

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第40回会合議事録

1. 日時 令和7年8月27日（水） 14:00～17:05

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、久米専門委員、高橋専門委員、古濱専門委員、松下専門委員、

（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）

前間事務局次長、横山室長、栗山室長補佐、櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、鈴木係長、橋本係長、山守係長、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）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第40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名に御出席を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、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

お手元に議事次第、座席表、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として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今回エチプロールの参考資料を3点準備いたしております。

資料は以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

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

〇 〇〇

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

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、提出して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。

経緯を含めて事務局より説明をお願いします。

○ ○ ○

恐れ入ります。今回御審議をお願いするエチプロールでございますが、殺虫剤でございます。稲、だいず、りんご等に使用します。今回、再評価の対象とされておりますほか、稲、だいず等への新規申請並びに畜産物への基準値設定及びコーヒー豆のインポートバランス設定の要請もされています。

お手元に資料1及び机上配布資料を御準備いただけますと幸いです。

まず、資料1の評価書案の表紙について御説明をいたします。資料1、農薬評価書（案）エチプロール（第5版）でございます。表紙の【事務局より】ボックスに記載のとおり、前々回の第38回農薬第五専門調査会及び前回の第39回農薬第五専門調査会では、評価書案の亜急性毒性までの試験成績、慢性毒性試験及び発がん性試験から生殖発生毒性試験のうちバイエル原体の試験成績、定量的構造活性相関による毒性評価について御審議をいただきました。それ以外の部分につきましては、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について御審議をいただいているところでございまして、本日引き続きの御審議をお願いいたします。

ページを御移動いただきまして、6ページをお願いいたします。今回の審議の経緯でございますが、6ページの4行目から今般の第5版関係の経緯を記載しております。2025年4月に内閣総理大臣及び農林水産大臣から評価について要請がされまして、2025年6月19日の第38回農薬第五専門調査会、7月24日の第39回農薬第五専門調査会にて御審議をいただき、本日、引き続きの御審議をいただくものでございます。

続きまして、13ページを御覧ください。評価対象農薬の概要でございます。本剤の用途といたしましては殺虫剤でございます。一般名はエチプロールでございます。化学名等は13ページ、14ページに記載のとおりでございます。

14ページ、2行目からの開発の経緯を御覧ください。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ある。作用機作は昆虫の γ -アミノ酪酸作動性の神経伝達部位に作用するというものでございます。

続きまして、15ページから安全性に係る試験の概要についての御説明に移らせていただけたらと思うのですが、本日、先生方の御都合によりいつもと順番を変えて御審議をお願いできればと考えておりまして、まず公表文献の関係について御検討をお願いできればと存じます。

恐れ入りますが、お手元に机上配布資料3を御準備くださるようお願いいたします。公表文献につきましては、前回の農薬第五専門調査会において、今回、リスク管理機関から提出された文献5報について、文献の研究結果の分類の御検討をいただき、うち2報について引き続き御検討いただくこととされました。今回、評価書記載の素案を作成いたしましたので御検討をお願いできればと存じます。素案を作成しました2報でございますけれども、どちらも海外評価書中で引用されている文献でございます。JMPRの評価書に記

載されており、EFSAにおいても評価資料とされているというものでございます。

そうしましたら、各文献の評価書案の素案の概要について御説明いたします。

机上配布資料3、1ページの2行目から、まず1報目でございます。「繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討(マウス)①」というタイトルとしております。前回御確認いただいた文献のうち通しNo.4の文献でございます。本文献は、ICRマウスの雌雄にエチプロールを混餌投与して試験が実施されておりました、P世代の5週齢から投与を開始し、9週齢で交配させて、妊娠・哺育期間を通じて投与がされているという試験でございます。F₁世代については11週齢まで投与がされ、繁殖及び児動物への神経行動学的影響について検討されているというものでございます。

結果につきましては、13行目以降に記載をさせていただいており、児動物について、同腹児数、同腹児重量及び性比に検体投与の影響は認められなかったとしております。

神経行動学的検査の結果は、表2におまとめしております。

表2の記載についてなのですが、今回、24行目から変化が認められた神経行動学的検査項目ということでまとめる案としておりますけれども、これらについては一旦内容を御確認いただきやすい形式でまとめておりました、通常の評価書とは表の構成が異なるような内容となっておりますことを御紹介させていただきます。

各項目について、2ページの5行目下から、文献において変化が認められたとされている項目のテーブルを記載させていただいておりますので、併せて御検討をいただけたらと存じます。

前回審議時に〇〇より御意見を頂戴しておりました、御紹介をさせていただきます。用量依存的に変化し、薬の影響がみられていると判断できる指標ということで御確認をいただきまして、1つずつ御紹介をさせていただきます。資料に記載しておらず恐縮ですが、挙げていただいた項目としては、2ページ目の探索行動の一番上に記載しております3週齢の雄で認められた総移動距離(total distance)、その2つ下に記載しております3週齢の雄で認められた総移動時間(movement time)、総移動時間の下に記載しております3週齢雄で認められた平均移動速度(average speed)、その下の3週齢の雄で認められた平均移動時間(average time of movement)について、全て減少ということで御意見をいただいております。

また、雌については、自発運動のところの水平移動回数(horizontal activity)、一番下の総立ち上がり時間(rearing time)について、いずれも減少が認められているところで御確認をいただいているところでございます。

そうしましたら、2報目の御説明に移らせていただけたらと存じます。6ページを御覧ください。1行目から「繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討(マウス)②」というタイトルとさせていただいております。文献リスト、前回御検討いただいた際の通しNo.5の文献に係るものでございます。1報目と同じグループが著者となっている文献でございます。

試験といたしましては、ICRマウス、本試験は雌のみでございますけれども、エチプロールを妊娠期間から哺育期間まで混餌投与して、繁殖及び児動物への神経行動学的影響について検討がされているというものでございます。

結果につきましては、13行目以降に記載をさせていただいております。神経行動学的検査の結果につきまして、表4にまとめる案としておりますけれども、1報目と同様に一旦御確認いただきやすい様式で記載をさせていただいているところでございます。

こちらの文献についても、前回、〇〇より、用量依存的に変化し、薬の影響がみられていると判断できるのは以下の指標ということで所見を御確認いただきまして、該当するのが表4の探索行動の部分になるのですけれども、まず1つ目が一番上に記載をしております雌の水平移動回数（number of horizontal activities）、3週齢の雌で増加としている所見でございます。また、その2つ下の平均立ち上がり時間（average time of rearing）について8週齢の雌雄で増加の傾向が認められると御意見をいただいているところでございます。

説明が前後してしまっていて恐縮なのですが、2報目の文献についても、7ページ以降、【事務局より】として文献のFigureを御覧いただけるよう準備をしているところでございます。御検討いただけたらと思います。

ページを御移動いただきまして、9ページをお願いいたします。3行目からの記載について、【事務局より】でお伺いをしている点がございます。7行目下の【事務局より】ボックスを御覧いただけたらと存じますが、繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討（マウス）①、②の結果の比較は以下のとおりということで、10ページに結果の比較を御覧いただきやすい形でおまとめしております。こちらについて、用量についての情報を今回入れておらず申し訳ございませんが、認められた変化について、時点や性別、変化の方向が①と②の試験で異なっている項目もございます。一番下の自発運動の項目を御覧いただけると御理解いただきやすいかと思うのですが、①の試験では9、10週齢の雌で自発運動関係の項目で減少が認められたとなっているのですが、②の試験では増加の傾向が認められているところもございます。結果の比較を踏まえて、ページをお戻りいただきまして、本文の4行目からの記載、「両試験の結果、児動物において複数の神経行動学的検査項目に変化が認められたが、両試験で変化が認められた時期や性別に一貫性がなく、用量相関性も明確でなかった」と記載する案とさせていただいております。御検討いただければと思います。

素案の御説明は以上でございます。現時点で先生方から御意見は頂戴していないところでございます。これらの文献について評価書に記載するかどうか、また、記載すると御判断いただいた場合はどのような記載としたらよろしいか、御検討をお願いできればと存じます。

○ ○○

説明ありがとうございました。

前回、公表文献は5つあったのですけれども、そのうち2つに関しては記載すべきではないかということで、今回、詳細な内容を検討していただき、この記載については、記載するかどうかも含めて議論するということですね。使わない可能性もあるということですね。分かりました。

これに関しては、まず、〇〇は、私の記憶では、評価に用いるのは難しいのではないかという意見でしたけれども、改めて御説明いただけたらと思います。よろしく願いします。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、最後にまとめていただいたように、一貫性がなくて用量相関性も明確でないということで、少しこの実験自体の妥当性があまり評価できないのではないかということで、私のほうではあまり使えないのではないかということで前回お話をさせていただきました。ただ、その後、ほかの先生方の御意見も含めまして、やはりこういう結果があるということに記載しておいて、それで否定するほうがいいのではないかという御意見をいただいて、確かにそうだということで、今回記載していただいた内容で私はよいのではないかと考えております。ただ、これまで記載されている方法とちょっと違うやり方ということなので、このやり方で特に問題ないかどうかというのは御検討いただければと思います。

私からは以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ほかの先生からも少し聞きたいと思います。〇〇、いかがですかね。

〇 〇〇

〇〇です。

私は、①と②の結果の一貫性がないのがちょっと科学的ではないと思うのですが、それで記載しなくてもいいと思うのですけれども、こういうことがあったというのを記録に残すという意見も重要かと思い、どちらでもいいという考えなのですけれども。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

Figureを見るとはっきりと、なかなか傾向をつかむのは難しいというのが正直な印象なのですけれども、こちらは事務局のほうから御提案されているような書き方で、このような文献があって、こう評価して、影響がなかったということを書いておくほうがよいと思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。

それでは、○○のほうも最初は評価に使えないのではないかと書いていましたけれども、せっかくこういった形で事務局のほうで文案を考えていただいたので、これはこれとして使ってもよいのではないかと思いますけれども、Webの他の毒性の先生方、何かそれに対して反対意見があればと思いますが、よろしいですか。

では、そういった形で、この文案を入れていただくということによろしいですかね。

○ ○○

御検討ありがとうございます。そうしましたら、今、事務局の案としては、その他の試験に追加するような案とさせていただいているのですけれども、記載場所はその他の試験でよろしいでしょうか。

○ ○○

それでよろしいですね。では、それをお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

また、今回、表を通常と違う形式でまとめておりました、ほかの毒性試験と同じような様式でまとめるのが難しく、ひとまずこういった形で準備をさせていただいたところなのですが。

○ ○○

表というのは1、2、3、4のことですね。

○ ○○

表2と4です。

○ ○○

一番最後の表は使わないですよ。

○ ○○

一応、本文中に、こういった変化が認められたという文章は記載させていただいております、よろしければ、表2と表4を削除いただくのはいかがかと思うのですけれども。

○ ○○

表2と表4は削除ね。よろしいですよ。

最後の表も使わないですよ。これは内部データですよ。表はあくまで1と3ということですね。

○ ○○

はい。表については平均検体摂取量のみを残す形として、所見は削除させていただくことによろしいでしょうか。

○ ○○

それでよろしいですね。では、それでよろしく申し上げます。

○ ○○

そのように修正させていただけたらと思います。ありがとうございます。

そうしましたら、評価書にお戻りいただきまして、資料1をお手元に御準備ください。通常と異なる順番で御検討をお願いできればと考えておりまして、続きまして、神経毒性のパートについて御審議をお願いできればと存じます。評価書案の71ページをお願いいたします。【事務局より】として上のボックスに記載をしております。神経毒性試験につきましては、第38回農薬第五専門調査会では、バイエル原体の試験成績について御審議をいただくとともに、OATアグリオ原体の試験成績についてOECDテストガイドラインとの相違点について御審議をいただきまして、引き続き御審議をお願いいたします。

【事務局より】ボックスの③として、バイエル原体の用量設定試験の扱いについて御検討をお願いしておりました。急性神経毒性試験の用量設定試験が提出されておまして、一群3匹で実施されており、いずれも評価書案に記載されている投与群でみられる毒性所見とおおむね同じ所見が認められたため、評価書に記載しない案として御検討をお願いしておまして、○○、○○より、記載しないでよいと思いますと御意見をいただいております。

そうしましたら、71ページの2行目から(1)急性神経毒性試験(ラット)①の試験をお願いいたします。こちらはOATアグリオ原体の試験成績でございまして、今回御審議をお願いいたします。

本試験の結果でございますが、13行目の表67に記載しているとおりでございます。本試験につきましても、【事務局より】で幾つかお伺いしている点がございまして、72ページの1行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。まず①でございますが、ラットを用いた本試験の予備試験が提出されておまして、一群雌雄各3匹、投与量0、30、250、2,000 mg/kg体重で実施されており、2,000 mg/kg体重投与群で死亡がみられていますが、3匹で実施された非GLP試験であることから、評価書案に記載しない案として扱いについて御検討をお願いしておまして、先生方から頂戴した御意見を73ページに記載をさせていただいておりますが、○○、○○、○○、○○より、記載しないでよいと思いますと御意見をいただいているところでございます。

また、2点目、ページをお戻りいただきまして72ページの中ほどに②として記載をしている部分でございます。2,000 mg/kg体重投与群の雌において、10例中4例で眼の縮瞳という所見が認められまして、発生頻度が有意に増加しましたが、そのうち3例は順化期間中にも眼の縮瞳が認められたことから、毒性所見としない案として御検討をお願いいたしまして、こちらの点につきましても、先生方から御同意いただける旨、御意見を頂戴しております。

ページをおめぐりいただきまして、73ページの2行目からの(2)の急性神経毒性試験(ラット)②の試験、また、74ページの2行目からの(3)急性神経毒性試験(ラッ

ト) ③の試験につきましては、前回までに御審議をいただいております、今回、追加のコメント等は頂戴していません。

ページをおめくりいただきまして、75ページをお願いいたします。2行目から(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)①の試験をお願いいたします。本試験の結果は、11行目から13行目にかけて記載をしているとおりでございまして、1,500 ppm投与群の雌雄で肝臓の暗調化及び腫大が認められたことから、無毒性量は雌雄とも500 ppmであると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかったとする案としております。

各所見の扱いについて御検討をお願いしているのがその下の【事務局より】ボックスでございまして。御覧いただければと思います。

まず①が1,500 ppm投与群の雌雄で、投与1週に統計学的有意な摂餌量減少が認められましたが、投与2週以降には有意差が認められないこと、同投与群で体重増加抑制が認められないこと、報告書及びドシエにおいても嗜好性の低下によるものと考察されていることから、毒性所見としない案としてお伺いをしておりまして、先生方から御同意いただける旨のコメントを頂戴してあります。

続いて、76ページに記載してあります②でございまして。1,500 ppm投与群の雌で認められた着地開脚幅増加について、報告書及びドシエにおいて、統計学的有意に認められたのは投与13週のみであったこと、筋緊張や握力に変化が認められていないこと、背景対照データの範囲内であることから、偶発的変化と考えられたと考察がされており、毒性所見としない案としてお伺いをしておりまして、先生方から御同意の旨、御意見をいただいております。

〇〇より、〇〇の御意見を尊重しますがということで、毒性所見としない案に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して。

そうしましたら、76ページの③のお伺いでございまして。1,500 ppm投与群の雌雄で剖検時に認められた肝臓の暗調化及び腫大について、肉眼所見ではありますが、本試験では肝臓の病理組織学的検査が実施されていないこと、90日間亜急性毒性試験(ラット)において、500 ppm以上投与群で肝臓への影響が認められていることから、毒性所見とする案として御検討をお願いしてございました。こちらについて、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、肉眼所見なので、特に暗調化を毒性所見として記載することに違和感があります。腫大についても重量変化がないようなので違和感があります。当日審議でお願いいたしますと御意見を頂戴してあります。

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して、〇〇からは、同投与期間で肝臓に影響が出ていますので変化としてよいと考えますと御意見を頂戴しているところでございまして。御検討をお願いいたします。

77ページ、2行目からの(5)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)②の試験につきましては、前回までに御審議をいただいております、コメント等は頂戴していません。

神経毒性試験につきまして、御説明は以上でございます。

○ ○○

説明ありがとうございます。

今回、○○が途中で退室するという事で神経毒性のほうをまず先にやるということになりましたので、よろしくお願ひします。

71ページ、(1)の急性神経毒性試験(ラット)①ですけれども、こちらに関しては72ページの1行目、【事務局より】ボックスで2点伺ひがありますけれども、全ての先生が事務局案に同意していますので、特に問題ないと思ひます。

ページをずっと行っていただいて、75ページ、(4)90日間亜急性毒性試験(ラット)、今回これは新しく追加された試験ですけれども、こちらに関しては16行目からの【事務局より】ボックスで3点お伺ひがあります。①と②に関しては、全ての先生で問題ないと言っておりますけれども、③に関しては、肉眼所見での観察によって暗調化が毒性所見とするということで、ほとんどの先生が同意されているのですけれども、○○はちょっと違和感があるということで、当日審議でお願いしようということですが、○○、御意見いただけますか。

○ ○○

○○です。

まず、これまでに病理の肉眼所見はあまり積極的に所見として取ってこなかったという印象を持っているのですけれども、まずその点を事務局的に肉眼所見は所見として取ってもいいのか。今までは取ってこなかった印象があるのですが、まずそれをお聞きしたいです。

○ ○○

事務局、いいですか。私もそれは前から思っていたのですけれども、お願いします。

○ ○○

事務局の理解が正しいか分かりませんが、一般的には病理組織学的検査まで実施されているので、その検査をもって最終的な判断というふうにされるというのが一般論で、ただ、病理組織学的検査までは実施しないような試験もあるかと思うのですけれども、そういった場合はケース・バイ・ケースで御判断いただいているというようなことかと思ひます。

○ ○○

○○です。

ということは、今回は病理検査がないので、その代わりと言ってはなんですけれども、肉眼所見を積極的に取ったということですか。分かりました。

○ ○○

今の点、○○、何か追加のコメントがあればよろしくお願ひします。

○ ○○

〇〇です。

今御説明いただいたのと、やはりこの評価書案の51ページの90日間亜急性毒性試験（ラット）だと、事務局でも書いてくださっていますけれども、500 ppmから所見として取られています。肝細胞肥大もあるとか、重量増加もあるということなので、こちらの亜急性神経毒性のほうは病理をみていないけれども、これを毒性所見と置き換えるしかないのではというところで、そうしないとこの試験自体では何も毒性所見をつかめなかったということになってしまうので、私も毒性所見として取っておくことに同意いたしました。以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生、何か御意見ありますか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

肉眼所見を取るというのは理解しました。1つ確認したいのが、腫大なのですが、腫大なのですが、これは肉眼的な腫大で、重量変化の腫大ではないですね。これは肝臓の重量測定は行われている試験でしたかね。通常、肉眼的に肝臓が大きくなっているように見えるのを腫大と取るのですが、重量は測定していなかったもので、この腫大を取るという考え方でいいのですかね。

〇 〇〇

では、確認をお願いします。この会議中に確認するということですので、また後で確認の結果を紹介してもらいます。

ほかの先生、今の点について何か追加の御意見等がありますか。よろしいですか。

では、こちらのほうは基本的に事務局案どおりにしたいと思います。

これで神経毒性試験はおしまいですね。次をお願いします。

〇 〇〇

そうしましたら、続いて、遺伝毒性の御審議をお願いできればと存じます。評価書案の87、88ページを御覧ください。87ページの2行目下から【事務局より】を設けております。遺伝毒性試験につきましては、第38回農薬第五専門調査会でOECDテストガイドラインとの相違点について御審議をいただきまして、引き続き御審議をお願いするものでございます。

前回までに〇〇、〇〇より修正等の御指摘を頂戴しておりまして、事務局にて記載の修正を行ってございます。今回、〇〇より追加のコメントはない旨いただいておりますのと、〇〇より、特に新たなコメントはありませんということで、追加のコメントはないと頂戴しているところでございます。

そういたしましたら、前回までに頂戴した御指摘について御説明をさせていただきます。

88ページの1行目から遺伝毒性試験、2行目から本文中の記載でございます。今回追加された試験の結果を踏まえて、本文中の記載を事務局にて修正しているところでございます。88ページの8行目、9行目について、〇〇、〇〇より修正のコメントを頂戴しておりますので、御紹介をいたします。

具体的には8行目になるのですが、**「チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験で陽性の結果が認められたが」と事務局で記載をしていた部分について、**〇〇より、陽性反応は弱く、高濃度（強毒性下）と考えられ、疑陽性でいいのではないかと思いますと御指摘を頂戴いたしまして、8行目に弱い陽性の結果が認められたがということで**「弱い」と追記する御修文を**いただいております。

その下の9行目、10行目についても、〇〇より、ヒトリリンパ球細胞とチャイニーズハムスター肺由来細胞の染色体異常試験は別物の試験ですので、特に再現性云々は必要ないと考えますと御指摘をいただきまして、**「染色体異常誘発性に再現性は認められなかった」という部分を削除**いただいております。

これらの点について、〇〇より、〇〇の修文を支持しますとの御意見を頂戴しております。

続いて、同じページの14行目から16行目について、マウスを用いた小核試験では、操作手順的な疑問はあるものの、全体的には十分な匹数の雌雄のマウスを用いて試験されており、試験結果を陰性と評価することに問題はないと考えられたとの記載が前版の評価書にございまして、**【事務局より】**でお伺いしております。

ページを御移動いただきまして、90ページの4行目下からの**【事務局より】**ボックスを御覧ください。今申し上げた部分については、バイエル原体の小核試験に関して記載がされたものなのですが、操作手順的な疑問とされた点は以下のとおりでございます。まず1点目が、溶媒対照群の雄について、投与24時間後に誤って投与48時間群をと殺してしまったので、余剰動物と投与72時間群を48時間群とするように変更されたという点と、2,000 mg/kg体重投与群の雌において、投与48時間後の試料採取時に5匹中2匹が死亡してしまったので、投与72時間群を投与48時間群として用いるよう変更がされているという点でございます。

これらの点について、初版審議時において議論がされておりまして、全体的に見ると動物数は十分な数が使われており、試験結果を陰性と評価するのに特段問題はないと判断がされておりまして。本試験の扱いについて御検討をお願いしておりまして、〇〇より、第38回調査会審議時に、経緯承知いたしました。現状の記載についても了解しましたと御意見をいただいております。

〇〇より、今回、新たな小核試験が行われ、陰性の結果が得られています。削除でいいかと思いますという御意見をいただきまして、88ページの14行目から16行目の記載を削除する御修正をいただいております。

続きまして、各試験の結果を表77にまとめているところなのですが、表77の各

試験の結果についても記載の修正等のコメントを頂戴しておりますので、御紹介いたします。

まず、88ページに記載しております復帰突然変異試験、参照40の処理濃度と投与量の記載について、〇〇より、こちらは用量設定試験の処理濃度に見受けられます。+S9は156.25~5,000 µg/プレート、-S9は312.5~5,000 µg/プレートではないでしょうかと御指摘を頂戴いたしまして、事務局にて確認いたしました。

報告書を確認いたしましたところ、本試験1の処理濃度は用量設定試験と同じ8~5,000 µg/プレート（±S9）で実施されているようでございましたので、御確認をいただければと存じます。

次に、89ページに記載しております染色体異常試験、参照41の試験の処理濃度、投与量の記載について〇〇より、処理時間の記載と試験2の記載が必要だと御指摘を頂戴いたしまして、事務局で御指摘を踏まえて修正を行っているところでございます。御確認をお願いいたします。

続いて、89ページの下から3つ目の染色体異常試験、参照117の試験についての御指摘を頂戴しております。該当の箇所が結果の部分と、結果に付している脚注の記載についてなのですが、まず、〇〇より脚注の記載内容について御指摘を頂戴しております、91ページの上から3つ目のポツに記載をしている内容でございますが、数値を記載すると独り歩きする懸念がございます。5%~10%ならば疑陽性と過去の基準からで判断されかねますと御指摘を頂戴しているところでございます。

また、〇〇より、先ほど御紹介した本文中の修正と関連して、結果及び表の注について、疑陽性とする形で修正をいただいております。

前回審議時に〇〇より追加でこの点について御指摘を頂戴しております、本文で「弱い陽性」とも記述がございますので、どちらかで統一されてはいかがでしょうかと御意見を頂戴しているところでございまして、表の記載を本文の記載と同様に「弱い陽性」とさせていただきますことよろしいか御検討をお願いできればと存じます。

ページを少し御移動いただきまして、続けて代謝物及び原体混在物の遺伝毒性について御説明させていただきたく存じます。

評価書案の110ページを御覧ください。2行目から遺伝毒性試験（代謝物及び原体混在物）を記載しております、今回、それぞれの原体から新たな試験が追加されております、事務局にて修正、追記等を行っております。

まず修正をさせていただいているのが、110ページの本文の6行目の記載について、代謝物Cのヒト末梢血リンパ球培養細胞を用いた染色体異常試験と記載していた部分について、〇〇より表85とドシエ、報告書の記載を御確認の上、小核試験に御修正をいただいております。ありがとうございます。

また、9行目から11行目について、代謝物Bの試験では、代謝活性化系存在下での陽性対照が全菌株について実施されていない問題点がみられたがという記載が前版の評価書に

されていたのですけれども、今回、OATアグリオ原体の追加された試験は特に問題ないので、この部分の記載は不要ですと御指摘をいただきまして、削除いただいております。

今回提出された代謝物と原体混在物の遺伝毒性試験の結果を表85に記載させていただいております。追加されたのが111ページの代謝物Bの参照129の試験、また、その下の代謝物Cの*in vitro*小核試験、112ページの中ほどにございます代謝物Jの復帰突然変異試験でございます。また、113ページに表をまとめておりますとおり、今回原体混在物の復帰突然変異試験が提出されているというところでございます。

すみません。説明が前後してしまって恐縮なのですが、表85-1、112ページの上から2行目に代謝物Fとして復帰突然変異試験が記載されていたのですけれども、今回の評価資料に代謝物Fの試験は含まれておりませんで、削除する案とさせていただいております。削除することによろしいか御検討をお願いできればと存じます。

また、表85について、項目名の処理濃度のところに事務局で μg /プレートと記載をしておりましたのですけれども、今回は*in vitro*の小核試験があるということで、不適切ではと〇〇より御指摘をいただきまして、各試験のところに μg /プレートを記載するよう修正しております。御指摘ありがとうございます。

そうしましたら、114ページの定量的構造活性相関(QSAR)による毒性評価につきましては、前回御審議いただき、審議済みとなっているところでございます。

遺伝毒性の結果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す。

こちら〇〇が途中で退室されるということで、遺伝毒性を先にやるということになりました。

87ページからボックスがあって、遺伝毒性試験があります。今回幾つか追加された試験がありますので、それに併せて今、事務局から説明がありましたように内容を修文させていただきました。そして、追加された試験に関しては、表77に記載されています。

ここで少し議論があったのが、新しく追加された89ページの下から3つ目のチャイニーズハムスターの染色体異常試験です。こちらは疑陽性という形にしていますが、本文中では「弱い陽性」という形にしていますので、この疑陽性は「弱い陽性」にして、〇〇が言うように文章を統一してはと思います。

あと、それに対して、その脚注に関しては、疑陽性にしてありますけれども、こちらは〇〇、脚注のほうは疑陽性でよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

確かに注のほうは、パーセントの数字が書いてあるので、疑陽性のほうが適切かと思えます。

以上です。

○ ○○

私も○○の説明を聞いて、脚注に関しては疑陽性ということで、表に関しては弱い陽性でよろしいのではないかと思いますけれども、では、お互いにそれで同意したということで問題ないかと思います。

ほかに議論するところは、本体に関してはないのではないかと思いますし、あと、110ページ以降の混在物に関する記載整備で特に大きな問題はないかと思うのですが、○○、何かほかに御意見ありますでしょうか。

○ ○○

ございません。

以上です。

○ ○○

さっき代謝物Fは削除してもいいかどうかということなのだけれども、これも陰性ですし、陽性だったら削除するのはちょっと問題があるような気もするけれども、これも削除してよろしいですね。提出されていないのですから、しようがないですね。

○ ○○

はい。評価しようがないです。

○ ○○

それでは、そういうことにいたします。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

これで遺伝毒性はよろしいですか。では、次をお願いします。

○ ○○

先ほどの90日間の亜急性神経毒性試験のところでは肝臓の臓器重量の測定を行っているかというところなのですが、確認いたしましたところ、当該試験では肝臓の重量を測定していないところがございます、腫大の扱いをいかがしたらよろしいでしょうか。

○ ○○

重量を測定していないので、肉眼所見を優先して取るという考え方でいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

では、そのように進めてください。ありがとうございます。

それでは、最初に戻るのでしょうか。よろしくをお願いします。

○ ○○

恐れ入ります。そうしましたら、評価書案の15ページをお願いいたします。9行目から環境関係のパートを御説明させていただけたらと思います。

9行目から土壌中動態試験でございます。前回までに御審議いただいておりますが、今回御検討をお願いしている点がございまして、17ページを御覧ください。23行目からの(3)土壌残留試験につきまして、事務局よりでお伺いをしているのが18ページの9行目下の【事務局より】のボックスでございます。前回の専門調査会審議時に、分解物Nも分析対象とされている旨の御指摘がありまして、本文中にNを追記するよう修正をさせていただいたのですけれども、今回、表9の脚注として分解物Nを半減期の算出に加えていない旨を追記する案として御検討をお願いしておりまして、〇〇より、確認いたしましたこと御意見を頂戴しております。

続けて、植物、家畜等における代謝及び残留試験について御説明をさせていただけたらと存じます。

まず、19ページの2行目からの(1)植物代謝試験については、審議済みということで、修正等の御意見も頂戴しておりません。

25ページを御覧ください。12行目からの(3)家畜代謝試験、①ヤギー1の試験につきまして、【事務局より】で御検討をお願いしている事項がございます。ページを御移動いただきまして、該当部分が27ページの6行目下の【事務局より】になるのですけれども、表24の脚注bとして記載をしていた部分、代謝物でその他として記載している成分の脚注になります。こちらは代謝物RPA094569としてドシエに記載がされていた成分になるのですけれども、こちらの代謝物はバイエルドシエの代謝分解物一覧表に記載がなく、略称が示されていないことから記載を削除して、代謝物Bの脱メチル化体と記載するよう今回修正をさせていただいております。この後に記載している③ニワトリ1の試験も同様に修正をさせていただいております。御確認をお願いしておりました。

〇〇より、表18とニワトリの表24の脚注bの代謝物Bの脱メチル化体の表記は事務局の提案どおりでよいと判断しますと御意見を頂戴しております。

今申し上げた表24の表記が32ページの3行目の部分でございます。

続いて、34ページを御覧ください。エチプロールの畜産動物における主要代謝経路について、〇〇より今回御指摘を頂戴しております。該当部分は11行目から12行目にかけての代謝物Jの生成経路についての記載なのですけれども、この部分は前回御指摘があった表記ですが、これは水酸基がついていることから、スルホニル基ではなくスルホン酸基又はスルホ基ではないでしょうかと御指摘をいただきました。

また、〇〇より、同じ部分について、〇〇の御指摘どおりで、これはスルホン酸基だと思いますと御指摘を頂戴いたしまして、11行目から12行目にかけて記載を修正しております。

続きまして、34ページの18行目から(4)の畜産物残留試験につきましては、前回までに御審議をいただいております。今回修正等の御意見も頂戴しておりません。

38ページを御覧ください。6行目からの動物体内動態試験につきまして、こちらも前回までに御審議をいただいております。今回、〇〇より、新たなコメントはありません

と御意見を頂戴しているところでございます。

先生方から御指摘をいただいている点がございまして、御紹介をさせていただきます。

41ページをお願いいたします。5行目からのラットにおけるエチプロールの推定代謝経路の記載につきまして、先ほどの家畜の代謝経路と同様の指摘を〇〇、〇〇より頂戴しております。該当部分が41ページ、12行目、13行目の2か所になるのですが、スルホニル基としていた部分を、スルホン酸基又はスルホ基ではないでしょうかと〇〇より御指摘を頂戴しておりますほか、〇〇より、〇〇の御指摘どおりで、これはスルホン酸基だと思いますと御指摘をいただきまして、修正しております。御確認をお願いいたします。

続いて、43ページの13行目から(2)の肝S9画分を用いた*in vitro*比較代謝試験(ヒト及びラット)についても御指摘を頂戴しております。該当箇所が14行目、NADPH生成系に付していた脚注8の記載についてなのですが、〇〇より、別紙2、検査値等略称の〇〇の指摘と、バイエルドシエの該当ページから判断して、脚注8のNADPは、NADP-2ナトリウムのほうがよいでしょうかと御指摘をいただきました。

事務局の確認結果を44ページの上のほうに記載してございまして、報告書とドシエを確認し、脚注8の記載ぶりを修正する案とさせていただきます。このような修正でよろしいか、御検討をお願いできればと存じます。

動物体内動態試験まで御説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

こちらに関しては、ここまでは〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より修文案をいただいております。記載整備に御協力いただきましてありがとうございます。大きな問題はないので、特にまた追うことはしませんけれども、今ここに御参加の〇〇、〇〇に関して、何か追加で御意見等ありましたらお願いしたいのですが、よろしくお願ひします。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

特に意見はないです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

特にございません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、ここまでは終了したということで、毒性のほうに移ってください。

○ ○○

恐れ入ります。評価書案46ページの毒性試験の項目について御検討をお願いいたします。御紹介が遅れて申し訳ございませんが、まず○○より、今回追加のコメント等はない旨、御意見を頂戴しております。

46ページの6行目からの6. 急性毒性試験等につきましては、前回までに御審議をいただいております。修正等の御意見は頂戴しておりません。

48ページの4行目から7. 亜急性毒性試験をお願いいたします。亜急性毒性試験も前回までに御審議をいただいているところですが、今回、【事務局より】で御検討をお願いしている点がございます。52ページを御覧いただけたらと存じます。1行目からの(4)28日間亜急性毒性試験(マウス)、参考資料と御判断いただいた試験になるのですけれども、【事務局より】を追記しております。【事務局より】は53ページの3行目下からの記載になるのですが、該当部分は、ページが行ったり来たりで恐縮なのですが、26ページの表46の2,500 ppm投与群雄の死亡例の所見として記載をしていた部分でございます。

所見名、腹部腫瘍と記載をしていたのですけれども、原語を確認いたしまして、腹部膿瘍に修正をさせていただいて、先生方より御確認いただいた旨の御意見を頂戴しております。

続けて、6行目からの(5)90日間亜急性毒性試験(マウス)の試験につきましても【事務局より】でお伺いしているところがございます。54ページの5行目下にボックスを作成しております。お伺いしていた点としましては、500 ppm投与群の雄の所見の一番下に記載をしていた肝単細胞壊死という所見名について、1,500 ppm以上の投与群の所見名として記載している肝細胞壊死(単細胞)と同じ所見であったため、5,000 ppm投与群の一番下の記載は削除する案として御検討をお願いいたしまして、先生方から御同意いただける旨、コメントを頂戴しております。

54ページの7行目から(6)90日間亜急性毒性試験(イヌ)①の試験につきましても、【事務局より】でお伺いしている点がございまして、ページをおめくりいただき、55ページの13行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。本文中の3行目の記載になるのですけれども、前回の専門調査会において乏精子症としていた所見名に御指摘をいただきまして、報告書の原語を確認したところ、所見名は“Oligospermia”ということで、精子数減少に修正する案として御検討をお願いしておりました。

○○より、乏精子症でも問題ないことを確認しました。また、精子減少症という表現もあります。ほかの毒性病理の先生方の御意見もお伺いくださいと御意見を頂戴しております。

○○より、同意いたしますとの御意見。

〇〇より、適した用語であると思いと御意見を頂戴しておりまして、こちらの所見名、どのように記載したらよろしいか御検討をお願いできればと存じます。

亜急性毒性試験について、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。

亜急性毒性試験、今一通り説明していただきましたけれども、最後の部分以外はほとんど記載整備で、毒性の専門の先生方は全て同意しています。

最後にあった(6)の90日間亜急性毒性試験(イヌ)①の試験です。もともと「乏精子症」だったのを「精子数減少」にするということで多くの先生は同意されていますが、〇〇はそれでよろしいですか。それともまた別の表現がよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局の提案のと通りの精子数減少で結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生もよろしいですかね。ありがとうございます。

あと特に問題ないと思いますので、慢性毒性試験に移ってください。

〇 〇〇

評価書案57ページ、23行目から慢性毒性試験及び発がん性試験の【事務局より】の御説明をさせていただきます。慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては、第38回農薬第五専門調査会では、バイエル原体の試験成績について御審議をいただくとともに、OATアグリオ原体の試験成績についてOECDテストガイドラインとの相違点について御審議をいただき、本日、引き続きの御審議をお願いするものでございます。

まず、58ページの2行目から(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)について御説明をさせていただきます。

こちらの試験、審議済みとなっているのですが、【事務局より】でお伺いしている事項がございまして、14行目下のボックスを御覧ください。事務局の不手際で恐れ入りますが、前回調査会以降にEFSAの評価結果が2020年末に公表されていたことが判明し、今回、食品健康影響評価にEFSAの評価結果を追記する案としております。EFSAにおける評価について確認したところ、本試験の30 ppm以上投与群の雌で認められた肝臓の比重量増加について病理組織学的変化はみられていないが、用量相関性がみられること、また15%以上の増加がみられることから毒性影響とするとして、本試験の無毒性量、9 ppm投与群の0.22 mg/kg体重/日を根拠にADIが設定されておりました。本試験については、第38回農薬第五専門調査会にて御審議をいただき、肝臓の重量増加については毒性所見とされておりませんが、念のため御確認くださいとして御検討をお願いしておりまして、先生方より頂戴した御意見を59ページの上に記載しております。

〇〇より、毒性所見としない案に同意します。

〇〇より、毒性所見としない案でよろしいかと思えます。

〇〇より、相対重量に用量相関性があるようにみえますが、最高用量の変化率も大きくはなく、病理組織学的変化もないことから、これまでどおり毒性とはしないことでよいと思えますと御意見を頂戴しているところでございます。御検討をお願いいたします。

続いて、59ページの2行目から(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①の試験をお願いいたします。こちらはOATアグリオ原体の試験でございまして、今回御審議をお願いする試験でございまして。

投与群で認められた毒性所見は表57としてまとめているとおりでございまして、各所見の扱いについてお伺いしている点がございまして。

60ページの4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①についてでございます。一般状態観察において、250 ppm投与群の雄で自発運動低下及び眼の退色の発生頻度増加が認められております。これらの所見について、報告書及びドシエにおいて、一般的に、自発運動低下及び眼の退色は全身状態の悪化に伴って非特異的にみられることが多く、当該試験においても、これらの臨床症状は用量に関係なく、途中死亡又は切迫と殺前に、呼吸緩徐及び皮膚蒼白化といった状態悪化を示す臨床症状を伴って観察されることが多かった。したがって、250 ppm投与群の雄で認められた両所見の発生頻度増加は、切迫殺動物の割合が偶発的に高かったためと考えられ、被験物質投与の関係はないと考えられたと考察がされており、毒性所見としない案として御検討をお願いしております。

先生方から前回審議時に頂戴した御意見を61ページから記載させていただいております。

〇〇より、①について同意します。

また、〇〇より、前回審議時には同意いたしますとの御意見を頂戴しているところです。

〇〇より、事務局案に同意いたしますが、切迫と殺の数に言及しなくてよいですかという御指摘を頂戴しておりますのと、〇〇より、一般論としては起こり得る考察かもしれませんが、しかし、本試験において全身状態の悪化に伴う切迫解剖の情報が出てこないのも、根拠が乏しいように思われます。そもそも「切迫殺動物の割合が偶発的に高かったため」を変化か否か判断するところから審議をしたほうがよいと思えますと御意見を頂戴しております。

御指摘を踏まえまして、62ページの表の部分になるのですけれども、本試験で認められた途中死亡及び切迫と殺動物の数を表にまとめております。また、発がん性群における切迫と殺動物の死亡時期を机上配布資料1としてまとめておりますので、机上配布資料1も御覧いただきながら、切迫と殺動物が多かったことを変化としていただくかどうか、御検討をお願いできればと存じます。

また、63ページに〇〇より今回追加でいただいたコメントを記載しております。念の

ためですがということで、実際に自発運動低下及び眼の退色が切迫と殺例でのみ生じていたかどうか、個別別のデータの考察があったほうがよいと思いますとコメントを頂戴しまして、62ページの表2、自発運動低下、眼の退色が認められた動物数をそれぞれ追記させていただいたのと、その内訳を追記させていただきましたので、御検討いただければと思います。

御覧いただくと、〇〇からの御指摘のように、切迫と殺例のみで認められたということではないのですけれども、多くは切迫と殺例で認められているところをごさいますて、御確認をお願いいたします。

また、登庁にて御出席の先生方におかれましてはiPadに、Webにて御出席の先生方におかれましてはシェアポイント上に報告書の個別別表を抜粋したものを準備しております。Webにて御出席の先生におかれましては、事務局より事前にお送りしたメールのリンクから御覧いただければと思いますけれども、23-1という名前から始まるフォルダー内に「机上配布資料1_追加_2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①における一般状態の観察の個別別表」というファイルを御準備しておりますので、よろしければそちらも御覧いただきながら御審議をお願いできればと存じます。

①の御説明については以上でございまして、続いて、②のお伺いについて御説明いたします。60ページの下から61ページにかけて記載をしている部分でございまして。雄の血液学的検査において、20 ppm投与群及び250 ppm投与群でHt及びHb減少、20 ppm以上投与群でRBC減少が認められましたが、いずれも有意に認められたのが投与14週のみであり、用量相関性も明確でないことから毒性所見としない案としてお伺いしてございまして、いずれの先生からも事務局案に御同意いただける旨、御意見を頂戴してございまして。

続きまして、③のお伺いが血液生化学的検査において、20 ppm以上投与群の雄でCre及びBUNの有意な増加が認められましたが、報告書及びドシエにおいて、試験施設の背景データとほぼ同等であり、さらに対照群の値が背景データよりも低値であったことから、被験物質投与に関連しない変化であるとの考察がされており、毒性所見としない案といたしました。また、250 ppm投与群の雄でカルシウムの有意な増加が認められましたが、対照群に対して4%から5%の僅かな増加であると考え、毒性所見としない案としてお伺いしてございまして、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して。

〇〇より、CreとBUNに関する御指摘かと存じますが、本試験、慢性腎症が組織所見として発現していますので、むしろそれに伴う変化のようにも思われますとの御指摘を頂戴しているところをごさいます。

最後のお伺いが61ページの中ほど下に④として記載している内容でございまして。慢性毒性群の75 ppm以上投与群の雌雄で認められた肝臓重量の増加について、75 ppm投与群では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、先生方から御同意いただける旨、

コメントを頂戴しております。

そうしましたら、63ページの2行目から(3)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。こちらは継続審議となって、確認事項をお出しいただいている試験でございます。お伺いしている内容としては、65ページの2行目下からの【事務局より】のボックスを御覧ください。250 ppm投与群において、甲状腺ろ胞細胞腺腫以外に、雄で皮下脂肪腫及び肝細胞腺腫の発生頻度増加が、雌で卵巣の生殖索間質由来腫瘍の発生頻度増加が認められておりますが、前版では毒性所見とされていません。これらの所見について、JMPRでは、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とされております。また、卵巣の生殖索間質由来腫瘍については“equivocal”との判断がされておりました、各所見の扱いについて御検討をお願いしておりました。

各所見について、報告書では肝細胞腺腫のみ毒性所見とし、皮下脂肪腫及び卵巣の生殖索間質由来腫瘍については毒性所見とされていないというところでございます。

ドシエにおける考察は、その下に記載をさせていただいているとおり、肝細胞腺腫について統計学的有意差は認められなかった。皮下脂肪腫についても、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。こちらは施設の背景データの範囲外ではあったが、RITAのHCDデータベースの背景データの範囲内であることを考慮すると、生物学的な重要性は低いと。卵巣の生殖索間質由来腫瘍については、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有意差が認められなかったことと、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と考察がされているところでございます。

こちらについて、第38回調査会時に御検討をお願いし、頂戴した御意見を66ページの中ほどに記載しております。

専門委員の先生方より、試験施設の背景データと比較すべきといった御意見を頂戴しておりましたが、第38回調査会審議時に試験施設の背景データの詳細が示されていなかったことから、調査会後に確認事項をお出しいただき、リスク管理機関から提出された回答を今回、机上配布資料2として御準備をさせていただいております。

恐れ入りますが、机上配布資料2をお手元に御準備ください。まず、確認事項としてお出しいただいていた点が2点ございまして、1点目が、腫瘍性病変について報告書中では統計学的検定の結果、有意差が認められたとの情報が確認できなかったのですが、試験成績の概要及び考察中、ドシエ中では皮下脂肪腫の発生頻度に有意差が認められたとの結果が示されておりました、本試験で認められた腫瘍性病変の発生頻度に係る統計学的検定手法及び検定結果について、報告書並びに試験成績の概要及び考察の記載を整理の上、各腫瘍性病変の発生頻度に係る統計学的検定手法及び検定結果を示すことという御指摘と、

2点目として、JMPR評価書に記載がされている各腫瘍性病変の試験施設における背景データが入手可能であれば提出することといった内容でございます。

リスク管理機関から提出された回答といたしまして、1ページの下から「(回答)」と記載されている部分でございますが、報告書の試験方法、統計手法の項目で、腫瘍についてFisherの直接確率検定を実施したと記載がされていますが、結果及び要約の表には、検定結果の記載はなく、それが反映されているのかどうか判然としなかったため、当時の申請会社であるアベンティスクロップサイエンス社が各所見について、Fisherの直接確率検定を改めて実施し、その結果を反映させて抄録と今回のドシエに記載したという回答でございました。

結論としては、(1)から(3)に記載のとおりとなっております。

皮下脂肪腫については、雄の高用量のみ有意差が認められた。肝細胞腺腫については、雌雄とも有意差は認められなかった。卵巣の生殖索間質由来腫瘍については、状況を改めて整理しましたということで机上配布資料2にドシエの修正案が示されています。考察としては、雌の250 ppm投与群では卵巣の性索間質腫瘍、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みられずということで、特に考察の内容は変わっていないのですけれども、その下に表が2個記載されているのですけれども、修正前は上の表のみであったのですけれども、修正後、下の表が追加されております。

3ページ以降はJMPR評価書に記載されていた背景データを添付するということで提出がされておまして、行ったり来たりで恐縮なのですけれども、今回提出された試験施設の背景データを評価書の【事務局より】のお伺いにも追記させていただいておまして、65ページの表、腫瘍性病変の発生頻度、今回一部事務局追記ということで確認事項回答として提出された各腫瘍性病変の背景データを追記させていただいております。

今回までに先生方から頂戴した御意見を御紹介させていただけたらと存じます。

まず、〇〇より頂戴した御意見といたしまして、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でいいと思いますが、「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。卵巣の生殖索間質由来腫瘍については、第38回調査会審議時の御意見を今回修正いただきまして、今回追記いただいた御意見を67ページの中ほどに記載しておりますが、250 ppm投与群雌については、検体投与の影響は否定できないという御意見を頂戴しております。

続いて、〇〇より頂戴した御意見でございますが、第38回調査会審議時に皮下脂肪腫について、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、卵巣の生殖索間質由来腫瘍については、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。

また、ページをおめくりいただきまして、前回審議時と今回、Cochran-Armitage傾向検定を御実施いただいたということで、その結果を御意見として頂戴しております。前回審議時に、Cochran-Armitage傾向検定を実施してみました。肝細胞腺腫は有意な傾

向なし、卵巣セルトリ細胞様腺腫1は有意な傾向があるようですということで御意見をいただいております。

また、今回追加で詳細にコメントをいただいております、Cochran-Armitage傾向検定では、皮下脂肪腫について、雄では有意な用量反応性がみられるという結果となっていること。肝細胞腺腫についても、雄について有意な用量反応性がみられるという結果となっていること。卵巣については、トータルで有意、また、セルトリ細胞様腺腫1について有意という結果が得られております、Cochran-Armitage傾向検定は群間で腫瘍発生率の順序性（用量反応性）を検定する手法です。群間で死亡率に差がある場合は適切ではありませんが、この試験では死亡率に差がないので評価可能と考えます。確認事項回答に、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みられずとありますが、上記の結果から、少なくともセルトリ細胞様腺腫1については用量関連性があると考えます。以上は統計学的な考察ですが、卵巣腫瘍は加齢やホルモンとの関連があるので、がん生物学の観点から考察する必要もありますと御意見を頂戴しているところでございます。

続いて、〇〇より頂戴した御意見といたしまして、皮下脂肪腫と肝細胞腺腫については、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ということ。卵巣の腫瘍については、今回改めて御検討いただきまして、投与の影響である可能性は否定できないと考えましたと御意見をいただいているところでございます。

〇〇から頂戴した御意見でございますが、第38回調査会審議時に、肝臓並びに皮下は変化と捉えてもよいように思います。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いう御意見を頂戴していたところです。また、今回、確認事項の回答も御覧いただきまして、回答及び背景データの追記分を確認し、ドシエの考察は妥当かと思われ同意しますとの御意見を頂戴しているところでございます。腫瘍性病変を毒性所見としていただくかどうか、御検討をお願いできればと存じます。

続きまして、68ページの1行目から（4）18か月間発がん性試験（マウス）①の試験をお願いいたします。こちらはOATアグリオ原体の試験成績でございます、御審議をお願いできればと存じます。

結果は表62及び63に記載のとおりでございます、表62の650 ppm以上の雄の体重増加抑制につけていた脚注の記載が漏れておりましたのと、投与量の記載に誤りがありましたので、修正をしております。

69ページの2行目下から【事務局より】で御検討をお願いしている事項がございまして、まず1点目が、150 ppm以上投与群の雄で認められた脳比重量増加について、絶対重量が有意差を伴って増加していないこと、病理組織学的検査で異常が認められなかったことから、毒性所見としない案としてお伺いをしておりまして、先生方から御同意いただける旨、コメントを頂戴しております。

2点目のお伺いは、650 ppm以上投与群の雌雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大について、マウスを用いた発がん性試験では血液生化学的検査の実施がガイドラインで求められておらず、本試験でも実施がされていないものの、650 ppm投与群では肝毒性を示唆する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して、3,000 ppm投与群の毒性所見とする案としてお伺いをしておりまして、この点についても先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

3点目が3,000 ppm投与群の雌雄で認められた肝変異細胞巢（好酸性細胞）という所見について、雄では統計学的有意差は認められませんが増加傾向にあること、また、報告書とドシエでも毒性所見とされていることから、毒性所見とする案として御検討をお願いしておりまして、こちらについても御同意の旨、コメントを頂戴しております。

次の70ページ、1行目からの（5）の18か月間発がん性試験（マウス）②については、前回までに御審議いただいており、修正等のコメントも今回頂戴しておりません。

慢性毒性試験及び発がん性試験について、説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、58ページ目からの慢性毒性試験及び発がん性試験です。（1）の1年間慢性毒性試験（イヌ）ですけれども、こちらは58ページ、14行目、【事務局より】のボックスで肝臓の重量増加については毒性所見とされませんが、確認くださいということですが、全員の先生が確認されたということで、特に問題ないと思います。

59ページ、（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①の試験ですけれども、こちらは今回新たに追加された試験です。こちらに関しては、60ページ、4行目、【事務局より】のボックスで4つの伺いがありますが、②と④に関しては全ての先生が事務局案どおりということで同意していますので問題ないと思いますが、①と③に関しては少し意見が違うようですので、ここを議論したいと思います。

①ですけれども、250 ppm投与群の雄でみられた自発運動低下及び眼の退色の発生頻度の増加は切迫殺動物の割合が偶発的に多かったためと考えられ、被験物質投与と関係ないと考えられて、毒性所見とはしないということですが、○○、○○、あと今回、○○のほうからデータの要求がありますので、それぞれ意見を聞きたいと思います。

まず、○○、いかがでしょうか。お願いします。

○ ○○

○○です。

結論はいいのですけれども、どのぐらいの数の動物が死んでいるかということ、今回表にいただいているのでこれでいいと思うのですが、その情報が評価書にあったほうがよいのではないかとということでコメントさせていただきました。今回、表に入れていただいているところでもいいと思います。

○ ○○

この表を評価書に入れるということですか。

○ ○○

これは使わないのですか。評価書の中には書かないのですね。

○ ○○

現時点の案では特に死亡動物数は入れていないところなのですけれども。

○ ○○

評価書に書かないことにしても、そこは例えば今回の切迫と殺動物、ざっと見るとコントロールから250 ppmまでかなりの数を切迫と殺していますね。だから、文章中にそのような書き方はできませんか。

○ ○○

切迫と殺に関しては、特に内容は言及していないためですか。

○ ○○

切迫と殺に関してのことが少し文章中にあつたらよいのではないかと考えました。

○ ○○

ちょっとほかの先生の意見も聞きましょう。○○、お願いします。

○ ○○

初めに私もコメントしたのは、非特異的な変化として眼の色の蒼白とかこういったものをまとめてしまって、これで大丈夫なのかということで心配したのですけれども、事務局のほうで、途中死亡、切迫と殺動物数の表をつくっていただいたら、こういう状況の試験だったというのが理解できました。これはこれでドシエの考察も妥当というように考え直しました。それなので、多分この表自体を評価書に残す必要はないと思うのですけれども、議事録にはしっかりそこを審議したということは残していただけたらいいかと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

結論からいうと、○○と全く同じ意見です。データの追記、ありがとうございました。拝見しますと、一般症状がみられたものは100%一致しているわけではないですが、ほぼほぼ切迫と殺、途中死亡でみられた所見だということで理解できましたので、やはりドシエの考察が妥当だと思います。評価書としてもこのままで、議事録にこういう議論があつたというのを残す形でよろしいかと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、何か追加でありますか。

〇 〇〇

特に追加はございません。ありがとうございます。

〇 〇〇

それでは、どうでしょう。もちろん今の議論は全て議事録に残りますので、ただ、評価書については特に残さないという意見でございますけれども、〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

議事録に書いていただけるということで、それで結構でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、これは事務局案どおりとしたいと思います。

次に③です。こちらはCreとBUNの有意な増加を毒性所見としない。また、250 ppm投与群の雌でのカルシウム²の有意な増加を毒性所見としないということに、〇〇が、慢性腎症の関連でそれに伴う変化のように思われるということですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

失礼しました。一応この剤は慢性腎症が出ています。しかも、雌のほうでも結構出ているのですね。それなので、一応、関係する所見が何もないということではなくて、注意したほうがいいのではないかとということでコメントいたしました。ただ、事務局で用意してくださったBUN、Creとカルシウムの表を見てみると、その増加の状況もそれほど顕著ではありませんし、最終的には影響としない案というところに同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

最終的には事務局案どおりということで理解いたしました。ありがとうございます。

次の試験は63ページ(3)、こちらは継続審議ですね。こちらに関しては、65ページの2行目から【事務局より】のボックスがあって、こちらに対しては、肝細胞腺腫、皮下脂肪腫、卵巢の生殖索間質由来腫瘍、この3つに関してどのような毒性として捉えるかということですが、前回と今回で意見が交錯して複雑なので、1つずつ確認していきたいと思います。

まずは肝細胞腺腫ですが、こちらはほとんどの先生が有意差はないということで毒性としないとしているようですけれども、まず〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

今回の机上配布資料2を見させていただいて、有意差はないのですけれども、一応背景データより数値的には5%と高いということなのですが、やはり有意差がないということで、影響としない案でいいかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

肝細胞腺腫ですか。

○ ○○

まずそこをお願いします。

○ ○○

まずそこですね。肝細胞腺腫のこの表を見ると、Fisherの直接確率法では多分有意差はないのですけれども、用量反応があるかという事に私は非常に興味があったので、それで見ると、雄はどうも用量相関性がありそうなのですが、これは正直ちょっと難しいです。というのは、一番高用量のところだけが所見が出ているので。

○ ○○

用量相関といっても、ここしか出ていないんじゃないですか。

○ ○○

だから、結構ここが重くなってしまうのですね。用量相関的にみると。

○ ○○

これを用量相関があると考ええるということですか。

○ ○○

となるので、ここはなくてもいいと思います。だから、影響ないということでもいいと思いますが、統計学的評価の方法が違うので。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

ちょっと難しいところではあると思います。統計の有意差を優先するのか、それとも施設の背景データを優先するのかというところだと思うのですが、個人的にはやはり有意差がなくても背景データからはみ出ているのであればとっておくということでよいのではな
いかなと、そちらを優先するという考え方を提案させていただこうかと思っています。

以上です。

○ ○○

分かりました。

○○、いかがですか。

○ ○○

私も当初やはり肝細胞腺腫に関しては、一応、高用量だけとはいえ、背景データを超え

ているというところで影響と取らざるを得ないかと思ったのですが、非常に微妙な出方で、今回の回答を見ると、一応、否定されているというので、難しいと考えています。ただ、出方としてはそんなに強くないので、本当は個人的には毒性と取りたくないのですけれども、否定する根拠があまりないというところで困っております。すみません。

○ ○○

これはJMPRの報告書では毒性所見としているということですか。でも、統計的な有意差はないということ。背景データからそう判断している。難しい判断です。

とりあえず次に行きましょう。皮下脂肪腫ですけれども、こちらに関して、○○、いかがですか。

○ ○○

皮下脂肪腫については、今回、机上配布資料2にあったように統計で雄の最高用量で有意差がついているということで、この雄の最高用量については影響として取っていいかと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○、いかがですか。

○ ○○

影響として取るということでいいと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私もこちらは影響として取るということでよろしいかと思えます。

以上です。

○ ○○

○○はいかがですか。

○ ○○

私も、有意差があるという回答もございましたので、こちらは影響ありと取らざるを得ないかと思えます。

以上です。

○ ○○

では、3つ目の卵巣の腫瘍に関しては、○○、いかがですか。

○ ○○

こちらに関して、66ページの表の合計の数字になると思うのですけれども、有意差は

ついていません。有意差がないので否定するという方法もあろうかと思うのですけれども、最高用量とその下、75 ppmと250 ppmの用量については用量相関っぽくもみえて、75 ppmぐらいから影響として取ってもいいかと思っていますが、ほかの先生方の意見も聞きたいです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

傾向検定をしたときにトータルで見ると有意差ありで、つまり、コントロールから全体の動物数の発現よりも用量に応じて症状が発現しているということができるます。

それから、セルトリ細胞様腺腫1はこれも用量反応をしているというように統計的には言えると思うのです。ただ、問題は、それぞれの腫瘍の細胞の起源だとか、原因だとかというのは、同一であるかかというところを調べたのですけれども、よく分からなくて、そこはどうか。例えば背景がばらばら、生じている原因がばらばらなものをトータルで見るということは、発がんの評価としては多分あまりよくないと思うのです。セルトリ細胞様腺腫1というふうに分けられるのであれば、分類されている状態で評価しているので、それはいいと思うのですけれどもというふうに考えました。

これは私が勝手にやったCochran-Armitage傾向検定ですけれども、Fisherの直接確率法はコントロールとそれぞれの用量をペアワイズでやっていくので、それはあくまでも発現率がコントロールに対して有意かどうかということのみているだけの話なのです。多分、統計的に文句を言う人は、そこに統計的な多重性があるのではないかとかいうことを言う方もいらっしゃるかもしれないです。それで用量反応があるかなというところで私は傾向検定でみたのですけれども、そういう観点でみた場合には、用量反応しているというふうに判断しますので、被験物質の影響だというふうに考えています。

ただ、トータルで評価していいのかというところは、がん生物学的な観点が必要というふうに考えています。

以上です。

○ ○○

トータルは結構上がっているように見えるのですけれども、先生にとってはむしろそれよりもセルトリ細胞様腺腫1の部分のほうが重要という意見ということですね。

○ ○○

数だけ見たらトータルで上がっているのですが、トータルで見て増えているということは統計的には言えると思います。ただ、そのそれぞれの腫瘍化の成因といいますか、細胞の起源というのが全然別のものであるならば、一緒にして評価するのは適切ではないかなとい

うふうに考えているところです。

○ ○○

では、○○、御意見をお願いします。

○ ○○

○○です。

すみません。ちょっと今でも迷っているところがあるのですけれども、机上配布資料2を拝見すると、250 ppmだけで有意差がついているところが9例で、(3) + (4) + (5) となっていると思います。その(3)、(4)、(5)というのは、セルトリと生殖索間質腫瘍の由来というのが私も把握できてはいないのですけれども、少なくとも間質の腫瘍と理解していますので、先ほど○○の御発言にも関連してくると思うのですが、少なくとも間質の腫瘍であるということは間違いないと。(1)、(2)は卵胞の腫瘍ですね。顆粒膜と莢膜の腫瘍ですので、これは大きく分けて(1)、(2)と(3)、(4)、(5)で分けられると思うのです。そう考えたときに、やはりこの有意差というのはそういう意味でも意味があるかと思っていますので、少なくとも(3)、(4)、(5)に関しては影響だろうと言ってもいいのかなと思っています。

トータルでまとめて言っているのかどうかというのは、卵巣腫瘍としてまとめて言ってしまうのもいいのかもしれないのですけれども、その辺りはほかの先生の御意見もいただいて決めたいなというところでもあります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

私は、ちょっと毒性病理の教科書の背景データももう一回見直したりしたのですけれども、やはり上皮に由来するところ、顆粒膜細胞とか莢膜細胞とか卵胞とかそういったところのものは別の発生母地で、セルトリはセルトリで別由来なのですが、“sex cord stromal”という性索間質腫瘍ではないのですが、一応同じような発生母地の定義になるところからすると、今、○○もおっしゃいましたけれども、(3)、(4)ないし(5)を足すのはカテゴリーとしてはあるのかなと考えております。

その上で、やはり有意差はついているのですね。高用量で、75 ppmなのか250 ppmなのかということからすると、これはセルトリ細胞腺腫の1が増えている、7例とか、足して9例とかというのはやはりちょっと多いかと考えましたので、高用量については影響と取らざるを得ないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

ここでの議論をまとめると、肝臓に関してはちょっと意見が食い違う先生がいるということ。あとは皮下脂肪腫に関しては全員の先生が毒性と考える。卵巣のことに関しては、毒性と考えるのだけれども、その内容をどう考えるかというのに少し皆さん疑問を持っているということなのですけれども、こうやって意見が分かると頼りになるのが〇〇ですけれども、何か御意見をいただけたらと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。食安委の〇〇です。

今、御議論いただいている内容で自分も頭を痛めているのですけれども、同じように仲間に入れていただいて、ちょっと発言させていただきたいと思っておりますけれども、〇〇がおっしゃったように、セルトリ細胞様腺腫を（３）、（４）、（５）で３つでまとめるというのはちょっと最初抵抗があったのです。ところが、やはりセルトリ細胞様腺腫の１というのが多いのですね。もちろんハイドーズだけしか私としては個人的には影響がないかと思って、あるとしても言えるのはこのドーズかなと思っています。

そして、全体をまとめるのがいいのかどうか分かりませんが、有意差が認められているのは（３）、（４）、（５）ですね。この分け方はまだ妥当かなと思いますので、やはり卵巣に関する影響としては、セルトリ細胞様腺腫と、性索間質細胞腫というのもハイドーズでは出ていないのであまり影響していないのですけれども、やはりセルトリ細胞様腺腫のハイドーズは影響があるのではないかという結論が一番妥当かなと個人的には思っています。

それと、先ほど肝臓に関してディスカッションしていただいたのですけれども、これはコントロール、対照群がゼロなのです。これで３例というのがぽこっと出てきたりとか、これはハイドーズで３例なので、この辺は多分有意差というか、大きくこの群だけ、**250 ppm**だけ突出するというような感覚になると思うのですけれども、これは背景で肝細胞腺腫もゼロというのが少ないために、５％、３例というのが大きく見えているというような気がして、肝臓に関してはちょっと注意が必要かというような感覚でいます。

あと、皮下腫瘍に関しては、皆さんの御意見どおりで、これもそう頻繁に出てくるようなものでもないで、やはり影響としてこの大きいところは雄で高くなっていますので、皆さんの御意見に同意いたします。

そういうところなのですけれども、最初に戻りますけれども、卵巣に関しては、セルトリ細胞様腺腫ということでまとめて、一番高用量で影響ありというような結論になるのかなという感覚はしていますけれども、また御議論をお願いします。よろしくをお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

皮下細胞腺腫に関しては特に問題ないですけれども、まずは肝細胞腺腫に関しては、今、〇〇から御意見があったように、背景データは０例ということなので、こちらに関してはどうでしょうか。ちょっと疑問があった〇〇、そして〇〇、やはりこれは毒性を少し考え

たほうがよろしいですか。〇〇。

〇 〇〇

そういう意見でした。ありがとうございます。確かに〇〇のおっしゃるとおりというのもありますし、よく見てみると、背景データのほうの雄で最大発生率が3.3%、平均発生率2%とありますので、多分これは3例が2例だったら背景の範囲に収まるかと考えて、2例が3例になったからといってこれは影響かと考えると、取らなくてもいいと再考するに至りました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私も先ほど申しましたとおり、3例というので取っていかどうかずっと迷っていたので、毒性というのもちよっと取り過ぎかという気持ちもありました。やはりここは若干超えてはいますけれども、影響と取らないというほうでいいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。では、肝臓と皮下脂肪腫に関しては意見の統一があったということで、卵巣に関して、今の〇〇の御意見は、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

セルトリ細胞様腺腫ということで、1と2はどう違うのですか。よく分からないのですが、全体でまとめるのはちょっと難しいので、セルトリ細胞様腺腫というところで、今、1と2を足して傾向検定をやってみると用量反応していると判断できますので、そこではありということでもいいと思います。

〇 〇〇

この1と2なのですけれども、報告書のテーブルで所見名と並べて1、2と書いてありまして、1つ認められた動物と2つ認められた動物なのかと。

〇 〇〇

それだったら、数としては、2は倍に取ったほうがいいということでしょうか。

〇 〇〇

報告書の該当ページを確認いたします。恐れ入ります。そうしましたら、先生方、16時15分まで休憩とさせていただけたらと思います。

〇 〇〇

Webの先生方でまだ報告書のファイルにたどり着けていない先生方がいらっしゃったら、私から今メールでリンクを直接お送りしていますので、メールのほうを御確認ください。

(休 憩)

○ ○○

15分になりましたけれども、今見つけたようですので、ちょっと待ってくださいね。

○ ○○

Webで御参加の先生、報告書を御覧になっている先生、650ページを御覧ください。
650ページというのはPDFのページ数で650/4,245で、報告書自体のページとしては641ページです。

○ ○○

今の資料について、○○、少し解説していただけますか。セルトリ細胞1と2のところについて。

○ ○○

641ページになりますけれども、そこで見ると、“ovary”の“tumor”のところ、セルトリ細胞腫の1型、2型とかそういう型ではなくて、多分、腫瘍が1個見つかったか2個見つかったかみたいな形の表現のようなので、これは1と2はまとめてしまってもいいのではないかと判断しました。ただ、この“sex cord stromal tumors”の中に莢膜とか多分そこは違うと思うのですけれども、これはまとめて評価されていてトータルになっているので、その評価はちょっとおかしいと思いますけれども、セルトリ細胞の1と2というのはまとめて評価していいと判断いたしました。

以上です。

○ ○○

それで、卵巣の腫瘍に関してはセルトリ由来の腫瘍、腺腫ということでよろしいということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、そういった結論になりましたので。

○ ○○

250 ppmのセルトリ細胞様腺腫を毒性所見としていただくことでよろしいでしょうか。

○ ○○

250 ppmですね。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

もう一回ちょっと整理すると、評価書の66ページの卵巣の表をつくってもらったではないですか。そのうちセルトリ細胞様腺腫1、2というのは結局いまだによく分からないのですけれども、単なる数の違い、厚みの違いだと思うのですね。起源は一緒なので、こ

れを2つ足すと一番上の250 ppm投与群は9例でしょう。次の75 ppm投与群は6例ですね。20 ppm投与群1例のまた5 ppm投与群5例でしょう。コントロールが2例なので、やはり被験物質の毒性と判断するのは一番高いところではないかと感じます。ここでちょうど真ん中の用量が減っていますので、用量依存性がなくなるので、一番高いところでしっかりと9例というのでいかがですかね。御提案です。

○ ○○

解説をありがとうございました。今の○○の御意見で、用量依存性がそんなにないということで、250 ppmを取るということでもよろしいですかね。

では、それでよろしくをお願いします。

これはここで解決ですね。ありがとうございます。

それでこちらは終わって、69ページの(4)18か月発がん性試験(マウス)①の試験です。こちらに関しては、69ページ、2行目からのボックス、①、②、③と事務局からの伺いがありますけれども、こちらに関しては事務局案どおりで問題ないと全ての先生から御意見をいただいていますので、特に問題ないと思います。

これで慢性毒性試験まで終わらして、神経毒性試験はさっきやりましたので、次からは生殖発生毒性試験ですか。お願いします。

○ ○○

評価書案78ページの生殖発生毒性試験の御説明をいたします。

78ページ、上の【事務局より】に記載をしておりますとおり、第38回農薬第五専門調査会では、バイエル原体の試験成績について御審議をいただくとともに、OATアグリオ原体の試験成績についてOECDテストガイドラインとの相違点について御審議をいただきまして、本日、引き続きの御審議をお願いするものでございます。

③として記載をしておりますバイエル原体の用量設定試験について、下に記載をしている3つの試験が提出されておりましたが、本試験よりも高用量における情報が得られているものの、いずれも評価書案に記載されている投与群でみられる毒性所見とおおむね同じ所見が認められたため、評価書案に記載しない案としてお伺いをしておりまして、○○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。

そうしましたら、78ページの2行目から(1)2世代繁殖試験(ラット)①の試験をお願いいたします。

結果は表73に記載をまとめております。まず、79ページの12行目下の【事務局より】を御覧いただけたらと存じます。事前にお伺いしている試験として、この試験の予備試験の扱いについて御検討をお願いしておりまして、本試験の予備試験として1世代繁殖試験が新たに提出され、一群雌雄各8匹、投与量0、20、75、500及び1,000 ppmで実施がされており、1,000 ppm投与群の児動物で生存率低下がみられるなど、本試験よりも高用量における情報が得られていますが、一群雌雄各8匹で実施された非GLPの試験であることから、評価書案に記載しない案として御検討をお願いしておりまして、○○、○○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。

また、その下に【〇〇より】として第38回調査会審議時に頂戴した御指摘について説明いたします。該当部分が79ページの1行目、親動物の雌の無毒性量についてなのですが、75 ppm投与群の親動物雌では肝比重量増加、肝絶対重量及び肝臓の重量増加が認められましたが、病理組織学的検査で異常所見が認められていないので、重量の増加は適応性変化とし、無毒性量は雌雄とも75 ppmでよいのではないかと御指摘を頂戴いたしました。

その御指摘を踏まえた修正案を【事務局より】の①として記載させていただいております。親動物の臓器重量について、75 ppm投与群のP雌で肝比重量増加が、F₁雌で肝絶対及び比重量増加が認められましたが、この用量では肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、〇〇より頂戴した御指摘を踏まえ、適応性変化とする案に修正いたしました。

また、②のお伺いとして500 ppm投与群のP雄で認められた腎比重量増加、F₁雄で認められた腎絶対重量増加、脾比重量減少、P雌で認められた副腎の絶対重量増加、75 ppm以上投与群の雌で認められた脾絶対重量減少について、関連する病理組織学的変化が認められた腎臓のみを毒性所見とする案といたしまして、御検討をお願いしております。

①、②ともに、〇〇、〇〇より、事務局案に同意いたしますと御意見を頂戴しております。

80ページの2行目からの(2) 2世代繁殖試験(ラット) ②の試験は、前回までに御審議をいただいております、追加のコメント等をいただいております。

81ページの12行目から(3) 発生毒性試験(ラット) ①の試験をお願いいたします。こちらはOATアグリオ原体の試験成績でございます、今回御審議をお願いできればと存じます。

認められた所見の扱いについて、【事務局より】で御検討をお願いしていた事項を82ページの9行目下のボックスに記載をしております。まず①は、本試験の予備試験の扱いについてなのですが、一群雌7匹、投与量0、3、10、30、60 mg/kg体重/日で実施されており、本試験でみられる毒性所見とおおむね同じ所見が認められたことから、評価書に記載しない案として扱いについて御検討をお願いしております、先生方から御同意の旨、御意見を頂戴しております。

②として、60 mg/kg体重/日投与群の母動物で妊娠6～9日に認められた体重減少及び摂餌量減少について、対照群が11 gであったのに対して、60 mg/kg体重/日投与群は0 gと有意に減少していること、同期間の摂餌量についても、対照群に対して60 mg/kg体重/日投与群は有意に減少していると考えられることから、いずれもARfDのエンドポイントとしまして、こちらの点についても先生方から御同意の旨、御意見を頂戴しております。

また、③、60 mg/kg体重/日投与群の母動物で剖検時に認められた肝臓の腫大について、肉眼所見ではありますが、本試験では肝臓の病理組織学的検査が実施されていないことか

ら、毒性所見とする案としてお伺いをしておりまして、先生方から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、83ページの2行目から(4)発生毒性試験(ラット)②の試験は、前回までに御審議をいただいております、追加のコメント等はいただいております。

83ページの14行目から(5)発生毒性試験(ウサギ)①の試験を御覧ください。こちらはOATアグリオ原体の試験成績でございます、今回、引き続きの御審議をお願いいたします。

各投与群で認められた毒性所見、表76におまとめしております、【事務局より】で御検討をお願いしていた内容を84ページの4行目下からのボックスに記載しております。

まず①、ウサギを用いた発生毒性試験の予備試験が新たに提出されまして、一群雌8匹、投与量0、0.5、2.0、4.0 mg/kg体重/日で実施されており、本試験でみられる毒性所見とおおむね同じ所見が認められたことから、評価書に記載しない案として御検討をお願いしております、〇〇、〇〇より、御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

②のお伺いですが、2.0 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6～9日の増加量が対照群34 gであったのに対して、2.0 mg/kg体重/日投与群では-14 gと差は僅かと考えられたこと、4.0 mg/kg体重/日投与群では-74 gと対照群に対して-108 gの差が認められたことから、4.0 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した。なお、妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験、その他の試験の13. (10)として評価書案に記載する案としております試験が実施されておりますので、当該試験結果と併せて御検討をお願いいたします。

続いて、③が摂餌量についてなのですけれども、体重と同様に妊娠6～9日の摂餌量は対照群に対して2.0 mg/kg体重/日投与群では差が僅かと考えられたこと、4.0 mg/kg体重/日投与群では123 gと対照群に対して-50 gの差が認められたことから、4.0 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お伺いをしておりました。

前回調査会審議時に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。85ページの【〇〇より】(前回審議時)と記載をさせていただいている部分でございます。まず②の体重について、事務局案に同意します。13. (10)の単回経口投与試験(GLP)の2.2 mg/kg体重/日投与群において、体重及び摂餌量に検体の影響は認められていません。OATアグリオの試験結果の2.0 mg/kg体重/日投与群では、妊娠6～8日までのエチプロールの3回投与の後(妊娠6～9日)に僅かな差が認められていますが、この場合、妊娠6～8日までの3日連続投与の結果、僅かな差が生じたと解釈するのが妥当と思われます。一方、4.0 mg/kg体重/日投与群に関しては、13. (10)の単回経口投与試験が行われていません。OATアグリオ試験における4.0 mg/kg体重/日投与群の体重抑制効果は小さいことから、事務局案どおり、これらをARfDのエンドポイントとするのがよいかと考えますと御意見をいただいております。

また、摂餌量についても事務局案に同意いたします。2.0 mg/kg体重/日投与群は、対照群と比較して、10%以上摂餌量が減少していますが、体重と同様の理由で4.0 mg/kg体重/日投与群をARfDのエンドポイントとするのが妥当と思われるかとコメントを頂戴しておりました。

また、〇〇より、前回審議時に頂戴した御意見として、体重及び摂餌量について4.0 mg/kg体重/日投与群をARfDのエンドポイントとする案に同意いたしますとの御意見を頂戴したところでございます。

こちらについて、併せて御検討をお願いするとしていた妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験について追加の御説明がございます。13. (10) の妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験については、評価書の104ページ、105ページに記載をしている試験なのですが、日本白色種ウサギという系統のウサギを用いて実施された試験でございます。一方、この発生毒性試験に用いられたウサギの系統はNZWウサギということで、両試験で用いられたウサギの系統が異なっているというところでございます。

先ほど御紹介した〇〇、〇〇からの御意見は、このウサギの系統の違いについて、特に事務局から御検討をお願いしないで御確認いただいた結果でございまして、ウサギの系統の違いについて御検討いただけない御意見の内容というところでございます。今回、ウサギの系統の違いも含めて改めて御検討いただいた御意見を頂戴しておりますので、御紹介をさせていただきます。

【〇〇より】（今回追記）と記載させていただいている箇所でございます。まず、体重についての②ですけれども、13. (10) の単回経口投与試験では、発生毒性試験と異なる系統のウサギを用いて実施されていることから、本試験の結果を採用して、2.0 mg/kg体重/日投与群をARfDのエンドポイントとするのがよいかと考えます。摂餌量について、13. (10) の単回経口投与試験では発生毒性試験と異なる系統のウサギを用いて実施されていますので、本試験の結果を採用するのが妥当かと思われます。本試験では、2.0 mg/kg体重/日の投与により妊娠6～9日に摂餌量が対照群と比較して10%以上減少しているということで、毒性所見と取り、2.0 mg/kg体重/日投与群をARfDのエンドポイントとするのがよいか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。どの用量でARfDのエンドポイントとしていただくか御検討をお願いできればと存じます。

続けて、85ページの2行目からの(6) 発生毒性試験（ウサギ）②の試験について、審議済みではございますが、今回【事務局より】を追記しておりますので、説明させていただきます。

86ページの3行目下の【事務局より】を御覧ください。第38回農薬第五専門調査会において、4.0 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少をARfDのエンドポイントとすることと御審議いただき、無毒性量は2.0 mg/kg体重/日投与群とされました。一方、EFSAでは、2.0 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制をエンドポイントとして、無毒性量0.5 mg/kg体重/日を根拠としてARfDが設定

されていることから、念のため御確認をお願いいたします。なお、JMPRにおいても、2.0 mg/kg体重/日投与群の体重増加抑制及び摂餌量減少をARfDのエンドポイントとして、無毒性量0.5 mg/kg体重/日を根拠としてARfDが設定されているという状況でございます。

その下の【事務局より】（第38回調査会審議時、再掲）ということで、第38回の調査会審議時に評価書案に記載していた【事務局より】のお伺いと先生方からのコメントを再掲させていただいておりますが、このときに頂戴した御意見としては、1つ前に御紹介した（5）のウサギの発生毒性試験①の結果について御検討いただいている段階の御意見となりまして、今回、【事務局より】のお伺いと併せて（5）の結果も含めて御検討いただいたコメントを頂戴しておりますので、御紹介をさせていただきます。

87ページの中ほどに【〇〇より】（今回追記）とさせていただいている箇所でございます。①の事務局からのお伺いについて、体重についてでございますけれども、10.（5）と同程度の体重増加抑制が2.0 mg/kg体重/日投与群でみられているので、10.（5）の試験と併せて考えれば、本試験についても2.0 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとする根拠の一つになるかと思っておりますと御意見をいただいております。

また、〇〇より、2.0 mg/kg体重/日以上投与群の母動物において、発生毒性試験、10.（5）の試験では妊娠6～9日の体重増加抑制及び摂餌量減少、本試験では妊娠6～8日の体重増加抑制が認められることから、2.0 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしてよいのではないかと考えますと御意見をいただいております。再度の御検討のお願いとなり恐縮ですけれども、本試験の体重増加抑制及び摂餌量減少について、どの用量でARfDのエンドポイントとしていただくか、改めて御検討をお願いできればと存じます。

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。

それでは、78ページからの生殖発生毒性試験です。（1）の2世代繁殖試験（ラット）①に関して、今回追加された試験ということですのでけれども、幾つか修正されています。

79ページ、12行目、【事務局より】のボックスですけれども、こちらに関しても既に前回審議時で確認されているのではないかと思います。

その後〇〇より御意見があつて、それに反応する形で事務局が少し直したと。それに関しても前回審議時に〇〇、〇〇から、事務局案に同意しますということで、これも特に問題ないと思います。

80ページ、（2）の2世代繁殖試験（ラット）①ですけれども、これは審議済みです。

そして、81ページの（3）の発生毒性試験（ラット）①です。これも追加された試験ということです。

82ページの9行目から【事務局より】のボックスがあつて、2点ほどお伺いがありますけれども、こちらに関しても特に両先生よりも事務局案どおりで結構ですという意見が

出ていますので、問題ないと思います。

(4)も審議済み、(5)発生毒性試験(ウサギ)①は今回追加された試験ということで、ただ、既に前回審議されている部分もあります。

84ページから【事務局より】のボックス、4行目です。①に関しては記載しないということで、両先生よりも同意をいただいています。

問題は②と③ですね。これは前回と今回ではARfDのエンドポイントの差が少し出ているということですが、こちらについて、まず〇〇、前回と今回との違いについて少しお話しただければと思います。よろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇でございます。

前回、単回経口投与試験の試験結果を取りまして、2.2 mg/kg体重/日投与群で差がなかったものですから、4.0 mg/kg体重/日投与群をARfDのエンドポイントとするのが妥当かと思いましたが、先ほど事務局からお話しいただいたように、単回経口投与試験と発生毒性試験のウサギの系統が違うということで、系統が違うと反応が違う場合が時々ございますので、用量が低いほうで毒性が現れたほうをARfDのエンドポイントとするほうがよいかと考えまして、体重増加抑制と摂餌量減少ともに2.0 mg/kg体重/日投与群をエンドポイントとするのがよいかと今回は考えました。

以上です。よろしくお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

前回は、でも、-14 gというのは差が僅かということだったのですけれども、これをかなり重要に取ったということですのでよろしいということですか。

〇 〇〇

2.0 mg/kg体重/日投与群では妊娠6～9日の間に14 g減少しておりまして、0 mg/kg体重/日投与群では34 g増加しておりますので、双方の差が-48 gとなりまして、(6)の発生毒性試験とほぼ同程度の減少ということになりますので、同じようにこちらのほうもARfDのエンドポイントとしてもよいかと考えております。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。③の摂餌量の減少も同じような意見ですね。

〇 〇〇

0 mg/kg体重/日投与群では2 mg/kg体重/日投与群に比べて10%以上減少していますので。

〇 〇〇

そういうことですね。分かりました。

〇 〇〇

それで結構でございます。

○ ○○

○○はいかがですか。ウサギの①のほうの試験ですけれども、同じ意見と考えてよろしいですか。

○ ○○

○○です。

先ほどおっしゃった御意見に異存ございません。前回、有意差の点をどう捉えるかというところでちょっと悩んだところもありましたので、今回、先ほどの御説明に異存ございません。

以上です。

○ ○○

分かりました。では、こちらは2.0 mg/kg体重/日がARfDのエンドポイントということになると思います。

85ページ、(6)の②のウサギの発生毒性試験です。こちらと同じような感じですがけれども、こちらも○○、御意見ををお願いします。

○ ○○

○○でございます。

こちらのほうも、先ほどの10.(5)の実験と同様に考えまして、体重増加量に有意差が認められますので、こちらも2.0 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとしてよろしいかと思いました。また、こちらも10.(5)と併せて、やや用量依存性もあるかと考えます。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○○もいかがでしょうか。もう一回をお願いします。

○ ○○

○○です。

(5)と(6)の試験内容を併せて考えると、先ほどおっしゃったような両者とも同じような傾向が体重増加抑制にもみられますし、摂餌量につきましては(5)のほうに有意差があるということなのですからけれども、2つ併せて考えると、やはり2.0 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとしてもよいのではないかと考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。①、②の試験とも非常に再現性が高いと考えますし、そういった総合的な評価から2.0 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとするという2人の御意見だと思います。

毒性のほかの先生方、特に御異論はないですか。

ありがとうございます。では、そうしたいと思います。

次に行ってください。

○ ○○

そうしましたら、評価書案の91ページ、12. 経皮投与、吸入ばく露等試験について御説明いたします。経皮投与、吸入ばく露等試験については、第38回農薬第五専門調査会審議時にOECDテストガイドラインとの相違点について御審議をいただいております、本日、引き続きの御審議をお願いするものでございます。

まず、3行目からの(1)急性毒性試験(経皮投与及び吸入ばく露)の試験でございますが、結果は表78にお示ししているとおりでございます。今回追加された試験が幾つかございまして、事務局にて追記の対応を行っているところでございます。特に修正等の御意見は頂戴しておりません。

92ページの4行目から(2)眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきましても、今回、一部追加されているところですが、結論として、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかったというのと、皮膚感作性は認められなかったという内容に変更はございませんで、先生方から追加の修正等のコメントも頂戴しておりません。

93ページの5行目から(3)28日間亜急性経費毒性試験(ラット)①の試験をお願いいたします。こちらは今回追加された試験でございまして、結果は表79に記載をしております。

94ページの2行目下の【事務局より】で幾つか御検討をお願いしている点がございます。まず①が、血液学的検査において、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄で有意なNeuの減少が、同投与群の雌で有意なWBCの減少、Lymの減少、Eosの減少が認められ、報告書及びドシエにおいては、減少の程度は軽度であり生物学的に有意とは考えなかったと考察がされております。雄で認められたNeuについてはWBCの有意な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、また、雌でのWBC、Lym、Eosについては毒性所見とする案として御検討をお願いしております、○○より同意しますとの御意見を頂戴しております。

○○より、RBC系も含めて減少傾向にあり、Neu減少についても慎重に考えたほうがよいと思います。御意見を頂戴しております。

また、②、血液生化学的検査において、50 mg/kg体重/日投与群の雄で有意なA/G比減少が認められましたが、50 mg/kg体重/日投与群ではAlb及びGlobに有意な変化が認められないことから、250 mg/kg体重/日以上投与群の毒性所見とする案としてお伺いをしておりまして、○○より、A/G比減少は慢性炎症の指標です。50 mg/kg体重/日投与群では肝臓急性/亜急性炎症という所見が認められているので、A/G比減少を毒性所見としたほうがよいと思います。御意見を頂戴しております。

○○より、御同意いただけるという御意見を頂戴しているところでございます。

また、その下に記載をしております、〇〇より所見名の記載について御指摘を頂戴しております。表番号が間違っていて恐縮ですけれども、表79の1,000 mg/kg体重/日投与群、雄の所見名として記載していた肝細網内皮細胞褐色色素沈着について、この表現で合っていますかという御指摘。また、50 mg/kg体重/日以上投与群の所見としていた肝臓急性/亜急性炎症について、これは要検討ではと御意見を頂戴しましておりました。

事務局より各所見について報告書を確認し、表中に原語を追記いたしました。現時点では調査会後削除予定とさせていただいております。また、肝臓出血という所見名についても、同様に表中に原語を追記いたしましたので、このような記載でよろしいか御検討をお願いできればと存じます。

〇〇より、所見名として適しているかの観点から、前回コメントいたしました。報告書の記載が適切に記されていることは確認いたしました。御意見を頂戴しているところでございます。

続いて、94ページの4行目から28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）②の試験をお願いいたします。結果は表80に記載をしておりますとおりでございまして、95ページの8行目下からの【事務局より】で幾つか御検討をお願いしていた点がございまして、まず①の血液学的検査において、25 mg/kg体重/日以上投与群の雄で有意なPLT増加が認められましたが、25、100及び500 mg/kg体重/日投与群は背景データの範囲内であることから、1,000 mg/kg体重/日投与群のみ毒性所見とする案として、御検討をお願いしておりました。また、雌で認められたMCHC増加、MCV減少、WBC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していたところでございます。

こちらについて、〇〇より同意しますと御意見をいただいております。〇〇より、1つ前の①の試験ではWBCなどを影響としています。一応、慎重に考えたほうがよいように思いますと御意見をいただきまして、恐れ入りますが、97ページの上のボックスのところに雌の血液生化学的検査結果におけるMCHC、MCV、WBCの数値を記載する案としております。ドシエにおいて白血球と記載されていたのはLUCの値でございましたので、御紹介させていただきます。

こちら具体的な値も御覧いただいて、扱いについて御検討いただければと存じます。

②のお伺いが、ページをお戻りいただきまして、95ページが一番下から96ページにかけてお伺いしている内容でございまして、血液生化学的検査において、100 mg/kg体重/日以上投与群の雌で有意なA/G比減少が認められましたが、100及び500 mg/kg体重/日投与群ではAlb及びGlobに有意な変化が認められないことから、1,000 mg/kg体重/日投与群を毒性所見とする案としてお伺いしておりました。また、500 ppm以上投与群の雄で認められたナトリウム増加について、毒性所見としない案としてお伺いしておりました。

こちらについては、〇〇、〇〇より、受入れ可能といただいております。

③のお伺い、尿検査において、1,000 mg/kg体重/日投与群の雄で尿タンパクの有意な増加が認められましたが、1匹の高値によるもので偶発的なものと考察がされており、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、〇〇より御同意の旨、コメントを頂戴しております。

最後、④の甲状腺の絶対及び比重量増加について、500 mg/kg体重/日投与群では有意差はありませんが、病理組織学的所見が認められ、雌では絶対重量及び比重量いずれも10%を超えて増加していることから、雌の500 mg/kg体重/日以上投与群の毒性所見とする案として御検討をお願いしておりまして、こちらも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

分かりました。ありがとうございます。

では、91ページの12. 経皮投与、吸入ばく露等試験、(1)の急性毒性試験、こちらも一部追加された試験ですけれども、記載整備だけだと思いますので、特に大きな問題はないと思います。

(2)も記載整備で、特に大きな問題はなく、93ページの(3)28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)です。こちらに関しては、94ページ、2行目、【事務局より】のボックスで2つほど伺いがあります。①に関するNeuの減少等を毒性所見とするということですが、こちらに関しては〇〇が同意する、〇〇は慎重に考えたほうが良いということですが、こちらに関しては〇〇、御意見ををお願いします。

〇 〇〇

ほかのラットの試験でも、赤血球系、白血球系を含めた血球系のパラメータが動いていたので、一応確認したほうが良いのではということでコメントいたしました。改めまして確認いたしまして、特段、事務局案に同意しております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

②はA/G比の減少です。こちらに関しては、両先生とも同意しますということですが、〇〇としては250 mg/kg体重/日投与群だけではなくて50 mg/kg体重/日投与群に対してもA/G比減少を毒性所見としたほうが良いという御意見だと思いますけれども、こちらに関して何かコメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

ここに書いてあるとおり、A/G比は炎症の指標で、表79を見ますと雄の50 mg/kg体重/日投与群では肝臓の炎症も取っているのですから、有意差があるわけですから、A/G比は取っておいたほうが良いかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、先生としては、この表の中の50 mg/kg体重/日のところにもA/G比減少を入れるということですね。

この御意見に関して、ほかの先生はいかがですか。

○ ○○

今の○○の御説明に同意いたします。

○ ○○

よろしいですか。Webの先生も今の○○の御意見に同意されますか。

そうしたら、表の中で50 mg/kg体重/日のところにも同じようにA/G比を入れてください。A/G比だけですね。グルコースは要らないですね。ありがとうございます。

あと、今のボックスの後半部分です。こちらに関しては、前回審議時に○○より御意見があって、それに関して事務局よりこういった追記がありましたけれども、○○、これに対して確認したということですが、このことでよろしいですか。

○ ○○

はい。もとの報告書にも戻って用語を確認していただいたので、忠実に所見としてはこのように取られているということを確認していただいたので、これでよろしいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

94ページの(4)28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)②です。こちらに関しては、95ページの8行目、【事務局より】で4点お伺いがありますけれども、○○、○○からは、多分御同意されていると思います。

○○からは、(3)の28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)①で白血球などを影響としています。一応、慎重に考えたほうが良いと思いますということで、事務局から次のページ、表を出していただいていますけれども、○○、これについて何かコメントをお願いします。

○ ○○

事務局に表を用意していただいて、改めて数値を確認して、特段毒性と取るほどでもないということを確認いたしましたので、同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

特にほかにこの部分に問題はないと思いますけれども、毒性の先生方、特に御意見ないですね。Webの先生もよろしいですかね。

ありがとうございました。

では、ここまで終了で、また途中になってしまいましたが、また次回から継続したいと思います。

それでは、今後の進め方について、事務局、お願いします。

○ ○○

本日、御審議いただきましてありがとうございました。

本日御審議いただいた結果を踏まえまして評価書案を修正いたしまして、次回、引き続きの御審議をお願いできればと存じます。よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、その他、何か事務局、今後の予定についてお願いします。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。本調査会については、次回は9月26日金曜日午後の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、以上でよろしいでしょうか。ちょっと長時間になりましたけれども、以上をもちまして、第40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