

食品安全委員会 農薬専門調査会
生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループ（第１回）
議事録

１．日時 平成25年2月25日（月） 10：00～13：50

２．場所 食品安全委員会中会議室

３．議事

- （１）生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループの設置経緯について
- （２）専門委員・専門参考人紹介及び座長の選出
- （３）農薬（メトコナゾール）の食品健康影響評価について
- （４）その他

４．出席者

（委員及び専門委員）

桑形専門委員、納屋専門委員、八田専門委員、福井専門委員、堀本専門委員

（専門参考人）

中塚専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、村田委員、山添委員、三森委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、
進藤技術参与、工藤係長、南係長

５．配布資料

資料１ 生殖発生毒性の評価に関するワーキンググループの設置について

資料２－１ メトコナゾール農薬評価書（案）

資料２－２ トリアゾール共通代謝物

資料３ メトコナゾール論点整理ペーパー

６．議事内容

○ ○ ○

定刻より若干早いのですけれども、ただ今から第１回農薬専門調査会「生殖発生毒性

の評価に関するワーキンググループ」を開催いたします。

先生方にはお忙しい中、また朝早くからお集まりをいただきましてありがとうございます。座長が選出されるまでの間、事務局にて議事を進行させていただきますのでよろしくお願いいたします。

本日はワーキンググループに御所属いただきます先生方、専門委員 5 名、専門参考人 1 名に御出席をいただく予定でございますが、先ほど〇〇から御連絡がございまして若干御到着が遅れるということでございました。また、食品安全委員会からは 4 名の委員が出席でございます。

それでは、まず配布資料の確認をお願いいたします。お手元でございますが、議事次第、座席表、ワーキンググループの名簿に続きまして、資料 1 でございますが、本ワーキンググループの設置についての農薬専門調査会の決定でございます。このペーパーにつきましては 1 月の農薬専門調査会幹事会で決定いただきました。「農薬専門調査会の運営について」の規定から幹事会の決定がそのまま専門調査会の決定になるということで、クレジットといたしましては農薬専門調査会の決定というふうにさせていただいております。

資料 2-1 でございますが、本日御審議をいただきます農薬メトコナゾールの評価書（案）でございます。資料 2-2 でございますが、先般幹事会にておとりまとめをいただきましたトリアゾール共通代謝物、参考資料として配布をさせていただいております。資料 3 でございますが、経緯等もし何か御不明な点があればと思ひまして、幹事会等でも用いております論点整理ペーパーを添付させていただきました。

本日配布資料以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。よろしいでしょうか。

それでは、議事を進めさせていただきます。

まず議題 1 でございますが、本ワーキンググループの設置経緯につきまして、資料 1 を用いまして私から簡単に御説明を申し上げたいと思います。資料 1 を御覧いただければと思います。

現在は農薬専門調査会は役割分担制になっておりまして、生殖発生毒性に懸念がある剤につきましては基本的に評価第三部会で審議をお願いしているところでございますけれども、幹事会におきまして先般、生殖発生毒性の判断のみに懸念が生じた、あるいは幹事会の報告前に生殖発生毒性に関しての追加データが提出されるなど、本分野についてのみ慎重に審議する必要があるとされた剤がございました。評価第三部会で御審議をいただくということも検討されたのですが、やはり生殖発生毒性の専門家の先生方にお集まりいただくワーキンググループを設置したほうが効率的ではないかという議論になりまして、農薬専門調査会に所属をいただいております専門委員、専門参考人の先生方を中心とした専門家による集中的な審議を行う場として農薬専門調査会の下に生殖発生毒性に関するワーキンググループを設置するということになったものでございます。

構成及び運営は資料 1 の 2 番に記載しております。まず、ワーキンググループにつき

ましては農薬専門調査会座長の指名する専門委員及び専門参考人により構成されております。裏側に名簿をつけさせていただいておりますが、現段階では専門委員、専門参考人として農薬専門調査会に御参画いただいている先生方の名前を挙げさせていただいております。

それから、ワーキンググループには座長を置き、専門委員の先生方の互選により選任していただきます。それから、今回は農薬専門調査会座長が招集をいたしました。ワーキンググループ座長が置かれましたあかつきには、座長がワーキンググループの会議を招集して議事を司ることとされております。また、必要と認めた場合にはこの名簿にない専門の方の参加を求めることができるとなっております。

また、会議、議事録につきましては原則として公開、これは食品安全委員会全体の原則でございますが、個人の秘密等が開示され特定の者に不当な利益または不利益をもたらすおそれがある場合には、「食品安全委員会の公開について」、平成 15 年の委員会決定でございますが、こちらに準じて取り扱うとされております。また、調査審議の結果は農薬専門調査会に報告をすることといたします。

それから、その他でございますが、上記に定めるもののほか、ワーキンググループの運営に関して必要な事項は座長がワーキンググループに諮って定めるとさせていただきます。

以上が本ワーキンググループの設置経緯及びワーキンググループの構成、運営に関する規定ということになります。

先生方のほうから何か御意見あるいは御質問ございませんでしょうか。

よろしいでしょうか。

本日は剤の審議が入っているということで、個人の秘密等が開示されるおそれがあるということから、このワーキンググループの設置についての決定に基づきまして非公開ということで御連絡を差し上げております。よろしくお願いいたします。

それから、続きまして議事 2 でございますが、専門委員、専門参考人の紹介、座長の選出でございます。資料 1 裏面を御覧ください、今後のワーキンググループに関してはまた新たな専門家の方が追加されるという可能性はございますけれども、現段階でのワーキンググループの先生方の名簿でございます。本日は代田先生と長尾先生が御都合により御欠席でございます。

それでは、先生方もうよく御存じかと思えますけれども、初めてでございますので、お名前だけ御紹介をさせていただきます。五十音順にまいります。

財団法人食品薬品安全センター秦野研究室の〇〇でございます。

独立行政法人産業技術総合研究所の〇〇でございます。

徳島大学大学院ヘルスパイオサイエンス研究部の〇〇でございます。

千葉科学大学危機管理学部の〇〇でございます。

独立行政法人科学技術振興機構の〇〇でございます。

現在、〇〇は少し遅れられているということでございます。

続きまして、座長の選任を行わせていただきたいと思います。先ほど御説明させていただきましたが、設置要領の 2 の(2)によりまして、ワーキンググループには座長を置きまして、ワーキンググループに属する専門委員の先生方の互選により選任することになっております。どなたか御推薦いただければと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○ ○

やはりこれまでの経緯を考えると○○になっていただきたいと思います。

○ ○ ○

ありがとうございます。ほかよろしいですか。

○ ○ ○

私も○○が適任ではないかと思います。

○ ○ ○

ありがとうございます。

○ ○ ○

私も○○。

○ ○ ○

ありがとうございます。

ただ今御出席の専門委員の先生方お三方から○○にということでございますが、○○いかがですか、よろしいでしょうか。

はい。それでは、御賛同いただきましたので、○○に座長をお願いしたいと思います。座長席にお移りいただくとありがたいのですが、すみません。どうもありがとうございます。

それでは、引き続きの議事、先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○ ○

御指名いただきましたので、座長を務めさせていただきます。この剤の発端になった当事者でございますので、私が座長を引き受けるのはいかがなものかなとも思うのですが、御推薦いただきましたので、皆様方に公正、中立に御議論いただければと希望しております。どうぞよろしくお願いいたします。

(八田委員 入室)

○ ○ ○

座長のお仕事を奪うようで恐縮でございます。ちょうど今○○お着きになりましたので、御紹介をさせていただきたいなと思ひまして。

金沢医科大学の○○でございます。御紹介いたします。

○ ○ ○

○○、今ちょうど先生方の御紹介が終わって、座長の選出が済んだところでございまして、これから議事に入ります。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、農薬(メトコナゾール)の食品健康影響評価についてですが、議事の前に事

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」に基づいて必要となる専門委員の調査審議会等への参加に関する事項についての報告を行っていただきます。

○ ○ ○

それでは、本議事に関します先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事につきまして、専門委員、専門参考人の先生方からあらかじめ御提出をいただきました確認書を事務局で確認させていただきましたが、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先生はいらっしゃいませんでした。

以上、御報告申し上げます。

○ ○ ○

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。よろしいですね。

それでは、議事 3 の経緯も含めて、事務局より説明してください。

○ ○ ○

資料 2-1 に基づき説明させていただきます。

まず、経緯になりますけれども、資料 2-1、評価書案ですね、こちらの 3 ページから 4 ページのほうを御覧ください。先ほど○○のほうからワーキンググループの設置に関連して少し御説明させていただいておりますが、今回の御審議いただく内容に関しましては、4 ページにございますけれども、2009 年に第 55 回の農薬専門調査会幹事会で審議されまして、審議の際に要求事項が出されまして、その回答が出されました。

その回答と追加データ、経皮での催奇の試験も追加データとして出されたのですが、それらを盛り込んだ評価書案をお示しさせていただいて、2012 年 10 月、第 87 回の幹事会に審議をお願いしたところ、今回生殖の内容についての回答が中心として返ってきているということ、経皮についてのデータも生殖関係のものであるということから、専門家の先生に御審議いただいたほうがよいのではないかという御意見をいただきまして、このワーキンググループを設置することになりまして、今回審議をお願いするものでございます。

この中身なのですけれども、まず 10 ページを少し御覧いただきまして、この剤はメトコナゾールというもので、構造式が 6 番のようなもので、トリアゾール系の殺菌剤でございます。

試験の内容につきまして説明させていただきます。32 ページから生殖発生毒性試験になりまして、まず 2 世代繁殖試験になります。ラットの試験で、こちらについては要求事項が出されていたものではないのですが、33 ページの表 33 になりますけれども、児動物の所見といたしまして、脾臓の比重量の増加を所見としてとっておりまして、最近の臓器重量の判断では絶対重量と比重量が伴って増加または減少したものについて影響ととっていただいている場合が多いかと思ひまして、事務局案としては削除で提示させていただ

いたものでございます。

こちら削除ということでよろしいようでしたら、33 ページの本文の 5 行目、こちらを削除ということで、NOAEL 自体は変わらないという内容になります。御確認だけお願いできればと思います。

34 ページ発生毒性試験になります。この試験についてはラットの試験でして、この試験単独での要求事項ということではございませんが、内容について御確認いただきまして、御意見をいただいております。

まず、〇〇からいただいております。胎盤の腫大についての御意見で、34 ページの下のほうのボックスの中にございます。2 腹に観察されていますが、対照群と比べて多数の胎盤に観察されていること。64 mg/kg 体重/日投与分では、全腹に観察されていることから、これは影響と判断するという御意見です。

それと、投与量についてなのですが、予定濃度より低い濃度の検体が最長 7 日間使われていて、その動物にも肉眼所見が観察されているということで、無毒性量を補正していただいております。

具体的には、〇〇から御修正いただいているのが、まず胎盤重量の増加についての御修正ということで、21 行目からの毒性量の変更をしていただいております。また、16 mg/kg を影響とした場合、無毒性量は設定用量ですと 4 ということになりますが、こちら一時期設定濃度より低い濃度になっていたということで、4 から 3.2 に修正いただいております。

具体的には、34 ページの 5 行目から 7 行目に少し説明を加えさせていただきましたが、第 1 週では、1 mg に関して、設定濃度の 140%になっていたと。また、設定用量の 4 に関しては設定濃度の 79%であったということで、その旨追記で説明させていただいております。このような濃度の設定を勘案していただき、3.2 mg/kg が母動物の NOAEL というふうに御修正いただいているものでございます。

この試験については以上になります。

すみません。〇〇から御意見をいただいております。13 行目、開存というところなのですが、心室中隔膜性部の極めて狭小な開存という記載について、腹性部の場合は欠損とすべきという御意見をいただいております。修正をいただいております。

35 ページをお願いいたします。要求事項といたしまして、全般的なものになるのですが、ラットの試験とウサギの試験について、一腹当たりの発生頻度による統計学的解析を実施して、あと水頭症についていろいろな試験で共通して認められているので、再度精査して整理することという要求事項が出ておりまして、これについての回答が出てきております。

回答については 35 ページから 36 ページに要約させていただいております。いずれについても統計学的解析の結果と背景データの両面から、水頭症、猿頭症、角膜/水晶体白濁について、検体投与の影響ではないという考察が出ております。

また腰肋について、こちらについてはラットの 30 で認められた腰肋はメトコナゾール投与の影響である一方で、ウサギとラットの低用量投与群のものについては影響でないという考察が出てきております。これに対しまして御意見をいただいております。〇〇から複数の試験で水頭症が観察されているということ、背景データでの出現頻度を上回っているので、統計学的有意差がなかったことだけで否定することはできないという御意見。〇〇からは、一方、リッターユニットの解析で有意差が認められなかったので影響と判断できないという御意見です。〇〇からは、35 ページ本文中ですけれども、統計検定では有意差は認められないけれども、背景データを上回っているという旨の修正をいただいております。

あと文章については〇〇からさらに御修正をいただいております。〇〇からもいただいているところでございます。

この試験では、75 mg/kg の投与群で水頭症が認められていて、これは影響という御判断かと思えます。無毒性量につきましては母動物、胎児で 12 mg/kg という判断をいただいております。

36 ページの下の方になりますけれども、追加資料、要求事項として出されていたもので、こちらは催奇形性の、37 ページに続いておりますけれども、催奇形性試験のまとめ方、こちらについて修正がなされました。これは抄録のまとめ方について修正がなされております。

37 ページ、ここからウサギの試験になります。こちらについては御意見をいただいております。まず〇〇から 11 行目から 12 行目になりますが、4 mg/kg で 1 例の胎児に水頭症が認められた旨の追記をいただいております。また、4 mg がこの試験の一番下の用量になりますので、胎児に対する無毒性量は求まらなかったという御追記をいただいております。

御意見をいただいているもので、まず水頭症に関しましては、〇〇から 10 mg で認められていないので、4 mg は自然発生と判断してもよいのではないのでしょうかということ、胎児に対する無毒性量については 10 mg という御意見をいただいております。

また、〇〇からは用量相関性がないことを理由に、投与の影響を否定することは難しいという御意見。〇〇からは〇〇の御修文のとおりという御意見をいただいております。

また、〇〇、〇〇、〇〇から奇肢症という抄録の用語についてなのですが、原文の確認が必要という御意見をいただいております。原文の記載につきまして 37 ページの下の方のボックスの、事務局よりのところに記載させていただきました。無肢症/奇肢症の英語については、Amelia/Peromelia、欠肢症、短肢症については、oligodactyly、brachydactyly、という記載となっております。こちら御確認をお願いできればと思います。

また、迷走右鎖骨下動脈についても御意見を〇〇と〇〇からいただいております。こちらは採用するのであれば奇形として扱うべきという御意見をいただいております。無毒

性量 25 というのは難しいという御意見をいただいております。

また、〇〇から、この部分に記載していないのですけれども、すみません、水頭症の発現、ほかの試験全体も含めまして、追加試験での再現性ですとか背景データなどから考えて、本件におけるウサギの胎児に観察された水頭症を検体投与の影響でないと結論づけることはできないということと、後から説明させていただきますが、基本的に〇〇の御判断、2 mg/kg 体重/日を NOAEL という、後でまとめをいただいているのですけれども、こちらを支持するという全体的な御意見をいただいております。

続きまして、38 ページの 2 行目からウサギの試験になります。 の試験の追加として実施された試験です。こちら 8 行目から 9 行目になりますが、10mg の水頭症について統計学的な有意差はなかったものの影響という追記をいただいております。こちらについても先生方から、〇〇の御修文に賛成という御意見をいただいております。

39 ページをお願いします。こちらウサギの試験です。8 行目から 9 行目からになりますが、水頭症の発生の例数について御追記をいただいております。こちらは、無毒性量は 4 mg という結果になっております。

また、〇〇から回答の資料の中で、いろいろな試験についてメタアナリシスのような解析を行っているのですけれども、このような手法で毒性でないと結論づけるのは少し乱暴という御意見をいただいております。

39 ページ 15 行目からウサギの試験になります。こちら〇〇に追記をいただいております。10 mg については影響で、1 mg について、あと対照群でも発生していますけれども、それは自然発生である可能性が高いという御修文をいただいております。

したがって、胎児の NOAEL としては 2 mg という御修文をいただいております。一方、〇〇からはリッターユニットを考慮されまして、胎児に対する無毒性量は 10 mg という御意見をいただいております。

40 ページになります。ウサギの試験で、やはり 14 行目、水頭症が 10 mg と 40 mg で各 1 例認められている旨の記載をいただいております。NOAEL については胎児 5 mg/kg と修正いただいております。

そして、22 行目から各試験の総合的な判断ということで追記いただいております。総合的に判断して胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg 体重/日であると判断したという御意見です。こちらに対して、〇〇から〇〇の修文に賛成という御意見。ほかの先生ですね、すみません、42 ページに記載となっておりますが、〇〇から 4 mg で認められた水頭症について、被験物質の影響ではないというふうに判断することはできないという評価書案どおりでよいという御意見。〇〇からも 2 mg でよいという御意見、〇〇からも同様にいただいております。

40 ページの 31 行目からは、予備試験として実施された試験でシス体、トランス体、少し混合比が違う原体を使って実施された試験です。〇〇からは参考資料として扱ってはどうかという御修文を既にいただいております。こちらについての扱いですけれども、削除

することも可能ではないかという御意見もいただいているところでございます。

また、41 ページの 21 行目からは、新しく追加された試験です。経皮投与の試験で 2012 年に実施された試験です。塗布で試験が実施されておりまして、90 mg/kg 体重/日の投与群で流産 1 例が認められております。また、胎児では検体投与の影響は認められなかったという結果です。

これに関しまして、42 ページの 12 行目からになりますが、検体濃度が測定されていないということもあり、検体が全身に曝露されたことが確認できないということから、経口投与した場合の発生毒性試験の評価の参考にはならないと判断される旨、〇〇から御追記いただいているところでございます。

各試験についての御説明は以上になります。

〇 〇 〇

御説明ありがとうございます。ウサギの試験がすごくたくさんやられていて、そのほとんどの試験で水頭症が出ていると。それをどこから影響と考えるかというのがポイントになると思います。それ以外にも発生毒性試験（ラット）があったり、あるいは 2 世代繁殖試験がございまして、それぞれ御意見いただいておりますので、最初から確認をさせていただきます。

まず 32 ページから始まる 2 世代繁殖試験につきましては、最近では臓器重量の場合に絶対重量と相対重量がともに動いているときを毒性と判断するというやり方にしております。対体重比の相対重量だけの動きの場合には削除するということから、最近のやり方に倣ってここを削除するというので整理をしたいという事務局からの御説明でございますが、ここはそれでお認めいただけますでしょうか。ありがとうございます。

ということで、ここは〇〇が確認というふうにおっしゃったところでよろしいですね。

〇 〇 〇

先生、それ以外に 2 点ほどありまして、一つは今の比重量の関係で、親動物のほうの 750 ppm のところなのですけれども、親 P 世代の雄と、それから親が F₁ の雌のところには肝臓の比重量の増加というのがございます。これは小葉中心性の肝細胞の脂肪増加あるいは肝細胞肥大というような所見が同群で出ておりますので、比重量の増加だけでも毒性ととったところなのですけれども、ここはそのような形でよろしいですか。

〇 〇 〇

直接生殖毒性とはちょっと関連の薄い、一般毒性でよく議論されているところですね。肝肥大があった場合の比重量増加は無視するかしないかというところですが。生殖の先生方に一般毒性関係の重みも含めて、ここはちょっと評価をしていただきたいということでございます。

〇〇いかがでしょう。

〇 〇 〇

これは一般毒性でも見られている変化ですよ。病理所見があるので、僕は載せておい

ても全然問題ないのではないかなと思うのですけれども。

○ ○ ○

ほかの先生方もそれでよろしゅうございますね。

はい。ということなので、病理所見もあるし、だから比重量だけでもここは毒性としますと。一般毒性関係の御専門の先生方と整合性は全くとれておりまして、一致しているところでございます。

○ ○ ○

もう 1 点なのですけれども、この試験では繁殖能に対する影響はあったと。死産児数が増えたり、発情周期の延長などがございますので、繁殖能に対する影響は 750 ではあるという御判断で間違いないでしょうか。

○ ○ ○

という御確認です。先生方いかがでしょうか。それでよろしいですか。○ ○ ○

評価書の NOAEL の書き方が少し今と違っているので、そこを修文させていただきます。

○ ○ ○

それでは、次の 34 ページのラットの毒性発生試験の に関します、投与量が正確ではないと。100%きちっと投与されていないので、それに合わせた記載をということで。○ ○ から御提案をいただいておりますが、これはいかがいたしましょうか。

○ ○ いかがですか。

○ ○ ○

迷うところですが、○ ○ の意見には賛成なのですけれども、ここに書くことでほかの記載がわからなくならなければいいなと。ちょっと今全体を読み切れていないのですけれども。ここにこの文章を書くのはいいと思います。ただ、○ ○ のそのままでいくと無毒性量が 3.2 と、ここで初めて 3.2 と出てきてしまうので、これがほかのところで影響しなければ 3.2 でいいですし、もしちょっと後で矛盾が生じるようなことであれば、「4 (実は 3.2)」とか、何か追加をする必要があるかないかがちょっと今の時点で全部読み切れていません。

○ ○ ○

どうもありがとうございます。保留にして先に進むか、あるいはここで決着しちゃっていいかというどちらかができますが。○ ○、何かよいアイデアありませんか。

○ ○ ○

私もこれについては気がつきませんでした。第 1 週、第 2 週、第 3 週というのは、これは試験の中でのということになるのでしょうか。記載自体も非常になんかわかりにくいところがあって、ちょっと保留した形で先に進めて、今日の主題を先に進める形はどうでしょう。

○ ○ ○

どうぞ。

○ ○ ○

先ほどの○○の御懸念の後ろの結論のところなのですけれども、前の2週、3週がわかりにくいというところは○○が御指摘のとおりなので、そこは報告書を再度確認して、例えば投与何日目から何日目とか書けるのであればそのほうがきれいで素直かもしれませんので、ちょっとそこは確認させていただきますが。後ろの23行目の母動物のところなのですけれども、先ほど「4(実は3.2)」という御提案がありましたが、ppmと実摂取量を書くときにも外はppmで括弧の中に実摂取量という書き方はありますので、混乱が生じないために「4(実は3.2)」という書き方は、ほかのところとも平仄は合ってくると思いますので、そういう書き方はとれるのではないかと思います。前半の書き方については少し今調べてもらっておりますので、後ろの書き方を御了解いただければ先に進めていただくのがいいかなと思うのですけれども。

○ ○ ○

ありがとうございます。それでは、ラットの2の試験を見て、両方あわせて何か言えるかどうか、あるいは言えなくて前はバツサリ参考資料にするというやり方もあろうかと思っておりますので、2の確認を進めながら今の課題も含めて検討していただければと思いますが。

ラット2のほうは、これは投与量が高すぎますよね。12、30、75というかなり高いところでやってあって、無毒性量が12になってしまって、これは最初の試験よりも無毒性量が高くなっちゃってますね。低いほうを無視して高いほうをとったというと、恣意的なデータの選択ではないかというふうなことも批判的にはなろうかとは思いますが。

ラットの試験とを含めてどういうふうにして解決できるか、何かいい知恵ございませうでしょうか。お願いします。

○ ○ ○

恐らくここの第1週、ラットのの試験のところで、投与の実質的なところが実際違っていたということが許容できるかできないかということだと思うのですけれども。そのへんも実態がどの程度なのかということ調べていただかないと多分判断するのは難しいかもしれません。そうしないでこれを参考資料にするというのはまずいことになってくると思うので。

○ ○ ○

異なる投与量で投与されたのが、妊娠6日から13日の投与期間中、全般にわたってあるというのがまず一つ。動物番号ごとに何回異なる、いわゆる設定用量と違うものを使ってしまったかという整理がされていて、最大ですと6日から13日ですから、1週間の期間中に7回誤って低い設定用量のものを投与してしまったというような説明がされていると。

○ ○ ○

それと報告書、抄録のほうには入っていない。載っていないんですよね。

○ ○ ○

はい。

○ ○ ○

多分、わからないけれども、試験をやる場合には、妊娠動物をつくっていくのに順番につくっていく、一斉に多分同時じゃないので、ずれているところの最初の週に投与するところのものが少なかったというふうに理解して、あと2週目、3週目に投与しているものにはきちっと投与しているか、その動物は投与しているとなると、第1週目に少なく投与したものの割合がどのくらいの割合というふうな理解の仕方をしたほうがいいのか。

○ ○ ○

すみません。よろしいですか。投与量が腹によって違う可能性がある、そこで出てくる例えば水頭症の発生の頻度が腹によって違って当然で、ばらついて当然でという話になってしまいますよね。そういうデータをまとめて評価していいのかという話になってしまいますよね。ですから、もしもデータがあるのであれば、低い用量を設定したものを与えたのであれば、その腹の、例えばその所見ですよね、それと設定した量を投与したやつとの所見の間にそれほどかい離がないのであれば、認めていいのですかね。サイエンティフィックなという意味合いではちょっと厳しいような気がしますけれども。ただリスクということだけ考えるのであれば、最低そこまではきちんと見たほうがいいような気がしますけれども。

○ ○ ○

私が一番最初にこれを丁寧に見ておけばこういうことにはならなかったのですが、何せ最初に幹事会から上がってきた剤なので、十分にオリジナルデータにアクセスすることなく抄録から始まっているんですよね。そのためにこうやって○○のように丹念に御覧になられると違うじゃないかという話になってくるので、非常に申しわけないなとは思っております。変化が出ているのはこの試験においては16 mgと64 mgという用量で胎盤重量が大きくなっていて、ここは見過ぎしちゃいけないというのが○○の考え方ですね。

そうすると4 mgのところが無毒性量になるのだけれども、それが7掛けか8割くらいの投与量でしかなかったから、3.2になりますよというところなんですね。ここを3.2とするのか、あるいはもとの設定濃度でやった4 mg/kgというふうにするかという、その整理だけをしてあげればいいのではないかなと、この試験に関しましてですね、と思っております。4 mgでは、3.2 mgであろうと4 mgだろうと親動物や子どもには影響は出ていなかったと、これは事実でいいと思うのです。

ここまでですよ、とりあえずこの試験で今確認しなければならないことということは。

○ ○ ○

先ほどの○○からの御発言に少しだけ関連する報告書の情報としては、22匹母動物を使っているのですけれども、母動物22匹が全て誤投与されたわけではなくて、4 mgの

ところでも最大で 7 匹に対してある一定の期間誤投与されたという回数だけが書いてあるので、先ほど〇〇がおっしゃったように、フラットに全部の動物に対して投与量が一緒だったかどうかということに関しては答えはノーになるということは間違いないですね。

ただ、〇〇がおっしゃるように 4 mg であろうが 3.2 mg であろうが、基本的にはそこが無毒性量であるということは変わらないので、幾つで置くかということをお議論いただければいいのだと思いますが。

〇 〇 〇

すみません。補足でしかないのですが、投与液の量が何で違ってしまったかというもののなのですが、投与した液が試験において余り均一でなかったということらしいのです。投与後に分析して実際にどれだけ被験物質が入っていたか確認した段階で、分析値として設定濃度より低いということがわかった部分があって、それで濃度が変わってしまったというようなことが起きたということが報告書にありました。

〇 〇 〇

そういうことがほかの試験ではないですね。ウサギの試験も強制経口投与ですし、ラットのもう一つの試験も強制経口投与ですが、そういう試験では調整した濃度はほぼ 100% に近いものが保証できていると。そうでないのがこのラットの発生毒性試験の だけだということよろしいですか……ということだそうです。

なのでこのラットの については、無毒性量が 4 あるいは 3.2 mg/kg 体重/日ということでもいいのかどうか。あるいは翻ってみて、〇〇が言うところの胎盤重量の増加はとらなくていいのではないのかという議論もあろうかと思うのですが、そこも含めてもう一度皆さん方のこのラット に関する見解をお確認したいと思いますが、〇〇の御提案どおりの 16 mg はとるということで、まずよろしゅうございますか。よろしゅうございます。

ということは無毒性量、胎児に対しては 4 あるいは 3.2 ということで。書き方としては 〇〇がおっしゃったような 4 (3.2) という形にいたしますか。それで先に進んで、後で最後の健康影響評価のところの無毒性量に影響するかどうかで確認を最後に進めるという形でもよろしいでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、この試験はそのような形で進めさせていただきます。

ラット に関しましてはいかがでしょうか。事前に御見解をいただいておりますが、確認をしなければならないのはどこでしょうか。35 ページの 19 行から 21 行に関する結論のところの確認でよろしいでしょうか。無毒性量は母動物及び胎児で 12 mg/kg 体重/日という結論は御承認いただけますでしょうか。

どうぞ。

〇 〇 〇

そのとおりでいいと思います。

〇 〇 〇

この試験はラットの試験で初めて水頭症が出てきていて、ウサギの試験とあわせてどう

考えるかというところもポイントになります。ここでは 9 行から 12 行の記載の形で修文をいただいておりますので、この形で最終かということになりますが、御確認いただきたいと思いますが。はっきり検体投与の影響とは書かなくても、この形でいいのではないかという御提案ですよね。それでよろしゅうございますね。

ラットでは二つ試験があって、一つ水頭症が出ている。これもウサギの試験でいっぱい出ているので気にはなるけれども、こっちはいいかなという形で皆様御判断いただいているということになりますが、それでよろしゅうございますね。

○ ○ ○

すみません。僕修文ちょっと書いてみたのですけれども、今読み直してみるとちょっとこの文章 1 文で長すぎるので、また、70 これこれで認められたが、のところを丸で止めて、二つの文章にしたほうが読みやすくなるような気がします。まず、発生頻度を述べて、統計学的有意差があるかどうか。だから二つの文章に分けたほうが読みやすいような気がします。

○ ○ ○

そうすると、その二つの言葉をつなぐ言葉として何か、しかしながらにする、否定的な言葉でつなぐのか、肯定的な言葉でつなぐのかということになると、どのようになりますでしょうか。

○ ○ ○

別に接続詞はなくて、認められた。発生頻度においてこれこれという形なので、全然接続詞はいらないような。

○ ○ ○

ほかの先生方もそれでよろしゅうございますか。

では、接続詞なしで淡々と事実だけを述べると。

○ ○ ○

先生、やや事務局今のところの文章で混乱しております。75 mg/kg での水頭症は、最終的には影響ととったのかとらないのか、どちらなのでしょう。そことの関係で少し文章の修正が必要なかなと思ったので、先回りかもしれませんが伺います。

○ ○ ○

○○にお答えいただくのがいいかなと思いますが。

○ ○ ○

投与との影響を断定することはできないと思うんですよ。ただ、僕は統計ではなくて、0 対 2 ですよね。水頭症というのはよく見られるのですけれども、バックグラウンドと比べてどうかというのは、上回っていることがあれば否定はできないので、投与の影響とは考えられなかったとは書けないんですよ。ただし、投与の影響と考えられたとも書きにくいので、事実を述べるだけでいったらどうか。総合的にウサギのほうが無毒性量低いですし、水頭症はウサギで認められているという形になると、ラットではなくてというのをわ

わざわざ言う必要はないと思うので、ここはこういう形で。ちょっとごまかしですけども、断定できないんですよ。というのが僕の考えですけども。

○ ○ ○

座長にどうぞという御指示をいただいたので、事務局がなぜ困っているかを申し上げます。ラットの 1 本目の試験では水頭症も認められておらず、奇形に関連するような所見がないように見えるのですね。そうすると恐らくラットの 、要するに低用量で実施された試験において催奇形性の有無を判断せよと言われると、これは催奇形性なしという判断になってくるのかなと思ったのですね。

問題は、ラット の試験では水頭症が高い用量だけでも出ているということで、これは母動物に影響のある用量では何かしら出ている可能性があるという理解をすればよいのか、それとも本剤によって引き起こされた奇形があり得るのかどうかということによって、恐らく 21 行目のあたりの NOAEL の書き方のところをどう書くのかなと思っていたところです。

今の○○の御発言だと、恐らく水頭症に関して否定しきれないということのようですので、そうすると 9 行目から 13 行目まで今○○が御修文いただいた 2 文に分けることはともかくとして、このようなスタイルで残すとなると、水頭症はお母さんに影響の出ているところではあるのですけれども、今度は催奇形性があるかという判断においてどうとらえるのかというのがやや不安になりまして。先回ってしまっていて申しわけないのですけれども、そことの関連で少しこの水頭症の判断を御議論いただいたほうがいいかなと思ひまして。すみません。

ちなみにこのメトコナゾールという剤はトリアゾール系の化合物になりまして、トリアゾール系の化合物で出てくる代謝物である 1,2,4-トリアゾールというものでは、代謝物で口蓋裂が出るというのは知られている知見として、今日の資料 2-2 にもまとめさせていただいています。動物体内運命試験におきまして、M20 というのが 1,2,4-トリアゾールフリーのものになりますが、代謝物として出てきている、ラットの体内でも生成をしているということから、全体を考えるとこの奇形の発生、ラットで出たということもあながち疑問のない所見にはなっている、全体として見るとそういう形にはなるとは思うのですが。

○ ○ ○

75 mg で出た影響が全くの自然発生奇形とは言い切れないという御提案ですよ。それともっともです。なので、これは自然発生の範囲内だというふうに最初書いてあったところが今度消えたので、そうであれば 19 行目から 20 行目の書き方が少し変わってきて、30 mg 以上の母動物で体重抑制の上には、さらに 75 mg では胎児に水頭症が出たということもここは書かざるを得なくなってくるのですね、○○の御提案に従えば。そのあたりのところも含めて○○から御提案をいただければと思いますが。

○ ○ ○

水頭症が出たと書くべき。というのは最初の 9 行目から 13 行目で「認められた。」と

というのは、検体投与とは書いていないですけれども、認められたということは意味のある変化として書いていると思っているのですよ。ですから結論にも含めたいというか、はっきりしろと言うのであれば、水頭症が低頻度ではあるが認められたと書くべきだと思います。

ただ書きぶりについては、この部会の書きぶりがあって、1番低い用量、無毒性量の根拠となる最小毒性量というのですか、そこで見られた変化を書くという書きぶりがこの部会のやり方だと聞いたのですけれども、そうではないのですか。

○ ○ ○

基本的に一般毒性に関するものと、奇形が生じているような場合というのは少し書き分けておりまして、例えばこの試験が一般毒性に関するような所見だけで、催奇形性なしと判断できるのであれば、最低用量群の所見を基本的に書く、LOAELの所見として代表例を書いているということなのですね。ただ、奇形に関する所見があるときには、ある投与量でこういう奇形があったという事実は事実として書くというルールとしていますので、今の状態ですと、一般的な無毒性量としては、30の親で体重増加抑制があって、胎児では体重の減少があるので、無毒性量12と書いておいて。あと修飾語をどうつけるかというのは、例えば「母動物に影響のある用量で」という言葉をつけるかどうかというのは部会の御判断になるのですけれども、例えば75 mgのところでは水頭症の発生が認められたという事実は、それはそれとして記載するというのが、それが検体投与と関連する影響だというふうに判断されればそういう書き方になってくると思いますので、そこは別々なものとしてお扱いいただければと思います。

○ ○ ○

水頭症を書くべきだと思います。

○ ○ ○

ほかの先生方もそれでよろしゅうございますか。あるいはそこまでは書き過ぎではないかという御意見はございませんか。

よろしいですか。

そうすると、ラットもウサギもあるよということをはっきり書くということになりますね。

○ ○ ○

ただ、ウサギのほうでも表は別ですけれども、サマリーの表は、本文で催奇形性認められたとは書いてないのではないですか。

○ ○ ○

当事者なのでできるだけ発言を控えておりますが、催奇形性があるということはどこにも書いておりません。母体に毒性が発現する用量で水頭症が見られたとかいうふうな言い方はしております。

○ ○ ○

それと同じ書き方でいいんじゃないかな。統一性をとる。

○ ○ ○

ほかの先生方もそれで御同意いただけるのであれば、ここの書き方はいつもどおりのやり方で、水頭症に関する記載を追加するということで進めたいと思います。

ここまでのところで何か漏れとかございますでしょうか。

○ ○ ○

ラットに関しては、まず水頭症の発生はお母さんに影響のある用量での発生であるということ。かつ、発生には何らかの閾値がとれているということになります、ですね。

○ ○ ○

今のは事務局からの確認ですが、それでよろしゅうございますか。閾値のある毒性であるということで。そこはお認めいただけますね。

よろしいですね。御異存ないようです。

○ ○ ○

ありがとうございます。

○ ○ ○

それでは、ウサギ全体でいろいろと確認をさせていただきます。まず、水頭症がすべての試験で発現しているということは皆様方お認めいただいているところだと思います。それで、子どもに対する影響が出ている用量、そして出ていない用量はどこなのかというのがポイントになるかと思うのですが、そこにフォーカスを合わせて確認をして、あとは漏れがないようにしたいと考えております。

一つずつ確認していきますか、 の試験から。 の試験では水頭症は 4 mg/kg でも 1 例に出たということを淡々と書くということをお認めいただいておりますが。

○ ○ ○

○ ○ からは、4 mg は自然発生なのだという御提案がございます。

○ ○ ○

そうでしたね、ごめんなさい。○ ○ の御提案のほうが適切であって、4 mg は無視していいのではないかという御見解も確かにあると思うんです。一つ一丁寧にやるということであればそういうことになりますので、そのあたりのところ御見解を賜りたいと思います。お願いいたします。

○ ○、いかがでしょうか。

○ ○ ○

この試験だけを考えれば○ ○ がおっしゃることも確かに自然発生かなというふうに考えるのですが、ウサギ全体から考えると、自然発生だと判断するのはいかがかなという感覚で私はおります。この評価書にこれ 1 本しかないのであれば自然発生かなというふうにも考えるかもしれませんが、5 本総合して考えたときに、この試験だけは自然発生で、ほかの試験では似た用量で影響の可能性が高いのだというふうに判断するのは後々混乱を

招くのではないかと思うので、全体的に判断してここは私は自然発生と判断しないほうがいいと思います。ちょっと難しいですけども。

○ ○ ○

1 例でそれを自然発生かどうかという議論で、39 ページの評価書案の 15 行目でしょうか、ウサギの発生毒性試験の がありますね。これでは対照群と 1 mg でも 1 例発現しているということで、これを自然発生の可能性が高いというように言っていますが、37 ページの発生毒性試験のウサギの では、4 mg の 1 例は自然発生ではないということです。論理的におかしくならないでしょうか。

○ ○ ○

○○の御懸念は、4 mg も自然発生奇形とすべきであると、1 例はすべてそういうふうにしたほうがこの中の評価の中では一貫性がとれるというお話で。

○ ○ ○

39 ページのほうについては 1 mg を否定しているという形で、それは 1 例発生しているわけですね、水頭症が。これを否定しているのであれば 4 mg も否定せざるを得ないということになりませんかでしょうか。

○ ○ ○

ですから、4 mg も自然発生奇形だよというふうにすべきだということですよ、そういうふうにおっしゃっているんですよ。

○ 三森専門委員

はい。私はこの分野の専門家ではありませんが、毒性を評価していく上で、片方だけはどうって片方はとらないというのは矛盾しませんかという、そういうことです。

○ ○ ○

とてもごもったもな御質問だろうと思います。

○ ○ ○

僕も(7)のウサギの の実験ですが、これは確かに○○のおっしゃるように 10 mg を無毒性量として 4 mg のはちょっと自然発生と区別し得ないと、僕もこれには合意します。ですから、個々の試験で見ると、この実験についてはですけども、無毒性量を 10 mg としたほうが胎児に対していいような気がしますね。ただし、総合的に全体を見ると違う実験での 4 mg というのはバックグラウンドを逸脱しているので、その実験では検体投与の影響ととると。ですから、それに振り回されてすべての試験をその 4 mg というのにもっていく必要はないので、ここは普通にこのデータだけを読めば 10 mg が無毒性量というのは○○のおっしゃることはよくわかるんですよ。この試験に限ってはですよ。

ただし、○○の書かれているように、総合的に判断すると 4 mg では水頭症の発生があると。無毒性量は 2 mg だという形にして、ただ個々の試験については必ずしもここは 2 mg を無毒性量にするのではなくて、この試験については 10 mg というのは非常に普通にデータを読む立場としては無理はないと思うんですよ。これでいいんじゃないかなと思う

んですけれども。

○ ○ ○

今の○○のお話を確認させてください。(4)ウサギの については無毒性量が 10 mg であるという御提案ですよね。それで、4 mg の水頭に関しては自然発生奇形という取扱いをするということですね。

○ ○ ○

すみません、(4)のウサギの の試験は、そうか、これも 1 例ですか。僕はやはり個々の試験ごとに評価していくと、(4)の試験と(5)の試験と(6)の試験、(8)の試験というのはよくて、(7)の試験だけ、39 ページの下の実験だけの無毒性量についてということなんですけれども。

○ ○ ○

もう一度正確に確認したいのですが。37 ページの(4)のウサギの発生毒性試験 の無毒性量はどれで、最小毒性発現量がどれだということをもう一度御提案いただけますか。

○ ○ ○

(4)は 10 mg が無毒性量、ここは 1 例ですけれども、水頭症が見られたので、4 mg は影響のあった投与量と考えると。

○ ○ ○

それはおかしい。無毒性量が 10 mg で、4 mg で影響があったと今おっしゃいました。

○ ○ ○

すみません、読み間違っているかもしれない。無毒性量は 10 mg ですね、この結論には僕合意しているんですよ。

○ ○ ○

胎児に対する影響は 4 mg で出ているんですか。

○ ○ ○

ええ、胎児に対する影響は 4 mg。

○ ○ ○

それはおかしいでしょう。どう考えてもおかしいと思いますよ。

○ ○ ○

この試験のデータを見ていただいて、水頭症の発生頻度を見ていただいたほうがいいと思いますので、抄録の の 256 ページを御覧ください。2 種類あるのですけれども、農薬抄録というほうです。

頭部というところの一番上に水頭症というのがあって、投与量、0、4、10、25、62.5 で、0、1、0、4、0、腹当たりになると 0、1.11、0、4.92、0 ということで、この 4 のところの水頭症の発現を自然発生ととるかあるいは投与の影響ととるかというところがまず議論になるものと思います。それが水頭症に関しての 1 つ目の試験成績なのなんですけれども。ここの 1 をどう読むかということで今御議論が分かれているのではないかと思います。

す。

○ ○ ○

この 4 mg の 1 例はとらないですね、10 mg で出てないですから。とすると、37 ページの 11 行目、12 行目の文章はちょっと書き過ぎかなと。

○ ○ ○

それで先ほど ○ ○ からの御意見は、全体、この試験だけだったらそう読んでもいいかもしれないけれども、全体を見るんだったらここを否定しきってよいものかどうかという御懸念を表されたということですよ。ですから、恐らく先生方で今その 4 というところのとらえ方が分かれていますので、ここをどうするかということがまず一つのポイントに、一つ一つ見ていくんだたらという前提がついていましたけれども、そこだと思います。

一つ一つの試験成績に関しての無毒性量を求めていくという評価書のつくりからいくと、一つ一つの試験である程度の何らかの見解を合意しておいていただかないと、最後に困ってしまうような気がするので、そこでいかがいたしましょうかというのが最初の論点かなというふうに思いますが。

○ ○ ○

4 mg/kg と 1 例出ていますけれども、これ統計学的にはどうなっていますか。

○ ○ ○

統計学的な有意差があれば上向きの矢印がついておりますので、ここでは統計学的な有意差はついておりません。

○ ○ ○

ついてないですね。ということはないということではよろしいのではないのでしょうか。

○ ○ ○

すみません、ちょっとよろしいですか。また蒸し返すようで、確認なのですが。この評価書、抄録の 256 ページだけ見れば私も 4 mg の 1 例は統計学的にも差がないから自然発生というか普通だったらこれを影響としないのは私も同意なのですが、事実はやはり、これ水頭症が問題になっているので、この評価書案の 11～12 行目の記載は私は残したいんですよ、気分的に。ただ、書くことによって、ここに記載することは影響と判断したことを記載するんだというルールにのっとってしまうととてもグレーなので、さっきから言葉が語尾が濁ってしまうのですが。この (4) の無毒性量は 10 でいいと思うのですが、自然発生によるというのはちょっとアグリーしたくない。

○ ○ ○

自然発生か投与による影響かということどちらも言えないんですよ。どちらも言えないんです。だから、そこで気分的にはとかちょっとそういう余り論理的ではない表現はちょっと問題あるんじゃないかなということですよ。

○ ○ ○

申しわけありません、それは訂正いたします。先生がおっしゃるとおり、自然発生か薬

物の影響かというのは判断ができない、それは私も思います。

○ ○ ○

それ以上はどちらも言えないんですよね、このデータだけでは。少なくともこの 256 ページの表から言えるのはどちらとも言えないということだけですね。

○ ○ ○

わかりました。どちらとも言えないというところまでも私も賛成します。ただ、評価書案には 1 例、4 mg でこの試験では出ていたんだと記載しておいたほうがいいのではないかなと私は思うんですけども。ただ、記載することで影響と判断したのかしないのかということとをここでまた書かなければいけないのであれば、グレーだから書けない。グルグル回ってますけれども。

(4) の無毒性量については私も 10 mg でいいと思いますが、繰り返しますが、水頭症が 4 mg であったということは記載しておいたほうがいいのではないかというふうに私は考えます。

○ ○ ○

15 行のここの記載を提案したのが私なので、私から新しい提案をしたいと思いますが。ここに関しては書き過ぎだろうという御意見が非常に多いので、ここは書かない。ここのグレーで囲んであるところは削除して、もともとの母動物及び胎児で 10 mg/kg であると考えられたにしておくと。ここはそうしておいて、最後の総括のところでは全体的にどう考えるかという形で皆様方に御判断をいただく。そうすると、○○が御提案いただいたような、1 個 1 個はこうだけれども、全体を見たらこうだよという話ができるかもしれないというところで、ここはもともとのオリジナルの記載に戻した上で次に進みたいと思いますが、よろしゅうございますか。

○ ○ ○

一つだけ御提案なんですけれども、先ほど○○から水頭症が 4 mg で出たことは事実としては残したいという御提案がございました。その点に関して、○○からはそれは統計学的に有意差がないんだからという御意見もありました。なのでその折衷案なんですけれども、11 行目、12 行目のところの水頭症の事実に関して、統計的有意差はないけれども、1 例ありましたというような記載で、事実としては残すけれども、統計学的に有意差がないことをはっきりさせる。

かつそれからもう一つは、この際の評価書のつくりに関して、いつもですと 1 個 1 個のところでは催奇形性があった、なかったとか、どこで何があったとかを書くのですが、総合的な評価をしていただくことを前提として、その水頭症の判断については個々のところにはもう記載しない整理としましたという整理で、最終的に水頭症をどの用量から考えるのかはもう全部総合評価に委ねているので、ここに書かなかった、というのはもう議論の末ですということとまとめていただくというふうだと少し先生方の御議論に沿った評価書になるのかなと思ったのですけれども。いかがでしょうか。

○ ○ ○

今大変いいアイデアで御提案いただいたと思うのですが、ほかの先生方それで御同意いただけるのであれば、今の形で進めて、最後にウサギの試験としてどう考えるかという総括をするという形で進めていいですか。

あとは専門用語間違っているんじゃないかというのがあるので、その確認ですね。回答としてはボックスの中の oligodactyly と brachydactyly に集約するということでしょうか。それであれば肢が指に変わるだけで修正が終わると思いますが。○○、いかがでしょう。

○ ○ ○

oligodactyly とか brachydactyly について指に漢字を変えるというのはいいんですけども、これよりも Amelia というのはなかったんですか。amelia というのもあったんですよ。投与の影響ととっているのは amelia、ここで言う peromelia ですか、を言うことですよ。ですから、定義だけの問題なので。peromelia というのは使うんですか、これ。

○ ○ ○

聞いたことない。

○ ○ ○

聞いたことないですよ。辞書にもありますか。hemimelia か phocomelia か、そういうのは聞くんですけども、peromelia って聞いたことないんですけども。調べられましたか、辞書で。

○ ○ ○

辞書では引いてないです。ウェブで見たところは先ほどのこちらの奇肢症というふうな。

○ ○ ○

奇肢症ですか、意味はどうなんですか、奇肢症というのは。無肢とか短肢とかいうのはわかるんですけども、奇肢といったら意味がわからないわけですよ。数がおかしいことじゃないですよ。

○ ○ ○

数がおかしいなら多分欠損とか増加とか何とかの指と書いてくると思うので、そうではないことなんでしょうけれども。すみません、報告書にこれ以上の解説がないので何とも言い難いところです。可能であれば先生方のエキスパートジャッジでどういう用語をあてるのがいいか、あるいは書かない、無肢症だけにしようというの。いろいろ手はあると思いますので、御検討いただければと思います。

○ ○ ○

四肢奇形はどうですか、直訳にはならないですが。

○ ○ ○

peromelia というのは数が減るという意味があるんですか、原語に。どちらにしてもこ

の奇肢症というのはおかしいですね。

○ ○ ○

聞いたことないですね。

○ ○ ○

ええ、奇肢症というのは用語としてはおかしいと思いますね。英語のほうはわかりませんけれども、英語も聞いたことないですね。

○ ○ ○

農薬抄録には amelia と書いてあるけれども、報告書、原著には oligodactyly と書いてあるということです。違うんですか。

○ ○ ○

そうです。奇肢症のところには peromelia というふうに記載されています。原文では peromelia というふうに書いてありまして、先ほどの oligodactyly というのは欠肢症というふうに記載されているところが原文は oligodactyly というふうに書いてあるという意味で。だから、先生方おっしゃっている短肢症、欠肢症と無肢症、奇肢症というものの原文の言葉、英語は違いますよという意味で区別をして書いたつもりだったのですが。奇肢症のところには原文では peromelia というふうに記載してあります。

○ ○ ○

すみません、奇肢症はこの抄録ではどこに書いてあるんですか。

○ ○ ○

の 256 ページの表の中の下から 3 行目に。

○ ○ ○

peromelia は辞書にありましたか。

○ ○ ○

よろしいですか。ちょっと見てみたんですけれども、peromelia というのはどうもサリドマイドのときの奇形の手のことを言うみたいで、それはブリタニカオンラインエンサイクロペディアとか、それからあとドイツ語の文献があるみたいです。だから言葉としてはあって、どうも failure of formation of part of the upper limb というから、上肢の何か部分が欠けたサリドマイドのようなそういう奇形のことを言うみたいですけれども。ウェブの話だけでも、多分大丈夫だと思います。

○ ○ ○

まずは漢字で、日本語で欠肢症と奇肢症と書いておいて、括弧して原文をつけましょう、両方つけましょう。amelia と peromelia と。それが一番。

○ ○ ○

原語はいいんですけれども、この奇肢症というのがどうも引っかかるんです。これ訳す必要はあるんですか。

○ ○ ○

訳せないのであれば、原文そのものを出して、日本語訳はつけないというやり方もあるかと思うんですね。

○ ○ ○

いや、あるいはですね、原語は amelia と peromelia にして、日本語の奇肢を取っちゃって amelia じゃだめなんですか。今の御説明だったら多分言ってることは無肢症のことだと思うんですね、英語の訳は。

○ ○ ○

だから、phocomelia に近いというイメージになりますか。amelia とも違うと。

○ ○ ○

これ恐らくサリドマイドで出てきたということは、そのときに臨床的な所見から多分こういう名前が出たんじゃないかと思うんですね。

○ ○ ○

最初のドイツ語の論文というのはそういう。

○ ○ ○

ですね。ですけれども、ちょっとこの名前が日本語として引っかかるんですね。

○ ○ ○

あとですね、JST の科学技術用語日英対訳辞書で peromeli を奇肢、奇肢症、ペロメリというそういう訳は一応あるんですけれども。

○ ○ ○

いや、それは載っているかもわからないんですけれども、差別用語につながると感じるので、やめたほうがいいかと思います。今は奇形も余り使わないんです。一般用語としては、なるべく使わないようにしているんです。

○ ○ ○

○○、それでは○○が提案された短い短肢症、paromelia は短肢症というふうに日本語に変えておいて、原文の amelia と peromelia を記載するという形でお許しいただけませんでしょうか。

○ ○ ○

すみません、日本語、どういう。

○ ○ ○

短い、短肢症。ここの 37 ページのボックスのところで○○が短肢症の誤りではというふうにここで提案してくださっているの。

○ ○ ○

そうしましたら、無肢症/短肢症と。

○ ○ ○

はい。

○ ○ ○

はい、結構でございます。

○ ○ ○

今の件はそれでもう片付きました。○○、せっかく辞書持ってきてくださいましたけれども。

○ ○ ○

辞書にはやはり奇肢症という言葉があったようなので、先ほどの議論も同じ議論になるということだけです。すみません。奇肢症という言葉が peromelia には辞書上はあっているということだけは確認いたしましたということですが、エキスパートジャッジで短肢症ということで、直させていただきます。

○ ○ ○

奇形という言葉が差別用語に当たるということで、いろいろと日本先天異常学会でも配慮をされていらっしゃるようですし、アメリカの先天異常学会も学会名を変えるなどということもしてしまったようでございますので。どうぞよろしくお願いいたします。適切ではないかもしれませんが、余計な混乱を防ぐ意味で用語を変更させていただいております。

○ ○ ○

関連で先生方にお願いです。今後とも評価書案の中にそのような表現が出てくる場合、今現在一般的に受け入れられる用語を御提案いただければ非常に事務局としては参考になりますのでよろしくお願いいたします。

○ ○ ○

残された時間がだんだん少なくなってきましたので迅速に進めたいと思いますが。次の38ページの(5)ウサギの。

○ ○ ○

本題とは関係ないのですが、○○のコメントのところなのですが、迷走右鎖骨下動脈、これ原文はどこにあるのでしょうか。原文と言いますか。

○ ○ ○

所見表は先ほど御覧いただいた 256 ページのちょうど真ん中あたり、椎部、胸部のところの一番上、迷走右鎖骨下動脈というところになります。

○ ○ ○

これちょっと意味は右鎖骨下動脈が迷走しているという意味なんですかね。そういう意味でよろしいのでしょうか。

○ ○ ○

ええ、右鎖骨下動脈は普通は動脈弓から直接出るのですが、そこから出ずに左の鎖骨下動脈の下あたりから食道の下を通して右の前肢に血液を供給するような。

○ ○ ○

ちょっとこの迷走というのが引っかかりまして、迷走神経というのがあるんですね。

だから、それとちょっと名称が同じなので、何か迷走を別の用語に変えていただいたほうがいいかなと思うのですが。

○ ○ ○

お言葉ですが、これは aberrant という言葉が最初に外国で使っていて、それを日本に導入したときに迷走というふうな形で今、日本で広く実験奇形学の中では用いられておりまして。江馬先生が集められた昨年コンジェンタルアナマライズに投稿された奇形に関する用語、背景データの中でも迷走右鎖骨下動脈という言葉で言っていたと思います。ですから、これを今この食品安全委員会のこの専門グループだけで変更してしまうと、実験奇形をやっている人たちに大きな混乱を及ぼす可能性がございますので、この言葉を変えるということだけは御勘弁いただいて。機会があれば学会等で問題提議をしていただいたほうがよろしいかと思います。御容赦いただければと思います。

○ ○ ○

私もこれちょっとどうかなと思ったのですけれども、解剖学会のマクロの結果の変異のレポートでもやはりヒトに関してこういう言葉が使われているのもありますね。なので、私自身もちょっと実は聞きなれないなと思ったのですけれども、マクロの先生方にちょっと聞いてみると、言うようです。なので、それぞれの領域でそれぞれの言葉がありますので。ちょっと変えてしまうわけにもいかないのかなと思って私もここはそのまま生かさせていただいたんです。

ちょっとこれに関してもう一つ御質問というか皆さん考えていただけたらと思うことがあります。それは、この抄録の 256 ですか、先ほど水頭症で見ていたテーブルのところなのですけれども。ここで心・大血管奇形と心室中隔欠損というところがありまして、その上に右のとありますよね。迷走神経のこの走行異常に関しては何とも言えないのですけれども、実はその二つの心・大血管奇形と中隔欠損、これは膜成分の欠損ですよ、中隔の。膜成分の欠損と大血管の分離というのはどちらも心内膜症の異常でして、ニューラル Crest 起源の場所なんです。それが同時に起こって、それまとめてみますと 6 例ぐらい出てるということになるんですね。それというのは結構この中では多いと考えたほうがいいんじゃないかなと。これを今見ていて思いました。

その次のページの 257 のところの大動脈弓からの動脈起始変異、これも 1 個の血管が間で心室中隔と同じようにくると仕切りができてきて分かれるんですね、肺動脈と大動脈に。その分離がうまくいかない奇形とか、真っ直ぐ分かれてしまうとおかしい奇形ができてしまいますのですけれども、それがやはりずっと出てるという感じで。ただ、0 mg の、バックグラウンドでも 2 例出ていますので、ウサギは出やすいのかなと思ってこれも拝見していただのですけれども。何となく水頭症の話が多いんですけれども、実はこれ心奇形に対して心・血管奇形に対して影響が出やすい薬剤なんじゃないかということ考えたほうがいいのかというふうになんて感じました。これは今、先ほど気がついたことで申しわけありません、事前に申し上げてなくて。

○ ○ ○

○ ○ の御提案を確認いたしますと、4 mg/kg で見られた心・血管系の異常も化合物の影響として考えなきゃいけない可能性が十分にあるよということによろしゅうございますか。それとも最高用量のことをおっしゃっているのでしょうか。

○ ○ ○

その可能性があって、ドーズディペンデントという問題はここでは出てきてないのです。で何とも言えないのですけれども。水頭症じゃああるかということ、また全部ドーズディペンデントに反応レスポンスしているわけではないので、水頭症のほうを採用するのであれば、むしろこちらのほうが問題にならないのかという気がいたしました。

どうですかね、何とも結論は出せないような気がしていますけれども。

○ ○ ○

そうしますと、ここの書きぶりにつきましては 4 mg/kg でも心・血管系の異常の発現があって、化合物の影響を完全に否定することはできなかったというふうな書き方になったほうがいいということでしょうか。

○ ○ ○

これ例えば足してしまうと、心・血管奇形で、有意差が例えばギリギリじゃないんでしょうかね、これで。ここはちょっと確認とられたらいいかもしれないですね。

○ ○ ○

ほかの先生方の御意見もちょっと確認したいと思います。4 mg/kg における内臓検査で心・血管系異常の発現頻度がちょっと気になるというところを今新たに提案いただきました。そこを確認していただいて、ここもやはり有意差はないかもしれないけれども、被験物質の影響の可能性を完全に排除することはできないと考えるか、あるいは最前までの形で進めていいかの確認をしていただければと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ ○ ○

ちょっとよろしいでしょうか。その議論の前に、これちょっと今数字ながめていまして、4 だけがすべて頻度が高いんですね。0、10、25 と見ていって、あと 62.5 ですか。そうするとどうして 4 だけが心・血管系にしるこの水頭症にしるどうして多いのかなというのが、これも感想ですけれども。

○ ○ ○

私の乏しい経験から申し上げますと、ウサギの試験をやりまして公比 3 ぐらいで投与量をふって実験をやったときに、母動物の血中濃度測って、いわゆるトキシコキネティクスをやるんですが、用量が逆転することがあるんですね、個体によって。下のほうの用量のほうが血中濃度が高いというようなことがあったりして。そういうときに中間用量よりも低用量のほうが毒性がよく出るということがままありました。そういうことを以前経験しておりましたので、この 4 mg の水頭についても私はそういう可能性があるのではないかなということをずっと以前から考えて、ここは引っかかってきたところです。ラットと

違ってウサギの場合には多分消化管の構造からして血中濃度が逆転するということがある
んだろうなと漠然と感じております。

そういう意味も含めて、ここは内臓検査のところも 4 mg に関する記載をしておいて、
結論は出さずに先に進むというやり方もありますけれども、それとももう書かずに先に進
む、どちらかを選んでいただければと思うんですが。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇 〇

これ心・血管系のところはほかの試験ではどうかと思ってちょっと見ていたのですけ
れども、そのへんも含めて、先に進みながら心・血管系のところをチェックして行って、
共通で見られればまた戻って全部でという形でやればいいんじゃないかと思うんですけれ
ども。

〇 〇 〇

それでは、〇〇の御提案のような形で並行しながら進めていきますので、よろしく願
いいたします。

ウサギの試験の の確認をいたしますが、いかがでしょうか。これは最初の試験を受け
て低用量での実験をやられたということです。

抄録の の 263 ページに心・血管系の異常の頻度も出ております。2 mg、4 mg、10
mg というところで、2 mg に出て、4 mg でちょっと出なくて、また 10 mg でちょっと出
るというふうなところもございますね。これをどういうふうに考えるか。この試験では対
照群にもほぼ同頻度の頻度が出ているので、ここでは特にその心・血管系に関して注意を
払わずに、次の試験に進んでもよろしいですか。

はい。では、ここに関しましてはこれ以上の修文必要なければ先に進みたいと思います
けれども、よろしいでしょうか。

〇〇に確認しますが、試験ごとに無毒性量の記載をしているのもやめるということをさ
っき提案したんでしたかね、そうじゃなくて水頭症に関しての記載だけはしないというこ
とで。

〇 〇 〇

エンドポイントを置いておかないと、総合評価のときにわけがわからなくなるので、エ
ンドポイントは置いていただいたほうがいいかと思っていました。

〇 〇 〇

わかりました。確認です。

それでは、39 ページの はいかがでしょうか。

〇 〇 〇

これは 270 ページの抄録の表になるんですよね。

〇 〇 〇

はい。今〇〇おっしゃったように、 の 270 ページの奇形に関する表で、2 mg から

心・血管系の所見が出ておりますね。安定頻度ではありますね。これは用量相関性が余りないようなところ。対照群には出ていないと。そうすると、2 mg をとるのかとらないのかということも微妙になってきますよね。

○ ○ ○

ただ、大昔に文献でちょっと記憶は定かではないのですが、ウサギの場合は特に心・血管系のバリエーションというのは非常に多いということは文献で読んだことはあって、非常にそのへんが難しいところの評価じゃないかなというふうに思うのですが、いわゆる自然発生的な部分も含めて。

○ ○ ○

この試験に関しましてはどうでしょう、2 mg、4 mg、10 mg、40 mg というふうの実験が行われていて、全群での検査が行われている。2 mg では低頻度に出ているけれども、それ以外の用量では出ていないということからすれば、ここで見られた変化は今○○がおっしゃったような自然発生的な所見であろうということで落ち着いてもいいのかなと思いますが、それでよろしゅうございますか。

○ ○ ○

共通して一番低い用量がすべてであり、先ほど○○が言われたように、ほかの試験も含めて低用量だけが何かすごく変化が出ているというのは非常に嫌なデータですよ。

○ ○ ○

ただ、270 ページは言葉の使い方は別にしますと、迷走右鎖骨下動脈の異常は出てないですよ。だから、僕ここは270 ページに関しては2 mg の変化というのは、たまたまこの対照群は出ていませんけれども、2 mg をとるとというのはちょっと無理がある。

○ ○ ○

四肢の変化が出ている。

○ ○ ○

指の変化がまた出ている。僕は心・血管系とか指とか四肢の異常とかよりも、やはりこのさっきの1番のウサギの最初の実験と一緒に、10 mg で水頭症が1例見られたというのを。それを最初のウサギの実験と兼ね合わせてどうするかというのをこのまま置いておいて、要するにこれの10 mg の水頭症に関してはなかなか本当に1例なのでとるのは難しいんじゃないかなというのが。

○ ○ ○

水頭症に関してちょっと補足をしますと、昨年、江馬先生が集められている国内のデータですが、日本国内の実験施設の背景データ、過去14年ぐらいさかのぼった背景データを集計したのですが、自然発生奇形で水頭症が出た施設というのは20施設やったうち2施設。それもものすごく試験の数を行ったCROの施設の背景データで出ているだけで、ほかの十何施設の場合は背景データですら1例も出ていないというのがウサギの水頭症なんですよ。だから、何試験やっても0、0、0で、1試験だけ零点何%が出ると

背景データの範囲というのは 0～零点何%になっちゃうんですね。そうするとその範囲に入っていたとかといってもほとんどの試験の場合でほとんど出ないのが普通なのに、たまたま出てしまったという自然発生奇形のような位置づけだと思うんですね、水頭症の位置づけというのをこのデータから見ると。それを考えると、これだけ試験を何回もやってたまたまそういう偶発的な自然発生奇形のものが本当に出てるのかというところだと思うんですね。非常にそれは考えにくいなというふうに思うんです。

だから、やはりここに関しては。ただ、先ほど〇〇が言われたように、1 のところの、0 と 1 のところで出てる試験と、ほかのもので 1 例出ている試験というのをどう考えるかというところなんですね。ここの 1 mg で出ている 1 例というのはコントロールでも本当に非常に珍しい自然発生のところでも 1 例出ているし、試験の中でも 1 例出ているのと、何も出ていないところの 1 例というのを別として考えると判断するのか、それとも横並びで考えるのかというところの考え方だと思うんです。水頭症のことが出たので、ちょっとそのへんのところをコメントだけしておきたいなと思ひまして。

〇 〇 〇

〇〇、どうもありがとうございます。昨年末江馬先生が中心になって集められた、ウサギの背景データ集の御紹介をいただきました。その中ではほとんど出ないということがございます。

それから、事務局の方々並びに親委員の先生方御存じですが、ほかの剤でやはり水頭症が出て議論したことがありました。そのときにはオリジナルレポートの中に背景データについての紹介があって、そのときもその施設では過去 10 年ぐらいで 1 試験、それから 1 個体ぐらいしか出ていないというふうなことも御紹介がありましたので、ウサギの水頭症というのは非常に稀な所見であるということは事実でございます。ということも踏まえて審議をしていただければと思います。

それで、この試験はどうしましょう、は。は、だから 2 mg は無視として、10 mg も書かないという御提案もありますが、私としては 10 mg であったことは事実として書いておいたほうがいいと。有意差があるないは関係なく、有意差はないけれどもという枕言葉をつけることはやぶさかではありませんが、あったという事実だけは淡々と記載しておいたほうがいいと思いますが、いかがでしょうか。

それでよろしいですか。

〇 〇 〇

ウサギの最初の試験と一緒に扱いで僕はいいと思います。

〇 〇 〇

それでよろしいですね。はい。

〇 〇 〇

問題になるのは 12 行目のところなのですけれども、胎児の NOAEL の根拠が 1 例の水頭症の増加というということになっているので、先ほどまで事実を述べればよかったので

すが、ここでエンドポイントがピン止めされるような格好になるので、どうでしょうかというところが残ります。今までとはちょっと違うパターンになります。

ちなみにこれ以外には影響は出ていないように見えますが。

○ ○ ○

ここは機械的にすれば胎児は 40 ということになってしまいますが、それでも構いませんか。最終的に考えて総合的にこうなんだという形でもっていけばいいということですか。

○ ○ ○

まとめ方としてはそれぞれ試験ごとでは恐らく限られた情報なので、その試験の中での情報で判断をしたけれども、この場合はやはりトータルでやっているの、トータルでしたときの胎児の無毒性量はという形でコメントした形でつくって別にしたほうが、総合的に総合評価した場合の無毒性量という形でまとめたほうが、多分 1 個 1 個また変にいじってしまうと後から何でもここはこうなったということでもわかりにくくなっちゃうんじゃないかなというふうに思うんですけども。

○ ○ ○

今の○○の御提案ですと、母動物は 4 mg で、胎児は 40 という形にここはおさめるということでよろしいのでしょうか。

○ ○ ○

そうですね、私はそれでまとめたほうが、このデータから判断したときの評価という意味では。

○ ○ ○

ほかの先生方もそれでよろしいですか。

ということで、ここはそれで。

○ ○ ○

確認ですけれども、各試験での評価はそのように落として、だけれども水頭症とか出たものは事実として書くということですね。この今の試験で言えば 10 mg で出た水頭症 1 例というのは文章中に記載するということですよ。

○ ○ ○

後でまとめるときにわかりやすいようにそのように 1 例出たけれども、これは有意差がなかったとか何とかという形でまとめておく、事実としてここにあったということが後でわかって総合的に評価を書く場合には、多分このへんが根拠になってくるでしょうから。その事実としてはこの中に入れておくほうが多分後でわかりやすいんじゃないかなと思うんですけども。ただ、それがここの中での無毒性量の根拠にならないということには当然なると思う。だから、そこを明確にしておかないと混乱しちゃうと思いますけれども。よろしいでしょうか。

○ ○ ○

事務局何を混乱させるんだとお叱りを受ける覚悟で申し上げます。先ほど個々の試験に

関して無毒性量を書くと言って発言をしたんですけれども、今ここでその胎児に関して 40 と書いてしまうと、そうすると 10 で認められた水頭症と胎児を 40 と判断した理由をここにものすごく長く書かなきゃいけないような気がするんですね。それは恐らく今までの議論からいくと書けないだろうと思うんです。自然発生か投与の影響かがわからない以上、その 1 を否定するだけの根拠というのは今先生方の中に持ち得ていない状態なので、一度今の御議論で収れんさせてまとめさせていただいて、余りにもおさまりが悪いとか、事務局ここがどうしても書けないというようなことが生じた場合には、別途御相談をさせていただきたいと思います。場合によってはすべてのところで無毒性量のエンドポイントをピン止めするのをやめてしまって、総合評価だけでピン止めするということも考えないといけない。おさまりが悪くなったり説明がつかない状態になってしまうと困るので。その場合には逆にウサギの発生毒性試験の冒頭のところで、ここはこういうふうにまとめましたということを一文入れて、最後にこうしますよということを書く可能性もありますので、そこはすみません、今日は修文を御提案できなさそうなので、まとめさせていただいて、また御相談をさせていただく、事務局がどこまで書けるかということやってみてから御相談をさせていただければと思いますので、今のところは胎児は 40 ということで書くことをトライしてみますけれども、もし何かトラブルが起こるようでしたらまた御相談に乗ってください。

○ ○ ○

40 は水頭症が 3 例出ていますね。これ有意差がつかないからこれもとらないということですか、今の話でいくと。40 は 3 例出てるわけですが、水頭症が。その下の 10 mg/kg では 1 例だけだと。これは自然発生なのか誘発なのかわからないということで、これはとらないというそういうことではないのでしょうか。

したがって、胎児の NOAEL は 10 ではないんですか。40 をとるんですか。

○ ○ ○

どうもありがとうございます。私自身もちょっと混乱しておりました。おっしゃるとおり、40 は 3 例出ているので、議論の余地なしですね。なので、10 になるのか 10 よりも下になるのかという議論ですね。であれば、一番楽なのは、ほかの試験でも出ているからここは無視できないので、ここでは胎児に関しての記載をしないか、あるいは 1 例については自然発生あるいは検体の影響かはっきりと判断はできなかったと。安全側に立ち下にしたというふうな書き方もできないことはないですね。それはいかがでしょうか。

○ ○ ○

僕、一番最初のこの ○ ○ が修文された文章を各専門委員の方々は同意されていると思うんですよ。その最初のウサギの実験で問題になった、たまたま投与量が同じ 10 mg の水頭症 1 例についてどうするかということで、最初の試験については 10 で出て、その上のドーズで出なくて、最高のドーズでたくさん出たという感じだったので、その 10 mg の扱い、1 例だけれども、ドーズレスポンスはない、たまにですけれども、バックグラウン

ドでも出るということで。最初の実験の 10 mg というのは投与の関係は確かにとりにくいなと僕は思うんですけども、この実験は 40 で出て、10 mg は 1 例ですけども、用量相関的になっているわけですよ。ですから、ここは最初にかかれた 1 例認められたというのは必ず書いて、どちらかというとそれは投与の影響とって無毒性量を 4 mg というのは、僕ずっと読んでも全然違和感ないんですよ。ですから、これに新たに文章を加えて何とかいうよりも、僕これで。確かに断定はできないですけども、僕は〇〇の文章で全然変な感じはしないんですよ。書き換える必要はないんじゃないかなという。

〇 〇 〇

分類の評価方法を申請者が書き直しているということをコメントのところに書かせていただいているんですけども。5 の 13 ですか、このへんからずっと見ていきますと、分類前と分類後というのがございまして、例えば 6 の 13 のところの SLL162 という試験を見ますと、分類前ですと 25 mg の投与で水頭症出ているんですよ。それを統一した分類を一つ決めてそれに無理やり当てはめて、水頭症を側脳室の拡張のほうに落としてしまって、有意差なしというふうに変えたりしているようなんです。それが要は客観的な基準がなくて、モデレート、中ぐらいとか極端であるとか大した影響がないというのを 4 段階の評価に無理やり落とし込んでいっているようなんですよ。そういうことをしてまして、それに対するコメントが申請者の回答として出てきていまして、それはちょっといわゆる絶対値のないものでメタアナリシスをやっているようなものですから、とても受け入れられるものではないように私は思いました。

したがって、前のデータを見てみますと、先ほど言った 25 mg 投与の二つ目のやつですかね、でも有意差が出ておりますし、6 の 13 で 25 mg で出ていますし、その次の施設のが先ほどおっしゃられたように 40 mg でも出ていますし。

〇 〇 〇

今御説明いただいている 6 の 13 というのは、この回答資料の、すみません。

〇 〇 〇

こっちですか。すみません、どれのことか申し上げなくて申しわけありません。

〇 〇 〇

要求事項 2 の回答の中ですね。オレンジのタブ、要求事項 2、回答資料の中の 13 分の 6 ページのところですよ。

〇 〇 〇

これはちょっとデータの改ざんっぽい感じもちょっと印象としては、言葉が悪いですけども、受けてしまうんですよ。

結論としては〇〇が書かれたのが僕正しいんじゃないのかなというのが私のコメントの結論になるんですけども。有意差を消していく操作をちょっと加えておられるように、うがった見方をするとちょっと見えるんですよ。

あともう一つ、この申請者の回答で例えばここの 4 の 13 というところで、水頭症とい

うか脳室が拡大している所見を 4 の 13 のところの下のほうの回答の要約、ラットというところですっと書いてありまして。発生がおくれた胎児の脳室は大きいということが書いてあって、それをアルトマンベイヤのアトラスまで引用して書いているんですけども、これうそでして。水頭症、相対的な脳室の大きさは大きいんですけども、ラットとかマウスもそうですし、ウサギもそうだと思うんですが、脳室のサイズってそんなに変わらないんですよ。ほとんどなだらかにしか、わずかにしか大きくななくて、脳のサイズがゴンと大きくなるので相対的にものすごく小さく見えるんです。ですけども、実際の実数というのは発生に伴って確実に大きくなっていっていますので、発育遅滞をした胎児の脳室が大きいという書き方は間違いですね。

ですから、そういうようなことを根拠に使う水頭症ではないというようなものの言いをするのはちょっと受け入れ難いというふうに私は思いましたけれども。結論として書き方としては〇〇が書かれたのがもう全くこのままでいいんじゃないかなというふうに思いました。

〇 〇 〇

〇〇、どうもありがとうございます。ウサギの については、ではこのままという形で進めさせていただきますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ウサギの はいかがででしょうか。この試験が〇〇がおっしゃった対照群と 1 mg で出た 1 例ずつを自然発生としていいのかどうか。1 mg、10 mg、40 mg には 1 例ずつ出ていて、2 mg に出ていないというところをどうするかと。非常に身勝手なやり方をすれば、対照群はしょうがないからこれは自然発生ですよというふうにしておいて、1 mg、10 mg、40 mg はすべて検体影響の可能性は否定できないというふうにして、1 mg から影響量というふうにするという乱暴なやり方もないことはないと思うんですね。そういう可能性もあるのかなと。そうすれば、ほかのところでの整合性もとれないことはないかなという気もいたします。そういったことも含めて評価をしていただければと思いますが。

〇 〇 〇

お考えいただいている最中でございますが、事務局から一つだけ、申しわけございません。時間が 12 時を過ぎているんですけども、先生方御存じのとおり、このワーキンググループ今回終わりますと次にまたいつお集まりいただけるか、お忙しい先生方ばかりでございまして、なかなか不透明でございます。もし先生方がお許しいただけるのであれば事務局としては最後まで御審議いただくと非常に助かるなと思っている次第でございますが、いかがでございましょうか。

〇 〇 〇

私もそれを今皆様方にお尋ねしたいところでした。もう一回改めて始めると、また最初からやり直しになって時間ばかりかかるので、一気に今日はこれでケリをつけたいと思いますので、どれだけ時間かかっても。と申しまして、親委員会が 2 時からあるんです

ね。ですから、それまでにはここの場所を空けなきゃいけないんですか。

○ ○ ○

いえ、親委員会は隣です。

○ ○ ○

夜になっても続けますので。昼飯なしでやりますので。

○ ○ ○

ありがとうございます。それでもう一つ大変申しわけございませんが、親委員会の準備のために、親委員及び幹部はこの後退席をさせていただきます。事務局残りますので、最後まで議論をお願いできればと思いますというのが1点と。

それからもう1点なのですけれども、お昼時間にかかっております。先ほど座長と御相談したらお昼御飯なんかいない、続けるよとおっしゃられたんですが、それでよろしいかどうかのみ御確認をと思ったのですが、いかがでしょう。

○ ○ ○

お許しいただければお昼御飯をとらずにやってしまって、目標13時閉会ぐらいを思っておりまして、それでだめだったらそこで昼飯にいたしましょう、という形で進めたいと思いますが。すみません、よろしくお願いいたします。

○ ○ ○

わかりました。

○ ○ ○

この試験について無毒性量を0.5に落としても私は一向に構わないのですが。すべて影響と見る。水頭症は見逃さないというやり方もあるかと思います。私はせめてこの1は許してやろうかと思ったのですが、それでは整合性がとれないだろうというふうに親委員からも御指摘をいただいております。皆様方そのとおりだと思えば1も影響というふうにせざるを得ないかと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○ ○

純粋にこのデータだけを見ると、水頭症というのは自然発生奇形というふうに判断しちゃうんですね、この試験だけの単独の評価でいけば。ただ、ほかの試験がインプットされているものだからすべて悪く見えちゃう部分があるんだと思うんですね。むしろ先ほど言ったように、この試験だけを純粋に評価した形での評価をしておいて、総合評価のところで1をどうするか、4で出ていてというような形の評価をした方がいいと思います。ここに余計な知識を入れてここだけの評価してしまうとなんかいびつな形の評価になってしまうんじゃないかなという危惧はしているんですけれども、ほかの先生方どうでしょう。

○ ○ ○

そういうこともあって、私としては対照群と1mgは自然発生奇形の可能性のほうが大きいねという形でおさめようとしたんです。ところがそれではおさまりがつかないだろうという御意見があったので、それなら開き直るかという話になったわけですね。○○は1

mg はいいいんじゃないかというニュアンスで御発言をなさっているんだろうと思いますし、その上もそうじゃないかということなんでしょうけれども。でもね、10 mg も 40 もそうするかという話になると、これ……。

○ ○ ○

1 例でしょう、でも出ているのは。

○ ○ ○

全部 1 例。

○ ○ ○

全部 1 例ですね、ここの場合は。

○ ○ ○

ところが、水頭症そのものが極めて稀なものであって。

○ ○ ○

この試験では全部コントロールでも出ているんですよね。この試験のこの場合というのは、そういう意味で何らかの条件的になんかあったのか、この動物のロットがたまたまそういうものだったのか、何かわからないですけども。1、0、1、0、1、1 ですよね、水頭症が。

○ ○ ○

だから、この試験に限っては 40 まで水頭症自然発生とするというのも乱暴でしょう。

○ ○ ○

じゃあ、その 10 で引く、先ほど言われたように線引きだと思うんですよね。例数が増えればいいけれども、1、0、1、0、1、1 のところの上二つをとって、だからさっき言ったように 2 mg が何も出てないから、1 はないよという言い方の決め方ということになっちゃいますよね、決めようとする。

○ ○ ○

どうやってもこれおさまらないですよ、この試験は。

○ ○ ○

非常に難しくて、ですからやはり個々の実験でまずは評価すると。これのセンスと全く一緒に、ここは 40 も無影響量で。これは先ほどありました角膜の白濁と同じなんです。角膜白濁も何番の実験かな。その実験ではとりましたよね。最終的にこれはこの試験で見られていないということで否定されていると思うんですよ。ですから、個々の試験の無毒性量については（５）ですよね、ここで角膜/水晶体の白濁が 9 例に対して認められている、この実験だけとっているわけですよ。

ですから、これと同じ考えで（６）の 40 までやった実験については高用量の 1 匹に見られたものはやはり投与の影響とはとり難いんじゃないかなというのが、僕も。

○ ○ ○

○○、よろしいですか。水頭症だけで考えれば先生方がおっしゃるとおりに、私もこの

データを見れば 40、6 群まで自然発生かなというふうに思うんですけども。286 ページの四肢の奇形のところを見ると、40 では前肢湾曲、後肢回転異常、これが奇形か変異かこの試験での分類がわかりませんが、一応発生頻度が矢印が有意差 5%とついていますので、40 は何かしら奇形の発現頻度が高くなるということで無毒性量は 10 としてもよろしいんじゃないでしょうか。

○ ○ ○

どうですか。

○ ○ ○

ここでは無毒性量がどうのこうのというのは判断してないので、もし今の形で見ると。ただ、水頭症をここで切ってしまうというだけの判断のところでは話をしているんであって、無毒性量云々に関しては別にほかの根拠で無毒性量を決めるというのは全然問題ないと思います。

○ ○ ○

すべての 1 をどうするかということで。

○ ○ ○

水頭症がすべての試験で出ていて、どこからを化合物の影響とするかしないのかという判断を我々はしなきゃいけないと思うんですよ。○○の話だと、この場合は 40 も 10 も 1 もとらないということなんですよ。

○ ○ ○

水頭症ですね、とらない。

○ ○ ○

僕は 1 だけは許してやるよと、10 と 40 は許さないよという言い方をしていて、1 を許したことが許さんというまた言い方もされているわけですよ。そういう批判も受けているので、それだったら 1 から全部とるよという話をしようかと。消費者側の立場に立てばそういうふうにとるのが一番なんですよ。ただそれでいいかどうかという問題ありますけれども。

○ ○ ○

今の考え方のところは、多分最終的な総合評価で恐らく線引きが、2 mg ではないけれども 1 で出ているからという形で 0.5 になるということについて、総合評価のところでは議論してきちっと明確にする必要があると思います。ただ、この試験単独でいけば、今言ったように水頭症が対照群を含む何とか何とか群で各 1 例見られたが、これについては薬物投与ということは否定はできないけれども、判断できなかったということを 1 行入れておくなら入れておいて。無毒性量はただほかの根拠で 10 なら 10 にするという形で、ここの試験の中ではおさめないと。この中でまた 1 mg のところでどうのこうのと言い出すとわけわからなくなっちゃうんじゃないかなと思うんですよ、この今の流れの中からいくと。その辺はどうでしょうかね、先生。

○ ○ ○

私が最初に起草したので、それについて皆様方から意見をいただいて、多くの方々が納得できるような文章にしたいんです。なので、こういう文章がいいよというのを提案していただいたほうが早く進むので、そちらのほうをお願いしたいと思います。いかがでしょうか。

○ ○ ○

個人的には、この実験だけを見ると、水頭症の 40 はとれないなという意見を持っているんですけども、この文書自体は○○の書かれた修文でいいと思うんですよ。

○ ○ ○

ただ、○○がおっしゃるように、24 行から 25 行の水頭症の発生に関して対照群と 1 mg 投与群については自然発生奇形である可能性が高いと判断したと、ここの文章を外したほうがいいのかと思うんですけどもいかがですか。

○ ○ ○

これは○○も外せというお話ではなかったんじゃないですか。

○ ○ ○

いや、こっちをそういうふうにとるんだったら、あっちをどうしてとらないんだという話をされたと思うんですよ。

○ ○ ○

いや、あっちのほうは用量相関がなくて、対照群が 0 で、低用量群が出てなくて中間が、何かちょっと今回と発生頻度が違うんですよ。で、○○の言われていた実験に関しては○○の言われることがよくわかって、この実験については○○の書かれていることがよくわかるので。○○が言われていることに、この試験についてはこだわる必要はないんじゃないかなと思うんですけども。

○ ○ ○

○○おっしゃったのは、4 mg が影響だとしたわけですよ、最初の のほうは。だから無毒性量はまとまらなかったというふうにしておいて、1 mg のほうは自然発生奇形というのかいと、同じ 1 例同士じゃないかというふうな御批判だったように私は思ったんですけども。事務局、違ったかしら。私のとり方間違っている。

○ ○ ○

整合性に欠く、つじつまが合わないとおっしゃったことから考えると、そういう意味かなと私も理解はしていたんですが。

○ ○ ○

私もそういうふうに理解しています。だから、いいとか悪いとかじゃなくて、きちっとその辺は整合性をとった形でこの中で議論して最適な結論を出してくださいというような意見だったと理解していますけれども。

○ ○ ○

最初の試験は 4 mg で 1 例の胎児に出ている。それから、今のこの試験ではそれぞれの群で 1 例ずつ出っていて、高いところ二つは影響ととり、下二つは影響としてとっていない、その辺に不整合がないようなきちんと評価書にしてほしいということだったと思うんですよ。

なので、5 つの試験やって 5 つの試験に全部水頭症が出ていて、ここは自然発生だ、ここはそうじゃないんだということが本当に言えればいいけれども、言えない場合には書かないほうがいい。

〇〇おっしゃったように、水頭症というのは本当に珍しい所見であるから、本来はこれ対照群で出なければ全然問題なかったのに、不幸にして対照群に 1 例出てしまったので我々悩んでいるわけですね。これ対照群出でなければすべての用量は検体の影響が否定できないという形になろうかと思うんですね。

苦し紛れに 1 mg はいいよと言ったところが、やはりここはどうしても整合性とれないよねという話なので、ここをきちんとしない限り先に進めないと思うんですよ。

〇〇としては、1 も 10 も 40 も水頭症に関しては自然発生の可能性が十分考えられるという御提案なんだけれども、そうですね。

〇 〇 〇

この試験についてはですよ。ですから、総合的に見てというのは全然アグリーしているわけですよ。水頭症。

〇 〇 〇

ただ、総合的に見て整合性がとれるかどうかというところもちょうと気になる場所なんですよ。1 個 1 個はこういうふうなことを言っておきながら、総合的な判断のところでは整合性とれないんじゃないかということにならないかということ。

〇 〇 〇

いやいや、そうであれば角膜白濁がそうなんですよ。角膜白濁はある 1 試験だけ出ていたんですよ。それについては投与の影響ととられているわけですよ。ですから、それと同じ考えで、試験ごとに判断したけれども、総合的に見ると例えば角膜白濁は投与の影響ではない、水頭症は投与の影響だというのは、何か同じ同士であれば角膜白濁を書かれないのならここアグリーしますけれども。総合的に見て各試験では判断しない。間違っているかな。

今問題になっている最後のほうの試験の 1 mg も 10 mg も 40 もというのは同じ 1 例で、まして対照群も 1 例なので、これをこの試験について水頭症について普通に考えると投与の影響ではないととらえるほうが自然なんですね、この試験については。

〇 〇 〇

すみません、ちょっともう〇〇の退席の時間が近づいてきましたので、〇〇に今残っている課題についてまだおっしゃりたいことがあるかと思いますが、先にそちらを伺ってから、それからまた改めて仕切り直しをしたいと思います。〇〇、どうぞよろしくお願い

いします。

○ ○ ○

やはりこれ数字を書く以上は数字に基づいてちゃんと言わないと、後で総合的な評価はどういうコメントでもいいんですけども、個々のケースについてはこれコントロールで出ていますし、確かに、私ウサギのことは余り知らないのですけれども、水頭症自体は珍しいということであれば、催奇形性というのは否定できないにしても、数字上すべて 1 例ずつですよね。1 例ずつで、これどう考えてもやはり症例から判断する限りはやはり影響はないととるのが自然なんですね。コントロールで出ている以上。だから、余りここで深入りするよりは、総合評価のところでは問題があるというふうに言ったほうがやはり説得力はあるかなと。これはあくまでもサイエンティフィックなデータですので、こっちが思っているデータと違ってそれは無視できないかなと思います。もしそれがおかしいということであれば、この最初の試験自体が問題あるわけで。それをもう一度やり直させることは不可能ですよ。ですから、数字で考える限りはそれで判断するしかないと思います。ただ、最初にも発言しましたように、これあるともないとも言えないんですね。

以上です。

○ ○ ○

○○、どうもありがとうございました。今のお言葉を重く受け止めながらこれから先の議論を進めたいと思います。

もうお時間でしょうから、どうもありがとうございます。

○ ○ ○

さっき私言ったのをまた蒸し返すようなことであれなんですけども。ここで例えばこの申請者が 6 つ目のこの試験について、その前のときのようなまた水頭症のクライテリアを今回は変えてないんですよ、多分、試験機関からきたのでね。逆に言うと、コントロールが水頭症のほうに入っているからバックグラウンドの水頭症を打ち消すようなデータになっているという、そういううがった見方もできるデータですよ。さっき○○おっしゃったように、データがサイエンティフィックなものかどうかというのがものすごく疑われるようになってくるように私自身は思うんです。

今回これを信じるしかないのであれば、差がないと言わざるを得ない。これについてそういうデータの操作は行われてないのか、してないですよ、多分。例えばその前のクライテリアで 3 段階にある施設のところを分けているやつを強引に 4 つに分けて、水頭症だったのを拡張に落とし込んでしまっていますよね、そういうことをして水頭症を発症してないと前のところでは言っているわけですよ。今回そのクライテリアを認めるとその水頭症のコントロールの 1 例がもしかしたら拡張に下がった、○○危惧しているのがこのままずばりストライクという可能性もあったりなんかするものですから。どうすればいいのかなというのが一番決めなければいけないのでしょうけれども、そういうところの手がかりになるようなものってございません。そうじゃなかったら、もうこの数字を信じて

と言ったら我々の立場というのは中立で判断するのであれば、有意差はないという。おっしゃったとおりについて、ただ最後のところでは 6 回重ねた試験の中での、例えば水頭症の出現の確率ということを見ると 6 分の 5 であるから、非常に危険であるというような判断をせざるを得ないというか、そういうことですね、。おっしゃったのは。

どうでしょうかね、このデータ、これ以上はもう深くは読めないですか。すみません、時間がかかることばかり申し上げて。

。 。 。

どうまとめていいかわからなくなりそうですね。一つ一つで完結させると全体の整合性がとれなくなるし、全体の整合性を最初から頭に入れた上で途中でやるとそこでもまた微妙に整合性がとれなくなってきていて、非常に難しいですね。

この試験については、1 と 10 と 40 で出ていて、そのいずれもが偶発的な可能性が考えられたとしておくのか。

。 。 。

考えられたというよりは、事実と、あと書くのであれば検体投与の関連が明確でなかったとかわからなかったとかいうコメントだけに止めておいたほうがいいんじゃないかなと思うんですね、ここは。後で総合的に水頭症に関してはコメントするので、ここではあえて自然発生によるものだったとか何とかというようなことを言う必要はないんじゃないかなと思うんですけども。自己否定を先にして、後でというのも変な話になっちゃうので。

。 。 。

そうしますと、39 ページの 24 行の「水頭症の発生に関して対照群と」というところの文章を全部削除するだけで先にいけばいいということですよね。

。 。 。

僕は削除して、と思いますが。

。 。 。

ほかの先生方もそれでいいですか。

では、ここはとりあえずそれで先に進むと。

それから、この無毒性量には変更はないでいいですか。無毒性量変わりますか。無毒性量は……。

。 。 。

根拠は変わりますよね、ここは。

。 。 。

根拠変わりますよね。

。 。 。

根拠が四肢の奇形になって、胎児の無毒性量は今 2 mg と記載してありますが、これは 10。

○ ○ ○

40 の胎児で。

○ ○ ○

40 mg の胎児で四肢の奇形の発現頻度が有意に増加していることから、胎児の無毒性量は 10 mg/kg 体重/日になると思います。

○ ○ ○

事務局、追えてるよね、大丈夫ですね。

○ ○ ○

はい、大丈夫です。

○ ○ ○

では、 はこれで終わりで、先に進みますね。

ですが。

○ ○ ○

のテーブルは何ページ。

○ ○ ○

142 から母動物、143 が胎児です。

○ ○ ○

これが ○ ○ がおっしゃったクライテリアが変わって側脳室の拡張といていたやつが実は水頭症だったというやつ。こっちに変わるんじゃないかなったんでしたかね。違いました。

○ ○ ○

抄録では脳室拡張になっていて。

○ ○ ○

これ回答資料として出てきたときに、いや、今の基準で見るとこれは水頭症ですというふうに出てきたやつじゃなかったのでしょうか。

○ ○ ○

そうです、そうです。アーガスはこれを水頭症に変えてきたんです。

○ ○ ○

変えてきましたよね。

○ ○ ○

ええ。

○ ○ ○

両方とも。

○ ○ ○

10 mg と 40 mg と両方ともね、だから側脳室の拡張ではなくて、水頭症ですと。

○ ○ ○

ちょうど 141 ページの一番下申請者注でそのことが記載されているのでこの試験だと

思います。

○ ○ ○

議事を進めます。ここにおいても水頭症が化合物の影響かどうかははっきりできないので、そうするとそれを根拠に胎児の無毒性量を求めることはできなくなって、胎児の無毒性量が変わるのではないかと思うんですね。

○ ○ ○

ただ、胎児ではその理由が死亡・吸収胚増加が認められたのでということでしょう。

○ ○ ○

ただ、死亡・吸収胚率が 40 でしか認められていないので、今○○5 に修文されているんですけども、20 に上がるということですよ。ですから、原文どおりに戻ることですよ。

○ ○ ○

それでよろしいですね。

では、ここまでを終わっておいて、全体を見てどういうふうに判断するかという議論を進めるということですね。

○ ○ ○

ちょっと手書きで恐縮なんですけれども、事務局のほうで水頭症の発生頻度に関してドーズとまとめた一覧表を作成をいたしました。大変見づらくて申しわけないのですが、御覧いただければと思います。先生方のお手元に行っておりますのが一覧表になります。一番左側から抄録のページを記載しました。それから、その次にナンバーというのは評価書にもあるラットの試験の、のナンバーです。投与群に関しましてはその記載のあるドーズ、アンダーラインを引いてあるドーズで試験が行われていて、水頭症の発生頻度について、これは単なる押しなべた数字です。腹当たりとか全く記載しておりません。数字として追っかけたような表にしております。有意差がついているのはこの試験の一番上のところ、25 のところで有意差がついているだけなんですけれども、全体を押しなべると、水頭症に関してはこのようなテーブルができ上がります。

○ ○ ○

この表から見ると 10 以上は明らかに言えるんでしょうけれど、4 と 1 のところの線引きだと思うんですね、10 で引くかということですよ。

○ ○ ○

これ、やはり だけが対照群が出ていて高用量でも 1 例という形で、この試験についてだけ検体投与の影響は不明であるというのは書くべきだと思うんですが、それ以外のものについては何例認められただけで、それ以上の結論というのは個々の実験にいるかどうか分からないですけれども、 だけ注射かなり説明を加えて、それ以外のものは淡々とはっきりするものはいいいんですけれども、低い用量というのは淡々と 1 例出たというのを書く以外ないんじゃないかなという感じするんですけれども。

○ ○ ○

それまとめてということ。

○ ○ ○

いや、個々の試験。

○ ○ ○

その一つの根拠として、○○がコメントされているように、今 1 か 4 かどちらかで切るかという議論だと思うんですけども、1 は対照群の発現頻度で見ると農薬抄録の 285 ページに表があって頻度が書いてありますけれども、1 mg で見られた頻度は対照群より低いので、1 は自然発生であろうと、一つそれは書いてもいいのかなと思います。したがって、水頭症は 4 以上が被験物質の影響であろうという考え方。

○ ○ ○

でも、それに○○は引っかかって、4 で 1 例あるのをどうしてというお話、これも同じように引っかかっているじゃんということになりませんか。

○ ○ ○

これ 4 の見方としては、再現性。ほかの 2 試験は出てない、4 で出てないでしょう。10 以上は逆に言えば 3 試験で出ている、再現しているわけじゃないですか。それを考えると 4 も無毒性量としてみなしてもいいんじゃないかという議論は多分できるんじゃないかなと思うんですけども。1 でよくて 4 でだめだという根拠、1 と 4 の根拠が難しい。そこで 2 はないということになる、明らかにないと言っているわけですね。

○ ○ ○

○○の御意見を補足すると、 の試験だと 4 ではあるけれども 5 mg ではないとかということになっていて、1 と 2 の関係、4 と 5 の関係が逆転しているので、多分同じ議論はどちらにでも起こり得るかなという気はいたしますが。

ただ、もう一つあるのは、 の試験だと腹当たりの発生頻度で見ても 1 のところは対照群を下回っている、対照群で出ているというのをどうとらえるかというのはあるのかもしれないのですが。一方で 4 と 5 の関係において、4 で出るところに関しては対照群 0 で、腹当たりの発生頻度からいっても 1%を超えているんですよね、4 mg のところの頻度というのが。そうすると、そのへんどうとらえればいいのかと思ったりもしていたんですけども。

○ ○ ○

○○が言われるのはわかるんですけども、やはりこれを見ると、2 mg はすべての実験で 0 ですね。ですから、2 mg を無影響量とするのはいいと思うんですよ。ただし、4 については 4 が 3 試験のうち 1 試験で 1 匹、一番下の試験で 5 mg で出てないというのがあって、2 mg で。

○ ○ ○

当然考えたら 5 で出てないのに 4 が黒だという根拠はあれじゃないのと多分言われる

可能性は十分ありますよね。

○ ○ ○

ただ、5 が出てないのは 1 試験ですよ。

○ ○ ○

でも、4 は 2 試験出てないという。

○ ○ ○

4 試験も 2 試験出てないんだけど。

○ ○ ○

5 も 4 と同じだと考えれば、4 試験やって 1 試験しか出てない。だから 4 を否定していいんじゃないかという議論は成り立ちますよね。ただし……。

○ ○ ○

対照群で 1 例出ているということから考えるとそう言われちゃうと反論できない。

○ ○ ○

だから、1 mg をかばって 4 試験のところでああいうコメントを苦し紛れにつけてみたけども、やはりおかしいよねと皆さんどなたも思いになるんですよ。あれ以上の説明はできないんだよね、ほとんど。それができない以上は一番下になりますよということになりますか。0.5 になりませんか。

○ ○ ○

逆に、1 が黒だということの根拠、対照群で出ているのに 1 が黒だという根拠も難しいんじゃないかなというふうに思うんですよ。

○ ○ ○

でも、4 は 1 例で前はとったじゃないかと言われるわけでしょう。

○ ○ ○

だから逆に言えば、1 も 4 もとれないんじゃないのというふうになってしまう。

○ ○ ○

そうすると 4 でいいじゃないかという話でしょう。無毒性量が。

○ ○ ○

はい。

○ ○ ○

5 ではだめですか。

○ ○ ○

5 は 1 回しか試験やってないでしょう。

○ ○ ○

1 回か。

○ ○ ○

4 は少なくとも 3 回やって 2 回は白。

○ ○ ○

10 は確実に出るということになると 2.5 倍。

ちなみに、ちょっと話は違うんですけども、この 4 で言うと安全係数 400、催奇形性だから 400 という議論が入っていましたよね。

○ ○ ○

4 にすると、多分そこで出た水頭症を完全には否定できないので、追加の係数が必要だという議論になってくるんですよ。そうすると、2 から 10 までの間の適切な数字を入れる。3 か 4 ぐらいになってきますよね。

○ ○ ○

ほかのやつは 400 とかとしているというのが書いてあります。

○ ○ ○

EFSA かどこかがとっていますよね。

○ ○ ○

EFSA は 400 にしていて、追加の係数 4 をとっている。それは催奇形性で影響が出ているところから十分なマージンをとりたいからという理由です。一方、EPA のほうは安全係数を追加してなくて、100 のままで。

○ ○ ○

EPA のほうは催奇形性をとってなかった。

○ ○ ○

上の用量ではとっていたかと思います。

○ ○ ○

とっているんですか。

○ ○ ○

確認します。

○ ○ ○

4 にすれば追加の係数が必要だという話になって、○○がそういうことも含めて追加の係数が必要じゃないかというコメントをつけてらっしゃいましたよね。4 で 4 倍つけると 1 になりますよね、単純にね。2 を基準にすれば追加の係数なしで、その 2 倍のマージンがとれるわけですよ、ADI としてね。0.5 にしたときにどうなるかという話になってくるわけでしょう。今度はまた 4 分の 1 ぐらいに落ちてくるわけですね。あるいは 4 にして追加の 4 を掛けたときの 1 よりも半分になる。そのぐらいのところでどこかで落ち着くんでしょうけれども。

の試験の 1 の説明がきっちりできるのであれば、2 mg という話で皆さん納得されるんでしょう。

○ ○ ○

の 1 mg/kg の 1 例。

○ ○ ○

1 例です、はい。

○ ○ ○

これは本当に対照群で 1 でしょう。これを……。

○ ○ ○

でも引っかかったじゃん。

○ ○ ○

○○が言われていたのは の試験の 4 でしょう。

○ ○ ○

こっちで言うんだったらあっちも言えよという話だったでしょう。

○ ○ ○

いやいや、ただこっちの 1 は 2 でも 3 試験 0 で、この 1 については否定できるんじゃないかということ。

○ ○ ○

違う違う。逆に言えば 4 の根拠を明確にしないと、1 を除く根拠にならないよということでしょう。

○ ○ ○

10 はアグリーする、皆同意するわけですよね、10 は影響量だと。で、4 を否定するのか 5 mg の 1 例の実験と 4 mg の 3 つのうちの 2 つは 0 だと、それですよね。そうすると、リスクを考えて 4 をとるのは、リスクを考えて低めに設定しましたという形。ただし、それを 1 まで落とすのは対照群と一緒になのでいいから。2 mg で否定しているから。

○ ○ ○

科学的に見てここだよねというところを先生方が合意いただけたところで決めていただいて、その数字からいって例えば安全係数は幾つがいいということもあわせて御提案をいただいて御結論いただいて。これだけの議論をさせていただいているので、幹事会に対してもきちんとした説明はつくはずですし、いろいろ議論があったけれども、こういう理由でここでとりましたということを説明できる話なので、そのことを例えば評価書にもきちん書き足した上で、ここで判断したというふうにするのは一つの手法だと私は思うのですけれども。先生方にはレギュラトリーサイエンスを判断していただく科学者としての目で御覧いただいて、どこだということを御決断いただければ、あとのことは事務局で何とかさせていただきます。

○ ○ ○

ほぼ結論が見えましたよね。今の皆様方のディスカッションを集約させようと思います。それで、○○おっしゃったように、2 mg では 3 試験やって一切出ていない。4 mg については 5 mg の試験も含めて 4 試験中 1 例出ていて、1 例出たというものが完全に否定することはできない。一方、1 mg については同時に対照群でも出ていて、そういうことが

らすると、ここは自然発生の可能性が十分高いと考えられたというふうなことを、40 ページの 27 行か 28 行の間ぐらいにそういうふうな文言を追加して、だから我々はこう考えたんだというところに落とし込もうと思うんですが。今の提案でよろしいですか。

それで、2 mg が水頭症に関する無毒性量だという結論でいいんでしょうか。2 mg でいいですか。4 mg にしないでいいですか。2 でいいですか。

○ ○ ○

2 で。先生おっしゃられた 4 に設定して、怪しいからもう 1 個下げるとするのがいいと思いますね。だから、2 に設定するんですけども。否定できないから。その否定できない理由で、先生、もう一つコントロールでこれ施設間にまたがったインターアッセイという状況になっていますよね。そうすると施設間のばらつきというのも重要でして、コントロールは 1 施設でしか出てないんですよ。複数の施設にまたがってこの薬剤を投与して出ているというのは 0.5 以上であれば、1、4 のところというのは、1 以上であれば複数の施設にまたがって出てきている量であるということと言えますよね。そうすると、やはり今 4 と設定したけれども、それよりも低濃度のところでまたがって影響が出てきているので、毒性があると疑って差し支えないという気がするんです。言っていることわかりますかね。0 のところは 1 施設しか出てないんですよ。なので、これは逆に言うこの施設でのばらつきが出ている可能性があるんですけども、この施設をまたがって検査をしていて、量が違うんですけどもね。0.5 でもいいですし 0 でもいいです、ここに線を引いて、それ以上のところでどこでまたがった水頭症が出てくるかという、1 以上のところで 1、1 は施設で出て、4 のところだったら 1 例ですけども、違う施設で出ていますよね。違う施設で出てくるというのが大事だと思うんですよ。そうすると、1 以上であればまたがった施設で発現してきますので。だから、1 施設だけの毒性を見ているわけではないというようなものの見方です。では、0.5 以上だったら 2 施設あるとか 3 施設あるとかという表現、こちらの解釈としてはできると思うんですよ。

言っていることは同じです。○○おっしゃったように、4 のところで設定するにしても、例えば の施設は 4 の検査をしてないからわからないんですけども、4 で少なくとも出ていて、2 のところでは出てないんですけども、1 でまた出てくると、違う施設でどんどん出てくるわけですね。そういうことが起こってきている。それがずっと収束してくるのが多分 10 なんだろうということですよ。施設をまたがってバラバラとばらついてくるところというのは怪しい線引きをするポイントに多分なところなので。1 から 4 の多分間にあるんじゃないかなというのが僕がここを見たときに感じたんですね。ですので、2 で結構だと思います。すみません。先生の考えが正しいと思います。

○ ○ ○

ありがとうございました。

ウサギの発生毒性に関する無毒性量としては 2 mg であれば安全性は担保できるであろうという結論でよろしいですか。

○ ○ ○

安全係数に関してのコメントはなし。

○ ○ ○

それは次の食品健康影響評価のところの ADI の根拠にこの試験がなってきますので、そこでお話をちょっといたしますが、基本的には閾値がありますよねというのをどこかで確認させていただきましたよね。ラットの高用量で出たときに○○がおっしゃいましたよね。あれは何を言っているかという、閾値のある毒性であれば安全域がある。だから、追加の係数は必要ないという考え方でいって、最小毒性発現量 LOAEL を根拠にするのであれば追加の係数が必要ですが、NOAEL であれば奇形が出ていても追加の係数は必要ないということになりますので。通常の種差 10 と個体差 10 の 100 という安全係数以外の係数はかかってきません。というのが最後の食品健康影響評価のところのまとめになります。

○ ○ ○

恐らく○○がおっしゃりたかったのは、1 で出てきているものを考慮すると、2 で落としたときに何らか安全係数の議論をしなくてもいいのかという意味なのかなと思って伺っていたんですけれども、違いますか。

○ ○ ○

だから、どうするのかと思って、セットで考えなくていいのかなと。1 ランク落とすということがむしろ安全係数を 2 と見なしているという意味かなと思ったんですよね。本来 4 のところを落としたということは実質的には 2 の安全係数で見たのかなと思って。それで 2 にして、そのまま 100 にしたということと同じかなというふうに理解して。

○ ○ ○

もし 4 をとれば追加の係数 2 じゃなくて 4 にすると思うんですよ。EFSA と同じように。2 にした限りはもう追加の係数とらないよというスタンスですから。これまでの食安委のやり方として、NOAEL とったのに追加の係数を掛けるというのはよほどのことがない限りとらないよね。

○ ○ ○

よっぽどのことですね。この前事例で一つあったのは、1.4 で LOAEL が出て、別な試験では 1.2 で NOAEL が出て、それが同じイヌの白内障の所見だったんですね。1.2 を NOAEL だからといって安全係数 100 にするには、1.4 との幅が余りにも狭すぎるのでということで追加の安全係数 2 を適用して、結果的に 1.4 の半分よりも少しだけ下に下がるような形で 0.6 から ADI をつけたことがあります。私が記憶しているのでは NOAEL なのに追加の係数とったのはそういう特異的なケースだと思います。

ただ、この場合というのがそれに限りなく近いので、どうしたことかと思って議論を拝聴しておりました。LOAEL がどこに、みんな NOAEL だからいいという議論もありつつも、LOAEL がきそうな感じも、LOAEL というかもう少し下に影響が出る可能性も否定

できないのであれば、その辺は議論の余地はあるかなと思って拝聴しておりました。

○ ○ ○

わかりました。追加の可能性もありということで先に進むとして。

まででいいですか。 は終わりましたか。当初の終了時間になってしまったので、これから迅速にやりたいのですが。

の予備試験、これはシス体、トランス体とかあって、それぞれの予備試験をまとめてくださったのですが、ここなくてもいいよという御意見もあるし、参考資料として残してもいいんじゃないかという考え方もあるかと思うんですが。ここの扱いは、基本は参考にしかならないということで御同意いただいていますよね。あとは残すか残さないかだけなのですが、あること自体が許せんというのであれば外しますけれども、こういう情報もありますよということで情報提供するぐらいのおつもりでお許しいただけるのだったら事務局提案のとおり残すということになります。さあ、どちらにしましょうか、これ二者択一です。残す、残さないだけ。どちらでも構いません。私はあってもなくてもいい。皆様方の多数決に従いますが。

どうでしょうか、○○、いかがですか。

○ ○ ○

これを入れる場合は から の試験とこのシス体との関係を明確にしていかないと、突然ここでシス体とトランス体が出てきて、じゃあ から までの試験はという何かその辺の流れが明確にはなるんですかね。

○ ○ ○

これまで試験ごとで投与量の設定が余り高くなかったので何でというときには、その試験の中で実は予備試験やって、予備試験でこういうふうな結果があったからこの用量はこうなりましたというのを書いたりするんですよ。それ以外予備試験だけを単独に出して、これの予備試験の結果こうでした、だから本試験こうやりましたというのは余りないんですね。なので、今までの例からいくと、こういうふうな書き方をわざわざしなくてもいいんじゃないかと思うので。○○のような御発言だとなくていいんじゃないかということのほうが、むしろすんなり。

○ ○ ○

というか、シス体、トランス体を出すことによって新しい情報が何か提供できるのかというところなんです、私の聞きたかったのは。

○ ○ ○

基本的には $n=6$ 例ぐらいで結論出せないだろう。あくまでも投与量設定の根拠にしかないというふうなことであって、催奇形性の判断ですとか、あるいは水頭症の判断にこれが使えるかということになると使えないと思うんですよ。外しますか。なくていい。そのほうがよりはっきりしていいですね。

○ ○ ○

これまたまこういうデータがあったからというだけの話ですよ。内容も特に大量で胚・胎児死亡があったという特に目新しいデータではないので、評価には全然関係しないと思うので、削除していいかなと。

○ ○ ○

ありがとうございます。ウサギの試験は御丁寧に 5 つもあるから、これ以上書かなくても評価はできるということで、皆さん外したほうがいい。事前にいただいた○○の御意見にもなくていいというふうに書いてございますので。

○ ○ ○

どちらでもいい。

○ ○ ○

削除でいきましょう。はい。

それから、次の経皮ですが、経口投与の評価の手助けにはならないと私書いたのですが、それでよろしいですか。実際にこれを農薬としてお使いいただくときの農家の方々の経皮暴露のことを考えた評価としては利用できるかもしれませんが、食品中に含まれる農薬の経口摂取での評価にはこれは用量が低すぎてというか用量がはっきりしないので評価ができないという書き方をして。あるけれども、評価はしないよという形にさせていただいたのですが。よろしければそれで、このところを終わりたいと思いますが。いかがでしょうか。

○ ○ ○

評価の参照にならない試験って載ったことありますか。

○ ○ ○

いっぱいありますよ。

○ ○ ○

載っているけれども、それはここに書いてある追加された修文のところね、評価の参考にはならないと判断したというようなことが書いてありますよね。

○ ○ ○

これは、今回ウサギの試験でいっぱい水頭症が出ていて、経皮でやると出なかったよというのがメーカーから追加されて出てきたけれども、評価にならないよということで書いたわけですよ。

○○、なくていいじゃないかと思っていらっしゃるでしょう。ね。だから、何でこんなこと書くんだよと、こんなこと書くぐらいだったらこれも落としてしまえよということですよ。

○ ○ ○

異性体はいらないと思うんですよ。ただ、これは同じ原体ですよ。投与経路を変えて影響を評価したということですよ。ですから、無意味にはならないと思うんですよ。ただ、本当に暴露量がわからないので、評価対象に、○○の修正で全く文句ないです。消し

てもいいかわからないですけどもね。これは原体評価なので、隠しているととられるのも嫌なので、やはり追加をするのはいいかなと。

○ ○ ○

事務局にお尋ねしますが、そもそも経皮投与の実験だとか吸入毒性試験だとかを食品健康影響評価にどこまで載せる必要があるのかなと、その辺のところ何か事務局としてのお考えがあれば教えていただけませんか。

○ ○ ○

基本試験成績があれば書いています。ただし、食品健康影響評価の後ろの表ですね、無毒性量の表には吸入とか経皮の試験の無毒性量は記載しないということで。要するに情報としてあれば経皮の試験、90 日の吸入の試験とか、吸入の急毒の試験とかも情報としてあるものは書いておりますが、ADI の判断には使わないという整理をしています。

○ ○ ○

これ農薬じゃないんですけども、経口の薬ですごく催奇性が強いと、すべての生物発生系で一番低い用量で出るのはピコレベルで出るのは催奇形性なんですよ。そういう薬の場合は経口投与で、まして男性しか使わないです。ですけども、やはり経皮投与の実験というのやって。やはり経皮だから全然無視するというのは、無視というか経皮だから載せないのは僕はやめておいたほうがいいと思うんですよ。同じ原体の評価ですから。

○ ○ ○

というよりも、これは参考資料にもしないという意味ですよ、この「評価にはならないと判断した」というのは。むしろ確認できないことからこの資料は参考資料としたという形で参考資料に落として入れるというならわかるんですけども、入れておいて参考にもならないというのは何なのという疑問だったんですよ、最初。

○ ○ ○

わかりました。そうしますと、21 ページの(10)のところで、後ろの<参考資料>として書くかどうかということも含めて確認ですよ。もしこのような書き方で残すのであれば、上に最初に参考資料としてつけたほうがいいということですね。

○ ○ ○

私の意見はそういうふうに理解していただいて。

○ ○ ○

基本、あるからつけたということであれば、参考資料としますか。それであればいいですか。なくすのも乱暴な話です。せっかく修文も書いたのに。

○ ○ ○

参考資料で載せていただいて、その代わり経口投与の評価にはならないと判断したということによろしいかと思います。

○ ○ ○

はい、ありがとうございます。

事務局、何か問題ありそうですが、大丈夫かな。

○ ○ ○

それであれば○○が加筆いただいた 12 行目から 13 行目、「この試験では～確認できないことから」までを参考資料にした理由にして使わせていただいて、いつもですと参考資料については脚注にその理由という形になるので、脚注に母動物の検体濃度が測定されていないのでその暴露が確認できないことから参考資料としたという形で記載させていただきます。

○ ○ ○

今のでよろしいですね。はい。

ということで、生殖に関してのパートの確認が終わりました。

○ ○ ○

ありがとうございます。

○ ○ ○

漏れはないですね、いいですね。

あと 5 分ぐらいで完結できればいいなと思っております。46 ページの食品健康影響評価なのですが、我々に諮問されているのは生殖に関する文言だけですので、そのほかのところには口をはさまないようにしてください。よろしくお願いします。

生殖に関する記載は 22 行から、それから 47 ページの 10 行までですね。はい。とりあえずそこを御確認いただいて、修文等ありましたらお願いいたします。

○ ○ ○

一つ戻るのですが、34 ページのところで○○が……。

○ ○ ○

そうです、そうです、思い出しました。そうです、そのとおりです。

○ ○ ○

心室中隔の開存ではなくて欠損ではないかという議論が残っています。

○ ○ ○

はい。欠損ということで皆さん御同意いただいて先に進んで、46 ページのところにもそれが反映されるようにしなきゃいけませんよね。心室中隔膜性部の極めて狭小な開存と書いてある 29 行のところが、ここが膜性部の欠損でいいですか、それとも心室中隔欠損のほうがよろしいでしょうか。

○ ○ ○

狭小な欠損でいいんじゃないですかね。

○ ○ ○

はい、狭小な欠損。はい。

それから、32 行のところの角膜のことにしまして、○○、コメントありませんか。

○ ○ ○

46 ページですね。

○ ○ ○

46 ページ。

○ ○ ○

角膜。

○ ○ ○

先ほどからいろいろとこのことにコメントされていらっしゃいましたので。

○ ○ ○

僕は角膜/水晶体の白濁は、あれ、ちょっと待って。角膜/水晶体の混濁は要するにメトコナゾールの投与と関連するとは考えてないので、サマリーの文書でそういうのは記載するほどの変化ではないな思うんですけれども。

○ ○ ○

書いちゃだめということですね。

○ ○ ○

うん、いらないですよ。

○ ○ ○

でも、どこかでは何かほかの試験で出てないからやはり影響ないだろうとコメントされていたよね。

○ ○ ○

それがずっとこの議論の一番問題点だったんですけれども、5 試験もやっていて総合評価だけで、各試験を総合評価に基づいて記載するのはよくなくて、個々の試験に基づいて記載しましょう。ある試験では 9 例ぐらい出ていたと思うので、角膜/水晶体はその試験では投与の影響ととらえて無毒性量はその下にとっていたんですよ。ですから、それはオーケーだと。で、ここはサマリーなので、投与の影響とは考えてないものについてはサマリーでは必要ないんじゃないか。

○ ○ ○

投与の影響でないということをどこかで言っていますか。

○ ○ ○

言ってます。ウサギの 38 ページの(5)のウサギの実験ではこれ投与の影響としているんですよ。各試験だからいいんだけど、その後で、あれ、どこかで否定していましたよね。

○ ○ ○

申請者は否定をしてきているんですけれども。

○ ○ ○

いやいやいや。

○ ○ ○

それ以外のところでは評価書上は最後まで否定はされていないと思います。

○ ○ ○

ああそうですか。

○ ○ ○

今の amelia からのところが否定したところじゃない。

○ ○ ○

初めてそこで。ですから、先生の御質問の評価書の本文の中でということになると出ていないです。

○ ○ ○

そうか。すみません、そうすると、僕ちょっと勘違いしてたのかもわからない。ただ、少なくとも本文で否定してないところを最終評価で否定しているということなんですよ、そうすると。

○ ○ ○

今そういう状況ですね。

○ ○ ○

本文では淡々と事実を述べているだけ、それぞれの試験のところ。

○ ○ ○

ええ。ただ、先ほどの水頭症については以上とりまとめるという総合評価していますよね、ですから 2 mg に落ち着いたわけですよ。

○ ○ ○

だから、ウサギの総合評価のところに書けということですか。5 試験をまとめてこう考えるというところに書けということですか。

○ ○ ○

できればそこに書いたほうが、評価のサマリーだけ見て……。

○ ○ ○

でも、そこは水頭症にフォーカスして話をずっとしているわけですよ。

○ ○ ○

そうですね。そうか。本当になかったでしたっけ。

○ ○ ○

ありませんね、なかったと思いますよ。事務局でも今確認してくださったとおり。

○ ○ ○

はい、わかりました。すみません、僕の間違いです。

○ ○ ○

もしそうであれば、もうここに生殖全部書かずに、生殖の試験終わったところに生殖のことを全部総括して、ここには何も書かないというやり方を提案されるべきですよ。でも、今回は生殖が問題になって、しかもワーキンググループまでつくって、水頭症に関し

て入念に吟味していただいたということがあるので、生殖のことはやはり食品健康影響評価のところはかなり丁寧に説明する必要があると思うんですよ。その一環としてこの目の影響を言ったとしてもそれはおかしくはないと思うんですけどもね。

○ ○ ○

はい、そしたら最後の部分は結構です、それで。

○ ○ ○

よろしいですか。

○ ○ ○

はい。

○ ○ ○

amelia と peromelia ですか、それに関するコメントをここに書いてらっしゃいますが、そこはどうでしょう。

○ ○ ○

これは最高用量 75 というからかなり高用量ですよ、ですから水頭症を認めるのであればこれについては、これだけ取り立てて書く必要はないと思います。すみません、書き過ぎです。

○ ○ ○

ボックスのところはそうすると、あとは何が残りますか。

○ ○ ○

記載順ですね。

○ ○ ○

網掛け 30 行目の後ろのところが、内臓異常、骨格異常、水頭症という順番で記載しているんですけども、先生からの御提案だと、恐らく脳の横断面観察があって、内臓があって骨格だから、順番として水頭症が一番前にきたほうがいいんじゃないかという御提案だと思います。

○ ○ ○

それでいいですか。今の事務局の説明で。

○ ○ ○

ええ、そうです。

○ ○ ○

では、水頭症を一番前にするということでいいですか。

○ ○ ○

そうです、はい。

○ ○ ○

ほかの先生方もそれでよろしいですか。

そうしますと、46 ページに関して修正は今のところよろしいですね。それ以外にな

ければ、47 ページにいて。

○ ○ ○

先生、すみません、その角膜と水晶体の話を蒸し返して恐縮なんですけれども、評価書の本文になくて突然ここだけで出てくるんですよね。

○ ○ ○

あったでしょう。

○ ○ ○

いえ。ウサギの試験のところでは……。

○ ○ ○

2 番目の。

○ ○ ○

38 ページなんですけれども、ここでは事実としてこういうものが認められたということになっているので、ここは投与の影響と判断されている記載があって、偶発所見であるということが急に食品健康影響評価で出てくるので。すみません、先ほどちゃんとチェックしなければいけなかったのですが。総合的にはうまく表現ができなくなっているんですが。

○ ○ ○

胎児の無毒性量が 10 になるべきではないかということですか。

○ ○ ○

というか、角膜/水晶体混濁を否定しているのであれば、そのことが本文の中でどこかで出てきたほうが、突然食品健康影響評価で出てくるよりいいなと感じましたという、感じたでは意味がないのですが。

○ ○ ○

そうすると。

○ ○ ○

40 ページの今水頭症の話に関しての解釈でおまとめいただいたところで……。

○ ○ ○

ここにも入れたほうがいいですね。

○ ○ ○

そこに何か、今と同じ、この文章を丸々そのままでもいいと思いますので、食品健康影響評価にあるのと同じように、偶発的な所見であったということを書いて、それから水頭症の話も書いてというふうにさせていただけると。ときどき食品健康影響評価に記載してあることがどこに書いてあるんだとか突然言われることがあるものですから、申しわけありませんが、そういう 40 ページの 22 行目のところに少しそういう編集を入れさせていただくとありがたいのですけれども。

○ ○ ○

今のところは皆さん御同意いただけますか。ウサギの総括のところに角膜に関することを述べる。そうすると、ここでは無毒性量は言わないほうがいいのか。

○ ○ ○

そうそうそう。

○ ○ ○

だから、ウサギの試験については全部無毒性量を外したほうがいいんじゃないんですか、最終的には。で、書くとすれば最後の総括の中で親動物に対する無毒性量はこうだ、胎児に対する無毒性量はこうだということを一言書くという形が一番いいのか。でないと、今ここで のところを最後に否定するにしても、ここで全部淡々と試験ごとに書いていくということになると、ここでは変なことになっちゃうでしょう。

○ ○ ○

ただ、それをやってしまうと、これだけが特別例外的な形の扱いにするのか、ほかの剤、普通の場合は複数のウサギの試験やラットの試験あっても、それぞれ無毒性量を求めているわけじゃないですか。そこででも、じゃあラットの発生毒性試験の無毒性量をあわせた形で評価をするということでしょう、今言っているのは。それとの整合がとれなくなってしまうんじゃないかなと。

○ ○ ○

そのとおりでして、もし書くとすれば、この 38 ページもちょっと変えなきゃいけないですよ。無毒性量に関して胎児 4 というふうにしてあるところを、やはり 10 mg に変えなきゃいけなくなりますか。

○ ○ ○

先生、今御議論いただいたように、無毒性量、ウサギの試験について書かずに、そのことをこの剤の評価の方法として、37 ページのウサギの発生毒性が始まる前に、ウサギの発生毒性試験の評価についてということで明記してしまったほうがいいのでは。今の議論を伺っているとその事実を書いてしまったことと、無毒性量のエンドポイントを 1 つ 1 つ決めていくということがどうも議論を伺っていると矛盾してきてしまうのかなという。事実は事実として書いているんだけど、どこからかは決められないということが恐らくこの議論の根底に流れているような気がいたしましたので、それであれば、例えば 37 ページ冒頭のところにウサギに関しては 5 本も試験がやられていて、それぞれで投与量が違って、発現する毒性についても違っていると。したがって、ウサギの 1 つ 1 つの毒性試験については認められた所見を羅列しておいて、農薬専門調査会としては最終的には総合的な判断としてそれぞれの所見をどうとらえるかを判断した上で、一つの総合的な NOAEL を決めましたということを書いておいて。それぞれの試験での NOAEL を全部削除して。40 ページの総合評価のところももうですから新たな項立てにして、ウサギの発生毒性試験の総合評価として、以上のことから、これは投与の影響ではない、水頭症はここからです、ということ全体を判断として書いてしまったほうがいいのかなと

いうふうに思うんですね。

催奇形性のまとめですから、どの所見をピックアップして否定すべきか、恐らく水頭症以外のことはすべて先生方の議論の中で否定し尽くしていただいたものと理解をしますので、今の水晶体の話も含めてですね。それであれば……。

○ ○ ○

心室中隔欠損だとか大血管系の発生異常については完全には否定していません。

○ ○ ○

そうですね、すみません。そうするとそういうことをきちんと書き込んで、ここの 40 ページのところでそういう認められたものに関してこれは投与の影響と判断した、これはここからです、これは影響ではありませんということをすべて、そのジャッジは、事実は 1 本 1 本の試験で見ました、ジャッジは総合的にしたんですというほうが流れがきれいで。かつ ○ ○ 御懸念になったように、普段のときには別々に評価をしているよねと、この剤はどうかのと言われたときには、最初のところで評価の手法に関するエクスキューズを入れることによって、この剤が特別なんだよということを明確にするほうが座りはいいのかなと思ったんですけれども、いかがでしょうか。

○ ○ ○

事務局の御提案でよろしいですか。

○ ○ ○

特別扱いするならそれでいいと思います。

○ ○ ○

はい、ということで。特別扱いするからこそ生殖のワーキンググループができて、そこで討議しているわけですからね。ということで御了解いただきました。

○ ○ ○

結論は、個々の試験では無毒性量を書かないんですか。

○ ○ ○

書かないです。

○ ○ ○

はい。要するに先ほどまでの議論だと、水頭症一つとらえても投与の影響なのか自然発生なのかということに関して明確には切りきれない。

○ ○ ○

この表を上手につけるよね。だから、総括かなんかのときに。

○ ○ ○

つけたほうがいいですか。つけたほうがいいのであればそれつけますけれども。

○ ○ ○

わかりやすいよね。

○ ○ ○

ですから、ここから出ているけれども、総合的に判断してやるのであれば 1 つ 1 つの試験で例えば水頭症に関しても無毒性量は決めきれない、そのほかの所見に関しても 1 つの試験では無毒性量はここにあるかもしれないけれども、全体としてはそれが投与の影響とは判断されていないということから、1 つ 1 つ無毒性量をつけていくと恐らくその投与の影響と判断したかどうか矛盾してきているんだと思ったので、無毒性量を書かないというのが一つの手法なのかなと思ったんですけれども。それでも書くべきということだと、それはそれで議論の余地はあると思うので、そこは先生方の御判断ですが。

○ ○ ○

○ ○ は外すことにどうも御不満があるようなので、ちょっと御意見を伺ったほうがいいかと思います。

○ ○ ○

僕が言っているのは、 のウサギの実験だけが水頭症が検討、メトコナゾールの影響であるとは判断し得ない実験は だけだと思うんですよ。

○ ○ ○

水頭症のみならず、例えば水晶体混濁の議論についても 1 本の試験では投与の影響かもしれないけれども、ほかのところは逆に何も出てないから……。

○ ○ ○

ですから、水晶体混濁については確かに個々の試験の無毒性量を残すとなると水晶体混濁の見られた実験だけについて意味合いをサマリーじゃなくて、ここで角膜と水晶体白濁の影響が先ほどあった投与の影響とは考えないということを水晶体についてはここだけに入れば無毒性量は出せるわけですよ。下の 4 mg になるわけですよ。これは水頭症があったからいいのかな、影響しないんだ。

○ ○ ○

そうなってくると、この試験で一番下に出てくるのが水頭症になるので、また無毒性量の判断が、先ほどから水頭症有意差がつかない事実だけのものを外すとなると、もう 1 個上に上がってしまうとかそういったことが起こり得るのではないかなと思うんですね。10 mg の 2 例、最高用量の 2 例はそうすると投与の影響ととるから 4 mg ということになりますか。その辺が事実を淡々と述べてきたことと無毒性量の根拠にするかしないかという判断をここで書くこととの間で、むしろ全体の整合性として一貫して判断は最後にというのも一つの手法かなと思ったんですけれども。1 つ 1 つの所見についてそれぞれ偶発所見だと否定していくのであれば各試験のところにきちんと書き込む必要が出てきますので、そのへんどのように。評価書のまとめ方の話かなとは思いますが。

○ ○ ○

総合的に判断するのは絶対残さないとだめなんですよ、生殖毒性に関する総合的判断は。結論的には無毒性量に一番影響するのは水頭症ですよ。で、それ以外の試験について無毒性量を書かないというのはやはりその評価書の書き方ではなくて毒性評価の考えとして

個々の試験で求められているわけですよね、無毒性量は。で、個々の試験で無毒性量を判断して、ただ総合的に見るとそれよりも下がるあるいは上がるというのはあり得る話なので、個々の試験から無毒性量を外すというのはどうして外すのかな。評価がしにくい 4 番について注釈を加えて、それ以外は書けるんじゃないですか。

○ ○ ○

先生、書いてみます。やってみて、整理をしてみてやはり御相談します、もう。恐らく多分仕上りの姿を見ないで議論していただいても何だかよくわからないことになると思うので。そのほうがよくないですか。

○ ○ ○

○ ○ 気にされているのは、目のところが検体の影響じゃないというふうに否定できるのであれば、そこも全部それを踏まえた上での胎児に対する無毒性量を書いておく、その 1 点だけのようなんですよ、今のところね。だから、また議論がもとに戻るんですが、38 ページの(5)ウサギの、ここで 10 行のところで、内臓異常としてこういうふうなものが認められ、内臓異常を有する胎児の数が増加した。しかしながら、総合評価の項で示すとおり、この所見はほかの 4 試験では認められなかったことから、偶発的な影響が多いと考えられたという文章を入れて、ここにも入れて、この無毒性量を 10 にする。これは変わるんですよ、だから。最高用量になると。胎児に対する無毒性量は 10 になるんです。

そこも変えて、それを受けた形で、40 ページのところの 22 行から 28 行のところをもうちょっと丁寧に書いて、角膜のこともそこに追加をします。そして、食品健康影響評価のところの文章との整合性を図るということで、46 ページまでが完結します。そうですね。

○ ○ ○

いや、すみません、38 ページの(5)ウサギのの試験の水頭症の 2 例は投与の影響ととらえるわけですよね、10 mg の。ですから、胎児で 4 mg でいいんですよ。

○ ○ ○

ごめん、変わらないか。

○ ○ ○

だから僕の言いたかったのは、この角膜/水晶体の白濁、ここに説明文を 1 文追加すれば、この試験から無毒性量を外す必要は全くない。

○ ○ ○

わかりました。私も勘違いしました。

大丈夫かな。少し混乱をさせました。

○ ○ ○

というか、ちょっと心配をしているのは、もう先生方の御決定ですのであれなんですけれども、ほかの試験で認められなかったというのが比較的早い時期に出てきてしまうので

ちょっと嫌だなとは思ったんですけども、もうそこは先生方の御決定に従います。

○ ○ ○

ここで急に唐突に出てきちゃうよね。

○ ○ ○

はい。ほか、水頭症に関しては最後で判断をしているのに。

○ ○ ○

そうだね。ごめんなさい、もう一回訂正します。僕はここでの水頭症のことを今全く考えてなくて、目の異常が無毒性量の根拠になったと思ったからあのような提案をしましたが、そうではなかった。10 mg では水頭症も出ていて、だからここでは何も追加をする必要はないんですよ。ここではね。だから、38 ページはこのままにしておいて、40 ページで角膜のこともあわせて否定しておく。それで、46 ページはそれがあったような形になっている。

○○、それでいいですよ。

○ ○ ○

はい、結構です。

○ ○ ○

それだけです。私がちょっと余計なことを考えてしまったので、皆さんに対して時間の浪費と混乱を生じてしまいました。お許してください。

46 ページまではこれでよろしいですか。

47 ページの確認をします。8 行まではよろしいですか。要するにウサギの胎児に対する無毒性量は 2 mg/kg であったというのは先ほど皆様方に御承認いただいたところです。この先……。

○ ○ ○

先生、すみません、6 行目なんですけれども、ドーズが 10 mg 以上の水頭症発現については検体投与の影響によるものと推察されたとあるのですが、先ほどの議論からいくと、4 はどうなのでしょう。

○ ○ ○

いや、先ほどの議論では 10 は皆さんそれでいいよねというふうにおっしゃった。

○ ○ ○

4 は書けないと思います。

○ ○ ○

4 は書けないけれども、総合的に判断して 2 だと。そうすると、7 行目の 5 試験を総合という言葉が極めて重いということですね。

○ ○ ○

だから、もし書くとすれば、4 mg についてはどうしますかということを書かなきゃいけない。

○ ○ ○

ただ、ここの詳細なところは前の三十何ページのまとめて書くところでそこを反映された、その結論がここに持ってこられるだけなので。唐突にここで 5 試験を総合した結果こうなったというわけではないということですよね。

○ ○ ○

4 mg に関しては 40 ページで言っていますよね。完全には否定できないよねと。だから 2 mg だよねというふうにその下に言っている。47 ページのところはこのぐらいの記載でも十分ではないかというのが皆様方の御意見ですね。

いいですか、先へ進めますよ。

○ ○ ○

すみません。

○ ○ ○

8 行、9 行のところの追加の係数が必要かどうかということは皆さんでまた議論しましょうということで先ほどからここまで流れてきましたので、ここでの確認です。2 mg/kg が根拠となって ADI のところに影響してきます。それで、追加の係数が必要かどうかという御判断です。ここまでは我々のお仕事です。さあ、いかがでしょうか。係数が必要であればどのぐらいのものが必要なのかということ。

○ ○ ○

私の理解では、4 が怪しいからということで 2 に下げたということが一つの安全係数をみなしたと私は理解していましたから、そういう意味では 2 にした時点では追加の安全係数は必要ないと私は思いますけれども。

○ ○ ○

ありがとうございます。

どうですか。

○ ○ ○

私も ○ ○ と同意見です。追加の係数は不要だと思います。

○ ○ ○

○ ○、いかがでしょうか。

○ ○ ○

僕ももともと追加係数何でいるのかなという考えですので。

○ ○ ○

○ ○、いかがですか、よろしいですか。

ということで、皆様方追加の係数はいらないとお考えのようです。そうしますと、ここまですで、幹事会にこれはお返しすればいいという形ですよ。なので、要約のところもこれから今の御意見を反映した形で変えさせていただく。ここは事務局にお任せしていいですね。

はい。ということで、ワーキンググループの議論は集約したと考えますが、何か積み残しありませんか。

○ ○ ○

さっきの 3.2 とかいう表記の。

○ ○ ○

4 と 3.2。

○ ○ ○

それから、○○が出された心・血管系のところも最終確認したほうがいいんじゃないですか。

○ ○ ○

そうですね。だから、それは 42 ページのところに書く、40 ページか。40 ページで項を立てて、ウサギの発生毒性試験の総括というところの項の中で心・血管系の発生異常に関しても検体の影響であることが否定できないというのですが、これは用量まで書き込むことができますでしょうか。それまでのところで特に出てきてないので、書きづらい。

○ ○ ○

先生、どうですか。

○ ○ ○

どうでしょう、書きづらいですね。中途半端なところでポンと上がっている感じですので。

○ ○ ○

全然出てない、コントロール群ですごく高いところもほかの試験であるので、そこまでは書けないんじゃないかなという気がします。

○ ○ ○

出やすい動物なんだろうなという。ただ、それと毒性の違いがちゃんと見分けられるのであればということだと思います。できるのかなという。

○ ○ ○

そうすると、心・血管系に関しては事務局でも書き込めなければそれでもよしとしていただけますか。

○ ○ ○

もうそこでいいんじゃないでしょうかね。

○ ○ ○

また事務局のほうで汗をかいていただくことになるかもしれませんが、書けるかどうかちょっとトライをしてみて、無理だったら書かなくていいよという言葉ですので。

○ ○ ○

恐らくそんな所見がなければもう書きようがないですね。

○ ○ ○

今御議論を伺いながら評価書をさっと見たのですけれども、その関係の所見が評価書上一言も出てきていないので、そうするとどこかで書かないと唐突感が否めないで、トライしても答えは無理だと思えますということになります、それでよろしければもう。

○ ○ ○

では、なしということで。

○ ○ ○

では、確認ですけれども、発生のまとめのところは水晶体関係の変化を否定することと、水頭症のディスカッションをするという形でまとめるということでよろしいですか。

○ ○ ○

はい。

○ ○ ○

あと、4(3.2)は4(3.2)ということで、先ほど御発言いただいたのでそれでよろしいですね。ラットの試験で。

○ ○ ○

併記しますよね、括弧付けで。そうしておけば○○の御提案もきっちり反映されますし。ほかに積み残しありませんか。大丈夫ですか。

それでは、もう一度今日のディスカッションした結果で評価書案を清書してもらって、各委員の先生方に御確認をいただいて御了解が得られたら幹事会に答申するというようにさせていただきます。

大変長時間を要して、休憩時間もとらずに議論していただきましたが、これで全部終わったような感じがしますが、よろしいでしょうか。

○ ○ ○

今座長から御指示のあったとおり準備を進めさせていただければと思っております。ありがとうございます。

あと、少しだけ。実はワーキンググループにはこの剤だけにとどまらずもう1剤投げられている剤がございます。ただ、その剤については今ちょっと申請者のほうで追加資料の提出準備がございまして、まだ私どもの手元に届いていない状況でございまして、したがって、また追ってその資料の準備が整いましたら開催日程を調整させていただきたいと思っておりますので、何とぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ ○ ○

すみません、資料1のところでも聞き洩らしたのですが、このワーキンググループの任期というのは。任命とかいつからいつまでとかいうのが何もなくて、座長を一遍決めたらずっとその後招集するということになっていますよね。その都度集めてその都度解散というわけではないというふうな書き方をしているんですが。半永久的。

○ ○ ○

特に任期等を定めているものではないので、そこを問われると非常にづらいんですけども。ただ、その都度そのときに農薬専門調査会に御所属いただく先生方にお集まりをいただくという意味では任期というよりは都度召集に近いのかなとは思っております。

○ ○ ○

そうすると、ここの構成及び運営のところの(3)ですが、「座長がワーキンググループの会議を招集し」というふうになるとおかしくなっちゃうわけなんですよ。その都度集めてその都度座長を決めるという。

○ ○ ○

そこは幹事会に諮って修正だと思うんですけども。2の(3)です。ワーキンググループを座長が招集するということになると、座長がずっと何となく、要するに専門調査会、部会と同じようなことになってしまうので、都度召集であれば農薬専門調査会の座長が招集をして、その都度座長を決めてやったほうがいいんじゃないかという御提案だと思います。

○ ○ ○

お任せします。運営のしやすいやり方でいいと思います。全然私構いませんので、こだわっていませんから、どういうふうに変えられてもいいし、このままでもいいし。

○ ○ ○

ただ、これ専門調査会決定なので、変えるとなると幹事会に諮らないといけないので。理解上は、例えばですけども、このワーキンググループの理解としては一回一回基本的には招集されているものだという御認識のもと、○○が座長をお引き受けいただける限りにおいては○○のお名前で御召集いただける、一回一回招集する会議だということを先生方の共通認識としてお持ちいただくと、事務局は非常に楽なのですけれども。

○ ○ ○

だそうです。

ほかになければ、これで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。