

# 食品安全委員会農薬第五専門調査会

## 第38回会合議事録

1. 日時 令和7年6月19日（木） 14:00～17:00

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（エチプロール）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

本間座長、美谷島座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、籠橋専門委員、川口専門委員、玉井専門委員、古濱専門委員、松下専門委員、與語専門委員  
（専門参考人）

加藤専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、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、橋本係長、鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、松元技術参与

5. 配布資料

資料1 エチプロール農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 エチプロール参考資料（非公表）

参考資料 ばく露量算出結果の報告について

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第38回農薬第五専門調査会を開催い

たします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

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

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員10名、専門参考人1名に御出席いただく予定でございます。

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、今後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（エチプロール）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、よろしくお願ひします。

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、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてエチプロール農薬評価書（案）、資料2として論点整理ペーパー、机上配布資料としてエチプロールの参考資料を2点御用意させていただいております。また、参考資料としてばく露量算出結果の報告についてでございます。

以上でございます、不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

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

〇 〇〇

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

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いたしましたところ、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。

〇 〇〇

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（エチプロール）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。

○ ○○

それでは、説明させていただきます。お手元に資料1の評価書案、机上配布資料1、2を御用意いただければと存じます。まず、資料1から御説明させていただきます。

農薬評価書案の表紙の【事務局より】に記載しておりますとおり、今回は農薬取締法に基づく再評価、農薬登録申請（ジェネリック新規）というものです。また、畜産物への基準値設定の要請並びにインポートトレランス設定（コーヒー豆）の要請に関して第5版の評価をお願いするものでございます。

今回新たに提出された試験といたしましては、表紙を1枚おめくりいただきまして、2行目から今回追加された試験として記載をさせていただいております。今回、これまでのバイエルクロップサイエンス社の原体と異なるOATアグリオ社の原体を用いた一連の試験が提出されております。

そして、今回は評価書案の急性毒性試験等から遺伝毒性試験について御審議をいただく予定でございます。また、そのうちバイエル原体の試験成績の内容について御検討をお願いできればと存じます。今回御審議いただく内容以外の部分につきましては、次回以降御審議をお願いする予定でございますけれども、現行のOECDテストガイドラインとの主な相違点及びドシエでの考察を【事務局より】に記載させていただいておりますので、事前に確認が必要な点などございましたら御意見をいただけますと幸いです。

その他、第8回農薬第一専門調査会で審議された評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行っております。また、そのほかの前回評価以降、評価書の記載様式が変わった部分については記載整備の上、反映をしております。

本剤のこれまでの審議状況でございますけれども、ADIは設定済み、ARfDが未設定となっております。今回、ARfDの設定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、ページを御移動いただきまして、6ページをお願いいたします。審議の経緯でございますが、今回の第5版関係の審議の経緯が4行目からの記載でございます。2025年4月16日に内閣総理大臣から評価要請がされておりますのと、同日に農林水産大臣からも農薬の再評価に係る評価要請がされております。2025年4月22日の第981回食品安全委員会で要請事項説明がなされまして、本日、第38回農薬第五専門調査会で御審議をいただくものでございます。

続きまして、12ページをお願いいたします。1行目から評価対象農薬の概要でございます。本剤の用途は殺虫剤でございます。一般名がエチプロールとなっております。

9行目の化学名につきまして、IUPAC名の和名及び英名の記載を修正しております。24行目からのボックスを御覧いただければと思います。○○より、事務局が記載してお

りましたIUPAC名が1979年ルールによるもので、現在のISO名と異なりますということで、現在のISO名を御指摘いただきまして、それに基づき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。

分子式、分子量、構造式は12ページ、13ページにかけて記載をしているとおりでございまして、13ページの9行目から物理的・化学的性状を御覧ください。今回、バイエル原体とOATアグリオ原体、それぞれ物理的・化学的性状の記載がございましたので、並べて記載をする形とさせていただいております。

融点と沸点の部分、2か所事務局修正という形で温度の記載を修正させていただいております。有効数字4桁で記載をしております、3桁に丸めた形で修正をさせていただきました。また、水溶解度9.2 mg/Lとしていた部分についてなのですが、10行目下の【事務局より】で御確認をお願いしていた部分がございます、バイエルのドシエに記載をされていた値が誤記と考えられたため、報告書の値を記載しましたというところで、〇〇より、御確認いただいた旨のコメントを頂戴しております。

12行目から開発の経緯でございます。エチプロールは、1994年ローヌ・プーランアグロ社、現バイエルクロップサイエンス社により開発されたフェニルピラゾール系の殺虫剤でございます。作用機作といたしましては、昆虫のγ-アミノ酪酸作動性の神経伝達部位に作用することというものでございます。

我が国においては、2005年に初回農薬登録がされまして、海外ではインドネシア、タイ、ブラジル、中国等において登録がされております。また、米国ではインポートトレランスが設定されているというところでございます。

続きまして、14ページ、1行目から安全性に係る試験の概要でございます。こちらは9行目からの土壌中動態試験、また18ページ、1行目からの水中動態試験、20ページの3行目からの土壌残留試験、22ページ、1行目からの植物、家畜等における代謝、残留試験の各試験につきましては、評価書案の修正等のたたき台を作成中の状況でございます。今回御担当の先生方より御確認をいただきまして、コメント等を頂戴しております。御指摘いただいた部分、誤記等については修正等の対応を行っておりますが、そのほかの点も御指摘いただいておりますので、そちらについては、今回頂戴した御指摘を踏まえて評価書案を見直しまして、次回御検討をお願いできればと考えております。

そうしましたら、ページを御移動いただきまして、40ページの動物体内動態試験をお願いいたします。こちらも評価書の内容については次回以降の御検討をお願いできればと考えているのですが、ラットの動物体内動態試験につきましては、OECDテストガイドラインとの相違点について御確認をお願いしておりましたので、そちらについて本日御確認いただければと存じます。ページといたしましては、44ページの9行目下の【事務局より】でございます。本試験につきましては、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察がされてございまして、1点目が飼育ケージ内の室温に逸脱が認められたことと、もう一点が胆汁排泄試験において、5% TARを超える一部の代謝物について同

定、特徴付けがされていないという点につきまして、〇〇、〇〇より、そのような考察で了解しましたと、申請者の考察について御了解いただける旨コメントを頂戴してございます。

そうしましたら、急性毒性試験の前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す。

今、事務局から説明がありましたように、こちらの部分に関しては、OATアグリオ社からの報告の内容はまだ反映されていません。そのために現在、たたき台を作成中ということですので、基本的には次回に審議は回したいと思いますが、幾つか簡単な説明があったと思います。12ページのIUPACの名前については、〇〇から御指摘がありました。ありがとうございます。

あとは特に大きな問題はないですね。

あと、今ありましたように、1、2、3、4までは、植物、家畜に対する代謝物、残留試験に関しては次回審議するというので、40ページの動物体内動態試験からは一部、こちらも次回また審議するのですけれども、OECDガイドラインとの相違点やドシエの考察に関しては今回確認するというので、1点それに関しては今説明があったけれども、44ページ、9行目の事務局からのボックスで、OECD417との相違点とドシエの考察です。あと、胆汁排泄試験における投与放射能の5%を超える代謝物の一部が同定あるいは特徴付けされていないという問題に関して、試験結果の解釈に影響を及ぼすものではないということが事務局からの伺いですが、〇〇、〇〇とも、そのようでもよろしいということですので。

〇〇、〇〇、よろしいですね。ありがとうございます。

あと、ここまでは特に大きなことはないので、では、47ページの急性毒性試験から始めてください。

〇 〇〇

そうしましたら、47ページ、1行目から急性毒性試験等でございます。

その上の【事務局より】について御説明させていただければと存じます。まず、本剤のADIは設定済み、ARfDは未設定ということで、今回ARfDの検討をいただくに当たり、毒性所見の発現用量及び発現時期を記載しました。

2点目といたしまして、混餌投与の試験で投与初期に認められた体重増加抑制について、摂餌量減少が同時にみられる場合には、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いたしました。

また、新しい評価書の標準的記載順序に基づきまして、代謝物及び原体混在物についてⅢとして別にまとめる形に修正をさせていただいております。

そして、先ほど冒頭で御説明申し上げたとおり、今回の専門調査会におきましては、バイエル原体の試験成績について御審議をお願いいたします。バイエル原体について、原体

を用いた経口投与による急性毒性試験及び遺伝毒性試験について新たに試験が提出されておりますので、追記をする案としてございます。

最後、OATアグリオから提出された試験につきましては、追記、記載の修正等、たたき台作成中でございますけれども、現行のOECDテストガイドラインとの主な相違点及びドシエでの考察を【事務局より】に記載しておりますので、事前に確認が必要な点などございましたら、今回御意見をいただけますと幸いです。

そうしましたら、47ページ、2行目から急性毒性試験、経口投与の試験について御覧ください。

5行目から結果は表31にお示ししております、今回、参照61、47ページの下に記載をしております試験を追記する案としておりますのと、ページをおめくりいただきまして、参照178、109について、今回追加された試験として追記をいたしております。参照109の試験につきましては、OATアグリオのデータとなりますので、次回御審議をお願いできればと存じます。

恐れ入ります、48ページ、4行目下の【事務局より】をお願いいたします。バイエル原体の1997年実施の試験、参照18の試験でございます。表31の一番上に記載をしている試験になるのですけれども、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察が記載をされておりましたので、御確認をお願いいたします。相違点といたしましては、本試験では両性を用いたこと、使用した各群の動物数がガイドラインより多かったことと合致していない点があるが、本試験の目的を十分に満たした試験方法であり、逸脱が試験結果に影響を及ぼさないものと考えたと考察がされておまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、いずれも受入れ可能、評価可能との御意見を頂戴しております。

2点目につきましては、参照109の試験、次回御審議いただければという旨を記載してございます。

また、49ページの上から始まる部分のお伺いですが、2004年実施の試験、参照61の試験ということで、47ページが一番下に記載をしている試験につきまして、この試験といいますのが参照18の急性経口毒性試験の結果でございますが、初版の審議をそのお伺いの下に少し記載させていただいているのですけれども、参照18の試験において5,000 mg/kg体重投与群の雄で1匹、雌で2匹死亡が認められ、中枢神経系の抑制と考えられる自発運動の低下、円背位等が認められているのですけれども、その上の7,080 mg/kg体重投与群では雄で死亡が認められておらず、雌で1匹死亡という結果となっております、臨床症状は認められなかったという結果となっていて、死亡の発生ですとか症状の発生に用量相関性が認められなかったというところから、そちらを検討する目的で実施されたNon-GLPの試験でございます。初版の評価書においては、下に記載をさせていただいておりますエチプロール農薬評価書（初版）9ページより抜粋という部分のとおり、結果が記載されていたのですけれども、第2版以降の評価書には、本試験について記載がされておりました。Non-GLP試験であり、生死、症状の観察期間が7日間のみと

なってございまして、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。

先生方から頂戴した御意見といたしまして、〇〇より、このまま記載でよいと思います。〇〇より、これまでどおり記載なしでよいと考えます。〇〇より、LD<sub>50</sub>が2,000 mg/kg体重を超えるという情報はGLP試験で十分に得られているため、この試験については記載しなくてもよいと考えます。現行の急性毒性試験ガイドラインでは2,000 mg/kg体重が投与上限とされ、それ以上の用量を投与することは、例外として、その結果がヒトや動物の健康、又は環境の保護に直接関係している可能性が非常に高い場合にのみ検討されるべきであるとされておりますということで御意見をいただいております。〇〇より、ほかのGLP試験でより高い用量でのLD<sub>50</sub>が確認されておりますが、それよりも低い用量の情報がありますので、評価書へ記載してもよいかと思ひますとの御意見を頂戴しております。〇〇より、非GLP試験であえて記載する必要はないと思ひますとの御意見を頂戴しております。

本試験の扱いについて御審議をお願いいたします。

続きまして、49ページ、2行目から一般薬理試験でございます。結果はページをおめくりいただきまして、表32に記載してございます。本試験につきましても、【事務局より】ということで御確認をお願いしている内容がございまして、50ページ、3行目下のボックスを御覧ください。マウスを用いた一般状態の試験において、120 mg/kg体重以上投与群で痙攣が認められております。また、自発運動に対する作用を調べた試験において50 mg/kg体重以上投与群で自発運動の抑制が、腎臓に対する影響を調べた試験において120 mg/kg体重以上で尿量の増加が認められてございまして、これらの所見、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た。

〇〇より、同意しますとの御意見をいただいております。〇〇、〇〇、〇〇からも、同意いたしますという御意見をいただいております。〇〇より、尿量の増加の毒性学的意義が明確でなく（作用であることは認めますが）というところで、エンドポイントとなり得るのか疑問に思ひますという御意見をいただいております。ARfDのエンドポイントとするかどうか御検討をお願いできればと存じます。

亜急性毒性試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

こちらにも先に説明がありましたように、OATアグリオの提出された試験結果が来てから審議する案件が多いと思ひますが、取りあえずはバイエルの方の試験結果を中心に少し事務局からの伺いについて確認したいと思ひます。

48ページ、バイエル社の参照18の試験です。こちらについてOECDとの相違点、あとドシエでの考察ですけれども、こちらに関しては全ての先生の方で特に問題となる逸脱はないという回答をいただいております。ありがとうございます。

次に、49ページの2つ目のボックスです。バイエル社の参照61の最初の試験です。こ

ちらについては、Non-GLPだけれども、初版に記載されていた記載を今回また新たに記載するという事の事務局の提案ですが、こちらに関しては、〇〇と〇〇は評価書へ記載してもよろしいということですが、ほかの先生は、これまでどおり2版以降と同じように記載しなくていいということですが、〇〇、御意見ををお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

ここに書かせていただいたとおりなのですが、97年の試験よりも低い用量での情報がある、ここから色々一般状態で変化が出ているという理由と、あとほかにもWistarラットで実施されていますけれども、これが雌だけで急性毒性はいいんですけれども、参照61の試験も雌雄で実施されている。参照178の試験は2,000 mg/kg体重で特に所見がなしという状況ですので、2,000 mg/kg体重でもこのように出たというデータもあってもいいのではないかなと思って、記載してもよいかというふうに書か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。

あと、〇〇、〇〇は本日欠席ですので、〇〇は記載する必要はないということですが、御意見ををお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

確かに〇〇がおっしゃるように所見は結構細かく書いてあるので、情報として必要なのかという気もするのですが、基本的にGLP試験でやられていて、〇〇がコメントされているように、今、2,000 mg/kg体重超でのデータというところはガイドラインで求めているということと、GLP試験で実施している2,000 mg/kg体重投与群では特段所見がないということも出てしまっているの、残しておいたほうがいいというよりは、むしろなくていいというように考えた次第でございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

どうでしょう。今の意見を聞いて、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

非GLP試験ですので、〇〇のおっしゃるとおり、なくてもよろしいかと思えます。

〇 〇〇

事務局のほう、これは今までなかったのにまた復活して書いた理由というのは何かあるのですか。

○ ○○

初版で書いていて、削除した理由が明確でなかったのが、念のため御確認をお願いした次第です。事務局のほうで案を作成したものではありませんが、先生方がおっしゃるとおり、新しい年代にもかかわらず、あえて非GLPで追加試験的にやった試験ですし、確かにLD<sub>50</sub>まで添えて追記する案を御提示しなくてもよかったのかなというふうには若干思っているところでして、もちろん削除という御判断であれば削除いただいて結構ですし、例えばこの試験で出た情報に何らかの意味があるということであれば、1997年の試験の追加として実施された試験ではこういう結果が得られたという症状についての説明を脚注などに追記するようなやり方もあるかと思ひまして、伺っていたところです。

○ ○○

今、事務局から説明がありましたけれども、どうでしょう。では、最後の案として脚注に追記するという形でどうですかね。よろしいですかね、○○。

では、そのようにお願いします。

あと、○○もそれでいいですね。

○ ○○

はい。折衷案でとてもいいと思います。

○ ○○

では、脚注ということでお願いします。ありがとうございます。

次は、50ページの下の方の3行目からの【事務局より】のボックスで、マウスを用いた一般状態の120 mg/kg体重以上で認められた色々な症状ですね。これに関しては、ARfDのエンドポイントとしましたということですが、○○以外の先生は同意しますということですが、○○としては、尿量増加に関してはARfDのエンドポイントとしないという理解ですか。

○ ○○

いや、これは作用としてはしっかり出ていると思うのです。毒性試験というより、安全性薬理の腎機能でみている試験だから、当然こういう結果が出てしかりかなと思ったので、こういうパラメータでも、エンドポイントになり得るというコンセンサスであれば、もちろん私も同意です。ただ、毒性と言っていいかどうかというところがちょっと引っかかっただけでございます。

以上です。

○ ○○

では、基本的にはARfDのエンドポイントにすることでよろしいということですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

分かりました。では、こちら事務局案どおりにしたいと思います。

では、7の亜急性毒性試験の前まで終了したということで、次に7から始めてください。

○ ○○

そうしましたら、51ページの2行目から亜急性毒性試験でございます。

まず、3行目からの28日間亜急性毒性試験（ラット）をお願いいたします。こちらは今回追記する案とさせていただきます。

結果につきましては、表34に記載をしておりますとおりでございます。

ページをおめくりいただきまして、52ページの6行目下で【事務局より】として先生方に御検討をお願いしていた内容がございます。まず1点目でございますが、本試験は90日間亜急性毒性試験（ラット）②の2,500 ppm投与群の雄の10匹中8匹で死亡が認められまして、その死因と用量相関性を考察する資料として初版審議時に提出されていたのですが、前版の評価書には記載されておりました。今回報告書が提出されておまして、OECDテストガイドラインとの相違点はあるものの、おおむねガイドラインの検査項目を満たしており、GLP条件下で実施された試験であることから、評価資料として記載する案といたしまして、先生方に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53ページの下から54ページにかけて記載をさせていただきます。○○、○○、○○、○○、○○、先生方皆様より、評価資料とすることにより、御意見をいただいております。

2点目のお伺いでございます。2,500 ppm投与群の雌雄で投与1週に認められた体重増加抑制につきまして、同時に摂餌量減少が認められたことから、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしまして、こちらにつきましても先生方、皆様より御同意いただける旨、御意見を頂戴しております。

3点目が53ページの③と記載をさせていただきます。2,500 ppm投与群の雄と100 ppm以上投与群の雌で認められた有意なTPの増加につきまして、100 ppm投与群の雌ではほかに関連する所見が認められないことから、2,500 ppm投与群の雄と500 ppm以上投与群の雌の毒性所見とする案といたしました。

こちらにつきまして、○○、○○、○○、○○より、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。○○より、TP増加の意義がよくわかりませんが、御提示の用量に影響と取ることに同意しますとの御意見を頂戴しております。

続きまして、④について御説明させていただきます。20、500及び2,500 ppm投与群の雄で認められた有意な尿量の減少について、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いたしました。また、2,500 ppm投与群の雄では尿pH低下が認められておりましたが、90日間亜急性毒性試験等のその他の試験において尿pHに変化が認められないことから、毒性所見としない案といたしまして、○○、○○、○○、○○より御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。○○より、腎臓に明らかな毒性組織所見もない、同意しますと御意見をいただいております。

続いて、5点目としてお伺いをしてございました臓器重量の変化についてです。100

ppm以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量の増加並びに副腎の絶対及び比重量の増加が認められましたが、100 ppm投与群については、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ていないことから、適応性変化とする案といたしました。

こちらの点につきましても、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、御同意いただける旨、御意見を頂戴してございます。

次の⑥の副腎の絶対及び比重量増加につきまして、雌では500 ppm投与群で有意差が認められておりませんでした。雌雄とも病理組織学的検査で関連する所見が認められる500 ppm以上投与群の毒性所見とする案としてお伺いをしてございまして、先生方皆様から御同意いただける旨のコメントを頂戴してございます。

7点目、2,500 ppm投与群の雄で精巣の比重量増加が認められておりますけれども、こちらにも病理組織学的検査で関連する所見が認められなかったことから、毒性所見としない案として御検討をお願いしてございまして、先生方皆様より御同意いただける旨、御意見を頂戴してございます。

最後の8点目につきましては、病理組織学的検査結果について、報告書では統計検定が実施されておりましたが、ドシエにおいて申請者が実施した結果が記載されていたため、そちらを参照して記載した旨、御確認をお願いしております。御同意いただける旨コメントを頂戴しております。御検討をお願いいたします。

当日のお伺いとなってしまって恐縮なのですけれども、28日間亜急性毒性試験（ラット）についての追加の御検討のお願いがございまして。具体的には、表34の2,500 ppm投与群の雄と雌で記載しております腎臓の黄色色素沈着、また肝臓の黄色色素沈着という病理組織学的な所見の名称についてなのですけれども、こちらは事務局がお送りした今の案といたしましては、ドシエに記載がされていたままの名前で御検討をお願いしてしまったのですけれども、肉眼所見であるような誤解を生じるような記載ぶりとなっております。この所見名の記載ぶりについて御検討をお願いできればと存じます。

口頭で大変恐縮なのですけれども、報告書の所見名の記載を今から申し上げたいと思うのですが、腎臓の所見名は、“Golden brown droplets, intracytoplasmic, tubular epithelium”でございまして。

また、肝臓の所見名は、“Golden brown pigments, intracytoplasmic, hepatocellular”という所見名となつてございまして、今事務局がお送りした案が適切でなく申し訳ございませんが、こちらはどのように修正したらよろしいか、御検討、御意見を賜れますと幸いです。

続けて、次の試験の御説明をさせていただければと存じます。55ページの1行目から90日間亜急性毒性試験（ラット）①でございまして。こちらは今回追加された試験としてございまして、OATアグリオ社の試験成績でございまして。試験の内容につきましては、次の御審議をお願いできればと考えておりますが、54ページの1行目下から【事務局よ

り】としてOECDテストガイドラインとの相違点についてお伺いをしておりました。

相違点として考察がされている事項が4点ございまして、まず、甲状腺ホルモンT<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、TSHの測定未実施につきまして、発生毒性試験の結果を踏まえた考察がされております。

また、2点目、血液生化学的検査におけるHDL及びLDLの測定未実施につきましては、HDL及びLDL値の測定意義はT<sub>3</sub>、T<sub>4</sub>及びTSH変動時において評価に有用となる項目であることから、今回、これらの項目が未測定でも評価に影響することはないとの考察がされております。

3点目、剖検時の膺スミア採取の未実施につきましては、性周期検査において、卵巣、子宮等に影響がみられておらず、ラットを用いた繁殖毒性試験においても生殖器系への影響が認められていないとの考察がされております。

また、4点目の下垂体の重量測定の未実施については、病理組織学的検査又はその他の検査等で下垂体の異常を示唆する変化が観察されていないと。これらの理由から、各逸脱については、当該試験の結果の妥当性が損なわれることはないと判断されたとドシエにおいて考察がされているところでございます。

各項目につきまして、先生方から御意見を頂戴しておりまして、55ページの上に記載をさせていただいております。

〇〇より、2点目のHDL、LDLの測定未実施について、これは要審議と思いますとの御意見を頂戴しております。

〇〇より、1)の甲状腺ホルモンの測定未実施について、申請者考察の下線部を御確認いただきまして、実際に測定したデータを基に考察することでよいと判断しますとコメントを頂戴しております。

〇〇より、1点目の甲状腺ホルモンに関しては妥当な見解と考えます。2点目のHDL、LDLの測定未実施につきまして、脂質の影響は甲状腺機能への関与のみでなく肝臓、副腎にも影響が出ていますので、考察としては不十分なように思われますとの御意見を頂戴してございます。

そして、3点目、4点目については受入れ可能と考えますと御意見をいただいているところでございます。

その下に【事務局より】で補足の御説明を入れさせていただいたのですけれども、こちらは〇〇、〇〇より御意見いただきましたHDL、LDLの測定未実施についての補足の御説明でございます。こちらについてなのですけれども、総コレステロールにつきましては、OECDのテストガイドラインの改訂前から測定対象とされていたのですけれども、2018年の改訂により総コレステロールとLDL、HDLについて、その濃度が甲状腺ホルモンの直接作用によって制御され、甲状腺への影響の証拠となり得ることから、これらの指標も測定すべきであるとの改訂がなされたため、恐らくそれを踏まえて申請者は今回のような考察をしてきたのではないかと考えられましたため、補足の御説明を追記させていただき

ました。御確認をいただければと存じます。

ページをおめくりいただきまして、56ページの5行目から90日間亜急性毒性試験（ラット）②をお願いいたします。こちらの試験につきまして、57ページの15行目下の【事務局より】でお伺いをしてございます。まず、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察でございます。本試験、機能観察検査、運動能検査が実施されていないということと、精巢の詳細な病理検査が実施されていないというところで考察がされておりました、ページをおめくりいただきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、このまま記載でよいと思います、受入れ可能と思います、考察に同意します等の御同意いただける旨のコメントを頂戴してございます。

続いて、認められた所見の扱いについて2点お伺いをしてございます。まず1点目、2,500 ppm以上投与群の雌において投与1週に体重増加抑制（対照群に対して88%）及び摂餌量減少（対照群に対して62%）が認められておりました、前版では毒性所見とされておりましたが、10%を超えていることから、今回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週に体重増加抑制が認められましたが、同時に摂餌量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、ARfDのエンドポイントとしない案としてお伺いをしてございまして、59ページの下のほうに先生方から頂戴した御意見について記載をしておりますけれども、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、御同意いただける旨、コメントを頂戴しております。

また、2点目につきましては、59ページの中ほど少し下辺りに記載をさせていただいております。2,500 ppm投与群、雄の毒性所見として記載されていたトータルコレステロールの減少につきまして、報告書及びドシエを確認したところ、増加であったため、修正しましたというところでございます、表38の記載を修正させていただいております。こちらにつきましても先生方より御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

そうしましたら、60ページの2行目から28日間亜急性毒性試験（マウス）をお願いいたします。こちら今回追記する案とした試験でございまして、61ページの3行目下の【事務局より】を御覧ください。まず1点目でございますけれども、本試験は18か月間発がん性試験（マウス）②の予備試験として実施された試験でございまして、OECDテストガイドラインとの相違点として機能検査、血液学的検査、肝臓以外の病理組織学的検査が実施されておられません。また、投与8～11日に1,000 ppm投与群と2,500 ppm投与群の飼料を互いに取り違えて投与がされているような試験でございまして、本試験の扱いについて御検討をお願いしておりました。

この点につきまして、〇〇より、肝臓以外の病理組織学的検査等が実施されていないことより参考資料扱いの当日審議が必要と思いますが、マウスの亜急性毒性試験はこれのみでしょうかというところで、バイエルから提出された試験としてはこちらのみとなっております。

また、〇〇より、このような試験途中で投与量が変わってしまった場合には、その実験

の有効性についてのコンセンサスはあるのでしょうか。誤って投与されたことに起因する毒性などであるとするれば、試験結果の有効性には疑問がありますとの御意見。

〇〇より、がん原性試験は最高用量を3,000 ppmとして実施できていますので、参考資料としてはいかがでしょうかという御意見。

〇〇より、このまま記載でよろしいかと思えますとの御意見を頂戴してございます。

また、2点目としてお伺いしておりましたのが、250 ppm以上投与群の雌雄で有意なトータルビリルビンの減少がみられましたが、減少のため毒性所見としない案としてお伺いしておりまして、先生方より御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

3点目といたしましては、250 ppm以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量の増加、肝細胞肥大が認められましたが、肝毒性を示唆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かったことから、適応性変化とする案としてお伺いをしておりまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨のコメントを頂戴してございます。御審議をお願いいたします。

ラット、マウスにつきましては以上でございます。

〇 〇〇

審議したいと思います。

51ページを開いていただいて、28日間の亜急性毒性試験（ラット）ですけれども、52ページの6行目からの事務局からのボックス、伺いとして8点あります。また一々説明するのは長いと思うので、基本的には全ての先生が事務局案どおりとしたと考えているので、あえてまた説明はしません。最後に事務局から説明された所見名のことですね。52ページの表にある腎臓黄色色素沈着、肝臓黄色色素沈着、これが肉眼的所見のように見えるので、病理的な所見のような記載が必要ではないかということで、私は専門ではないので、先ほど英語で事務局のほうで説明されていましたが、これについて適切な日本語を考えていただきたいと思えます。恐らく急にこの場で言われてもなかなか難しいのではないかと思います。〇〇、この点について何かいいアイデアがあったらお願いします。

〇 〇〇

アイデアというほどではないのですけれども、今所見を御説明いただいて、これは明らかに組織の所見でして、肝臓だと肝細胞に色素沈着がありますという用語ですね。腎臓だと腎尿細管に色素沈着がありましたという所見なので、肝臓とか腎臓ではなくて、肝細胞とか腎尿細管における黄色色素沈着ということでもいいと思うのですが、〇〇はいかがでしょう。

〇 〇〇

今、〇〇のほうから、腎尿細管黄色色素沈着ですか。

〇 〇〇

色素沈着は黄色色素沈着のまま、それはそのままです。沈着部位が臓器名ではなくて組織名。

○ ○○

組織名ですね。だから、腎尿細管黄色色素沈着と肝細胞黄色色素沈着ということですね。

○ ○○

はい。それで先ほどの英語の所見名と合致すると思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今のでいかがですか。

○ ○○

同意です。ただ、少し細かいことなのですけれども、“gold brown”というお話だったので、黄褐色でもいいのかなというところですね。

○ ○○

○○、どうですか。黄褐色。

○ ○○

それで大丈夫です。恐らく同じことの意味だと思いますけれども。ただ、これは多分ヘモジデリンですかとか、リポフスチンですかとかそういう話になってしまうと思うので、どっちも定義していないのであれば、黄褐色としておけばどちらかなのかなという気はいたしますけれども。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

確認なのですが、英語のほうで、尿細管のほうは“tubular cell”と言っていましたか。“tubule”と書いてありますか。

○ ○○

“tubular epithelium”です。

○ ○○

そうすると尿細管上皮としたほうがいいじゃないですかね。尿細管としてしまうよりも。あとは黄褐色でいいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

分かりました。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

おっしゃるとおりだと思います。ちょっと落としておりました。大丈夫です。同意します。

○ ○○

腎尿細管上皮黄褐色色素沈着でよろしいですね。

あと毒性の先生は、誰もいませんね。よろしいですか。では、そういたしたいと思いません。ありがとうございました。

あとは事務局からの伺いが幾つかありましたけれども、54ページ、1行目からのボックス、OECDのガイドラインとの相違点、あとドシエでの考察が4点。1) 甲状腺ホルモンの測定未実施、2) 血液生化学検査におけるHDL及びLDLの測定未実施、3) 剖検時の膈スミアの採取の未実施、4) 下垂体の重量測定の未実施。この4点について全ての先生が2以外に関しては特に問題ないということですのでけれども、2)に関しては、〇〇は審議が必要、〇〇は不十分ということですね。〇〇は何も答えていないのですかね。〇〇、最後に【事務局より】の説明があったことも踏まえて御意見をお願いいたします。

〇 〇〇

甲状腺ホルモンのことをかなり意識した考察だと思うのですが、〇〇の意見と同じで、やはり脂質のという話になったときは、それ以外のことも考えなければいけないと思いますので、同じ意見になってしまいますが、もう少し考察が必要なのかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もこの【事務局より】の説明ではまだ不十分で、やはり考察が必要と考えますか。

〇 〇〇

当初いただいたときは、この【事務局より】の記載はなかったのですよね。評価書を拝見したときは、多分、申請者の考察の意図がよく分かっていなくて、何で脂質ばかりに集中して議論しているのかと思ったのですが、もともとこういう背景があった上でのコメントだということも理解しましたので、これであれば受入れ可能でいいというように、補足していただいてそう思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

一応さらに考察を求めますか。いいですか。

〇〇、どう思いますか。

〇 〇〇

甲状腺ホルモン、HDLとLDLも測っていないことに関しまして、この脂質を測る目的というのが、甲状腺の影響を調べるのみというのであれば別にいいと思うのですが、肝臓の影響も考えなければいけないとなると、もう少し文章を足したほうがいいのか。勘違いしていたら申し訳ありません。

〇 〇〇

事務局では、これは考察されたと思いますというのは事務局の考えですか。向こうに考察を求めたわけではないですね。

○ ○○

こういう観点で考察してきたのだらうという。

○ ○○

分かりました。では、一応向こうにもう一回確認するという事でどうですか。では、それをお願いします。

○ ○○

その場合は、ほかの調査会でこういった御説明をした上で了解を得ているケースもありますので、本剤としては甲状腺に対する器質的な変化なども認められているので、この剤については、本剤のプロファイルを考えて追加の考察が必要とか、そういったイメージでよろしいでしょうか。

○ ○○

それをお願いします。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

では、お願いします。

あとは55ページから(2)の90日間亜急性毒性試験(ラット)です。こちらに関しては特に問題ないと思います。

56ページ、(3)の同じく90日間亜急性毒性試験(ラット)、こちらは57ページの15行目からの事務局からのボックスで同じようにOECDガイドラインとの相違点とドシエの考察ですね。こちらも全ての先生が受入れ可能ということです。

ページを開いていただいて58ページの2番目のボックスです。事務局から2点伺いがある、2,500 ppm以上の雄にみられた体重増加抑制、10%を超えていることから毒性所見とする。そして、摂餌忌避の可能性を考えて、ARfDのエンドポイントとしないということ。

59ページの②2,500 ppm投与群の雄の毒性所見として記載されていたトータルコレステロールの減少、これは増加であったために修正した。これは全ての先生において同意します、承知しましたという意見が出ていますので、特に問題ないですね。

ページを開いていただいて、60ページ、(4)の28日間亜急性毒性試験(マウス)です。こちらはバイエルのデータです。

61ページの3行目からのボックスです。3点あって、②に関しては、トータルビリルビンの減少がみられましたが、減少のため毒性所見としない。あと、③の250 ppm以上投与群での雌の肝臓の絶対及び比重量増加に関する肝細胞肥大、これは適応性変化とするということ。この2点に関しては、全ての先生が同意するということですが、①に関しては、機能性検査や血液学的検査、肝臓以外の病理組織学的検査等が実施されていないということです。これをどうするかということですが、多くの先生が参考資料と

したほうがいいのか、試験結果の有効性には問題があるということです。

〇〇は、このままの記載でいいということの意見ですけれども、〇〇、御意見をお願いできますか。

〇 〇〇

私も別に、GLP試験で実施されていて、たまたま用量を間違えてしまったのが4日間あったということもしっかり書いているので、そこまで評価できていないという意味ではないのではないかなというコメントであって、もちろんこの後のがん原性試験の本試験でこれより高い用量をやられていますので、これは参考資料でもいいのかなという気はしております。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

ほとんどの先生が疑問を持っており、参考資料としてはどうかと言っていますので、参考資料にしたいと思います。

これはまたあと、OATアグリオのほうでもデータが出てくるのでしたっけ。

〇 〇〇

OATアグリオがマウスの亜急性を持っているかは確認中の状態でございます。

〇 〇〇

では、それはまた次回ということにしますけれども、取りあえずこの試験に関しては参考資料扱いにしたいと思いますが、それでよろしいですね。

ありがとうございます。

〇 〇〇

恐れ入ります。参考資料としていただく場合、こういう理由で参考資料としたというような注を記載いただいてございまして、本試験、【事務局より】の①で書かせていただいたとおり、テストガイドラインとの相違点として機能検査、血液学的検査、肝臓以外の病理組織学的検査等が実施されていないというところ、こちらを理由にして参考資料としたというような理由を書かせていただくことでよろしいか御確認をいただければと存じます。

〇 〇〇

私としてはそれでよろしいのではないかと思います、よろしいですよ。

皆さん、うなずいていますので、それでよろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

〇〇、1つよろしいですか。

〇 〇〇

申し上げます。

○ ○○

57ページの表38なのですけれども、この雌でも腎黄褐色色素沈着とあるので、先ほどと同様に病理所見として尿細管上皮という感じで変更させていただければと思いますので、よろしくをお願いします。

○ ○○

ありがとうございました。では、そちらの表38の今の部分に関しても、先ほどと同じような言葉に修正していただきたいと思います。ありがとうございました。

ほかはよろしいでしょうか。

では、イヌのほうに移ってください。

○ ○○

そうしましたら、61ページの5行目から28日間亜急性毒性試験（イヌ）をお願いいたします。こちらについても今回追記する案とさせていただきますして、結果は表42にまとめる形で案を作成してございます。

本試験の扱いについて、62ページの16行目下から【事務局より】でお伺いをしてございます。本試験なのですけれども、90日間亜急性毒性試験（イヌ）②の予備試験として実施された試験でございまして、動物数が2匹で実施されており、尿検査は実施されておりません、本試験の取扱いについて先生方に御検討をお願いしておりました。

頂戴した御意見につきましては、ページをおめくりいただいて、65ページの真ん中少し上辺りから記載をさせていただいております。○○より、削除、参考資料扱い、ARfD根拠など、当日審議でお願いしますと御意見をいただいております。

○○より、2匹の結果ということで統計解析もできず、個体の特徴が結果に大きく反映されるので、重視はできないと考えます。記載するとしても参考資料でよいように思いますとの御意見を頂戴しております。

○○より、GLP試験であり90日試験では700 ppmの用量は投与できていないため、参考資料として記載してはいかがでしょうかとの御意見を頂戴しております。

○○より、GLP下で実施され、より高用量投与の結果でもあることから記載しておいてよいと思いますとの御意見を頂戴しております。御検討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、2点目のお伺いでございます。62ページの②として記載をさせていただいております。200 ppm以上投与群の雌雄で認められた体重減少、体重増加抑制につきまして、統計検定は実施されておきませんが、投与1から8日に減少が認められることと、摂餌量については対照群と比較して大きな差が認められないことから、ARfDのエンドポイントとする案として御確認をお願いしておりました。

先生方から頂戴したコメントといたしまして、○○より、同意します。

○○より、①で重視する結果だとするならというところで、事務局案に同意しますとの御意見。

○○より、事務局案に同意しますとの御意見。

〇〇、〇〇より、同意しますと御意見をいただいているところでございます。

続いて、63ページの中ほどから3点目のお伺いでございます。70 ppm以上投与群の雌雄において、軟便、粘液便等の症状が認められていますが、70 ppm投与群につきましては、同一個体で連続して認められたのが雌1例の軟便のみであったことから毒性所見としない案として、200 ppm投与群の毒性所見とする案といたしました。

こちらにつきましては、〇〇、〇〇、〇〇より、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

〇〇より、事務局案でもよいと思いますが、90日試験で同様の症状が観察されていないこと、下痢、軟便は対照群でもみられること、各群2匹であることを考慮すると、全群で毒性としないという考え方もあるかと思えますとの御意見を頂戴しております。

最後のお伺いといたしまして、64ページの④の臓器重量についてでございます。こちらについて、70 ppm投与群及び200 ppm投与群の雌で胸腺の絶対及び比重量減少が、200 ppm投与群の雌で甲状腺、子宮の絶対重量減少が認められましたが、報告書では、いずれも関連する組織学的変化が認められないことから毒性学的意義は疑わしいとされておりまして、評価書でも毒性所見としない案といたしました。また、70 ppm投与群の雄で認められた副腎の絶対及び比重量増加につきまして、2例中2例で球状帯空胞化が認められていますが、200 ppm投与群で重量増加は認められておらず、90日間亜急性毒性試験（イヌ）では特に認められていないことから、毒性所見としない案としてお伺いをしておりまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、同意しますとの御意見を頂戴してございます。

〇〇より、甲状腺の重量については毒性所見としてもよいのではないのでしょうかという御意見を頂戴しているところでございます。御検討をお願いできればと存じます。

続きまして、65ページ、2行目からの90日間亜急性毒性試験（イヌ）①につきましては、OATアグリオの試験でございまして、次回以降御審議をお願いできればと考えてございます。

66ページ、18行目からの90日間亜急性毒性試験（イヌ）②でございます。こちらにつきましては、67ページの24行目下から【事務局より】で2点お伺いをしていた事項がございまして、まず1点目でございます。200 ppm投与群の雌で認められた体重増加抑制について、表46の記載になるのですけれども、前版の記載として統計学的有意差は認められなかったが、投与の影響と判断したという旨の脚注が付されておりましたけれども、報告書を確認したところ、投与1週に統計学的有意差が認められておりましたので、注の記載を修正する案とさせていただきます。

また、投与1週の摂餌量が対照群よりは低値となつてはいるのですけれども、用量相関性が明確でないことから、こちらについてARfDのエンドポイントとする案としてお伺いをしておりました。

先生方から頂戴した御意見といたしまして、〇〇、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ございます。

2点目としてお伺いしておりましたのが、90 ppm以上投与群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大が前版において毒性所見とされていたのですが、肝肥大ガイドランスに沿って見直し、肝毒性を示唆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かったことから、適応性変化とする案といたしまして、御検討をお願いいたしました。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、御同意いただける旨のコメントを頂戴してございます。  
亜急性毒性試験につきまして、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。

イヌの亜急性毒性試験ですね。61ページの(5)まで戻っていただいて、これは28日間の試験ですね。62ページ、16行目からのボックスに【事務局より】から4つ伺いがあります。1つは、これはその後で出てくる90日間の試験の予備試験として実施されている試験で、動物は2匹で実施されていて、尿検査はやられていないと。この試験の取扱いについてということですが、65ページの毒性の先生の御意見を見ると、ほとんどがこれは参考資料の扱いでよろしいのではないかとということですね。

〇〇、今到着したところで、どこか分かりますか。まずはお願いします。

〇 〇〇

61ページ、28日間のイヌの試験ですね。これはn数も少ないので、あと、実施されていない検査も幾つかありますので、参考資料扱いということがいいのではないかなと思えました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇も参考資料の扱いということでもよろしいですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

〇〇はどうでしょうか。

〇 〇〇

私も、本試験よりもより高い用量でやっているのでも、記載はしておいたほうが良いと思っただけですね。でも、扱いとしては参考資料でよいと思います。

以上です。

〇 〇〇

では、こちらは参考資料としていただきたいと思いますが、理由としては、動物数が少ないという形にしていいただければと思いますが、よろしいですか。

〇 〇〇

承知いたしました。

○ ○○

あと、②は200 ppm以上投与群での雌雄で認められた体重減少及び増加抑制について、統計検定はされていない。投与1から8日に減少が認められること。これについてはARfDのエンドポイントとしましたということで、全員が事務局案どおりということですよ。

63ページの③の70 ppm投与群以上の投与群でみられた軟便です。70 ppmは毒性所見とせず、200 ppm投与群を毒性所見とするということですよ。こちらに関しては、○○以外は全ての先生が事務局案に同意するという事だと思えますけれども、○○、ちょっと御意見いただけますか。

○ ○○

毒性所見とする事務局案でもいいと思うのですが、イヌの下痢、軟便はいつも迷うところでして、今回も雌の対照群で1例、2週間にわたって軟便がありますし、粘液便が1日あるといったことと、あと、90日のほうで上の200 ppmでも死亡例があるのですが、それを除いて特に下痢、軟便の症状がみられていませんので、毒性所見としないという考え方もあるのかなと思って、ちょっとコメントをさせていただきました。

○ ○○

分かりました。

○○、今の○○の御意見はいかがですか。

○ ○○

イヌの軟便、粘液便ですか。ちょっと後回しにしてください。

○ ○○

分かりました。63ページの表、一般症状のことだと思うのですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

確かに○○のおっしゃることも理解できます。n=2でコントロールでもあるというのは少し迷うところなのですが、消化器症状、高用量を上げると赤色便や、より顕著な変化が出ているので、やはり下の用量から一応、200 ppmぐらいから出ると取っておいていいと私は思っております。今ので答えになっていますか。

以上です。

○ ○○

分かりました。

○○、拾えましたか。

○ ○○

見ました。対照群の雌1例にありますけれども、毒性所見としておいたほうがいいと思います。

○ ○○

○○、いかがですか。いいですか。

○ ○○

所見として取るということで同意します。

○ ○○

では、こちら事務局長案どおりにしたいと思います。200 ppm以上の投与群で毒性所見とするということにしたいと思います。

あと、④は64ページ、臓器重量について、70 ppm、200 ppm投与群の雌でみられた胸腺の絶対及び比重量の減少です。こちらについては色々あって、○○だけは甲状腺重量については毒性所見としてはいいのではないのでしょうかということですが、ほかの先生は、これらについては全て毒性所見としないということです。

○○は今日欠席なので、ほかの先生、どう思いますか。○○、いかがですか。

○ ○○

これは病理はやっているのですね。病理で何も無いということと、あと、それほど用量相関性もないように見えますので、やはり毒性所見としなくてもよいのかなと思っています。

○ ○○

私もそう思います。

では、こちらは毒性所見としないという案を進めたいと思います。事務局案どおりですね。よろしくをお願いします。

あとは65ページ、2行目からの90日間のイヌです。

○ ○○

すみません、○○、1点だけよろしいでしょうか。今の28日の試験の【事務局より】の②で体重をARfDのエンドポイントとするかどうかとお尋ねしていたところなのですが、このものを参考資料とするという御判断をいただきまして、2例でもみられる影響ということでなければ、参考資料は設定根拠にはしないことがあるのですが、こちらはいかがいたしましょうか。エンドポイントとしないということでよろしかったでしょうか。

○ ○○

そうですね。普通は参考資料はエンドポイントにはしないということですね。

ほかの先生もよろしいですね。特に評価に大きな影響はないと思いますので、それで進めたいと思います。ありがとうございました。

では、65ページ、(6)の90日間のイヌですか。こちらは最初の試験はOATアグリオの試験なので飛ばして、66ページ、(7)のバイエルの試験です。こちらに関しては、67ページ、24行目から【事務局より】のボックス、こちらは2点ありますね。最初は200 ppm投与群で認められた体重増加抑制です。こちらはARfDのエンドポイントとする案。そして、68ページの②90 ppm以上の投与群の雄でみられた小葉中心性肝細胞肥大の毒性所見。こちらは適応性変化とする案。これが事務局案ですが、全ての先生が同意することですので、特に問題ないのではないかと思います。よろしいですね。

これで亜急性毒性試験は終了ということで、1時間半なのでちょっと休憩しますか。  
35分まで休憩しましょう。

○ ○○

そうしましたら、15時35分まで休憩ということでお願いいたします。

(休 憩)

○ ○○

ちょっと早いようですけれども、既に全員がお戻りのようなので、69ページの慢性毒性試験から再開したいと思います。よろしくお願ひします。

○ ○○

そうしましたら、69ページ、2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。今回一部追加された試験がございまして、一つ一つ御紹介させていただければと存じます。

3行目から1年間慢性毒性試験(イヌ)の試験でございます。15行目下の【事務局より】として記載をさせていただいております。本試験において、甲状腺ホルモンが測定されていたことから、本文の6行目と9行目、11行目にその旨を追記させていただきました。○○より、御確認いただいた旨、コメントを頂戴しております。

続きまして、70ページの1行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①をお願いいたします。ページをお戻りいただきまして、69ページの16行目下より【事務局より】でOECDテストガイドラインとの相違点とドシエの考察についてお伺いしてございました。本試験はOATアグリオの試験でございまして、評価書の内容については次回以降御審議をお願いできればと存じます。

こちらの試験のテストガイドラインとの相違点につきましては、特にドシエには記載がなかったのですけれども、本試験、OECDテストガイドライン453の2009年改訂版に準拠して実施された試験でございまして、事務局で念のため2018年改訂版との相違点を確認いたしました。結果といたしまして、血液学的検査における血液凝固系のパラメータ、PTとAPTTの測定を52週間投与終了後のみにしか測定していないという点が相違点に該当するとして記載をさせていただいたのですけれども、○○より、血液凝固系の異常はほかの試験でもみられませんと御確認をいただきました。

また、○○より、得られている結果からは評価に用いることは可能と考えますとコメントを頂戴しております。御確認をお願いいたします。

そうしましたら、71ページの5行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)②の試験をお願いいたします。本試験で認められた毒性所見を表51と52に記載をしております。15行目からの本文中の記載について御説明させていただければと思います。

「250 ppm投与群の雌雄において有意差はないものの、甲状腺限局性ろ胞細胞過形成及びろ胞細胞腺腫が認められた。」という文章の後に、「これは、その他の毒性試験[13.(1)]の結果から、エチプロール投与によりフェノバルビタールと同様に、β-グルクロニルトランスフェラーゼ等の肝薬物代謝酵素の誘導により、T<sub>4</sub>の胆汁中排泄が促進され

ることで血中濃度が減少し、その結果、視床下部－下垂体－甲状腺軸系に変化が生じ血中TSH濃度が増加し、甲状腺を持続的かつ過剰に刺激することで生じる間接的な原因によるものと考えられた。」という文章が記載されているのですけれども、こちらについては、次回以降の御確認となりますが、その他の試験に記載を移動させていただく予定でございます。

そうしましたら、73ページ、6行目下の【事務局より】をお願いいたします。本試験のOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察なのですけれども、血液学的検査、血液生化学的検査を投与3か月時に実施していなかったという点につきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、受入れ可能である旨、御意見を頂戴しております。

また、所見の扱いについて3点お伺いをしてございます。まず1点目が、75 ppm以上投与群の雄で認められたMCVの増加につきまして、前版では毒性所見とされていたのですけれども、250 ppm投与群では有意差が認められておらず、75 ppm投与群の増加の程度も6%と僅かと考えられたことから、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た。

先生方から頂戴したコメントは75ページの中ほどから記載をさせていただいております。〇〇より同意します、〇〇より事務局案に同意します、〇〇からも同意いたしますとの御意見を頂戴しております。〇〇より、MCV増加のみであれば同意しますと御意見を頂戴しております。

2点目のお伺いは、74ページの中ほどの②とさせていただいている内容でございます。慢性毒性群の75 ppm以上投与群の雌において肝絶対及び比重量増加が認められているのですけれども、75 ppm投与群については関連する血液生化学的パラメータの変化、病理組織学的変化が認められていないことから、適応性変化とする案とさせていただいたのですけれども、同投与群でTSH、T<sub>4</sub>の変化がみられるため、扱いについて御検討くださいとお伺いしておりました。

先生方から頂戴した御意見といたしまして、〇〇より、適応性変化に同意いたします。

〇〇からは、肝重量増加が認められても生化学的パラメータと病理組織学的変化がなければ適応性変化とする案に事務局がしているけれども、これはその機序が不明であるからの措置と考えますとして、本事例では、フェノバルビタールと同様の発現機序と考察がされていることから、毒性所見としてはいかがでしょうかとの御意見を頂戴しております。

〇〇より、ラット肝臓のUDPGT誘導による甲状腺ホルモン濃度への影響を与えることを毒性と考えるのであれば、毒性影響としてよいかと思いますとの御意見を頂戴しております。

〇〇より、75 ppm投与群は毒性所見としないでよいと思いますとの御意見を頂戴しているところでございます。

続きまして、ページをお戻りいただきまして、74ページ中ほどの③とさせていただいているお伺いの内容でございます。250 ppm投与群において、前版では甲状腺ろ胞細胞

腺腫が腫瘍性病変として毒性所見とされていたのですけれども、それ以外にも雄で皮下脂肪腫、肝細胞腺腫の発生頻度の増加が認められておりますのと、雌で卵巣の生殖索間質由来腫瘍の発生頻度の増加が認められております。これらについては前版では毒性所見とされておりました。JMPRの評価において、皮下脂肪腫及び肝細胞腺腫については対照群及び試験施設の背景データの範囲外であるため検体投与の影響であるとされておりますのと、卵巣の腫瘍については“equivocal”と判断がされております。各所見の扱いについて御検討くださいとさせていただいております。

各所見について報告書がどうなっているかと申しますと、肝細胞腺腫のみを毒性所見とし、皮下脂肪腫、卵巣の腫瘍については毒性所見とされていないというところがございます。また、ドシエでの考察がどうなっているかと申しますと、肝細胞腺腫については統計学的有意差が認められなかったという記載になっております。皮下脂肪腫につきましては、皮下組織はエチプロールのいずれの反復投与毒性試験でも標的組織として認識されていないこと、また、発生頻度が低く片性のみ認められ、背景データの範囲内、具体的には試験施設の背景データでは範囲外であったけれども、RITA (Registry of Industrial Toxicology Animal -data) の背景データでは範囲内であったというところがございます。これらを考慮すると、生物学的な重要性が低いという記載がされております。

卵巣の腫瘍につきましては、主にセルトリ細胞様腺腫が増加したが、明らかな用量関連性は認められず、性索間質腫瘍全体では統計学的有意差が認められなかったこと、対照群の発生率が試験施設の背景データを超えていたこと、2世代繁殖試験において関連する影響は認められていないことから、投与との関連は明らかでないドシエでは考察がされているというところがございます。

75ページの上に各腫瘍性病変の発生頻度を事務局でまとめさせていただいております。

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。〇〇より、肝細胞腺腫については検体投与の影響としない。皮下脂肪腫については検体投与の影響としないと思いますが、申請者のドシエでの考察「生物学的な重要性は低い」に違和感があります。当日審議でお願いしますとの御意見。卵巣の腫瘍に関しては検体投与の影響としないという御意見をいただいております。

〇〇より、皮下脂肪腫につきましては、ここで参照すべきは試験施設の背景データと比較するのが妥当と考えますとの御意見。卵巣の腫瘍については、施設の背景データを超えているので、影響があると考えられますとの御意見を頂戴しております。

〇〇より、皮下脂肪腫と肝細胞腺腫については試験施設の背景データの範囲外ということであれば毒性所見としてよいと思います。卵巣の腫瘍についてはドシエの考察に同意いたしますとの御意見。

〇〇より、肝臓及び皮下は変化と捉えてもよいと思います。卵巣については、セルトリ細胞様腺腫を変化とするか判断が難しいように思います。確かに用量相関性は明確でないことは理解できますが、やはり高用量で頻度が高く、考察も不十分かと思っておりますと御意見

を頂戴しているところでございます。御審議をお願いできればと存じます。

続きまして、76ページの2行目から18か月間発がん性試験（マウス）①、今回追加された試験でございまして、OATアグリオ原体のデータでございまして。こちらにつきましては、今回、OECDテストガイドラインとの相違点についてお伺いをさせていただいております。特にドシエでは考察がされていなかったのですけれども、本試験、OECDテストガイドライン451の2009年改訂版に準拠して実施された試験でございまして、事務局にて2018年改訂版の相違点を確認いたしましたところ、特に不足している検査項目はございませんでした。この点について、〇〇より、評価可能と考えますと御確認をいただいております。

続きまして、77ページ、5行目から18か月間発がん性試験（マウス）②の試験を御覧ください。まず、本文中の記載について修正等の御説明をさせていただければと存じます。事前にお送りしたたたき台で、下線部は13.（2）その他の試験に記載があるため削除予定としていた箇所があったのですが、該当箇所である77ページの19行目から21行目に下線を付していませんでした。その点について、〇〇から頂戴した御意見を78ページの7行目下に記載をさせていただいております。下線部について確認、扱いは先ほど少し御紹介した2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラット②の71ページの16行目から72ページの3行目と同じでしょうかという御意見を頂戴いたしまして、77ページの19行目から21行目に下線を追加させていただいた旨と、2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラット②の71ページの16行目から72ページの3行目と同様の扱いである旨、御確認をいただければと存じます。

本試験につきましの【事務局より】を15行目下に記載してございます。まず1点目として、認められた腫瘍性病変を表形式で追記させていただいております。2点目といたしまして、150 ppm以上投与群の雌で認められた肝臓重量の増加につきまして、前版では比重量増加が150 ppm以上投与群の毒性所見とされておりました。今回報告書とドシエを確認したところ、150 ppm投与群では絶対重量についても有意な増加が認められていたのですけれども、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ、測定項目はAST、ALT、ALPのみとなつてございまして、この変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから適応性変化とする案といたしまして、300 ppm投与群の肝絶対及び比重量増加を毒性所見とする案とさせていただいております。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨、御意見を頂戴しております。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきまして、御説明は以上でございまして。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、69ページの8. 慢性毒性試験及び発がん性試験に移りたいと思います。

最初の（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）はバイエルの試験で追記がありましたので、確認していただきました。

16行目からのボックスです。こちらもたたき台をつくっている最中です。OECDテストガイドラインとの相違点、ドシエに記載されていない部分に関しては、特に問題ない、評価可能であるという意見を先生からいただいていますので、問題ないかと思います。

ページを開いていただいて、(2) 2年間慢性毒性/発がん性試験、これは追加された試験で、これはOATアグリオの試験です。こちらに関しては次回以降の審議になります。

あとは、71ページ、(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)です。こちらに関しては、16行目からの下線部、こちらはその他の試験に記載を移動するということの説明がありました。

次は、73ページの6行目からのボックスです。まず、OECDガイドラインとの相違点やドシエでの考察ですね。血液学的検査、生化学的検査は3か月時には実施されていなかったということですが、特に評価には問題ないということで、受入れ可能と皆さんから意見をいただいています。

73ページ、一番下の事務局からの伺いです。3点、最初は、75 ppm以上投与群の雄で認められたMCV増加、これは赤血球の大きさか何かですかね。これを毒性所見としないという案です。こちらに関しては、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。

2番は、51-2の表です。75 ppm以上投与群の雌において認められた肝絶対及び比重量増加については適応性変化とするということです。こちらに関しては、〇〇、〇〇は毒性としない。適応性変化としてよろしいということですが、〇〇と〇〇からは、こちらは毒性影響としてよろしいのではないかとということです。

〇〇、御意見をお願いします。

〇 〇〇

ちょっと確認させていただきたいのですが、フェノバルビタール様作用を毒性影響としてこれまで取ってきていないのであれば適応性変化でいいと思います。その点を確認させていただきたいのですが。

〇 〇〇

フェノバルビタール様のメカニズムを持っているから毒性とする、しないというよりは、肝肥大のガイドラインに記載がある範囲でお答えさせていただきますと、それぞれの試験の各用量で認められている所見から肝毒性を示唆する影響があるかどうかということで、その用量で認められている肥大が適応性と判断できるかどうかという形でみていただくというような判断をされていると思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。分かりました。

でしたら、適応性変化でいいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

フェノバルビタールと同様の発現機序とされていることからというのは、ちょっと解釈が違うということですね。分かりました。

では、〇〇が同意されるということで、こちらは適応性変化とすることにしたいと思います。

あと、③です。こちらは甲状腺ろ胞細胞腺腫以外に3つあります。1つは肝細胞腺腫、2つ目は皮下脂肪腫、3つ目は卵巣の生殖索間質由来腫瘍、こちらに関しては事務局案としては認められない、毒性とはしない、“equivocal”ということで考察されていますけれども、〇〇は基本的には事務局案どおり。〇〇は、皮下と卵巣は毒性とするということなのかな。〇〇と〇〇は、私が見る限り同意見で、肝細胞腺腫と皮下脂肪腫は毒性の所見。卵巣に関してはちょっと疑問がある、“equivocal”ということでよろしいのではないかという意見ですけれども、皆さんちょっと意見が分かれているところです。

〇〇、いかがですかね。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局が準備してくださった75ページの上の表の発生頻度を見て、まず肝臓の腫瘍性変化はn=60のうち3頭しかないということで、有意差もついていないので、これは影響としなくていいと判断します。同様に脂肪腫のほうもn=60のうち5だけで、これも有意差がついていないと思われ、発生も少ないと判断して、影響としなくていいと思っています。

卵巣については合計のところは10となっているのですが、先に〇〇の御意見を聞きたいなと思っているところです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇、3点についてお願いします。

〇 〇〇

肝臓は確かに頻度としては低いかもしれませんが、背景データを超えて、ただ有意差がないということで、これはどちらかなと迷うところですが、基本的には否定できるのかなという観点でいくと、すんなり否定していいのかというのがちょっと気になったところで、多分“equivocal”というような扱いになってしまうと思います。

皮下も同様な考えをいたしました。やはりこれも背景データは上回っているという考えがあるので、この考察で皮下は標的臓器ではないという言い方もちょっと気にかかってしまって、本当にそうかというところでちょっと考察に疑問を持ったというところもございます。

卵巣は、足してしまうと用量相関があるようにもみえるのですが、これは難しいところで、セルトリ細胞様腺腫という一番もともとのところでもありますけれども、発生

はあるのですね。だから、ドシエの考察がこのようにされているので、一応 “equivocal” という扱いなのかと思って読み取りました。すみません。説明になっていなくてごめんなさい。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

○○とほぼ同じ意見なのですけれども、やはり肝臓は3例というところで、しかも、私も最初に見たときにそんなに珍しい腫瘍でもないので、毒性ではないのかなと思ったのですが、背景データを超えているのというのであれば、否定し切るのも難しいのかなと思って影響というふうに書かせていただきました。

脂肪腫に関しても、○○も書かれているとおり、やはり試験施設の背景データというのが大事になるかなと思いますので、それを超えているのであれば、やはりなかなか否定するのは難しいのかなというので、肝臓と皮下については毒性影響というふうに提案をここではさせていただきます。

卵巣は難しいのですけれども、“equivocal “というのが許されるのであれば、やはりそうしたいかなというようなデータかなと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

どうぞ。

○ ○○

1つ確認させていただきたいのですけれども、皮下脂肪腫、それから卵巣についても、これは統計はやられているのですかね。有意差はついていないということですよ。分かりました。それであれば、あまり背景データのほうばかり着目せずに、統計学的な解析で、ここはいずれも影響としない方がいいかと判断します。

以上です。

○ ○○

○○としては、3つとも統計的な有意差はないということで、毒性とはしないということですが、○○は、肝細胞腺腫に関しては少し気になるということですか。

○ ○○

肝臓と皮下について、統計も大事ですし、両方気になっています。施設背景データもやはり気にしつつというところでいうと、なかなか否定し切るのは難しいのかなというところでは。

○ ○○

○○は、先ほどの意見では、あまり重要性はないということだったと思うのですが、そ

れはどうですか。

○ ○○

統計学的なもので根拠が十分であれば、もちろん否定し得るものかもしれないですね。ただ、やはり施設間で出ているというこの書き方を読んでしまうと、それを安易に否定していいのかというのがちょっと引っかかってしまったのです。

○ ○○

では、事務局、お願いします。

○ ○○

すみません。事務局の事前の準備があまり十分でなくて申し訳ございません。背景データなのですけれども、どの程度出ているかとか、通常の発生の数をすぐに御確認いただけるようなまとめをしておりますので、次回までに背景データに数値を入れるのと、統計検定の方法も、今、統計しているかという御質問があったこともありますので、検定方法等が分かるように整えまして、次回再度御確認をお願いできればと思います。

それに際しまして、肝細胞腺腫なのですけれども、JMPRの評価書には、試験施設の背景データということで数値が出ているのですが、報告書のほうに数字がないということで、次回、JMPRの評価書のほうの数字で見ていただけるのか、報告書に記載がないので、リスク管理機関を通じて念のため確認しておくことがよろしいのか、いかがいたしましょうか。

○ ○○

先生方、よろしいですか。

○ ○○

それは次回で構いません。

○ ○○

そうしましたら、確認の上、資料を整えて次回御確認いただきます。ありがとうございます。

○ ○○

では、この部分に関しては、次回また議論するというにしたいと思います。

それで、76ページの(4)の18か月の発がん性試験(マウス)です。これは今回新しく追加されたOATアグリオの試験なので、これも次回ということですね。

77ページ、(5)の18か月の発がん性試験(マウス)、こちらはバイエルの試験で、77ページの下の方に先ほど事務局から追記の説明がありましたけれども、○○が78ページのところで下線部について同様でしょうかということに関しては、先ほど説明があったということです。それでよろしいですね。

それと、78ページの15行目の【事務局より】のボックス、まずは表57の形で記載したということ。あと、②としては150 ppm以上投与群の雌で認められた肝臓重量増加については適応性変化として、300 ppm投与群の肝絶対及び比重量増加を毒性所見とする案

とするということです。こちらに関しては、全ての先生が同意するという意見をいただいていますので、問題ないと思います。

ここまで慢性毒性試験ですけれども、よろしいですね。

それでは、79ページの神経毒性試験をお願いします。

○ ○○

恐れ入ります。79ページの2行目から急性神経毒性試験でございます。

まず、3行目の(1)急性神経毒性試験(ラット)①でございます。本試験、OATアグリオ原体の試験成績でございまして、次回御審議をお願いできればと考えております。

ページをおめくりいただきまして、80ページ、2行目から(2)急性神経毒性試験(ラット)②でございます。16行目下の【事務局より】に送付後追記ということで大変恐縮でございますが、神経病理組織学的検査の結果について追記しましたというところで、本文の6行目から7行目にかけて、神経病理組織学的検査において検体投与による毒性影響は認められなかったという旨を追記させていただいております。

続きまして、18行目、(3)急性神経毒性試験(ラット)③でございます。こちらも、21行目、22行目にかけて、本試験においては神経病理組織学的検査が実施されていない旨を追記してございます。

そうしましたら、81ページ、15行目から(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)①でございます。こちらは今回追加された試験ということで、OATアグリオ原体の試験成績でございますので、次回御審議をお願いできればと存じます。

82ページ、12行目から(5)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)②でございます。こちらの試験につきまして、27行目下より【事務局より】としてお伺いをしていた点がございまして、まず、OECDテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察なのですが、本試験は眼科的検査が未実施であったというところで、90日間反復経口投与毒性試験の結果を踏まえて考察がされておりました、○○、○○、○○より、問題ない、受入れ可能、評価可能と考えますと御意見を頂戴しているところでございます。

その下に認められた所見についてお伺いをしている点がございまして、400 mg/kg体重/日投与群の雄において、投与1週に統計学的有意な摂餌量減少が認められているのですが、対照群に対する割合は92%となっておりまして、投与2週以降及び投与1～13週の累積では有意差が認められていないことと、同投与群で体重増加抑制が認められていないことから、前版と同様に毒性所見としない案といたしまして、御確認をお願いしておりました。○○、○○、○○より、御同意いただける旨、御意見を頂戴しております。

そうしましたら、84ページの1行目下の【事務局より】のボックスをお願いいたします。本剤の評価に用いた試験成績に関しまして、神経毒性に係る試験成績のうち、急性遅発性神経毒性、亜急性遅発性神経毒性及び発達神経毒性が実施されておりませんので、バイエルとOATアグリオのドシエにおいて、各試験について下に記載のとおり考察がされております。本剤はマウスを用いた一般薬理試験において、痙攣等の中枢神経系への作用が

認められておりますのと、急性経口毒性試験及び急性神経毒性試験においても自発運動低下や着地開脚幅の減少等の神経毒性を示唆する所見が認められております。

一方で、反復経口投与神経毒性試験では、神経毒性を示唆する所見は認められておりませんので、今回提出されていない各試験が実施されていないことの妥当性について御検討をお願いしておりました。

少し下に御移動いただきまして、農林水産省の農薬の登録申請において提出すべき資料に係る通知におきましては、これらの試験はいずれも条件付き要求とされておりまして、ほかの試験の結果などから、神経毒性や発達期の神経毒性を示唆する所見がない等の条件を満たす場合は各試験の提出を要しないとされているという旨の補足の御説明をさせていただきました。

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。〇〇より、当日審議でお願い致しますと御意見をいただいております。

〇〇より、事務局で補足の御説明をさせていただいた部分になるのですが、一般薬理試験の成績は考慮外なのではないかという御質問を頂戴しております。一般薬理試験につきましては、以前、農水省のデータ要求で提出が必要なデータではあったのですが、現在は必須のデータとはなっていないこともございまして、特にこの条件付き要求の条件として明記をされているということはないのですが、だからといって対象外とされているわけではなくて、もし一般薬理試験においてこの条件付き要求に該当するような関連する所見が認められれば、提出が必要になるということかと存じますので、その旨、御説明させていただきます。

〇〇より、上の理由にて妥当性はあると考えますとの御意見を頂戴しております。

〇〇より、各試験内容からは条件は満たしているように思われますと御意見を頂戴しております。御審議をお願いいたします。

神経毒性試験につきましては、御説明は以上でございます。

〇 〇〇

神経毒性試験、79ページからですね。（1）は今回追加されたOATアグリオの試験ですので、これは次回の審議ということですね。

ページをめくっていただいて80ページ、急性神経毒性試験（ラット）②です。こちらはバイエルの試験で、これに関しては事務局から7行目から8行目の追記が行われました。

同じく80ページ、下、18行目、（3）の急性神経毒性試験（ラット）③です。こちらもバイエルの試験で、事務局のほうから、本試験では神経病理組織学的検査が実施されていない旨の追記がありました。これに対して、ほかの先生から特に御意見はないようです。

81ページ、15行目からの90日間亜急性神経毒性試験（ラット）①です。こちらもOATアグリオの試験なので、次回ということですね。

同じく（5）の90日間亜急性神経毒性試験（ラット）②も次回です。ただ、OECDガイドラインの相違点とドシエでの考察、眼科的検査を実施しなかったことはどうかという

ことが82ページの27行目からの【事務局より】のボックスにありますけれども、全ての先生が受入れ可能、評価可能という考えですので、問題ないと思います。

83ページの【事務局より】の400 mg/kg体重/日投与群の雄でみられた投与1週の統計学的有意な摂餌量の減少ですけれども、投与1～13週の累積では有意差が認められないということで、毒性所見としないという事務局案ですけれども、こちらも全ての先生が同意されています。

84ページ、1行目から【事務局より】です。試験成績で急性遅発性神経毒性、亜急性遅発性神経毒性及び発達神経毒性が実施されていないということに関して、この妥当性に関して検討くださいということです。それぞれバイエルとOATアグリオからこのような説明があり、また、農林水産省の農薬の登録申請において提出すべき資料に係る通知にはこのような発達期の神経毒性を示唆する所見がない等の条件を満たす場合は、試験の提出を要しないことにされているということです。

こちらに関しては、〇〇、〇〇からは、この理由であれば条件は満たしている、妥当性はあるという考えですが、〇〇は当日審議でお願いしますということですけれども、何か御意見があればお願いします。

○ 〇〇

〇〇です。

発達神経毒性については、専門ではないですが、〇〇が大丈夫だと、妥当性があるとおっしゃっているので、このとおりでいいかと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

私もここは〇〇に御意見いただきたいと思っていたのですけれども、今日欠席だということで、〇〇、何か御意見ありますか。

○ 〇〇

ここに書いたとおりです。一応満たしているというように判断いたしました。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇は何か追加の御意見はありますか。

○ 〇〇

特に追加はありません。

○ 〇〇

よろしいですか。

ここままで神経毒性ですけれども、よろしいですかね。

では、次をお願いします。

○ 〇〇

そうしましたら、85ページの2行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず3行目からの(1)2世代繁殖試験(ラット)①でございます。こちらは今回追加された試験ということで、OATアグリオ原体の試験成績でございます。次回御審議をお願いできればと存じますが、18行目の親動物の雌の無毒性量に関連して、〇〇より御指摘を頂戴しております。頂戴した御指摘につきましては、86ページの2行目下に記載をさせていただいております。親動物の雌について、肝比重量の増加をお送りしたたたき台で所見としており、無毒性量は20 ppmとしていますが、病理組織学的検査で異常が認められていないので、適応性変化として無毒性量は75 ppmでよいのではという旨の御意見をいただいております。頂戴した御意見を踏まえて評価書案を見直し、次回御審議をお願いできればと考えてございます。

86ページの4行目から、2世代繁殖試験(ラット)②でございます。

ページをおめぐりいただきまして、88ページ、3行目下からの【事務局より】のボックスを御覧ください。まず、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察についてなのですが、詳細な状態観察を行わなかったということと、離乳児の病理組織学的検査が未実施であるということについて考察がされてございます。

〇〇より、ドシエでの考察を受け入れますとの御意見を頂戴しております。

続きまして、その下に5点お伺いをしていた事項がございます。まず、認められた所見につきまして、表形式で記載しましたというところで、前版までは文章で記載がされていたのですが、今回、表68の形でまとめさせていただいております。

2点目が、75 ppm以上投与群のP雌において、有意な肝臓の絶対及び比重量増加が認められていますが、75 ppm投与群につきましては、関連する病理組織学的変化が認められないことから毒性所見としない案といたしまして、〇〇、〇〇より、御同意いただける旨、御意見頂戴しております。

また、この部分に関連いたしまして、87ページの6行目から8行目にかけて文章でその旨を記載する案としております。御確認をお願いできればと存じます。

88ページにお戻りいただきまして、3点目のお伺いでございます。親動物の臓器重量についてなのですが、前版の評価書では、500 ppm投与群のF<sub>1</sub>親動物雌雄で認められた所見として「肝、甲状腺及び下垂体比重量の減少が認められた」との記載がされておりましたが、今回提出された報告書とドシエを確認したところ、肝臓と甲状腺において認められたのが重量の増加であったので、増加という形に修正をさせていただいておりますのと、下垂体においては比重量のみでなく絶対重量についても有意な減少が認められていることから、絶対重量も毒性所見とする案といたしました。また、F<sub>1</sub>親動物雌で認められた所見として「脾絶対重量の増加」というのが記載されていたのですが、今回確認したところ、絶対重量減少であったため、減少に修正をさせていただきます。

同じF<sub>1</sub>親動物雌で認められた甲状腺の重量増加につきまして、絶対重量に統計学的有意差は認められないのですが、対照群に対して11%の増加が認められることと、関

連する病理組織学的変化が認められることから、絶対重量についても毒性所見とする案と修正をさせていただいております。

また、500 ppm投与群P雌で認められた副腎の重量増加について、前版の評価書では比重量のみが毒性所見とされていたのですけれども、今回、ドシエと報告書を確認いたしまして、絶対重量にも有意な増加が認められておりましたので、絶対重量についても毒性所見とする案として御確認をお願いしておりました。

〇〇、〇〇より、御同意いただける旨、御意見を頂戴しております。

続いて、4点目が児動物の臓器重量についてのお伺いでございます。前版の評価書では、500 ppm投与群のF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>雌雄で認められた所見として「胸腺、脾絶対重量、腎比重量の低下並びに肝及び脳比重量の増加が認められた」と記載がされておりました、今回提出された報告書とドシエを確認して、表68の児動物の所見を記載しております。

これらのうち、肝臓と脳につきましては絶対重量が減少、肝臓には有意差がございまして、脳は有意差がありというところで、扱いについて御検討をお願いしておりました。

〇〇より、肝臓重量には有意差がなく、体重抑制の影響を受けやすい臓器であることから毒性所見とは取らず、脳は体重抑制の影響を受けにくい臓器であり、有意に臓器の絶対重量が低下していることから、毒性所見としたほうがよいかと思っておりますとの御意見を頂戴しております。

〇〇より、脳の絶対重量が有意に減少したことは、表68へ記載するとよろしいかと思っておりますとの御意見を頂戴しております。御検討いただければと存じます。

最後の5点目でございますけれども、500 ppm投与群の児動物で包皮分離遅延及び膈開口遅延がみられましたが、体重増加抑制に伴う変化と考え、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、〇〇、〇〇より、御同意いただける旨、御意見を頂戴しております。

89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。こちらはOATアグリオの試験でございます、次回御審議をお願いできればと存じます。

同じく89ページの14行目からの(4)発生毒性試験(ラット)②につきまして、25行目下の【事務局より】でお伺いをしてしております。OECDテストガイドラインとの相違点についてドシエで考察がされておりました、内容といたしましては、母動物について甲状腺ホルモン及び重量測定、病理組織学的検査が、胎児については肛門性器間距離の計測が実施されなかったというところで、妊娠動物ではないが一般毒性試験では甲状腺ホルモンを測定しており、また、胎児について性比の判別は十分可能であり、内臓検査も行っていることから、逸脱が試験の結果の評価に影響を及ぼさないと考えられるとの考察がされております。

〇〇より御意見を頂戴しておりました、ページがまたいでしまっていて恐縮なのですが、90ページにいただいた御意見を記載させていただいております。2020年の追加試験ということで、こちらはOATの試験になるのですけれども、母親の甲状腺ホルモンや重

量測定、病理組織学的検査、胎児の肛門性器間距離の計測がなされていますと。また、2001年の試験についても30 mg/kg体重投与群の体重減少と摂餌量減少のデータがARfDのエンドポイントとして使用できますので、両方の試験を記載として残す必要があると考えますとの御意見を頂戴しております。

本試験につきまして2点お伺いをしてございます。まず1点目でございますが、30 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制につきまして、妊娠6～8日に体重減少が認められた以外は有意差が認められておりませんので、89ページの18行目の記載になるのですけれども、前版は体重増加抑制と記載されていた部分を体重減少に修正するとともに、発現時期を追加してございます。その次の行の摂餌量についても発現時期を追加させていただいております。

2点目は、30 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重減少と摂餌量減少につきまして、まず体重についてなのですけれども、妊娠6～8日の体重増加量は、対照群6 gの増加に対して、30 mg/kg体重/日投与群でマイナス0.6 gと微量ですが減少をしていること。摂餌量につきましても、対照群27.6 gに対して、24.4 gと僅かにですが有意に減少していることから、どちらも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た。

1点目、2点目ともに、〇〇、〇〇より、事務局案に御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

続きまして、90ページの2行目から(5)ウサギの発生毒性試験①でございますが、こちらはOATアグリオの提出データでございますので、次回御審議をお願いできればと存じます。

91ページの8行目から(6)発生毒性試験(ウサギ)②をお願いいたします。こちらの試験、18行目下の【事務局より】にボックスを記載させていただいております。OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察なのですけれども、胎児について肛門性器間距離の計測が未実施であったという点につきまして考察がされておりました、〇〇より、ドシエでの考察を受け入れますと御意見頂戴しております。

本試験につきましても4点お伺いをしてございます。まず1点目は、発現時期を追加しましたという旨の御説明でございます。

2点目につきまして、2 mg/kg体重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、妊娠6～8日の増加量が対照群0.02 kgであったのに対して、2 mg/kg体重/日投与群についてはマイナス0.02 kgと差が僅かであると考えられたこと。一方、4 mg/kg体重/日投与群ではマイナス0.08 kgと対照群に対してマイナス0.1 kgの差が認められておりますことから、4 mg/kg体重/日投与群を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す、〇〇、〇〇より御同意いただける旨、コメントを頂戴しております。

ページをおめぐりいただきまして、92ページの中ほどから、②が重複していたので③に修正させていただいておりますが、3点目のお伺いでございます。2 mg/kg体重/日以

上投与群の母動物で認められた摂餌量減少につきまして、2 mg/kg体重/日投与群では妊娠6～8日に有意差は認められず、4 mg/kg体重/日投与群では妊娠6～8日以降に有意な減少が認められておりますことから、4 mg/kg体重/日投与群の摂餌量減少をARfDのエンドポイントとする案といたしまして、こちらについても〇〇、〇〇より御同意いただける旨コメントを頂戴しております。

最後に4点目のお伺いでございます。2 mg/kg体重/日以上投与群の胎児で認められました第1中手骨不完全骨化/未骨化、前肢の第4、第5中節骨未骨化の発現頻度の上昇につきまして、母動物で体重増加抑制がみられる用量において認められたことから、ARfDのエンドポイントとしない案としてお伺いをしておりまして、御同意いただける旨のコメントを頂戴しております。

御説明は以上でございます。

〇 〇〇

それでは、85ページ、10. の生殖発生毒性試験から始めたいと思います。

(1) の2世代繁殖試験(ラット)①の試験ですけれども、こちらはOATアグリオの試験で、次回審議ということですが、86ページの2行目のボックスにありますように、〇〇から記載の修正がありまして、ありがとうございます。内容に関しては次回審議したいと思います。

86ページ、4行目から(2) 2世代繁殖試験(ラット)②の試験です。こちらはバイエルの試験で、86ページの10行目から87ページ、また、新たに表68を記載したということで先ほど事務局から説明があったところです。

88ページ、3行目から【事務局より】のボックスでOECDの相違点とドシエの考察、詳細な状態観察を行わなかった。離乳児の病理組織学的検査を実施しなかった。こちらに関しては、考察を受け入れるということで、〇〇から御意見いただいています。

〇〇も特に問題ないでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

問題ないです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

その下に事務局から5点伺いがあります。1点目は表形式で記載したということです。

②75 ppm以上の親の雄において有意な肝臓の絶対及び比重量の増加が認められたが、病理組織学的変化が認められないことから毒性所見としない案として、その旨を87ページの6行目に記載したということです。こちらに関しては、両先生から事務局案に同意するという事ですね。

あと、③親動物の臓器重量に関しては、色々説明がありましたけれども、先ほどの表68の記載どおりとして、特に親動物の臓器重量に関しては、〇〇、〇〇とも事務局案ど

おりで結構ですということだと思います。

④の児動物の臓器重量に関しては、両先生とも肝臓重量には毒性所見としては取らないけれども、脳は体重抑制の影響を受けにくいことから毒性所見としたほうがよいかと思えますということですが。

こちらに関して、まずは〇〇、御意見ををお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

脳は発生のときに守られますので、影響が出にくい臓器です。したがって、児動物で脳の重量が減ったのは毒性所見と取ってよいものと思えます。

以上です。

〇 〇〇

〇〇も同意見でしょうか。をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

同意見です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということは、表87の児動物の肝及び脳というところの肝は削除することになりますか。肝臓は削除でよろしいですね。

〇 〇〇

今御審議いただいた結果を踏まえ、表68の児動物の500 ppm投与群のところ、肝及び脳比重量増加と記載しているところを、肝については毒性所見としないと御審議をいただいたので、記載をしないというところで、脳については比重量増加を毒性所見としていただくのと、併せて絶対重量減少を記載させていただくというところよろしいでしょうか。

〇 〇〇

今の説明で、〇〇、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

脳の比重量の増加に関しましては、体重増加抑制の影響もありますので、これを毒性所見とするのは難しいところだと思います。したがって、脳の絶対重量の減少のほうを毒性所見と取ったほうがよろしいかと思えます。いかがでしょうか。

〇 〇〇

そうですね。〇〇もこの記載の内容からすると同意見ですね。

〇 〇〇

ありがとうございます。同意見です。

○ ○○

では、こちらは脳の絶対重量の低下、減少ですか。減少にしていただければと思います  
が、よろしいですか。では、そのように修正をお願いします。

89ページ、(3)の発生毒性試験(ラット)①です。こちらも次の審議ということで、  
(4)の発生毒性試験(ラット)②です。こちらはバイエルの試験ということで、少し修  
正が事務局からありました。

25行目、【事務局より】のボックスでOECDの相違点とドシエについての考察は以下  
のとおりですということですが、胎児については肛門性器間の距離の計測が行われ  
なかった。この辺について、○○のこの御意見は、評価には使えるけれども、何らかの形  
で残すといったことでしょうか。

○ ○○

○○です。

甲状腺ホルモン及び重量測定、病理組織学的検査、胎児の肛門性器間距離の継続が実施  
されていなかったことにつきまして、肝毒性で甲状腺の測定はしていて、その結果が一般  
毒性試験のほうで反映されているということにつきましては、これでよろしいかと思いま  
す。

胎児についての肛門性器間距離の計測は実施したほうがいいと思うのですが、2000年  
のバイエルの試験を参考資料にしてしまうと、30 mg/kg体重投与群の体重減少と摂餌量  
減少のデータが使えなくなります。30 mg/kg体重投与群の体重減少と摂餌量減少が  
ARfDのエンドポイントとして使用可能なことから、この試験についての記載を残してお  
いて、不足部分はまた次回の審議になるかと思いますが、OATアグリオの試験で議論を  
すればよろしいかと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

このまま一応評価には使えるということですのでよろしいのですよね。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

○○はいかがですか。今の○○の御意見も含めて。

○ ○○

○○です。

私も次回の審議のときに併せて考えようと思っていたのですが、特段おっしゃった内容  
に異存はございません。

○ ○○

ありがとうございます。

それと、90ページの下のほうのボックスです。事務局から2つお伺いがありますけれども、30 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制については追記したと。これは特に問題ないですね。

あと、②の30 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重減少及び摂餌量減少に関しては、いずれもARfDのエンドポイントとしたということで、両先生とも事務局案に同意するという事です。特に問題ないと思います。

90ページ、下の(5)発生毒性試験(ウサギ)です。こちらも次に議論すべき試験です。

91ページの(6)発生毒性試験(ウサギ)②、こちらはバイエルの試験なので、少し事務局のほうで12行目、13行目にあるように修文されました。

18行目の【事務局より】のボックスでOECDとの相違点、ドシエでの考察として、こちらも胎児における肛門性器間距離の測定が実施されなかったということですが、こちらは先ほどと同じようにドシエでの考察を受け入れるという〇〇の御意見です。

〇〇も特に問題ないのではないかと思います。いいですね。

〇 〇〇

〇〇です。

問題ありません。

〇 〇〇

あとは、その後の【事務局より】の4点ありますね。1番目は発現時期を記載したという先ほどの12行目、13行目の記載です。

②は2 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です。こちらに関しては、4 mg/kg体重/日投与群をARfDのエンドポイントとする案としたと。

あと、ページを開いていただいて92ページの③2 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で認められた摂餌量減少、こちらはARfDのエンドポイントとする。

一方、④の胎児で認められた第1中手骨不完全骨化/未骨化、前肢第4、5中節骨未骨化の発現上昇については、こちらは母動物の体重増加抑制でみられる用量において認められたことから、ARfDのエンドポイントとしないという事務局案ですが、こちらも全て、〇〇、〇〇から事務局案どおりでよろしいという御意見です。

両先生ともよろしいですね。ありがとうございます。

ここままで発生毒性試験、最後までやってしまいませんか。

遺伝毒性も、では、説明をお願いします。

〇 〇〇

そうしましたら、93ページの2行目から遺伝毒性試験につきまして、OECDテストガイドラインとの相違点についてお伺いしている部分について御確認をお願いできればと存じます。

95ページの3行目下に【事務局より】を記載しております。今回、バイエル原体の各

試験についてテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察を記載させていただいております。まず復帰突然変異試験、参照41の試験についてでございます。93ページの表70の一番上に記載をしている試験でございますけれども、こちらは大腸菌株で陽性対照の濃度が適切でなかったが、1菌株の+S9のみで生じたことであり、この逸脱が試験結果を損なうものではないと考えられたという点につきまして、その下に経緯の補足の御説明を追加させていただいております。本試験につきましては、2003年の第3回農薬専門調査会の審議において陽性対照及び濃度設定が適切でなく、S9の代謝活性が不十分であった可能性があるとして再試験が要求されまして、それに対する回答として復帰突然変異試験、参照62の試験が提出されたという経緯がございまして、御参考までに補足の御説明をさせていただきます。

この点につきまして、〇〇より、経緯承知しましたということで復帰突然変異試験、参照62の試験が存在するため、現状の取扱いで問題ないかと存じますと御意見を頂戴しております。

また、〇〇より、これ以降の事項も含めてということで、同意しますと御意見を頂戴しております。

次が、中ほどにございます染色体異常試験、参照42の試験についてでございます。相違点のドシエでの考察は観察した中期分裂細胞数は200個と少なかったという点について考察がされております。

〇〇より、試験2の-S9の20時間処理において、統計学的有意差がありましたが、用量相関性がなく、陰性背景データの範囲内のため問題ないかと思えますというところで、ただしとして、短時間処理法の-S9の試験が実施されていない様子のため、受け入れられるか確認させていただきとの御意見を頂戴してございます。

また、〇〇からは、先ほど申し上げたとおり、御同意いただける旨の御意見を頂戴しているところでございます。

続いて、小核試験、参照43の試験でございます。相違点について考察されておりますのが、動物当たり2,000個の多染性赤血球について測定し、4,000個測定していないと。しかしながら、現行のガイドラインでは、性差が認められないならば必ずしも両性で実施する必要はないとされており、動物数の点で現行のガイドラインに比べて2倍であることから、この逸脱が試験結果を損なうものではないと考えられたと考察がされておまして、〇〇より、経緯承知しました、現状の記載についても了解いたしましたと、〇〇からも御同意いただける旨のコメントを頂戴してございます。

テストガイドラインとの相違点につきましては以上でございます。

○ ○○

今、事務局から最初に話がありましたように、遺伝毒性試験を使えるかどうかということだけを確認して今日はこれで一旦終わりたいと思います。

95ページの3行目からの【事務局より】であります。テストガイドラインとの相違点

及びドシエでの考察に関してですけれども、これを見る限り、復帰突然変異試験と小核試験に関しては特に問題ないことではないかと思えます。〇〇から、染色体異常試験について少し懸念点があるようですので、そちらを少し御説明をお願いしますか。

○ ○○

懸念点としては、短時間の処理法、3時間処理の-S9の試験が行われていない点が今の2016年のガイドラインと逸脱しているので、受け入れられるのかというところは懸念点でした。

○ ○○

ヒトのほうの試験ですよ。参照42ですね。

○ ○○

はい。バイエルのヒトのほうの試験です。

○ ○○

98年の時点のガイドラインは、恐らく短時間処理でも-S9をやることになっているのではないかと思います。、それ以前は、長時間処理をやった後に短時間処理で+S9だけやるというガイドラインだったかと思えます。要は、短時間処理の-S9は必要かどうかという議論ですね。長時間処理やっていれば短時間処理は特に要求しないという古いガイドラインに従ったのではないかということで、そのためにやっていなかったのかもしれませんが。現在のガイドラインからは逸脱するかもしれませんが、私としては、受け入れてもいいのではないかと思います。いずれにせよ次の新しい試験が出ていますから、特にガイドラインにはこだわらなくてもいいような気がするのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

もう一つのチャイニーズハムスターの試験もありますので、特に問題はないかと思うのですけれども、ガイドラインと逸脱しているかと言われたら気になったので記載しました。

○ ○○

98年ですから、もっと前だったら問題なかったのかもしれませんが、逸脱はあると思いますが、受入れは可能ということでよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。受入れは可能ですが、2016年からの相違点という意味ではありますということです。

以上です。

○ ○○

分かりました。では、そういうことでお願いしたいと思えますので、よろしくお願ひします。

では、ここまでにしましょうか。

○ ○○

申し訳ございません。97ページからの12. 経皮投与、吸入ばく露等試験で同じく相違

点についてお伺いをしていた点がございまして、そちらだけ御確認をお願いできればと思います。

97ページ、3行目からの急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）の試験につきまして、98ページの2行目下で【事務局より】としてOECDテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察を記載してございました。バイエルのデータについて、1997年実施の経皮の試験、また、2016年実施の急性経皮毒性試験、1998年実施の急性吸入毒性試験につきまして、それぞれ動物数であるとか用量等に現行のガイドラインからの逸脱があるという点について考察がされておりました、〇〇、〇〇、〇〇より、受入れ可能と御意見を頂戴してございます。御確認いただければと存じます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

97ページからの（1）急性毒性試験の経皮投与及び吸入ばく露試験です。今説明がありましたように、98ページからの【事務局より】のボックスで、OECDテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察、3点です。1997年実施の急性経皮毒性試験、2016年実施の急性経皮毒性試験、1998年実施の急性吸入毒性試験です。こちらについて試験が受入れ可能かどうかということですが、99ページの上を書いてありますが、〇〇、〇〇、〇〇、3名からは受入れ可能ということで問題ないと思いますけれども、よろしいですね。

ありがとうございます。では、そのように扱いと思います。よろしく申し上げます。

こちらの評価書の審議に関しては、先ほど最初に話がありましたように、OATアグリオの結果、報告書を見て修文をしていますので、次回また続きをやりたいと思います。それでよろしいですかね。

事務局、次回の段取りについて説明していただけますか。

〇 〇〇

机上配布資料1と2をお手元に御準備いただければと存じます。こちらにつきましては、次回以降御審議をいただくように考えておるもので、本日は事前の御連絡のみでございませぬ。

今回、エチプロールにつきまして、農薬の再評価の評価要請がされているということがございまして、公表文献報告書が提出されてございます。リスク管理機関から疫学以外の公表文献5報が提出されておりました、現在、分類の判断理由の欄に論文の概要等の案を作成中でございます。

次回の調査会時に文献の研究結果の分類、評価に使用する可能性のある文献、評価に使用しない文献の分類を御検討いただきますほか、分類の判断理由に記載する内容について御検討をお願いできればと考えておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

○ ○○

机上配布資料2につきましては、公表文献報告書において第2回段階の適合性評価で適合性なしとされた文献の一覧でございまして、次回以降の調査会時に適合性なしとした判断理由が適切でないとか、食安委ガイダンスの基準を満たす可能性があると考えられる文献があるかどうかというところについて御確認をお願いできればと考えております。

御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、次回そのようにお願いします。

これで議題（1）は終了でよろしいですね。

次に、議題（2）としてその他がありますけれども、ばく露量算出結果の報告についてお願いします。

○ ○○

では、ばく露量算出結果の報告について御説明申し上げます。

参考資料を御覧ください。こちらのジンプロピリダズに関しましては、農薬第五専門調査会にて審議をしていただきました。こちらの評価結果において、ばく露量については、本評価結果を踏まえた報告を求め、確認することとされたことから、消費者庁にばく露量算出結果の報告を求めたものでございます。今般、消費者庁からばく露量算出結果の報告がございましたので、御説明いたします。

参考資料の上の表で、各集団におけます推定摂取量のADIに対する比率、下の表では推定摂取量のARfDに対する比率の最大値を示しております。今回、上の表、1の剤、ジンプロピリダズにつきまして、対ADI比は幼小児の2.6%等となっていることの報告が来ております。また、下の表、1の剤につきまして、対ARfD比が8%以下となっていることの報告が来ております。

以上でございます。

○ ○○

以上、事務局から説明がありましたが、何か御意見、御質問はあるでしょうか。よろしいですか。

それでは、その他、事務局から何かございましたらお願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

今後の開催日程についてお知らせをいたします。

本調査会につきまして、次回は7月24日木曜日、午前の開催を予定しております。

以上でございます。

○ ○○

よろしいでしょうか。

それでは、以上をもちまして、第38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