

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第14回会合議事録

1. 日時 令和4年3月18日（金） 13:58～17:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）農薬（メトブロムロン）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）

松本座長、平林座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、中島専門委員、
山手専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

栗形専門参考人、八田専門参考人、増村専門参考人、義澤専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、高山評価調整官、栗山課長補佐、
横山課長補佐、糸井専門官、中井専門官、藤井専門官、原田係長、高橋専門職、
町野専門職、三枝係員、宮木係員、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 メトブロムロン評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 メトブロムロン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

ただいまから第14回農薬第三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、新型コロナウイルス

感染症の蔓延の防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員8名、専門参考人4名に御出席いただく予定です。〇〇は少し遅れて御出席と御連絡いただいております。食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、今後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は「農薬（メトブロムロン）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、よろしくお願ひします。

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得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、お願いします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてメトブロムロン農薬評価書案、

資料2として論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を6点御用意しております、

机上配布資料1が〇〇からの御意見、

机上配布資料2がメトヘモグロビンに関するデータ、

机上配布資料3が血液学的検査結果、

机上配布資料4が動態に関する確認事項、

机上配布資料5がメトヘモグロビン血症に関する〇〇からの参考資料、

机上配布資料6が〇〇の追加コメントとなります。

机上配布資料4、5、6はメールのみでの御送付となっております。机上配布資料4は昨日の午前中10時40分くらい、机上配布資料5と6は本日の午前中にメールでお送りしていますが、お手元に届いていますでしょうか。大丈夫ですか。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

また、本日はWeb会議形式で行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますよう、お願いします。また、マイクは、発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、発言時ですが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。映像機能が機能しない場合は、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。また、この裏面は「同意」の内容

になっておりますので、審議中に適宜御利用いただければと思います。

発言について続けますが、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにさせていただいて、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフとする対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時の内容ですけれども、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況の場合、ビデオ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックいただくと、オン・オフができます。それでも状況が変わらない場合は、チャット機能を使用して状況を事務局まで御連絡いただくか、再入室をお試しいただくよう、お願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくをお願いいたします。

○ ○○

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。

○ ○○

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申し上げます。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ましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、「農薬（メトブロムロン）の食品健康影響評価について」を始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、よろしくをお願いいたします。

資料1を御覧いただければと思います。農薬評価書案（メトブロムロン）でございます。

まず、審議の経緯を御説明いたします。3ページをお願いいたします。1行目からが審議の経緯でございます。本年1月に厚生労働省から食品健康影響評価についての要請があったものでございまして、本日、農薬第三専門調査会で審議をいただくものとなっております。

次の4ページをお願いいたします。要約でございまして、こちらは2点ほど御意見をいただいております。

まず1点目、10行目に○○、○○から、丸が1つ多かったということで修正をいただいております。それから、6行目の網掛け部分につきまして、○○から「作物等残留」に修

正とコメントをいただいております。当該記載につきましては、提出された残留試験が作物残留試験のみの場合はこのように「作物残留」と記載の整理をしているところでございますので、こちらはそのままとさせていただければと考えております。

続きまして、5ページをお願いいたします。対象農薬の概要でございます。用途は除草剤でございます、有効成分の一般名はメトブロムロンでございます。化学名、分子式、分子量、構造式につきましては記載のとおりでございます。

27行目から、開発の経緯でございますけれども、メトブロムロンは尿素系除草剤でございます、光化学系IIのプラストキノンによる電子伝達を阻害することで効果を示すものと考えられるものでございます。海外では、ヨーロッパにおいて登録されてございます。今回、農薬登録申請（新規：小麦、ばれいしょ等）がなされております。

続きまして、6ページの試験の概要でございます。10行目から、動物体内運命試験でございます。まず、ラット①の試験でございます。①としまして、血中濃度推移のデータでございますが、結果を表1にまとめてございます。血漿及び全血中放射能濃度につきましては、低用量投与群におきましては1～2時間、高用量投与群におきましては投与12時間後に C_{max} に達するという結果でございます、 C_{max} 及びAUCは血漿中より全血中で高い傾向が見られております。

表1に関しまして、事務局から1点連絡をしております、6ページから7ページにかけての【事務局より】でございますが、AUCにつきまして、無限時間での値の算出が、今回、報告書でされておりましたけれども、許容基準に合致しなかったため、参考値とされてございましたので、評価書のほうでは最終測定時間までのAUCのデータのみ記載をさせていただきます。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇から御承知の旨を頂戴しております。

続きまして、7ページの2行目、分布の試験でございます。結果を表2にまとめてございまして、主に残留する臓器としましては、肝臓、腎臓、脾臓、副腎、血球に高く認められてございます。また、血球に関しましては、投与168時間後の採取におきまして、血漿中よりも高い結果が出てございまして、血球部分に結合して減衰が遅いことが示唆されたことを本文の12行目から13行目にかけて記載してございます。こちらに関連しまして、〇〇からも御意見を頂戴してございまして、8ページの2行目をお願いいたします。「血球残留量と全血残留量が同じかむしろ前者の方が高く、また、投与168時間後も血球中の残留がみられることは、血液毒性との関連を想定させる特徴的な所見と考えます」とコメントを頂戴しております。

また、表2の臓器に関しまして、ドシエにおきまして胸腺とされている値につきましては、報告書を確認いたしましたところ、「脳下垂体」の誤りであることが分かりましたので、そちらは評価書中でも「脳下垂体」と記載を修正しております。〇〇、〇〇、〇〇から御承知の旨を頂戴しております。

続きまして、5行目からが代謝の試験でございます、血漿、肝臓、腎臓中の代謝物同

定の試験がなされております。結果は次のページの表3にまとめられてございます。主な代謝物としましては、代謝物IIIのほかIやXなどが認められております。

8ページの12行目から、ラットにおける主要代謝経路について記載をしてございまして、〇〇から①のN-脱メチル化によるという修正をいただいております。また、こちらの修正に関しまして、〇〇からも御賛同の御意見を頂戴しております。

続きまして、9ページの6行目からがラット②の試験でございます。こちらは排泄の試験と排泄物の代謝物同定を行った試験でございます。まず、吸収率につきましては、12行目でございますとおり、雄では83.1%、雌では81.1%と算出されてございます。

続きまして、代謝の試験でございまして、結果を表4にまとめてございます。認められた代謝物としましては、尿中で主に代謝物VI、VII、VIII、IX、XIV、糞中では代謝物VIIが認められてございます。

ここで1点修正をさせていただければと思います。こちらの尿及び糞の資料に関しましては、表4の脚注、10ページの8行目でございますとおり、尿は投与後48時間、糞は投与後24時間の試料を用いてございます。一方で、9ページの一番下のところを見ていただきますと、「投与後24時間後の尿及び糞を試料として」と記載をしてしまっていたところでございます。こちらは表4の脚注が正しい記載でございましたので、こちらを合わせる形としまして、9ページの15行目は「投与後48時間の尿及び投与後24時間の糞を試料として」という修正をさせていただければと考えております。よろしく願いいたします。

続きまして、10ページの11行目から、主要代謝経路を記載してございます。先ほどと同様の修正を〇〇からいただいております。

続きまして、17行目から排泄の試験でございます。排泄は主に尿中からなされているという結果が得られてございます。

11ページの2行目からがラット③の試験でございます。こちらは分布の試験、代謝の試験が提出されております。傾向としましては、先ほどの2つの試験と同様の結果が得られております。

代謝に関しまして、〇〇からコメントを頂戴しております。12ページの9行目からでございます。こちらの試験と先ほどのラットの②の試験の結果と併せてコメントを頂戴しております。そちらの2つの代謝物同定の試験の結果を合わせて考えると、投与量の総量のかなりの部分は代謝物として排泄された量で説明できると思いますとコメントをいただいております。

芳香族1級アミンの中間代謝物である代謝物IVに関しましては、血液毒性との関連で注目すべきと考えますとコメントをいただいております。尿中では代謝物イオンを經由して生成していると考えられるIX~XIVの代謝物が10%を超える量検出されていること、血漿、肝臓、腎臓でもXが2.1%TRR~6.8%TRR検出されたということは、本剤の血液毒性との関連を考える上で重要ではないかと考えますといただいております。代謝物IX~XIVの検出から想定される中間代謝物IVの体内での生成量について、考察を要求してもよいの

ではないかと思ひますとコメントを頂戴しておりました。そちらの考察を求めまして、回答を頂戴しております。

回答としましては、机上配布資料4を御覧いただければと存じます。代謝物IVにつきましてはラットの代謝試験におきまして検出はされていないということでございますけれども、検出された代謝物IX～XIVが代謝物IVを経由したと考えられるということでして、尿と糞中の代謝の試験からIX～XIVの得られているデータを合計いたしまして、各代謝物で代謝速度に差がある可能性はありますけれども、同様の代謝速度で全てIVから生成したと仮定すると、48時間までに処理量の16%～17%が生成すると推定されるという回答を得ております。御確認いただければと思ひます。

評価書にお戻りいただきまして、13ページをお願いいたします。こちらは排泄の試験でございますけれども、先ほどと同様で、主に尿に排泄されるという結果となっております。

続いて、(4)のラット④の試験、(5)のラット⑤の試験がございますけれども、こちらの試験に関しまして、事務局より13ページの14行目からお伺いをしておりまして、こちらの2つの試験に関しましては予備試験として提出されてございまして、そのうちラット①の試験におきまして、一部参考値とされております薬物動態学的パラメータが計算されていたり、ほかの試験では測定していないような時点で組織分布の試験がなされていることも踏まえまして、こちらを評価書案に記載する案としてはどうかということで記載しております。ただ、得られている結果としては、ほかの試験と同様のものは見られておりましたので、扱いについて御検討をお願いしておりました。

〇〇、〇〇からは現在の書きぶりによいのではないかという御意見を頂戴しておりますので、御紹介させていただきます。

それでは、ラット④の試験から御紹介いたしますけれども、こちらの試験は血中濃度推移のデータ、排泄のデータがございますけれども、結果はほかの試験と同様でございます。また、血液学的パラメータにつきまして、事務局から2点お伺いをしております。50 mg/kg 体重投与群の雌雄における全血のC_{max}値につきまして、報告書で値が異なっていたのですけれども、詳細な結果が載っているほうのページを参照しまして記載したという点、それから、AUCに関しましては、無限時間までの値も計算されてございましたけれども、ラット①の結果と合わせまして、最終測定時間までのAUCを記載したことをお知らせしております。

〇〇、〇〇から御了解の旨を頂戴しております。

15ページの16行目から、ラット⑤の試験でございまして、こちらは組織分布の試験でございます。結果が表10にまとめられておりまして、血球が高い傾向が得られております。

また、16ページの8行目、ラット⑥の試験は、供試動物数が少ないことから参考資料と御提案しておりまして、血漿及び赤血球中の放射能分布が検討されている試験でございます。こちらは特段のコメントは頂戴しておりません。

動物体内運命試験に関しまして、以上でございます。よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

4ページの要約から御説明いただきましたけれども、この要約については一部修正があるのと、作物残留というのはこのままにしたいということで、これはこれでよろしいかと思えます。

動物体内運命試験が6ページからありまして、幾つかの項目が質問されているのですが、まず1つ目はAUCについてのことで、6ページの下から7ページにかけて記載法をお尋ねしましたが、○○、○○、○○から承知しましたという御意見でした。

それから、一つの意見としては、8ページの2行目で、○○から投与168時間後も血球中に残留がみられるという特徴があるので、血液毒性との関係性を想定させるという所見をいただいていますけれども、このことについて、今、○○から御説明いただけますか。

○ ○○

これについては、代謝物IVですね、芳香族1級アミンの血液毒性と関連が想定される代謝物が出るということもバックグラウンドの知識として持っていて、しかも、血球中の残留量が高いということでコメントさせていただいたということでございます。それで答えになっていますでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

まず、先生のお気づきの血中濃度がある程度高いとそういうことがあるということをご皆さんで認識させていただいて、話を進めればいかなと思います。ありがとうございます。また後で御追加がありましたら、どうぞお願いします。

それと、8ページに脳下垂体を確認して記載しましたということで、これは修正していただいて、先生方、皆さん了解しましたといただいています。それから、8ページの12行目ですけれども、○○から修文いただきました。これも特に問題はないと思います。○○からも了解しましたということでした。

それから、前後するかもしれませんが、順に行きますと、9ページの一番下の15行目を投与後48時間と修正いただきました。あとは、10ページの11行目、N-脱メチル化の「N-」を追記していただきました。この辺は特段問題ないと思いますけれども、内容的には、今、問題になっています、単回の経口投与で全血にかなりの量の残留が見られるということでした。

12ページですけれども、○○から確認事項がありまして、このことについて、今、御説明いただきましたけれども、机上配布資料4で代謝物IVは48時間までに処理量の16%～17%生成すると推定されるという結論をいただいています。○○、考察としてはこういうことでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○、ありがとうございます。

回答していただいたとおりで結構だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、質問した部分はお答えいただいたということで、次に進めさせていただきます。

次は、13ページに【事務局より】というのがありまして、御説明があったように（1）の予備試験として2本あるのだけれども、この試験の扱いについて御検討くださいということで、○○、○○からも特段の問題はないのではないかとということでしたが、○○、何か追加のコメントはございますか。

○ ○○

私も情報としてはあってもいいと思いましたが、今ので結構と思います。

○ ○○

ありがとうございます。では、この記載のとおりとさせていただきます。

それから、次に【事務局より】として、14ページの一番下に50 mg/kg体重の全血のC_{max}についての記載とAUCのことについての記載の件で問いかけがありましたけれども、事務局の案どおりで承知しましたということでした。○○、これも特によろしいでしょうか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、いわゆる修正の絡むところはそこまでだと思うのですが、今、申し上げましたように、いろいろなものの代謝物を含めて、血液中にあるということで、代謝の先生方で何かこの辺の代謝に関する御追加のお考えなどがございましたら、どうですか。よろしいでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、特に私から追加はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、植物のほうへ移ってよろしいですか。

では、移らせていただきます。事務局、17ページからお願いします。

○ ○○

17ページの4行目、植物体内運命試験でございます。今回、ばれいしょの試験が2本とラムズレタス、ひまわりの試験が提出されてございます。

(1) としまして、ばれいしょ①の試験でございます。まず、本文中でございますけれども、12行目のところを〇〇から修文をいただいております。また、14行目のところで、検出限界につきまして〇〇から0.001 mg/kgではないかとコメントを頂戴いたしました。報告書を確認いたしまして、御指摘のとおりでございましたので、修正をしております。結果としましては表11にまとめてございまして、主な代謝物としましては、塊茎全体中では代謝物IIIが10%TRRを超えて認められてございます。また、葉のほうですと、代謝物としてはI、III、XIXが10%TRRを超えて認められております。

また、結果に関しまして事務局から1点お伺いしております、18ページの3行目を御覧いただければと思います。葉の処理63及び111日後に認められた代謝物画分につきまして、ドシエを参照いたしまして、代謝物XIXと推定されるということでございましたので、評価書中もそのように代謝物XIXとして記載している旨をお知らせしております、〇〇から御了解の旨を頂戴しております。

19ページ、ばれいしょの2本目の試験でございます。こちら結果としましては表12に、2つありますが、まとめてございます。主要代謝物としましては、こちら塊茎中では代謝物IIIが10%TRRを超えて認められておまして、茎葉中ですと、代謝物III及びXIXが10%TRRを超えて認められております。

19行目からの【事務局より】でございますけれども、塊茎中の処理73及び105日後の総残留放射能につきましては、報告書の11ページの値を基に記載をしております、〇〇から御了解の旨を頂戴しております。

また、代謝物に関しまして、20ページの3行目からの【事務局より】でございますけれども、茎葉中の代謝物XVIIの濃度につきましては、報告書16ページの値を基に記載をしております、〇〇から御了解の旨を頂戴しております。

続きまして、20ページの5行目からはラムズレタスの試験でございます。結果としましては表13にまとめてございまして、試料中に未変化のメトブロムロンは認められず、主要成分としましては代謝物IIIの抱合体でございますXVIが10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

ページをおめくりいただきまして、2行目に【事務局より】がございまして、こちらはドシエの情報を基に、代謝物M2とされているものに関しましては代謝物XVI、M3とされているものはXVIIと評価書中に記載をしております、〇〇から御了解の旨を頂戴しております。

続きまして、5行目からひまわりの試験でございます。結果を表14にまとめてございます。10%TRRを超える代謝物としましては、地上部におきまして、代謝物XVI、XVIII、XIXが認められております。また、種子では代謝物IIIが認められておまして、ほかに未同定代謝物も最大18.9%TRR認められておりますけれども、残留値は僅かであったことを本文中に記載をしております。また、花における主要成分としては、III、XVI。茎葉部における主要成分としてIII、XVI、XIXが10%TRRを超えて認められてございます。

22ページの3行目の【事務局より】でございますけれども、総残留放射能につきまして、2つの方法で実施されてございます。各抽出画分の合計の値を基にしまして、各代謝物の%TRRが計算されていることから、そちらの値を採用してございまして、〇〇から御了解の旨を頂戴しております。

その下の5行目から、植物における主要代謝経路について記載をしてございまして、〇〇から、動物代謝のほうでもいただいた修文をこちら合わせる形で頂戴しております。

続きまして、11行目からは土壌中運命試験でございます。こちらは〇〇から土壌中と後に続きます水中運命試験、土壌残留試験、作物残留試験についてコメントはない旨を頂戴しております。

24ページの27行目から【事務局より】で記載してございしますが、水中光分解試験①の試験に関しまして、アセトンを用いた試験とアセトニトリルを用いた試験が実施されております。評価書中では、追加試験として実施されたアセトニトリルを用いた試験の結果を記載したとお知らせをしてございまして、〇〇から了解の旨をいただいております。

続きまして、25ページの15行目からが土壌残留試験でございますが、結果を表17にまとめてございます。

その下の作物等残留試験でございますが、25行目からが作物残留試験でございまして、国内における残留試験の結果をまとめております。結果としましては30行目から記載しておりますが、いずれの作物においてもメトブロン、それから代謝物が7種類、分析対象化合物として実施されてございますが、そちらの代謝物も合わせて、残留値は定量限界未満であったという結果でございます。そのため、推定摂取量に関しましては算出してない旨をその下に記載してございます。

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。

植物体内運命試験の17ページから確認しようと思っております。17ページについては、〇〇から検出限界は0.001だということで修正いただきました。それと、その上の12行目に全体という言葉をつけ加えていただきました。この辺は特に問題はないかと思っております。

18ページですけれども、葉について、代謝物XIXと推定されているので、評価書案に記載しましたという事務局からのコメントで、〇〇から了解しましたとお聞きしております。

19ページの19行目の【事務局より】で、ばれいしょの試験で塊茎中の処理について日数を確認しましたが、〇〇から了解しましたというお返事でした。ばれいしょの資料の代謝物を調べたところ、代謝物IIIが比較的多かったという結果でした。

20ページの3行目ですけれども、茎葉中の処理日数について、報告書16ページの値を基に記載しましたということで、これも問題ありませんというお返事でした。

ラムズレタスについてですけれども、21ページの一番上、2行目の【事務局より】に、ドシエに記載の代謝物XVI、XVIIについて、それぞれ代謝物M2、代謝物M3としましたと

ということが書いてありまして、それも了解しましたということでした。それから、ひまわりに関する報告があって、表14の結果から、代謝物はIII以外にXVIやXVIII、XIXというところが比較的高い数値が得られたという御説明をいただきました。

22ページの3行目のボックスですけれども、事務局から報告書に書いてある値を採用しましたということで、これも〇〇から了解しましたということでした。22ページの同じく4行目に、〇〇から「N-脱メチル化」という修文をいただきました。ありがとうございます。〇〇からは、この後の土壌・水中運命試験について特にコメント等はございませんということでした。

大事な点は25ページの一番下の推定摂取量ですけれども、いずれの作物残留試験においてもメトプロムロンは定量限界未満であったことから、推定摂取量は算出しなかったというまとめになっています。

〇〇は、今日、お休みなのですけれどもほかの先生方で何か御質問の点はございますか。よろしいでしょうか。また後で気がついたら御意見を述べていただければいいかと思います。

そういうことですので、事務局、26ページの一般薬理から続けていただけますか。

〇 〇〇

よろしく願いいたします。26ページをお願いいたします。

7. の一般薬理試験でございます。結果は表18にまとめてございます。ラットとマウスを用いた試験が実施されてございまして、最大無作用量としまして、100 mg/kg体重辺りで結果が得られているものでございまして、500 mgや1,000 mg投与すると症状等が出ているという結果が得られてございます。

こちらの試験に関しまして、27ページの7行目の【事務局より】をお願いいたします。上の表の下3つでございます。循環器系、呼吸器系、腎機能に対する影響試験において認められた影響についてでございますが、いずれも毒性学的意義が不明と考へ、ARfDのエンドポイントとしない案として御提案をしております。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の旨を頂戴しております。

続きまして、28ページをお願いいたします。8. の急性毒性試験でございます。

まず、急性毒性試験の結果ですが、表19にまとめてございまして、LD₅₀につきましては、ラットもマウスも2,000を超えるような結果が出ております。観察された症状を御覧いただければと思いますが、ラットでも500 mg/kg体重、マウスだと775が一番低いですが、投与しますと、症状が認められるような結果が出ているというところでございます。

29ページの8行目から、事務局より2点お伺いをしております。1点目に関しましては、ラットを用いた急性経口毒性試験において観察した症状についてですけれども、500及び1,000 mg/kg体重投与群で下痢が認められておりますけれども、症状が軽度ということと、2,000 mg/kg体重以上の投与群ではみられないことから、記載しない案としております。

こちらにつきまして、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見をいただい

ております。

また、②としまして、各急性毒性試験において観察された自発運動量減少につきまして、運動量の測定がなされていないことから「自発運動低下」と評価書内で表現してございます。こちらにつきましても、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、10行目からは代謝物及び分解物であるI、II、III、XV、XVIの急性経口毒性試験が実施されてございまして、結果を表20にまとめてございます。LD₅₀としましては、2,000超のもの、IIIやXVですと300～2,000という結果が得られているものでございます。御確認いただければと思います。

続きまして、30ページの7行目から、急性神経毒性試験が実施されてございます。結果は30ページから31ページにかけての表21にまとめてございます。こちらの試験に関しまして、事務局から3点お伺いをしてございまして、31ページの2行目からのボックスでございます。

まず1点目でございますが、30 mg/kg体重投与群の雄におきまして、投与1日後の体重増加量に統計学的有意な低下が認められてございますけれども、30 mgのところを見ますと、累積体重増加量に影響がみられないということもございまして、一過性の変化と考えられましたので、毒性影響としない案としております。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の御意見をいただいております。

続きまして、②ですけれども、100 mg/kg体重以上投与群の雌雄で認められております自発運動量減少についてでございます。こちらは100 mgから統計学的有意な減少が認められておりますけれども、100 mgのところを精査しますと、一部の測定インターバルでのみ認められてございまして、測定時間中の総運動量では統計学的有意差が認められないということでございますので、こちらは一過性の変化と考えまして、毒性影響としない案として御提案をしております。

こちらにつきましても、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

また、③に関しまして、本剤の結果につきましては、雌雄に自発運動量減少が認められておりますけれども、ほかには体重への影響が認められるのみという結果でございまして、一般症状の悪化による可能性もあるということかと考えられますが、本試験の結果としましては、前のページの16行目から記載してございまして「明らかな急性神経毒性は認められなかった」という記載とする案とさせていただきます。こちらに関して御検討をお願いしております。

こちらに関しまして、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。御確認いただければと思います。

続きまして、31ページの4行目をお願いいたします。眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感

作性の試験でございます。結果でございますが、まず刺激性に関しましては、皮膚・眼に関してごく軽度な刺激が認められるということを記載してございます。また、8行目からが感作性試験の結果でございますが、結果は陽性であったと記載しております。

亜急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。

26ページからですけれども、一般薬理試験は、今、報告いただいたとおりで、最小作用量が500 mgぐらいだということです。

27ページに【事務局より】というボックスがあって、循環器系、呼吸器系、腎機能に関する試験で幾つか変化があったのですけれども、毒性学的意義が不明なので、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、これは毒性の先生方皆さんから承知しましたということでした。

ほかの先生方から何かコメントはございますか。催奇形性等の関係の先生、よろしいですか。

結果はそういうことです。

それで、急性毒性試験についてが28ページからありまして、これもおおむね急性毒性は雌雄ともに2,000 mg/kg体重以上ぐらいという結果でした。

29ページに【事務局より】の問いかけがありまして、1つ目は、500あるいは1,000 mg/kgで下痢が認められたけれども、2,000 mg/kg以上の群では変化がなかったのですけれども、その旨は記載しませんでしたということと、急性毒性試験で自発運動の減少があったのですけれども、運動量を測定していないということで、「自発運動低下」としましたという件。その2点ともに、○○、○○、○○、○○からオーケーですというお返事でした。

これは原体の毒性ですけれども、続いて、29ページの10行目から、代謝物等の試験がなされていて、その結果が次にまとめられています。ざっと見たところ、代謝物IIIが若干毒性が強いようで、300 mg/kgぐらいで死亡例がみられたという結果でした。

31ページに【事務局より】というところがありまして、300 mg/kg体重以上の雄で体重増加量が有意に低下したが、一過性と考えられたということと、100 mg/kg体重以上の群で自発運動の減少がみられたけれども、これも一過性の変化と考えて、毒性としなかった。

それから、3番目は雌雄の自発運動量の減少がみられたけれども、一般状態の悪化の可能性などがあることから、試験には関係ないものとして取り扱いました。これらの3点について、○○、○○、○○、○○から、○○からは有意差がないことを含めてということですので、特に事務局案でいいですということでした。

31ページの10行目までのところで特に何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。ないようです。

では、事務局、次に進んでください。

○ ○○

そうしましたら、今、御覧いただいております31ページの11行目の下から御説明させていただきます。

まず、【事務局より】でございますけれども、混餌投与試験における投与初期に認められました体重増加抑制につきまして、摂餌量減少を伴う場合には、摂餌忌避による可能性があることから、ARfDのエンドポイントにしない整理とさせていただいております。こちらにつきましては、いずれの専門委員、専門参考人からも御了解の旨を頂戴しております。

続きまして、その下の10. の亜急性毒性試験に入る前に、机上配布資料の説明を少しさせていただきます。

本剤ですけれども、この後、御紹介させていただきますが、各試験におきまして貧血の症状等も認められてございまして、その関係でメトヘモグロビンなどのパラメータが測定されてございます。メトヘモグロビンに関しましては、急性参照用量の基本的考え方におきましても、ARfDのエンドポイントと判断し得る毒性としてメトヘモグロビンの形成が挙げられてございまして、メトヘモグロビンの形成は単回投与でも起こり得る変化であるが、通常、反復投与毒性試験結果から判定する影響であることから、観察された変化が単回投与で生じたものであるか慎重に検討する必要があると記載がされているものでございますので、こちらは、本日、御議論いただくところかなと考えまして、各試験でメトヘモグロビンの測定をしている試験からデータを抜粋いたしまして、机上配布資料2でおまとめしてございます。各試験のところをこちらを御覧いただきながら、メトヘモグロビンについて御議論をいただければと考えておりますので、よろしく願いいたします。

また、メトヘモグロビンに関しまして、〇〇からコメントを頂戴しておりまして、そちらを机上配布資料1という形で御用意させていただいております。机上配布資料1を御覧いただければと思います。〇〇からのコメントでございます。

まず、メトヘモグロビンについてということですが、9行目から御解説をいただいております。ヒトのメトヘモグロビン値につきましては0.04%~1.52%、2%未満あるいは3%未満との報告があるということでございます。

14行目からでございますが、還元能力には種差があるということございまして、イヌではメトヘモグロビン生成に関わる遺伝子欠損なども知られていることから、一部の農薬のメトヘモグロビン評価において、イヌは最適種とは言い難いと受け取られていることもあるとのことでございます。ただ、個人的には可能な範囲でイヌのデータを評価すべきと考えていますと頂戴しております。

24行目からはヒト集団においてはということですが、メトヘモグロビン形成により高い感受性を示すグループが幾つか存在しているということございまして、一部は6%に満たなくても、既にチアノーゼがみられることもあるということでございます。

以上のことから、Soleckiらによりますと、イヌで背景値より4%以上増加した場合及びげっ歯類では統計学的に有意な増加があるときは、より安全側に立ってARfDを設定すべ

きとしているということでございます。

31行目から、本剤についてのお考えでございますが、今回のメトヘモグロビン等のデータを見ると、ラットでは全体的に還元力が高いことを反映する成績が得られていると思われれますということです。

一方としまして、イヌでは、投与によりメトヘモグロビンの増加はあるものの、用量相関性がやや乏しい結果と理解していますということです。ラットもイヌも、それぞれが過小・過大気味になったとしても、評価は可能ではないかと考えていますということです。

38行目から、蛇足ですがといただいておりますが、酸化作用が非常に強いとされるアニリンへの非発がん影響の有害性評価値を0.007 mg/kg体重/日としておりまして、Priceらによる一般毒性のTDIと同値であったとしているということでございます。

それから、先ほどメールのほうで御連絡いたしました机上配布資料5も〇〇から頂戴しております。メトヘモグロビンと、2ページ目がハイツ小体の画像かと思われれます。

また、〇〇からも机上配布資料6という形でコメントを頂戴しておりましたので、御留意させていただいておりますので、こちらを併せて御紹介させていただきます。

そうしましたら、各試験の説明に入らせていただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

ここで説明しましょうか。最初に私で申し訳ないですけれども、机上配布資料1についてごく簡単におさらいをさせていただこうと思います。

先生方もよく御存じのとおり、赤血球は酸化を受けるとメトヘモグロビンができるのです。常時そういう酸化という環境にばく露されているので、メトヘモグロビンがゼロということはないのですね。酸化されて、それを生体で還元してとぐるぐる酸化・還元が回っているわけなので、ゼロとはならない。そこは一つのポイントとしてみておいていただきたいと思います。

そういう意味で、メトヘモグロビンは常に僅かに存在していて、ヒトでは0.7%と言われます。これは非常に正確な数字だと思いますけれども、データをいろいろと見ていくと、1.5%、2%、あるいは3%と割合ばらついた数値が出てくるのですけれども、適切に測れば0.7%前後が正しい値と私は思います。

ではラットはという話になるのですけれども、私の手持ちのデータでもヒトと同じで0.5~1%ぐらい。ちょっと高くても1.1%ぐらいまでというデータを持っています。ただ、データをいろいろ見ていくと、この剤もそうですけれども、1を超えるものが幾つも出てくるのですね。それは測定方法が若干違うのではないかなという気がしています。そういう意味では、ここに書いたEvelyn-Malloy法が一番いい方法かなと思います。採血して溶血させるまでに時間がたってしまうと、ばらつきの原因にはなる項目だということが一点。

それと、今、事務局の方が言っていただきましたけれども、還元力という点では明らかに種差がありまして、ヒトはマウス、ラットに比べて還元力が弱い。逆に言うと、マウスはヒトに比べて10倍ぐらい還元力が強いし、ラットは5倍ぐらい強いと言われております。

ですから、ネズミを使った実験は、彼らはかなり還元力が強いと認識してデータを見ないといけないという点が一つ。

もう一つは、イヌにはCYBAの遺伝子欠損があることが知られていて、先生方も聞いたことがあると思いますけれども、イヌに玉ねぎを食べさせるとメトヘモグロビン血症になるというのもそれが当てはまるのですけれども、そういう意味で、げっ歯類は還元力が強いので、農薬の影響は出にくいけれども、逆にイヌは、場合によってはより強く反応する可能性がある。イヌが全く駄目ということではないのですけれども、この点にちょっと注意が必要です。

医薬品でメトヘモグロビンを評価する場合は、通常、サル情報が得られるので、イヌは省いて考えればいいのですけれども、農薬の場合はイヌとげっ歯類というセットになるので、ただメトヘモグロビンが出るからイヌは使えないというわけにはいかない。何とかイヌで評価したいということになると思います。

ここから先なのですけれども、この後、毒性の評価をしなければいけなくなるのですけれども、毒性評価という点については、残留農薬の食品健康影響評価における毒性試験での有害影響の判断に関する考え方を令和3年にまとめて、メトヘモグロビンの評価については、げっ歯類では1%ぐらいをめどにして判断し、イヌは5%以上の増加をもって影響としましよと決めました。

ただ、私はこの考え方を覆すつもりはないのですけれども、一応、毒性を判断するときは、背景データやコントロールのデータ、対照群のデータの有意差をまず見てみて、それとこういう1.5%、5%の2つを併せて考えればいいのではないかなと私は考えています。それがメトヘモグロビンに対する私の考え方です。

1つ訂正させてください。机上配布資料の40行目ですけれども、種差と個人差のところの係数が1と書いてあるのは、両方10、10ということですので、ここの修正をお願いします。

もう一つは、メトヘモグロビンというによくハイツ小体という言葉も出てくるので、ハイツ小体については、今朝の話で大変恐縮ですけれども、写真を送らせていただきました。あれを見ていただいたらいいと思うのですけれども、いわゆる変性ヘモグロビンや異常たんぱくという呼び方をするのですけれども、ハイツ小体が形成されると、赤血球が壊れるまでの間、血中に存在することになります。ですから、赤血球の寿命は、通常は50日ぐらいなのですけれども、赤血球にハイツ小体ができると壊れるまでどんどんたまっていくという指標で、蓄積性があることを知った上で、連投したときの結果はそういう見方をしていただければいいかなと思います。

以上が私から送らせていただいた資料の説明になります。ですから、1.5%ぐらいのところを見て、先に感じたことを言いますと、今回の剤は変化の程度が非常に弱いので、ラットは1.5%、イヌは5%以上というところで判断すればよろしいのかなと思っています。

以上が私の気づいた点ですけれども、何かこのことで質問があれば、どうぞおっしゃっ

てください。

○ ○○

○○が挙手されています。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

○○、すごく詳細なコメントをありがとうございました。あと、この指針を作るときと一緒にグループで教わりながら、全て○○に聞きながらやったことを思い出しました。

それで、ちょっと1点確認したいのですが、メトヘモグロビンが1.5%の有意差を持って上がってくるところというのは、反復投与してから出てくるものなのですか。それとも、単回でも十分出得る。1回投与して、しばらく時間を置いてもこの現象が出るという可能性はあるのでしょうか。そこを教えてくださいませんか。

○ ○○

そうですね、説明を忘れました。

実は、アニリンのような還元されるのが早い物質は、投与すると2時間ぐらいでピークになり、その後6時間、10時間で下がってしまいます。ですから、1回投与して、明るる日に測ったのでは、見落とす可能性がある。そんなものもあるし、実は農薬の中には2日後に高くなるものもあります。それはやはり、私には分かりませんが、そういうことは代謝の物質が関連しているのかもしれませんが、1日を超えて出てくるものもある。

ですから、連投するとどうなるかというのはそれぞれの剤の特徴によります。遅く出てくるものは、連投するとどんどん上がっていきまじし、代謝の速いものは代謝されて、1回目は0になるのだけれども、次にまた投与して上がることを繰り返すうちに徐々にペースが上がっていくという2つの種類があると思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでこの剤を考えて見ますと、 $T_{1/2}$ が結構長い剤ですよね。これは○○、いかがでしょうか。単回投与しても、まだなかなか分解されずに残っていたものがARfDの根拠になるかどうかというところの視点なのですが、代謝と併せて考えると、どういうふうに考えればよろしいか、御教示をお願いいたします。

○ ○○

○○、よろしいですか。

○ ○○

難しいところなのですが、今の○○のお話を伺って、そのことも併せて考えると、確かに $T_{1/2}$ というのも考えに入れなければいけないのかも分からないのですが、もしかしたらこの剤は、血球に分布してそこにとどまっているという可能性も考えなければいけな

いのかなと思いました。血球にとどまっているから $T_{1/2}$ も長くなっているという性質を持っている剤なのかどうなのかという、今、言えることはそれくらいです。また何か思いつきましたら、発言させていただきます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

この後、ARfDの設定を考えるとときにまた御参考にして、一緒に考えさせていただければと思います。どうもありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、よろしいでしょうか。○○、先生の資料で何か御追加はありますか。

○ ○○

特にありません。大丈夫です。

○ ○○

よろしいですか。

では、今、私から申し上げた、ラットマウスは1.5%ぐらいのところを線を引いて考えてみる。動きをみて、もっとこういうところが気になるというのであれば、もちろん、意見は言っていただいたらいいのですけれども、そういう見方をしていこうかな。

○○、どうぞ。

○ ○○

○○、詳しい説明をどうもありがとうございます。

1つ気になったのは、ラットの場合は1.5%以下という基準があるということなのですが、もう一方の見方をすれば、この報告書の中に、例えば今回、雄雌とも250と1,000 ppmで用量相関性に有意に上がっているということを記述した上で、実は1.5以下なので、毒性影響とは取らなかったという文章は要らないでしょうか。ちょっとそこだけが気になったのですけれども、御意見があれば、教えてください。

以上です。

○ ○○

○○、何かありますか。よろしいですか。

それはそれで必要でしたら、そうやって書けば、記載しておくことは私は大事だと思います。ここであまり細かい話をしたくなかったのですけれども、データを見ていくと、元のコントロールの値が少し高いのですね。ですから、感じているほど投与したものとコントロールとの差が意外と狭いというか近いので、それほど心配しなくていいのかな。

○ ○○

私も先生の説明を受けた上で、毒性評価としては心配要らないと思うのですけれども、ただ、事実として書いた上で、1.5以下でしたよという記述の仕方もあるのかなと思って。

○ ○○

おっしゃるとおりです。

○ ○○

そこだけです。私はどちらでも結構です。また後の試験にも関わってきますので、含めて、お願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

では、この説明はここで終わったということで、事務局にお返ししていいですか。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。よろしく申し上げます。

そうしましたら、評価書案にお戻りいただきまして、32ページをお願いいたします。

2行目から(1)としまして、28日間の亜急性毒性試験(ラット)の試験でございます。こちらの試験におきまして、メトヘモグロビンが測定されてございます。結果としましては次のページの表23にまとめてございます。

こちらの表につきまして、○○から1点修正をいただいております、5行目からでございます。網掛け部としまして、雌の1,000 ppmのところの体重増加抑制に関しまして、投与1~28日の増加量に修正といただいております。こちらは事務局でも確認いたしました、報告書のほうでも確認しましたところ、投与1~8日の増加量において統計学的有意な減少が認められるということもございましたので、御修正いただいた上で、脚注aとしましてその旨を追記してはどうかということで御提案させていただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、その下の【事務局より】で事前に2点お伺いしております。

1点目は、1,000 ppm投与群の雌雄において認められた肝クッパー細胞/類洞博緑色素沈着(多巣性)についてでございます。こちらはドシエでは「び慢性」とされてございましたけれども、報告書のほうの記載“multifocal”というのを基に「多巣性」と記載をさせていただきます。また、用量に相関して増加していたことから毒性所見としましたけれども、報告書におきまして程度がごく軽微ということもございまして、毒性影響とは判断しなかったと考察されていることもございましたので、こちらの扱いについてお伺いしておりました。

こちらにつきまして、○○、○○、○○から、多巣性について御同意の御意見、毒性とすることについても御同意の御意見を頂戴しておりますけれども、○○からび慢性、多巣性ということに関連しまして、削除したほうがすっきりするのではないかといただいております、ほかの試験でも同様に「多巣性」等を記載してございますけれども、もし必要ないということでしたら、削除のほうで整理させていただければと考えておりますので、こちらを御確認いただければと考えております。

それから、色素沈着に関しまして、〇〇と〇〇から御意見を頂戴してございまして、この色素は何なのか確認してほしいというコメントを頂戴してございまして、こちらの色素沈着に関しまして事務局で確認をいたしまして、報告書ベースでございましてけれども、この試験のほかにも各試験で色素沈着がみられてございまして、試験によって状況は異なるのですので、鉄染色を実施しまして、ヘモジデリン沈着と確認されているものに関しましては、評価書中でも「ヘモジデリン沈着」と表現してございまして。

また、こちらの試験のほかにも、後ほど、代謝物の試験が3本、10の(6)～(8)でございましてけれども、こちらはHE染色のみでございまして、「色素沈着」と評価書中であらわしてございまして、染色についての状況としてはそのような状況だということをお確認させていただきまして、御報告させていただきます。

続きまして、②といたしまして、250 ppm以上投与群の雌雄で認められたメトヘモグロビン増加についてでございまして。こちらに関しましては、データを御覧いただきながら御説明させていただきますので、机上配布資料2を御覧いただければと思います。1ページ目と2ページ目が本試験の結果でございまして、1ページ目が雄、2ページ目が雌でございまして、メトヘモグロビンのデータが上から3行目の欄にございまして。

結果を見ますと、雌雄ともに250 ppm以上で統計学的有意差が認められてございましてけれども、1.5%未満ということも参考にしまして、現在、毒性としない案として御提案をさせていただいてございまして、こちらの御検討をお願いできればと考えてございまして。

続きまして、本試験に関しまして、32ページをお願いいたします。本試験の結果を記載してございまして、今、150 ppm以上投与群の雌雄で認められている所見が赤脾髄のび慢性造血細胞増加と記載してございまして、こちらに関して修正の記載を〇〇、〇〇からいただいておりますのでございまして。こちらの所見名に関しまして、後ほど出てきます試験におきまして、〇〇から「脾髄外造血亢進」に用語を統一してはどうかといただいておりますので、こちらはおもひ可能であれば統一してはどうかと考えてございまして。

ちなみに、本試験の原語を確認いたしましたところ、赤脾髄の造血細胞増加につきましては“increase of hematopoietic cells (erythroid)”という形で表現されてございまして、御確認いただければと考えてございまして。

評価書の34ページまでお進みいただければと思います。2行目からボックスを1つ用意してございまして。28日の試験ですけれども、こちらのほかにもう一本ラットの2年間慢性毒性試験の予備試験として提出されてございましてけれども、検体採取量のデータがございましてませんでしたので、評価書に記載しない案とさせていただきます。こちらに関しまして、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴してございまして。

続きまして、35ページの2行目からお願いいたします。90日間亜急性毒性試験(ラット)でございまして。こちらの試験につきましても、メトヘモグロビン、ハイツ小体が測定されてございまして。試験の結果としましては表25でございまして、無毒性量は現時点で、雌雄ともに25 ppmであると認められたと記載してございまして。

事務局から2点お伺いをしておりまして、17行目からのボックスでございますが、1点目、まず雄でみられた脾臓のヘモジデリン沈着につきまして、統計学的有意差は認められませんけれども、100 ppm以上投与群で発現匹数又は程度が増加していることから、100から毒性とする案とさせていただきます。

こちらに関しまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の御意見をいただいております。〇〇から、100 ppm以上で毒性影響があるようですので、採用してよいと思っておりますコメントを頂戴しております。

続きまして、②でございますけれども、メトヘモグロビンについてでございます。こちらにも机上配布資料2を御覧いただきながら御説明させていただきます。この試験に関しましては、机上配布資料2の3～4ページに抜粋しております。同様に、3ページが雄で、4ページが雌でございます。まず3ページを御覧いただきながら、メトヘモグロビンの値でございますけれども、2段ございます下の段の真ん中辺りに網掛けをしておりますが、そちらがメトヘモグロビンのデータとなります。

250 ppmのところを見ますと、雄で2.30、雌で2.60という形で、雌のほうは統計学的有意差が出ているということでございまして、一方で対照群のほうを見ていただきますと、一番上のところでございますが、雄だと1.78、雌で1.56という結果がございます。こちらにも考慮いたしまして、統計学的有意差がみられた雌のところのみ毒性所見として採用してはどうかということで、御提案させていただきます。こちらについても御議論を頂戴できればと考えております。

そうしましたら、評価書にお戻りいただきまして、36ページの2行目から、28日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。こちらはハインツ小体とハウエルジョリー小体が測定されてございます。結果を表27にまとめてございまして、無毒性量が雌雄とも50 ppm未満という結果となっております。

表27に関しまして、37ページをお願いいたします。1行目から、ハインツ小体に関する脚注を入れてございましたけれども、〇〇から確認の旨を頂戴しております。また、【事務局より】といたしまして、この試験の扱いについて検討をお願いしております。この試験はマウスを用いた24か月間発がん性試験の予備試験として提出されてございまして、今回、評価書案に記載する案とさせていただきます。

また、本試験における検体摂取量につきましては、週ごとの計算値のみ報告書に記載されてございましたので、各群の検体摂取量につきましては表26のような形で範囲で記載をしております。無毒性量の記載に関しましては、50 ppm未満ということですが、50 ppmで一番低い値の検体摂取量を記載するような形で、現在、まとめております。

こちらに関しまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の旨を頂戴しております。〇〇から、マウスのデータも掲載する必要があるということならといただいておりますが、申し訳ございません、事務局のほうで理由が一部漏れておりましたけれども、今回、マウスの試験というと、この試験のほかに24か月の発がん性の試験しかないということ

でございます。この28日間の試験で投与初期の血液のデータ等も細かくみられていたところもございましたので、こちらを記載する案とさせていただきます次第でございます。

続きまして、37ページの下、4行目から、90日間のイヌの試験でございます。こちらはハイツ小体が測定された試験でございます。結果としましては、表30にまとめられておりまして、現時点で無毒性量は雄で20 ppm、雌で80 ppmであると御提案しております。

事務局から3点お伺いをしておりまして、まず1点目、80 ppm以上投与群の雄でみられたPLT増加についてでございます。こちらは統計学的有意に増加していることから毒性所見としてございますけれども、80 ppm投与群については背景データの範囲内ということ、赤血球数などの変化を伴っていないとして毒性とされていないということもございましたので、扱いについて御検討をお願いしておりました。

こちらに関しまして、〇〇、〇〇からは毒性とする案に同意をいただいております。〇〇からは20 ppmから用量依存的に個別データでも増加が観察されていることから、御同意の御意見を頂戴しております。

一方としまして、〇〇、〇〇、〇〇からは、毒性としなくてもよいのではないかといただいております。〇〇から、増加の程度は僅かで、背景データの範囲内ですので、毒性としなくてもいいと思いますというコメントを頂戴しております。〇〇からは、80 ppmにつきましては一般的な施設の±1SD付近の値であり、RBCなどのほかの項目でも差を求めないので、毒性としないことでよいと思いますというコメントを頂戴しております。また、〇〇からも、250は高い値ですが、80 ppmは34.75ですので、背景データの範囲内であれば採用しなくてもよいと思いますとコメントを頂戴しております。

こちらは、ドシエのほうで値を確認いただければと思います。お手元の資料を御覧いただければと思います。ドシエのページを御紹介いたしますと、180ページでございます。そこにあります表5の3の2の3、血液学的検査というデータがございます。雄が上の段でございますけれども、そちらの血小板のところを御覧いただければと思いますが、ちょうど真ん中のところにあるものでございます。左から対照群となっております。御覧のように80 ppmから統計学的有意な増加が出ているという結果となっております。

下の段に背景データがございまして、15.4~37.8という背景データとなっております。こちらを御覧いただきまして、どこから毒性とするかについて御議論いただければと考えております。よろしく願いいたします。

そうしましたら、評価書案にお戻りいただきまして、38ページでございます。残り2点でございますけれども、②としまして、MCHCの減少についてでございますけれども、こちらはRBCなどの関連するパラメータに変化がみられないことから毒性所見としない案としておりまして、こちらはいずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

また、③としまして、80 ppm投与群の雌でみられたALPの増加につきまして、ほかに肝毒性に関連した影響が認められないことから毒性所見としない案としてございまして、こ

ちらの扱いについても御検討をお願いしておりました。いずれの専門委員、専門参考人からもこの判断で御同意の御意見を頂戴しております。

39ページにお進みいただきまして、〇〇から1点御意見を頂戴しております。 α_3 グロブリン減少の意義は何か御教示くださいといただいております、お戻りいただき、表30の250 ppmの雄の真ん中辺りにあります所見として事務局案を記載してございました。こちらは事務局のほうでも意義について調べましたところ、調べられなかった次第でございまして、事務局としましては、肝臓の所見と併せて有意差もみられるとして記載をしてしまった次第でございすけれども、毒性学的な意義がないようでございましたら、こちらを削除してはどうかということで御提案させていただければと考えておりますので、こちらについても御確認いただければと思います。よろしくお願いたします。

続きまして、その下、事務局から1点、イヌの28日の試験に関しまして扱いをお伺いしております、1年間のイヌの試験の予備試験として28日の試験が2本提出されておりましたけれども、いずれも雌雄各1匹で実施されている試験ということでございましたので、評価書には記載しない案としております、扱いについてはいずれの専門委員、専門参考人からも御了解の旨を頂戴しております。

続きまして、39ページの3行目から、亜急性経皮毒性試験（ラット）でございす。こちらはメトヘモグロビンが測定されてございす。結果としましては表31にまとめてございす。表31につきまして、〇〇から2点コメントを頂戴しております。まず脚注についてですけれども、雄の高用量で有意差がみられないのは、N数が小さいからではないかということといただいております、雌のHtも含めて了解しますというコメントをいただいております。

また、2点目としまして、雄のMCV、MCH及び網状赤血球数の増加につきまして、脚注のところを削除といただいておりますけれども、こちらを事務局のほうで報告書を確認しましたところ、統計学的有意差がないということでございましたので、よろしければこのままとさせていただければと考えております。

事務局から1点お伺いをしております、8行目の下のボックスでございす。脾臓の髄外造血亢進、ヘモジデリンについてでございすけれども、雌雄ともに対照群を含む全群で認められておりますけれども、その程度が増加していること、関連する血液学的パラメータの変化が認められる用量なども考慮しまして、雌雄とも200以上を毒性とする案としております、御検討をお願いしておりました。〇〇、〇〇から御同意の御意見、〇〇からも、40の雌で脾の髄外造血のgrade2が4例であり、記載のとおり血液データやヘモジデリン沈着等の値を総じて判断すると200以上でよいと思いますという御意見、〇〇から、雌について、40以上での髄外造血の程度の増加を取らないとの事務局案には異論ありません。雄は同じ解釈に基づけば1,000のみとなると考えますが、データを見ると200と1,000の間に境界を設けることは難しいといただいております。〇〇からも、御提案に賛成ですといただいております。

〇〇と〇〇から、所見の書き方について御意見をいただいております、〇〇からは「ヘモジデリン沈着増加」でいかがかという御意見、〇〇からも、全例に観察されているので「ヘモジデリン沈着の増加あるいは亢進」という所見はいかがでしょうかといただいております。

今の事務局案では、表31に記載しておりますとおり「沈着増加又は亢進」と記載をしておりますけれども、親委員の先生からもコメントを頂戴しております、亢進といいますと、元からある機能を上げるような表現にも取られるということもございまして、今回、ヘモジデリンが沈着するのが増えているということかなと考えておりますので、もしよろしければ、今の記載ではなく、〇〇からいただいております「ヘモジデリン沈着増加」という記載ではいかがかと考えておりますので、そちらを御確認いただければと考えております。

〇〇からもう一点、表31につきまして、網掛け部分としております雄の1,000 mgの血液パラメータについて御意見をいただいております、変化に有意差はなく、程度も弱いですねとコメントを頂戴しております。

続きまして、41ページをお願いいたします。2行目からの28日間のラットの代謝物Iを用いた試験でございます。こちらはメトヘモグロビンの測定がなされております。無毒性量としましては、雄で47.3 ppm、雌でも43.3 ppm未満で御提案しております。

結果を表33にまとめてございます。こちらに関しまして、〇〇、〇〇からコメントを頂戴しております、まずLUCの減少につきまして、この場合、毒性学的意義がないと思えますということで、削除の御提案をいただいております。また、〇〇からは先ほどの28日のラットの試験と合わせまして、「多巢性」の記載の削除、それから用語統一のために脾臓の造血細胞増加については「髄外造血亢進」でどうかということで御修正をいただいております。御確認いただければと思えます。

事前に事務局から3点お伺いをしてございまして、42ページの2行目から御覧いただければと思えます。まず1点目、クロールの増加についてでございますけれども、47.3 ppm以上の雄、946 ppmの雌で増加が認められてございまして、47.3 ppmの雄につきましては統計学的有意差があるものの、背景データの間領域に近いということでございますので、毒性所見としない案として御提案をしております。いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、2点目としまして、946 ppm投与群の雄でみられた脳の重量増加、肝重量の減少、精巣の重量の変化、それから雌でも脳、肝臓、心臓、子宮での変化、それから237 ppm以上投与群でも腎臓の変化等がみられておりますけれども、関連する血液生化学的パラメータに変化がないことや病理組織学的検査で関連する所見が認められなかったことから、体重低下に伴う二次的な変化であると考え、毒性所見としない案として御提案をしております。

こちらにつきましても、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴し

ております。

3点目はメトヘモグロビンに関するところがございますので、机上配布資料2で御紹介させていただきます。データとしましては机上配布資料2の7～8ページでございます。7ページが雄、8ページが雌でございます。こちら先ほどの判断を参考にいたしまして、237 ppm以上のところで、雄も雌も同じような形で有意差が認められておりますけれども、1.5 ppm未満ということが分かるかと存じます。こちら現時点では毒性としない案として御提案をしておりますので、併せて御議論いただければと思います。

〇〇からこれに関しまして、1.5%未満ですが、背景値を超えていますというコメントも頂戴しているところがございます。よろしく願いいたします。

続きまして、評価書にお戻りいただきまして、43ページをお願いいたします。28日間のラットの代謝物IIの試験でございます。こちらメトヘモグロビンが測定されてございます。結果を表35にまとめてございまして、無毒性量は現時点で雌雄とも44.2 ppmと御提案しております。表中、先ほどの説明と同様に、〇〇から修正をいただいております。

1点目に関しまして、雌で認められました脾臓の被膜線維化につきましても「多巣性」「び慢性」とされていたというところがございますけれども、こちらは先ほどの整理で削除の御提案を〇〇からいただいておりますので、御確認いただければと思います。

2点目としまして、認められておりますカリウム減少やカルシウム、アルブミンの増加、A/G比の増加等につきまして、統計学的有意差があるものの、用量相関性がない、雌雄で同様の傾向を示さないことなどから毒性所見としない案として御提案をしております。

こちらにつきまして、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

3点目、884 ppmの雄、雌におきまして、幾つかの臓器で重量の変化が認められておりますけれども、病理組織学的検査に関連する所見が認められなかったことから毒性所見としない案として御提案をしております。こちらいずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

また、4点目はメトヘモグロビンに関することとございまして、こちら机上配布資料2にデータを御用意しております。データとしましては9～10ページでございまして、9ページが雄、10ページが雌でございます。4行目にメトヘモグロビンのデータがございまして、上2用量の雄で有意差が出ているという結果でございます。雌のほうも中間用量のところ有意差が出ている結果でございますけれども、こちら1.5%未満ということで、現時点では毒性としない案として御提案をしております。

これに関しまして、〇〇から、雌の884 ppmの実測値が0.4以下の4例が何らかのミスではないかと思われましてというコメントを頂戴しております。全体としては221 ppm以上の雌雄で統計学的有意差を認めるとしても、1.5%を超える個体は雌の221 ppmの3匹だけですということとございます。

評価書案にお戻りいただきまして、44ページの3行目から、今度は代謝物IIIの試験でご

ざいまして、こちらメトヘモグロビンが測定されてございます。無毒性量につきましては雌雄ともに208 ppmと御提案しております。表37に結果をまとめてございますが、〇〇からほかの試験と同様の修正をいただいております。

事務局から3点お伺いをしておりまして、1点目は、208以上投与群の雄、830 ppm投与群の雌でクロールの増加が認められております。208 ppm投与群の雄については統計学的有意差があるものの、背景データの範囲内ということにして、ほかに関連するパラメータや病理組織学的変化も認められないことから、毒性影響としない案として御提案をしておりまして、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、2点目ですが、830 ppm投与群の雌におきまして認められました脾臓の絶対重量、比重量及び対脳重量比の増加につきまして、統計学的有意差はないという結果でございますけれども、脾臓に病理組織学的変化も認められる用量でございましたので、毒性所見とする案として御提案をしております。

こちらにつきましても、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

3点目がメトヘモグロビンについてのところでございます。机上配布資料2ですと、11ページ、12ページが該当いたします。結果を御覧いただければと思いますが、こちら1.5%未満であることも踏まえまして、現時点では毒性所見としない案として御提案をしております。

〇〇から、雌280 ppmは1.02%、830 ppmは1.25%で有意差を認めますというコメントを頂戴しております。また、〇〇から、830 ppm雌のメトヘモグロビン増加が表から抜けているのではと御提案いただいておりますので、こちらを毒性とするかどうかにつきまして、併せて御確認いただければと考えております。

長くなりましたが、亜急性毒性試験に関しまして以上でございます。よろしくお願いたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

亜急性毒性試験からですけれども、31ページからのARfDのエンドポイントについて、混餌投与の試験で認められた初期の体重増加抑制については、摂餌量減少を伴うのでARfDのエンドポイントにしなかったという点は、先生方からいずれも了解しましたという返事をいただいております。

次に、亜急性試験①のラットについては、ボックスの中に〇〇からコメントをいただいておりますが、これは削除ということよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。肝臓や脾臓などのいろいろな修飾が書いてあるのですけれども、修飾を削ってまとめたほうが表として非常に見やすいと思ったので、少し提案させていただきました。ほかの試験についても同じです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それと、私から表23の投与の日にちのことについてコメントしましたがけれども、事務局のほうから適切に修正いただきましたので、これはこれで結構だと思います。ありがとうございました。

それから、【事務局より】というところの、多巢性についてと、②のメトヘモグロビンの1.5%は後にさせていただきますけれども、これは済んだということによろしいですか。○○、多巢性は済んだのでよろしいですね。

あと残っているのが、32ページの赤色脾髄のび慢性云々という表現で、ちょっと微妙なところで、「の」と「に」で○○と○○で違うのですけれども、どちらにしましょうかね。

○ ○○

○○ですけれども、先ほど○○の提案があったように、脾臓の髄外造血亢進でいいのではないですか。用語としては「脾髄外造血亢進」になるのですかね。

○○、そういうことですね。

○ ○○

試験間で全然用語が統一できていないので、一般に使われるのは脾の髄外造血亢進という所見です。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

これは解決済みということですね。

事務局は、メトヘモグロビンは1.5%未満ということで判断しましたということでした。1、2ともに先生方から特段の御意見はなかったのですけれども、私のメトヘモグロビンに関する答えで、非常にあやふやな答えをしたのは、実はここで決めてしまうとちょっと具合が悪いなと思って、背景値を超えるものの云々ということでぼやかしたつもりでした。意見としては先ほど申し上げたとおりですので、特にありません。

それから、34ページの下に【事務局より】というボックスがあって、28日亜急性試験が提出されたけれども、検体摂取量のデータがないので、評価書案には記載しませんでしたということで、これは皆さんの御同意を得ています。

○ ○○

座長、よろしいですか。

1個前のラットの28日の試験の、○○と○○からいただいているヘモジデリンか胆汁色素か確認してほしいというコメントのところを御議論いただいてもよろしいですか。

○ ○○

今、○○から手を挙げていただいている、そのことでいいでしょうか。よろしくお願

します。

○ ○○

その話です。○○が書かれていますように、緑色色素は、通常は胆汁色素を表現する言葉なのです。恐らくこれは、この試験ではヘモジデリンだと思います。何であえて緑色色素という言葉を使っているのかわかりません。今、これをヘモジデリンかどうか証明しようといっても、恐らくこれは海外で実施された試験だと思うので、これはこのままでいいのではないかと思います。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○、今の件でよろしいでしょうか。

○ ○○

全体を通して、ヘモジデリンの沈着が実際に鉄染色して証明されている試験もありますので、私も緑色色素といいながらもヘモジデリンの沈着だと思います。

ただ、やはり議論しておかなければいけないのは、緑色色素ということで、ヘモジデリン以外にも胆汁色素の可能性もあるし、この剤は酸化作用があるのですね。となると、リポフスチンの可能性もあるのですね。そういうことを含めて議論したということで、緑色色素でとどめていただいてもいいですけども、ヘモジデリンだろうという議論があったということで結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。よく分かりました。

それで、この段はよろしいでしょうか。

そうしましたら、次が35ページ下の【事務局より】で、これも済んだのですかね。雄の脾臓でみられたヘモジデリン沈着について、有意差はないけれども、100 ppm以上を毒性所見としましたということは、皆さんも同意されていますし、次のメトヘモグロビンの250ppmの雄で2.3%云々というのがあるけれども、結果的には統計学的有意差がみられた雌のみを所見としました。この件も先生方からオーケーという意見をいただいています。この辺はよろしいでしょうか。

次の点は、(3)の28日間亜急性のマウスの試験についてですけども、事務局からのお尋ねについて、いずれも御意見がないのですけれども、一つは予備試験として行われた試験であるということと、検体摂取量については云々ということがあって、必要に応じて書いたということで、特に異論はありませんということですけども、○○、特によろしいですかね。

○ ○○

その前にイヌのほうは省いたということもございましたので、念のためということです。確かにほかにマウスの試験がございませんので、これはこれで載せるということで異論は

ございません。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございました。

その上に、私からハインツ小体の脚注について確認しましたというのを書きましたけれども、これはこれで結構だと思います。

次が（４）のイヌの試験でして、38ページに α_3 グロブリンの言葉が1つ出てくるのですが、○○指摘があったのですが、事務局の説明のようにこれは削除しますということでした。

90日間のイヌの試験については、ボックスの中の①番ですけれども、80 ppm以上の雄で見られた血小板の増加については、背景データの範囲内だったので、どうしようかという質問がありました。これについては事務局案でよいですという案が○○、○○、○○からあったのですが、○○と私からは、データの範囲内というか、80 ppmは毒性にしないでもいいのではないかという意見だったので、イヌは比較的血小板がばらつくのと、比較的変な値でもないので、80 ppmは毒性にしないということにしてよろしいでしょうか。どうぞ。

○ ○○

○○でございます。イヌではそういうことだということであれば、私は特に主張はいたしません。80はいいということで承知いたしました。

○ ○○

○○、○○もいいでしょうか。

ありがとうございます。同意したということで了解しました。では、そういうふうにさせていただきます。

2と3については、MCHCの変化と、もう一つはALPの変化は毒性としないというのは皆さんから御同意を得ました。

それでは次に、39ページの下の方から、28日間の試験については、表31のボックスの中に○○から「増加あるいは亢進」という修文をいただきました。これは特によろしいでしょうか。

○ ○○

事務局からお話があったように、増加のほうにするということです。

○ ○○

ありがとうございます。

実は私がボックスの2に1つ質問したのですが、これは私の勘違いでして、このままということで御了解をお願いいたします。

次が、脾臓の髄外造血亢進とヘモジデリンの増加についてですけれども、そういう変化はあるけれども、血液学的パラメータが認められる量を考慮して、200 mg/kg以上を毒性所見としましたということでした。この点については先生方から特段の意見がなかったの

ですけれども、〇〇、何か御追加はございますか。よろしいですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、記載のとおり、ちょっとコメントを書いただけで、事務局案で結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇も特に追加なしということでよろしいですか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それで、〇〇からのヘモジデリン沈着の増加あるいは亢進というのは、ヘモジデリンの沈着に戻すということによかったですか。

〇 〇〇

ヘモジデリン沈着の増加ということです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、次が28日間亜急性試験ですけれども、ボックスの中に修正がありまして、私から946 ppmのLUCの削除をお願いしたのですけれども、LUCは全く意味が違うので、ないほうが良いと思います。そういう意味で削除してもらいました。

髄外造血亢進はよろしかったですね。

次が、【事務局より】というボックスがありますけれども、①にクロールの増加について、②は脳比重量の増加や肝比重量の増加、絶対重量の増加という臓器の若干の変化があるのだけれども、毒性所見にしなかったということと、メトヘモグロビンが1.5%未満だったので、毒性にしなかった。この3点ですけれども、先生方からいずれも特になかったのですが、これはもう済みということでよろしいでしょうか。

あと、〇〇から、脾臓マクロファージの色素沈着の同定を希望しますということなので、すけれども、これは特によろしいですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、先ほど述べたとおりで、色素については、本来ならば同定してほしいですけれども、ここでは議論したということで、結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それで、次が28日の亜急性のラット、代謝物IIの話ですけれども、一つは、884 ppmの脾の被膜線維化について、評価書案にその旨を記載しましたということと、カリウムの減少があったけれども毒性としなかったということ、精巣や副腎の若干の変化があったけれ

ども、これも毒性としなかったということと、メトヘモグロビンについて、1.5%以下であるので毒性にしなかったということで、先生方から特に意見がなかったです。

机上配布資料2を見ていただければと思います。

○ ○○

9ページでございます。

○ ○○

10ページの雌のほうですね。221 ppmで1.47平均のものが、884になって0.48になっているのですけれども、測定値を見ると、0に近いものが4個あって、あとは1を超えているようなもので、これは何かの私のミスではないかと思うので、そういう意味では、884というのは影響になるのではないかという気がしているのですけれども、考え過ぎですかね。私としては、0に近い値というのはちょっと、判断しにくい。何でこんな値になってしまったのだろうというところがあって、それ以上のことは何とも言えないのですけれども。

それと、221 ppmの平均が1.47という非常に1.5にきわどいところであるということと、884の値をよく見ると、1.5を超えたものが3匹ぐらいいるということなので、これは影響にしてもいいのではないかなと私は思ってこう書いたのですけれども、それ以上のことはここからは想像できないので、何とも言いにくいです。

この辺のこともあって、1.5と書いてしまうと、では1.47はどうかという話がいつも出てくるので、非常に心苦しいのですけれども、その辺をみて影響にするなら、221ppm以上を影響に。

ただ、物としては代謝物のことになるので、またARfD等はどうするかということはあるのですけれども、その辺のことだけ言って、どうしましょうか。毒性にしても、私はおかしくないと思うのですけれども、別の御意見はありますか。

○○、どうぞ。

○ ○○

今、○○が提案された件なのですけれども、確認させていただくと、884 ppmはあまりにも低過ぎるのではないかということが一点ですか。

一方、221 ppmに関しては、平均も1.4だけれども、個々を見ると高くなっているのではないかという御意見ですね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

それで、先生の御意見では、雌の221 ppm以上を毒性として取ったほうがいいのかという。

○ ○○

そうです。

○ ○○

ということは、884 ppmも含まれるということですか。

○ ○○

そうです、毒性だということです。

○ ○○

でも、やはり先生、平均を見ると1.5を切っていますので、ほかの試験との兼ね合いも含めて、僕はちょっとこれは難しいなと思います。折衷案的な意見を言って申し訳ないのですけれども、ここで先生の御提案を含めて議論したということで、ほかの試験との兼ね合いも含めると、ここは毒性とはちょっとみられないなという私の意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

恐れ入ります、○○が挙手されています。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

カードが手元になくて申し訳ございません。

○○に質問したいのですがすけれども、例えば採血の時間がちょっとずれてしまって、正しい測定値が出ないということが現場では多々あると思うのですね。そういうことも加味して、普通の測定エラーとして0になるということはあるのでしょうか。言い換えれば、剤の影響でメトヘモグロビンの濃度が、これも背景値に近い正常値の下限だと言われてしまえばそうなのでしょうけれども、たまたま採血して、測定機器に行くまでが長くなってしまったということではこういう低い値になるということはあるのでしょうか。

○ ○○

普通は、採血して置いておくと、どんどんメト化していくので、逆なのです。

○ ○○

逆ですね。では、0になるということは、現場での測定エラーの中ではあり得ないということですね。

○ ○○

ないので、余計に0はおかしいでしょう。0や0.1はあり得ないでしょうという発想なのです。ただ、例数が多いので、少なくとも1.5を超えたのは3匹しかいない。その程度のことしか言えないといえば言えないのですね。

だから、こういう議論をして、これを毒性としなかったというのは、それはそれで、値も非常に小さいですし、結果としては毒性かそうでないかという大きな判断になりますけれども、数字を見たところでそんなに大きな差ではないので、○○が言われたように、あ

まり無理しないほうがいいでしょうということで、それはそれで異論はありません。

○ ○○

ありがとうございました。

○ ○○

ほかに何かありますか。なければ、これは毒性としないというふうにさせていただこうと思います。

ありがとうございました。そういうふうにします。

それでは、次が45ページで、【事務局より】というところがあって、クロールの増加がみられたというのが一つと、比重量のことと、もう一つはメトヘモグロビンについてですけれども、これは先生方からいずれもオーケーということでしたね。それでいいと思います。

私の意見としてここもぼかしたのは、1.4というのがあるので、どうなるかなと思って置いておいた話なので、これはそれで了解しました。

それで亜急性は済んだということよろしいでしょうか。

それでは、事務局、どうしましょうか。4時を回ってしまったのですが、○○のこともあるし、残りが慢性と発生毒性と遺伝毒性なのですが、ちょっと休みますか。

○ ○○

承知しました。御休憩を取られるということで、その前に1点だけ、今の28日の代謝物IIIの試験について、46ページの上のほうのボックスの○○よりの2つ目、③の御意見を御議論していただいているのですか。830 ppm雌のメトヘモグロビン増加は毒性ではないかという御意見ですね。机上配布資料ですと、12ページにデータがございますので、ここを確認いただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

すみません、どうぞ。

○ ○○

○○です。これも1.5%未満で、有意差がついていますけれども、毒性と考えるなくていいのではないかなと思いました。○○、いかがですか。

○ ○○

分かりました。もう先ほどの件で、私は1.5はいいと思うのですが、きわどいのは捨っておくと後々で負荷になるとか、いろいろ考えたりするのですが、1.5は1.5で構わないので、○○がよろしければ、その基準で全部判断したということだと思います。

○ ○○

これは毒性と考えないというふうに考えます。

○ ○○

ありがとうございました。

ということです。

○ ○○

それでは、10分くらい御休憩されますか。

○ ○○

そうですね、ちょっと休んだほうがいいのと、その間に進め方を考えないといけない。

○ ○○

ちなみになのですけれども、○○が25分には退室されるということなのですけれども、伝言みたいなものがあれば、残していただければと思うのです。

○ ○○

とにかく少し休憩させていただいて、頭でやっていただきます。

では、20分までお願いします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、会議を再開させていただきます。

冒頭でもお話ししましたがけれども、○○が所用がおりで、退室されるかもしれないので、代謝の部分でこれまでのお話をお聞きになって、お気づきの点をお話ししていただければと思います。よろしくをお願いします。

○ ○○

どうもすみません、年度末でいろいろ学事が勃発してしまって、あと5分か10分で退室させていただきます。

私が動物代謝の委員として申し上げたことは、代謝の部分で述べたように、血液毒性の原因となる代謝物というのは恐らくIVというもので、そのIVがドシエの代謝マップにはその後どうなるかが、解毒的代謝物として代謝物XIII、X、あとはグルクロン酸抱合体もありますかね、それからメルカプツール酸といったものになるときは書いてありますが、恐らくメトヘモグロビン血症などができるときには、代謝物IVの芳香族1級アミンのところは酸化的な代謝を受けて、NHOHになって、それが恐らくヘモグロビンの酸化に関わっているのだらうと思うのですね。ですから、代謝物IVができる量というのは申請者に照会して、冒頭に紹介してくださったように、投与量の10%以上できていることが、代謝経路からすれば見受けられるということなので、この後は、要するに血液毒性の原因代謝物というものは確実にできているので、この先恐らくARfDの御議論をなさると思うのですけれども、ARfDのエンドポイントとして何を選ばれるかというのは毒性のエキスパートの先生方にお任せしたいと思っておりますけれども、原因となっている代謝物が確実に生成して、しかも量が相当多いということなので、あとは申し訳ありませんけれども、よろしくをお願いしますということでございます。

以上でよろしいでしょうか。

○ ○○

ありがとうございました。

先生方、皆さんよろしいですかね。よろしければ、続きをさせていただこうと思います。

それでは、慢性毒性のほうをお願いします。

○ ○○

そうしましたら、評価書案の46ページをお願いいたします。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。

(1) としまして、イヌの1年間の慢性毒性試験でございます。本試験は、メトヘモグロビン、ハインツ小体、ハウエルジョリー小体が測定されてございます。無毒性量は、現在の案ですと、雌雄とも15 ppmで御提案をしております。

次の47ページから【事務局より】で5点お伺いしております。

1点目でございますけれども、MCHC、網状赤血球の変化につきまして、15 ppm投与群の雄及び50 ppm投与群の雌雄につきましては、僅かな変化又は一貫性のない変化と考えまして、ほかの赤血球などのパラメータも変化が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。

こちらにつきましては、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、2点目、骨髓造血亢進につきまして、報告書で検体投与の影響とされております250 ppm投与群の雌雄における毒性影響として御提案をしております。こちらにつきましても、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

3番目はハインツ小体についてでございます。認められた50 ppm以上投与群の雌雄における毒性影響としましたが、報告書におきまして、50 ppm投与群は毒性影響とされていないため、扱いについて御検討をお願いしております。

こちらはドシエにデータがございますので、御覧いただければと思います。お手元の資料の198ページでございます。お開きいただきますと、表が3つございますけれども、ハインツ小体は一番上の結果となっております。こちらは50 ppmの雌雄から認められておりますけれども、250ですと、かなり雌雄ともに明らかに増えているような結果が出ているかと考えられます。現在の案ですと、こちらは50 ppmから影響としておりますけれども、多くの専門委員、専門参考人から御同意の御意見を頂戴しておりますが、○○から、RBC、Ht、ヘモグロビンなど、ほかの血液データで貧血を示す所見がないことや、こちらの表の結果でございますけれども、1000個中の数が250 ppmに比べるとかなり少ないことから、採用しなくてもよいと思いますというコメントも頂戴しておりますので、ハインツ小体の増加はどこから毒性と取るかということで御議論いただければと考えております。よろしくをお願いいたします。

評価書案にお戻りいただきまして、47ページのボックスの4点目でございます。こちらはメトヘモグロビンのことございまして、データを机上配布資料2に御用意しております。

す。13ページに1枚紙で雄と雌のデータをいつからの投与のデータかで各投与群のデータをまとめてございます。こちらの雄の250 ppmにつきまして、4週のデータを御覧いただきますと、4.9%という結果でございましたけれども、この群のデータを見ますと、2個体では5%を超えていたというデータもございまして、投与4週以降に認められた変化として、250 ppmの雄も評価書の表39に記載をしております、こちらは4週からの影響と捉えてよいか、御検討をお願いしておりました。

こちらにつきましては、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、5点目はメトヘモグロビンについてでございますけれども、250 ppm投与群の雌雄において、メトヘモグロビン、ハインツ小体の増加が認められておまして、最初の測定時点が投与期間の延長により、程度の増強等が認められると考えたことからARfDのエンドポイントとしましたけれども、最初の測定時点が投与4週ということもございましたので、単回でも起こり得る影響かどうか、御検討をお願いしておりました。

こちらは多くの先生から様々な御意見を頂戴しておまして、〇〇からは、250 ppm投与群、各時系列におけるメトヘモグロビンデータの振れ幅が比較的小さいことから、単回でも起こり得る影響と推測しますという御意見を頂戴しております。

また、〇〇からは、単回投与で起きるかは正直なところ分かりません。しかし、メトヘモグロビンはヘモグロビンの鉄イオンが酸化して生じ、ハインツ小体はヘモグロビンの酸化的分解産物なので、1回の投与でも毒性量であれば生じていると考えますとコメントを頂戴しております。

また、〇〇からは、ハインツ小体に関しては、検体の連投により一部が蓄積されることが考えられるので、ARfDの判断には使いづらいと思っておりますとコメントを頂戴しております。メトヘモグロビンの値に関しては、4週の結果ですと、雄4.9%、雌5.6%で僅かですが増加しているということにして、大部分のヒトは10%のメトヘモグロビン値に耐え得るものの、一部では6%に満たなくてもチアノーゼの症状がみられるとの報告もありますので、ARfDについては、より安全側に立ってみれば事務局案でいいように思いますというコメントを頂戴しております。

〇〇からは、否定はできないと思っておりますが、積極的に採用する根拠も乏しいと思っておりますというコメント、〇〇からは、単回経口投与では起こらないと思っておりますが、ほかの専門の先生に御教示願いますとコメントを頂戴しております。

続きまして、その下、48ページの2行目から2年間慢性毒性試験（ラット）でございます。こちらの試験でもメトヘモグロビン、ハインツ小体が測定されております。結果を表41にまとめてございまして、事務局より4点お伺いしております。

1点目、150 ppm以上投与群の雌で投与1週にみられた体重増加抑制でございますけれども、投与1週の増加量を下の表にまとめてございますが、投与群間で大きな差がみられないことからARfDのエンドポイントとしない案として御提案をしております、いずれ

の専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、2点目はメトヘモグロビンの増加に関するところでございまして、机上配布資料2で御紹介いたしますと、14ページにまとめてございます。有意な増加がみられるところ、1.5%を毒性とするということも考慮いたしまして、データを御覧いただきますと、雄では1.5を超えるデータがないというところで、雄は毒性とせず、雌ですと、150 ppmのところから1.5を超えるデータもみられることから、そこから毒性とする案として御提案をしております。

こちらにつきましても、現時点ではいずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

3点目は、血液学的なパラメータの毒性の取り方についてお伺いをしております。こちらに関しまして、〇〇から御意見を頂戴しております、机上配布資料3としてデータを御用意しておりますので、そちらを見ながら説明させていただきます。

現時点の案は、評価書の49ページの表41にまとめているような毒性の取り方をしているところでございますけれども、〇〇のコメントを御紹介いたしますと、本試験は古い試験ということもありまして、それぞれの値がばらばらで悩ましいということです。当時測定値で比較的安定なのがヘモグロビンでございまして、机上配布資料3ですと、ヘモグロビン値は一番上のデータとなっております。こちらで有意差を確認できそうなところが、雄の250 ppmのところ、雌の150 ppm以上ということにして、これをベースに考えると、雄のデータとしては、250 ppmのヘモグロビン、ヘマトクリット値、雌ですと、150 ppm以上のヘモグロビン、RBC、MCVで、250 ppmのヘマトクリット値もそれぞれ影響としてはどうでしょうという御提案をいただいておりますので、こちらを御議論いただければと考えております。

評価書案にお戻りいただきまして、4点目、こちらは臓器重量の変化が認められてございまして、関連する所見が認められなかったことから体重低下に伴う二次的な変化であると考え、毒性所見としない案として御提案をしております、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

50ページの1行目の上のところでございますが、〇〇から、この2年間慢性毒性試験(ラット)の脚注に臓器重量と病理組織学的検査が1年間投与群のみで実施されたということを知るようにしてはどうかということでございまして、こちらが分かるように、49ページの表41にあります2行目からの脚注を追記しております。また、本文のほうも、48ページの6行目の後ろのところに臓器重量測定というのを追加させていただいております。このような修正でよいか、御確認いただければと思います。

50ページの2行目、ラットの24か月間発がん性試験でございまして。こちらの試験は10行目から御覧いただければと思いますが、精巣間細胞腫の発現頻度増加が150 ppmの雄で認められております。こちらのデータは、150 ppm投与群の発生頻度は試験実施施設における背景データの範囲内ということ、対照群でも認められた病変であったことから、発生

頻度の増加、対照群における低い発生頻度に起因した偶発的な変化であると判断したという記載で御提案させていただいております。

こちらにつきましては特段の御意見を頂戴していないところでございます。

結果としましては、現時点で、無毒性量は雌雄とも**50 ppm**、ページをお進みいただきまして、発がん性は認められなかったと記載してございます。

7行目からの【事務局より】を御覧いただければと思います。海外におきまして、**150 ppm**投与群の雄で副腎髄質褐色細胞腫、雌で乳腺線維肉腫を検体投与によるものと評価しているという状況でございまして、今回、補遺として両臓器の背景データなども提出されているところとございまして、こちらを毒性所見とするかどうか、御確認をお願いしております。

こちらにつきましては、〇〇、〇〇から毒性ではない、事務局案に同意ですと御意見をいただいております。〇〇からも、統計学的に有意差がなく、背景データの範囲の近くでありまして、加えて、被験物質の何らかの作用で特異的に生じる腫瘍とは思われないので、毒性所見としなくてよいとの御意見をいただいております。また、〇〇からは、事務局の御提案に賛成です。副腎髄質褐色細胞腫については、誘発ならば副腎髄質の過形成の増加もみられるはずということで、乳腺の線維肉腫3例に関しても誘発とは考えないというコメントを頂戴しております。

あわせて、表43の結果について、〇〇から御意見をいただいております。150 ppm雄の肝臓、脾臓のヘモジデリン沈着を取り上げる必要はないかもしれませんと御意見をいただいております。ドシエの263ページのデータを御覧いただければと思います。表が2つございますけれども、現在、ヘモジデリン沈着に関しましては下の鉄染色の結果から記載しております。雌のほうは有意差がございますけれども、雄のほうは有意差がないという結果でございまして、数値としては御覧のとおりとなっておりますので、現時点では**150 ppm**を毒性とする案とさせていただきますけれども、扱いについて、御検討をお願いできればと考えております。

評価書案にお戻りいただきまして、51ページをお願いいたします。9行目から、24か月間発がん性試験（マウス）でございまして、こちらはハインツ小体、ハウエルジョリー小体が測定されてございまして、現時点案ですと、無毒性量は雌雄とも**3 ppm**、発がん性は認められなかったとまとめてございます。52ページの15行目から、事務局から3点お伺いしております。

1点目、**3 ppm**投与群の雄におきまして、ハインツ小体の僅かな増加が認められておりますが、報告書におきまして高い個体が1例含まれていたことによるものと考察されてございまして、評価書においても**3 ppm**は毒性所見としない案として御提案をしております。こちらにつきましては、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

続きまして、2点目、**12 ppm**以上投与群の雄でみられた多染性赤血球増加につきまして、

同投与群でハインツ小体の増加、それから50 ppm投与群で脾臓の髓外造血亢進が認められたことから、毒性所見とする案としております。こちらにつきましても、いずれの専門委員、専門参考人から御同意の御意見を頂戴しております。

3点目としまして、50 ppm投与群の雄で腎臓の増加等、臓器の変化が認められております。また、雌でも50 ppm投与群から認められているということでございますけれども、関連する所見がみられないことから、毒性所見としない案として御提案をしております、いずれの専門委員、専門参考人からも御同意の御意見を頂戴しております。

慢性毒性試験、発がん性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

46ページからですが、イヌの試験について、事務局より5点ほどありまして、1つは15 ppm以上でMCHCの変化やレチクロサイトの変化があったのだけれども、全体としてはパラメータが大きく動いていないので、毒性所見としませんでしたということについては、先生方から御同意を得ています。

それから、骨髓造血亢進についてですが、検体投与の影響とされる250 ppm投与群の雌雄における毒性影響としましたということで、これも特に先生方から意見はなかったと思います。

ハインツ小体についてですが、50 ppm以上で毒性としたけれども、それでいいかという問いかけがあって、○○からは採用しなくていいのではないかとということでした。確かにこのハインツ小体は、先ほども私が説明したように、血球の中にできると、それが赤血球の寿命の分だけ残ってしまいますので、どうするかというのはなかなか判断しづらいところがあるのですけれども、○○、何か御追加はありますか。

○ ○○

これはドシエの198ページにあるんですね。これを今見ますと、250 ppmはそれこそ1,000分の100以上となりますね。その一方で、50を見ると、せいぜい10台ですね、20台は雌であるか。どうかと思ったのですけれども、悩ましいところですが、皆様方が50 ppmは影響ありという御判断ですので、私もそれに同意するということで了解します。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。これは、8週までは出ていないんですね。ですから、弱いといえれば非常に弱いと思いますけれども、一応、皆さんの意見ということで。

○ ○○

結構です。特段積極的に反対する意見も私も持っていないので、同意します。

以上です。

○ ○○

次の④が、またメトヘモグロビンなのですけれども、これもまた悩ましくて、4.9%と5%

超えというのがあって、記載しましたということで、特になかったので、これも事務局の判断でよろしいですかね。

それでよければ、次の⑤が、250 ppmの雌雄でメトヘモグロビンとハイツ小体の増加がみられたのだけれども、4週ということもあるけれども、単回投与に起こり得る変化です。いわゆるARfDの根拠とするかどうかということで、先生方は微妙な答えが多いですが、どうでしょうか。

私が言いたかったのは、ハイツ小体は、この結果からは、先ほどの4週というところですけども、根拠としにくいのではないかなと思うのですが、メトヘモグロビンは根拠にしてもいいのかなと思いました。そういうことでよろしいですか。250 ppmのメトヘモグロビンはARfDにできる可能性があるのではないかなということなのですけれども、○

○ ○○

○○です。御指名いただきましたが、後ろのほうでできないと書いてありますが、皆さんの御意見がそうであれば、意見を撤回します。

○ ○○

分かりました。

○○、どうぞ。

○ ○○

今、議論されているのは⑤のARfDですよ。4週のデータだけれども、単回投与でメトヘモグロビンができるか、できないかという議論になるわけですね。

それで私が一つ疑問に思ったのは、例えば一酸化炭素中毒のカルボキシヘモグロビンがありますけれども、あれなどは本当に急激に吸い込んでその結果、瞬時に反応してできると理解しています。そういう意味では、メトヘモグロビンも一回投与でもできておかしくないのではないかな。もちろんその裏づけのデータは私もよく知らないのですけれども、そういう意味ではARfDの根拠にしてもいいかなと思います。

ただ、そこはそれこそ○○が御専門ですので、お聞きするのがいいかなと思っていますけれども、私はARfDの根拠にしていいかなという意見です。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

ということで、私はそれでいいと思っているのですけれども、特段の意見がなかったら、次へ行ってよろしいですか。

よろしければ、次の2年のラットについては○○からコメントをいただいていますけれども、これは対応済みということでよろしいかと思います。

ラットについては、1つ目が150 ppm以上で認められた体重増加抑制はARfDのエンドポイントとしなかったということと、次にメトヘモグロビンの増加についても1.5%未満なの

で、毒性としなかった。雌の150 ppm以上を毒性としたということ。

3番目は赤血球の関係についてですけれども、ヘモグロビン、ヘマトクリット等の変化に用量相関がないので、毒性としなかったということです。それと、形態検査でも変化がなかったのでということで、これも先生方から特に意見がなかったです。

もう一つは、雄で心臓などの変化があったけれども、二次的なものだから毒性としなかった。先生方からは特段の意見がなかったのですが、私は3番についてはうがった見方をしています、このデータは81年と非常に古いデータでして、こういうヘモグロビンやヘマトクリット、RBCがばらばらになるということがよくあるのですね。そのときにどうするかというと、この結果自体はモルで出ているので余計にわかりにくいのですけれども、ヘモグロビンの単位をg/dLに戻してみると、雌の250は13 g/dL以下になるのですね。同じように、雄の150 ppmも13.5ぐらいになって、ほかのRBCやMCVはむちゃくちゃな値でとてもみられないような状態なので、そういうことを許してもらえれば、雄の250と雌の150以上ぐらいが貧血かなと私は判断したのですけれども、どちらでもいいと言うといけないけれども、事務局の案でもいいし、細かく見ればそういう見方もあるかなということなのですが、先生方、何か御意見はありますか。あまり報告書の数字をいじって見るのもよくないので、事務局の案のままにしておこうかなとは思っています。紹介として、ヘモグロビンが信用できるということぐらいはここで話しておけばいいかなと思いましたので、特に意見なしということにします。

あと、〇〇から脚注の件で質問をいただいていたけれども、対応済みということでよろしいですね。

次に進むと、24か月の発がん性の試験ですけれども、副腎髄質の褐色細胞腫の件で、事務局から提案されているのですけれども、毒性としなかったということで、先生方皆さんに御了解をいただいています。〇〇から、150 ppmのヘモジデリン沈着は取り上げる必要がないかもしれませんということが意見として出されているのですけれども、ドシエの263ページでしたね。〇〇、この点は何かコメントがありますか。

〇 〇〇

数値的に見てどうなのかなと感じました。これは全例について鉄染色をやっています。経験上、こういう場合はよくこういう結果になります。本来ならば代表例だけをやるべきで、あとはHE染色で判断すればよかったのかなと思います。

ただ、結果はこのままで、150 ppmの雄の影響でいいと思います。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。では、そういうふうにさせていただきます。

次がマウスの試験で、①がハインツ小体が僅かに増加したけれども毒性所見としなかった。

②は、多染性赤血球の増加について、脾臓の髄外造血も増えているので、毒性所見にした。それと、雄の腎の重量などの増加ですけれども、ほかに関連する所見がないので毒性

にしなかったという点については、先生方からいずれもオーケーをいただいていますけれども、特に追加はございませんか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、ちょっと時間もいっぱいなので、生殖毒性に少し入りますか。

○ ○○

座長、すみません、諸般の事情で、時間的に遺伝毒性をやっていただくとちょうどいいかなと思うのですが、生殖毒性の先生方には申し訳ございませんが、いかがでしょうか。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

そうしましたら、57ページをお願いいたします。2行目のところが遺伝毒性試験でございます。

原体の試験の結果を表50にまとめてございます。○○から表中の記載について修正をいただいております、それに基づきまして、57ページの4行目も併せて修正をしておりますので、御確認いただければと考えております。また、代謝物の試験が58ページの16行目からの表51にまとめてございまして、○○から記載整備をいただいているところでございます。結果としましては、原体の試験も代謝物、分解物の試験も陰性の結果でございます。

○○から57ページの1行目のところにコメントを頂戴しております、表中の記載を統一しましたという点、それから、ドシエにつきまして、処理時間の間違いがあったというコメントを頂戴しております。

○○からは、修正コメントはありませんと頂戴しておりますので、御紹介させていただきます。

遺伝毒性試験に関しましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

今、御紹介いただきましたように、○○から4行目、表50、表51についてそれぞれ御修文いただきました。ありがとうございました。

○○、この点については何かありますでしょうか。

○ ○○

○○です。表50と表51の書きぶりが統一されていなかったのを統一したということで、内容に関してはコメント等はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○からも特に陰性なので、修正含めてコメントはありませんということですが、

そういうことでよろしいでしょうか。

○ ○○

全て陰性ですので、問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

事務局、どうでしょうか。

○ ○○

お時間的にはここまでかと思います。

○ ○○

生殖発生先生には大変申し訳なかったのですが、残ってしまいました。

○ ○○

生殖発生毒性の先生、今、おっしゃりたい点があれば、ぜひ述べていただくのもよろしいかと思うのです。

○ ○○

少し時間があるので、何かこれだけは言い残したいということがあれば、ぜひ御発言、よろしいですか。ありがとうございます。

○○、○○から何かないですか。いいですか。

○ ○○

○○は多分もう退席されると思います。

○ ○○

すみません、もうちょっとで違う会議のほうに移動します。申し訳ありません。

○ ○○

ありがとうございます。不手際で申し訳ありませんでした。

一応、議事は途中ですけれども、ここまでとさせていただこうと思います。長時間ありがとうございました。

事務局、どうぞ。

○ ○○

御審議ありがとうございました。事務局の不手際で最後まで行かず、申し訳ありませんでした。

次回、また引き続き御審議いただきたいと思いますので、会議の前になりましたら、本日、御審議を終えたところまできれいにしたものでお送りさせていただきます。追加のコメントがございましたら、頂戴できればと思います。

事務局からは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、そのようにお願いします。

事務局からほかに何かございますでしょうか。

○ ○○

日程でございます。次回は4月18日月曜日、午前10時からになります。午前中の開催になりますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

また、ちょっと議事の外になってしまうのですが、農薬第一も兼任されている先生におかれましては、第一が午後に予定を入れていただいておりますが、そちらは開催しない予定ですので、午前中だけお時間を確保していただければと思います。

日程については以上でございます。

それと、評価資料なのですけれども、次が比較的すぐ開催ということで、セキュリティ上の問題や置き場所の問題がないようでしたら、お手元に引き続き置いていただいても結構です。邪魔でしたら、一旦返送してください。

事務局からは以上です。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上