

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第44回会合議事録

1. 日時 令和8年2月2日（月） 14:00～17:00

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（メタミトロン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

本間座長、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、玉井専門委員、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)

祖父江委員長、浅野委員、頭金委員

(事務局)

中事務局長、前間事務局次長、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、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、森川技術参与

5. 配布資料

資料1 メタミトロン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 メタミトロン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻より少しだけお時間は早いのですが、皆様おそろいでいらっしゃいますので、ただいまから第44回農薬第五専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

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

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員11名、専門参考人1名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席しております。

先般、食品安全委員会の委員1名の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

〇〇について、1月6日で任期が満了し、本日は御欠席でございますが、1月7日付で〇〇が新たに就任されました。

また、このたび、委員長に就任されました〇〇でございます。

〇 〇〇

1月7日付で委員長を拝命しました〇〇です。

〇〇は高校が同じで、同じ雰囲気引き続き穏やかに進めたいと思います。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

また、委員長代理には〇〇、〇〇、〇〇の順位で指名されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は「農薬（メタミトロン）の食品健康影響評価について」です。

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

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としてメタミトロン農薬評価書（案）、資料2として論点整理ペーパー、机上配布資料でございますが、本日1点準備をしております。メタミトロン参考資料ということで、1年間の慢性毒性試験、イヌの試験に関連するものでございます。

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。

○ ○○

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

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

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書につきまして相違はございませんね。

ありがとうございます。

それでは、農薬（メタミトロン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明していただけますでしょうか。

○ ○○

メタミトロンは除草剤で、てんさいに使用します。

今回、暫定基準の見直し及び再評価の対象とされております。

資料でございますが、お手元に資料1、農薬評価書案メタミトロンを御準備いただくようお願いいたします。

本剤は、今申し上げましたとおり、農薬取締法に基づく再評価に関して評価依頼がありましたが、暫定基準の見直しに係る評価が終了していないため、初版の御審議をお願いするものでございます。

表紙の【事務局より】に記載しておりますとおり、令和7年12月19日の第43回農薬第五専門調査会では、暫定基準見直し及び再評価に関する評価要請の際に提出された試験成績について、動物体内動態試験まで御審議をいただくとともに、公表文献について各文献及び公表文献リストを御確認いただき、各文献の研究結果の分類及び判断理由について御検討いただきました。

本日は、引き続き急性毒性試験等から御審議をお願いできればと存じます。

なお、今回御審議いただく内容以外の部分につきましては、たたき台を作成中でありまして、海外評価機関の評価書に記載されている試験成績と併せて、次回以降御審議いただく予定でございます。

恐れ入りますが、ページを御移動いただきまして、4ページをお願いいたします。

1行目から審議の経緯でございます。先ほど申し上げたとおり、暫定基準の見直しに係る評価要請がされており、2015年3月12日に厚生労働大臣から暫定基準に係る食品健康影響評価について要請がされております。また、昨年、2025年7月30日付けで内閣総理大臣及び農林水産大臣から食品健康影響評価について要請がなされておりました、昨年

12月の第43回農薬第五専門調査会で御審議をいただき、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、9ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要でございます。用途といたしましては除草剤、有効成分の一般名はメタミトロンとなっております。化学名、分子式、分子量、構造式、物理的・化学的性状については、9ページから10ページにかけて記載のとおりでございます。

10ページの3行目から開発の経緯に記載しておりますとおり、メタミトロンはトリアジノン系除草剤であり、植物体に吸収された後に葉緑体に移行し、光合成のヒル反応における光化学系Ⅱを阻害することにより除草効果を示すものと考えられているというものでございます。日本では、2002年に初回の農薬登録が取得されております。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているという旨を記載しております。

ページをおめくりいただきまして、11ページをお願いいたします。

1行目から安全性に係る試験の概要でございます。

9行目から土壤中動態試験でございます。前回御審議をいただいているものでございますが、12ページの5行目からの(4)好氣的土壤中動態試験(メタミトロン、分解物M-1)を御覧ください。本試験でございますが、表5中の認められた分解物について、前回審議時に、事務局の記載案としてはM-1とM-9、M-10、 $^{14}\text{CO}_2$ としていたのですが、〇〇より、M-9とM-10はM-8を加水分解して生成したものであるため、この表ではM-8と表記するのがよいと思いましたがM-8を御追記いただいております。

前回審議時に【事務局より】で対応について記載をしておりましたが、ページをおめくりいただきまして、13ページの上から【事務局より】(今回追記)というところで確認の結果を記載しております。事務局にて改めて報告書を確認したところ、報告書中の考察において、Ⅶという画分は“could not be completely identified.”とされていた一方で、TLCの高極性画分のⅦの画分はドシエの代謝分解物一覧表に記載されている代謝物M-8の名称・略称に対応していることから、M-8を記載し、また、M-9、M-10については、念のため塩酸加水分解により生成した旨を脚注として追記して、記載を残す案といたしまして、今回御検討をお願いしていたものでございます。

〇〇より今回追加で頂戴した御意見でございますが、丁寧に記載されていますので、事務局の対応でよいと思っておりますといただいております。

また、〇〇より、結論から申し上げますと、事務局の修正でよいと判断します。理由ということで、農薬抄録のm-175ページの推定代謝経路において、土壤中において、M-9はM-1から、M-10はM-1、M-4、M-5から生成されるようになっており、M-8は植物のみで起こる代謝物として位置づけられています。しかし、TLCの結果からM-9やM-10が土壤中でも抱合体化してM-8が生成されると推定されるためと御確認いただき御意見をいただいております。御検討をお願いいたします。

続きまして、次の14ページの2行目からの(7)土壤カラムリーチング試験をお願い

いたします。

まず、3行目の冒頭の部分でございますけれども、事務局にてメタミトロンの前に「非標識の」と追記させていただいております。

また、表8の試験条件の記載、該当部分は処理量の記載になるのですが、前回審議時に〇〇よりカラムに積層した場合は面積当たりで記載するほうが望ましいとの御指摘をいただき、修正案について前回御確認をいただきました。今回改めて御確認をいただき、試験条件の処理量は事務局の修正でいいと判断しますといただいております。ありがとうございます。

ページをおめくりいただきまして、15ページの13行目からの(9) 土壌吸着試験の14行目、文章の冒頭部分につきましても、先ほどと同様に「非標識の」と追記をさせていただいております。

続いて、15ページの23行目から水中動態試験でございます。水中動態試験につきましても前回までに御審議をいただいております、今回追加の御意見等は頂戴してございません。

ページを御移動いただきまして、18ページの11行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。こちらも前回までに御審議をいただいておりますが、ページを御移動いただきまして、22ページから23ページにかけての【事務局より】を御覧ください。

該当する試験は、ページが行ったり来たりで恐縮なのですが、23ページの1行目から記載しているヤギー2の試験でございます。こちらにつきましては、前回の調査会審議において、評価に使用する可能性のある文献とされた公表文献（疫学以外）の通しNo.2の文献の記載案を作成いたしまして、御検討をお願いしていたものでございます。

記載案として、23ページの1行目から記載しておりますとおり、血中薬物動態学的パラメータを表22のとおりおまとめしておりますのと、23ページの12行目以降、分布、排泄等の結果をまとめる案としております。

こちらの内容について、〇〇より、文献の事務局の記載案でよいと判断しますと御意見を頂戴しております。また、〇〇より、事務局の記載案で結構ですと御確認をいただいております。

続いて、24ページの10行目から動物体内動態試験でございます。こちらも前回御審議をいただいております、今回、御検討をお願いしたいのが、35ページをお願いいたします。

6行目から(6) ラット⑥として記載している試験でございます。本試験はEPA及びHealth Canadaの海外評価書に記載されている試験で、公表文献としても提出されているというものでございます。前回審議時に評価に使用する可能性のある文献と御判断いただいたものでございます。

前回、記載についても御検討いただいております、14行目を御覧ください。事務局

にて「排泄クリアランス」とする記載案としていた部分について、前回審議時に〇〇より御指摘をいただいております。16行目下の【事務局より】に記載をしておりますとおり、事務局にて文献中のクリアランスの算出方法について確認をいたしまして、前回の審議時にいただいた〇〇の御指摘のとおり、「全身クリアランス」とする案とさせていただきます。

今回、〇〇より再度御確認をいただいた結果を下に記載しております。血中濃度から算出されていますので、全身クリアランスとなりますが、この場合は経口投与時なので、正確には経口クリアランスあるいは経口投与時の全身クリアランスが適切になります。前回の調査会では全身クリアランスと申し上げましたが、従来の表記法も踏まえて検討くださいと今回御意見をいただいております。

また、〇〇より、〇〇のコメントのとおりなのですが、経口投与されていることは4行上ということで、該当部分は10行目になりますけれども、10行目に書かれていますので、全身クリアランスという表記でも特段問題はないと思いましたがと御意見をいただいております。御検討をお願いできればと存じます。

動物体内動態試験まで説明は以上でございます。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

今説明されたことは前回は審議済みですが、事務局のほうで記載整備をされたということで、皆さんには確認いただいてありがとうございました。

最後の点だけ少し意見の調整が必要だということです。35ページの(6)のラットの血中濃度推移ですか。こちらは事務局としては排泄を全身クリアランスという形にしたいと考えているのですけれども、〇〇のほうからは経口クリアランス若しくは経口投与時の全身クリアランスが適切ということですが、〇〇、何か。

〇 〇〇

〇〇です。

御検討ありがとうございました。

〇〇からも御意見をいただきましたけれども、全身クリアランスというのは静注時あるいは吸収率が100%のときを表しています。これは経口投与は書いてありますが、経口投与のデータからでも吸収率さえ分かれば全身クリアランスという値は出せます。したがって、この場合ははっきりと経口クリアランスあるいは経口投与時の全身クリアランスという表記にしないと、誤解を生む可能性があります。

〇 〇〇

先生としてはどちらのほうよろしいですか。

〇 〇〇

我々の分野では普通は経口クリアランスというのが多いのですけれども、もし経口クリアランスという言葉になじみがなければ、経口投与時の全身クリアランスでも同じ意味に

はこの分野では取りますが、どちらがいいかは。私としては経口クリアランスのほうがいいと思いました。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

この評価書案で使われている普通の言葉で書いていただければいいかと思っています。

以上です。

○ ○○

というと、どちらでしょうか。全身クリアランスですか。

○○、どうぞ。

○ ○○

○○、○○、ありがとうございました。

これまでの農薬の評価書を見ると、経口クリアランスという言葉はあまり使われていないようです。したがって、経口投与による全身クリアランスというほうがこれまでの農薬の評価書との整合性というか一貫性があるかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、それでいかがですか。

○ ○○

私は結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○はそのほうがよろしいと言っていますので、ここは記載としては経口投与時の全身クリアランスという形にしたいと思います。よろしいですね。ありがとうございました。

今までのところですが、○○、○○、○○、○○、特に何か追加で御発言はありますか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、毒性のほうに行きましょう。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、37ページの3行目から急性毒性試験等、毒性の分野の御審議をお願いいたします。

急性毒性試験等以降については、今回御審議をお願いする部分でございます。前回までに先生方からコメントをいただいておりますので、評価書案に記載をさせていただいている

ところなのですけれども、今回追加ということで、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より今回追加のコメントはないという旨を頂戴しておりますので、まず御紹介をさせていただきます。

そうしましたら、37ページの4行目から急性毒性試験の経口投与の結果の御説明に移ります。結果は表38ということで、37ページから38ページにかけて記載しているとおりでございます。

ラットとマウスの強制経口投与の試験が実施されておりまして、38ページの3行目下からの【事務局より】を御覧いただけたらと存じます。この両試験について、投与開始時の週齢、また、投与量の設定がOECDテストガイドラインとの相違点としてございまして、ドシエにおいて検査項目が現行の試験ガイドライン要求に沿って行われていること及びLD₅₀値が得られていることから、得られた試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えたと考察がされているところでございます。

ページをおめぐりいただきまして、各先生方から御検討いただいた結果を記載しておりまして、いずれの先生方からも受入れ可能、評価可能との御意見をいただいております。

続いて、39ページの2行目から(2)一般薬理試験でございます。

結果は表39にまとめているとおりでございまして、ページを御移動いただきまして、41ページをお願いいたします。

本試験について、先生方に御検討をお願いしていた事項が2点ございます。

まず①がSDラットを用いた体温に対する作用の試験ということで、ページが行ったり来たりで恐縮でございますが、該当の試験は40ページの一番上に記載している試験でございます。こちらの試験において、10 mg/kg体重投与群の雄で投与30分後に認められた有意な体温低下について、ドシエでは1個体の一時的な低値によるものと考えられたと考察がされておりまして、評価書案でも毒性所見としない案として先生方に御検討をお願いしておりました。

こちらについて先生方から頂戴した御意見は43ページ、44ページに記載させていただいております。いずれの先生方か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。

②のお伺いは41ページの下の方に記載しております。一般状態の試験で認められた鎮静等、運動協調性の試験で認められた落下動物数増加、体温の試験で認められた体温低下、自発運動量（オープンフィールドの試験）で認められた移動距離減少等について、SDラットを用いた体温の試験以外は片性で実施された試験ですが、鎮静は6例中6例で、落下動物数増加は10例中9例で認められ、そのほかの作用についても有意差が認められたことから、ARfDのエンドポイントとする案としました。

一方で、EPAは本試験をARfDの設定根拠としているのですけれども、EPAでのARfDの設定根拠は、事務局で修文をしておりますが、一般薬理試験（マウスのIrwin変法、Wistarラットの体温とWistarラットのオープンフィールドの試験）でございますけれども

も、30 mg/kg体重を無毒性量としております。ラットを用いたオープンフィールドの試験で認められた移動距離減少、休息時間の増加について、30 mg/kg体重で有意差が認められるのは投与30分後のみとなっておりまして、用量との関係も明確でないことから、30 mg/kg体重における所見について御検討をお願いしておりました。

こちらについて先生方から頂戴した御意見を43ページの中ほどから記載しているところでございます。

まず、認められた各所見をARfDのエンドポイントとすることについては、先生方皆様から御同意をいただいております。

もう一点お伺いしておりました30 mg/kg体重における所見の扱いについてなのですが、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、30 mg/kg体重における移動距離は影響としないという御意見をいただいております。

また、〇〇より、30 mg/kg体重は無毒性量ということでよいと考えますといただいております。

〇〇より、42ページの上から5行目、30 mg/kg体重の用量の部分でございまして、こちらを無毒性量として妥当と考えますといただいております。

また、〇〇より、用量相関性もないため、30 mg/kg体重の所見は毒性としないということによろしいかと思っております。

〇〇より、ラットの試験の移動距離減少、休息時間の増加について、30 mg/kg体重は毒性と取らないで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す。

各所見の扱いについて御審議をお願いできればと存じます。

亜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した。

急性毒性試験は37ページからですが、事務局からのOECDテストガイドラインの相違点、ドシエでの考察の違いに対しては、特に皆さん、妥当性が損なわれることはないということです。

あと、個別の事務局からのお伺いに関しても、41ページの上から3行目の一般薬理試験に関しても、2つありますけれども、こちらも特に事務局案どおりということで皆さん合意しています。

特に議論することはないですが、さっき最後に話をした30 mg/kg体重の所見は毒性としないということで、ARfDのエンドポイントとするということも皆さん同意していると思っておりますけれども、特に毒性の先生、何か追加で御意見はありますか。よろしいですか。

では、そういうことで進めてください。

〇 〇〇

ありがとうございます。

念のため、確認させていただきます。今、表39の一般薬理試験概要で、Wistarラットの体温の試験を39ページの一番下のところに記載していて、最大無作用量10 mg/kg体重、最小作用量30 mg/kg体重としておりますが、ここは1段階上げるような形でよろしいですか。

この記載どおりでよろしいですね。

すみません。最大無作用量が30 mg/kg体重になって、最小作用量が100 mg/kg体重となります。

これを30 mg/kg体重にしたから、その上が100 mg/kg体重ということですね。今のは40ページの表の一番上のところです。SDラットの最大無作用量は30 mg/kg体重、最小作用量が100 mg/kg体重ということです。

引き続きの念のための確認で、40ページの一番上のSDラットの体温に関しては、①のお伺いで御検討をお願いしていた事項でございまして、最大無作用量10 mg/kg体重、最小作用量30 mg/kg体重ということでこのまま。

今の直したのはどこの部分なのですか。

今直したのが39ページの一番下です。

39ページの一番下。すみません。私が間違えていて、こちらが30 mg/kg体重で、こちらら100 mg/kg体重ですね。分かりました。

40ページの一番上はそのまま。

その下の自発運動量（オープンフィールド試験）につきましては、今、最大無作用量10 mg/kg体重、最小作用量30 mg/kg体重と記載しているところを、それぞれ1段階上がるような形となりまして、最大無作用量が30 mg/kg体重、最小作用量が100 mg/kg体重という形で修正をさせていただけたらと存じます。

分かりました。

では、よろしいですね。

ありがとうございます。

では、亜急性毒性試験の説明に移らせていただきます。

44ページの2行目から亜急性毒性試験でございます。

まず(1)14週間亜急性毒性試験(ラット)でございます。本試験でございますが、14週間の投与期間終了後に4週間の休薬期間を設ける回復群が設定された試験でございます。「90日間の投与期間終了後に」という部分の記載が不要かと存じますので、削除させていただけたらと存じます。各投与群で認められた毒性所見は表41にまとめております。

本試験のお伺いを45ページの4行目下から記載しております。

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。相違点といたしまして、甲状腺ホルモン濃度が測定されていないこと及び機能検査が実施されていないことが挙げられておりまして、機能検査につきましては90日間反復経口投与神経毒性試験で実施されているため、補完可能であると考えます。また、甲状腺は標的臓器ではないため、この逸脱は評価に影響しないと考えると考察されておりまして、先生方に取扱いについて御検討をお願いしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、記載の方向でよい、受入れ可能、評価に使用可能といった御意見を頂戴しております。

〇〇より、甲状腺の部分について標的臓器ではないという根拠を示す必要があります。例えばEPA①の評価書の132ページあたりの記述のような考察が必要ではないかと御指摘をいただいているところでございます。

〇〇より頂戴した御指摘について、事務局にて確認した結果を45ページの下の方に記載しております。各試験の甲状腺への影響を確認してまとめておりまして、45ページから46ページにかけて記載しているところでございます。提出された多くの試験で甲状腺重量測定は実施されていないものの、病理組織学的検査において検体投与に関連する影響は認められていないというところかと存じますが、一部、イヌの2年間慢性毒性試験において甲状腺重量測定及び病理組織学的検査が実施されており、最高用量群の雌において甲状腺比重量増加が認められているところでございます。

こちらの試験につきましては、〇〇より御意見を頂戴しているところでございまして、扱いについては後ほど御審議をお願いできればと考えております。御検討をお願いいたします。

本試験の所見の扱いについて幾つか御検討をお願いしていた点がございまして、46ページの中ほどからの【事務局より】を御覧ください。

合計で5点お伺いをしていたのですけれども、まず①が予備試験の扱いでございます。今回、本試験の予備試験として、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の試験報告書が提出されていますが、検体摂取量が報告されていないこと、機能検査及び眼科学的検査が実施されていない、臓器重量測定及び病理組織学的検査に用いた動物数が一群5匹のみである等の検査項目に不足があること、より新しいGLP試験である本試験が提出されてい

ることから、評価書に記載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御意見を頂戴しております。

続いて②と③のお伺いについてなのですが、まず②が2,000 ppm投与群の雄で投与1週以降に認められた摂餌量減少について、主群で統計学的有意差が見られたのは投与4週のみでしたが、回復群では投与1週以降に統計学的有意差が見られていることから、発現時期を投与1週以降とする案といたしました。また、同投与群の雄では投与1週以降に体重増加抑制も認められていますが、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案としました。

③のお伺いが2,000 ppm投与群の雌雄で認められた飲水量減少でございまして、こちらは主群で統計学的有意差はありませんが、回復群では統計学的有意差がみられることから、毒性所見としてお伺いしていたところでございます。

こちらについて、先生方からの御意見といたしまして、〇〇、〇〇、〇〇より同意の旨の御意見を頂戴しております。

〇〇からは、③の飲水量について、尿のパラメータも変化があるので、事務局案に同意しますといただいているところでございます。

〇〇より、②と③について、投与期間中の摂餌量、摂水量は主群と回復群の値を合計して評価したほうがよろしい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。

事務局にて改めて確認したところ、摂餌量、飲水量について、報告書では投与期間中も主群と回復群は別々に集計されておりました、合計の値は示されていなかったというところでございまして、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、④のお伺いでございます。2,000 ppm投与群の雄で脳比重量増加、心絶対重量減少、腎絶対重量減少及び精巣比重量の増加が、1,000 ppm以上投与群の雌で副腎絶対重量減少、2,000 ppm投与群の雌で腎比重量増加が認められましたが、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してお伺いしておりました。

こちらについて、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、事務局案に御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

〇〇より、2,000 ppm投与群雄で認められた脳比重量の増加について、脳の組織学的変化で捉えることは難しいので、2,000 ppm投与群は毒性としてはいかがですかと御意見を頂戴しているところでございます。毒性所見としていただくか、御審議をお願いできればと存じます。

最後、⑤のお伺いでございますが、肝単細胞壊死について、雄は1,000 ppm以上投与群の毒性所見とし、雌は対照群でも2例認められることから、毒性所見としない案としてお伺いしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より同意の旨の御意見を頂戴しております。〇〇よりも事務局案に同意しますということで御意見をいただいております。一応脚注に追記などは必要な

いでしょうかといったコメントも頂戴しておりまして、御確認、御検討をお願いできればと存じます。

続きまして、47ページの2行目から(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。各投与群で認められた毒性所見は表43に記載のとおりでございます。

本試験もOECDテストガイドラインとの相違点、ドシエでの考察がされておりました、48ページの6行目下の【事務局より】を御覧ください。相違点として甲状腺ホルモン濃度の測定、尿検査、眼科学的検査及び機能検査が実施されていないことが挙げられておりました、ドシエの考察としては、これらの検査はラットを用いた反復投与試験及び90日間神経毒性試験において測定されており、影響が見られていないことから評価に影響しないと考えられると考察がされております。

先生方より御検討いただいた結果といたしましては、記載でよい、受入れ可能と考えます、〇〇からは甲状腺、腎臓、眼球にその他の検査で毒性所見は見られていないため、評価に使用可能と考えますとの御意見もいただい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。

本試験も【事務局より】で幾つかお伺いをしていた点がございまして、48ページから49ページに記載しております。

まず①、1,600 ppm以上投与群の雄で認められたグルコース増加について、1,600 ppm投与群では統計学的有意差はありませんが、報告書において1,600 ppm以上投与群で見られた肝臓の重量増加、病理組織学的検査における肝細胞障害を示唆する所見と関連していると考察がされていることから、毒性所見とする案としてお伺いをしておりまして、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

ページをおめぐりいただきまして、49ページの上に②として記載している部分でございますが、200 ppm投与群の雌で認められた肝比重量増加について、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、こちらは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おります。

「また、」として記載している1,600 ppm以上投与群の雄で認められた脳比重量増加、3,200 ppm以上投与群の雄で認められた精巣比重量増加について、関連する病理組織学的変化が認められなかったこと、体重増加抑制も認められ、3,200 ppm投与群では脳の絶対重量に増加が見られないことから、毒性所見としない案として御検討をお願いしておりました。

こちらについて、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

〇〇より、1,600 ppm以上投与群の雄でみられた脳比重量増加について御意見を頂戴しておりまして、50 ppm、200 ppm、1,600 ppm、3,200 ppmの各投与群の体重の成績が対照群比で97%、97%、92%、89%です。脳の重量は105%、102%、112%、113%と

いうことで、50 ppm投与群と1,600 ppm投与群の脳重量増加の全ては体重低下のみで説明することが難しい（60%から70%は説明可能）というので、200 ppm投与群と3,200 ppm投与群は体重低下で全て説明が可能になります。絶対重量が示されていないので、まとめるのが難しいですが、用量反応を考えると毒性ではないかもしれませんと御意見をいただいていたところでございます。

頂戴した御指摘を踏まえて、事務局で下のほうに雄の体重と脳の絶対重量、比重量をまとめた表を作成させていただきましたので、こちらも御覧いただきまして、脳の重量を毒性所見としていただくか、御検討をお願いできればと存じます。

続いて、49ページの2行目から（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。各投与群で認められた所見は表45に記載のとおりでございます。

本試験の【事務局より】のお伺いを50ページの18行目下から記載しております。

まず予備試験の扱いについてお伺いをしておりまして、今回、本試験の予備試験としてイヌを用いた12週間亜急性毒性試験の試験報告書が提出されていますが、検体摂取量が報告されていないこと、病理組織学的検査結果において寄生虫の感染に起因する病変が確認されていること、より新しいGLP試験である本試験が提出されていることから、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、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

ページをおめくりいただきまして、所見の扱いについて御検討をお願いしていた事項がございますので、説明いたします。51ページの【事務局より】でございます。

まず①でございますが、2,000 ppm投与群雌の摂餌量について、統計学的有意差が認められたのは投与3日、61日及び62日のみでしたが、投与期間を通じて減少傾向が認められることから、発現時期の記載を投与1日以降とする案といたしました。また、同投与群の体重について、統計学的有意差はありませんが、投与1～3週に減少が認められること、報告書で対照群と比較して約15%の減少傾向が認められたとされており、毒性所見とする案とし、同時期に摂餌量減少が認められることから、ARfDのエンドポイントとしない案といたしました。なお、500 ppm投与群雌において、投与49日までには体重増加抑制が認められましたが、ドシエにおいて慢性的発育不全が認められたことから、投与51日に切迫と殺を行った1例の低体重によるものと考察がされておりまして、500 ppm投与群の雌については毒性所見としない案といたしました。

先生方から頂戴した御意見を53ページに記載させていただいております。〇〇より、2,000 ppm投与群雌の摂餌量は毒性、ARfDのエンドポイントとしないに同意と御意見を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の御意見を頂戴しております。

②が51ページの一番下から次のページにかけて記載させていただいている内容でございます。100 ppm以上投与群の雄で認められた有意なT.Cholの増加について、ドシエ及び報告書において、100 ppm投与群については、投与開始前の値が対照群に比較して有

意に高く、試験終了時の値が投与開始前の値とほぼ等しいことから、検体投与に関連した変化ではないと考察がされていること、100 ppm投与群及び500 ppm投与群では有意差が散発的であり、増加の程度が試験期間中で一定していないことから、肝臓の重量変化及び病理組織学的変化が認められた2,000 ppm投与群の毒性所見とする案といたしました。また、雌についても2,000 ppm投与群の毒性所見とする案としております。500 ppm以上投与群の雌雄で認められた有意なTGの増加につきましても、増加の程度が投与期間で一定していないことから、コレステロールと同様に肝臓の重量変化及び病理組織学的変化が認められた2,000 ppm投与群の毒性所見とする案として御検討をお願いしております。先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

③のお伺いは52ページの下のほうに記載しておりますが、2,000 ppm投与群の雄でみられた肝絶対重量増加及び同投与群雌で認められた肝比重量増加について、いずれも統計学的有意差は認められませんが、対照群に対して10%以上の増加が認められること、血液生化学的検査でT.Chol及びTGの増加、病理組織学的検査で肝細胞肥大が認められることから毒性所見とする案として御検討をお願いしております。こちらについても先生方から御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

亜急性毒性試験について御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

亜急性毒性試験は44ページからですね。

まずは(1)の14週間亜急性毒性試験(ラット)ですが、45ページの上から4行目、【事務局より】としてOECDテストガイドラインへの相違点とドシエの考察については、多くの先生が特に問題ない、評価には影響しないということとしていますが、○○は標的臓器ではないという根拠を示す必要がありますとされて、その下のほうに【事務局より】という形で○○の疑問に答えるような形で説明がされていますけれども、○○、こちらに関して何か御意見をいただけますか。

○ ○○

○○です。

まず、私が引っかけたところは、甲状腺が標的臓器ではないということを根拠が不透明なまま言うのは適切ではないと考え、このような記載にいたしました。私はEPAの評価書のように、病理組織評価をして問題ないというような意味合いで書いていただければいいかと思ったのですが、イヌの試験では雌において甲状腺比重量増加がみられるところまでフォローしていなかったもので、どうしたものかと今考えていたところです。すみません。

○ ○○

どうしましょう。特に何か気になるところがあるようだったら、言っていただければ。

○ ○○

2年間の試験のところ、このような影響が出てくると、甲状腺の比重量なのでとか、何か理由をつける必要はあるとは思いますが、基本的には関連する試験の中で甲状腺の重量測定はしていないけれども、病理組織学的には影響がないというのがほとんどの試験なので、甲状腺への影響がないということは蓋然性はあるとは思いますが、イヌの試験のところだけ理由をつけるかというところをほかの毒性の先生方のお知恵を拝借したいと思います。

○ ○○

毒性の先生方、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

事務局の説明からあったように、イヌの慢性毒性試験の甲状腺比重量の増加を毒性とするかしないかは後ほど審議するのですよね。それをもってまたここに帰ってきて審議するのかと思っていたのですけれども、違いましたか。

以上です。

○ ○○

では、先に進めてからまた戻りますか。

では、そこはまず後にするとして、46ページからの【事務局より】です。ここに今のことが含まれているか。

まずは、事務局より5点お伺いがあります。最初の予備試験としてのラットを用いた90日間の亜急性毒性試験に関しては、これは予備試験ということで評価書案に記載しないということで、全ての先生が同意されているということ。

②と③に関しては、体重、摂餌量の減少、飲水量の減少については、ほとんどの先生が最初に関しては特にARfDのエンドポイントとしない。次の飲水量の減少に関して毒性所見とするということには同意していると思うのですけれども、○○のほうからは、意見としては摂餌量、飲水量は主群と回復群の値を合計して評価したほうがよろしいかと思えますけれども、先ほどの事務局の説明では報告書では別々に集計しているということになっていますけれども、これはどう考えますか。よろしいですか。

○ ○○

○○です。

全く処置が同じ群ですので、合計して統計とかをかけ直すと違うものが見えてくるのかと思ったのですけれども、こういう別々に評価するというのでされているのであれば、こちら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。

④に関しては、2,000 ppm投与群での脳比重量の増加、心絶対重量減少、腎絶対重量

減少と精巣比重量の増加と色々ありますけれども、こちらを毒性所見としないということに関しては、〇〇のほうは、脳比重量の増加については、2,000 ppm投与群は毒性としてはよろしいのではないかという意見ですけれども、〇〇、こちらについてまず意見をいただけますか。

〇 〇〇

データを見る限り、病理組織学的な変化で問題ないとたしか書いてあったような気がするのですが、脳の場合、それは難しいのではないかと、最高用量でもあるので、重量変化があったということで毒性としてはいかがでしょうかという意見です。

以上です。

〇 〇〇

たしか次も脳のことが出てきましたよね。

ほかの先生、今の(1)のラットで見られた2,000 ppm投与群での脳比重量増加ですが、いかがですか。

〇〇、どうですか。

〇 〇〇

〇〇です。

非常に難しいなと思うところで、〇〇の御意見も一理あるのかと思っています。ただ、難しいのが、この群はたしか体重増加抑制がみられているのですかね。雄ですよ。だから、脳は削瘦してもそんなに絶対重量は変わらないというのがあるという事情を考えたり、あと、これは科学的な話ではないですが、こういったケースは病理がないということで毒性ではないと判断することが結構あったような気がして、総合的に考えると、毒性としないということでもいいのではないかと個人的には思っております。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

体重増加抑制傾向があったことを踏まえると、脳比重量は見かけ上の話で、脳の絶対重量も増加もないので、今回は所見としなくてもいいのではないかという意見です。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も同じです。先生方と一緒に、やはり体重増加抑制があるので、脳比重量については毒性と取らないということでよろしいかと思えます。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

先生方と同じ意見ですが、病理的变化が見えていません。やはり脳の場合は、もし毒性があるとすれば、神経細胞の変化など影響が出てくると思いますので、その辺りが無いということであれば、毒性と取らなくていいと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今のほかの先生の意見を聞いていかがでしょうか。

○ ○○

結構です。ただ、普通、特殊な染色をやらない限り、脳の変化は捉えられないと思うということだけはコメントさせていただきますけれども、比重量として毒性と取らないということであれば、それで結構です。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

食品安全委員会の○○です。

御意見ありがとうございます。今、先生方にディスカッションしていただいたように、脳の重量というのはそう大きく変わるものではないということで、体重の減少にかなり比重量は左右される。それと、○○がおっしゃるように、あまり病理的な所見として見受けられるのもかなり激しい状況でないと難しいというのも一般的な考えだと思います。

それと、もう一つ視点としてみていただきたいのは、やはり神経症状というのが全身状態の悪化に伴う症状として出ているかどうか。例えば振戦ですとか、痙攣ですとか、激しい変化だと簡単に区別できないこともあります。それも脳だけの症状ではなくて、大量に投与するときの循環状況の悪化でも起こってくる変化である。

それから、この剤に関しては、もう少しみていくと、神経毒性までみていますけれども、ここで反復神経毒性もないという評価を受けている内容です。

ですから、そういった神経症状的なものを併せてみると、一般毒性でこの用量で精神神経症状が出ているのは恐らくないと思いますので、そういったことも考え合わせて、今、ほかの先生がおっしゃるような毒性所見ではない、積極的に毒性と取るところではないということも含めてお考えいただければと思います。よろしくお願ひします。

○ ○○

○○、ありがとうございました。

それでは、今の意見を尊重して、ここの部分に関しては毒性所見としないということにしたいと思いますので、よろしくお願ひします。

あと、⑤、単細胞壊死について、雄は1,000 ppm以上投与群の毒性所見とし、雌では2例認められることから毒性所見としないということに関しては、全員オーケーとしていますけれども、〇〇のほうでは何か脚注を入れたらと言っていたような気がしますけれども、どのような脚注が必要と考えますか。

○ 〇〇

これは念のため取らなかった理由が必要かと思っただけなので、特段なしでも話は通じるかと思います。

○ 〇〇

ありがとうございました。

では、ここまではよろしくて、47ページ、(2)の90日間の亜急性毒性試験のマウスです。こちらについては、48ページの6行目からの【事務局より】でOECDテストガイドラインの相違点とドシエでの考察に関しては特に皆さん受入れ可能だということです。

48ページ下からの【事務局より】、2点ほどあります。

①に関しては、1,600 ppm以上で認められたGluの増加ですけれども、毒性所見とするということで、こちらは全員が同意しております。

②は、49ページ、200 ppm投与群の雄で見られた肝比重量の増加ですけれども、こちらに関しては、肝比重量の増加については適応性変化、脳比重量の増加は毒性所見としないということで、ほとんどの先生は同意されていますが、やはり〇〇のほうは、脳比重量の増加に関しては、49ページの〇〇のコメントの②にありますような御意見ですけれども、最終的には用量反応を考えると毒性ではないかもしれませんと答えておられますが、今のことについて、下の表を見ていただいて、改めて〇〇から御意見をいただきたいのですが。

○ 〇〇

〇〇です。

毒性所見としない。これは自分で書いて自己完結してしまうのですけれども、先ほど〇〇のほうからも御意見をいただきましたので、脳比重量のことに関しては毒性所見としないということで結構です。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございました。

では、こちらに関しても、全ての先生が事務局案に同意するということです。

49ページの2行目、(3)の90日間亜急性毒性試験(イヌ)ですけれども、こちらは50ページの18行目、【事務局より】で、本試験の予備試験は評価書案に記載しない案ということで全員が同意しております。

ページを開いて、51ページ目からの【事務局より】、こちらは2,000 ppm投与群の摂餌量の減少、あとは体重の減少、こういったものは毒性所見とし、ARfDのエンドポイント

トとしないということで、全ての先生が同意されています。

②についても、100 ppm以上投与群の雄で見られたT.Cholの増加を2,000 ppm投与群の毒性所見とするということで、これはこちらの表を皆さんに見ていただいたと思いますけれども、こちら事務局長案どおりとして、2,000 ppm投与群を毒性所見とするという案ということでよろしいかと思えます。

52ページの③に関しても、2,000 ppm投与群でみられた肝絶対重量の増加と雌で見られた肝比重量の増加です。こちらこの表を見ていただけますと分かりますように、毒性所見とするということで全ての先生が同意されているということだと思えます。

これで亜急性毒性試験はここまでですけれども、毒性の先生方、よろしいですか。

よろしければ、慢性毒性試験をお願いします。

○ ○○

53ページをお開きいただきますようお願いいたします。

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。

まず(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。認められた毒性所見は表47にまとめております。

54ページの11行目下からの【事務局より】で本試験についてのお伺いを記載しております。5点お伺いをしております。

まず①が、1,200 ppm投与群の雄で認められた有意なMCHC減少について、雄ではRBC、Hb、Htなどの関連するパラメータに変化が見られないことから毒性所見としない案として御検討をお願いしております。先生方から頂戴した御意見を56ページから記載させていただいております。

○○、○○、○○より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

○○より、①のお伺いについて、溶血性の変化を伴っていると考えますと御指摘を頂戴しております。これらの所見、各血液学的検査の結果の抜粋を54ページから55ページにかけて、表がページをまたいでしまって恐縮ですけれども、記載させていただいておりますので、こちら御確認いただきながら、毒性所見としていただくか御検討をお願いできればと存じます。

②のお伺いは55ページの中ほどから記載しております。450 ppm以上投与群の雌雄で認められたT.Cholの増加、同投与群の雌で認められたTG及びGlob増加について、450 ppm投与群では有意差が散発的であり、増加の程度が試験期間中で一定していないことから、1,200 ppm投与群の毒性所見とする案といたしました。また、1,200 ppm投与群の雌雄で認められたALTの増加についても、用量相関性は明確ではありませんが、1,200 ppm投与群では肝臓に病理組織学的所見が認められること、雄で対照群に対して109%~167%、雌で対照群に対して143%~173%の増加がみられることから毒性所見とする案といたしました。そのほか、1,200 ppm投与群雄で認められたT₃増加及び同投与群雌で認められた胆汁酸増加については、有意差が認められた検査時期が1時点のみであったこと

から毒性所見としない案として御検討をお願いしております、先生方からいずれも御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

1点、当日の修正で恐縮なのですけれども、今お伺いした内容に関連して、54ページの表47、1,200 ppm投与群の雌の所見として、2つ目のポツでTG、T.Chol、ALT及び胆汁酸増加と記載してしまっていたところなのですけれども、今御説明したとおり、②で胆汁酸については毒性所見としない案としてお伺いをしておりまして、記載に誤記がございました。また、②の冒頭でお伺いしたグロブリンの増加の記載が抜けていたというところでもございまして、大変恐縮でございます。この胆汁酸をグロブリンに修正させていただくことでよろしいか、御確認をお願いできればと存じます。申し訳ございません。

③のお伺いは55ページの下の方から記載しております。1,200 ppm投与群雄で4例中2例及び450 ppm以上投与群雌、こちらは450 ppm投与群だと4例中1例、1,200 ppm投与群だと4例中2例で認められた腎尿細管上皮細胞色素沈着について、特殊染色又は偏光下での観察による識別はされていませんが、報告書で赤血球の崩壊に起因したものと考えられたとされています。そのほかに検体投与の影響と考えられる病理組織学的所見は認められておらず、腎臓重量にも変化が認められないこと、関連する血液生化学的パラメータの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御検討をお願いしております。

こちらについて、先生方から頂戴した御意見を御紹介いたします。

まず、〇〇より御同意の旨をいただいておりますのと、色素はヘモジデリンかという御指摘を頂戴しております。

〇〇より、溶血性の影響の結果ですので、毒性所見としてよいのではないのでしょうかとの御意見。

〇〇より、血液検査及び病理検査で溶血を示唆する変化は認められていないため、報告書の考察には違和感があります。一方、腎臓の病理所見は2年間慢性毒性試験（イヌ）では認められていないため、本試験においても毒性所見としないことには同意いたしますとの御意見を頂戴しております。

〇〇より同意の御意見を頂戴しております。

〇〇より頂戴した御指摘について確認いたしまして、56ページの中ほどから【事務局より】を記載しております。腎尿細管上皮細胞色素沈着について、報告書において「実施した特殊染色及び偏光試験では識別されなかった（リポフスチン色素に一致）」というような記載がされているところでもございまして、御検討をお願いできればと存じます。

④のお伺いが、1,200 ppm投与群の雌雄で認められた肝細胞空胞化、同投与群の雌で認められた肝小肉芽腫について、認められたのは雌雄各1例のみでしたが、統計学的有意差が認められた肝細胞及び肝クッパー細胞色素沈着とともに毒性所見とする案として御検討をお願いいたしまして、先生方皆様より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

最後の⑤でございます。1,200 ppm投与群雄で認められた胆嚢の嚢胞、粘膜上皮過形成及び粘膜上皮空胞化/粘膜内腔分泌物について、いずれも統計学的有意差はありませんが、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。

こちらについて先生方から頂戴した御意見を御紹介いたします。〇〇より御同意ということで、胆嚢粘液嚢腫かと所見名の御確認の御意見を頂戴しております。〇〇より御同意の旨、〇〇より御同意の旨、〇〇より、基本的に事務局案に同意しますが、胆嚢の嚢胞という所見については、剤によるものか自然発生なのか区別がつかないようにも思われます。他所見も併せ、同一個体に見られた変化なのかの確認も含め、確認できればと思いますとの御意見を頂戴いたしました。

56ページの下から事務局の確認結果、1,200 ppm投与群雄における病理組織学的検査の結果を個体別に胆嚢の所見をピックアップして表をまとめております。4例中2例でそれぞれ所見が認められているというところでございます。

また、机上配布資料1として、本試験の雄の病理組織学的検査結果の個体別表を準備しておりますので、必要に応じてこちらも御確認いただきながら御審議をお願いできればと存じます。1ページからコントロール群、ページの右側にページ番号を振っているのですが、16ページから21ページまでが1,200 ppm投与群の個体別の結果となっております。御検討をお願いできればと存じます。

続いて、57ページの2行目から(2)2年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。認められた毒性所見は表49に記載のとおりでございます。

本試験のお伺いを58ページの上から記載しております。

まず、本試験でございますけれども、申請者は、1975年から1977年にかけて実施され、ADIの設定根拠にした試験であるが、非GLP試験であること及び準拠する試験のガイドラインが不明であることなどから参考資料としております。

なお、本試験は海外評価書にも記載がございまして、EPAの評価書では主に被験物質に関する情報に不足があるとして不適合、ガイドライン外とされており、NOAEL等は記載されていません。

Health Canadaの評価書におきましては、認められた影響について記載がありますが、非GLP試験であること、用量設定の根拠の情報がないこと、最高用量群において用量が変更されていること、一部の検査項目の測定未実施、一部の臓器の病理組織学的検査未実施、また、被験物質の安定性及び均一性に関する情報が不足しているということから、データは限定的であるとして、NOAEL等は記載されていません。

今回、報告書が提出され、ドシエ中で概要も作成されていたことから、記載案を作成いたしました。本試験の取扱いについて御検討をお願いしていたものでございます。

こちらについて、〇〇より記載でいい、〇〇より参考資料扱いでよろしいかと思ひます、〇〇より参考資料の扱いで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す。本試験の扱いについて御検討をお願いできればと存じます。

また、所見の扱いについて3点お伺いをしてございました。

まず①は、報告書において投与群と対照群の値の注目すべき差に関しては、Wilcoxonの順位検定により統計学的有意差を検定したとされておりました、どの検査項目について統計学的検定が実施されたかが明確でございました。報告書の本文及び表中において、統計学的検定が実施されていることが確認できない所見については、脚注として、事務局で一部修正しておりますが、統計学的検定が実施されたか不明であるが、検体投与の影響と考えられたと記載する案としておりました、先生方から御了解、御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

②のお伺いが100 ppm以上投与群の雌雄で認められたT.Cholの増加について、100 ppm投与群及び400 ppm投与群では増加の程度が試験期間で一定していないことから、肝臓の重量増加及び病理組織学的変化が認められた1,600/3,200 ppm投与群の毒性所見とする案として御検討をお願いしております、先生方から御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

ページをおめくりいただきまして、59ページの上のほうに③と記載しておりますのが、甲状腺ということで先ほどから御議論いただいている部分でございます。1,600/3,200 ppm投与群の、すみません。事務局で雌雄と書いてしまっていたところを〇〇より雌のみということで御指摘をいただいて御修文をいただいております。雌で見られた甲状腺比重量増加について、ドシエにおいて、体重減少によるもので検体投与の直接的な影響ではない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した。こちらについて、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

〇〇より、増加が認められたのは雌のみということで御指摘をいただいておりますのと、絶対重量も相対的に増えているので比重量のみで評価するのは適切でないです。低、中用量の比重量増加は体重低下量では説明できませんと御意見を頂戴しておりました。

下に【事務局より】として確認の結果を記載しております、御指摘を踏まえて改めて確認したところ、甲状腺比重量増加が認められたの雌のみでございましたので、修正をさせていただけたらという点と、甲状腺の重量の変化、絶対重量、比重量、雌雄それぞれ表を作成させていただきまして、こちらも御確認いただきながら扱いについて御検討をお願いできればと存じます。

続いて、59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)でございます。認められた毒性所見、非腫瘍性病変は表51に記載のとおりでございます。

本試験のお伺いを61ページの1行目下からのボックスに記載しております。

まず①が、発がん性群と慢性毒性群で認められた所見に顕著な差がないことから、発がん性群、慢性毒性で毒性所見を書き分けられない案といたしまして、先生方より御同意の旨の御意見を頂戴しております。

②が、1,600 ppm投与群の雄で投与1週以降に体重増加抑制が認められましたが、同時期に摂餌量減少が認められることからARfDのエンドポイントとしない案といたしまし

て、こちらも先生方より御同意の旨をいただいております。

③が、雌で認められた有意なT.Cholの増加について、ドシエで用量との明確な関連が認められず、投与105週には有意な変化が認められないことから、投与の影響と判断されなかったものと考えられると考察がされておりますけれども、肝臓に病理組織学的変化が認められることから毒性所見とする案として御検討をお願いしておりました。

こちらについて、まず【事務局より】のお伺いで1,600 ppm投与群と記載してしまっていた部分なのですけれども、正しくは400 ppm以上ということで〇〇より御指摘をいただいで、修正させていただいております。

いずれの先生からも、400 ppm以上投与群の雌についてT.Cholの増加を毒性所見とする点については、御同意の旨の御意見を頂戴しております。

④が、400 ppm以上投与群雌で認められた肝比重量増加について、絶対重量に変化は見られませんが、関連する病理組織学的所見が認められることから、毒性所見とする案としてお伺いをしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇より御同意の旨をいただいております。

〇〇より、400 ppm以上投与群の雄かということで御指摘を頂戴してございまして、申し訳ございません。60ページの表51の400 ppm以上投与群の雄のところ肝比重量増加と記載してしまっていたところですが、こちらは雄の所見ではなく、雌の所見でございまして、表中の記載を修正しております。御指摘ありがとうございます。雌の毒性所見として取ることは同意いたしますと御意見を頂戴してございまして、

⑤のお伺いが、慢性毒性群の雌雄において肝臓の門脈周囲単核細胞浸潤及びグリコーゲン減少の発生頻度に増加傾向が認められましたが、発がん性群を含めた全動物では用量相関性が明確でないことから、毒性所見としない案として御検討をお願いしてございまして、先生方皆様から御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

⑥の発がん性群の1,600 ppm投与群の雌雄で認められた網膜萎縮及び雄で認められた精巣ライディッヒ細胞過形成の有意な発生頻度増加について、報告書及びドシエにおいて背景データの範囲内であり加齢性の変化であると考察されておりますが、背景データの詳細が不明であること、統計学的有意差が認められること、精巣については有意な比重量増加が認められることから毒性所見とする案として御検討をお願いしてございまして、先生方より御同意の旨の御意見を頂戴しております。

〇〇より、これらの所見は対照群にも一定程度発現しており、ドシエの考察も受入れ可能なようにも思いますが、背景データが不明であるとのことで、統計学的有意差を根拠に毒性とすることに同意しますと御意見を頂戴しております。

続いて、62ページの2行目から(4)18か月間発がん性試験(マウス)①でございます。結果は63ページの11行目からの表53にまとめております。

15行目下からの【事務局より】に記載をしております。250 ppm以上投与群雌雄で認められた肝絶対及び比重量増加について、250 ppm投与群雄では絶対重量に統計学的有

意差は認められず、同投与群雌では絶対及び比重量ともに統計学的有意差は認められませんが、肝臓に病理組織学的所見が認められることから毒性所見とする案として御検討をお願いしております、こちらはいずれの先生、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

また、1,250 ppm投与群の雌で有意な脳比重量増加が認められましたが、ドシエにおいて体重増加抑制に関連した変化であり、投与の直接的な影響ではないと考察がされており、絶対重量に変化が見られないこと、病理組織学的変化も認められないことから、毒性所見としない案として御検討をお願いしております。

こちらについて、〇〇より、脳の変化は一般的な病理組織学的変化では捉えられな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す。御検討をお願いいたします。

続いて、64ページの2行目から(5)18か月間発がん性試験(マウス)②でございます。結果は表55に記載のとおりでございます。

19行目下の【事務局より】を御覧ください。本試験ですが、申請者は、インドで実施されたGLP試験であり、EUで評価がされたものであるが、我が国ではインドで実施されたGLP試験のMAD(データの相互受理)の承認が2011年であるため、それ以前に実施されたGLP試験はGLP試験として認められないという理由から参考資料としております。OECDテストガイドライン451に準拠して実施された試験であり、相違点として一般症状及び生死の観察が1日1回のみであること、一部の臓器・組織の病理組織学的検査が実施されていないことなどがございますが、検査項目をおおむね満たしていると考えまして、評価資料とする案として御検討をお願いいたしました。こちらの試験につきまして、EPA、Health Canadaともに評価資料とされているというところがございます。

先生方よりいただいた御意見を65ページの上から記載しております、〇〇より記載でいい、〇〇より同意します、〇〇より評価に使用可能と考えます、〇〇からも評価資料の扱いでよいと思えますとの御意見を頂戴しているところでございます。扱いについて御検討をお願いいたします。

本試験で認められた所見の扱いについて御検討をお願いしております、①が65ページの中ほどから記載しているところでございます。1,280 ppm投与群の雄の投与1週に認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が認められており、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て、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

また、②のお伺いですが、320 ppm以上投与群の雌雄で投与1週以降に有意な摂餌量減少が認められましたが、320 ppm投与群においては雌雄とも体重に影響は認められないと考えること、18か月間発がん性試験(マウス)①では最高用量群でも摂餌量に影響は認められないことから毒性所見とせず、体重に影響が認められる1,280 ppm投与群の毒性所見とする案として御検討をお願いしております、こちらにも御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

③が1,280 ppm投与群の切迫と殺及び死亡動物において雄で心筋変性、精子数減少、精細管萎縮の発生頻度が、同投与群の雌で腎リンパ球浸潤の発生頻度が有意に増加しましたが、全動物では対照群でも同程度認められていること、用量相関性が明確でなく、統計学的有意差が認められないことから毒性所見としない案として御検討をお願いしております。先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

〇〇より、背景病変としてしばしば生じ得る変化と考えるので、事務局案に同意しますと御意見を頂戴しているところでございます。

66ページの2行目からの(6)87週間発がん性試験(マウス)を御説明いたします。各投与群に認められた所見は表57に記載のとおりでございます。

本試験の扱いについて御検討をお願いしております。ページをおめくりいただきまして、67ページの上から【事務局より】を記載しております。

本試験は90日間亜急性毒性試験(マウス)の用量設定根拠として提出された非GLP試験でございます。事務局にて確認したところ、OECDテストガイドライン451との相違点が認められるほか、飼料中の被験物質濃度に減少(20か月時点で63.8%~75.7%)が認められております。また、報告書中で平均検体摂取量が確認できなかったため、EPAの評価書を参照して記載する案といたしました。

こちらの試験について、EPAの海外評価書では、ガイドラインとの相違点はあるものの、メタミトロンの発がん性を評価するのに十分なばく露がされているとして受入れ可能と評価がされております。

一方、Health Canadaでは、認められた影響を記載するとともに、試験の限界として投与15~20か月の飼料中の被験物質濃度が低いこと、血液学的検査及び血液生化学的検査にプール試料が用いられていること等が記載されております。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す。〇〇より記載でいい、〇〇よりHealth Canadaの取扱いと同様でいかがでしょうか、〇〇より、試験期間中、一定程度はばく露されているという解釈は理解できますが、5か月間にわたり飼料中の被験物質濃度が低いというのは、用量反応性などを評価することはできないようにも思われます。参考資料の扱いでよいかと思いますと御意見を頂戴しているところでございます。本試験の扱いについて御検討をお願いできればと存じます。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

53ページ、8の慢性毒性試験及び発がん性試験から確認していただきます。

(1)の1年間慢性毒性試験、54ページ11行目から【事務局より】があります。

まず最初に、1,200 ppmの雄で見られたMCHCの減少は毒性所見としないということではほとんどの先生が同意されていますけれども、〇〇としては溶血性の変化を伴っていると考えるということで、毒性所見として取ったほうがいいということでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

私としては、毒性として取っていいのではないかと考えました。というのは、特殊染色でヘモジデリン沈着があるということですので、溶血が起きているのではないかと。MCHCなので、Hbの濃度が低下しているということになるので、毒性と取るか判断が難しいですけども、被験物質の影響として取ったほうがいいのではないかと考えました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

表を見ると、ありますよね。97%で私としてはあまり変わらないような気がしていたのですけれども、この辺は、ほかの先生、いかがですか。

〇〇。

〇 〇〇

今、〇〇のほうからヘモジデリンだと聞こえたのですけれども、説明ではヘモジデリンかどうかは分からず、リポフスチンを疑っているということではよかったですか。事務局、ヘモジデリンではなさそうだとということで理解していいのですよね。

〇 〇〇

特に報告書でヘモジデリンという記載は確認できなかったというところでございます。

〇 〇〇

なので、ヘモジデリンを強調した流れはちょっとまずいかと思いましたが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

表の中の特殊染色でヘモジデリンが確認されたというのは違うのですか。

〇 〇〇

肝のクッパー細胞については特殊染色でヘモジデリンを確認しているということでございます。申し訳ございません。

〇 〇〇

ということですよ。

〇 〇〇

腎臓は確認していないということですね。

〇 〇〇

なので、ヘモジデリンが肝にあるということは多分鉄なので、しかも、クッパーのという話になってきていると、多分溶血はあるのではないかと思います。

私、みていないのですけれども、これはレチクロ、網状赤血球のデータはありましたか。レチクロが増えているのではなかった。違いましたか。もしレチクロが増えているのだっ

たら、溶血からの影響というのがあると思うのですけれども。

○ ○○

すぐ分かりますか。

○ ○○

確認いたしますので、お時間をいただければと存じます。

○ ○○

すみません。

○ ○○

では、ほかの先生の御意見を聞きましょう。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

レチクロのデータがというところはあるのですけれども、やはりMCHCだけの変化だということと、肝臓にヘモジデリンがあるということではあるのですけれども、溶血があると全身性にそういうことが起こるということで、まずこういう変化が出てくるのは脾臓だと思います。肝臓だけというのと、髄外造血の変化も最初に出てくると思うのですが、そういう変化がないというので、今あるデータだけで言うと、全身的に溶血が起こっているということは考えづらいのかと思っていますので、雄の最高用量群は溶血はないのかと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

MCHCは確かに有意差がついていますが、HbとかHt値にまずそんなに影響が出ていないということと、1年間のイヌの毒性試験だと割とヘモジデリンはみえるのかということもあって、そんなに毒性学的な影響と取るほどのことではないのかと私は思っています。

以上です。

○ ○○

レチクロのデータは出ますか。

○ ○○

データですけれども、生の数字ではなくて、対照群に対して何%かという数字を今ざっと御紹介します。先生方、御自分のPCから御覧いただける方は、メタミトロンの毒性のファイルをシェアポイントで御覧いただきたいと思います。また、iPadをお手元に御用意しておりますので、概要書の毒性の96ページに表がございますので、御確認いただいてもよろしいでしょうか。

雌の1,200 ppmですと、12か月で対照群に対して233%になっているというような結果です。

○ ○○

○○、いかがですか。233%。

○ ○○

233%だと結構。実数が見たいですね。%だとちょっと分かりにくいとは思いますが、すみません。先ほどのどのデータを見ればいいのですか。

メタミトロン評価資料、ドシエ試験成績のところでもいいですか。

○ ○○

01_メタミトロン評価資料をお開きいただきまして、次に公表というフォルダをお開きいただき、その次は（1）試験成績及び資料のフォルダを開いていただき、5.毒性、該当する試験が5の3の7の01、慢性毒性試験（イヌ）の試験で、翻訳と原文がございます。

○ ○○

5、3、7の01ですね。

○ ○○

事務局、ページ数はどこですか。

○ ○○

すみません。お時間がかかりそうですので、机上配布資料で該当部分を御用意しますので、御審議は先に進んでいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

では、①に関しては今検討中ということで、②に行きます。②に関しては所見について3点確認がありましたけれども、一点がたしか間違いだということですね。表47、雄の胆汁酸は、ここの記載にありますように毒性所見としないということになっています。そして、逆にグロブリンについては毒性所見とするということですので、こちらを修正するという確認をします。②に関しては全ての先生が同意されたということで特に問題ないと思います。

③に関しては、こちらも○○のほうから溶血性の影響の結果ですので毒性所見としてよろしいのではないのでしょうかということですので、これも今の調べている結果をみてから考えますか。そうしましょう。

④に関しては、1,200 ppm投与群の雌雄で見られた肝細胞の空胞化は、肝細胞及び肝クッパー細胞の色素沈着とともに毒性所見とするということで全員が同意。

⑤の1,200 ppmの胆嚢の嚢胞については毒性所見とする案ということで、こちらに関しては幾つかの先生からコメントをいただいています。それに対して、56ページ下のほうで事務局から表が出されていますけれども、こちらの表に関しては、○○、説明していただけますか。

○ ○○

胆嚢の所見が取られていまして、今、表47には胆嚢嚢胞、胆嚢粘膜過形成、胆嚢粘膜上皮空胞化/粘膜内腔分泌物という形で3つないし4つぐらいの所見があるのですが、これが付随所見ではないのかと思って、個々の動物に出ているのか、どのぐらいの頻度、例えば4例中1例だけなのかとかというところを知りたくてこのようなコメントをさせていただいて、事務局がその発生状況というのを表にまとめてくださいました。かつ机上配布資料で実際の発現状況というのも確認させていただきましたというところでコメントさせていただいたのですが、表47を初めに見たときには、胆嚢の嚢胞がいきなり化合物投与の影響で出るのかという疑問から始まって、よくみてみたら、肉眼所見があつて、ほかの過形成とか粘膜過形成がある動物で随伴所見として出ているような所見だということだったので、その状況というのを承知いたした次第です。

それを踏まえると、オリジナルのレポートがそのように別々に分かれて記載されてしまっているんで、本当はもうちょっと1つか2つの所見にまとめていいのかというのが私のコメントの趣旨でございました。でも、このようにオリジナルが書いてあるので、このままでいいのかと今は思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

これらの所見を総合すると、今の○○の意見に続いてですが、イヌで一般的にみられる自然発生病変の胆嚢粘液嚢腫ではないかと思えます。いずれにせよ、これは非常に軽度、軽微な変化であると思えます。それを積極的に毒性と取るかというのと、いつもイヌでみている自然発生病変だなというぐらいにしかみていないのですけれども、ほかの先生の御意見も伺いたいです。

以上です。

○ ○○

では、毒性所見とするということにはよろしいですね。

○ ○○

毒性所見としなくていいのではないかと思います。

○ ○○

そうですか。

○○、いかがですか。

○ ○○

先ほどの○○のお話を伺って、私も毒性所見としなくていいのではないかと考えます。

以上です。

○ ○○

分かりました。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

最初、毒性所見とする案に同意はしたのですが、先生方の意見を聞いて、今はしなくてもいいのかという意見になっております。

以上です。

○ ○○

では、ほとんどの先生がこちらは毒性所見としないということになりますけれども、よろしいですか。

ほかの先生、何か御意見は。

○○、何か御意見はありますか。

○ ○○

食品安全委員会の○○です。

御議論ありがとうございます。これは確かにわずかな変化で、自然発生性にも出てくる所見なのですけれども、**T.Chol**が高くなっています。その点で胆嚢との関係が否定し切れるかどうかというのを御議論いただいた上で、毒性とするかしないかの判断をお願いしたいと思います。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

○○です。

今の○○の御意見を伺いまして、雌の方が表47を見ると胆汁酸が上がっており、胆嚢粘液嚢腫が重度になると胆汁酸が上がるので、**Chol**とはあまり関係ないのかと理解しておりますが、ほかの先生方、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

Cholとの関係は考察し切れては不是のですけれども、○○がおっしゃるように胆汁酸というところにまず出てくるのかと思うと、やはり影響としないという意見でございます。

以上です。

○ ○○

○○、今のはいかがですか。

○ ○○

私、一番初めに発言してしまったのですけれども、毒性としないと発言したつもりではなかったのですが、一応オリジナルのレポートではしっかりと肉眼所見があつて病理組織所見があつてということで変化が取られており、いずれにしても4例中2例に出ているので、逆に取らざるを得ないのではないかという立場でみておりました。それなので、毒性でもいいのかと考えております。

以上です。

○ ○○

では、どうしよう。

○ ○○

恐れ入ります。事務局でございます。

念のため御紹介させていただくと、本試験で認められた胆嚢の影響についてメカニズム試験が実施されておまして、81ページを御覧いただけたらと存じます。

2行目から13のその他の試験の(1)胆汁組成、胆嚢及び肝臓への影響の検討ということで今回追記をした試験でございます。ビーグル犬を用いて4週間混餌投与による試験が実施されております。

結果といたしましては7行目以降に記載しております。メタミトロンの投与により、2,000 ppm投与群の雄1例で体重減少等が認められたというのと、血液生化学的検査においてALT、GDH及びCholが増加したという結果となっております。また、肝薬物代謝酵素について、胆汁酸産生に関与するCYP7Aの活性が増加したという結果となっております。

最後のまとめでございますが、19行目から血中Cholの増加はメタミトロンの胆汁中代謝物のグルタチオン抱合体生成のため、グルタチオンが消費され、胆汁流量の減少を導いたことから起こるものと考えられた、また、CYP7A活性の増加と、その結果としての非抱合のコール酸の増加が認められ、胆嚢への刺激性が示唆されたというような記載案とさせていただいているところでございまして、1年間慢性毒性試験(イヌ)のChol等の扱いとの関連の御参考になるかと存じまして、紹介させていただきます。御検討、御審議をよろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

関連性があるように考えますけれども、○○、今のこのメカニズム試験の結果をみてどう考えますか。

○ ○○

○○です。

81ページの胆嚢、胆汁に関する試験のところは頭の中から外れていましたので、これをみると、毒性の流れになるような考察がされているので、54ページの慢性毒性試験に

戻ると、T.Cholも上がっておりますので、自然発生病変の可能性は残りますが、一応毒性所見として取る方向で結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしいですか。

50ページの90日間の亜急性毒性をみると、ここでは雄で2,000 ppmですけれども、胆汁酸が増加しているのです。それから、雌のほうで胆嚢粘膜上皮過形成とありますので、ここは総合して考えると、やはり毒性というところで所見を取るというのがよろしいかと思えます。よろしくお願ひします。

○ ○○

ほかの毒性の先生方、こちらは事務局案どおり毒性と取るということでよろしいでしょうか。

では、そういうことにしましょう。ありがとうございます。

今、資料がきましたので、①についてもう一回議論します。

○ ○○

恐れ入ります。事務局でございます。

Webで御出席の先生方におかれましては、先ほどイヌの1年間慢性毒性試験のファイル、5の3の7の01、慢性毒性（イヌ）原文のファイルをお開きいただきまして、980分の420ページからレチクロの結果が記載されております。マイナス20日から始まって、マイナス5日、85日、176日、有意差がついているのが423ページの358日の雌、1,200 ppm投与群で有意差がついているという結果となっております。御確認をお願いいたします。

○ ○○

○○、説明していただけますか。

○ ○○

赤血球数に影響するものではないとは思っておりますけれども、どこかで溶血が起きていて、雌のほうで網状赤血球が増えているということは、そこで造血しようというところが入っていると考えた場合は、やはり毒性影響として考えたほうがいいのではないかと思います。

○ ○○

私、これはたまたま低いので有意差がついたような気がするのですが、ほかをみると結構高いときもありますよね。ここでの有意差はどうですか。

○ ○○

0.3ぐらいではないですか。

○ ○○

0.6とかありますか。

○ ○○

ただ、そこは週齢が違いますよね。若いので。ということを見ると、と私は思うのですが、ほかの毒性の先生方の御意見を伺いたと思います。

○ ○○

○○、どう思いますか。

○ ○○

○○です。

雄の話ですよね。今、雌の話をしているのですか。ちょっと混乱していて、①ですよね。

○ ○○

今、机上配布資料の一番最後のページだと思います。

○ ○○

雌の情報で、机上配布資料の表の左側にページが小さく打ってあるのですけれども、418ページから雌のデータが始まっています、マイナス20日のものが418ページ。

○ ○○

それは分かってはいるのですけれども、【事務局より】の①というのは雄の話ではないのですか。今、雌の何を議論しているのですか。

○ ○○

雄ですね。すみません。

○ ○○

勘違いですかね。①は雄の話ですよね。雄を取るか取らないかの話ではないのですか。雌の議論は何をしているのですか。②の話をしている。

○ ○○

①のMCHC。

○ ○○

①のお伺いのMCHC減少についてのお伺いは雄でございます。

○ ○○

雄をどうするかですよね。雄は網状赤血球は上昇していないので、そこまで激しい変化ではない、取らなくてもいいのではないかということになると思います。

以上です。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

私の私見を述べさせていただくと、今、○○がおっしゃったとおりで、まずは貧血の最初の判断として、赤血球、Hb、Htが減少しているかどうかというのはまずみられた上で、貧血の原因は何なのかというのはMCVとかMCHCとか赤血球のパラメータが参考になると思いますので、雌のほうではRBC、Hb、Ht、全て減少しているのは確実に貧血の所見

だと。イヌの1年間の雄の場合には、まず貧血と取る所見が動いていないところでMCHCというのを取る意味はないのではないかというのが私の個人的な意見です。

そして、57ページを見ていただきますと、ここでは雄のほう、1,600/3,200 ppm投与群で赤血球、Hbは減少しているので、その赤血球のパラメータであるMCVとか網状赤血球の値とかその辺を付随して考えて毒性所見として入れていいのかと思います。考え方として、この赤血球パラメータだけでまず毒性所見に入れる前に、貧血の所見があるというのを大前提にしたほうがいいのかと個人的には考えています。

以上です。よろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、今の○○からの御意見を基に、こちらに関しては。

○ ○○

○○の御意見で、貧血かどうかという視点で見た場合には、これは貧血ではないと思います。

私、視点が、溶血した結果の一つの兆候として見られているのではないかと考えておりました。なので、MCHCの減少をもって貧血かどうかというと、ここで貧血ではないと思います。そこは○○の御意見のとおりだと思います。なので、これを貧血の所見として取るか取らないかという判断であるならば、毒性所見としないということで結構です。

○ ○○

ほかの先生方もそういった理解でよろしいですね。貧血の所見として取らないという理解で。

よろしいですね。分かりました。

では、こちらは事務局案どおりに毒性所見としないということにしたいと思いますので、よろしくお願いします。

では、ちょっと時間がかかりましたが、これはいいですね。

○ ○○

恐れ入ります。

③の腎尿細管上皮細胞色素沈着についても、念のため。

○ ○○

毒性所見としないということでもよろしかったかと思えますけれども。

○ ○○

恐れ入ります。ありがとうございます。

○ ○○

そうですね。③もよろしいですね。

○○もそれでよろしいですね。

○ ○○

〇〇です。

結構です。

〇 〇〇

いいですか。

では、次に行きましょう。57ページ、(2) 2年間慢性毒性試験のイヌです。こちらについては、58ページから【事務局より】に書いてありますけれども、非GLPであること及び準拠する試験のガイドラインは不明であることから参考資料としていますというのですが、〇〇はこのまま記載したほうがよろしい、〇〇、〇〇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のでけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

参考資料で結構です。

〇 〇〇

分かりました。

〇〇、これはどう考えますか。

〇 〇〇

私もほかの3人の先生方がそう言っていますので、参考資料でもいいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、こちらの(2)は参考資料にしたいと思います。

【事務局より】の下からのものに関する伺いも、ほとんどの先生が同意していますよね。

③に関しては、〇〇のほうから修正をいただきまして、ありがとうございます。

あと、③の先ほどの甲状腺の問題ですよ。ここで少しデータが出ていますので、考えていただきたいと思います。甲状腺の比重量増加を毒性所見としないということですが、この表が甲状腺重量というものが出ています。これを見て、〇〇、これは、毒性と取るべきか取らないほうがいいのか、御意見をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

参考資料とは申し上げましたが、絶対重量も少なくとも中用量、低、中のところは体重低下だけでは説明できないのではないかと思います。ただ、難しいですが、ほかのデータでは甲状腺への影響が見られていないというところもありますので、どう考えますかね。

〇 〇〇

参考資料ということですが、せっかく議論しているので、〇〇、どう思いますか。

〇 〇〇

〇〇です。

58ページの【事務局より】の上のほうを見ていただくと、一部の病理組織検査が未実施とありまして、この中に甲状腺はないので、むしろ甲状腺は病理検査をして異常はな

かったと理解しています。それも含めて、今、〇〇が言われたとおり、絶対重量は400 ppmよりも最高用量のほうが123%と小さい数字になっていて、用量依存性もないので、比重量だけで毒性と言うのは難しいのではないかと思います。

以上です。

○ 〇〇

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

体重のデータがないのか、確認できていないのであれですけども、今あるデータを見ると、〇〇と同じ意見ですけども、やはり絶対重量に用量相関はないですし、病理でないということで毒性としないという意見です。

以上です。

○ 〇〇

〇〇はいかがですか。

○ 〇〇

私も今のお二人の意見に同意いたします。

以上です。

○ 〇〇

参考資料ということですけども、〇〇、ほかの先生の御意見でよろしいですか。

○ 〇〇

結構です。

○ 〇〇

では、お願いします。

それで、さっきの亜急性の45ページの問題のところに戻りますけれども、これも特に評価には影響しないということでよろしいですね。

○ 〇〇

〇〇ですけども、標的臓器ではないというところには引っかかっていたので、結構です。評価には影響しません。

○ 〇〇

ありがとうございます。

では、そういうことにします。

次に59ページ2行目の(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験です。こちらの表が表51で60ページ、そして、61ページから【事務局より】として5つお伺いが出ていますけれども、一部〇〇のほうから御指摘があって修正されています。それで、60ページにある表の肝比重量増加は雄ではなく雌のほうに移動したということですね。

あと、ほかで問題になったのは⑤、ほかの先生は特に問題ないと思います。⑤に関して

は特に〇〇は意見はないのですけれども、これは特に問題ないと考えていいですね。

○ 〇〇

〇〇です。

いいです。

○ 〇〇

ありがとうございます。

時間がないので次に行きます。62ページ、(4) 18か月間の発がん性試験(マウス)です。こちらに関しては、63ページ15行目からの【事務局より】です。こちらの【事務局より】のほうは2つあって、肝臓の絶対及び比重量の増加を毒性所見とする案。そして、脳の比重量増加は毒性所見としない案ということで、こちらに関しても〇〇のほうで、肝臓に関しては同意しますけれども、脳の変化は一般的な病理組織学的変化では捉えられないと考えるということですのでけれども、これは今までの議論から考えても、どうですか。

○ 〇〇

先ほどの議論で問題ないと考えます。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

では、それでこれは解決して、次に64ページ2行目、(5) 18か月間の発がん性試験(マウス)です。

こちらは19行目から【事務局より】ということですが、こちらはインドでやられたGLP準抛試験ですが、インドのデータの相互受理の承認より前の試験ということで、評価書資料とすることでいいかということに関しては、全ての先生が評価書の資料として使えるということの判断ですね。これも問題ないと思います。

65ページの真ん中に3点事務局から伺いがありますけれども、こちらも全ての先生において特に問題なく事務局案どおりということで同意されていますので、特に議論は必要ないと思います。

どうぞ。

○ 〇〇

〇〇です。

64ページの最初のボックスですかね。【事務局より】というところで、日本ではインドで実施されたGLP試験は2011年であるために非GLP扱いだみたいなことをここで述べられているのですけれども、その場合は評価書の(5)、2行目のところに何か入れたりするのですか。日本ではこれは非GLP扱いという縛りというか考え方になるのですか。ここは何もいじらなくていいのですか。こういうのは初めて見たような気がしたのですけれども、以上です。

○ 〇〇

これまでどうやって対応していたか。GLP準拠ということですか。

○ ○○

前例はございませんが、いかがいたしましょうか。

○ ○○

難しいですね。国の名前を入れていいのだったら、インドのGLPとかと書きますか。そういうわけにもいかないですね。ちょっと分かりません。

○ ○○

ちなみになのですけれども、64ページの2行目の実施年、GLPかどうかという記載は公表資料からは削除するものです。

○ ○○

では、削除するものであればこだわらなくてよろしいです。初めてのことだったので、すみません。

以上です。

○ ○○

この部分是最終的には削除するのですね。では、そういうことで御理解いただきたいと思います。

66ページです。(6) 87週間の発がん性試験(マウス)です。67ページから【事務局より】があります。こちらでもEPAではガイドラインとの相違点があるものの、メタミトロンの発がん性を評価するには十分なばく露がされている、受入れ可能と評価されていますということで、○○、○○は、記載のとおりでよいと。○○は、これは参考資料の扱いでいいのではないかということですね。残っているのは○○、○○、どう思われますか。

○ ○○

○○です。

私はどちらかというところ○○の御意見で、参考資料の扱いでよいのかと思いますというのは、被験物質の濃度の低下が最大63%というので、用量反応性の問題から難しいと考えます。

以上です。

○ ○○

○○、今のはいかがですか。

○ ○○

○○にお聞きしたいのですが、聞きなれない表現があって、67ページの【事務局より】の3段落目の下のほうに、血液学的検査等はプール試料が用いられていることと。このプール試料は血液をためていた。ちょっと想像できなかったのですけれども、何か御存じですか。

○ ○○

これ何か事務局で血液の保管の条件を確認できますか。

○ ○○

単なる保存ですか。

○ ○○

今、この文章からそういう感覚を受けますけれども、詳細は分かりません。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

○○です。

一般的に毒性試験とかTKのサンプルでプール試料とするときは、例えば各n数をまとめて、n=1にして、多分血液量とか血清量が少なかったり、よくやるのはすごく検出感度が低いものについて、各個体分をまとめて、それこそプールして、n=1のデータにしたりするときによく使う用語だと認識しております。

○ ○○

そうすると、個体値は求めていないということになるのですかね。

○ ○○

データからしてそういうことなのかと思います。

○ ○○

では、非GLPですし、参考資料扱いが適切かと思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。

○○、いかがですか。

○ ○○

注釈つきなら使ってもいいのではないかとあって、最初はこういうふうに記載させていただいたのですが、今の議論で参考資料扱いでいいのではないかとあっています。

以上です。

○ ○○

では、これはほとんど先生が参考資料でよろしいのではないかとあっていますね。こちらの(6)に関しては参考資料にしたいと思いますので、よろしくをお願いします。

ここまでですね。休憩しますか。それとも、あと30分やってしまいませんか。

では、5分だけ休憩しましょう。

○ ○○

先生方、そうしましたら、16時25分まで休憩とさせていただけたらと思います。よろしくお願いたします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、神経毒性からお願いします。

○ ○○

恐れ入ります。

68ページの1行目から神経毒性試験でございます。

まず、67ページの2行目下からの【事務局より】を御覧ください。本剤に係る急性神経毒性試験、遅発性神経毒性試験、亜急性遅発性神経毒性試験及び発達神経毒性試験は実施されておらず、ドシエにおいて、67ページから68ページにかけて記載しておりますとおり、考察がされております。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す。○より妥当と判断、○より試験が実施されていないことへの妥当性はあると考えます、○より見解は受入れ可能と考えますと御意見を頂戴しております。御検討をお願いいたします。

68ページ2行目から(1)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。結果は9行目以降に記載しておりますとおりでございます。

15行目下の【事務局より】を御覧ください。1点お伺いをしておりまして、1,200 ppm投与群の雄で投与1~2週に認められた有意な体重増加抑制について、投与1週における対照群比は92%であること、同時期の摂餌量について有意差はありませんが減少の傾向が認められることから、ARfDのエンドポイントとしない案として御検討をお願いしております。○、○、○、○より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

神経毒性試験につきまして御説明は以上でございますが、そうしましたら、生殖発生毒性試験の御説明をさせていただきます。

まず、69ページの3行目から(1)2世代繁殖試験でございます。

申し訳ございません。2世代繁殖試験の試験名に誤記がございまして、3行目の2世代繁殖毒性試験と記載している部分の「毒性」を削除させていただきたいと存じます。同様に5行目、また、表59のタイトルの部分につきましても「毒性」の記載を削除させていただきたいと存じます。

各投与群で認められた所見は、表60に記載のとおりでございます。

本試験についての【事務局より】を71ページの3行目下から記載をしております。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。相違点といたしまして、妊娠及び哺育期間中の雌の摂餌量が測定されていないこと、また、用量間隔は公比3を超えていること、食餌効率が算出されていないこと、F₁雌の原始卵胞の定量的評価がなされていないことである。しかし、本試験では繁殖指標に影響はみられず、毒性影響として親及び児動物に体重増加抑制が認められていることから、毒性プロファイルは明らかであり、試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられるとの考察がされております。扱いについて御検討をお願いしております。

○より、ドシエでの考察は受入れ可能と考えます。○よりドシエでの考察を容認し

まずと御意見を頂戴しております。御検討をお願いいたします。

その下の【事務局より】で所見の扱い等について御検討をお願いしております。

まず、①が本試験の予備試験の扱いでございます。1世代繁殖試験が予備試験として提出されておまして、一群雌雄各10匹、投与量0 ppm、250 ppm、1,000 ppm及び2,000 ppmで実施されており、本試験よりも高用量における情報が得られていますが、動物数が少ないこと、また、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ることから、評価書に記載しない案として御検討をお願いしております、〇〇、〇〇より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

また、②として、1,250 ppm投与群のP親動物雌で認められた体重増加抑制について、体重に有意差が認められたのは投与3週以降ですが、体重増加量は投与0～1週で有意差が認められていることから、投与0～1週以降の毒性所見とする案とし、投与0週に摂餌量減少が認められることから、ARfDのエンドポイントとしない案としました。また、同投与群のP親動物雄で投与0～1週以降に認められた体重増加抑制についても、投与0週以降に摂餌量減少が認められることからARfDのエンドポイントとしない案として御検討をお願いしております、こちら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のお伺いが1,250 ppmという親動物のP雄で肝比重量増加が、同投与群のP及びF₁雌で肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大が認められました。そのほかに関連する病理組織学的変化は認められませんでした。14週間亜急性毒性試験（ラット）において500 ppm以上投与群の雌雄でT.Chol及びT.Bilの増加がみられることも参考に毒性所見とする案といたしました。また、1,250 ppm投与群の親動物では肝臓のほか副腎、脾臓、腎臓、精巣、前立腺及び精嚢の重量に変化が認められましたが、ドシエにおいて体重の差によるもので検体の影響ではないと考察されており、毒性所見としない案といたしました。なお、P親動物雌で認められた脳重量減少については、絶対重量が有意に減少していることから毒性所見とする案といたしました。こちら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。

④が、1,250 ppm投与群児動物において、肝臓、脾臓、胸腺、精巣及び卵巣の重量に変化が認められましたが、ドシエにおいて、F₁児動物雌の肝比重量増加以外の変化については、体重減少に起因する変化又は偶発的な変化と考察されており、毒性所見としない案といたしました。F₁児動物雌の肝比重量増加についても、絶対重量に増加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た。F₁児動物雌雄で脳絶対重量減少が認められておまして、こちらについては、絶対重量が有意に減少している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、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

72ページの2行目から（2）発生毒性試験（ラット）でございます。各投与群で認められた毒性所見は表61にまとめております。

73ページの3行目下からの【事務局より】を御覧ください。

まず、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でございます。相違点といたしまして、投与期間が器官形成期（妊娠6日から15日までの10日間）と短いこと、生存胎児の肛門生殖突起間距離が測定されていないこと、内臓及び骨格の検査胎児数に偏りがあることであるが、器官形成期に投与していること、雌雄に差がなかったこと、内臓異常がほとんど認められなかったことから評価可能と考える。また、母動物の剖検時に甲状腺の重量測定、 T_4 、 T_3 、TSHの血中濃度測定がなされていないことである。これらの甲状腺関連項目については、ほかの試験から標的臓器ではないことから、これらの検査の逸脱は評価に影響しないと考えられると考察がされております。

こちらのドシエでの考察について、上から4行目の部分、〇〇より御修文をいただいております。ありがとうございます。

こちらの相違点とドシエでの考察について御検討をお願いしておりまして、先生方より御同意いただける旨の受入れ可能との御趣旨の御意見を頂戴しております。

本試験の所見等の扱いについてのお伺いを73ページの中ほどから記載しております。

まず①が予備試験の扱いでございます。予備試験として発生毒性試験（ラット）が実施されておりますけれども、一群雌25匹、投与量0 mg/kg体重/日、10 mg/kg体重/日、30 mg/kg体重/日及び100 mg/kg体重/日で試験されており、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ることから、評価書に記載しない案として御検討をお願いしておりまして、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。

②が、100 mg/kg体重/日投与群の母動物において、初回投与30分から2時間後に呼吸困難、側臥位及び/又は背臥位が認められましたが、その後の投与及びその他の群において毒性兆候や一般状態の異常は認められていないことから、一過性の変化であると考えて毒性所見としない案として御検討をお願いしておりました。

こちらについて、海外評価機関の結果を下に記載しておりまして、Health Canadaでは初回投与後に認められた一般症状を最小毒性量で認められた影響と記載されておりました。一方、EPAでは初回投与後30分から呼吸、側臥位及び/又は腹臥位が認められ、症状は2時間持続したが、その後の投与では毒性の兆候や臨床症状は認められなかったことから、単発的な変化であるとして毒性所見とされていないというところでございます。EFSAでは本試験の概要について記載はございませんでした。

先生方に御検討をお願いしておりまして、どちらもいずれも事務局案に御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

③は母動物の体重についてでございます。報告書及びドシエでは30 mg/kg体重以上投与群で僅かな体重増加抑制が認められたとされております。ドシエでは申請者が実施した統計学的検定の結果で有意差が認められていますが、どの値を用いて検定が実施されたかは示されておられません。減少の程度は僅かであることと、妊娠21日の体重に差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た。母動物の摂餌量については、30

mg/kg体重/日投与群の妊娠6～11日において、対照群に対してマイナス13.7%の減少がみられることから毒性所見といたしましたが、投与初期に体重の変化も見られないことから、ARfDのエンドポイントにはしないという案としていたところでございます。

すみません。③の番号が重複しておりまして、④に今回修正をさせていただいております。胎児で認められた波状肋骨について、ドシエではほかに肋骨の短小や癒合、不整胸骨分節が散見されたが、変異の種類や出現頻度に用量相関性がないことから検体投与との関連はないと考察がされています。100 mg/kg体重/日投与群で有意に認められた第1頸椎二分の発生頻度増加についても、ドシエでは用量相関性が認められず、投与に起因したものではないと考察がされているところでございます。報告書においては、これらの所見について、認められた骨格変異の種類と頻度は投与群間で同様であり、試験施設における変動の範囲内であるとされていたところでございます。

波状肋骨については、対照群2腹3例に対して100 mg/kg体重/日投与群では3腹で6例で認められておりまして、有意差はありませんが、増加の傾向が認められること、第1頸椎二分については100 mg/kg体重/日投与群で有意な増加が認められることから、いずれも100 mg/kg体重/日投与群の毒性所見とし、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、〇〇より事務局案に同意し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。

75ページの2行目から発生毒性試験（ウサギ）でございます。各投与群で認められた毒性所見は、70ページの18行目から表62にまとめておりでございます。

本試験、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おりまして、21行目下の【事務局より】に記載しております。相違点といたしましては、一群の動物数が16匹を下回っていること、投与期間が器官形成期（妊娠6～19日までの14日間）に限られていることであるが、検査項目等は当該ガイドラインを満たしていること、器官形成期の投与は行っていることから、評価は可能と考えると考察がされているところでございます。

先生方よりいただいた御意見でございますが、〇〇よりドシエでの考察は受入れ可能と考えます。〇〇よりドシエでの考察を容認しますといただいております。御検討をお願いできればと存じます。

76ページの2行目の【事務局より】に記載しておりますお伺いでございます。

まず、①が予備試験の扱いでございます。下に記載のとおり、予備試験が2試験提出されております。

1つ目がヒマラヤウサギを用いた発生毒性試験、投与量0 mg/kg体重/日、100 mg/kg体重/日、160 mg/kg体重/日及び200 mg/kg体重/日で実施された試験でございます。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3匹のみの非GLP試験であるため、評価書に記載しない案といたしました。

2つ目の同じくヒマラヤウサギの発生毒性試験につきましては、一群雌10～12匹で実施された非GLP試験であり、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るため、評価書に記載しない案として御検討をお願いしております、先生方より御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

②が160 mg/kg体重/日投与群の母動物の一般状態観察で認められた飲水量及び尿量減少について、統計学的検定は実施されていませんが、妊娠6～29日に観察された頻度/動物数が対照群と比較して高頻度で認められると考えること、報告書及びドシエにおいて毒性所見とされていることから毒性所見とし、ただ、一般症状の観察により見られた所見で数値的な評価ではないので、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す、先生方からいずれも御同意をいただいております。

③が160 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重減少/増加抑制について、妊娠6～7日の体重増加量に有意差は認められませんが、妊娠7～8日では有意な減少が認められることから、ARfDのエンドポイントとする案といたしました。同投与群で認められた摂餌量についても、妊娠6～11日に有意な減少が認められることからARfDのエンドポイントといたしまして、御検討をお願いしております、先生方から御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。

最後、④は77ページの上のほうに記載しております。160 mg/kg体重/日投与群の胎児で前肢の奇形（手首領域の過屈曲）の発生頻度の増加が認められましたが、報告書及びドシエにおいて、ヒマラヤウサギで最もよく認められる奇形であり、4匹中3匹は同腹で認められたこと、同投与群での胎児出現率は別の試験における出現率と同等であり、腹出現率は背景値の範囲内であることから検体投与の影響ではないとされており、評価書でも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、こちらについても先生方より御同意の旨の御意見を頂戴しております。

生殖発生毒性試験につきまして、御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

68ページの神経毒性試験、これは1件ですね。（1）の90日間亜急性毒性試験（ラット）です。

68ページの下15行目から【事務局より】があつて、所見の扱いについてエンドポイントとしない案ということですがけれども、こちらについては○○を含む毒性の先生全員から事務局案に同意しますという意見をいただいております。

○○、何か御意見はありますか。

○ ○○

いえ、ございません。同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

69ページからは10. 生殖発生毒性試験、(1) 2世代繁殖試験(ラット)です。こちらは71ページ3行目から【事務局より】です。OECDテストガイドラインの相違点及びドシエでの考察については受入れ可能ということをお〇〇、〇〇からいただいています。

また、71ページ後半の【事務局より】の4点です。

最初の1点は、予備試験は評価書に記載しないということにおいて、両先生とも事務局案に同意する。

あと、②、③、④については所見の扱いですね。そちらについても、所見の扱いとARfDのエンドポイントとするかしないかということですが、全て両先生とも事務局側に同意されています。

72ページ、(2) 発生毒性試験(ラット)です。こちら73ページの3行目から【事務局より】で、同じく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関しては、〇〇から修文いただきましたが、ドシエの考察は受入れ可能ということをお〇〇、〇〇からいただいています。

また、同様に73ページボックスの後半から、①に関しては予備試験であるため、評価書には記載しないとする案。

あと、②、③、④に関しても、こちらは毒性所見の扱いとARfDのエンドポイントにするかどうかということですが、こちらについても事務局案どおりでよろしいということをお二人から同意を得られています。

75ページ、(3) 発生毒性試験(ウサギ)です。21行目から同様に【事務局より】、OECDテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察に関しても、特に受入れ可能とお二人から御意見をいただいております、76ページの【事務局より】に関しては、こちら予備試験であるため評価書にしないという案にお二人とも同意されています。

②、③に関してはARfDのエンドポイントとするかどうかということですが、こちら両者ともエンドポイントとしないということをお二人から同意を得られています。

④に関しては、こちら毒性所見としないということをお二人とも事務局案どおりでよろしいという意見を伺っていますが、〇〇、何か追加でコメントはありますか。

〇 〇〇

〇〇です。

特に追加のコメントはございませんので、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。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

特にございません。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性にってください。

○ ○○

恐れ入ります。77ページの2行目から遺伝毒性試験でございます。

まず、前回審議時に○○よりコメントを頂戴しております。また、○○より、前回及び今回、特にコメントはない旨、頂戴しております。

○○より、今回追加するコメントはない旨、頂戴しております。前回審議時に○○より頂戴したコメントと修文について御説明させていただきます。

5行目、ヒトリンパ球初代培養細胞を用いた染色体異常試験と事務局で記載する案としておりましたが、アラクロールではヒト末梢血リンパ球と記載があります。初代培養細胞の文言は必要ないかと存じますと御指摘を頂戴いたしまして、77ページの5行目と8行目、また、表63の該当部分の初代培養細胞の記載を削除する案とさせていただいております。御確認をお願いいたします。

メタミトロンで提出された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が考察されております。78ページの4行目下の【事務局より】をお願いいたします。

まず、参照No.68の染色体異常試験について、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す。S9-Mix存在下での短時間処理の時間が短いこと、S9-Mix非存在下で短時間処理が実施されていないこと及び観察した用量当たりの分裂中期細胞数が少ないことが相違点として挙げられておりました。本試験の結果、代謝存在下及び非存在下とも弱い陽性となっており、再試験の必要はないと考えると考察がされております。

また、もう一つの試験、参照69の小核試験についてもOECDテストガイドラインとの相違点の考察がされております。個体当たりの観察細胞数が少ない点が相違点としてあるが、いずれの用量群においても小核を有する多染性赤血球の出現頻度の上昇は認められず、陽性対照群では多染性赤血球の顕著な上昇が見られていることから、得られた試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられる。また、ラット及びマウスの発がん性試験においても催腫瘍性は認められなかったことから、再試験の必要はないと考えると考察されておりました。○○、○○よりいずれも問題ないかと存じます、了承しましたとの御意見を頂戴しております。

表63について、○○より頂戴した御指摘を紹介させていただきます。いずれも78ページの下から2つ目に書いている参照68の染色体異常試験に関するものなのですが、処理濃度・投与量の①の条件として記載している処理時間について、ドシエでは24時間と記載されていたけれども、報告書の原文で21時間であることを確認しましたと確認いただいた旨を御意見いただいております。

また、同試験の結果の欄に、弱陽性として事務局で脚注aを記載していたのですけれど

も、この脚注aについて、ギャップを除き染色体異常を有する細胞数では5%から10%のため、弱陽性の評価は適切かと存じます。しかしながら、代謝活性化系存在下の3,000 µg/mLでは、異常を有する細胞数が6.5%（ギャップを除く）の弱陽性ですが、細胞毒性の認められない用量であることから、「細胞毒性の認められる用量のみ」の注は不要かと存じますと御意見をいただきまして、78ページの2行目の注を削除する案とさせていただいております。御確認をお願いいたします。

遺伝毒性試験につきまして御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

77ページから11. 遺伝毒性試験です。

○○から幾つか修文をいただいておりますけれども、そちらで問題ないと思います。

78ページ4行目からのボックスに関して、OECDのテストガイドラインとの相違点、ドシエでの考察ですけれども、遺伝毒性試験は2016年に幾つか改訂があつて、そのためにそれまでのプロトコルが古い試験というかOECDのテストガイドラインに準拠していないということで、こういった形でよく出ますけれども、特にデータの質としては大きな問題はないと思いますので、このように評価可能と考えてよろしいかと思ひます。

あと、79ページの後ろのほうのボックスです。○○からあつた修文と脚注の部分ですか。こちら○○が指摘するように、このとおりでよろしいかと思ひます。

特に私からはほかに意見はありません。以上です。

次に行ってください。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、79ページの2行目から経皮投与、吸入ばく露等試験の御説明をいたします。

まず(1)の急性毒性試験(経皮投与及び吸入ばく露)でございます。結果は表64に記載のとおりでございまして、経皮と吸入の試験がそれぞれ提出されているところでございます。

80ページの2行目下に【事務局より】を記載しておりまして、これら2つの試験、OECDテストガイドラインとの相違点の考察がされております。相違点及び考察については【事務局より】に転記させていただいておりますとおりでございまして、○○より記載でいい、○○よりいずれも受入れ可能と考えますと御意見をいただいておりますとございまして。御確認をお願いいたします。

また、80ページ4行目からの(2)眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。今回、眼・皮膚刺激性試験が実施されておりまして、刺激性は認められなかったという結果でございます。また、モルモットを用いた皮膚感作性試験(Maximization法)が実施されておりまして、こちら結果は陰性であったという内容としております。

ページをおめくりいただきまして、13. その他の試験でございます。先ほど少し御紹介させていただいたとおり、今回（1）として胆汁組成、胆嚢及び肝臓への影響の検討（イヌ）の試験を追記しております。

結果は、先ほど御説明したとおり、19行目から22行目に記載のとおりのもとも案とさせていただきますところでございます。現時点で特段修正等の御意見は頂戴しておりません。

また、81ページの26行目から（2）公表文献における研究結果でございます。こちらは前回判断等を御審議いただいたところなのですが、御紹介が漏れておりましたので、改めて説明をさせていただきます。

82ページの3行目下からの【事務局より】でございますが、今回収集された公表文献1,056報について、一部の公表文献において分野の分類が行われていないことから、通例で記載されている「ヒトに対する毒性の分野（動物を用いた研究、疫学研究等）に該当するとして収集された」の記載はしない案といたしまして、〇〇より同意いたしますと御意見を頂戴しております。

続けて、82ページの5行目から安全性に係る試験の概要（代謝物）の試験でございます。

今回、急性毒性試験として代謝物M-1の急性経口毒性試験が提出されておまして、結果を表66に記載しております。

また、ページをおめくりいただきまして、83ページの3行目から同じく代謝物M-1の遺伝毒性試験が提出されておまして、結果は表67に記載しているとおりでございます。

表67について、〇〇より問題ないかと存じますと御確認の結果について御意見をいただいているところでございます。

御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、最後になりますかね。79ページ、経皮投与、吸入ばく露等試験です。

こちらに関しては、（1）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）については、80ページの【事務局より】にありますけれども、こちらもOECDテストガイドラインとの相違点、ドシエでの考察に関しては特に問題はないということだと思います。〇〇、〇〇から受入れ可能と考えると意見をいただいています。ほかの毒性の先生方、何か特にコメントはありますか。

ないようでしたら、ありがとうございます。

（2）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験です。それは特に問題なしですね。

あとは、81ページ、その他の試験として胆汁組成、胆嚢及び肝臓への影響の検討ということで、これは先ほど胆嚢嚢胞の議論に使われたということで、それを示唆するようなメカニズム試験として重要な試験だと考えております。こちらも特にコメントなしという

ことです。

(2) 公表文献における研究結果としては、今、事務局から説明されたとおりです。

82ページ、【事務局より】がありましたけれども、こういった意見があり、〇〇よりも同意いたしますという意見がありました。

ほかの毒性の先生方も特によろしいですね。ありがとうございます。

最後に安全性に係る試験の概要ということで急性毒性試験と遺伝毒性試験が出ていますが、こちらも特にコメントなしで、事務局案のとおりで結構だと思います。

毒性全般について何か言い残したこととかがありましたらお願いしますけれども、よろしいですか。

どうぞ。

○ ○○

ちょっとだけ気づいたのですが、55ページのところで、本文にあるかどうか確認していませんけれども、グロブリンのことをGlobとあります。これは本文にはないですね。

○ ○○

誤記がございまして、今回、表47にグロブリンを追加させていただいて。

○ ○○

それをグロブリンと書けばいいのですけれども、もしもGlobと書くのだったら、最後の略語のところに書いたほうがいいかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。申し訳ございません。追記いたします。

○ ○○

御指摘ありがとうございます。

ほかはよろしいですか。

それでは、今日はここまでにしたいと思いますけれども、今後の進め方について事務局から御説明をお願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございます。

本剤につきましては、次回以降、本調査会にて本日の続きから御審議をいただく予定でございます。

評価書案につきましては、本日御意見、御指摘があった事項等を踏まえて修正をさせていただきます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

その他、事務局から何か連絡事項をお願いします。

○ ○○

恐れ入ります。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3月6日金曜日の午後の開催を予定しております。よろしくをお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

以上でよろしいですね。

ないようでしたら、以上をもちまして第44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