

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第47回会合議事録

1. 日時 令和8年3月12日（木） 13:59～16:57

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（シアナジン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

佐藤座長、楠原専門委員、小林専門委員、駒田専門委員、高木専門委員、
永田専門委員、藤井専門委員、藤島専門委員、本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

池原専門参考人、井上専門参考人、小野専門参考人、杉原専門参考人、
中山専門参考人

（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、橋本係長、鈴木係長、山守係長、
貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、石井技術参与

5. 配布資料

- | | |
|--------|----------------------|
| 資料1 | シアナジン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料2 | 公表文献リスト〔シアナジン（疫学）〕 |
| 資料3 | 公表文献リスト〔シアナジン（疫学以外）〕 |
| 資料4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 | シアナジン参考資料（非公表） |

6. 議事内容

○ ○○

では、皆様おそろいようですので、少し早いですけれども、始めさせていただきたいと思います。

ただいまから第47回農薬第四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いたしましたように、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、農薬第四専門調査会の専門委員10名、専門参考人4名に御出席いただく予定です。

なお、本日御審議いただく農薬シアナジンにつきましては、疫学の公表文献が提出されておりまして、事前に〇〇に御相談させていただき、疫学が御専門の〇〇に専門参考人として御参加いただいております。また、本日御欠席であります、〇〇に専門参考人として御意見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

皆さん、こんにちは。

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は農薬（シアナジン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡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

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、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてシアナジン農薬評価書（案）。

資料2として公表文献リストの疫学。

資料3として公表文献リストの疫学以外。

資料4として論点整理ペーパー。

机上配布資料を3点御用意してございます。

まず、机上配布資料1として植物代謝マップと左上に記載されているもの。

それから、机上配布資料2として、〇〇より御提供いただいたもの。

それから、会場の皆様には紙でお配りしております。Webの皆様には、本日11時58分頃に当事務局の〇〇よりメールにてお送りさせていただいておりますが、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験で不足している主な検査項目と題した資料を御準備してございま

す。こちらは後ほど画面上でも共有させていただければと思います。

以上でございます。不足等が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。

○ ○○

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

○ ○○

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

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。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（シアナジン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、お手元に資料1を御準備ください。

農薬評価書案のシアナジンでございます。

シアナジンは除草剤で、ばれいしょ、たまねぎ等に使用します。

今回、再評価の対象とされています。

ページをおめくりいただきまして、5ページを御覧ください。

今回は第2版でございまして、2025年の7月に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の要請がございまして、2025年8月に委員会において要請事項説明がなされました。本日、農薬第四専門調査会において御審議いただくものとなっております。

さらにページをおめくりいただきまして、10ページをお願いいたします。

本剤は、用途は除草剤、構造式は11ページの上のほうに記載のとおりでございます。物理的・化学的性状を今回追記してございます。

開発の経緯に記載してございますが、シアナジンはトリアジン系の除草剤であり、緑色の植物の光合成を阻害することにより作用するものと考えられていると記載してございます。国内では1983年に初回農薬登録されています。米国で登録されていましたが、2022年に失効し、海外における登録はないという状況でございます。

12ページからが安全性に係る試験の概要でございます。

まず土壌中動態試験でございますけれども、今回新たに追加された試験成績はなく、新しい評価書の記載様式に基づき修正を行ってございます。

13ページと14ページに結果を記載してございますが、認められた分解物としてはG、H、I、Lでございます。

水中動態試験につきましても、新たに追加された試験成績はございません。14ページから15ページにかけて結果を記載してございますが、認められた分解物はG、Fでございます。

16ページに参りまして、土壌残留試験でございます。（1）の土壌残留試験①が今回追加された試験でございます、結果は記載のとおりとなっております。

土壌残留試験②につきましては、前版から記載されていた試験でございます。

17ページに事務局からお伺いしている点がございます。17ページ3行目下の【事務局より】ボックスですが、前版に記載されていた容器内試験につきましては、1つの試験のみ報告書が提出されているという状況でございます。そのため、報告書のない2試験について削除する案としましたということで御検討をお願いしてございました。

〇〇より、項目名横の年の記載につきましてコメントを頂戴してございまして、ドシエに記載の年と違いますという御指摘でございました。こちらは、評価書案を作成するに当たり、参考として試験の報告書の作成年を記載してございますので、実施年とは少し数字が異なるかと存じます。こちらの数字は後ほど公表時には削除する予定の情報となっております。

また、〇〇より、②として、表7の容器内試験につきまして試験結果が見つけれませんでした。ドシエにはありますでしょうかと頂戴してございまして、こちらはドシエに記載がない試験でございまして、出された試験報告書は1つのみでございます。

環境動態の試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、12ページ目からです。事務局のほうから多少の記載整備がございます。

まず、1. 土壌中動態試験で（1）好氣的土壌中動態試験が12ページ目から、13ページ目が記載整備、14ページにも記載整備がされております。14ページのほうからは2ポツの水中動態試験が記載されておりますけれども、こちらも記載整備ということです。

引き続きまして16ページです。3. 土壌残留試験のところですが、こちらの土壌残留試験①が今回追加された試験になっているということです。

こちらの試験に関して、17ページです。上の3行目下、事務局ボックスから前版には3試験が記載されていましてということですが、2試験について削除する案について御検討くださいということで、〇〇よりコメントが来ていますけれども、年代の記載の仕方ですね。これは実施年と報告年のずれであるということ、それから、②、③の〇〇からのコ

メントに関しては、ドシエには記載がなくて報告書が提出されているという試験です。

こちらについて、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

特に問題はないと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ここまで、〇〇のほうは大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、引き続きよろしくお願いします。

〇 〇〇

それでは、引き続き17ページの6行目からお願いいたします。

植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。新たに追加された試験は作物残留試験のみでございました。植物代謝試験については、新たに提出された試験はないのですけれども、前版時は%TRRの数値の計算が誤っていたようで、今回大きな修正がなされています。

①のとうもろこしの試験で10%TRR以上認められた代謝物につきまして、18ページの8行目から記載してございます。

18ページの27行目下を御覧ください。【事務局より】ボックスを作っておりまして、前版の記載において、分解物P及びQが認められたとされていますが、文献中に確認できなかったことから、記載を削除する案としましたとしてございまして、〇〇より、了解しました、こちらでも文献を確認してみましたが、記載はないように思いましたと頂戴してございます。

続きまして、19ページに参りまして、こちらは表8について記載している【事務局より】になりますけれども、先ほど御紹介しましたとおり、%TRRの記載をドシエに基づいて新しい数値に更新した旨を記載してございます。

また、土壌の分析結果も記載されてございましたが、認められた分解物を簡潔に記載する案といたしました。

〇〇より、%TRRの表記につきましては、ドシエに3桁かそれ以上の記載があっても少数第1位までということですのでよろしいでしょうか。以降の表についても同じとコメントを頂戴してございます。

【事務局より】ですけれども、評価書案内では有効数字3桁でまとめるようにしているところですが、前版の%TRRの記載を植物代謝試験全般にわたって見直したところ、小

数点以下第1位までの記載で統一されていたので、その様式を踏襲しているという状況でございます。御確認、御検討いただければと思います。

続きまして、19ページの4行目からは小麦及びばれいしょの試験でございまして、こちらでも%TRRの数値を新たに更新してございます。

認められた代謝物につきましては、20ページの7行目から文章で記載しているのですが、こちらは〇〇よりコメントを頂戴してございまして、18行目からの冬小麦の葉の主要代謝物についてコメントを頂戴いたしました。全ての葉において、結合型のGやMが10%TRR以上出ていますが、そちらについての記載は必要ないでしょうかといただきました。

【事務局より】でございますけれども、文献を確認の上、結合型のG及びMについての記載を19行目から20行目のところに追記する案としてございます。御検討をお願いできればと思います。

続きまして、23ページをお願いいたします。

23ページは、先ほど御紹介した小麦とばれいしょの試験の%TRRの数値の修正について述べた箇所ですので、割愛させていただきます。申し訳ありません。

23ページの7行目から春小麦の試験でございまして、結果は24ページの表11に記載してございます。〇〇より、修正履歴を拝見すると%TRRは3桁ではなく、少数第1位までに有効なデータがある場合、少数第1位までに統一されたという感じですねと頂戴してございまして、御指摘のとおりとなってございます。

認められた分解物につきましては、24ページの1行目から記載してございます。

続きまして、24ページの10行目からがねぎの試験の結果でございまして、認められた分解物は15行目から記載してございます。内容については特段コメントは頂戴してございません。

25ページ4行目から植物における主要代謝経路の記載をしてございます。こちらは前版からの記載ですが、〇〇より3点コメントを頂戴いたしました。

まず、「シアノ」と記載している部分について、HからKへ、IからLへ、GからMへ代謝される可能性も示されていますので、それに沿って修正してみました。「脱エチル化を伴う」を加筆といたしましてございます。

こちらですが、お手元に机上配布資料1を御準備いただければと思います。

机上配布資料1には植物代謝マップの部分抜粋してございまして、従来の評価書の記載では縦方向の代謝経路を文章化していたという状況でございますけれども、〇〇からのHからKへ、IからLへ、GからMへというのは、斜めの線の代謝について修正という御意見かと存じまして、記載箇所をシアノ基のところではなく、評価書案の25ページの9行目から10行目にする案を作成いたしました。こちらでいかがか御検討いただければと思います。

そのほかにいただいた〇〇からの修正につきまして、まず②「脱エチル」と書いてある

ところは削除という御意見。それから、「の生成を経た」と書いてある8行目のところは「さらに」に置換といただきましたので、いただいたとおり修正してございます。御検討いただければと思います。

続きまして、作物残留試験でございます。こちらは新しい試験が提出されていますけれども、最大値に更新はございません。

それから、26ページの一番上の【事務局より】に記載してございますが、再評価では食品安全委員会での審議結果を受けて農林水産省にて使用基準が検討されることから、別紙3の脚注として記載されていた登録された使用方法からの逸脱に関する記載を削除しましたと記載してございまして、〇〇より了解しましたといただいています。

続きまして、26ページの(3)の畜産物残留試験でございます。事務局から評価書案の御検討をお願いした際に削除する案でお送りしてございました。理由は、ドシエに記載がなく、試験報告書も提出されていなかったということで、削除する案でお送りし、〇〇から賛同いたしますともコメントを頂戴いたしました。確認したところ、初版のときにリスク管理機関から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請されていた経緯がございましたので、記載を残す案に変更させていただいております。確認不足で申し訳ございませんが、このような経緯がございましたことを踏まえまして、記載を残す案でいかがかどうか御検討いただければと思います。

畜産物残留試験の内容は再評価の資料にはよらないところですので、前版のままの記載案としてございます。

動物体内動態試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、ページをお戻りください。17ページを御確認ください。

こちらのページは植物、家畜等における代謝及び残留試験です。

(1) 植物代謝試験ですけれども、%TRRの見直しがあったということで、全体的に数値の変動がございます。

18ページ目を御覧ください。

10行目には10%TRR以上認められた代謝物が記載されております。

ここで、27行目下の事務局ボックスですけれども、前版の記載において分解物P及びQが認められたとなっておりますけれども、文献中に確認ができないことから削除する案としたということで、〇〇のほうから確認しましたということで、記載はないようですということなので削除ということですが、こちらは〇〇、大丈夫でしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇のほうからコメントはございますか。

〇 〇〇

特にございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、こちらの対応をお願いします。

引き続きまして、19ページ目を御覧ください。

こちらの2行目下の事務局ボックスです。記載方法ですけれども、%TRRの修正、表8に関してですが、また、認められた分解物を簡潔に記載するということにしてあります。この数字の丸め方について、〇〇よりコメントがありました。小数点第1位なのか3桁なのかということですが、〇〇、よろしかったでしょうか。

〇 〇〇

そういうふうにしたということでした。3桁ではなかったかなと思ったので聞いただけです。

〇 〇〇

本来、評価書内では有効数字3桁でまとめているようですが、この版については1桁ということだと思います。

その下、小麦及びばれいしょが4行目から記載がございます。主要代謝物の記載は20ページの9行目からになっております。

ここで、23行目下から〇〇よりコメントをいただいています。全ての葉において、結合型のGやMが10%TRR以上出ていますけれども、記載は必要ないかということで、事務局のほうで確認して19行目のほうに追記されていますけれども、〇〇、これで大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

お聞きいただいたのは、酸加水分解後の部分ですね。これでいいのではないかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇のほうからこちらについて何かコメントはございますか。

〇 〇〇

特にはないです。大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、事務局修正案で了解ということです。

引き続きまして、ページを移っていただいて、23ページは修正部分ですね。

24ページを御覧ください。

こちらの春小麦の試験について、〇〇からコメントをいただいております。表11です。修正履歴を拝見すると、パーセンテージの桁の部分ですけれども、これは了承済みということですので、これで御異論ないかと思えます。

次は25ページにお移りください。

25ページの4行目からシアナジンの植物における主要代謝経路の説明がなされていますけれども、〇〇のほうから机上配布資料1にあるような代謝経路について追加のコメントをいただいております。また、脱エチルについて、削除、それから、文言を修正いただいておりますけれども、〇〇、こちらを少し御説明いただけますでしょうか。

〇 〇〇

この代謝なのですけれども、一本ですーっと行く可能性とともに、2本あって格子になっているというのですかね。2本あって、それぞれこういうふうに行くような階段状の代謝経路も否定はできないので、書き方がすごくややこしいのですけれども、そんなふうに読めるような、こうやったら読めるのではないかなと書き直してみました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

こちらについて、〇〇、いかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

大丈夫ではないかと思えます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、この記載ぶりで修正ということにしたいと思います。

引き続きまして13行目です。これが今回追加された作物残留試験ですけれども、特にコメントはないということです。

また、26ページ目の一番上に事務局ボックスがありますけれども、再評価では食品安全委員会での審議結果を受けて農林水産省にて使用基準が検討されることから、別紙3の脚注は削除したということで、〇〇から了解をいただいております。〇〇も特に問題ないかと思えます。

先生、大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

また、その下のボックスですが、畜産物残留試験についての記載です。当初、こちらはドシエにも記載がなくて、家畜の飼料用に供される作物に適さないため、削除の案で御了承いただいたところですが、食品健康影響評価について要請された経緯があること

から残すということで、こちらに残したということです。こちらについては特に新たな試験の追加もないということです、このままとしてよいかと思います。

ここまで全体を通して何かコメントはありますか。

なければ、次に進めさせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

引き続きお願いいたします。

続きまして、27ページの10行目からが動物体内動態試験でございます。今回新たに追加された試験成績はございません。

ラット①の試験ですが、まず吸収につきまして、各パラメータは表14のとおりとなっております。記載整備を幾つかさせていただいているという状況でございます。

続きまして28ページ、吸収につきましては、雄で95.7%、雌で89.3%と前版より記載されてございます。

分布につきましては、 T_{max} 、投与96時間後ともに甲状腺と副腎で高いという結果でございました。こちらは前版からの記載のとおりでございます。

続きまして、29ページの4行目からが代謝の試験でございます、代謝物としましてはG、Oが主に認められ、そのほかにH、I、J、K、Lが認められたという状況でございます。

続きまして、30ページが排泄でございます、主に糞中に排泄されたという記載となっております。

それから、31ページ、表17の脚注に事務局で追記を行ってございまして、内容は呼気中の CO_2 が測定されておりましたので、脚注に追記したというものでございまして、○○、○○より御同意の旨、頂戴してございます。

31ページの6行目からが胆汁中排泄の試験の結果でございまして、11行目のところ、○○より一部が腸肝循環されているという旨を追記いただいております。

続きまして、17行目からがラット②の試験でございます。こちらは代謝物と排泄の結果が記載されてございまして、代謝物はOとJが認められた。32ページに参りまして、排泄は雄では尿及び糞中に同程度、雌では主に糞中に排泄、標識体を変えて投与したものは主に呼気中に排泄されたという記載となっております。

こちらの試験につきまして、テストガイドラインとの相違点がございまして、32ページ16行目下の【事務局より】に記載してございます。投与量が重量当たりではなく個体当たりの用量であること、それから、高用量群を設けていないこと、動物数が少ないことについて要求基準を満たしていないというものでございましたけれども、こちらにつきまして内容を御確認いただき、コメントをいただいております。

32ページ、まず○○より、①として表17の結果では排泄経路に明確な投与量依存性が認められないこと、②としてシアナジンの呼気中のデータは1例ではありますが、表19の結果のみですので、このまま残すということでよいかと思いますといただいております。

〇〇、〇〇からは、このラット②の試験を参考資料にしたほうがよいと考えますといただいています。試験の扱いについて御検討をお願いできればと思います。

続きまして、33ページがラット③の試験でございまして、こちらも代謝物の試験が行われているのと、*in vitro*代謝試験が行われているという状況でございます。認められた代謝物としましてはD、G、H、J、Oという内容でございまして、胆汁中代謝物につきましては、主要代謝物がN、そのほかにC、G、Jが認められたという結果でございました。

胆管カニューレに関する記載に誤りがありましたので修正をしております、〇〇に御了解をいただいております。

33ページの22行目からが*in vitro*代謝試験ですが、この部分に関しまして〇〇より御提供いただいた資料がございますので、御紹介いたします。机上配布資料2を御覧ください。

こちらは図として頂いたものを別紙にまとめてございますので、御解説をいただければと考えております。

なお、このラット③の試験につきましては、テストガイドラインとの相違点が記載されてございまして、34ページの3行目下に記載してございます。こちらは尿、糞及び胆汁中の代謝物について検討したものであり、試験方法はテストガイドラインの要求を部分的に満たしているというものでございました。

〇〇より、表16に関してということでしょうか。このままで結構です。〇〇からは参考資料でよいと思いますといただいています。

5行目からは動物体内動態試験の主要代謝経路について記載してございます。記載整備を行ってございます。

急性毒性試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、27ページにお戻りください。

動物体内動態試験です。

まずは（1）のラット①の試験ですけれども、こちらは記載整備がなされております。これは吸収、分布ですけれども、吸収は雄では95.7%、雌で89.3%、分布は単回投与で甲状腺、副腎に高く分布するということです。

次のページを御覧ください。

引き続き代謝の部分が記載されており、代謝物はG及びO、そのほかに代謝物H、I、J、K及びLが認められております。

30ページ、引き続き④の排泄ですけれども、尿及び糞中排泄で主に糞中に排泄されたという記載がなされています。

31ページを御覧ください。

こちらの表17の下の方ですけれども、記載整備がございます。

それから、事務局のほうから4行目下、報告書によるとSDラットに50 mg/kg体重を単回投与した予備試験において、呼気中のCO₂が測定されていたことから表の脚注に追加するというので、皆さん、コメントをいただいている先生方からは了解いたしましたということですよ。

〇〇もよろしかったでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、31ページ、bポツです。6行目、胆汁排泄です。こちらのほうで文章の修正をいただいております。〇〇から一部は腸肝循環しているということが考えられるということで追記いただいておりますけれども、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

後の代謝のところマップで説明しますので、後に回していただけますか。

〇 〇〇

承知いたしました。

それでは、まとめて後ほど御説明いただけるということですよ。

下のほうです。(2)ラット②の試験がこちらに記載されております。

事務局ボックスとして、32ページの16行目下ですけれども、この試験ですが、OECDガイドラインとの相違点で、投与量は体重当たりではなくて個体当たりで投与していること、それから、高用量を設けていないこと、動物のn数が3であるということから、この試験の扱いについて御議論くださいということですよけれども、〇〇はこのまま残すということですよコメントをいただいております。〇〇、〇〇は参考資料のほうがよいのではないということですよ。

それでは、〇〇、コメントをいただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

一般的な学術論文に掲載されているクオリティーが担保されているということでしたので、このまま現資料として残すということでもよいかなと思っておりました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇のほうからコメントをいただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

係数とかその辺りは出さないということではいかがいしましょうという問合せでしたので、ラット①の試験がかなりきっちりできているので、参考でもいいかなと思ったのですが、確かに〇〇の言われるように、エチルにラベルした代謝はほかの試験でみられていないので、これはちょっと面白いというか、重要なデータではないかと思っておりますので、

参考資料というか、このままでもいいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、この試験の扱いについて。

○ ○○

これは読んだときに、要するに要件を満たしていないということと、①という試験もあるので、通常なら十分条件を満たしていないと判断ですので、私はこのとき参考資料にしたほうがよいと答えたのですが、実はこのデータの中で今までないのが、呼気に排泄されているというのがよくみると表19しかないのです。だから、そういう意味で考えますと、これはこのまま残したほうがいいかなと考えを改めました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、全ての先生からこの試験はこのまま残すということで御同意いただきましたので、このまま残したいと思います。ありがとうございます。

○ ○○

○○、ちょっといいですか。

これを残すことももちろんいいのですが、ここの32ページの7行目の終わりぐら
いから「雌では主に糞中に排泄された」と書いてあるのですが、雌は尿中
40.1%**TAR**で糞中51.5%**TAR**で、「主に」と書かれてしまうとほとんど糞中みたいな印象
を受けたのですが、その辺、何かうまい書きぶりはないのですか。

○ ○○

雄のほうは尿中及び糞中に同程度、41.2%**TAR**と42.9%**TAR**、雌のほうは10%**TAR**ぐ
らいの違いですね。「主に」という表現よりも、どうなのでしょう。

○○、何かアイデアはございますでしょうか。

○ ○○

実はここだけではなくて、前の代謝産物の表16を見ていて、あまり変わらないなあと思
って見ていたのですが、今指摘をされて、ほとんど変わらないなという印象を今
持ちましたので、これは要らないのではないかと思います。要するに、雌に多いとかとい
う記載は省いてもいいのではないかと感じました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、雄ではと書かないで、尿及び糞中に排泄されたというような表現がよろしい
ですかね。それでお願いいたします。

〇〇、コメントありがとうございました。

それでは、引き続きまして次の試験、33ページを御覧ください。

(3) のラット③の試験です。2行目から記載がございます。こちらについては記載整備ですね。元の文章では最初からカニキュレーションしたラットというような読み方ができたのですが、投与1週間後にカニキュレーションをしたという記載に直しております。〇〇のほうから御了解いただいておりますので、先生方から特にコメントはいただいていませんが、大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、その下、22行目から*in vitro*の代謝試験が実施されております。こちらについて、〇〇のほうから机上配布資料2というものをいただいておりますので、最初のほうの腸肝循環に関しても併せて御説明いただけると幸いです。よろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

一度前に戻っていただいて、試験は違いますが、表16を御覧いただきたいと思います。ここで代謝産物、先ほど雄と雌の話が出ましたが、尿も糞もトータルのみるとあまり変わらないかなという感じがするのです。ここで言いたいのは、尿は分かるのですが、主要代謝物がOになりますね。Oというのは、私がお送りした机上配布資料2を見ていただきたいと思いますのですが、最終的にはエチルメルカプツール誘導体というか、最終的にグルクロン酸抱合体が分化してメルカプツール酸になって出てくる。これは、一般にこの分子量であれば大半は尿に出ますから、尿にOが多いのは分かるのですが、私がこのとき疑問を持ったのは、糞にもOが出る。これは出てもおかしくないと考えております。量的な問題で優先的に尿中に落ちる。

ところが、表20を見ていただきたいのですが、これは%TRRなのですが、胆汁中の代謝産物をみたら、Nはあるのだけれども、Oがないのです。先ほど言いましたように、机上配布資料2の中のグルクロン酸抱合体がグリシンが外れてグルタミン酸が外れて最終的にアセチル化されたメルカプツール酸が主に代謝されるのですが、この試験では胆汁中にはNだけでOがないのです。

糞のOはどこから来たのだろうという疑問が湧きまして、私はこの辺は専門でないので調べてみたところ、どうもグルクロン酸抱合体は分子量が大体400ありますから、これは優先的に胆汁中に排泄される傾向にあります。それで表20のNが多いというのは理解できるのです。

では、ここからOがどうしてできるのだろう。腸内細菌によるものかなと思って調べたのですが、どうも腸管の上皮細胞とか粘膜の中でアミノ酸が外れて、最終的にメルカプツール酸ができるというような研究データがありましたので、そうすると、最終的なOは腸管でできたのかなと。ところが、量的に言うとOの量は少ないので、恐らくグルクロン酸抱合体もグルタミン酸が外れていったもののの中に再吸収されるというような報告も

ありますので、それと尿中の変動も考えてみると、ある程度の腸肝循環、あるいはかなりの腸肝循環があるのではないかと判断しまして、先ほどの追加の文言を入れさせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

詳細に説明いただきましたけれども、ほかの代謝の先生方、いかがでしょうか。

○○、いかがですか。

○ ○○

胆汁中にグルタチオン抱合体が多く出るところは、私も以前動物モデルで研究していたので、リーズナブルな経路かなとは思いますが。その後、脱エチルメルカプツール酸体にまで変換されるということなのですから、私のほうでこれが吸収されて腸肝循環に至るかということについてはどうかなと思っていましたけれども、カルボン酸も付加されるので、もともとのシアナジンに比べると水溶性と膜透過性も下がっているはずかなとは思いますが、もともとの化合物が非常に吸収性が高い薬物だったので、これぐらいついても吸収されないかと言われると、分からないですね。

○ ○○

○○です。

その点調べて、結果的に言うと、どうも腸内細菌でSまで全部外れてしまうことがあって、化合物によってはグルクロン酸抱合体は腸内細菌によりグルクロン酸が外れることによって逆に毒性が出るという報告も、この化合物ではないのですけれども、ほかの化合物で報告されているのですね。

○ ○○

先生、すみません。グルタチオン抱合体ですよ。

○ ○○

グルタチオンです。すみません。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○のほうからコメントをいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

主要な代謝物がGとOということで、Oのもとになるグルタチオン抱合体が胆汁に排泄され糞中にでるのはわかりますが、尿のほうにも結構出ているので、抱合体が両方に排泄されるのではないかと考えられます。それで尿と糞で似た代謝物が排泄されているのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、31ページの記載の仕方なのですけれども、胆汁中のほうから、主に胆汁を介して糞中へ排泄され、一部は腸肝循環していると考えられるというこの記載についてはいかがでしょうか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

表18の数字を見ますと、尿中へ27%ぐらい排泄されていて、実際に表16のOの排泄量を見ると18%**TAR**ですので、それほど腸肝循環の影響は大きくないかなとは思いますが、ゼロかと言われると、ゼロだという根拠もないということで、〇〇の御提案のとおりで結構です。一部ということですので、主にという表現ではありませんし。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇。

〇 〇〇

今の〇〇のお話なのですが、表18を見てください。これは胆汁を取っていますよね。ほとんどというか、50%**TAR**以上胆汁に出ている。

次の表19を見てもらいたいのですけれども、これは実験が違いますが、尿中の排泄は40%**TAR**ぐらいです。ところが、この胆管のカニュレーションした胆汁を取った後の尿中が26%**TAR**まで下がっていますので、これは明らかに腸肝循環がある証拠だろうと私は考えまして、それも含めてここに修文を入れたということです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もよろしかったでしょうか。

(〇〇より同意の意思表示あり)

〇 〇〇

ありがとうございます。御同意いただきました。

それでは、34ページ目にお戻りください。

若干前後して大変申し訳ございません。ラットの③の試験について、事務局から、OECDとの相違点で、部分的にOECDを満たしているのですけれども、扱いはどうしましょうかということです。この試験は動物体内動態試験（ラット）②、それから、動物体内動態試験①を補完するような形で実施されたものですけれども、〇〇はこのままでも結構ですということです。〇〇は参考資料でよいということですが、扱いについて決めたいと思いますが、〇〇、この③の試験はいかがでしょう。

〇 〇〇

これは追加して確認したというレベルの試験なので、私は〇〇と同様に参考資料という扱いでいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。参考資料でも問題なさそうでしょうか。

○ ○○

問題ないと思います。

これは参考資料にするということは、私、表16と書いてありますけれども、表20が参考資料になるということですね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

分かりました。同意いたします。

○ ○○

違いますか。ラットの③。

○ ○○

33ページの①と②が参考資料扱いということですか。

○ ○○

○○です。よろしいですか。

参考資料でもよいかなと思ったのですが、①の新しい代謝の試験では胆汁の代謝物とかがみられていないので、表20の胆汁中代謝物の同定というのは結構重要なデータだと思います。ということで、このままでよいのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

私もこのデータは、1匹で数は少ないのですが、データとしてはそれなりに重要性のあるものと判断して、このままで残していいかなと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、(3)のラットの③はそのまま残すということにしたいと思います。ありがとうございます。

代謝の部分ですが、その他、先生方のほうから何かコメントはありますか。

なければ、次に移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き毒性試験をお願いいたします。34ページの12行目下から記載されてございまして、急性毒性試験は新たに試験の提出がなされています。追記してございます。それから、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、神経毒性試験につきましては、新たに追加された試験成績はございません。代謝物の試験につきましては、後ろのほうに別にまとめてございます。

〇〇、〇〇より御了解をいただいています。

では、急性毒性試験でございます。35ページを御覧ください。

今回追加された試験は、表21の一番上のSDラットを用いた雌で実施された試験でございます。

まず、この試験の内容ですが、ほかの急性経口毒性試験と同様にLD₅₀は300から2,000の間という内容となっております。

〇〇よりコメントを頂戴してございます。いただいたコメントは36ページの5行目下に記載してございます。この新たに追加された試験につきましても毒性等級法で評価しているもので、脚注aを追加とコメントを頂戴してございます。SDラットの記載の横に追記してございます。

それから、脚注に記載すべきといただいたところを対応してございます。

今回追加された試験以外の試験の扱いについてお伺いしているところが36ページの6行目下の【事務局より】ボックスでございます。

まず①として、前版で記載されていたWistarラットを用いた試験は試験手順が異なるということで、テストガイドラインとの相違点について記載されてございました。考察は記載されておりませんで、参考資料として提出されているという状況でございます。

それから、②としまして、ddysマウスの急性毒性試験につきましては、今回ドシエに記載されず、試験成績報告書のみが提出されているという状況でございました。

こちらはいずれも観察された症状の発現用量、発現時期が不明でございます。これらの試験の取扱いについてお伺いしてございました。

36ページの下の方から、〇〇より、雄ラット及びマウスのデータですので、記載を残すことでいかがでしょうかといただいています。

〇〇より、雌ラットの情報やマウスの情報は残しておきたいので、掲載でいいと思います。なお、フッターにeとして観察された症状の発現用量、発現時期は不明としてはいかがでしょうかといただきました。これを受けまして、脚注eを追記する案としてございます。

〇〇より、そのまま記載で結構です。

〇〇より、雌雄の情報があるのでそのまま記載しておいてよいと思いますといただいております。

こちらの試験の取扱いにつきまして御検討いただければと思います。皆様残す方向といただきましたけれども、脚注をつけるともいただいておりますので、御確認をいただければ

ばと思います。

続きまして、一般薬理試験でございまして、経口で行われた試験は表22-2に参考資料として記載されてございます。こちらは前版のときに詳細が不明であるため、参考資料とされているものでございます。所見は記載のとおりです。

続きまして、39ページからが亜急性毒性試験でございます。

まず90日間亜急性毒性試験のラット①でございまして、認められた症状は体重増加抑制及び摂餌量減少という内容でございました。

テストガイドラインとの相違点につきましては、39ページ14行目下に記載されています。

まず1番目としまして、機能検査を含む詳細な状態観察がなされていない。また、血液凝固時間につきましても測定されていない。

2) として、甲状腺ホルモンの測定の未実施が相違点でございました。

これらにつきまして、先生方より考察について受入れ可能、評価は可能と頂戴してございます。

続きまして、40ページの【事務局より】ボックスの2つ目を御覧ください。内容についてお伺いしてございまして、認められた毒性所見で体重増加抑制があったのですけれども、以前は雌では投与7週という発現時期であったところ、投与7週以降に修正してございまして、先生方より御同意をいただいています。

続きまして(2)のラットの試験②でございまして、41ページに認められた所見を文章で記載してございます。体重増加抑制、摂餌量減少、被毛失沢及び立毛が認められたとなっております。

テストガイドラインとの相違点につきましては、ドシエのほうには主に各検査の測定項目が要件を満たしていないという書きぶりでございました。ほかの試験と総合的な判断をした結果、評価に影響しないと考えられるとされていたところでございます。

〇〇からは、GLPで実施されたラット①の試験があるので、参考資料にしてもよいと思いますといただきました。

〇〇からは、本試験は非GLP試験であり、ほかに①の試験でSDラットの試験成績があるので、参考資料でもよいと思います。NOAELは75 ppmから15 ppmの間で①の50 ppmが得られており、被毛失沢及び立毛は非特異的な反応ですので、新たな毒性情報はなし。掲載不要かもしれないが、ラット①の試験の不完全さをサポートする試験として掲載といただいています。

〇〇より、総合評価のために記載する。

〇〇より、この記載では何が要件を満たしていないのか分らないのですが、ドシエの記載では①と同じ項目が未測定のようなので、評価に用いて問題ないと考えますといただきました。

要件を満たしていないのがどの点か不明というコメントを頂戴してございました。本日

お送りいたしました机上配布資料3を御覧いただければと思います。

画面に机上配布資料3を上げられますでしょうか。お願いいたします。

会場の方は、本日追加でお配りした右肩に机上配布資料3とあるもの、Webで御覧いただいている方は、当日資料の追加資料のフォルダに入っている机上配布資料3を御覧いただければと思います。

ラットの90日間亜急性毒性試験が4つ行われておりまして、そのうち、血液学的検査、血液生化学的検査、甲状腺ホルモン測定、臓器重量測定、病理組織学的検査の項目で不足している検査項目を並べています。最初に申し上げたラット①の試験が一番左側、今御紹介したのがラット②の試験でございます。机上配布資料3は、各試験を参考資料とするか、評価資料とするかの検討に当たりまして御参考いただければと考えています。

評価書案に戻っていただきまして、90日間のラットの③の試験でございます。こちら42ページに結果が記載されてございまして、BUNの影響が認められましたが、前版において毒性所見とされておりません。それから、認められた影響としましては体重増加抑制と摂餌量減少がございました。テストガイドラインとの相違点はラット②と同様の記載となつてございまして、先生方より同様の御意見をいただいています。

〇〇からは、古い試験でnon-GLPであること、また、新たな毒性情報がないことから、①試験の不完全さをサポートする試験として参考資料でよいと思いますといただきました。なお、①試験でNOAEL 50 ppmが得られているが、本試験では雄の50 ppmは毒性用量であるため、NOAELが50 ppm周辺にあることを示唆するデータとして使えると思いますといただいています。

〇〇からは、先ほどと同様、総合評価のために記載する。

〇〇からも、評価要件が何を満たしているか分からないですが、評価に用いて問題ないと考えますといただきました。

42ページの11行目からがラットの90日間亜急性毒性試験、参考資料とされている④の試験でございまして、認められた影響は43ページに記載してございます。体重増加抑制と摂餌量減少という結果でございました。

こちらはドシエでも参考資料とされている試験で、OECDテストガイドラインとの相違点に関する記載はございません。前版においては、参考資料とした理由について、評価書内では、腎機能への影響検討のため実施された試験であり、病理学的検査が実施されていないため、とされてございました。

本試験の扱いについて先生方にお伺いしましたところ、〇〇、〇〇、〇〇から参考資料でよいと思いますといただきました。〇〇からは、③の試験を参考資料とするならば、③試験でBUN変動や腎毒性は被験物質関連を否定しているので、この試験は不要だと思いますと頂戴してございます。この試験の扱いについて御検討いただければと思います。

続きまして、90日間亜急性毒性試験のマウス①でございまして、44ページに結果を記載してございます。体重増加抑制、摂餌量減少のほか、少々所見がみられているといった

状況でございます。

テストガイドラインとの相違点につきましては17行目下に記載してございまして、詳細な状態の観察、機能検査の未実施、雌動物の性周期の確認なし、甲状腺ホルモンの測定未実施が挙げられています。

また、45ページに参りますが、そのほかにも臓器重量を測定していない臓器がある。また、5)として、血液学的検査において網状赤血球、血液凝固時間/凝固能の測定が未実施、血液生化学的検査において測定していない項目があるという点が相違点として挙げられています。先生方に御確認をいただきまして、評価は可能だと思いますと頂戴してございます。

45ページ、マウスの②の試験でございまして、こちらも結果は46ページに記載してございます。体重への影響のほか、血液などに影響がみられているといった状況でございます。

テストガイドラインとの相違点は46ページの9行目下に記載してございまして、先ほどのラット①と同じような項目の未実施が挙げられてございます。

こちらの試験の取扱いにつきましては47ページに先生方からコメントを頂戴してございまして、〇〇、〇〇、〇〇から評価可能とコメントを頂戴してございます。

〇〇からは、評価は可能だと思います。①でみられていないBUNの変動があるので、掲載する方向でよいと思います。ラットでは否定していますが、腎障害以外での変動ポテンシャルがあるのかもしれないと頂戴してございます。

前版におきまして、体重増加抑制ということで表46に記載があったのですが、確認しましたところ、体重減少が認められている時期があるということで先生方に御確認をお願いしてございました。それが47ページの下の方の【事務局より】に記載してございます。この体重減少が認められた時期も含めて、毒性所見とされている用量と時期を記載したのですが、同時期に摂餌量減少が認められていないということで、ARfDのエンドポイントとするかどうか、する場合には無毒性量についても御検討くださいとお願いしてございました。

48ページに先生方からのコメントを頂戴してございまして、〇〇、〇〇からはARfDのエンドポイントとしない。〇〇、〇〇からは雌雄ともに50 ppmを無毒性量としてARfDのエンドポイントとするということでコメントを頂戴してございます。雄のほうは体重増加抑制、雌のほうは体重減少というエンドポイントかと思います。御検討いただければと思います。

48ページの2行目からが90日間のイヌの試験でございまして、嘔吐と体重増加抑制が認められてございます。

49ページにテストガイドラインとの相違点が記載されてございまして、詳細な状態観察や各種検査の未実施が記載されてございます。先生方からは評価は可能だと思いますと頂戴してございます。〇〇からは、古い試験で、組織検査が限定的ですが、より長期の試験

で変化がみられないことから評価可能と思いますとも頂戴してございます。

その下、事務局より1点お伺いしてございました。嘔吐が認められています。投与1時間以内ということだったのですけれども、初版審議においてARfDのエンドポイントとしないこととされています。頻度が不明であったということ、それから、刺激による可能性も考えられたということで、ARfDのエンドポイントとしないという御判断だったようです。こちらは先生方に内容を御確認いただきまして、50ページに御意見を記載してございますが、ARfDのエンドポイントとしないということで御同意をいただいています。

慢性毒性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、順を追って確認していきたいと思います。

34ページ目を御覧ください。

10行目下から事務局ボックスがあって、新たに提出された試験は急性毒性で1試験あると。亜急性は追加はなしということです。代謝物については別途まとめましたということが記載してあり、○○と○○から了解を得られております。

次の35ページ目を御覧ください。急性毒性試験です。

8行目下、表21ですけれども、こちらのSDラットの試験、雌のみで実施されたものが追加になっております。

こちらの試験で、36ページ目に○○よりコメントをいただいております。この試験ですけれども、毒性等級法で実施されているので、脚注に追記してはいかがでしょうかということです。また、溶媒に対しても追記したということが事務局のほうから記載されております。

○○、ここはコメントをいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

もともと記載されていた2つ目の試験のほうで脚注aがついていて、毒性等級法という脚注がついたので、追加された試験も毒性等級法なので、こちらにもaを入れてくださいということで入れてもらったので、これでよろしいかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方も特に御異論はないと思います。

また、溶媒のフッターの追記ですけれども、こちら問題ないでよろしいでしょうか。

○ ○○

多分フォーマットがぶれていたのですよね。脚注ではない、本文のところに書かれていた状態だったので、脚注に入れてくださいとお願いしただけです。ありがとうございました。

○ ○○

どうもありがとうございました。

特にほかはないかと思いますので、次に移らせていただきます。

引き続きまして、36ページ目の6行目下です。事務局ボックスですけれども、前版で記載されていたWistarラットの試験、それから、ddysの試験ですが、報告書が提出されているのですけれども、観察された症状の発現用量とか発現時期が不明だったということです。

これについてですが、〇〇からはそのまま残すと。雄データが貴重だということですよ。それから、〇〇もそのまま。〇〇も雌雄のデータがあるので貴重だということです。

私のほうからコメントさせていただいたのですけれども、観察された症状の発現用量とか発現時期が不明な実験ですよということをフッターに追記して、このまま掲載ということにしたいと思いますが、先生方、御異論はないでしょうか。

ありがとうございます。それでは、これで記載させていただきます。

引き続きまして37ページですけれども、2行目、(2)の一般薬理試験です。こちらについては記載の整備がなされております。経口投与の参考資料は38ページの6行目から記載されております。

続きまして、39ページに移動してください。

亜急性毒性試験です。こちらは①、②、③、④の試験が実施されています。それぞれストレーンが若干違っております。

①の試験はGLPで1989年に実施されたものですが、OECDガイドラインからの逸脱があります。これが事務局から準備していただいた机上配布資料3になりますね。GLP試験で実施、SDラットの試験です。血液生化学が若干測られていない。それから、血液検査ではレティックスや凝固系が測られていない。甲状腺ホルモンが測られていない。臓器重量は生殖系が測られていない。それから、病理組織は全て完璧に実施されているという試験です。

それから、②の試験です。まず試験の概略だけ説明してしまいます。Wistarラットで実施された1979年のnon-GLPです。こちらは生化学、ホルモンも臓器重量は精巣上体のみ測られていません。病理検査は限定的です。中枢、精巣、がん原性でターゲットになっている乳腺とかはみられていない。

③のラットはCFEというラットで、1968年に実施されたnon-GLPです。こちらはかなり測定されていない部分があるのですけれども、致命的なのは病理検査です。臓器ごとの所見データがなく、検査臓器が不明であるというところです。

それから、参考資料になっている④の試験ですけれども、1969年、non-GLPです。こちらCFEというストレーンです。こちらは病理検査が実施されていないということで、最初から参考資料になっているものです。これを含みながらみていきたいと思います。

ちなみに、発がん性試験で実施されたストレーンはSDラット、それから、慢性毒性試験で用いられているのはCFEラットということになります。

まず①の試験ですけれども、テストガイドラインからの逸脱がありますが、いずれの先生も評価は可能ということです。また、体重増加抑制について記載されていますけれども、こちらについて事務局案に同意するということで、皆さんから御了承を得られております。

〇〇もよろしかったですか。ありがとうございます。

それでは、(2)の40ページの②の試験に行きたいと思います。こちらはWistarラットです。試験結果が41ページ目から書かれていますけれども、これもガイドラインからの齟齬がかなりあるということです。

この試験の扱いなのですが、〇〇は参考資料でもよいのではないかと。①があるので、参考資料でもよいのではないかとということです。〇〇は総合評価のために記載しておいたほうがよいでしょうと。〇〇からは評価に用いて問題ないと思うと。ただし、どの試験の要件を満たしていないのかが不明だということで、今回事務局のほうで用意されたものが机上配布資料3になります。

ということですが、この試験の扱いについて少し議論したいと思います。

まずは、〇〇のほうからコメントをいただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

全体の試験についてということですか。

〇 〇〇

まずは②ですね。

〇 〇〇

②については、一部欠落しているデータがありますけれども、①を補足するということに残しておいたら。評価のために残しておくということがよいと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、お願いできますでしょうか。

〇 〇〇

まず初めに、事務局のほうで資料を作っていただいてありがとうございます。非常によく分かりました。

①と同じと僕は書いてしまいましたけれども、違っているところもあります。

②の試験ですけれども、〇〇は①で無毒性量50 ppmが得られているのでということを書いています。①では雌は200 ppmが無毒性量ということで、②のほうではいずれの雌雄とも15 ppmが無毒性量、いずれにしろ、この剤の主な影響は体重増加抑制ですが、①だけだと雌200 ppmになってしまいますから、それを補完するという意味で②は少なくとも残しておいていいのではないかなと考えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

全体の毒性、ラットの毒性をしっかりとみるためには、この試験も残しておいたほうがよいでしょうということです、大方の先生方の意見が残すということなので、こちらを残したいと思います。ありがとうございます。

それから、引き続いて（３）の③の試験です。こちらはCFEラットで実施されています。また、同じ系統のラットの慢性毒性試験の結果も後ほど出てくるとは思いますけれども、この③の試験についての扱いも決めたいと思います。

まず〇〇、よろしくお願いします。

〇 〇〇

これは評価のために記載すると書いたのですが、検査項目をよくみると、検査臓器不明とかありますので、参考資料に落としてよいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、御意見をいただけますでしょうか。

〇 〇〇

③は、今、〇〇も言われたように、かなり検査、特に病理組織ですね。恐らく影響はないのだと思いますが、検査がされていないので、先ほどの①と②でラットの毒性については十分明らかにできると考えますので、③については参考資料にしてもよろしいかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、③の試験は参考資料として残すということにしたいと思います。ありがとうございます。

続いて（４）です。42ページの11行目からの④の試験です。こちらと同じくCFEラットで、当初から参考資料として扱われているものです。一部不要という意見がございましたけれども、〇〇、こちらはいかがでしょう。

〇 〇〇

参考資料でもいいかなと思ったのですが、これも病理組織の検査をしていない。それから、③で参考資料が1つあるので、削除してもよいかなと今は思っています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょう。

〇 〇〇

ちょっと微妙なのですが、これは③の試験でBUNの増加が認められたことに対して腎臓への影響を検査する目的で行われたということになっていて、腎臓に対する影響

は認められなかったという結論になっているので、そのセットで一応あったほうがいいのかと考えます。ただ、腎臓の病理検査をしていないのに腎臓に影響はなかったと書いてあるのはどうなのかなと今すごく思った次第です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、ほかの先生、③と④はセットで残すというのがやはりベターだという御判断ですので、こちらは参考資料としてこのまま残すということにしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、44ページ目のマウスの試験に移りたいと思います。2行目、(5)です。こちらは比較的新しいGLP試験になっております。しかし、OECDガイドラインとの相違点が幾つかございます。これらの試験について受入れ可能かどうか、評価可能かどうかということですが、45ページ目の事務局ボックスを御覧ください。いずれの毒性の担当の先生方も評価可能ということで御了承いただいております。

また、その下の試験です。45ページ2行目、(6)マウスの②の試験です。こちらは1980年のnon-GLPの試験ですが、こちらについても色々所見が得られております。

46ページ目の9行目下から事務局ボックスが設けられておりまして、OECDガイドラインとの相違点が記載されております。これに関して、47ページ目の引き続きのボックスですが、評価可能かどうかということに関して、いずれの先生も評価可能という御判断をいただいております。

また、47ページ目の下の事務局ボックスですが、前版において、500 ppm以上の雌雄における体重増加抑制が毒性所見と判断されていましたが、よくデータをみると、500 ppm以上の群の雌で投与1週に体重減少があるということで、表のボードで囲っているところが体重減少のデータになります。

こちらですが、ARfDのエンドポイントと新たにするか。するとすると、無毒性量はどこにするかということですが、○○、○○はARfDのエンドポイントとしなくてもよいと思うということでした。○○は雌雄も50 ppmをARfDにするということで、500 ppmでは毒性とみなし、無毒性量は50 ppm。○○も50 ppmをエンドポイントとするということです。

こちらは摂餌量の減少がないところで体重減少まで起こっているということですので、○○、○○の御意見を尊重して、雌雄ともまずはARfDのエンドポイントとする。そして、無毒性量は50 ppmとすることにしたいと思います。○○は本日御欠席なのですが、私も同意したということで、後ほど議事録で確認していただこうと思います。

○○、○○のほうから何かコメントはございますか。

○ ○○

それで結構です。投与量がこの50 ppmと500 ppmの間だけ公比を10倍取っているのが残念なのですが、ARfDのエンドポイントとするということでよろしいかと思い

ます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次に移りたいと思います。（7）90日間のイヌの試験になります。これも1968年、古いですが、non-GLPの試験になります。

49ページ目を御覧ください。

4行目下から事務局ボックスがございます。こちらでもテストガイドラインとの相違点が記載されておりますけれども、いずれの先生も評価は可能という御判断をいただいております。

また、下ボックスですけれども、15 mg/kg体重/日で嘔吐が認められているのですが、こちらはARfDのエンドポイントとしないということが前回審議されておりますけれども、これについていかがでしょうかということで、いずれの先生もARfDのエンドポイントとしないという案に同意いただいております。

ここまでで先生方のほうから何か追加はございますでしょうか。

大丈夫そうですので、慢性毒性をよろしくお願いします。

○ ○○

では、引き続き50ページの2行目からお願いいたします。慢性毒性及び発がん性試験でございます。

まず、ラットの①の2年間慢性毒性試験でございます。こちらは認められた所見は摂餌量減少、体重増加抑制でございます。51ページにテストガイドラインとの相違点を御確認いただいております。こちらでも各種検査の測定項目は要件を満たしていないと書いてございますが、評価は可能と考えますといただいております。

その下、【事務局より】に記載してございます。体重増加抑制が投与1週から認められてございまして、12 ppm投与群の雄、25 ppm投与群の雌では有意な摂餌量減少が認められていません。ただ、投与1週においては、体重増加の抑制が初体重の相違を補正した平均体重で、対照群に対して雄で96%、雌で98%の割合だったということで、御確認をお願いしてございました。先生方からいただいた御意見を52ページに記載してございますが、ARfDのエンドポイントとしないということで御意見をいただいております。

続きまして、2行目からが2年間慢性毒性試験のラット②でございまして、こちらでも体重増加抑制、摂餌量減少が影響として認められてございます。こちらでもテストガイドラインとの相違点はラット①と同様でございまして、評価可能ということで先生方よりコメントを頂戴してございます。○○からは、古い試験ではあるが、①よりは新しい試験といただいております。

続きまして、（3）としましてイヌの2年間慢性毒性試験でございまして、認められた影響は嘔吐と体重増加抑制でございました。テストガイドラインとの相違点については特に記載がされてございませんでしたが、評価可能ということで先生方よりコメントをいた

だいています。

事務局からお伺いした点は、先ほどの90日間試験と同様なのですけれども、認められた嘔吐につきましては、ARfDのエンドポイントとしないということで前版で審議がなされています。こちらの経緯を御確認いただきまして、先生方からは、ARfDのエンドポイントとしない案に同意ということでコメントを頂戴しています。〇〇からは、90日間試験と同様に刺激に起因する嘔吐と判断したことを支持しますともいただいています。

続きまして、55ページの2行目からが2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラットでございまして、認められた影響としましては、まず11行目ですが、乳腺腺癌の発生頻度の増加が認められています。そのほか、非腫瘍性病変につきましては、体重増加抑制、摂餌量減少が認められてございます。

テストガイドラインとの相違点につきましては、56ページに記載されてございます。相違点としましては、ラットの①、②の試験と総合的に判断し、いずれの試験においても実施されていない検査項目として、血液生化学的検査におけるトリグリセリド及びγ-GTP、副腎及び卵巣重量測定が挙げられるとされてございました。標的臓器ではないということで考察がなされてございまして、先生方より評価可能とコメントを頂戴してございます。

こちらの試験は、前版の審議においてADIの設定根拠とされた試験でございまして、そのエンドポイントが一番下の用量の5 ppmで認められた乳腺腺癌でございまして、追加の安全係数がどうか検討されてございます。発がん性ありとされた5 ppmは、集計法によっては有意差が認められない用量であり、ラット2年間慢性毒性試験で腫瘍が認められていないことから、無毒性量が5 ppmの近傍にあると考えられ、追加の安全係数は必要ないと判断されてございます。

こちらについて御検討をお願いしまして、〇〇からは、57ページにいただいたコメントを記載してございますが、腺癌が増えているのが気になりますが、前版の議論を踏まえ、追加の安全係数は必要ないと思いますといただきました。

〇〇からは、強い発がん性というよりは悪性転化作用があるような弱い発がん性だと思います。SDは乳腺腫瘍が出やすい系統であります。悪性の乳腺腫瘍が増えていることから、係数を掛けてもよいと思いますが、ほかの先生の御意見も参考に考えたいと思いますといただいています。

〇〇と〇〇からは、追加の安全係数は必要ないとの判断に同意しますといただいています。

続きまして、57ページの2行目からがマウスの発がん性試験でございまして、認められた腫瘍性病変はなく、体重増加抑制と摂餌量減少が認められています。認められた所見は表36にまとめてございます。

テストガイドラインとの相違点につきましては、58ページの6行目に記載されてございます。病理組織学的検査と血液生化学的検査と臓器重量に言及があったのですけれども、

まず病理組織学的検査で実施されていなかったのは、ハーダー腺、直腸及び膣でございました。血液生化学的検査の未実施をドシエでの考察に挙げられていたのですけれども、こちらは必須の検査項目ではございませんでした。

本試験の扱いについてお伺いしましたところ、先生方より評価可能と頂戴してございます。内容につきましては、特段コメントは頂戴してございません。

58ページ8行目からが神経毒性試験でございまして、28日間亜急性神経毒性試験が前版より記載されてございます。認められた所見は59ページに記載してございまして、体重増加抑制、摂餌量減少でございました。亜急性神経毒性は認められなかったということでございます。

機能検査、神経病理組織学的検査が行われておりまして、結果は影響が認められていなかった旨の文言を58ページの最終行から記載してございます。

59ページの8行目下にテストガイドラインとの相違点を記載してございまして、機能検査時期が2回のみであったという内容でございましたが、先生方より評価は可能だと思いますといただいております。

このほかの神経毒性試験につきましては実施されてございません。試験が実施されていないことの妥当性について御検討いただきまして、60ページに記載してございますが、実施しない理由は受入れ可能と頂戴してございます。

生殖発生毒性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性試験です。50ページの2行目からお願いします。

まず1件目ですけれども、(1) ラットの慢性試験でCFEラットで実施された試験になります。

試験結果等が示されておりますけれども、51ページ目を御覧ください。

4行目下から【事務局より】ボックスでOECDガイドラインとの相違点について評価可能かどうかの判断を仰いでいるところがありますけれども、いずれの先生も評価可能という判断をいただいております。

また、下ボックスですけれども、こちらのほうは12 ppm以上の雄及び25 ppm以上の雌で2週以降に体重増加抑制が認められているのですけれども、平均体重が雄で96%、雌では98%に該当すると。これはARfDのエンドポイントとしますかということなのですから、しないということではいずれの先生も御同意いただいております。

また、次の試験です。52ページ2行目からの2年間のラットです。これはCFEラットの1973年のnon-GLP試験ですけれども、53ページの7行目下から事務局ボックスがございまして。こちらガイドラインの相違についての確認ですけれども、いずれの先生も評価可能であるということで御判断いただいております。内容については特にコメントはございません。

引き続きまして、53ページの9行目のイヌの試験でございます。こちらは53ページの17行目下から事務局ボックスがございます。ガイドラインとの相違について、詳細は分かりませんが、考察はされていないけれども受入れ可能かということで、いずれの先生も受入れ可能と御判断いただいております。

また、54ページ目の事務局ボックスの下の方ですけれども、5 mg/kg体重/日で嘔吐が認められております。こちらは前回の審議でARfDのエンドポイントとしないという判断をいただいておりますけれども、今回どうしますかということで、55ページ目の上のボックスに引き続きまして。いずれの先生もARfDのエンドポイントとしないという御判断で同意されております。

引き続きまして、55ページの2行目、発がん性併合試験のラットの試験になります。これはSDラットで実施されております。これがADI設定根拠になっておりますけれども、13行目から無毒性量は雄で5 ppm、雌で1 ppmであったということです。

56ページ目のほうに事務局ボックスがあります。8行目からですけれども、テストガイドラインからの相違がありますが、評価可能でしょうかということで、いずれの先生も評価可能だということです。

また、前回のADIのエンドポイントが乳腺腫瘍、それも癌であるということです。この分布が56ページ目の上の3行目からの表34に記載されております。SDラットは自然発生で乳腺腫瘍が出るのですけれども、出てくるのは線維腺腫といいまして、上皮が増えるというよりは間質の線維細胞も伴って増えてくるような、大きくなっても良性の腫瘍なのですけれども、これが腺腫の下に書かれておりますけれども、コントロールで22、1 ppmで20、5 ppmで20、25 ppmで17、50 ppmでは24なので、これはいずれも変化はないということなのですけれども、腺癌のところは真ん中にありますけれども、コントロールは5例、1 ppmは6例、5 ppmは12例、25 ppmは17例、50 ppmは15例ということです。

一番下の項に乳腺腫瘍のトータルが記載されておりますけれども、コントロールがかなり出てきますので27、5 ppm以上では30例程度ずつになっています。乳腺の病変が増えているのは、本当に腺癌のみが増えているということです。

ADIの設定根拠というか、無毒性量を考えるときに、追加係数を必要とするかしないかということで、前回は追加のファクターは要らないでしょうということです。

今回、〇〇のほうからは、癌が増えているので気になるけれども、前回の判断を支持するという事です。〇〇、〇〇は追加係数は必要ないと思うと。私は日和見的意见をここではしているのですけれども、心配だけれども先生方の意見を聞きたいということに記載されております。

これについて、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私は前回の審議で2年間の慢性毒性試験で腫瘍がないということと、無毒性量が5 ppmでは出ていますけれども1 ppmでは出ていないと割とはっきりしているということで、追

加係数は必要ないかなと判断しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

今、○○が言ったように、腺癌なのでちょっと気になるのですが、SDラットということもあるしと思って、追加の係数までは必要ないのかなというのでコメントさせてもらいました。

○ ○○

ありがとうございます。

これは議事録が残りますので、ちょっとコンサーンなところはあるけれども、SDラットの特性もあるし、後に発がんの解析をしたところ、エストロジェニックな作用もないということです、特に追加係数は今回は追加しないということでまとめたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、マウスのほうに行きたいと思います。

57ページの2行目からのマウスの試験です。これはICRマウスを使った実験ですが、58ページの6行目下から事務局ボックスがあります。OECDのガイドラインの相違が記載されていますけれども、いずれの先生も評価可能ということで、試験は受け入れられるということです。

引き続きまして、58ページ目の8行目、神経毒性です。

9行目から28日間の亜急性神経毒性試験、比較的新しい2007年のGLP試験ですが、こちらについての事務局ボックスが59ページの8行目下からございます。これはOECDのガイドラインからの逸脱というか相違点ですね。機能検査2回のみであるということですが、いずれの先生もこの試験は評価可能、受入れ可能と判断されております。

また、ほかの神経毒性の実験が実施されていないのですが、理由が記載されております。この理由に関して受入れ可能かどうかということで、いずれの先生方も実施せずということで受入れ可能という御判断をいただいております。

ここまでのところで、毒性の担当の先生方、何かございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、毒性まで終了ということで、ちょっと休憩時間を取っても大丈夫でしょうか。5分ぐらい休憩ということで、3時50分から再開したいと思います。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、お時間となりました。

60ページ目の10の生殖発生毒性試験から実施したいと思います。

事務局から御説明をよろしくお願いします。

○ ○○

それでは、生殖発生毒性試験からお願いいたします。

新たに2世代繁殖試験が提出されてございますので10の(1)に記載してございます。認められた所見は61ページに記載してございまして、体重増加抑制、摂餌量減少、そのほかに腎尿細管拡張が雌に認められてございます。

60ページにお戻りいただきまして、印刷した評価書案には記載がないのですけれども、14行目と15行目、16行目のところの数値と単位の間小さな右上の丸というのがありまして、こちらは○○よりタイポでしかたないいただきましたが、こちらは誤記ではなくWordの編集記号で、スペースは入れるけれども、そこで改行しないというものでございますので、印刷時にはこのように非表示となるものでございます。御確認いただければと思います。

では、事務局からお伺いしていた点は、61ページ下のほうの【事務局より】を御覧ください。

まず①としまして、体重増加抑制の最小毒性量を表39では30 ppmとしてございます。一方で、15 ppmの投与0及び1週で有意な変化が認められてございますが、30 ppmでは投与1週、0週になかったということで、偶発的であるとして毒性所見と報告書ではされていません。抑制の程度につきましても、対照群に対して10%未満の抑制であるということで、毒性所見としない案といたしまして、先生方よりコメントを頂戴してございます。

62ページに先生方からいただいたコメントを記載してございまして、○○からは、僅少な減少であり、毒性所見としないことでよいと考えますといただいています。○○より、事務局案に同意します。○○より、毒性所見としない案に同意します。生後21日には体重には有意差がないので、離乳日から投与開始日までの間に差がついてしまった理由として、たまたま出産日が偏った(ラットの性周期が4～5日にわたるため)のかもしれないといただいています。

体重の詳細なデータは次のページに記載してございます。

それから、2点目にお伺いしていた点は、100 ppm投与群親動物の雌雄で投与1週から体重増加抑制が認められていますが、同時期に摂餌量減少が認められることから、摂餌忌避の可能性を考えARfDのエンドポイントにしないということで、○○、○○より御同意をいただいています。○○からは、摂餌量減少を毒性と考えなくてよいでしょうか。ほかの委員の先生の意見を合わせて判断させていただきたいですといただいております。

摂餌量減少は100 ppm投与群で毒性所見としておりまして、表39に記載しているところでございますので、御確認いただければと思います。

また、この2世代繁殖試験で予備試験が提出されてございます。64ページ、上のほうの【事務局より】を御覧ください。こちらは体重増加抑制、摂餌量減少、甲状腺への影響などが認められてございますけれども、高用量における所見で追加する情報がないということで、評価書案に記載しない案となっておりまして、先生方より記載しなくてよいという御意見をいただいております。〇〇からは、参考資料として記載すると信頼性は増しますが、追加する情報がないため掲載しない事務局案に同意しますとも頂戴しております。

続きまして64ページ、(2)で参考資料の2世代繁殖試験のラットが前版より記載されておりましたが、今回試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がないという状況です。詳細が不明であるため参考資料とされた試験で、今回新たに提出された試験もございまして、記載を削除する案といたしまして、先生方より御同意をいただいております。

続きまして、65ページが3世代繁殖試験のラットでございます。こちらは前版から記載されていた試験で、親動物では体重増加抑制、児動物では検体投与による影響はなしという記載でございました。

テストガイドラインとの相違点につきましては65ページの下の方の【事務局より】に記載してございまして、発情周期、繁殖能力、臓器重量の未測定、それから、3)で生存児数などの未測定、あと、検体摂取量が算出されていない。それから、4)で供試動物数が規定の半数といった点が挙げられてございました。

事務局注として、検体摂餌量につきましては、飲料水中ではありますが、WHOで作成されたシアナジンの評価書の数値と一致するという事で確認してございます。また、IPCSの“Dose conversion table”のラットの値を用いて計算した値と一致しますということを確認しております。

〇〇からは未実施の項目がありますが、評価は可能であると考えますといただきました。

〇〇からは、妊娠中の動物の感受性は非妊娠時と異なる可能性があります。そのため、影響がないとするには根拠が弱いと考えます。生殖器系、内分泌系ともに未実施の項目が多いため、参考資料としてはいかがでしょうかといただいております。

〇〇からは、検体摂取量が不明確で、混合飼料の化学分析も実施されていないので、結論は正確ではないと思います。新しく2世代繁殖試験が追加されたので、この試験は参考資料でよいと思いますといただいております。

事務局注について、検体摂餌量に関しての記載について開示をお願いしますと頂戴いたしましたので、その下に抜粋を記載してございます。

まず、参照10と書いてあるところが飲料水中のシアナジンについてのWHOの文書の抜粋でございまして、こちらの上から3行目の辺りに用量と検体摂取量が記載されておりますので、こちらが前版からの評価書と記載が一致していることを確認したというものでござ

います。

それから、参照11とあるのは、WHOの“Dose conversion table”の値でラットの場合はこの公式を用いて計算した値と一致するという事でございます。御確認いただければと思います。

続きまして、66ページの下の方からが（3）ラットの発生毒性試験①でございます。

前版からラットの発生毒性試験は4つ提出されてございました。今回、番号を振り替えています。この番号について〇〇よりお問合せをいただきました。評価書案では新しい年度かつGLP試験のほうから記載するという方針になっていまして、それを受けて順番を入れ替えたというものでございます。ドシエに記載の試験の順番は試験実施年が古い順でございまして、前版の評価書の記載順とは異なっております。紛らわしくて恐縮ですが、以上のような状況です。

認められた所見は67ページからの表41に記載してございます。かなり修正履歴を入れておりますが、こちらは所見発現日の記載が端的になるように編集したものでございますので、内容について変更はございません。

テストガイドラインとの相違点につきましては、68ページの下の方の【事務局より】を御覧ください。相違点としましては、まず母動物の甲状腺ホルモン、甲状腺重量測定、病理組織学的検査の未実施が挙げられています。それから、投与期間が短いこと。また、3）ですが、生存胎児についての肛門生殖突起間距離の測定が未実施。それから、4）で胎児の外表から判定した性別の内部（性腺）の性別の比較の未実施が挙げられています。

いただいたコメントは69ページの【事務局より】ボックスの中ほどに記載してございますが、まず〇〇からは、母動物の甲状腺ホルモンに関しましては、慢性毒性の結果を高感受期である妊娠期にそのまま当てはめることはできないと思います。評価は可能だと思いますと頂戴しました。

〇〇からは1）、2）、3）は同種の別試験（2世代繁殖試験（ラット））において実施され、異常がないことが確認されているので受入れ可能です。4）についても受入れ可能ですといただいています。

〇〇からは、2）の考察は、器官形成期以降に発達するのは外部生殖器及び生殖腺だけではないので、不十分です。その他は受入れ可能ですといただいています。

事務局からお伺いした点は、その下の【事務局より】に記載してございます。前版において、一番下の用量の5 ppmで母動物で認められた体重減少/増加抑制及び摂餌量減少について投与直後から減少が認められること、ARfDのエンドポイントとされ、75 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた奇形については、母動物に死亡が認められる用量であることからARfDのエンドポイントとされませんでした。念のため御確認くださいとしておりました。

前版のこの御判断につきまして、〇〇、〇〇、〇〇より御同意の旨を頂戴してございます。

こちらの試験の体重減少、摂餌量減少がこの剤のARfDの設定根拠となっているという状況でございます。

70ページに参りまして、（４）ラットの発生毒性試験②でございます。認められた影響は、体重増加抑制が母動物に、胎児では影響なしといった結果でございました。

テストガイドラインとの相違点は下のほうの【事務局より】に記載してございまして、先ほどと同じ甲状腺ホルモンの点、それから、投与期間が短い点、また、肛門生殖突起間距離、胎児の外表から判定した性別と内部（性腺）の性別の比較の未実施が挙げられております。

いただいたコメントはその下に記載してございまして、〇〇からは、未実施の項目があるものの、評価は可能と思います。

〇〇からは、１）、２）、３）は２世代繁殖試験において実施され、異常がないことが確認されているので受入れ可能です。４）についても受入れ可能ですといただいています。

〇〇からは、２）の考察は器官形成期以降に発達するのが外部生殖器及び生殖腺だけではないので不十分です。その他は受入れ可能ですといただいています。扱いについて御検討いただければと思います。

続きまして、71ページの下、（５）がラット③の発生毒性試験でございます。こちらでも認められた影響は体重増加抑制と摂餌量減少、胎児には骨化遅延（第６胸骨分節未骨化）が認められているといった内容でございます。

71ページの下の方の【事務局より】を御覧いただければと思います。テストガイドラインとの相違点は今までの発生毒性試験と同様でございまして、いただいたコメントも同様でございます。

この試験につきましては、事務局からお伺いした点を72ページの２つ目の【事務局より】ボックスに記載してございます。前版の審議において、ラット発生毒性試験①の母動物で認められた体重減少/増加抑制及び摂餌量減少がARfDのエンドポイントとされましたが、無毒性量が得られていないことから、総合評価とはしないものの、より低用量で実施されたラット発生毒性試験③において得られた無毒性量をARfDの設定根拠とすることとされました。御検討くださいとお願いしてございました。こちらについて、先生方より御同意の旨を頂戴してございます。

図で示したのが74ページに記載してございまして、最初に御紹介したラット①の試験では5 mg/kg体重/日でARfD設定のエンドポイントとしたけれども、無毒性量が得られなかったので、ラット③の4.5 mg/kg体重/日を無毒性量に取ったといった経緯でございます。

続きまして、72ページの（６）ラットの発生毒性試験の④でございまして、こちらは母動物で体重増加抑制、胎児で骨格変異（腰椎突起）が認められたといった状況でございました。テストガイドラインとの相違点はこれまでのものと同様であることに加えて、母動物の子宮重量測定が未実施というものが追加されています。

先生方からいただいた御意見は73ページの【事務局より】ボックスの中ほどに記載していますが、評価は受入れ可能ということで〇〇と〇〇よりいただいています。〇〇からは、恐らく3)の投与期間のことかと思いますが、こちらは考察が不十分、その他は受入れ可能ですといただいています。

事務局からお伺いしていた点は、骨格変異（腰椎突起）の毒性所見につきまして、ARfDのエンドポイントとしないという案としました。こちらは前版のとおりですが、理由としては同用量の投与群において母動物に体重増加抑制が認められているということでございます。こちらについて、〇〇、〇〇より同意しますといただいています。〇〇からは前版の御判断に同意しますといただいています。

続きまして75ページ、発生毒性試験のウサギでございます。ウサギの試験は認められた所見を75ページの表42に記載してございまして、体重、摂餌量のほか、流産などが母動物で認められています。胎児では死亡胎児数増加、着床後胚死亡数増加、骨格変異が認められているという状況でございます。

テストガイドラインとの相違点につきましては、75ページの下の方の【事務局より】に記載してございまして、分娩予定日の前々日まで投与が行われていない点、それから、2)で摂餌量の測定間隔が長い点、3)で頭部を検査した胎児数、内臓異常及び骨格異常を検査した胎児数が少なかったという点が相違点として挙げられておりまして、こちらについては先生方からいただいた御意見を76ページの上の方の【事務局より】に記載してございます。

まず、〇〇からは、3)で別の動物種で催奇形性が認められないから、ウサギでも同様であるとは判断できないと思います。試験自体につきましては、TG414との相違点がありますが、評価は可能だと思います。3)でウサギにおける胎児に催奇形性が認められないことについて考察すべきだと思いますと頂戴しています。

〇〇からは、1)については、各諸臓器の成長及び神経系の発達はその時期も続くため、28日まで投与を継続すべきであるが、本実験に関しては有意な影響が認められていないため、受入れ可能ですといただきました。

2)については、測定間隔が7日間と長いことが懸念されるが、異常が検出できていることから受入れ可能ですといただいています。

3)については、どちらも評価した検体数が少ないが、無作為に抽出し、奇形を呈した個体がみられなかったことから受入れ可能ですといただきました。

〇〇からは、考察はいずれも不十分とコメントを頂戴しています。

1) 4mg/kg体重/日投与群において骨格変異が認められているので、根拠として不適切です。

2) 投与開始時（ARfD）の評価ができません。

3) 異なる種での結果は根拠として不適切ですといただいています。

こちらは考察についてかなりコメントを頂戴してございますが、本試験の扱いについて

御検討いただければと思います。

事務局からこの試験についてお伺いしていた点は、その下の【事務局より】ボックスに記載してございまして、前版において胎児において認められた毒性所見、母動物では体重/摂餌量減少、流産が認められている用量における所見でございますので、前版のとおりARfDのエンドポイントとしない案としましたということで御確認をお願いしてございました。〇〇、〇〇より同意ですといただいています。〇〇より前版の御判断に同意しますといただいています。

遺伝毒性試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、順を追って確認します。60ページ目にお戻りください。

10ポツの生殖発生毒性試験です。

まずは3行目からの(1)2世代繁殖試験のラットになりますけれども、今回追加された試験になります。2023年実施の試験です。SDラットで実施されております。

60ページ目です。まず、〇〇からタイポについて記載がありますけれども、これはコマンドだということで、特に問題ないかと思います。

61ページ目、【事務局より】ボックスが5行目下からございます。体重増加抑制ですね。30 ppmとしたことです。最小毒性用量は30 ppmとし、15 ppmの0及び1週で認められた変化は有意な変化ではなかったということで、10%未満の抑制であったということで、毒性所見としないという案でいかがでしょうかということで、いずれの先生も本件に関しては毒性所見とはしないということで御同意をいただいております。

また、2つ目です。100 ppmの体重増加抑制が認められていますけれども、同時に摂餌量減少が認められているので、ARfDのエンドポイントにしないということで、これはいずれの先生も御同意いただいたということだと思います。

〇〇からは、毒性と考えているということは所見に書かれているので、こちらは大丈夫かと思うのですが、〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

〇〇です。ありがとうございます。

事務局がまとめていただいたAnnexの63ページをよく見直しまして、ARfDのエンドポイントとしないということでお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ここまでのところで、先生方、御異論はありませんでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に移りたいと思います。64ページ目の上のほうから事務局ボックスがあります。ラットを用いた2世代繁殖試験の用量設定に関してですけれども、これは前回書

かれていたものですが、評価書案に記載しないという案でいずれの先生も御同意いただいております。

また、その下、前版で記載されていた2世代繁殖試験について今回提出がなかったということで、削除する案に関しても御同意いただいております。ありがとうございます。

引き続きまして、65ページを御覧ください。

ライン番号がないですが、(2) 3世代繁殖試験です。こちらはLong-Evansを用いた試験で、1969年の多少古い非GLPの試験です。事務局ボックスが下のほうにございますが、OECDとの相違点が記載されております。こちらに関して、〇〇のほうは評価可能ということです。それから、〇〇からは、色々コメントがありますが、参考資料としたほうがよろしいでしょうということです。〇〇のほうからは、こちら2世代があるので参考資料にしたほうがよろしいのではないかと思います。また、混合飼料の化学分析に関してもコメントをいただいております。

こちらについて、まず〇〇からコメントをいただきたいと思いますが、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

古い3世代繁殖試験なのですが、とてもたくさんの検査項目が実施されていないことと、多分病理組織検査は最後のF_{3b}の離乳児しか実施していないような書きぶり、それも結果も記載がないので、参考資料でいいと思います。

あと、②の情報があるならというのは、実際の測定値がもしかしてあるのかと思ったのですが、参照10と11を見ると、推定の換算のようで実測値があるようには思えないので、やはり検体摂取量が不明確というか不正確だと思いますので、参考資料でいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇からもコメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

今の〇〇の意見に同意で、2世代の新しい試験も追加されておりますので、参考資料でよいかと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いずれの先生も参考資料がいいのではないかと思います。先生も御同意でしょうか。

〇 〇〇

私も同意で、【事務局より】の１）、２）、３）のように未実施の項目が多いのですが、（１）のラットの試験で新しくきっちりとしたGLP試験が追加されましたので、参考資料ということでよいと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、（２）の３世代試験は参考資料としたいと思います。ありがとうございます。引き続き、66ページ目を御覧ください。

下の（３）発生毒性試験（ラット）①の試験です。こちらは先ほども事務局から御説明があったように、番号は新しい順で記載ということですので、御了承ください。

こちらはFischerラットを使った試験ですけれども、表41に所見が整理されております。

68ページ目の下のほうから事務局ボックスがありまして、OECDガイドラインとの相違についていかが判断しますかということです。こちらは①から④まではほぼ同じようなコメントをいただいているので、まとめてコメントをいただいてもいいかなと思います。

まず、これらの試験を受け入れられるかどうかということですが、○○からコメントをいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

拝見しまして、足りない項目はあるのですが、２世代のほうでも実施されていて、異常が確認できていないので、受入れ可能ではないかと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、お願いいたします。

○ ○○

○○です。

ラットの試験は４本ともほとんど共通するのですが、データについてみますと、いずれも催奇形性が疑われるような結果は出ていないと思いますので、評価は可能だと思います。ただ、考察で間違っている内容になっている箇所が多数あるので、コメントに書きましたけれども、例えば投与期間が短いというのは、③の試験では投与期間は最後まで長い投与期間になっているので、③で異常がなかったというような考察があればよかったなと思います。

あともう一つは、子宮重量が測定されていないことに対して、２世代繁殖試験で測定されているというのは、催奇形性試験の子宮重量は妊娠子宮重量の測定なので、２世代繁殖試験では測定はできませんので、測定はされておりません。ただ、②でデータというかレポートをみますと、ラットの②の試験で妊娠子宮重量が測定されていて、有意差はなく、

変化はないので、これもここを引用すればよかったのではないかなと思いました。だから、評価するのは大丈夫だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。詳細な解説で、考察の仕方がなっていないということですね。ただ、それぞれの試験を担保し合っているような試験で評価可能だということだと思います。

○○のほうからもコメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

甲状腺の病理組織検査が慢性毒性で投与に関連した影響がないということなのですが、妊娠期という高感受性の時期の影響についてそのまま当てはめることができないという意味では考察が不十分ですが、繁殖毒性で甲状腺ホルモンの値に影響していないので評価は可能であると思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、この試験、いずれも①から④の試験は評価可能ということで扱いたいと思います。

それから、①の試験の2つ目の事務局ボックスですけれども、69ページの下を御覧ください。前版において5 mg/kg体重/日で体重減少/増加抑制、摂餌量減少が認められたということですね。こちらはARfDのエンドポイントとされた。75 mg/kg体重/日の胎児で認められた奇形については、母動物に死亡が認められているものだったので、ARfDのエンドポイントとしなかったということに関して、先生方の御意見を伺ったところ、いずれも御同意いただいたということです。

引き続きまして、70ページの②の試験になりますけれども、こちらは全て受入れ可能ということです。

引き続きまして、71ページ目の（5）発生毒性試験③です。こちらはWistarラットを用いたものですが、試験は受け入れるということで、72ページのボックス下になります。事務局より、前版の審議において、母動物で認められた体重減少/増加抑制及び摂餌量減少がARfDのエンドポイントとされた。これは無毒性量が求まっていなかったのですが、ラット発生毒性試験③ですね。今のものでARfDの根拠とすることとされました。ということで、追加の表を74ページに記載していただいております。この表を基に先生方に御意見を伺ったところ、全て御同意いただいたということでよかったと思います。

引き続き72ページ、（6）です。こちらはFischerラットを用いた試験ですが、

事務局ボックスの2つ目、73ページ目の下になります。前版において、25 mg/kg体重/日において骨格変異が毒性所見として得られているということですが、同用量によって母動物に体重増加抑制が認められており、母毒性が出た用量であるということから、ARfDのエンドポイントとしない案として、いずれの先生も御同意いただいたということです。

ラットの①から④までまとめて解説いたしましたけれども、先生方のほうから追加のコメントはございますでしょうか。大丈夫そうでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次はウサギの試験に移りたいと思います。75ページを御覧ください。

(7) 発生毒性試験(ウサギ)です。1982年に実施されました。こちらはOECDガイドラインからの相違点が書かれております。こちらについて先生方から色々コメントをいただいていますけれども、まず○○のほうからコメントをよろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

1) についてですが、見落としておりまして、○○のコメントにありますとおり、骨格変異がみられておりまして、これは記載が不十分かと思います。そのため、1) については受入れ可能と書きましたけれども、もう一度考察してほしいと思います。

2) については異常が検出できているので、受入れ可能であると考えます。

3) についてですが、検体数を全部ではなくて3分の1、3分の2しかやっていないということなのですが、無作為に取りまして異常が検出できなかったということで、別動物を考察に入れているのは受け入れ難いと思います。しかし、検体数が少ないことについては受け入れできると考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、コメントをよろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

ウサギもラットと一緒に、データをみますと、催奇形性が認められるような結果ではないので、評価可能だと思いますが、ここにコメントさせていただいたように不適切な考察があり、ウサギは情報が少ないので、考察はとても難しいと思うのですが、不適切なものを書かれるとちょっと受入れ難いと思いました。評価自体は可能だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私も評価は可能だと思います。

私が気になったのは3)のところで、ラットで影響がないからウサギでも同様に大丈夫であるとは言えないと思いますので、もう少し十分な考察が必要であると思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ドシエの考察がなっていないということですが、データは使えるということで、今回は評価を続けさせていただこうと思います。

評価できるということで、76ページ目の下ボックスに行きたいと思います。前版において、4 mg/kg体重/日の死亡胎児数増加、着床後胚死亡数増加及び骨格変異が毒性所見とされていますけれども、母毒性が認められる用量ですので、ARfDのエンドポイントとはしないということで、いずれの先生にも御判断いただき、同意していただいております。

ウサギのところの考察に関しては、ドシエにもう少し考察を加えてくださいということと言えるのですかね。評価できるから取りあえず議事録に残すという形で、先生方、大丈夫でしょうか。

(同意の意思表示あり)

〇 〇〇

ありがとうございます。

御同意いただきましたので、それでは、生殖発生毒性試験の部分はこれで終了になりますけれども、先生方から特に追加はございますでしょうか。

なければ、遺伝毒性に移りたいと思います。

〇 〇〇

では、76ページの下の方の11. 遺伝毒性試験を御覧ください。

提出された試験は復帰突然変異試験でございまして、78ページの表の中の一番上の行、参照75と記載されているものでございます。全体の結果としましては前版から記載されている試験が中心になるのですが、マウスリンフォーマTK試験とUDS試験で陽性が出ていますが、*in vivo* *in vitro* UDS試験を含むほかの試験の結果が全て陰性であったことから、シアナジンに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと前版で記載されてございました。

79ページを御覧ください。

下のほうに【事務局より】を設けてございまして、テストガイドラインとの相違点について記載されております。

まず、前版から復帰突然変異試験が2つ出されておりました。1)と2)でございます。

試験が1回しか実施されていないであるとか、最高用量の設定理由が不明でガイドラインの規定より低濃度であるといった点が挙げられています。

それから、3) で*in vitro*染色体異常試験では観察細胞数が少ない点、連続処理試験が実施されていない点が相違点として挙げられています。また、相違点のほかに、DNA修復試験につきましては試験成績報告書のみが提出されている状況でございました。試験成績報告書はございますので、前版のとおり記載する案としてございます。

こちらについて、先生方にいただいた御意見を80ページの上のほうの【事務局より】に記載してございます。

まず、〇〇からは、①テストガイドラインとの相違点につきましては、復帰突然変異試験の2つの試験は1回しか実施されておらず、また、1) では最高用量がガイドラインの規定より低い濃度になっています。今回追加された復帰突然変異試験がOECDガイドラインに準拠したGLP試験結果であり、この陰性結果があれば復帰突然変異試験の評価としては十分であると考えます。全て陰性であり、結果の相違ありませんので、1)、2) のデータは参考データくらいの扱いで問題ないと考えますといただきました。

3) の*in vitro*染色体異常試験は、*in vivo*試験でも染色体異常は陰性結果であり、*in vitro*試験との結果の相違はないため、評価に影響はないと考えます。また、*in vitro*試験ではヒト由来の細胞を使用しておりますので、陰性結果が得られたという情報は有益なものと考えますといただきました。

②の試験成績報告書のみが提出されたものにつきましては、そのほかにも多種類の試験が実施されておりますので、記載を省略しても問題ないと思いますが、記載されていても問題ないと思いますと頂戴しています。

〇〇からいただいたコメントを御紹介いたします。まず、テストガイドラインとの相違点があった点につきまして、1) と2) の復帰突然変異試験は今回追加された復帰突然変異試験の結果があるため、参考データ扱いでよいと思います。全て陰性ですので問題ないと考えます。

3) の*in vitro*染色体異常試験は、*in vitro*、*in vivo*ともに構造異常の増加はないため、問題ないと考えますといただきました。

②の報告書のみが提出されたものにつきましては、評価書にできるだけ残す方針であれば異論はありませんが、そうでなければ削除してよいと思いますといただきました。

先生方お二方より既存の復帰突然変異試験は参考資料でよいといただきましたので、77ページの表43の上から2行目、3行目の復帰突然変異試験は参考資料とする扱いとし、理由のところには最高用量及び試験回数がガイドラインを充足していないという点を記載する案としています。御検討いただければと思います。

遺伝毒性試験につきましては以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、76ページ目の11. 遺伝毒性試験です。こちらは試験の評価が77ページから記載されておりますけれども、まず77ページのカラムの一番上ですけれども、DNA修復試験です。こちらは報告書しか出されていないですけれども、記載はそのままです。よろしいですかということで、両先生からそのままオーケーということでいただいていると思います。

続きまして、復帰突然試験が2つ並んでおりますけれども、こちらは参考資料がよろしいのではないかとということで、参考資料に修正しております。

また、78ページ目の一番上です。こちらが新たに2024年にGLPで実施された復帰突然試験で、陰性の結果が出ております。

79ページ目に引き続いてデータが記載されておりますけれども、事務局ボックスが79ページ目の下から記載されております。いずれもコメントをいただいておりますけれども、まず〇〇にコメントをいただきたいと思います。よろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

説明していただいたとおり、2つ目のDNA修復試験については記載をするので問題ないかと思いました。復帰突然変異試験については3個分のデータがありますので、一番新しくガイドラインを満たしている試験の掲載があれば、ほかは参考資料でよいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、コメントをよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

今、〇〇と同意見です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、今回のこの修正案で了承していただいたということにしたいと思います。

〇 〇〇

恐れ入ります。

残り時間の観点から、次は文献のほうですね。疫学以外と疫学両方ございますので、こちらの御検討に移っていただければと思います。

〇 〇〇

それでは、時間の問題で公表文献のほうに移りたいと思います。

事務局、説明をよろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは、お手元に資料2、資料3を御用意ください。

資料2が疫学分野、資料3が疫学以外の分野でございます。

順番に、資料2の疫学のほうから御紹介させていただければと思います。

疫学の文献はリスク管理機関から5報提出されてございます。

1ページと2ページに概要、3ページ以降が詳細となっております。いただいた御意見は概要のほうに記載してございます。

では、早速、まず通しNo.1からお願いいたします。カナダで行われた疫学の調査でございます。先天性異常とシアナジンのばく露について検討されたものでございます。

分類の判断理由のところに先生方よりいただいた御意見を記載してございます。○○からは評価に使用する可能性のある文献といただいています。前向きコホート研究で、父母のシアナジンばく露と先天性異常との関連を調べた研究であり、オッズ比が示されている（シアナジンばく露と先天性異常が自己申告は限界）といただいています。

○○からは評価に使用する可能性のある文献といただいている、人口ベースの地域集団全体から全妊娠カップルを抽出して研究を実施、自己申告ではあるが、ばく露農薬の把握ができています。ばく露と事象との関連をオッズ比で報告しているといただいています。

続きまして、通しNo.2でございます。こちらはアメリカにおいてパーキンソン病とシアナジンのばく露について検討された文献でございます。農薬の使用を調べています。

○○からいただいた御意見を御紹介いたします。評価に使用する可能性のある文献ということで、360人の特発性パーキンソン病患者と人口ベースの816人の対照群を登録。GISベースで環境中農薬ばく露を推定。論文には白人のみで解析したオッズ比が示されている。サブリメンタルデータに白人に限らない結果ありといただいています。

○○からは評価に使用する可能性のある文献といただいている、人口ベースのサンプリング。農薬ばく露はGISモデルにより推定。ばく露と事象との関連をオッズ比により報告といただいています。

続きまして、裏側の2ページ目を御覧ください。

通しNo.3の文献、こちらはアメリカでの研究でございます。腎細胞がんとシアナジンばく露について検討したものでございます。

○○からは、評価に使用する可能性のある文献。アイオワとノースカロライナの前向きコホートの農業健康研究において、38の農薬のIWDsと腎細胞がんとの関連を評価した研究。308ケース、ポアソン回帰でRR(CI)を推定といただいています。

○○より評価に使用する可能性のある文献ということで、アイオワ州とノースカロライナ州の農薬散布免許取得者の前向きコホートであるAgricultural Health Studyを用いたコホート解析。ポアソン回帰モデルによるIRRを用いた評価といただいています。

続きまして、通しNo.4はシアナジンばく露と死亡事故の関連を調べたものでございまして、○○より評価に使用する可能性のある文献といただいている、同じくアイオワとノ

ースカロライナの前向きコホートの農業健康研究において、男性約51,000人を対象に致命的傷害との関連を調べた研究。自己申告による49農薬、338ケース、年齢、州を調整したCox比例ハザードモデルで評価といただいています。

〇〇からは、通しNo. 3と同じ研究集団。Agricultural Health Studyに登録されたノースカロライナ州とアイオワ州の男性農業従事者51,035人を対象。1993年から2008年の追跡結果を用いてCox比例ハザードモデルによるハザード比による評価といただいています。

通しNo. 5は、アメリカにおいてがんとシアナジンばく露について検討がなされた文献でございます。〇〇からは評価に使用する可能性のある文献といただいています。アイオワとノースカロライナの前向きコホート農業健康研究において、約5万人を対象にシアナジンばく露と右欄の前立腺がん、リンパ・造血系がん、結腸がん、肺がん、全がんのがん発生率との関連を調べた研究。ポアソン回帰でRR (CI) を推定。607ケースといただいています。

〇〇より評価に使用する可能性のある文献として、通しNo. 3、4と研究集団は同じAgricultural Health Study。疾病（アウトカム）が違うだけ。ポアソン回帰によるIRR。どの癌でも有意な関連なしといただいています。

お二方よりいずれも評価に使用する可能性のある文献ということでございます。そのような形でよろしければ、次回文案を作成することで考えておりますが、御検討をお願いできればと思います。

まず、疫学については以上でございます。

〇 〇〇

御説明ありがとうございました。いずれも評価に使用する可能性のある文献ということが紹介されました。

全体を通して、〇〇からこれらの文献にコメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

疫学のほうから〇〇です。

今回対象になっている文献の元となる研究集団というのは、いずれも各国でこういう農薬の評価も行うための集団と考えていまして、それで作くり出された集団でしっかり評価がされているということで、質的には担保されていると感じますし、文献は違うのですが、同じ集団から出てきている研究も幾つかありまして、それらについても単に評価に当たってデータが欠損であったとか条件が少しずつ変わっているために、解析対象者数が少し変わってきているというだけのことです。基本的には全て対象文献としていただいて構わないと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇、御参加だと思います。コメントをいただければと思います。

〇 〇〇

すみません。遅れて参加になりました。

〇〇から御説明がありましたように、しっかりした研究論文で結果が出ているものですので、評価に使用してよいかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、次回、文案を作成して、それに関して御審議いただくことにしたいと思います。

引き続きまして、次の文献のほうをよろしくお願いします。

〇 〇〇

では、お手元に資料3とあるA3の紙を御用意いただければと思います。

疫学以外の文献につきましては2報提出されてございます。

まず通しNo.1でございますが、遺伝毒性に関するものでございます。

分類の判断理由のところに論文の概要等を記載してございますので、そちらを御参考ください。チャイニーズハムスター卵巣細胞を用いた*in vitro* HPRT遺伝子突然変異試験の結果、0.4 µg/mL代謝活性化ありの条件下で突然変異率の増加が認められたが、代謝活性化なしの条件下では有意な変化は認められなかった。SCE試験（姉妹染色分体交換試験）においても変化は認められなかったという内容でございました。

遺伝毒性試験に関しましては、先ほど御審議いただいたところですが、評価書案では77ページから記載してございまして、*in vitro*の遺伝子突然変異試験、染色体異常試験が提出されているといった状況でございます。文献を評価に使用するかどうかについて御検討いただければと思います。

続きまして、通しNo.2を御覧ください。こちらは作用機序に関する文献でございまして、同じく分類の判断理由のところを御覧いただければと思いますが、ラットの大脳皮質の細胞膜画分を用いてGABA(A)受容体の結合試験を実施した結果、GABA(A)受容体のベンゾジアゼピン部位に選択的に作用し、IC₅₀は約105 µMであったととなっております。

このGABA(A)受容体がなぜ検討されたかといいますと、その左の備考欄に記載してございますが、このGABA(A)受容体活性の変化によって、視床下部のゴナドトロピン放出ホルモン放出が阻害されることにより、雌ラットにおいて黄体形成ホルモンの放出が阻害される可能性が示唆されたと文献でまとめられているところでございます。

〇〇からは、生殖発生毒性試験で認められた所見がこの論文で示唆されているゴナドトロピン放出ホルモン、それから、黄体形成ホルモン放出阻害に関連する可能性があれば評価に使用する可能性があるといういただいています。こちらについて、文献の扱い、評価に使用するかどうかについて御検討いただければと思います。

疫学以外につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

ということで、まず最初の論文ですけれども、遺伝毒性試験に関して、チャイニーズハムスターの卵巣細胞を使ったものですが、こちらの文献をぱっと見ていただいて、どうでしょうか。

まずは○○にお聞きしたいと思いますけれども、使えそうでしょうか。

○ ○○

○○です。

この情報というのは、今朝、お昼ぐらいにメールが届いた時のものですか。

○ ○○

事前に確認いただいていた資料の中にExcelファイルはあったかと思いました。

○ ○○

申し訳ありませんが、おそらく見落としていたものと思われます。細かくみたほうがいいと考えますので、ちょっとお時間をいただいたほうがいいですかね。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

突然変異試験のほうは陽性ですか。陽性増加が認められたが、代謝活性化なしの状態では有意な変化は認められなかったから、結局、陽性とか陰性とかその辺の記載はレポートの中にされているものなのではないでしょうか。その辺がよく分からなかったです。

○ ○○

恐れ入ります。

資料につきましてはExcelファイルと原著文献を事前にお送りしていただき、今回はまだそちらにお目通しいただいていないということでしょうか。

○ ○○

そうですね。原著文献は読んでいないです。すみません。

○ ○○

そうしましたら、○○からも御意見がございましたように、原著文献を精査していただいて、こちらの研究結果を評価に用いるかどうか、御検討をお願いできればと思います。

○ ○○

分かりました。そうします。

○ ○○

それでは、よろしくお願いします。

引き続きまして、次の文献について行きたいと思いますけれども、GABA(A)ですね。

ベンゾジアゼピンのバインディングサイトについて作用するという事で、それがゴナドトロピンReleasing hormoneやLuteinizing hormoneの放出阻害につながるのではないかという論文です。

こちらは、もし生殖発生毒性試験で何か変化が認められれば使えるのではないかというコメントを〇〇にいただいておりますけれども、生殖発生毒性のほうでは特に体重増加抑制が母動物に出てくるぐらいだったと思いますけれども、〇〇、コメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

ゴナドトロピン放出ホルモンとかLHとかの放出阻害があったときに何が起きるのが分からなかったので投げてしまったのですけれども、生殖発生の先生方で、今日聞いていないのだらうなと思ったのですけれども、*in vitro*の試験なので、*in vivo*のほうで何か関係する影響があって、それがこういうふうを示唆されるというメカニズムとして使えるのであれば、評価に使うべきだと思うのだけれども、それは全く関係がないギャップがある状態で*in vitro*のこういう報告があったと入れても何もプラスにもならないので、そこは関係があるかどうかというのを生殖の先生方に御意見を聞きたかったというのが本心です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、生殖の関係でいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私もこの文献自体を読んでいなかったもので、申し訳ございませんが、お時間をいただきたいと思います。よろしくお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇のほうから何かコメントはありますか。もしこういった作用が生殖発生毒性試験に影響しているようであれば、スペキュレーションでもよろしいので御意見をいただければと思います。

〇 〇〇

〇〇です。

この論文にちゃんと何が書かれているのかよく分からないので、GABAに作用して発生毒性というところで、神経のマイグレーションとかに関係するかなと思って聞いていたのですが、今、断定的なことは言えなくて申し訳ないです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇のほうからコメントをいただけますか。

○ ○○

詳しいことが分からないところで、いいかげんなことを言ってはいけないかなとは思っていますけれども、詳しいところが分かればメカニズムと毒性のところで何か言えるかもしれないというぐらいの期待はありますけれども、現時点では何ともコメントしようがなくて申し訳ありません。コメントは今時点ではなしです。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、この疫学以外の文献は、多分ほぼ使わないような、個人的には両方使えないような気がしてはいるのですけれども、次回また精査していただくということで、疫学のほうは文章案を確認、そして、こちらの疫学以外の論文のほうはしっかりと精査してコメントをいただく。事前にもらったほうがいいですか。

○ ○○

これは事務局からのお願いなのですが、次回調査会を実りあるものにしていただくために、できましたら、これらの文献をどう考えるかというコメントを来週中くらいをめどに頂戴できましたら、その御意見を受けて、評価に使用する可能性があるというような御意見でしたら、文案を作成して御準備したいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

先生方、御異論はないでしょうか。宿題ということでよろしくお願いします。

ありがとうございます。

それでは、本日の審議のところまでは終わりとしませうけれども、まだ残りがありますので、次回以降残りを審議していただきたいと思います。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

次回以降、本調査会にて本日の続きから御審議いただく予定です。

農薬評価書案につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえ、修正させていただければと思います。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は4月24日金曜日午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局及び先生方から何かございませうでしょうか。大丈夫ですね。

それでは、本日はどうもありがとうございました。これで閉会したいと思います。

以上