から、こちらは動物体内動態試験の項目ですが、(4)としてラット、マウス及びヒトにおける代謝比較試験の記載がございます。

こちらは、以前までの調査会で御審議いただいた試験ですが、今回、○○より、新たにコメントをいただいた箇所がございますので御説明いたします。

コメントは、全部で2ついただいておりますが、1つ目のコメントは、41ページ目の一番下に記載をしております。

先にコメントを紹介させていただきますが、 $238/2.8=85$ ですが、小数点以下の数字丸めの関係でしょうかといただいております。

コメントの(波線部)と記載していますが、波線部は、上の25行目の部分に引いております。この87という数字です。こちらの記載が、24行目から記載がありますが、こちらは代謝物D経由で代謝物Mに至る反応は、ラットと比べてマウスでは87倍というものの記載ですが、そちらの87という数字のところでコメントをいただいております。

いただいたコメントの238と2.8という数字は、次のページの表36のところで登場します。表36をお願いいたします。

こちらは、反応の速度パラメータに関する表ですが、今の2つの数字は表の右下の部分に登場します。

こちらの上にA→Mとありますが、Aというのがチアメトキサム、Mは代謝物Mを指しま

す。

こちらは、ヒトを基準とした際のラットとマウスの反応速度の相対比について記載していて、そちらで2.8と238という数字が登場します。

この2つの数字、 $238 \div 2.8$ というのを計算すると、85という数字となりまして、本文に登場する87と合わないが、これは小数点以下の数字丸めの関係なのかといった旨のコメントをいただいているところです。

こちらのコメントに関して、42ページ目の一番上に【事務局より】として回答を記載しております。

回答の内容ですが、こちらの2.8と238という数字ですが、この表のそれぞれの数値の横に出てくる数値、具体的には、2.8に関しては、3つ隣の列の2.41と、1つ隣の1.14、これを掛け合わせて計算したものを丸めたものが2.8、それで、238も同様ですが、25.6と9.3を掛け合わせたものを丸めたものが238となっております。

この数値を丸める前の値、 $2.41 \times 1.14$ と、 $25.6 \times 9.3$ 、この数値を用いて計算すると、こちらが86.6といった数字となり、こちらを四捨五入すると87となるといったことを説明として記載をさせていただいております。御確認いただければ幸いです。

もう一ついただいたコメントを表36の下に記載しております。

4行目の下の部分ですが、二重下線部、こちらも表に4か所ほど引かせていただいておりますが、表の $V_{max} / K_m$ の部分に引いております。こちらは、単位を追記いただけますでしょうかといただいております。

こちらのコメントに関しても【事務局より】として回答を記載しております。

こちらは、報告書において $V_{max}$ と $K_m$ の単位が記載されていたので、そちらから計算を行って、表のところに単位の追記を行いました。こちらも御確認いただければ幸いです。

一方、報告書やドシエにおいては、この $K_m$ と $V_{max}$ のそれぞれの単位は記載がありましたが、 $V_{max} / K_m$ に関しては、単位の記載はなかったところです。こちらも状況の報告として御説明いたしました。こちらも併せて御確認いただければ幸いです。

続いて、未審議の試験の部分の御説明に移ります。55ページ目をお願いいたします。

55ページ目の14行目から（4）としてラットの発達神経毒性試験の記載がございます。

こちらに関しては、以前までの調査会でも御審議いただきましたが、最終的な結論の部分に関しては、公表文献の内容も踏まえながら判断するという事となっております。

先ほどまでで公表文献について審議いただいたことから、今回改めて、発達神経毒性の内容に関しても御審議いただくものとなります。

まず、文献の内容も踏まえながらという部分ですが、こちらの発達神経毒性試験の上の部分に、先ほども御紹介した、ラット脳に及ぼす影響についての検討について記載していますが、神経毒性の関連の文献としては、こちらがあるという状況ですが、特段発達神経毒性に関わる公表文献というのは、特段、評価に使用するものはなかったという状況となっております。

この発達神経毒性試験のところで御審議いただく内容に関して、御説明いたします。

内容を56ページ目の17行目から始まるボックスのところにも記載しておりますので、そちらをお開きいただきますようお願いいたします。

この発達神経毒性試験の部分では、御審議いただく点が2点ございます。

1点目が、17行目の下に記載しているところですが、本試験におけるARfDのエンドポイントとするか否かの部分となります。

児動物で認められた雄の包皮分離遅延及び脳の形態計測における低値、こちらに関して、前版までは低体重に起因した二次的な変化とされていることから、ARfDのエンドポイントとしないといった判断をされておりましたが、一方、海外の機関においては、こちらの所見についてARfDのエンドポイントとするといった判断がされており、こちらの扱いについて伺ったものとなっております。

こちら、ARfDのエンドポイントとすると御判断いただいた際には、チアメトキサムのARfDの値が変更となるといった状況にもなっております。こちらが、御審議いただく点の1つ目となっております。

2点目ですが、こちらは、チアメトキサムの発達神経毒性の有無に関してです。

こちら、前版までは発達神経毒性は認められなかったといった結論とされておりましたが、一方、海外評価機関では、チアメトキサムの発達神経毒性はあると判断している機関もあり、そちらに関して伺いをしていたものとなります。

まず、このARfDのエンドポイントとするか否かの部分に関しては、以前までにもコメントをいただいております、エンドポイントとしなくてよいといったコメントもいただいている一方、エンドポイントとしないという判断はできないのではないかと伺った御意見もいただいております。

また、こちらの発達神経毒性の有無に関しても、それぞれ以前までにコメントもいただいております。

また、今回、新たに本試験に関してコメントをいただいておりますので、御紹介いたします。

いただいたコメントを59ページ目のほうに記載しております。

59ページ目の上に、まず、大きいボックスがありますが、その一番下をお願いいたします。

今回、〇〇と、〇〇から新たにコメントをいただいております。

〇〇からは、ARfDのエンドポイントの部分ですね。こちらについては、エンドポイントとしなくてよいのではないかと伺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、発達神経毒性の有無に関してコメントをいただいております。

イミダクロプリド評価書に準じて、DNT試験項目の記載から、DNTは認められなかったという記載を削除する。DNTの有無に関しては、海外評価書の判断も含めて、食品安全委員会は、DNTの有無を結論づけるには不十分と判断したが、大きな変更、追加の不確実係

数の必要性は低い等、本調査会での考えを本項目あるいは食品健康影響評価の項に追記するといった対応がいいかと考えます。当日審議でお願いいたしますといただいております。

いただいたコメントの中で、イミダクロプリド評価書に準じてといったコメントがございましたことから、こちらに関連する資料を机上配布資料6として用意しております。こちらの説明をさせていただきますので、御準備をお願いいたします。

こちらの机上配布資料6が、イミダクロプリドの評価書案の抜粋となりますが、イミダクロプリドの評価書案のほうでは、こちらに記載のとおり、＜本剤の発達神経毒性について＞という項目を別途設けて、その内容を記載するといった対応をしているところです。

こちらは、裏にかけて記載をしてありますが、こちらの内容も参考にしながら、チアメトキサムの発達神経毒性の有無について御審議いただき、イミダクロプリドの際に対応したような項目の記載が必要かどうかも含めて御議論いただければ幸いです。

食品健康影響評価の前までは以上となります。

○ ○○

事務局ありがとうございました。

では、1つずつ進めていこうと思っておりますけれども、まず、41ページと42ページに、○○からの御質問があって、事務局の対応が記載されています。

○○、この事務局の対応でよろしいでしょうか。

○ ○○

はい、御丁寧に御説明いただきまして、ありがとうございました。

数字の丸めも理解いたしました。表36の単位も計算していただきありがとうございます。少しだけ修正をお願いしたいのですけれども、よろしいですか。

mL/g/minになっているのですけれども、 $V_{max}$ の単位がnmol/min/mgなので、 $V_{max}/K_m$ の最後も/min/mgにしたいのですね。ですので、単位を1つ落としていただいて、 $\mu\text{L}/\text{min}/\text{mg}$ にさせていただきたいです。

以上です。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、分かりましたか、では、そのように修正のほうをお願いできますでしょうか。

○○、ありがとうございます。

では、続いて、55ページからの発達神経毒性試験のほうに移りたいと思います。

他の試験や公表文献の内容を踏まえて、再度審議するという事になっていまして、以前の判断では、雄の包皮分離遅延と脳の形態計測における低値は低体重に起因する二次的な変化ということで、ARfDのエンドポイントとしないということでした。

ただし、海外のEPAとかHealth Canadaは、脳重量減少等をARfDの根拠として、ARfDが設定されております。

また、先生方から色々御意見が出ているのですけれども、ARfDの根拠とすべきではない

かということが、〇〇、〇〇から出ていると思うのですけれども、〇〇、御意見をください。

○ 〇〇

〇〇です。

はっきり言って、どちらも断定できないのではないかなというところがあって、必ずしも発育遅延というだけで、脳のところをばっさり切るというのも難しいのかなと思いますし、イミダクロプリドと同じようなメカニズムを考えると、こっちを単純に切るというのともいうところで、可能性は否定できないという感じかなと、私としては考えています。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇からコメントをお願いします。

○ 〇〇

〇〇です。

ARfDのポイントにするかという点だけで考えると、ランドマークにはなりにくいと考えています。

その理由は、包皮分離は、剥けるか剥けないかという、そんな単純なものではなくて、途中で引っかかるとか、その引っかかり具合で、多分、各ラボ、プラス、プラスマイナス、マイナスで分けたりするのですね。100匹以上やっている間に最初と最後でもう一回戻ると剥けていなかったのに剥けてしまったりとか、割とセンシティブというか、あつという間に変わるので、あまりこれはいいい指標ではないのかなと考えました。

あと、これまでの低体重に起因した二次的変化というのは多分にあり得るのではないかなと思って、ARfDには、私はしにくいランドマークではないかと考えています。

以上です。

○ 〇〇

脳の形態計測の低値というのは、いかがですか。

○ 〇〇

脳は、今回は小脳だけなので、小脳は、本当にどんどん形を変えていって、小脳の発生は生後も続くので個体差がすごく大きいです。分葉の仕方も外顆粒層の移動も本当に個体差があるので、これも私は若干難しいランドマークだなと感じております。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇から、ARfDの設定根拠には難しいだろうという御意見と思います。

〇〇のほうは、どちらか結論をつけにくいという御判断でよろしいですかね。〇〇。

○ 〇〇

はい、〇〇の判断に、特に異論はないです。

〇 〇〇

59ページに、〇〇の御意見があつて、イミダクロプリドの評価書案に準じて判断したほうがいいのではないですかという御意見がありました。

それで、机上配布資料6と同じような記載ぶりで判断したらどうかという御意見なのですが、〇〇、この辺はいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

項立てをするか、しないかは別として、ARfDは、私は、ちょっと難しいと思いました。この評価書の56ページの発達神経毒性の最後に、発達神経毒性は認められなかったと書くには、〇〇もおっしゃるとおりに、判断しにくいと思います。ここのボックスの中に具体的にたくさん書いてございますけれども、色々な試験項目から判断するには、試験項目が足りなかったりということがあるので、まずは、発達神経毒性が認められなかったとか、認められたということは書けないだろうと、多分、〇〇もお考えだと思うし、私もそう思います。

そのときに、では、どこに書くかということで、前回イミダクロプリドは、最後に項立てしてしまいましたが、今回そこまでしなくても、そんなに書くことがないように思うのですけれども、項立てするか、あるいは、発達神経毒性がなかったとの記載を削除するので、その説明を、何でこれが書けなかったかという理由をどこかに書いたほうが良いかなと御提案しました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これらのデータから発達神経毒性は認められなかったという記載は、少し言い過ぎだということだと思うので、これを削除して、その理由をどこかに文書で、多分、この後ぐらいに記載しなくてはいけないと思うのですけれども、そういう方向でよろしいですかね。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

御担当の先生方が、そのようにおっしゃるのであれば、そういう形でよろしいと思います。

〇 〇〇

では、そういう方向で進めていきたいのですけれども、どういう文言を記載するかというのは、〇〇、考えてもらえますか。

〇 〇〇

はい、〇〇と相談します。

〇 〇〇

事務局、それでよろしいですかね。そういう方向で進めていくと。

それで、文章については、〇〇と〇〇に考えてもらうということで進めたいと思います。

〇〇、どうぞ。

〇 〇〇

この試験は、認められた所見が文章で全部書いてあるのですけれども、表形式にはしないのですか、ほかの試験みたいに。

〇 〇〇

そうですね、〇〇、この辺はどうですか。

〇 〇〇

これは表にすると、いい場合と、よくない場合が多分あると思います。

〇 〇〇

難しいということなら。

〇 〇〇

よろしいですか、ちょっと難しいみたいなので、文章で書くということで進めてください。

発達神経毒性については、以上ですかね。では、事務局、続けてください。

〇 〇〇

続けて、食品健康影響評価の説明に移ります。

88ページ目から食品健康影響評価の記載がございます。

まず、2行目から7行目の部分に関して、今般、第4版の改訂に当たって、どのような試験に関して提出されたのかということに記載しております。

また、その下、7行目の下の部分に【事務局より】のボックスを設けております。

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、こちら、再評価剤に関して記載しているものですが、こちらは、今までに御議論いただいた内容を踏まえて記載するものとなっております。

口頭で案を読み上げますが、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、チアメトキサムの代謝、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った旨の文章を記載することを考えております。

また、9行目から11行目の部分が、植物代謝試験の結果について記載しているものとなっております。

12行目から17行目が作物残留試験の記載をしております。こちらは、以前の調査会で内容の修正等もしましたが、その内容も踏まえた対応を行っております。

18行目から24行目が、こちらが家畜代謝試験に関して記載している部分となっております。

また、25行目から35行目の部分が、動物体内動態試験の結果をまとめたものを記載して

いる部分となっております。

36行目から次のページの2行目にかけて、こちらに各種毒性試験の結果における、チアメトキサムの投与による影響に関して記載していますが、主に腎臓及び肝臓に認められたなどの記載をしております。

また、こちらに関しても、この88ページ目の最後から次のページにかけての部分、発達神経毒性は認められなかったという旨の記載がございますが、こちらは削除する、もしくは文章を変更する必要があるかというところを考えております。

続いて、89ページ目のほうに行きますが、3行目から5行目のところで、発がん性試験に関する記載をしております。こちらは、マウスの発がん性試験において認められたものです。

発がん性試験において、雌雄のマウスで肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加が認められたが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、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しております。

また、6行目から17行目の部分が、ばく露評価対象物質の記載をしております。

最終的な結論として16行目から17行目の部分ですが、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をチアメトキサム、親化合物のみと設定するという案としております。

こちらに関して、〇〇、〇〇よりコメントをいただいておりますが、ばく露評価対象物質に関しては、事務局案でよい旨のコメントをいただいているところです。

続いて、その下に、ADIに関する記載をしておりますが、23行目からの部分をお願いいたします。

こちらは、案1、案2としておりますが、こちらは、ADIの設定に関する案を記載している部分となっております。

こちらの関連の内容を、次のページの90ページ目の上のボックスで記載をしております。

まず、現行のチアメトキサムのADIの値は、0.018 mg/kg体重/日という値であり、こちらの設定根拠試験は、ラットの2世代繁殖試験となっております。

こちらは、以前までの審議で、ラットの2世代繁殖試験のところで、以前までは毒性所見と取らなかったものについて、毒性所見と取るといった判断をいただいたことから、その結果をもってADIの値が変更となるといった状況となっております。

一方、チアメトキサムの2世代繁殖試験については、2報提出されており、その2報のうちのNOAELが低いほうのみを考えて、ADIを設定するのか、もしくはこの2つの試験を総合評価することで、ADIを設定するのか、これによってADIの判断が分かれることから、これら2つについて、案1、案2として記載をしているところです。

こちらに関して、案1とするか、案2とするかについて伺っていた部分が、この90ページ目の上のボックスとなっております。

こちらのボックスには、併せて海外評価機関における結果についても記載しております。各機関において判断は異なっており、ある機関においては、総合評価をするといった判断

をしている。また、ほかの機関では、そもそもこの2つの2世代繁殖試験のうち1つしか評価をしていないであるとか、もしくは、そもそも2世代繁殖試験がADI設定根拠になっていないといった状況となっておりました。こちら海外の状況として記載しておりました。

こちらの案1とするか、案2とするかについてお伺いしていて、専門委員の皆様からコメントをいただいております。

こちらは、90ページ目の2行目の上から記載しておりますが、〇〇、〇〇、〇〇より、総合評価の形、案1がよい旨のコメントをいただいているところです。

案1とするか、案2とするかについて御議論いただければ幸いです。

続いて、その下、3行目からARfDの設定に関する記載をしております。

こちらは、5行目から6行目の部分を削除しておりますが、こちらは、通例、農薬評価書において記載しないような内容が書かれていましたので、削除したものとなっております。

また、ARfDですが、先ほど、発達神経毒性試験の項目で、ARfDのエンドポイントとするか、しないかについて御議論いただいて、そちらについては、ARfDのエンドポイントとしないと御判断いただいたことから、ARfDについては現行のまま、こちらに記載している0.5 mg/kg体重となるかと考えておりますが、こちら併せて御確認いただければ幸いです。

続いて、最後の説明となりますが、90ページ目の9行目の下のボックスをお願いいたします。

こちらは、たびたび調査会場で御説明していますが、チアメトキサムの代謝物の1つに、同じネオニコチノイド系農薬であるクロチアニジンがございます。

このようにチアメトキサムとクロチアニジンは、親化合物と代謝物の関係にあることから、まず、このチアメトキサムのADI、ARfDについては、今回御審議いただきますが、その後、チアメトキサムのADIとARfDの値については、クロチアニジンのADI、ARfDを御審議いただいた後に、チアメトキサムのほうのADI、ARfDの修正は必要がないかについても御議論が必要となりますので、その説明として、こちらのボックスを設けておりました。こちら御確認いただければ幸いです。

説明は以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

食品健康影響評価のほうに入っていきたいと思います。

事務局の修正が88ページに幾つかございますけれども、これについては、先生方から特に御意見がないと思います。

それで、89ページに、ばく露評価対象物質をどうするかということでコメントをいただいています、〇〇と〇〇から親化合物のみでよいと御判断をされていますけれども、ほ

かの先生方から、何か特に違う御意見はありますでしょうか。

〇〇、大丈夫ですか。

では、ばく露評価対象物質は親化合物のみで進めさせてください。

その次に、ADIの話です。ここに2世代繁殖試験の①と②を総合的に判断してADIの設定根拠とするか、あるいは2世代繁殖試験の①だけを使ってADIの設定根拠とするかという案が2つ出ています。

〇〇、御意見いただけますか。

〇 〇〇

こちらは、同じタイプの試験ですので、総合評価をする形がよろしいかと私は思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇は、いかがでしょう。

〇 〇〇

私も、ここに書かれているとおりでございまして、総合評価、案1でよいと思います。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私も新たにやり直した試験も質的に担保できておりますし、総合評価でいいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、生殖の試験ですので、ぜひ、御意見を。

〇 〇〇

〇〇です。

私も総合評価でいいと思うのですが、案1で、根拠がHealth Canadaのように、LOAELとNOAELを比較した形での総合評価で1.2ということではなく、用量の設定の違いによるというのが、総合評価しているようには見えなかったもので、その辺がどうなのかなというところだけ引っかかっています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、どうですか、総合評価でいいですか。

〇 〇〇

はい、総合評価でいいです。

〇 〇〇

分かりました。

総合評価で進めたいと思うのですけれども、先生方、よろしいですかね。反対意見はございませんね。

では、案1の総合評価でADIを進めてください。

それから、90ページにARfDの話があります。

発達神経毒性試験はARfDのエンドポイントとしないことになったので、この場合、ウサギの発生毒性試験のデータで、安全係数100を使って、ARfDは、これまでと同じ0.5 mg/kg体重になります。これも特に御意見ございませんね。

この次に、クロチアニジンを評価します。その結果、もしかしたら、チアメトキサムのADI、ARfDの修正が必要になってくるかもしれません。それは、クロチアニジンの評価が終わってから、もう一度バックして審議するというところでよろしいですかね。

では、そのように進めたいと思います。

どうぞ。

○ ○○

どうでもいい話なのですけれども、97ページに、単回投与の毒性影響の表があるのですけれども、横線が、ラットのところ、動物種のところまで全部横線が来ている。

○ ○○

これは、直してください。ありがとうございます。これは、事務局のほうで修正していただくということで、よろしいですね。

そのほか、御意見はございますでしょうか。ありませんね。

では、事務局から、どうぞお願いします。

○ ○○

すみません、先ほどの発達神経毒性試験のところの発達神経毒性は否定できないということでしょうか、専門委員の先生方に書き下ろしていただくという件なのですけれども、こういった要素で書き下ろしていただく御予定かというか、その要素については、調査会で御確認いただいたほうがよろしいかなと思ひまして、もし可能であれば、御議論をお願いしたいと思ひまして、具体的に、評価書の55ページ、56ページに、現状の記載の内容があるのですけれども、まず、確認をいただきたいのが、55ページから56ページに、脳の形態計測の結果に影響があったというところについては、体重の変化の低体重による二次的な影響である可能性が高いであるとか、検体投与の影響でないと考えられたという記載があるかと思うのですけれども、こういった各所見についての判断はこのままで、各種のその他の情報からの考察を加えるという内容で、新たにパラを書き下ろしていただくと、そういったイメージでよろしいのでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、私はそういうイメージでおりました。ボックスの中に、なぜそう思ったかということが、○○も○○も書いてあるので、ここからあまり冗長にならないように拾い上げていって、最後のまとめは、こういうことがあったけれども発達神経に関連し

た影響である可能性を否定することができないと考えられた、こういうことがあったから、否定できないと考えられたとなるのかなと思っていました。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、一旦チアメトキサムの評価の中で得られた情報から書き下ろしていただいております、この後、先ほども御紹介したとおり、クロチアニジンの評価に入りまして、クロチアニジンのほうでは、文献も多数提出されていることでもありますので、そういった知見の中から、もう一度こちらに戻って、何か書き足すようなものがあるようでしたら、それに加えるという形で文章を練っていただくというようなイメージで考えてよろしいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

それでは、お願いします。

それでは、チアメトキサムの議論は、これで終わりにしたいと思います。

続けて行っていいですかね。

いいですか、では、続きまして農薬クロチアニジンの食品健康影響評価についてを始めたと思います。

経緯も含めて、事務局より、説明していただけますでしょうか、よろしくお願ひいたします。

○ ○○

では、お手元に資料3のほうをお願いいたします。

資料3、農薬評価書クロチアニジンの第7版の評価書案となっております。

今回は、農薬取締法に基づく再評価に関して、第7版の評価をお願いするものです。

本剤のこれまでの審議についてですけれども、初版が2005年の1月にADIが設定されておりまして、第6版、2014年の10月にARfDが設定されています。

また、クロチアニジンは農薬と動物用医薬品の使用用途がございますので、農薬第一専門調査会と、動物用医薬品専門調査会においてリレー審議を行う成分となっております。

また、表紙の最後のほうに書いておりますとおり、今回追加された試験として幾つか提出されておりまして、各項目のところで御説明をさせていただければと思います。

それでは、おめくりいただきまして、14ページをお願いいたします。

14ページが評価対象農薬の概要というところで、まず、1の用途ですけれども、クロチアニジン、殺虫剤となっております、稲や果樹等に用いられるものがございます。

その次、3の化学名ですけれども、IUPAC名について、ISOwebサイトの情報に基づいて修正をさせていただいております。

○○から、確認しましたといただいております。

その次、15ページですけれども、7の物理的・化学的性状は、今回追記させていただいております。

その次、8の開発の経緯ですけれども、クロチアニジンはネオニコチノイド系の殺虫剤でございます。作用機構は、昆虫中枢神経系のニコチン性アセチルコリン受容体に対するアゴニスト作用となっております。

おめくりいただきまして、16ページから安全性に係る試験の概要でございます。

まず、1の土壤中動態試験でございますけれども、今回新たに追加された試験成績はございませんでした。

〇〇より、確認しましたといただいております。

〇〇からは、評価書全体についてですけれども、コメント等ありませんといただいております。

まず(1)の好氣的及び嫌氣的湛水土壤中動態試験については、結果については表1に記載してあるとおりでございます。分解物としてTMGやTZMUなどが認められているといった結果が得られております。

次に(2)の好氣的及び嫌氣的土壤中動態試験ですけれども、結果については表2のほうにまとめられておりまして、分解物としてMNGやTZMUなどが認められています。

次に(3)の土壤表面光分解試験でございます。結果については、表3にまとめているとおりでございます。MNGやTZMUなどが分解物として認められたものでございます。

次に(4)土壤カラムリーチング試験でございます。こちらは、結果は、表4にまとめたとおりでございます。

その次(5)土壤吸着試験は、表5のほうに結果をまとめております。

その次に、2の水中動態試験でございます。水中動態試験についても、今回新たに追加された試験成績はございません。

〇〇より、確認しましたといただいております。

(1)の加水分解試験については、表6のとおり結果をまとめておりまして、認められた分解物としては、ACTやCTNUなどがございました。

その次に(2)水中光分解試験でございます。こちらは、表7にまとめてあるとおりでして、分解物としてHMIOやMAIなどが認められています。

その次ですけれども、3の土壤残留試験でございます。土壤残留試験についても今回新たに追加された試験成績はありません。

結果については、表8にまとめてあるとおりでございます。

その次に4の植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

今回、作物残留試験でしたり、畜産物残留試験のウシ、それからニワトリが追加されています。こちらについては、後ほど御紹介させていただきます。

まず(1)の植物代謝試験でございますけれども、植物代謝試験は、稲、トマト、茶、りんご、てんさい、とうもろこしで実施されています。

まず①の稲でございますけれども、〇〇より1点コメントをいただいております。25ページの12行目の値について、試験報告書のどこの値でしょうかといただいております。

事務局からの回答ですけれども、試験報告書のページ数をお示しさせていただいております。そこに記載されてあるDay35の代謝物MGの%TAR値、こちらは葉部表面と、葉部内が別々の行に記載されていたのですけれども、そちらの値を合計して、値を記載したところでございます。御確認をお願いします。

その次に②のトマトの試験でございます。

こちらは、事務局から3点、お伺いしておりました。

まず、1点目でございますけれども、試験区Ⅲの処理量について、試験報告書の記載に基づいて、修正をしたところで、表10の試験区Ⅲの処理量の値を修正させていただいております。

それから、2点目ですけれども、26ページの11行目の値についても、試験成績報告書に基づいて修正をさせていただいております。

それから3点目でございます。26ページの21行目から23行目にかけての記載についても、試験成績報告書に基づいて修正をさせていただいております。

いずれの修正についても〇〇より、確認しましたといただいております。

③の茶、④りんご、⑤てんさい、⑥とうもろこしについては、特段コメントはいただいております。

また、植物代謝試験全体としまして、10%TRRを超える代謝物として、MG、MNG、TMG、TZMUが認められたといった結果になっております。

また、植物代謝試験の植物における主要代謝経路については、29ページの20行目から25行目にかけての記載でございます。

次に(2)の作物残留試験でございます。

作物残留試験については、事務局から1点お伺いをしておりました。

クロチアニジンなのですけれども、こちら先ほど御議論いただきましたチアメトキサムの代謝物であることも踏まえまして、前版ではクロチアニジンを分析対象としたチアメトキサムの作物残留試験の結果についても記載されている状況でございました。また、クロチアニジン及びチアメトキサムが全ての適用作物に使用された場合のクロチアニジンの推定摂取量が算出されていたという状況でございます。

推定摂取量については、評価後にリスク管理機関から当評価結果を踏まえた推定摂取報告を受けることとするため、チアメトキサムの作物残留試験については、今回削除する案とさせていただいております。

〇〇より、了解しましたといただいております。

作物残留試験なのですけれども、水稻、野菜、果実、豆類及び茶を用いてクロチアニジン並びに、代謝物MNG、TMG、TZMU及びTZNGを分析対象化合物として実施されておりました。結果については、別紙3のほうにまとめさせていただいております。

結果としまして、クロチアニジンの最大残留値は、最終散布7日後に収集した茶(荒茶)で認められたという結果でございました。

また、ほかの代謝物ですけれども、代謝物MNG、TMG、TZMU、TZNGについても、茶の荒茶又は浸出液のほうで認められたという結果でございます。

次に(3)の家畜代謝試験でございます。

①のヤギについて、まず、吸収ですけれども、吸収率としましては、最終投与後5時間後の尿、乳汁及び組織中の残留放射能の合計から少なくとも56.9%と算出されています。

次に代謝ですけれども、10%TRRを超える代謝物としてATMG-Pyr、TMG抱合体、TZG、TZMU、TZNG、TZUが認められたといった結果になっております。

代謝物については、表12のほうにまとめておりまして、こちらについて【事務局より】として1点お伺いしておりました。

内容としましては、各試料における総残留放射能を表12のほうに追記をさせていただいたところ、また、各試料中の代謝物について同定されているほかの代謝物と未同定代謝物のうち、単一成分の最大値を追記するといった修正をさせていただいております。

こちらについて、〇〇より確認しましたといただいております。また、筋肉の未同定は、報告書の118ページの表の値でしょうかといただいております。こちらについて、筋肉の未同定は御指摘のとおり、そのページにある「U35. 7min」の値を記載させていただいております。こちらは57ページのほうにも記載がされている数字でございます。御確認をいただければと思います。

また、排泄ですけれども、結果としましては、主に尿中に排泄されたといった結果になっております。

この排泄の表13なのですけれども、こちらは【事務局より】でお伝えしておりましたところすけれども、尿と糞及び乳汁中排泄率について、ドシエのほうでは総投与<sup>14</sup>C量に対する割合が記載されていますが、第6版の審議時に、リスク管理機関に対して、各回の投与放射能に対する割合での算出を求めている、その結果を表13として記載しているという状況でございます。

その次に、②のニワトリでございます。

ニワトリについては、こちらも先ほどと同様に代謝物の表15のところ【事務局より】で、1点お伺いしておりました。

内容としましては、先ほどと同様ですけれども、各試料における総残留放射能を追記したところ、各試料中の同定されているほかの代謝物及び未同定の代謝物のうち、単一成分の最大値を追記したというところで、〇〇より確認しましたといただいております。

また、家畜における主要代謝経路については、34ページの17行目から35ページにかけて記載をさせていただいております。

その次に、35ページの16行目から畜産物残留試験でございます。

まず①のウシの1つ目の試験でございます。

こちらは、クロチアニジンと代謝物のATMG-Pyr、TZG、TZUを分析対象化合物として実施されています。

乳汁中のクロチアニジン残留濃度は、表17に示しているとおりにございます。乳汁以外の試料では検出限界未満というところでもございました。

また、代謝物については、ATMG-PyrとTZGが全ての試料で検出限界未満、代謝物TZUは、2.8 mg/kg飼料/日投与群の乳汁で検出限界未満から定量限界未満、そのほかについては、全て検出限界以下といった結果でもございました。

次に②のウシの2つ目の試験でございます。こちらは、今回追加された試験となっております。

こちらは、クロチアニジンを分析対象化合物として実施されていまして、全ての試料において、クロチアニジンは定量限界未満であったといった結果になっております。

その次でございます。【事務局より】ボックスを記載しております。こちらは、前版には、③として乳汁移行試験が記載されておりました。ただ、今回、試験成績報告書が提出されていなくて、ドシエにも記載はございませんでした。当該試験のクロチアニジン投与用量は、ウシの2つ目の試験の投与用量以下で実施されており、提出された試験以上の情報は得られないことから削除する案とさせていただいております。御確認をいただければと思います。

次に、③がニワトリの試験でございます。こちらも今回追加された試験でございます。

結果については、別紙4のほうにまとめさせていただいております。クロチアニジンの最大残留量は、卵では20 mg/kg飼料投与群で0.023 µg/g、肝臓では20 mg/kg飼料投与群で0.013 µg/g、筋肉、脂肪、腎臓では、クロチアニジンは定量限界未満といった結果になっております。

その次に、推定摂取量でございますけれども、推定摂取量については、評価後にリスク管理機関から、当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削除しております。

動物体内動態試験の前までは以上でございます。

○ ○○

順番に確認していきたいと思っております。

16ページ、土壌中の動態試験については、追加された試験はないということで、新しい評価書の標準的記載の順序に基づいて、事務局が修正していただいております。

○○、○○からは特にコメントがないということですね。

水中動態試験、土壌残留試験についても同様です。修正していただいて、○○から確認しましたということです。

植物代謝試験に関しては、○○から、25ページにコメントがありましたけれども、事務局が御回答されています。○○、これでよろしいですかね。

○ ○○

○○ですけれども、事務局の回答でいいです。確認しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

27ページに、3つ事務局のほう表とか、本文を修正してありますが、これについても、○○に確認していただいて、これでオーケーだということです。

29ページは、チアメトキサムの作物残留試験についての記載を削除したということですが、これも○○は確認していただいて、オーケーということですね。

ありがとうございます。

あと、修正が幾つかありますけれども、家畜代謝試験についてです。幾つか修正がありますけれども、いずれも○○に確認していただいて、この事務局の修正案でいいということだと思います。

事務局から各試料における総残留放射能を追記しましたということです。

それと、各試料中の代謝物について同定されている、ほかの代謝物及び未同定代謝物のうち、単一成分の最大値を追記しましたということで、これも○○に確認していただいて、筋肉の未同定は報告書の118ページの表でしょうか、この辺りでしょうかということで、○○の御指摘どおりということです。

よろしいですかね。

○ ○○

○○ですけれども、事務局の回答どおり、2つのページも、値も含めて確認しました。結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

次に行って、36ページは、乳汁移行試験に関して、今回、事務局のほうで削除をしていただいております。

今回は、試験成績報告書が提出されず、ドシエにも記載がなかったということで削除ということになっております。

これについても、先生方、御意見ございませんね。これで進めていただきます。

それから、37ページの推定摂取量ですけれども、これは評価後にリスク管理機関から報告を受けることになっていきますので、この記載を削除しているということです。よろしいですね。

次に、体内動態試験ですかね。よろしくお願ひします。

○ ○○

それでは、動物体内動態試験の説明をさせていただきます。

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ございません。

〇〇より、動物体内動態試験全体を通して、特段の意見はありませんといただいております。

まず(1)のラットの①の試験でございます。

こちらは、吸収については、表18のほうに血液中薬物動態学的パラメータを記載させていただいております、 $T_{1/2}$ が低用量経口投与群で2.9から4時間、低用量静脈内投与群で1.8から2.4時間といった結果になっています。

吸収率については、AUC比から算出されております、94.0%から99.7%といった結果になっています。

分布ですけれども、分布は表19に示してあるとおりでございます。

次に③の代謝ですけれども、表20のほうに今回、尿及び糞中代謝物の表を作成させていただいております。

④の排泄については、記載のとおりでございます、主に尿中に排泄されたといった結果になっております。

また、本試験のOECDガイドラインとの相違点及び考察についてですけれども、41ページの上にボックスを記載させていただいております。

今回、OECDガイドラインとの相違点及び考察について、リスク管理機関からの回答の記載では、本剤の動物代謝試験については、ラット②のほうにて評価可能と考えるため、最新テストガイドラインとの相違点を確認していないといった記載がされておりました。

この試験に限らず、複数の試験が提出されている場合に、1つの試験で評価可能といった考察がされている場合には、ほかの試験の相違点を確認していないといった回答が得られている状況でございます。

こういった試験については、事務局のほうで御参考までに、最新のテストガイドラインとの相違点を確認して記載させていただいて、そちらも踏まえて専門委員の先生方には、御確認をいただいていたところでございます。

〇〇からは、最新テストガイドラインとの相違点について、どこかにその情報を記載しておくのはいかがでしょうかとコメントをいただいております。

その次に、ラット②の試験でございます。

ラット②の試験については、吸収については、表21に血漿中薬物動態学的パラメータを記載していて、吸収率としては少なくとも89.2%と算出されています。

分布については、表22にまとめております、投与24時間後には組織中濃度は著しく低下し、48時間及び72時間後にはさらに低下し、組織への残留性は認められなかったといった結果になっています。

代謝については、表23にまとめてあるとおりでございます。

【事務局より】としまして、1点お伺いしておりました。尿及び糞中代謝物について、同定されているほかの代謝物を追記しましたというところで、表23を修正させていただいております。

④の排泄ですけれども、排泄率については表24にまとめられておりまして、投与放射能は、主に尿中に排泄されたといった結果になっております。

また、ラット②の試験のOECDテストガイドラインとの相違点についてですけれども、こちらは、45ページの15行目下のボックスに記載されてあるとおりで考察がされております。〇〇より、こちらもどこかに簡単な説明を記載しておくのはいかがでしょうかといただいております。

次に、46ページの2行目からマウスの試験でございます。

マウスについては、47ページの①の吸収ですけれども、経口投与7日の尿中排泄率から吸収率は少なくとも92.4%と算出されています。

また、代謝物については、表25にまとめてあるとおりでございまして、こちらも事務局から1点お伺いしておりました。内容としましては、尿及び糞中代謝物について同定されている微量の代謝物について表中に追記したというところ、また、未同定代謝物のうち、単一成分の最大値についても追記をさせていただいております。御確認をいただければと思います。

また、ラット及びマウスにおけるクロチアニジンの主要代謝経路については、48ページの3行目から10行目にかけて記載をさせていただいております。

排泄については、④で記載しておりますけれども、主に尿中に排泄されたといった結果でございました。

こちらのマウスの試験のOECDガイドラインとの相違点については、23行目の下に記載してあるとおりで、こちらについては、テストガイドラインとの相違点は確認していないという記載になっておりました。

動物体内動態試験については以上でございます。

〇 〇〇

事務局、ありがとうございます。

では、動物体内動態試験について進めていきたいと思っております。

今回新たに追加された試験成績はないということです。

それで、色々修正していただいているのですけれども、41ページにOECDガイドラインとの相違点について記載されています。これは、この動物体内試験だけでなく、色々な毒性試験でも非常に相違点があるのですね。総体的に全体を考えて、評価可能かどうかという判断を毒性のほうではしています。

41ページですけれども、〇〇からテストガイドラインとの相違点もどこかに情報を記載しておいたらどうかというコメントをいただいておりますけれども、幾つか相違点がありますが、動物数の不足とか、測定回数の不足とか、色々ありますけれども、これは、〇〇、評価は可能なのですね。

〇 〇〇

はい、評価書を前から見ていて、せっかく事務局で調べていただいたので、残していた

だいたらいいかなのと思ったのですけれども、後ろを読んでいくと、たくさんそういうのがあるので、書いていたら大変なことになるので、このままで結構です。評価自体は可能ですので、問題ないと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

はい、同意見です。

以上です。

○ ○○

これは、1つずつ何かを書くというお話もあったのですけれども、そうすると、物すごい量になるので、多くの場合は、評価可能ということで進めていっていると思いますので、今回は、特に追記しないということで進めさせていただきます。ありがとうございます。

それでは、次の45ページ、OECDガイドラインとの相違点の記載がございます。これも先ほどと同じような対応でさせていただきます。

それから、48ページに、ラット、マウスのクロチアニジンの主要代謝経路について記載されています。

これについて、○○、何かコメントはございますか。

○ ○○

いいえ、特にありません。

○ ○○

○○もよろしいですか。

○ ○○

はい、ありません。

○ ○○

ありがとうございます。

48ページもガイドラインとの相違点ですけれども、先ほどと同じような対応をさせていただきます。

それでは、次に急性毒性のほうをお願いします。

○ ○○

それでは、毒性試験に移らせていただきます。

まず、急性毒性試験については、ラットの急性毒性試験が1つ追加されております。

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

○○より、了解しましたといただいております。

まず(1)の急性毒性試験(経口投与)でございます。

こちらは、表27にまとめてあるとおりでございます、50ページの一番上に記載している試験が今回追加された試験でございます。

全体としましては、高い用量で衰弱などが認められていたり、自発運動の低下なども認められているといった結果になっています。

急性毒性試験の経口投与について、OECDガイドラインとの相違点なのですが、50ページの下ボックスに記載しているとおりでございます、各試験についてガイドラインとの相違点が記載されております。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇からは、特に問題ない、評価可能といただいております。

〇〇からは、テストガイドラインの401は、その試験方法が動物倫理上の問題となったことから廃止されたものなので、評価資料とすることでよいと考えますといただいております。

〇〇からは、ICRマウスの試験について、マウスの試験でございますけれども、こちらについて、最新テストガイドラインにおいて、本来1種の動物種による評価でいいのであれば、本理由で受入れ可能と考えます。動物種の違い、急性毒性プロファイルの内容から記載しておいてよいと考えますといただいております。

次に(2)の一般薬理試験でございます。

一般薬理試験は、表28に試験の概要を記載させていただきます。

事務局からは2点伺いしておりました。

まず、1点目ですけれども、1点目が中枢神経の一般状態について確認した試験ですけれども、こちらについて、各投与群で認められた所見をドシエに記載の情報に基づいて追記しております。

こちらについては、〇〇、〇〇、〇〇より問題ない旨のコメントをいただいております。

その次に、2点目でございます。同じ中枢神経の一般状態の試験について、50 mg/kg体重投与群で認められた自発運動低下、振戦及び呼吸深大について、第6版においては、ARfDのエンドポイントとしないこととされております。

議事録の概要については、ボックスの中に記載させていただいているとおりでございます、使用動物数も少ない片性なので、ARfDのエンドポイントとするには慎重な議論が必要ですか、3匹でどこまで定量性が持てるかということが極めて重要などの御意見があったところでございます。

一方で、EPA、HC及びAPVMAでは、これらの所見をARfDの設定根拠としています。APVMAでは、この試験とウサギの発生毒性試験を設定根拠としているという状況ですけれども、そういったことも踏まえまして、引き続きARfDのエンドポイントとしないことでよいか念のため御確認をお願いしておりました。

なお、JMPRの2010年の評価書では、そこに抜粋した内容も考慮しまして、ARfDの設定根拠としていないということでございます。

こちらについて、先生方のコメントを御紹介させていただきます。

〇〇からは、前回の審議のとおり、3匹（雄）のみの結果で、定量性を判断することは難しいと考え、ARfDの根拠としない案に同意します。

〇〇からは、ARfDの設定根拠としてよいと思います。

〇〇からは、前回と同様にエンドポイントとはしないでよいと考えます。

〇〇からは、承知しましたといただいています。

〇〇からは、ARfDのエンドポイントとすべきと考えますといただいています。

こちらは、どのようにしたほうがよろしいか御確認をいただければと思います。

その次に7の亜急性毒性試験でございます。

まず（1）の90日間のラットの試験でございます。

こちらは、OECDガイドラインとの相違点については、55ページの上のボックスに記載させていただいているとおりで、3点挙げられております。

1点目が、前立腺及び凝固腺を含む精囊腺全体並びに下垂体の重量の未測定。

2点目が、凝固腺及び陰の病理組織学的検査の未実施。

3点目が、血液生化学的検査のうちHDL及びLDLの未測定でございます。

いずれの先生方からも評価可能といただいております。

〇〇からは、3点目のHDL及びLDLの未測定について、受入れは可能と考えます。その他の脂質や代謝に関する項目への影響も踏まえて考察すべきと考えますといただいております。

試験の内容については、事務局から1点お伺いしておりました。内容としましては、本試験で認められた各毒性所見については、単回投与による影響と思われる所見ではないということから、前版ではARfDのエンドポイントとされていません。

お伺いしておりましたのは、3,000 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制について、投与1週以降に認められているのですけれども、雌雄いずれも投与1週において、摂餌量の減少も認められていることから、摂餌忌避の可能性を考え、引き続きARfDのエンドポイントとしませんでしたとしておりました。こちらについて、念のため御確認をお願いしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇よりエンドポイントとしなくてよいといただいております。

〇〇からは、表30に摂餌量減少（投与1週）を記載したほうがよいと思いますといただいております。こちらは、〇〇のコメントを踏まえて、表30のほうを修正させていただいております。御確認をいただければと思います。

次に（2）の90日間亜急性毒性試験のイヌでございます。

こちらについては、事務局から4点ほどお伺いしておりました。

1点目は、本試験の用量設定試験の扱いについてお伺いしておりました。

用量設定試験として、4週間亜急性毒性試験のイヌで、雌雄各3匹で実施されております。

して、高用量の投与群において呼吸困難や無排便などが認められております。

1,250 ppm投与群では検体投与による毒性影響は認められていないという状況でございました。

こちらの扱いについて御確認をお願いしておりまして、〇〇からは、評価対象の試験としてよいと思います。

〇〇からは、用量設定試験は、通常は掲載しない扱いにするものと理解していますが、90日間試験の最高用量で認められた白血球数やリンパ球数の減少について、毒性所見とすることを裏付ける意味で、参考資料としてもいいかもしれませんといただいています。

〇〇からは、本試験の用量設定根拠として記載しておいてよいと考えます。

〇〇からは、4週間試験では、90日試験では観察されなかった毒性所見もみられていますので、評価書に記載してはいかがでしょうかといただいております。

〇〇からは、高用量ですが活動性低下などが認められていることから記載してもよいと思いますといただいています。

こちらは、基本的には先生方から記載するといただいておりますけれども、参考資料としたほうがよいかどうかについても含めて御確認をいただければと思います。

次に2点目ですけれども、2点目は、本試験において神経学的検査が実施されていたので、その内容を57ページの5行目から7行目に追記させていただいて、また、12行目、13行目のところに結果についても記載させていただいたところがございます。

こちらについては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から問題ない旨のコメントをいただいております。

次に3点目でございます。

3点目は、2,250 ppm投与群の雌において、統計学的に有意な好中球数の減少が認められていることから、毒性所見として、今回追記をさせていただきます。

また同投与群の雄における好中球数の減少と、雌におけるリンパ球数の減少が、統計学的有意差が認められていなかったところがございますので、その旨を脚注で追記させていただきます。

こちらについては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から、問題ない旨の回答をいただいております。

次に4点目でございます。

今回、ALTの減少が認められておりまして、こちらについては、初版審議では削瘦が認められていることも踏まえて、栄養上の問題から毒性所見とされています。

関連した病理組織学的変化は認められていないのですけれども、引き続き、初版の審議も踏まえまして、毒性所見として記載する案としております。こちらについて御確認をお願いしております。

〇〇からは、ALT減少に関しては、毒性学的意義不明のため、削除でよいと思いますといただいています。

〇〇からは、事務局案に異論ありません。

〇〇からは、毒性学的意義は低いように思われ、削除でもいいと考えます。しかし、状態悪化に付随する変化ということであれば、記載してあってもよいとは思いますがといただいています。

〇〇、〇〇からは、事務局案に同意といただいております。

次に、8の慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) 1年間慢性毒性試験のイヌに関しまして、OECDガイドラインとの相違点については、61ページの真ん中のボックスで記載しております。

内容としましては、涙腺の病理組織学的検査が未実施というところございまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から評価可能といただいております。

〇〇からは、眼球も含め影響がないことも根拠にすべきと考えますが、受入れ可能といただいております。

試験の内容については、事務局から4点お伺いしておりました。

まず、1点目でございます。1点目は、2,000 ppm投与群の雄で認められた、ヘマトクリットとリンパ球数の減少についてですけれども、ヘマトクリットのほうは、報告書において有意な変化が認められていないというところで、また、リンパ球数のほうは、報告書において検体投与による影響ではないと記載されていることも踏まえて、所見を見直す案としております。

こちらは【事務局より】でもともと書いていたのが、表32を修正としていたのですけれども、こちらは表34の誤りでございまして、〇〇、〇〇から御指摘をいただいております。紛らわしくて申し訳ございませんでした。

専門委員の先生方のコメントですけれども、〇〇からは、リンパ球数について5週目に有意な低下が認められていて、ここは4週の用量設定試験でも、13週の試験でも一貫した傾向で、加齢とともに対照群で数が減少する、そのスピードが投与群のほうの方が早いようにも見受けられます。記載については、ヘマトクリットもリンパ球数も、事務局案どおり、消去することに同意しますといただいております。

〇〇からは、影響としないでよいと考えます。雄のヘマトクリット及びリンパ球数減少は一過性であり、コントロールが高いなどの要因もあると思えますといただいております。

〇〇より、事務局案に賛成、〇〇からも、事務局案に同意といただいております。

次に2点目でございます。

2点目は、先ほどの試験でも出てきたのですけれども、こちらでもALTの減少が認められておりまして、こちらは初版審議では、90日間の亜急性毒性試験のイヌのほうでは削瘦が認められていて、栄養上の問題から毒性所見とされていたのですけれども、この試験では削瘦は認められていないというところで、また、関連した病理組織学的所見も認められていなかったことから、毒性所見とはされず、本文中にその旨の記載がされているというところございまして。

一方で、表34を御確認いただくと、表34の雄の2,000 ppm投与群のところの最後にALT減少というのが残っている状況で、こちらの扱いについて御確認をお願いしておりました。

こちらは、先生方のコメントですけれども、〇〇からは、減少に関しては毒性学的意義が不明のため記載しなくていいと思います。増加して減少なら枯渇と考えますといただいております。

〇〇からは、事務局案に同意しますといただいております。

〇〇からは、ほかに関連する変化もなく毒性としないでよいと考えますといただいております。

〇〇からは、明らかに変化がありますので、何らかの影響と考えたほうがよいのではないのでしょうか。ただし、ALT減少に関する毒性学的意義は何でしょうかといただいております。

〇〇からは、表34のALT減少は削除でよいと思いますといただいております。

次に3点目でございます。

3点目は、2,000 ppm投与群の雄で認められた体重減少について、投与1週の体重変化量は、対照群が+0.3 kgであるのに対して、2,000 ppm投与群では-0.2 kg、投与1週の摂餌量は、対照群が1.8 kgに対して、2,000 ppm投与群では、1.6 kgであること等も踏まえまして、摂餌忌避の可能性を考えて、前版と同じくARfDのエンドポイントとしませんでしたとしております。

こちらについて、念のため御確認をお願いしております、いずれの先生方からもARfDのエンドポイントにしないということでコメントをいただいております。

また、4点目ですけれども、こちらは2,000 ppm投与群の雌の投与1週に認められた摂餌量減少について、同様にARfDのエンドポイントとするかどうかを伺うものでございまして、こちらについても、いずれの先生方からも、ARfDのエンドポイントとしないということで御了承いただいております。

次に、64ページの2行目から(2)の2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットでございます。

こちらは、現状ではADIの設定根拠となる試験となっております。

毒性所見については、表36-1と表36-2、それから甲状腺において認められた腫瘍性病変及び発生頻度については、表37のほうにまとめております。

表36-1について、〇〇よりコメントをいただいております。

3,000 ppmの雄の腺胃所見について、もともとは腺胃浮腫及び出血にしていたところを、出血がメインで水腫がそれに続くということで、腺胃出血及び水腫に修正をいただいております。

その次に、3,000 ppmの雌の腺胃所見について、こちらは、もともと腺胃浮腫及びびらんとしていたのですけれども、びらんがメインで、炎症性水腫がそれに続くということで、腺胃びらん及び水腫と修正をいただいております。御確認をいただければと思います。

また、本試験のOECDガイドラインとの相違点については、先生方から評価可能といただいております。

1点、ガイドラインとの相違点の内容については、66ページの上のボックスの②のところで記載しておりますけれども、凝固腺、ハーダー腺及び涙腺について、病理組織学的検査が未実施ということについて、〇〇からは、血様流涙（ポルフィリン分泌亢進）や肉眼的変化もないことから評価可能といただいております。

また、試験の内容につきまして、事務局からは2点お伺いしておりました。

まず、1点目が、用量設定試験の取扱いについて何うものでございまして、本試験の用量設定試験として、13週間亜急性毒性試験のラットの試験が実施されていましたが、こちらを実施した施設について、GLP上の問題があったということで、本試験を評価に用いるべきでない旨の説明文書が併せて提出されておりました。こういったことも踏まえて、評価書案に記載しませんでしたとしております。

こちらについては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から、記載する必要はないといただいております。

また、〇〇からは、GLP上の問題とは何でしょうかといただいております。こちら、説明文書を確認しましたところ、特段具体的な問題点については記載されていないという状況でございました。

2点目ですけれども、APVMAの2007年の評価書では、150 ppm投与群の雌で認められた、卵巣間質腺過形成について、こちら検体投与による影響とされておりました。150 ppmは、本試験の一番低い用量なのですけれども、このため、APVMAのほうでは本試験の無毒性量は得られていないと評価されています。

150 ppm投与群では、統計学的な有意差がなくて、本評価書案では前版に引き続いて、150 ppm投与群における卵巣の変化は、検体投与による影響とはしていませんけれども、こちらについて御確認をお願いしておりました。

こちらについては、いずれの先生方からも事務局案に同意といただいております。

〇〇からは、用量相関性が認められるものの、有意差がないことから前版を踏襲することでもいいように思いますといただいております。

〇〇からは、自然発生でもみられる変化ですので、有意差のみられた投与量から影響とみるべきだと思いますといただいております。

次に（3）の18か月間発がん性試験のマウスでございまして。

こちらは、OECDガイドラインとの相違点については、いずれの先生方からも評価可能といただいております。

事務局からは4点お伺いしておりました。

まず、1点目は先ほどと同様ですけれども、用量設定試験の取扱いについてお伺いしておりまして、先ほどと同様、試験を実施した施設で、GLP上の問題があったということで評価書案に記載しない案としておりました。先ほどと同じ意見を先生方からいただいております。

ります。

次に2点目ですけれども、1,250 ppm以上投与群の雄で認められた肝細胞肥大について、ドシエのほうでは、毒性所見とはされていませんが、本試験では、血液生化学的検査が実施されていないこと、また、肝肥大ガイダンスの策定前ではありますけれども、初版審議の議論を踏まえて、適応性変化とはせずに、引き続き毒性所見とする案としております。

また、雌については、初版では1,800 ppm投与群で毒性所見とされていたのですけれども、第2版以降、毒性所見から削除されておりました。1,800 ppm投与群の全動物では、統計学的に有意な増加が認められているので、毒性所見として改めて追記する案としております。なお、本試験では肝重量の増加がみられていないという状況でございました。こちらの所見について、御確認をいただいております。

〇〇からは、肝細胞肥大は、ここでしか出てきません、削除してよいと思いますといただいております。

〇〇からは、事務局案に同意します。

〇〇からは、組織学的には変化が出るということで記載しておいてもよいと考えます。毒性学的意義は低いように思いますといただいております。

〇〇、〇〇からは、事務局案に同意といただいております。

次に3点目でございます。350 ppm以上投与群の雄で認められた心臓の比重量減少について、初版審議では、毒性学的意義のある変化ではないということから、毒性所見とはされていませんでした。一方で、同投与群の心臓の絶対重量のほうに有意な減少が認められていたのですけれども、こちらについて毒性所見としないことでよいか、念のため御確認をお願いしておりました。

こちらについては、いずれの先生からも、毒性所見としないことでよいといただいております。

4点目です。1,250 ppm以上投与群の雄で認められた腎臓の比重量の減少及び1,800 ppm投与群で認められた卵巣比重量の増加について、いずれも同投与群で絶対重量が同様に有意な変化を示していることから、絶対重量の変化についても毒性所見として追記させていただきます。

こちらについて、〇〇からは、大きな意味を持つとは思いませんが、事務局判断でよいと思いますといただいております。

〇〇と〇〇からも事務局案に同意しますといただいております。

〇〇からは、前版までの審議内容にもよるとは思いますが、本来であれば、それに伴う組織学的変化もないことから、毒性とはしないでよいと考えますといただいております。

こちらの試験は、初版で記載されている試験なのですけれども、初版の議事録を確認しましたけれども、絶対重量の変化については、特段議論されていないという状況でございました。御確認をいただければと思います。

長くなりましたので、神経毒性試験の前まででお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

急性毒性試験に関しては、OECDのガイドラインとの相違点とか、色々ありますけれども、いずれの試験も評価可能であるという先生方の御意見でございます。特に、これは問題ないと思います。

では、続いて一般薬理試験のところです。

事務局から中枢神経一般状態の試験について、各投与群で認められた所見を追記してもらっているということで、53ページのところに書かれていますけれども、中枢神経一般状態の試験について、50 mg/kg体重投与群で認められた自発運動低下、振戦、呼吸深大について、第6版審議においては、議論されてARfDのエンドポイントとしないとされておりま

す。一方、EPA、HC、APVMAでは、これらの試験をARfDの設定根拠として判断をしているということです。

それぞれ先生方の御意見が2番については違うのですけれども、○○、御意見をお願いします。

○ ○○

○○ですけれども、そこに記載しているとおりののですけれども、やはり3匹での結果で定量性を判断するのは難しいと考えて、根拠にしないという案という形で出させていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もエンドポイントとしない、私もエンドポイントとしないという判断ですが、○○、いかがでしょう。

○ ○○

匹数が少なくて片性だからという話もありますけれども、認められている所見は、いずれもこの剤の影響として考えてよい所見だと思いますので、こちらは、ARfDのエンドポイントと取るべきだと考えます。

○ ○○

意見が分かれていますね。

○○、御意見をください。

○ ○○

すみません、書き漏らしました。もともとの意見としては、○○がおっしゃったとおりだし、前版のこともあるし、それから、JMFRがほかの海外よりも、最新のデータとして取らないという判断をしているというところからは取らなくてもいいのかなと思ったので

すけれど、剤の特徴と言われてしまうと、なかなかそこは厳しいかなと、今、感じたところでございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

みられている毒性所見が3匹であっても、剤の毒性の特徴だということで、一応エンドポイントとして考えたほうがいいのではないかという御意見です。

○○、どうですか。

○ ○○

私は、やはりエンドポイントとしなくていいかなと思っていたのですがすけれども、剤の特徴をうまく出している点と、あと、これは一応GLP試験なのですね。となると、あまり数が少なくても、否定する根拠にはなり得ないので、そうすると、エンドポイントとすべきという御意見に、それを否定する根拠もなくてということで、そんな感じです。

○ ○○

○○、先生方の御意見では、やはりエンドポイントにすべきではないかということなのですけれども、いかがでしょう。

○ ○○

ほかの先生方がおっしゃっているとおりかと思imasuので、エンドポイントとするということで、よろしいかと思imasu。

○ ○○

ありがとうございます。

では、ここはARFDの設定根拠にするということで進めさせていただきます。

事務局、よろしいですか。

いいですね、では、続いて亜急性毒性試験のほうに移りたいと思imasu。

55ページですけれども、ここもOECDガイドラインとの相違点などが記載されています。

先生方の御意見は、受入れ可能だと、評価可能だという御意見なのですが、○○、脂質、代謝についての御意見がありますけれども、少しコメントをお願いできますか。

○ ○○

余計なコメントをしただけで、ドシエの考察が今ひとつだっただけでして、特段受入れは可能だと思imasu。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。受入れ可能ということで、進めさせていただきます。

それから、55ページの下ボックスですね。本試験で認められた各毒性所見については単回投与による影響と思われる所見ではないことから、前版ではARFDのエンドポイントにしておりません。

体重増加抑制が1週以降認められていますけれども、1週のとくに摂餌量の減少が認められているということで、〇〇から、摂餌量の減少を表に記載したらどうかということで、事務局のほうで追記していただいています。

それで、ARFDのエンドポイントとはしないということですが、表のほうに追記していただきました。

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

では、続いて、イヌの90日間試験、57ページから進めたいと思いますが、1番目、用量設定試験についてです。

GLP試験の試験成績報告書が提出されています。この用量設定試験の取扱いをどうするかという事務局からの問い合わせです。

いずれの先生も、一応評価は可能だということで、記載しておいたらどうですかという御意見が多いと思うのですが、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

用量設定試験は、通常載せないのかなと認識していたのですが、これについては、その後の毒性を解釈する上でも必要な情報もありますし、これにしかみられないようなものもございますので、載せる方向で御検討いただいたらいいかなと思っておりました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、この用量設定試験のデータを載せるということで進めてください。

評価資料にするか、参考資料にするかですが、〇〇、どちらがいいですか。

〇 〇〇

それは、どちらでも思っていたのですが、各先生方、皆さん、それぞれ所見があるということもおっしゃっていらっしゃいますので、きちんと評価資料にしてもいいかなと。私は、載せないことが前提と考えていたので、載せるのであれば、参考資料ということコメントさせていただきましたけれども、参考資料にしなければならないと言ったつもりもございませんので、普通の資料として載せていただければいいかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、評価資料として掲載してください。

それから、2番目、58ページですね。神経学的検査が実施されていて、それについても本文中に追記していただいています。

これは、先生方、全て同意だと思います。

3番目、好中球の減少、統計学的に有意な好中球の減少が認められていることから、毒

性所見として追記したということでございます。

この点についても、先生方、全て同意していただいていますね。

4番目、ALTの減少です。ALTの減少については、初版審議に削瘦が認められており栄養上の問題から毒性所見とされました。関連した病理組織学的変化は認められていませんが、引き続き毒性所見として記載する案を提案していただいています。

〇〇は、毒性学的意義が不明なので、記載しないでもいいのではないですか、削除したらどうですかということですが、〇〇、〇〇もそうですね、意義が不明、ALTもふだん増加した場合に毒性所見として取りますので、逆に減少というのは、毒性所見として取らない場合が多いように個人的には思います。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

今の〇〇の意見に全く同意なのですがけれども、何か流れで同意しますというか、実は、次の試験でもALTの減少が書いてあって、削除しています。インコンシステントなコメントをしてすみませんでした。削除でよろしいかと思えます。

〇 〇〇

〇〇、削除でよろしいですか。

〇 〇〇

はい、私は削除でいいかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかのパラメータも動いていれば、毒性所見と思うのですがけれども、肝臓もきれいですし、毒性所見ではないという判断をさせていただきます。

次に、慢性毒性試験ですがけれども、OECDガイドラインとの相違について記載されておられます。

ここは、60ページにALTの減少は、投与に関連して毒性試験の影響とは考えなかったという記載をされています。同じ考えだと思います。

それと、61ページのカラムです。1番です。

リンパ球減少と、ヘマトクリットの減少については、一応毒性所見、検体投与による影響ではないと判断されていて、表から削除するという御提案がされています。

これについて、先生方はオーケーですね。

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

はい、同意いたします。

〇 〇〇

ということで、削除するということで進めてください。

次に、62ページの2番です。ALT減少に関してです。

これは、数字的に小さくなっているのですが、多分毒性学的意義がないと思います。だから、ここも削除するというので進めたいと思うのですが、毒性の先生方がいいでしょうか。

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

はい、結構かと思います。

〇 〇〇

では、そのように進めてください。

〇 〇〇

〇〇、1点よろしいですか。

〇 〇〇

はい、どうぞ。

〇 〇〇

60ページの13行目からのパラに「また」ということで、160 ppm以上投与群の雌雄で認められたALT減少は、関連した病理組織学的変化が観察されなかったことから投与に関連した毒性影響とは考えなかったという記載がございまして、もともと影響ではないとしながら表中にあったので、これは、もしかしたら誤記だったのかもしれないですけども、今回いずれにしても表中から削除という御判断をいただいたのですけれども、この60ページの13行目から15行目のような記載を、先ほど御議論いただいた(2)の亜急性の試験のところにも記載する必要があるかどうかという点、念のため、御確認いただいてもよろしいですか。

〇 〇〇

両方本文中に記載していても問題はないですね。そのほうが、後々分かりやすいと思うので、本文中に、毒性影響と考えなかったという記載をしていただいて、この表から削除してもらおうと。

〇 〇〇

通例は、ALTの減少は意義があまりないということで、あまり本文中に記載する例はないのですけれども、今回は、本版でわざわざ削除したということもあるので、考え方が分かるように、念のために記載しておくということでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

はい、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

あと、2つの試験で認められているので、投与に関連した変化なのだと思うのですよ。毒性影響ではないのだけれども、今だと、投与に関連した毒性影響とは考えられなかったとなっているのだけれども、投与には関連しているのだと思うので、毒性影響とは考えられなかったということで。

〇 〇〇

ここは明記しておけば、後々分かりやすいと思います。

○ ○○

投与に関連した毒性影響ではないということで、分かりました、御趣旨は承知いたしました。今回は特に記載ということですね。ありがとうございます。

○ ○○

続いていいですか。

次に、62ページの③ですね。2,000 ppm投与群の雄でみられた体重減少についてですが、摂餌忌避の可能性が考えられるので、前版と同じくARfDのエンドポイントにはしませんということですね。

これについても、毒性の先生方の同意を得られていますので、この状況で進めてください。

63ページの④番も同じですね。摂餌量の減少、これは摂餌忌避の可能性があるので、ARfDのエンドポイントとはしていません。これも先生方の同意を得られています。これで進めてください。

続いて、64ページの2年間慢性毒性/発がん性併合試験に入りたいと思います。

65ページの所見で、腺胃の所見について、記載ぶりを○○からコメントをいただいていますので、このとおりに修正をしていただいたということでもいいと思います。

それから、OECDのガイドラインとの違いということも幾つかあるということですね。

ただし、評価可能な試験だと思います。

○○から、ラットの状態が悪くなると、目の周りが赤くなってくるのですよね、ポルフィリンが分泌しているのですけれども、そういう所見も認められなかったのも、凝固腺、涙腺を検査していないけれども、大丈夫ですよということを、コメントをいただいています。

66ページの事務局からの問い合わせ、1番、本試験の用量設定として13週亜急性毒性試験が実施されています。非GLPの試験ですけれども、これは、GLP上の問題があったということで評価書に記載しておりません。これは、先生方も全て賛成ということですね。

2番、APVMAの150 ppm投与群で認められた卵巣間質腺過形成について、これは、APVMAでは毒性として判断しているのですけれども、この表を見ていただくと明らかですが、500 ppmから有意差がついているのですよね。

この所見は、私もコメントをさせていただきましたけれども、自然発生でよくみられる所見ですので、有意差がついたところから影響と判断すべきだと思います。先生方もこの件は、同意していただいていると思います。よろしいでしょうか。

次に行きます。

18か月のマウスの試験ですね、発がん性試験。これについてもOECDガイドラインとの相違というのはあるのですけれども、いずれの先生も評価可能だということですね。

69ページですけれども、本試験の用量設定として13週試験が出ていますけれども、これもGLP上の問題があったということで評価書に記載していません。これも先生方、アグリ

一だと思えます。

2番、1,250 ppm以上の投与群で、雄で認められた肝細胞肥大に関してでございます。

これは、毒性所見として追記されております。

これについてのコメントは、〇〇は、削除していいのではないかとということですがけれども、〇〇は記載しておいてもいいという御意見ですね。〇〇も私も〇〇も、このまま残しておいたらいいだろうという御意見ですがけれども、〇〇どうですか、よろしいですかね。

〇 〇〇

一応、こういう状況なので残しておいていいのかなと、一応、プロファイルの説明のためにもいいかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、事務局の御提案どおり、追記する案ということで進めてください。

続いて3番、心臓の比重量、これは前版でも毒性所見としておりません。

いずれの先生も毒性所見としないということで、アグリーしていただいております。それで、毒性所見としない。

4番、1,250 ppm以上の投与群の雄で認められた腎臓の比重量が減少、1,800 ppm投与群で認められた卵巣比重量の増加についてです。

これを毒性所見とするかどうかということでございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

これは、事務局案どおりでいいと、確か絶対重量が有意な変化を示しているというところで、そこは追記してもいいということでしたので、それはいいのではないかと判断しました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

腎臓も卵巣も比重量と絶対重量の増加が認められているので、そのまま事務局案どおりに追記していただくということで進めたいと思っておりますけれども、〇〇、何か御意見ありますか。

〇 〇〇

事務局案どおりで結構です

〇 〇〇

では、事務局案どおりに進めてください。

続いて、神経毒性ですかね。よろしくお願ひします。

〇 〇〇

それでは、説明をさせていただきます。

71ページをお願いします。71ページの1行目の下のボックスですけれども、本剤に係る神経毒性試験のうち、急性遅発性ですとか、28日間反復投与遅発性の試験は、実施されておらず、考察については、以下に記載してあるとおりでございます。

こちらについて御確認をいただいております、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から、考察は受入れ可能といただいております。

その次に、9番の神経毒性試験で(1)の急性神経毒性試験のラット①の試験でございます。

こちらについては、特段、コメント等をいただいております。

その次に(2)の②の試験ですけれども、こちらについても特段コメントはいただけないという状況でございます。

その次に(3)の90日間亜急性神経毒性試験のラットでございます。

こちらは、OECDガイドラインとの相違点についてはございますけれども、いずれの先生方からも評価可能といただいております。

内容については、事務局から1点お伺いしておりました、74ページのボックスに記載しておりますけれども、3,000 ppm投与群の雌雄で認められた、脳比重量の増加について、試験成績報告書のほうでは、脳絶対重量に差はなく、体重増加抑制によるものと考察がされておりました。

毒性所見のままでよいか、念のため御確認をお願いしております、〇〇からは、脳絶対重量に用量依存性がみられないことから体重増加抑制による影響と考えるのが妥当と考えますといただいております。

〇〇からは、体重増加抑制時によくみられる現象と思います。考察受入れ可能といただいております。

〇〇からは、体重増加抑制によるものとして、毒性所見としなくてよいと考えますといただいております。

〇〇からは、毒性学的意義は乏しいと思いますといただいております。

〇〇からは、相対脳重量のみの変化であり、毒性とはしないのでよいと考えますといただいております、先生方のコメントを踏まえまして、表41から脳比重量増加を削除する修正をさせていただきます。御確認をいただければと思います。

その次に(4)発達神経毒性試験でのラットの試験でございます。

こちらについて、OECDガイドラインとの相違点については、76ページの1行目の下のボックスに記載しておりますけれども、相違点については、いずれの先生方からも評価可能といただいております。

お手元に発達神経毒性試験に関して、机上配布資料3と4の御準備をお願いできればと思います。試験の説明をさせていただく前に、机上配布資料の説明をさせていただければと思います。

まず、机上配布資料3ですけれども、こちらは、クロチアニジンの発達神経毒性に関する補足資料として、各所見についてまとめさせていただいております。

おめくりいただきまして、まず、1ページですけれども、児動物の体重の重量及び脳形態計測についてまとめておりまして、右の有意な増加が認められたところは赤字で上向きの矢印、減少が認められたところは青字で下向きの矢印を記載しているところがございます。

その次に、2ページ目が聴覚性驚愕反応についてまとめておりまして、こちら有意な変化があったところについては、青字で\*をつけて記載をさせていただいているところがございます。

その次が、3ページ目以降が「運動能について」というところで、3ページに記載してある表については、トータルの結果について記載しておりまして、トータルでは有意な変化は認められていないのですけれども、それ以降の試験成績報告書の抜粋を見ていただきますと、幾つかのブロックにおいて有意差が認められているといった結果でございました。必要に応じて、御参照いただければと思います。

その次に、机上配布資料4をお願いいたします。

机上配布資料4のほうは、これまでネオニコチノイドのイミダクロプリドや、チアメトキサムするときにも同様に表を作成してございましたけれども、発達神経毒性試験のテストガイドラインの充足状況について、事務局のほうでまとめさせていただいたものでございます。

クロチアニジンについては、一番右の列に記載しておりますけれども、初期行動発達のところで、一部満たしていないと考えられる点がございました。

補足についてですけれども、裏側のページに、一番下のクロチアニジンという固まりのところのaのところ、初期行動発達という項目で実施はされていないのですけれども、離乳前において自発運動量であったり、平面立ち直り反射、聴覚性驚愕反応が測定されていきました。

こちらも、必要に応じて御参照いただければと思います。

それでは、評価書のほうにお戻りいただきまして、76ページの下側のボックスのほうで、事務局から2点お伺いしておりました。

まず、1点目ですけれども、1,750 ppm投与群の児動物の雌の形態計測において、生後12日に認められた、海馬歯状回及び小脳の厚みの軽度な増加並びに小脳顆粒層の厚みの低下について、第4版審議において、生後83から87日の検査では、同様の変化は認められず、海馬歯状回及び尾状核被殻の厚みが軽度に減少したこと、これらの変化は軽度で連続性がなく、対応する病理組織学的変化も認められないことから、毒性学的に意義のある変動ではないとされました。

一方で、ECの2006年の評価書のほうでは、脳神経病理所見が毒性所見として記載されているという状況でございます。

また、ほかの海外の評価書の状況ですけれども、その下に記載しておりますとおり、**JMPR**のほうでは、脳の発達段階における動物間のランダムな違いを反映している可能性が高く、生物学的に有意な変化ではない。

**APVMA**のほうでは、所見として記載をされているのですけれども毒性影響かどうかについて明確な記載はない、**EPA**や**HC**では所見について記載がないという状況でございました。

これらの所見について、引き続き毒性所見としないことでよいか、念のため御確認をお願いしておりました。

〇〇からは、毒性所見としない案に同意しますといただいています。

〇〇からも、毒性所見としないことでよいといただいています。

〇〇からは、成熟後の海馬歯状回の厚みの減少が気にかかります。雌は有意な減少、雄は減少傾向といただいています。

〇〇からは、毒性所見でないとの判断でオーケーだと思いますといただいております。

〇〇からは、生後12日と生後83から87日の変化に一貫性がないからといって否定はできない。行動量減少、**PPI**低下が認められており、尾状核被殻との関連をどう考えるかがキーポイント、神経回路、脳の機能を加味した考察を申請者にしていただいたほうがいいのではないかといただいております。

その下には、〇〇の考察も記載しております。

2点目としまして、本剤の発達神経毒性については、第6版審議において発達神経毒性は認められなかったとされております。

1,750 ppm投与群の児動物において、自発運動量の減少及び聴覚性驚愕反応の低下が認められているのですけれども、発達神経毒性は認められなかったというままでよいか、念のため御確認をお願いしておりました。

海外評価機関での状況について、以下に記載しておりますけれども、**EC**では、聴覚性驚愕反応、脳神経病理学的所見等に基づいて発達神経毒性に対する無毒性量が43 mg/kg体重/日と設定されています。

**JMPR**では、1,750 ppm投与群で哺育開始後に聴覚性驚愕反応及び自発運動量への影響が認められたものの、クロチアニジンは発達神経毒性物質ではなく、一時的かつ急性的な神経行動影響によるものという評価がされております。

以下に、**JMPR**の評価書の抜粋も記載させていただきます。

**EPA**、**HC**、**APVMA**では、発達神経毒性の有無について明確な記載はございませんでした。

こういった内容も踏まえましては、発達神経毒性について御確認をいただいております。〇〇からは、**JMPR**と同様の理由で発達神経毒性はないという案に同意しますといただいています。

〇〇からは、発達神経毒性とみなさなくていいと思いますといただいています。

〇〇からは、生後22、23日で認められた出生児の所見は、混餌の摂取による急性の影響の可能性も否定できないと思います。生後62日の自発運動量の減少については、確認が必要と考えますといただいております。

〇〇からは、②については、特段意見はいただいていないという状況でございます。神経毒性試験については以上でございます。

〇 〇〇

では、神経毒性試験について、進めていきたいと思います。

71ページ、遅発性神経毒性試験が行われていないということですが、この剤は、遅発性神経毒性を有する既知の化学物質との化学構造上の相関等から見て、遅発性神経毒性を有するおそれがないと判断して、実施をしなかったということです。いずれの先生も、この考察は受入れ可能だろうということで、本剤については、遅発性神経毒性の実施は必要ないという御判断だと思います。

続いて、神経毒性試験に入ります。

この中で、73ページに事務局からのコメントが書いていますけれども、OECDガイドラインとの相違点について記載されております。それについても、各先生方、評価可能だという判断をしております。

74ページの事務局からの記載で、脳重量ですね。脳の比重量の増加について記載されていますけれども、絶対重量には差は認められず、体重増加抑制によるものだと考察されているということで、いずれの先生も、毒性学的意義はなくて、体重増加抑制に関連するのだろうという御判断をされています。これは、これでオーケーです。

続いて、75ページの発達神経毒性試験でございます。

ここで意見が色々分かれているところなのですが、76ページ、77ページ、78ページにかけて記載がされています。

まず、1番、1,750 ppm群の児動物の雌の形態計測についての記載があります。海馬歯状回及び小脳の厚みの軽度な増加並びに小脳顆粒層の厚みの低下について、第4版では、これは、生後83から87日には変化が認められていなかったもので、連続性がなくて病理組織学的にも変化が認められていないので、毒性学的意義のある変動ではないと判断をされています。

ただし、海外では、これを影響として捉えているところもあるそうです。JMPRは、ちなみに、生物学的に有意な変化ではないという判断をされています。

この1に関してですが、〇〇、〇〇、私も、特にこれは毒性ではないと思っていたのですけれども、〇〇、御意見ください。

〇 〇〇

〇〇です。

コメントが自分のノートになっていて、それでどうしたのというのが書いていなかったのですけれども、JMPRの記載のとおり、これは発達段階の動物間のランダムな違いを

反映しているのだろうと私も考えています。ただ、あるか、ないかと考えていくと、まさに発達神経毒性試験で変動があった各ランドマークで、上がった、下がったというのが、毒性学的意味があるか、ないかは別として、この神経回路がこうなると行動量が落ちるよというところが、本当に教科書どおりに変化しているのです。だから、それをやはり丁寧に、本当に発達の個体差なのだとして扱って、少し慎重に丁寧に記載しなくてはならないかなと考えていました。それが1点です。

ですから、丁寧に少し議論をしていただくか、あるいは記載をする必要があるのかなと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○からコメントはありますか。

○ ○○

○○ですけれども、難しいところかなと思います。

12日ぐらいのところは、やはりばらつきが大きいときなので、これは、それほど気にはしないですけれども、八十何日の成熟しているところで有意差というところに関しては少し気になるかなというところではあります。

ただ、先ほど○○が言われたように、メカニズム的に、所見との関係性を考えたときに、どの程度動いたらどの程度行動のほうに出てくるのかということ、この程度の問題もよく分からない部分があるので、単純に結びつけるのは難しいかなというのが、正直なところだと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

判断が非常に難しいところなのですが、どのようにまとめていきましょう、○○、いかがですか。

○ ○○

僕は判断ができなかったのであえて、あえてコメントを返していないのですが、これは、御担当の先生方が無視できないぐらいの変化なのだというのであれば、影響としては捉えるべきだと思うのです。ただ、これが発達神経毒性ということは、要するに、以降アダルトになっても残っていくのかどうかというところが大きいと思うのです。急性的に、この時点で起きているだけなのか、アダルトになっても残って、今、この影響がみられているドーズは、児動物で死亡がみられているようなドーズなのです。そこでみられた影響というのを、そういうドーズだから、もしかしたら残るかもしれないのだけれども、それをリスク評価に外挿するべき影響なのかというのは、少し僕はクエスチョンではあります。

○ ○○

ありがとうございます。

死亡が出ていると、影響が出ているということですが、この辺りは、○○、いかがですか。

○ ○○

ただ2例なので、生殖試験の2例は、多分1腹の2例で、個別データまで見ていないから分からないから、若干この2例に引きずられないほうがいいかなとは思いますが。

○ ○○

色々御意見をいただきましたけれども、発達神経毒性が疑われると考えていいのですか。

○ ○○

あるか、ないかと断言することは難しいと思います。

○ ○○

あるか、ないかと、これは明記しなくてはいけないですね。

○○、お願いします。

○ ○○

一連で評価をしている中で、やはりこれだけ簡単にぱっさり切るというのも少し引っかかるのかなというところがあって、この辺は、海外の評価機関でも意見が分かれているように、断定は、どちらにしてもしづらいのかなというのが実情ではないかと思えます。そういう実情を今の評価書の中では、それを反映させた形での記載にならざるを得ないのかなと、私は個人的に考えています。

○ ○○

どのように記載すればいいのですかね。一応所見を述べて、発達神経毒性はなかったとは書けない。どうぞ、お願いします、○○。

○ ○○

○○です。どうも御議論ありがとうございます。

非常に難しい判断になるところだと思うのですが、まず、お尋ねしたいのは、あと、どういうデータがあれば、発達神経毒性の有無の判断ができるのかというのを、○○、○○に、専門家の立場から、今、色々新しい評価系も発展途上だと思うのですが、これにどういうのを加えたらというのを、実際に何か御提案みたいのはありますか、それとも、そういった動きがあるのかという情報があれば。

○ ○○

○○です。

○○、ありがとうございます。

何があれば、DNTありとなるかというのは、多分答えがないのだと思います。EPAがすごく大きな発達神経毒性試験をガイドラインにして、それで全部評価をしようとし始めたにもかかわらず、感度が必ずしも高くないということで、彼らは、今、DNT *in vitro*

batteryの試験へとシフトしているのですが、多分この発達神経毒性のガイドライン通りの試験を実施しても、出るものは出る、出ないものは、多分DNT試験まで行かないまでに終わっているということなのかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、今までのネオニコチノイドの化合物を見てきても、高い用量で自発運動の抑制が起こるような状態で、過去の剤もそうなのですけれども、そういった一般状態の悪化ということで、神経毒性的な自発運動抑制とか、そういったところも動くということで、どちらかというところ、自発運動抑制、全身状態悪化による変化であろうという推測が多かったと思うのですね。

最近、特に注目されて、それだけで言い切れるだろうかということ、特に○○、○○には詳細まで見ていただいて、それで否定しきれないというところになると、それは、現段階では仕方ないのかなと、書き方としては、全身状態悪化または自発運動抑制に伴う変化とは考えられた、先ほど同様なのですけれども、発達神経毒性を否定できなかったという書き方に、どうしても収束してしまうのかなという考えは、個人的にあります。

それで、このJMPRの話は、2010年なのですね、少し古いのですね。ほかのECも、もっと古いのですけれども、先ほどの剤ですと、最近評価したEPAとか、そういう例もありますので、それは結構慎重に、そういった発達神経毒性については、まだ注意深く見ていて、最近、結論が出にくいような状態になっているのかなというところもありますので、非常に生殖毒性の先生方には頭の痛いところなのですけれども、ここの中でどのような結論として書いておくべきなのかというのは、先ほどのチアメトキサムと同様な状況で考えておくべきなのか、その中でも発達神経毒性があるか、ないかというのは、非常に重要なコメントになりますので、その部分は、また、しっかりと適切に、今後、判断いただけるようによろしくお願いいたします。

どうもありがとうございます。

○ ○○

○○、ありがとうございます。

今日、色々なコメントが出てきました。これは、後ほどですけれども、文献情報も含めて、色々議論も必要かと思えます。この場では、今日は結論を出さず、一応ここはペンディングでよろしいですかね。後日、また議論を続けるということにしたいと思います。

○○、でいいですか。

では、そのように進めさせていただきます。

次は、生殖発生毒性試験ですかね。

○ ○○

それでは、生殖発生毒性試験の説明をさせていただきます。

生殖発生毒性試験については、今回新たに追加された成績はございません。

(1) 2世代繁殖試験のラットでございます。こちらは、OECDガイドラインとの相違点については、80ページの上のボックスに記載させていただいておりますが、いずれについても、〇〇、〇〇から評価可能といただいております。

試験の内容については、事務局から5点お伺いしておりました。

すみません、【事務局より】の元の記載が④が2つある状況だったのですけれども、5点の誤りです。失礼いたしました。

伺っていた1点目ですけれども、本試験の用量設定試験として、混餌投与による1世代の繁殖試験が実施されていまして、こちらの試験成績報告書が提出されておりました。

こちらについて、500 ppm投与群の雄及び1,000 ppm投与群の雌の投与1週に摂餌量減少が認められたのですけれども、そのほかに検体投与による毒性影響は認められず、繁殖能に対する影響も認められなかったということも踏まえまして、2世代繁殖試験以上の情報は得られないと考えまして、評価書に記載しない案としておりました。

こちらの試験の取扱いについて、御検討をお願いしておまして、〇〇からは、事務局案で問題ない旨のコメントをいただいております。

次に、2点目ですけれども、2,500 ppm投与群のF<sub>1</sub>の児動物で、出生時体重の有意な低値が認められていることから、毒性所見として低体重を追記したという修正をさせていただいております。

こちらについても、〇〇から事務局案で結構ですといただいております。

次に、3点目ですけれども、もともと事務局から伺っていた内容としましては、2,500 ppm投与群のP及びF<sub>1</sub>の親動物において摂餌量の有意な減少が認められていることから、毒性所見として追記をしておりましたとしていたのですけれども、こちらは、事務局がデータを読み間違えておりました。摂餌量については、81ページに表があるのですけれども、その表の摂餌量、上の表がPの親動物の表になっていて、下の表がF<sub>1</sub>の親動物の摂餌量の表になっております。

御確認いただくと、一番右の2,500 ppmのところには有意差のマークがついているのですけれども、減少しているのが、投与の1週だけで、それ以降は、増加のほうで有意差がついているといった状況でございました。

こちらについては、〇〇から、減少はPの投与1週のみなのではないかというコメントをいただいております、そのとおりでしたので、79ページの表45のところのPの親動物のところだけ投与1週で摂餌量減少を追記しているといった修正をさせていただいております。御確認をいただければと思います。

その次に、4点目は、2,500 ppm投与群のP親動物において投与1週以降に認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量の減少が認められていることから、摂餌忌避の可能性を考え、前版に引き続きARfDのエンドポイントとしませんでしたとしておまして、こちらについては、〇〇から、事務局案で問題ない旨のコメントをいただいております。

その次に5点目が、試験成績報告書において幾つかほかの臓器重量についても有意な変

化が認められているということで、毒性所見として記載しています。

内容としましては、2,500 ppmの投与群の親動物PとF<sub>1</sub>の胸腺絶対及び比重量の減少、2,500 ppm投与群の児動物のF<sub>1</sub>とF<sub>2</sub>の脾臓の絶対及び比重量の減少を追記したというところでございます。

また、2,500 ppm投与群の親動物のF<sub>1</sub>の雄の精囊の絶対重量減少については、有意な変化が認められていなくて、誤記と考えられましたので毒性所見から削除するという修正をさせていただきます。

こちらについては、〇〇から脳の比重量増加は毒性所見とする必要はないのではないかといただいて、それに関連しまして、脳の比重量増加を削除してはどうかといったコメントをいただいております。御確認をいただければと思います。

一旦ここで。

〇 〇〇

(1)の2世代繁殖試験に行きます。

事務局から5点コメントがありましたけれども、それについては、おおむね〇〇、〇〇、了承をいただいているということでよろしいですね。

それで、〇〇から脳の比重量増加は、削除してはどうかという御意見をいただいているのですけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

はい、削除でよろしいかと思えます。

〇 〇〇

脳の比重量増加を削除してください。

では、引き続き(2)番に行きましょう。

〇 〇〇

では(2)の発生毒性試験のラット①でございます。

こちらの試験については、OECDガイドラインとの相違点については、幾つかございませぬけれども、〇〇、〇〇より評価可能といただいております。

事務局からは、1点お伺いしておりました。

40 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で認められた体重増加抑制について、第6版の審議では、今回の剤のプロファイルで摂餌量というのが短期間で見えて、すぐ戻っていますので、それによる体重増加抑制というので、これはARfDのエンドポイントにならないのではないかとということで、母動物の体重増加抑制はARfDのエンドポイントにしないこととされています。

また、眼に対して軽度の刺激性があつて、40 mg/kg体重で有意差がみられているのは、妊娠6から9日のみとなっているという状況でございます。

一方、ECのほうでは、本試験の40 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制と、発生毒性試験のウサギのほうの25 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた臨

床所見に基づく無毒性量の10 mg/kg体重/日がARfDの設定根拠とされています。

こういったことも踏まえまして、引き続き、本試験の40 mg/kg体重/日以上投与群の体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしないことでよいか、念のため御確認をお願いしておりました。

〇〇と〇〇、いずれの先生方からも、ARfDのエンドポイントにしなくてよいといただいております。

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

発生毒性試験ラットの①でございます。

母動物で認められた体重増加抑制について、前回と同じように、ARfDのエンドポイントとしないという考えでいいかという問い合わせでした。

〇〇も〇〇も、ARfDのエンドポイントにしないでよいという判断でございます。

そのとおりに進めてください。申し上げます。

〇 〇〇

それでは、次に（3）発生毒性試験のラットの②でございます。

こちらは、今回、事務局のほうで追記をさせていただいた試験でございます。参考資料として追記させていただいております。

事務局からお伺いしておりましたことが1点ございまして、本試験は、発生毒性試験のラットの①の試験の用量設定試験として実施されておりました、250と500 mg/kg体重/日投与群で認められた、早期吸収胚数増加などが発生毒性試験のラットの①の試験で認められていないということから、参考資料として記載する案としておりました。本試験の取扱いについて、御検討をお願いしていたところでございます。

〇〇からは、事務局案で結構ですといただいております。

〇〇からは、500 mg/kg体重/日以上投与群の母動物体重は投与後から著しく減少し続け、1,000 mg/kg体重/日投与群では、母動物の生存が難しい用量であることなど、早期吸収胚数増加等の所見は著しい母動物毒性がみられる高用量での所見であること、また、250 mg/kg体重/日投与群での増加は、背景データを僅かに超えている程度であることから、早期吸収胚数増加は、母動物毒性の二次的な影響の可能性が高いと考えられます。

従って、この予備試験の成績は極めて高い用量での所見であるため、評価書に記載しないほうがよいと考えますといただいております。試験の扱いについて御確認をいただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

発生毒性試験ラットの②でございます。事務局から参考資料として記載する案が提案されていますけれども、〇〇のコメントに書かれていますように、極めて高用量でみられる所見なので、評価書に記載しないほうがよいのではないかというコメントです。

〇〇、これについて御意見ください。

〇 〇〇

〇〇です。

なくていいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、御提案のとおり、これを削除するというので、進めてよろしいですか。

〇 〇〇

それでいいと思います。胎児致死作用を疑わせてしまうので、むしろ、ないほうがいと判断しました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、事務局、これは削除するというので進めてください。

次のウサギまで、お願いします。

〇 〇〇

それでは（４）の発生毒性試験のウサギでございます。

こちらは、OECDガイドラインとの相違点について、2点ほどございました。

1点目が、飼育条件の温度についてですけれども、こちらについては、〇〇、〇〇より問題ないといただいております。

2点目は、馴化期間について、最新テストガイドラインでは5日以上を設けることが規定されているが、本試験では妊娠5日のウサギを入手して妊娠6日から投与を開始しているという相違点がございました。

こちらについては、〇〇からは、一般的に自家交配と比較して、妊娠動物購入では輸送ストレスによる負荷がかかり（体重減少あり）ということで、毒性が強く発現すると考えられます。結果に及ぼす影響は、毒性がより強く発現している可能性があるが、強い側へのシフトなどで評価は可能と考えますといただいております。

試験の内容について、2点お伺いしておりました。

1点目が、用量設定試験の扱いについてでございます。本試験の用量設定試験として、NZWウサギの妊娠6から28日に強制経口投与した試験が実施されて、発生毒性試験が実施されています。設定用量が高く、125 mg/kg体重/日以上投与群の母動物について、全例が死亡または切迫と殺されていて、本試験以上の情報が得られないと考え、評価書案に記載しない案としておりました。

こちらについては、〇〇、〇〇より、記載しなくてよいといただいております。

2点目は、75 mg/kg体重/日の母動物及び児動物で認められた各所見について、第6版の審議では、いずれもARfDのエンドポイントとされませんでした。引き続き、ARfDのエン

ドポイントとしないことでよいか、念のため伺っておりました。

なお、EC、EPA、HC、APVMAでは、本試験で認められた、以下の所見がARfDの設定根拠とされているというところで、記載をしておりますけれども、ECのほうでは25 mg/kg体重/日の母動物で認められた臨床所見、“clinical signs”と書かれていて具体的な記載はないという状況でございました。

EPA、HCでは、75 mg/kg体重/日の児動物で認められた肺中葉欠損、APVMAのほうでは、75 mg/kg体重/日で認められた各種所見とされていまして、具体的なエンドポイントの記載はないという状況で、これらの所見がARfDのエンドポイントとして考えられているというところでございました。

〇〇からは、報告書では“Intermediate lobe absent”（中間葉欠損）は、試験当時は中間葉という名称が使われていましたが、現在は「Accessory lobe：副葉」という名称が使われています。背景データ集等でも“Accessory lobe”が用いられていますというところで、本文の修正を、まず、いただいているところでございます。

また、ウサギの肺の副葉欠損の自然発現頻度は変動が大きく、この報告書でも「変異」に分類されていて、背景データの変動範囲内ということになっています。しかし、試験データからは用量相関的に増加しているようにもみえることから、EPAやHCの判断になったと思われまます。また、背景データの引用が母動物、胎児とも頻度ではなく、例数であることに疑義があり、頻度でいえば、100 mg/kg体重/日投与群では変動範囲を超えます。ただ、母動物の死亡や流産が発現しているような強い母動物毒性が出る高用量での胎児所見であることやヒトとは異なる肺の分葉所見であること（ヒトへの外挿性という面も含めて）等を考慮すると、肺での所見を投与に関連した毒性影響とみなし、かつエンドポイントとするかについては慎重に議論が必要かと考えますといただいています。

〇〇から、ウサギ胎児では肺の分葉異常は高頻度に認められます。また、ウサギは糞食行動を示すことから、いずれもARfDの根拠にするべき所見ではないと考えますといただいております。御確認をいただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。ウサギの発生毒性試験です。

事務局からの問い合わせ、87ページですかね。ここを議論したいと思います。

1番、用量設定試験を評価書案に記載していません。この件に関しては、〇〇も、〇〇も事務局案に賛成ということでございます。

2番、肺のことですね。肺の副葉の欠損についてですけれども、〇〇は、これは、ウサギの胎児でよくみられるので、いずれもARfDの根拠にすべき所見ではないと御判断されています。

〇〇は、それとは別に、これは、やはり投与に関連した毒性所見だという御判断でよろしいですか。

〇 〇〇

はい、〇〇です。

申請者の考察をそのままのみにするのは、ちょっとなのがあって、背景データは、通常は頻度でみなくてはいけないのに、4例から6例という例数で変動範囲内だという言い方をしているのが少し引っかかっています。頻度で純粹にみると、やはり背景データを超えているのですね。ただ、今、言ったように、ヒトへの外挿性という意味では、よく分からないところがあるのですが、この頻度自体は、薬物による影響は何らか考えられるのですけれども、毒性所見としてみなして、ARfDのエンドポイントとするかどうかというのは、私としては、しなくていいのではないかと考えています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

一応、投与に関連した影響だという判断でよろしいですね。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

肺葉の欠損と分葉異常を混乱しました。肺の前葉、中葉、後葉の葉が欠損していたら異常ですけれども、ただ形態的に副葉の欠損は分葉異常の一連の変化と考えて、ARfDにしなくていいかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

一応影響として、そのまま記載しておくということですね。

それで、ARfDの根拠にはしないという御判断でよろしいですね。ということで進めてください。

生殖発生毒性試験まで、今日は進ませていただきました。

事務局のほうから、今後の進め方について説明ください。

〇 〇〇

では、次回以降、本調査会にて、本日の続きから御審議をいただければと思います。

農薬評価書案につきましては、本日、御指摘のあった事項等を踏まえまして、修正させていただきます。

〇 〇〇

以上ですかね。

次回の日程は。

〇 〇〇

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、3月14日金曜日の午後の開催を予定しております。

〇 〇〇

ほかに何かございますでしょうか。

では、以上をもちまして、第34回農薬第一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