

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

## 第65回会合議事録

1．日時 平成29年6月21日（水） 14:00～17:16

2．場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3．議事

（1）農薬（トリフルメゾピリム）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）

長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、太田専門委員、川口専門委員、  
久野専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、中塚専門委員、増村専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、  
諧係長、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、薩摩技術参与

5．配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 トリフルメゾピリム農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方

机上配布資料 トリフルメゾピリム参考資料（非公表）

6．議事内容

ただいまから第65回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。 と  
ですけれども、北陸新幹線と東海道新幹線が動いていないという情報が入りまして、  
急遽御欠席とのことでした。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

今日は が御欠席のため、進行は をお願いしたいと思います。よろしく願  
いいたします。

それでは、議事を始めます。

本日の議題は、農薬（トリフルメゾピリム）の食品健康影響評価についてです。開催通  
知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  
しく願います。

事務局より、資料確認をお願いいたします。

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 トリフルメゾピリム農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

資料4 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方。こちらは  
幹事会で改訂していただきましたので、その内容について御報告させていただきます。

また、本日は机上配布資料を5点お配りする予定です。今、お手元にあるのが4点で、  
机上配布資料1がラットの併合試験の子宮の腫瘍に関する資料、机上配布資料2がマウス  
の肺の腫瘍の背景データ、机上配布資料3が繁殖毒性の投与量に関連した考察、机上配布  
資料4が から頂戴したコメント、もう一点、机上配布資料5といたしまして、 から  
いただいた評価書の修正が一部、今お配りの評価書案に反映できていないところござ  
いりましたので、申しわけございませんが、追加で配付させていただきます。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいた  
いただければと思います。

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等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。

以上です。

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

ありがとうございます。

それでは、農薬(トリフルメゾピリム)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。

資料2をお願いいたします。トリフルメゾピリムでございます。

表紙でございますボックスですけれども、【事務局より】といたしまして、この剤は先月の前回の部会で御審議いただいたものでございます。慢性毒性/発がん性の試験まで御審議いただきましたが、そちらに引き続き御審議をお願いしたいと思います。よろしく願いいたします。

また、ラット2年間慢性毒性/発がん性併合試験と、マウスの18か月の発がん性試験につきましては、腫瘍性病変に係る記載ぶりについて御検討をお願いいたします。

また、、 から御指示いただいております、ラットの1世代繁殖試験を評価書に追記してございます。

4ページをお願いいたします。審議の経緯でございますが、本年の2月13日、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。先月5月10日に評価第三部会で御審議いただきました。

10ページをお願いいたします。改めまして、構造式を紹介させていただきます。1行目の6.にお示ししてあるとおりでございます。

開発の経緯でございますが、新規の構造を有するメソイオン系の殺虫剤でございます。ニコチン作動性のアセチルコリン受容体に結合しまして、神経伝達を遮断することにより殺虫効果を示すと考えられております。

11ページをお願いいたします。動物体内運命試験につきましては、前回の御審議で審議済みとなっております。、からは、特にコメントはありませんといただいております。

続きまして、植物体内運命試験から環境につきましては23ページをお願いいたします。こちらにつきましても、、からは、特にコメントはございません。修正もございませんと御意見をいただいております。

あとにつきましては特にコメントをいただいておりますので、亜急性毒性試験まで飛ばさせていただきます。よろしいでしょうか。

39ページをお願いいたします。2行目から、ラットの28日間の亜急性毒性試験でございます。

40ページの表25に既に雌の最高用量で認められております肝絶対及び比重量、対脳重量比の増加でございますが、前回の御審議のときにも御覧いただきまして、前回いただいた御意見だったのですけれども、特に議論が行われなかったと思われましたので、改めて御覧いただいたものでございます。

こちらは、 から、脳比重量も増加しているということで加筆いただきましたが、【事務局より】といたしまして、最近是对脳重量比の変化は記載しておりませんということで、扱いについてお伺いをしていたしました。 、 からは削除でよろしいですとコメントをいただいておりますので、表から削除してございます。

42ページをお願いいたします。18行目から、マウスの90日間の亜急性毒性試験でございます。25行目から28行目の記載でございますが、43ページを御覧いただけますでしょうか。2行目の下のボックスで、 から、肝重量増加と肝細胞肥大を適応性変化としたという記載が削除されていますが、しないほうがよいと思いますという御意見をいただきました。こちらは、前回の審議後、誤って削除してしまったものでございまして、今度改めて記載したものでございます。大変失礼いたしました。申しわけございません。

亜急性毒性試験までは以上でございます。よろしくをお願いいたします。

では、40ページ、対脳重量比の記載ですけれども、 、 削除ということでよろしいでしょうか。

はい。

ありがとうございます。

42ページの(5)90日間亜急性毒性試験(マウス)について、25行目から28行目に文章の追加があります。これでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、慢性毒性試験のほうに進んでください。

45ページをお願いいたします。ラットの2年間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらは審議いただいたものでございますが、一部、先ほど御紹介いたしましたように、腫瘍の記載について御検討をお願いしていたものでございます。

まず、15行目でございますが、「子宮(頸部を含む)」と事務局修文をしてございます。子宮につきましては、報告書で頸部を含むとされていることから、前回の御審議で「頸部を含む」と追記することと御判断いただきましたけれども、幾つか漏れがございますので、今回該当部分に全て追記をしてございます。

26行目からですが、前回の審議時、本文中の腫瘍の記載につきまして、有意差が認められなかったのは、傾向検定であるため、発生頻度が増加した用量は記載できないのではないかと御意見をいただいております。今回、背景データの値を考慮しました修正案を作成しております。それが26行目から32行目にかけての文章になっております。こちらにつきましては、先生方から御同意をいただいております、また31行目から32行目につきまして、 から御修文をいただいております。

47ページをお願いいたします。10行目の下のボックスでございますが、 から、良性顆粒細胞腫は子宮頸部に好発しますので、検体投与との関連について申請者の意見を聞いてもらえますかと。あとは、腺がんの発生部位についても確認をお願いいたしますと御意見をいただいております。

こちらにつきましては、申請者から考察が提出されてございます。机上配布資料1を御覧いただけますでしょうか。

まず、考察1といたしまして、発生部位について考察がなされております。子宮体部と頸部をつくり出す部位におきまして、顕微鏡下での病変の位置を区別することが非常に困難であったということから、こちらの病理所見の部位は子宮と頸部を合わせた情報として報告をしている。しかしながら、肉眼的病理所見につきましては、病変のみられた部位について別途標本を作製し病理組織学的検査をしているため、子宮角部、体部または頸部の部位の記載が可能であったということで、机上配布資料の3ページの表が作成されております。

3ページの表を御覧いただきますと、上から腺癌、扁平上皮癌、良性顆粒細胞腫の発生部位について、こちらは肉眼的病理所見についてまとめたものでございます。一番上の腺癌は最高用量の8,000 ppmで2例出ておりました、どちらも肉眼的な所見としては子宮体部に出ている。扁平上皮癌につきましては5例中3例が頸部に出ておりました、1つが子宮角部に出ております。でも、1例は体部か頸部かわからないという状況になっております。良性顆粒細胞腫は1つが頸部とわかっておりますが、あとの3つについてははっきりしないという結論になってございます。

1ページにお戻りいただけますでしょうか。御紹介しましたように、部位については肉眼的所見に基づいて書いておりますが、こちらの発生部位が子宮体部あるいは頸部のいずれかが非常に明らかな場合を除きまして、病変部位が体部と頸部の境界にまたがっていることが多くあって、病理組織学的検査において病変の発生部位を特定することは困難であるということです。

次に、考察2といたしまして、背景データからの考察でございます。最高用量群での発生率に有意な増加が認められておりますということで、こちらは背景データの範囲に十分おさまっているという考察がなされております。

3番目といたしましては、この背景データでございますが、良性顆粒細胞腫の発生頻度が本試験と同様に0%であった対照群は、26試験のうち9試験のみであったということで、

ここの統計学的有意差につきましては、対照群での発生率が低かったことに起因する可能性があるという考察をしております。

考察4といたしまして、文献からの考察で、良性顆粒細胞腫は加齢雌ラットにおいては珍しい病変ではない。SDラットを用いた2年間発がん性試験のレビューにおいても、対照群で共通して見られる所見であるということで、発生頻度は3.4~13.3%となっているということでございます。

考察5といたしまして、病理組織学的及び発生学的考察がなされております。良性顆粒細胞腫の起源は不明であるけれども、扁平上皮癌の起源である上皮性細胞よりは恐らく筋原性細胞由来だと考えられている。その一方で、腺癌及び扁平上皮癌は上皮性の細胞由来であるということで、本試験において扁平上皮癌を有したラットに良性顆粒細胞腫は認められていない。したがって、子宮の過形成の発生とも関連がなかった。また、良性顆粒細胞腫と診断されたラットの死因と、本病変の間にも関連性は認められなかったと。これらを総合しまして、子宮で認められた良性顆粒細胞腫は検体投与とは関係がないと結論しております。

評価書の48ページにお戻りください。 から、この考察につきましては受け入れますとお答えいただいております。部会時に、ほかの先生との議論を踏まえて最終判断をしていただければと思います。なお、私のコメントを含めた審議に関しては一任しますと、コメントをいただいております。

続きまして、48ページの2行目から、マウスの18か月発がん性試験でございます。こちら21行目から、7,000 ppm投与群につきまして、背景データに基づいた記載を事務局の修正案としてお示ししてございます。

49ページをお願いいたします。まず、9行目の下のボックスでございますが、表39について修正をいただいております。 から「肝細胞腺癌」を「肝細胞癌」に修正いただいております。からは、肝細胞腺腫の対照群についている網かけをした部分のアスタリスクですけれども、こちらは7,000 ppmにつけるのが正しいですかと御意見をいただいております。こちらのマークでございますが、傾向検定で有意差が認められたというマークでございますので、対照群のほうにつけ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。

また、10行目の下の【事務局より】のボックスでございます。腫瘍性病変のうち細気管支肺胞腺腫及び腺癌につきましては、病理ワーキンググループのレビューによるとされる概要の記載により、検体投与の影響としない案を前回作成して御検討いただいたものでございます。しかし、肝細胞腺腫と細気管支肺胞腺癌、どちらも傾向検定で有意差はあるけれども、二群間の検定では有意差がないということで、整合性がとれていないということがございました。こちらを検体投与の影響とするか、背景データを御確認いただくということになっておりましたので、背景データを踏まえまして修正案を御提案させていただいたものでございます。

背景データを出されたものは2種類ございます。1点目といたしましては、肝臓と肺につきましては、試験実施施設の背景データが提出されました。また、肺については、加えてほかの試験施設で実施された背景データが提出されております。

本試験の実施施設で実施されました背景データでございますけれども、この施設は通常は医薬品のみ試験を実施しているということで、2年のデータしか所有していないということで、この試験は18か月の試験ですけれども、背景データは2年のものしかないということです。

また、肺につきましては、18か月の試験の背景データがほかの試験施設のものとして提出されております。肝腫瘍の背景データにつきましては、49ページのボックスの一番下のほうに書いてありますとおりでございます。こちらは2年間のデータになります。

50ページでございますが、上の表が肺におけます腫瘍性病変の発生頻度と背景データをお示ししてございます。肺につきましては背景データは2種類ございますので、として併記してございます。

こちらの表につきましても、から、雌の細気管支肺胞腺がんの対照群についておりますアスタリスクについて御質問をいただいておりますが、先ほどと同じように、こちらは傾向検定ですので対照群のほうにつけさせていただきます。

肝臓と肺の腫瘍でございますが、背景データに基づく評価書の記載案を、先ほどの48ページのほうに記載しております。これらの背景データを用いることが可能かどうかも含めてお伺いをしてございました。

からは、これらのデータを利用してもよいと思っておりますといただいております。

、からは、修正案でよろしいと御意見をいただいております。

から2点御意見をいただいております。1点目といたしましては、肝細胞腺腫につきましては、実験施設の背景データは2年のデータであっても、こちらの範囲を超えているので、実験施設の背景データを利用して投与による影響とするということに同意しますといただいております。

一方、細気管支肺胞腺癌でございますが、こちらは実施施設の背景データは2年間のデータなので、こちらの範囲を超えていないということを利用して投与の影響を否定するのは適切でないと思っております。また、雌の7,000 ppm投与群の発生率は10%ですけれども、他の施設の18か月の背景データと比較すると、これは範囲内におさまっているように見えるのですけれども、背景データ10試験の内容を見ますと、9試験は0~2%、上限値とした1試験だけが12%とかけ離れて高いデータのように見えるということで、机上配布資料2に、他試験で実施されましたマウスの18か月の背景データをお示ししてございます。右の雌の欄でございますが、右から2つ目、Carcinomaですけれども、上から4番目のStudy Dというものが1つだけ12%と、ちょっと飛び出ている値となっております。したがって、この背景データの範囲内であることを理由にして投与による影響を否定することも疑問です。しかし、ICRの雌マウスの18か月の背景データというのが日本毒性病理学会編の本

に載っているということで、こちらで調べますと、本試験の発生率は高い発生率ではないと思いますと御意見をいただいております。

慢性毒性/発がん性試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

まず、45ページの部分です。26行目から33行目まで、子宮の腫瘍についての文章があります。これについて確認していただいたのですけれども、各先生とも同意ということでもあります。ただし、のほうから、31行目から32行目にかけて修正があります。

すなわち、31行目からですけれども、背景データ(0%~1.7%)を「若干」という言葉が入りました。「若干上回ったが」の次に「Fisher直接検定では有意差はなく」という文章が加わっております。それから、「前癌病変も認められなかった」という文章の追加がございます。このの文章がさらに加わっているのですけれども、これにつきまして各先生方の意見を聞きたいと思います。

、これでどうでしょうか。

ちょっと目を離しました。

「若干」という言葉、それから「Fisher直接検定では有意差はなく」という言葉が加わっているという点です。

見ました。はい。問題ないです。

、いかがですか。

結構です。

、いかがでしょうか。

結構でございます。

では、この修正でいきたいと思います。よろしくお願いいたします。

「前癌病変」ということをもう少しリファインしておいたほうがいいと思いますので、「変異肝細胞巢」と入れたらいかがでしょうか。それでないと、何を見たらいいかわからないですね。「前癌病変である変異肝細胞巢」。

そうですね。例えば何を入れたらいいですか。

今の正式名称は何でしたか。

では、「変異肝細胞巢等の」という言葉。

「等」はなくて、「変異肝細胞巢」だけですよ。

どうでしたか。「変異肝細胞巢」でよかったのですか。

Preneoplastic lesionsとしては、それしかリファインされていないと思います。肝臓にほかはないと思います。

ほかの先生、いかがでしょうか。「変異肝細胞巢等の前癌病変」という言葉でよろしいでしょうか。

本来ですと、前腫瘍性病変なのですけどね。いいでしょうか。

では、「変異肝細胞巢等の前癌病変も認められなかったため」という用語に修正いたします。

次に、47ページの部分ですけれども、 から、子宮の良性顆粒細胞腫と腺癌について申請者に質問が出ておまして、それに対する回答が出ております。それについて、まず場所についてはよくわからない部分もある。しかしながら、腺がんについては、子宮体部が肉眼的に多いようである。しかし、組織学的にはよくわからないものである。扁平上皮癌は頸部が3例、子宮角が1例、あとわからないものが1例である。それから、良性顆粒細胞腫については、多くのものが場所は特定できないという意見が来ております。

、これでよろしいでしょうか。場所としては、前回先生から御質問があったと思うのですけれども。

今回、回答をいただいて、一番重要なのは表1の、扁平上皮癌というのは少なくとも私は見たことがない。腺扁平上皮癌を1例、ようやく見たことがあるだけの腫瘍なのですが、それが少なくとも5分の3は頸部だったというのは比較的重要な情報かなと思います。ですから、metaplasiaからがん化したものではない可能性が比較的高い。すなわち、もともと扁平上皮のところから腫瘍が発生した可能性が高いということなので、可能であれば、そのことが何らかわかるようなところが、この表のところでもよいのですが、このうち5分の3はみたいなきがあるありがたいなと思います。

顆粒細胞腫については明らかに筋層あたりに出てくるもので、普通は上皮には関係ありませんし、この回答を受け入れざるを得ないのですが、発生部位は筋肉ではないと思います。多分シュワンだと思います。

では、先生がおっしゃるように、扁平上皮癌の発生部位は重要である。したがって、どこかに書き加えたほうが良いということで、例えば表37の脚注に、扁平上皮癌の発生部位は3例が頸部であったという記載でよろしいですか。

はい。よろしく申し上げます。

私は、ヒトのがんのことはよく存じ上げないので、そのような解釈でよろしいのか、の御意見を伺えればありがたいと思います。

。

が言われるみたいに、化生からではないということが大事なかなと思うのですけれども、今回の剤とどういう関係があるかというのはちょっとわからなくて、部位をはっきり明示しておけば、こうであったということがわかるので、その旨でいいと思います。

ということは、頸部はもともと扁平上皮であるから、ここにある扁平上皮過形成に進んで、それから扁平上皮癌。その間では扁平上皮化生はなかったという御意見ですね。

では、事務局のほうで、今の表の脚注への追加をお願いいたします。できました文章は、に確認していただけますと幸いです。

次に、この子宮の腫瘍と被検物質との関連です。今、扁平上皮癌、腺癌、良性顆粒細胞腫、これについては後ほど出てまいります45ページの25行目からの文章では、扁平上皮癌についてのみ被検物質の投与に関連したというような書き方にさせていただきます。

現在、申請者からの回答では、この中の良性顆粒細胞腫については投与との関連はない。その理由は、SD系ラットにおける背景データでの発生率の範囲内であること、SDラットではよくみられる病変であること、発生部位も異なるということが理由に挙がっております。

まず、良性顆粒細胞腫ですけれども、投与との関連はないということでよろしいでしょうか。、いかがですか。

顆粒細胞腫ですね。いいと思います。

、いかがでしょうか。

多分わからないので、そうせざるを得ないかなと思います。

、いかがですか。

結構でございます。

次に腺癌ですが、2例の発生です。これについては、申請者のほうから投与との関連については特に回答が来ておりません。

これについては、まず私の意見ですけれども、腺癌に関しては結局わからないというのが印象です。ただし、発生数が2例ですよね。2例ですと、一般的にNTPでも、発がん性試験の場合には5%未満の発生の腫瘍は評価から除外するという規定があります。したがって、今回に関しては扁平上皮癌の発生はまず間違いないだろう。ただし、腺癌についてはよくわからない。しかし、これを加えるかどうかについては、特に加えなくていいのではないかというのが私の意見です。

、いかがですか。

腺癌ははっきりしないかと思えます。

では、扁平上皮癌だけの文章ということでもよろしいでしょうか。腺癌についてはさわらないということですか。

これは にお聞きしたいのですけれども、後で子宮における発がんメカニズム試験を色々やっているのですよね。このときにホルモンとかもいろいろ測ってしまして、そことあわせて考察したほうがいいのか、今ここで決定するものなのか、もう少し後で、特殊な試験をやっているの、それを見てから総合的に判断したほうがよろしいのですかね。

わかりました。まずはこの段階での判断、書き方について、 、いかがでしょうか

結構です。

もよろしいですか。

結構でございます。でも、先ほど がおっしゃったように、メカニズムのことも含めて判断されたほうが良いと思えます。

そうですね。 、今、この3つの腫瘍の中で扁平上皮癌だけについて記載しようと思うのですが、それについてはいかがですか。

あと幾つかメカニズム試験もありますので、全部を見てとも思うのですが、表36-1を拝

見ますと、腫瘍が増えた用量において、子宮の頸部を含む拡張/炎症及び内膜というような、普通はあまり増加してこないような変化もあるので、今回の場合はひょっとしたら何らかの形のそういった増殖刺激がかかわっていたような状態がここには起きているのかな。ただ、これは恐らく頸部までであって、上のほうには上がってきていないだろうと。

一方、子宮腺癌が出た発生部位というのを拝見しますと、ボディと書いてありますけれども、ネズミなので多分ホーンだと思えますと、今回、腺扁平上皮癌みたいなものではございませんので、個人的には結果的には腺癌と扁平上皮癌は別に考えたほうがよろしいのかなという気はいたしますけれども、それは最後まで御覧になってからでもいいのかもしれませんが、この表に記載がありますので、評価書の中には、これは投与の影響とした、これはしなかったということは書いておいていただく必要があるのかなと思えますので、よろしく願いいたします。

では、45ページの26行目から28行目までの子宮の腫瘍に関する文章については、後でもう一回見直すということによろしいでしょうか。

次に29行目から出ております、ここはいいですね。

では、ここまでで、2年間の慢性毒性/発がん性試験のラットについては、子宮の文章のほかに関しては、これでよろしいでしょうか。

次に、48ページの(3)18か月発がん性試験(マウス)のほうに移りたいと思います。

まず、49ページと50ページの表におけるアスタリスクの問題。 から表の中の位置について質問が来ておりますけれども、これは傾向検定なので対照群のところに書くということによろしいでしょうか。

いずれも了解しました。

ありがとうございます。

次に、49ページの下の方のボックス、肝細胞腺腫と肺の細気管支肺胞腺癌の発生率についての背景データとの比較です。

前回、雄の肝細胞腺腫、雌の細気管支肺胞腺癌、ともに傾向検定でしか有意な増加がない、Fisher検定による対照群との二群間検定では有意差がないということで、両方の腫瘍は同じような扱いではないのかという疑問が出てまいりまして、それに対して今回、背景データが提出されましたので、それとの比較をしております。

提出された背景データと比べまして、各先生とも比較してもよいという意見が出てきております。ただし、肝細胞腺腫については、私も比較した結果、2年間での実施施設の試験の上限値よりも高いという面で、まずこれは投与による影響と考えてよいという意見があります。これについてはよろしいでしょうか。すなわち肝細胞腺腫は投与による影響。

次に、雌の細気管支肺胞腺癌です。これについては、50ページの表を見ていただきます

と、コントロール群が60分の2で3.33に対して、7,000 ppm群が6例出ておりまして、10%であります。それに対して、試験の実施施設での2年間の背景データが0~10%であります。そうしますと、2年間の背景データの上限值に相当するわけであります。ただし、この試験は1年半でありますから、それ以内であるからといって投与の影響ではないとは言えないと私は思いました。

一方、ほかの施設のデータを見てみますと、同じ18か月のデータで0~12%ということで、その上限よりも下なので、これから見ると投与による影響ではないという言い方はできるということが現在の文章になっております。

ただし、この他施設の背景データを見てみますと、先ほど事務局から説明がありましたように、机上配布資料2にありますように、全部で10試験のデータが出ておりまして、その中で一番高い12%というのは1試験しかありません。それに対して残りの9試験は、50分の0から50分の1程度でありました。

そういう意味で、この12%というのはやけに高い特異的な発生率かなということがありまして、ちょっと私は疑問視しておりました。しかし、日本毒性病理学会から出ている「新毒性病理組織学」の中には、ICR、特にCD1、チャールスリバーのデータが出ておりまして、それでは平均8.6%でありますので、今回の7,000 ppmの発生率10%はそう高いものではないということで、私も結論的には同意したというところであります。

長くなりましたけれども、そういう意味合いで、今回の肝細胞腺腫と細気管支肺胞腺癌につきましても、肝細胞腺腫については投与による影響、細気管支肺胞腺癌については投与による影響ではないという結論について、  
はいかがでしょうか。

もう一度確認ですけれども、肝細胞腺腫は雄の話で、細気管支肺胞腺癌は雌の話ですね。

そうです。

特に雌の細気管支肺胞腺癌のほうは微妙だと思うのですけれども、今の説明をずっと聞いていますと、毒性病理の著書でも8.5%ということで、そこまで今回の試験では顕著ではないと思われるので、毒性としておかないほうがいいと思います。

了解いたしました。

、いかがでしょうか。

の御意見はとても説得力があって、たしかICRマウスは肺腺腫が起きやすいですし、そういうことを考えますと、今回、毒性にしなくてもいいかなという意見に賛成いたします。

では、肝細胞腺腫は投与による影響でよろしいですね。

はい。

、いかがでしょうか。

今の の御意見で結構です。確かに、雌のデータだけを見ていると、ドーズレスポンスがあるようには見えるのですけれども、そこがちょっと悩ましいところではありますが、今、 の御説明を伺いまして、全体的に高いところで20%というのが毒性病理の教科書でもあるということですので、その範囲ということであれば、これで結構だと存じます。

ありがとうございました。

そうしますと、48ページの21行目から28行目にかけて、前回の文章を修正して、背景データを加味した文章に変わっております。すなわち、「雄の肝細胞腺腫について、Cochran-Armitage検定の傾向検定で有意差が認められ、7,000 ppm投与群における発生率（28.3%）が、試験実施施設の背景データ（2年間、6.7%～24.6%）を超えたため、検体投与の影響と考えられた。また、雌の細気管支肺胞腺がんについて、Cochran-Armitageの傾向検定で有意差が認められたが、7,000 ppm投与群における発生頻度6/60例（10.0%）は、試験実施施設の背景データ（2年間、0.0%～10.0%）及び他の試験施設における背景データ（18か月間、0.0%～12.0%）の範囲内であったことから、検体投与の影響とは考えられなかった」という文章があります。私は不満ではあるのですけれども、これしか書きようがないということで同意しているのですけれども、 、 、 、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

私は の不満に同意します。今回18か月ですから、腫瘍が増えるのは1.5年から2年の間だということは、長期をしている人はかなりわかっておりますので、私は少なくとも2年は外して、もし入れるのであれば、 が御提示いただいた、手前みそかもしれないのですけれども、この新しい日本毒性病理学会編の教科書を引用されたいかがでしょうか。

実は、私も本当はそれがいいと思っておりました。

では、まず、この中で26行目における「試験実施施設の背景データ（2年間、0.0%～10.0%）及び」というところは削除いたします。

それから、「他の施設試験における」云々とありますけれども、これについては単に背景データとして括弧して、例えば「背景データ（他の試験施設における0.0%～12.0%、日本毒性病理学会『新毒性病理組織学』における1.8%～21.2%、平均8.6%）」という書き方ではいかがでしょうか。

、また方向が変わってしまったのですけれども、そのような書き方で。

「新毒性病理組織学」は今年発売されたものですね。その出版年なども入れておいたほうがいいですね。

そうですね。それで、事務局のほうで修正をお願いします。

、そんな文章でいいですか。

いいです。

では、これについても、後で に確認していただきますと幸いです。

ここは の御担当だったのではないですか。

あそこは私は書いていません。

マウスの18か月発がん性試験についてはここまでよかったのでしょうか。ほかには何かありましたか。

大丈夫です。

それ以外に、慢性毒性試験についての御意見はありますでしょうか。なければ、次に移りたいと思います。

1点、今回、マウスの長期のNOAELですけれども、雌は800でよろしいですか。エンドポイントは肝重量の増加だけですか。表がいつものようにないので、私が勘違いしているかもしれないのですけれども。

この文章からすると、雄に関しては7,000 ppmで肝/胆嚢重量の増加あるいは精嚢/凝固腺の重量の減少、小葉中心性肝細胞肥大がありますから、雄に関してはNOAELが2,500 ppmの248ですね。

雌に関しましては、2,500 ppm以上で肝臓の重量の増加、したがって800 ppm。そのときに、肝臓の重量の増加については、今回、マウスの試験については血液生化学検査が行われていないので、投与による適応性変化を否定できないので、毒性とするということだったと思います。

あと、今後とも考えていただきたいのですけれども、マウスの試験においては生化学検査

を課していないということもありますので、マウスにおいては全ての肝臓重量については肝肥大というものは適用されないということになりますけれども、そういう考え方になりますか。

かえって、私はそこを教えていただきたいのです。どうなのでしょう。

基本はエキスパートジャッジだと思うのですが、ほかの試験等が出てこない場合は、やはりそこはエキスパートジャッジですけれども、今回はそういうことをベースとして。基本はエキスパートジャッジだと思います。生化学検査をしていないから、必ずそれは残すというものではないということは、先生方は多分アグリーしていただけたと思うのですが、今回はそういうことでというならば、それをどこかに記載をしておいていただいていたか。

今回は記載しておりません。

それならば、どこか脚注でもよいので、この肝臓重量の増加をなぜとったかということに記載していただけると、次の方があれなのですけれども、今回は専門家の判断によって血液生化学が行われていないことからだと思います。

承知しました。48ページの12行目、「認められた」という後に、「本試験では血液生化学検査が実施されていないため、肝臓の重量増加を毒性影響として採用した」というような文章ではいかがでしょうか。

、 、 、そういう文章の追加をしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

はい。

担当外なのですが、少しお聞きしたいところがあるのですけれども、腫瘍の発生は、雌雄で比べると雄のほうが発生頻度が高いですよね。腺腫の発生頻度は。

はい。

この肝肥大の程度は、雌のほうが低い用量から出ていますよね。そうすると、この腫瘍と肝肥大の関連というのはあまりリンクしていないとも見えたのです。

私もはっきり言えませんけれども、この物質については、特に体重などを見ますと、雌のほうが感受性が高いような気がしております。肝臓の腫瘍の増加の場合、雄、雌ですと、

もともと雄は肝腫瘍を発生しやすいという要因があるとしめると、必ずしもリンクしないケースがあってもいいような気がいたします。ただし、これは私の個人的な意見です。

わかりました。ありがとうございます。

ただ、後から出てきますけれども、この剤は酵素誘導ありですよ。恐らくフェノバル型の。

あと、今のマウスについて、コレステロールの変化があるかどうかかわからないけれども、毒性にしました。また、後からコレステロールの問題が出てくるので、そのときにまたそのお話になると思います。

では、今の慢性毒性試験につきまして、先ほどの45ページの雌の子宮の文章について後で見直すという宿題だけ残しまして、次の生殖発生毒性試験に移りたいと思います。よろしくをお願いします。

51ページをお願いいたします。3行目から、ラットの2世代繁殖試験でございます。この試験ですが、試験期間全体を通して検体摂取量をほぼ一定にするために、摂取量が増加する授乳期間中と成長期に、餌に含まれる検体の濃度を60%程度に減らしているというデザインがなされた試験でございます。

このことにつきまして脚注に書いていたのですが、から本文の中の記載というふうに御修正をいただいております。5行目から6行目にかけてでございます。7行目につきまして、「実施された」というところを「実」しか書いてなかったのですが、に御修正いただいたものでございます。

表40でございますが、こちらはもともと事務局が提案してあった表に、が変更した投与量をもとに算出ということで、括弧書きで用量を追記して下さった表でございます。

報告書を確認しましたところ、ステージごとの摂取量が記載しておりました通常平均検体摂取量につきましては、交配前の値を記載しているのですが、今回も同じように記載してしまったのですが、報告書を確認しましたら、より細かいステージごとに書いておりました。事務局が最初にこれを御提示していればよかったのですが、いつもどおりということで書いてしまって、大変申しわけございませんでした。

こちらを載せてみたのですが、こちらの表を載せることについていかがでしょうかとお伺いをさせていただきたいと思っております。こちらにつきましては、数字が色々出てきておりますけれども、もしこちらの表でしたらどの数字を採用するかということについても御検討いただければと思っております。

52ページでございますが、【代田専門委員より】とコメントをいただいております。検体摂取量についてですが、この表を御覧いただきますと、どの群も妊娠期の検体摂取量が

交配前より低くなっているということで、この時期に含有量を下げたことが原因ではないでしょうか。また、成長期には体重当たりの摂餌量が当然増加するということですが、この時期の検体含有量を減らして体重当たりの摂餌量を抑制したということで、成長期での影響を見逃すリスクがあるのではないのでしょうか。F<sub>1</sub>世代の検体摂取量は用量を下げた投与している時期も含まれているので、無毒性量を設定する上でこの検体摂取量が果たして適切なのか議論が必要だと思いますという御意見をいただいております。

また、この試験ですけれども、新たに予備試験という、次の項目で出てくるのですけれども、1世代の繁殖試験というのを今回新しく追記してございます。この1世代繁殖試験では、哺育期間中及び離乳後3週間の検体摂取量は、それ以降よりむしろ低くなっている。検体摂取量を均一にするという理由とは矛盾しているのではないのでしょうかということで、栄養要求量が増加してくる泌乳中は当然ながら摂餌量が増加する。また、投与量を下げた生後6週までの期間は生殖機能の発達時期ですということで、この試験で投与量を下げたことの妥当性と、下げたことによる評価への影響、特に生殖機能の発達に及ぼす影響について申請者の説明を求めますという御意見をいただいております。

この御意見に関しまして、申請者から回答が返されております。机上配布資料3に申請者からの回答をまとめてございます。

概要といたしましては、授乳期及び離乳後の3週間、こちらは成長期に当たるのですけれども、その他の期間と比較して摂餌量が大きく増加するというので、この期間に投与量を変更しないとすると、検体投与による影響がより過剰に引き起こされると考えられますということで、摂餌量が多いこの期間の飼料中の検体濃度を減少させることにより、試験期間を通してほぼ同量の検体摂取量となることから、繁殖毒性と検体投与の用量相関性、また生殖機能についても用量相関性について正確に判断できたと考えるというコメントを提出してきております。

これに対して、 からコメントをいただいております。机上配布資料4を御覧ください。申請者からの質問への回答に対する意見ということで御意見をいただいております。回答を確認していただきまして、御意見を頂戴したのですけれども、申請者の考え方ですと、体重に比して摂食量が多くなる時期の食品への残留量ですけれども、それ以外の時期より低く設定する必要が生じることとなります。不特定多数が摂取する可能性のある残留農薬はライフステージの変化に伴う摂食量の増減があっても、安全性が確保できるように管理されなければなりません。したがって、繁殖試験は、ライフステージの変化による摂餌量の増加で検体投与量が多くなっても、健康に影響が認められない量を無毒性量とするのが基本的な考え方と言えますと、御意見を頂戴しております。

今回の試験ですけれども、予備試験で6,000 ppm投与群という群があるのですけれども、こちらと同じように60%程度に減らしまして、授乳期あるいは離乳後の時期に投与しているのですけれども、その時期に産児数が減少しているということですが、試験の継続が困難になるような事態ではなさそうです。この投与量を継続して投与しても、試験の実施

が可能であるということがこの予備試験から判断できているにもかかわらず、特定のライフステージの投与量を下げた結果、より低いレベルでしか確認されていないということで、特に予備試験で、1世代の試験ですけれども、雄性機能の発達遅延の可能性を示唆する精巢への影響が認められております。そういった可能性が得られているにもかかわらず、この時期に予備試験では認められなかった用量にまで下げたことによって、発達遅延を招く可能性がある用量での繁殖能が確認できていない結果となっていますということで、2点、御提案をいただいております。

まず1点目でございますが、予備試験の1世代試験、今回追記したものでございますが、評価書案では参考資料として御提案させていただいております。こちらを評価対象の試験といたしまして、3,600 ppmで雄性機能の発達遅延が示唆されることを示すということで、検体摂取量につきましては、あらゆるライフステージへの影響を評価するために、投与量の変更が行われなかった雄親動物を除いて、全て減らした値として算出するということが1点。

2点目ですけれども、本試験の二世世代繁殖試験、今、評価書で御覧いただいている試験ですけれども、こちらの検体摂取量も同様に、P世代の雄の親動物以外について減らした投与量として算出するという御提案をいただいております。この御提案から、表40のほうに6掛の数字を記載していただいたものでございます。

評価書にお戻りいただきまして、52ページでございます。5行目に、「体重増加抑制に伴う二次的な影響の可能性も考えられた」と、 から修正をいただいております。この包皮分離でございますが、個別データを見ると異常な遅延もありますと御意見をいただいております。こちらは3,000 ppmの雄でございますが、平均の包皮分離の日は46.4日となっておりますが、最大で54日という、おくらしている個体もでございます。二次的影響を示すデータがないので、断定的な表現は避けたほうがよいと思いますということで、5行目のほうを修正いただいているものでございます。

体重増加の件ですけれども、概要書では、包皮分離完了の体重が近傍の日齢の平均体重とかけ離れていますということで、いつ測定した体重でしょうかという御質問をいただいております。

この包皮分離完了の日齢ですが、44～46日齢、大体230g程度の体重となっております。こちらは申請者に問い合わせしてみました。概要書に記載がありますF<sub>1</sub>動物の包皮分離完了の体重ですけれども、こちらは包皮分離が完了した日、生後44～46日齢に体重を測定しています。この生後44～46日齢というのは、哺育期間21日を含んだ日数となっております。

一方、これに対します近傍の日齢の体重は、F<sub>1</sub>の雄の親動物の試験開始22日の値となります。なぜ22日の値になるかといいますと、こちらは親動物としての試験日数なので、哺育期間の21日を含んでいないということで、こちらを足し合わせると大体43日齢のことになりまして、43日齢と包皮分離が完了した日の日齢の体重を比べますと、大体似たような値になるという答えが得られております。こちらにつきましては、おめくりいただきまし

て、 から、回答を確認しましたとお答えいただいております。

53ページでございますが、2行目から表40の修正を受けまして、 から修文案をいただいております。用量につきまして、もとの用量と減らした用量を併記して書くということ。あわせまして、無毒性量の記載について数値を御修正いただいております。

53ページの19行目の下の【事務局より】としてお伺いしております項目でございますが、まず雄におけます精子運動率の低下、こちらは報告書では有意差は認められているのですが、変化量が小さく、用量相関性がないということ。精子運動率は、試験実施期間の背景データの範囲内である。また、病理で生殖器への所見が認められていないということから、毒性所見とはしていないということで、評価書案でも毒性所見としておりませんと、同様に整理をしております。

この点につきましては から、病理組織学的検査結果から精子運動率の変化を評価することはできないと思いますが、検体投与の影響ではないという判断に同意しますといただいております。

からも、用量相関性と背景データの変動幅から、毒性所見としないことに同意しますと御同意いただいております。

次に、摂餌量減少に伴う体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなかったという件につきましては、 から御同意いただいております。

次に、F<sub>1</sub>児動物の雄、F<sub>2</sub>児動物の雌雄並びにF<sub>1</sub>児動物の雌で認められました脾絶対及び比重量減少でございます。表41を御覧いただきますと、網かけをしている部分、児動物の雌の1,500/900 ppm以上のところに脾絶対及び比重量減少というものがあるのですが、その上にもほかに3つありますので、これを4つあわせて御検討いただきたいのですが、こちらにつきまして、概要書のほうでは、親動物と、より長期の試験で認められていないということから、一過性のものであり、検体投与の影響とはせず、児動物無毒性量を体重増加抑制のみを根拠にして1,500 ppmとしております。こちらにつきましては、いずれも有意差が認められますので、評価書案では毒性所見として表のほうに記載する案とさせていただきます。

こちらにつきまして、 から、こちらの脾臓の重量減少でございますが、毒性とはしないという試験責任者の判断に同意しますといただいております。一般毒性・病理の先生の御意見をお聞きしたいと思います。毒性学的に意味のある変化とは思いませんといただいております。

からは、こちらは毒性所見とすることに同意しますといただいております。成熟動物への反復投与毒性試験でみられないことを理由にするのは無理がありますということで、こちらはお二人の先生で違った御意見を頂戴してございます。

54ページの2行目から、ラットの1世代の繁殖試験でございます。こちらは雌雄各10匹で行われた試験でございますが、用いられた動物数が少ないということから、評価書案に最初は参考資料として記載しておりましたが、先ほど机上配布資料4で から御意見を

いただきまして、こちらの 〇〇 の御意見では参考資料というものを消しております。

あわせまして、脚注のほうに1群当たりの動物数が少ないけれども、毒性影響の評価に資すると判断した評価対象としたという注書きを加えていただいております。

こちらの試験につきましても、先ほどの2世代の試験と同様に、授乳期間中と成長期に餌に混ぜる量を60%に減らしておりますので、そういったものを脚注に書いていたのですが、こちらにも本文中に記載を修正していただいたものでございます。

55ページの表42、こちらにも2枚の表を記載させていただいております。まず、上のものでございますが、こちらにも先ほどの試験と同様、60%減らした数字を 〇〇 が計算して書いてくださったものでございます。

表42の下の表でございますが、こちらにも報告書を確認しましたら、ステージごとに数字が載っておりましたので、最初から書いておけばよかったのですが、申しわけございません。不手際で、こういった形で今回書かせていただきました。ステージごとに出された値を示してございます。

55ページの11行目からですが、結論部分を 〇〇 から修文案をいただいております。まず、13行目でございますが、こちらの書きぶりを2世代繁殖試験と同様に合わせるという御修正をいただいております。

20行目から次のページの1行目にかけて、(1)の試験、2世代の繁殖試験で用いた用量よりもより高用量を投与すると、低用量では観察されていない繁殖毒性が認められたという文章を追加してみました。追記をいただいております。

「以上、親動物において体重増加抑制等の毒性がみられた高用量ではあるが、繁殖に及ぼす影響(着床数減少とそれに起因する産児数減少)が認められた」、この2行を追記していただいております。

56ページの4行目から、 〇〇 から修文案をいただいております。こちらにも、まず減らした用量も併記していただいたということ。あと、6行目から7行目にかけて、雄で認められた雄性機能の発達遅延に関する追記をしていただいております。

また、13行目から15行目にかけて、この試験を参考資料にしないで評価資料にする場合に、無毒性量の記載が必要になってきますので、そちらについて追記をしていただいたものでございます。

56ページの表43でございますが、先生方から修正をいろいろといただいております。まず、57ページをお願いいたします。3行目の下、 〇〇 から御意見をいただいております。表43中の波線部、これは57ページの表の上から4つ目の波線の部分、「脾絶対及び比重量減少」というものでございますが、こちらは、(1)の先ほどの2世代の試験と同様、離乳時で減少、成熟後では変化がないか反対に増加しているということで、毒性学的に意味のある変化とは思いません。それよりも、「精巣上体萎縮」を記載したほうがよいと思いますと御意見をいただいております。

4行目の下のボックスから、【事務局より】としてお伺いしてございます。まず、この

試験でございますが、1群当たりの動物数が10匹と少ないため参考資料といたしましたということについて、からは、それでよいと思います。用量設定の意味合いもあると思いますので、その旨、注釈に追記してみましたといいただいております。

からは、先ほどの机上配布資料4におまとめていただいていたとおり、こちらは評価対象とする必要がありますと御意見をいただいております。

次に、親動物の雌雄で認められました体重増加抑制でございますが、こちらは投与1週の増加量のみ有意に減少しておりまして、投与0と7日の実体重には有意差が認められなかったということで、報告書では毒性所見としておらず、評価書案でも同様に整理したということで、両先生から御同意いただいております。

次に、親動物の雌雄で認められました小葉中心性の肝細胞肥大、親動物、児動物、雌雄で認められました肝比重量の増加でございますが、この試験では血液生化学的検査が実施されていないということで、亜急性毒性試験で認められましたT.Cholの変動が不明なため毒性所見とする案としております。

しかし、ほかのラットを用いました毒性試験でも、本試験の400 ppmに相当する用量では、T.Chol等の血液生化学的パラメータの変化が認められていないということで、扱いについてお伺いしてございました。

からは、この変化は適応性変化だと思いうことで、毒性変化ではないと思いますが、繁殖毒性試験では肝機能検査をしていないので、毒性とするという規則に従ったほうがよいと思いますと御意見をいただいております。

からは、小葉中心性肝細胞肥大につきまして、血液生化学的パラメータを欠いているので、毒性影響が否定できませんが、重量変化を伴っていない400 ppmは除外でよいでしょうと御意見をいただいております。

56ページの表43でございますが、下のほうに網かけをしております。400/240 ppmのところ、事務局案として小葉中心性肝細胞肥大を書いておりますが、の御意見に従いまして、1段上げた用量に記載を修正しております。

次に、親動物の雄で認められました甲状腺絶対及び比重量増加でございますが、こちらは関連する病理組織学的変化が認められていないことから、毒性影響とは報告書ではされておりました。こちらは有意差が認められるため、毒性所見とする案を作成しております。

から、こちらは適応と思われませんが、肝臓と同様に毒性とする案に同意しますと。病理組織学的変化が認められないことだけでは毒性を否定できないと思いますと御意見をいただいております。

から、上記、肝臓の件と関連した所見と考えられますと。組織学的変化を伴っていないので、除外してもよいのではないのでしょうか。この御意見をいただきまして、表43では削除という形にさせていただいております。

次に、児動物の雌雄で認められました脾絶対及び比重量減少でございます。こちらは報

告書では、体重増加抑制による二次的影響として毒性影響とはしていないものでございますが、有意差が認められるので毒性所見としております。

こちらは、先ほども御紹介しましたが、からは、(1)の2世代の試験と同様、毒性学的に意味のある変化とは思いませんといただいております。

からは、離乳時には雌雄で減少しているのですけれども、60日齢の雌では比重量に有意な増加が認められている。二次的影響の可能性が考えられますということで、表中に括弧書きで(離乳時)と追記して、表中には残すという御意見をいただいております。

次に、児動物の雄で認められました精巣上体萎縮でございます。報告書では体重増加抑制と成育遅延、こちらはに修正いただいたものでございます。ありがとうございます。二次的影響として、毒性影響とはしていないということで、評価書案でも同様に、毒性影響とはしないという整理をさせていただいたものでございます。

からは、本当の萎縮でしたら体重増加抑制や発育遅延の二次的影響ではないと思っておりますということで、包皮分離遅延が認められているので、F<sub>1</sub>雄動物に対する毒性影響としたほうが良いと思っておりますと御意見をいただいております。

からも、精巣上体は重量も形態も雄性ホルモンレベルや精子の貯留状態の影響を受けますので、体重増加抑制による二次的影響との考察には同意できませんと。重量も低下しているので、毒性影響と考えられます。発達の遅延も毒性とみなされますと御意見をいただきまして、こちらの精巣上体萎縮につきましては表のほうに追記をしております。

卵巢重量も減少しているということで、追記しましたということで、に表43に御追記いただいたものでございます。

58ページの2行目から、ラットの発生毒性試験でございます。59ページです。8行目の下のボックス、から網かけ部の記載につきまして御意見をいただいております。体重増加抑制は投与全期間にわたってみられているので、「妊娠6～8日」という書き方では誤解を招くと思えますと。「以降」を追記したほうがよいと思えますということで、こちらは追記をさせていただいております。

あと、体重は毎日測定されているので、追加統計解析の結果次第では「妊娠7日以降」になるのではという御意見をいただいております、その御意見を後ほど御紹介させていただきますが、網かけ部分を「妊娠6～7日以降」と修正させていただいております。

9行目の下のボックス、【事務局より】としてお伺いをしていたものでございます。まず、頭頂骨間骨化不全でございますが、報告書ではその発生数が背景データの範囲内であって、検体投与の影響としていないということで、評価書案でも同様に毒性所見としないという整理をしております。こちらにつきまして、から御同意をいただいております。

次に、第13肋骨短縮につきまして、報告書では「脊髄」と書いてあるのですけれども、原文報告書を確認しましたら、こちらは「脊椎」でございました。大変失礼いたしました。脊椎の所見が認められておらず、出生後骨化が完了して正常に戻るとということで、毒性所

見としていないということで、評価書案でも同様に整理をいたしました。こちらについても、両先生から同意いただいております。

次に、母動物で認められました体重増加抑制についてでございます。こちらは、先ほどから御指摘いただきましたが、体重は毎日測定されております。妊娠6～8日の変化量に有意差が認められて、摂餌量減少も認められているのですが、妊娠7及び8の測定値に有意差がなかったため、事務局案としては、最初ARfDのエンドポイントとはしませんでしたとお伺いをしておりました。

から、体重の図表を見ると、6～7日の体重増加に影響があるように思いますということで、からも6～7日に体重が減少していますということで、お二人の先生から増加量に有意差があるかどうか、確認をお願いしますと御意見をいただきまして、こちらは確認をいたしました。

その結果が60ページの上のほうにある表でございます。200 mg/kg体重/日投与群の妊娠6～7日の体重増加量に有意差が認められましたので、こちらをARfDのエンドポイントとする案としております。両先生から御同意いただいております。こちらの試験、ARfDのエンドポイントとする案は御同意いただきましたので、この試験はARfDの設定根拠の一つとなっております。

60ページの2行目から、ウサギの発生毒性試験でございます。本試験におきまして、500 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重減少又は増加抑制が認められまして、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められませんでしたので、無毒性量は母動物で250 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量500 mg/kg体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

おめくりいただきまして、【事務局より】としてお伺いしてございます。母動物の最高用量で認められております体重変化につきまして、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとお伺いをしておりました。こちらは、妊娠8～9日で認められたものでございますが、変化量は僅かで、妊娠8日、9日の測定値に有意差はなかったという理由から、エンドポイントとしなかったものでございます。こちらは両先生から御同意いただいております。

から、500 mg/kg/体重/日投与群の母動物は脾重量増加が記載されていませんが、どうしてですかと御質問いただきました。

【事務局より】といたしまして、この試験でございますが、臓器の絶対重量と対脳重量比というものが計算されております。御指摘の用量では、母動物の脾臓でその両方が有意差のある増加を示しておりますが、体重比重量が増加していないため、事務局の案としましては毒性所見としないというふうに書かせていただきましたが、血液への影響が認められていないことから、扱いについてお伺いしていたものでございます。

からは、検体投与の影響とするには、絶対と体重比重量、両方に有意差が必要という約束事があるのは承知しておりますが、妊娠動物では胎児数などほかの影響要因もあるの

で、試験ごとに対応してもよいのではないかと思います。この試験では、赤血球系パラメータへの影響があることから、検体投与の影響であると考えerほうがよいと思いますといただいております。

からは、妊娠動物の最終体重は体重比の参考としては適切ではありませんが、脳重量比でも有意差が認められているので、絶対重量増加として追記しましたということで、表44に「脾絶対重量増加」と追記をしていただいております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

51ページの2世代繁殖試験から始めます。最初から順番に行きたいと思います。

51ページの5行目から6行目に、投与の濃度の変更について記載の修正がしてあります。

、このような修正でよろしいでしょうか。

結構です。

、いかがですか。

結構です。

次に52ページです。上のボックスについて、のほうから、このような授乳期間中、動物の離乳後の期間に飼料中の検体の濃度を下げるという試験が行われている、これについての疑問が提示されております。まず、こうした試験の方法について、容認できるかどうかということについてです。

、結論としてはいかがでしょうか。

試験そのものは色々なデータをとられていますので、使うことができると思いますが、考え方、方法については皆さんで議論をしたほうがよろしいのではないかなと思います。

、いかがでしょうか。

私は最初のほうは全然コメントしなかったのですが、変わった実験系だなというのはと話していて、下げるというのが方向性としてはよくないのではないかなというのはの御意見と一緒にです。

それと、これは忬度し過ぎですね。哺育期間中とその後の3週間だけ下げるのであれば、反対に妊娠期間中は上げるべきではないかという感じがするので、一部だけ忬度しているという形なのです。

本来、うまく全体を合わせるのだったら上げる方向であるべきものを、下げたというの  
はおかしいと。

が書かれているように、予備実験で用量が高過ぎて子供が得られないとか、母親が  
死んでしまうというので、下げるというのはいいのですけれども、そういう理由ならわか  
るのですけれども、これは同じような投与量にするために下げるというのの意味がわから  
ない。

こういう試験の方法自体が、いろいろと考えた結果、このような方法をとられていると  
思うのです。ADIを決定する上ではこの試験を、用量を設定するために利用できるかいう  
面であります。そういう面から、2世代繁殖試験の方法については、何か忖度があるよう  
な気がするけれども、採用できるかどうかということだと思ふのです。まずは採用しては  
よろしいでしょうか。

先ほどお話をしましたように、よいか悪いかの議論はもう一度やっていただくとして、  
データセットとしてはそれなりにとられているので、評価をしてもよいかなど。ただ、そ  
れをどう評価するかということは、皆さんと時間を使っていただいて議論したほうがいい  
と思います。

ということは、今、51ページにある表40の投与量としての評価をどう使うかという問題  
というふうに理解していいですか。

コメントにも書きましたように、1世代試験が実施されていまして、そこである程度高  
い用量と、こちらでもともと投与する予定だった用量を使って実験が行われていますので、  
繁殖能についてだけわからなかったということが非常に困った点なのですが、F<sub>1</sub>動物の  
繁殖能が1世代試験ではわかりませんので、1世代試験で補填できるのはF<sub>1</sub>動物の生殖能  
力を見る前までのところは、下げたもの、6,000 ppmを投与して3,600に落としたものがあ  
りますので評価できますが、その後の生殖能力については、何も材料がないので、ちょっ  
と評価をどうしたらいいだろうかというのが悩みです。

すなわち、低い用量でやったから見逃した可能性があるかと。

そのとおりです。

毒性評価におけるADIというのは、最も低い量で得られたLOAELではなくてNOAELか  
ら判断しているということですね。そこにはもちろん発がん性という2年のときもあるし、

繁殖試験あるいは催奇形性も含めてということですので、それらと比較してこの用量はどうだったか。ハザードベースですと影響は出るということになるのであります。そういうことから比較して、確かにイレギュラーな試験であると私も思います。ただ、実際、この剤はどのような毒性のプロファイルが出ていて、繁殖能の影響として、そこに非常に低い用量、ADIの設定にかかわるような用量からひっかかってくる可能性が、多分用量を下げた場合を一番悪いケースとして考えたとしても、あるのかどうかということも先生方に御判断いただければありがたいと思います。

おっしゃっていることはわかるのですが、実際の毒性評価ということではなく、全ての毒性試験のプロファイルなり、その用量ということと比較して御判断いただければ一番ありがたいと思います。

大変な課題ですが、用量という面から見ますと、長期の発がん性試験では8,000 ppmまでやっていますよね。そういう意味では、より高い用量は多分できたなという印象が私にはあります。そういう意味では、  
、  
がおっしゃるみたいに、かなり低い用量に抑えたなという気はしますね。

ただし、1世代の試験である程度はわかる。ただし、F<sub>1</sub>の生殖能力がわからないという問題点があるということだと思います。ただし、試験のデータセットとしては使えるということだと思います。

そうしますと、今、このデータを使おうとした場合には、この試験における餌の中の濃度が変わっている。しかし、それについてどういう用量として評価しようかということ。すなわち51ページの表40にありますように、投与量をどういう値をとったらいいのかという問題かなと思います。

今、表40については、低い濃度で全体を計算したデータが、今回、  
が計算していただいたデータが括弧内に加わっている。それに対して、もともとあったデータは、下の表40から持ってきたデータです。下のほうは、時期ごとに体重当たりの用量を計算したデータが出てきております。今、新しい下のほうの段の表40の値ですが、これを使うのがいいのか、あるいは上のほうの全体を低い濃度で計算したほうがいいのかということについてはいかがでしょうか。

新しい表40ですが、哺育期と書いてありますが、これは全般の期間ではなくて欠測値がありますので、試験の計画から逸脱をして、哺育の後半、15日以降のところは測定していませんので、ここに出ているデータは日にちを入れていただいたほうがいいかなと。何日から何日まで、14日までというふうに。親子が食べるから測らなかつたというような理由で測定されていませんので、日にちを入れていただいたほうがいいかなと思います。

では、その修正を入れれば、下のほうの表40は使えるということによろしいですか。

それから、落とした時期がどこなのかというのがわかるようにはしておいたほうがいいですね。

例えば、申請者からの回答資料にあるように、色を変えるとか、斜線でしたか。

あるいは、注釈をつけてでも結構です。交配前と言われると、どれがどっちなのでしょう。22～71のほうが減らした。

餌の含有量を下げた時期というのは、P世代の雌の哺育期とF<sub>1</sub>世代の雌雄の交配前（1～22日）の期間でございます。

交配前（1～22日）というと、交配前ですから、そちらのほうが週齢が高くなっているはずですが、そこから22日というと年をとっているふうになりませんか。

後ろですね。

すみません。交配前の行が逆ということですか。

たしか記載では「離乳後3週間」と書いてありましたので、多分6週齢までだと思います。

では、そのところを修正するとして、、今、表40の上と下がありますけれども、下につきまして測定できなかった時期あるいは投与濃度の変更された時期の記載などの修正を加えた上で、表40の下を使うということはいいでしょうか。

それで結構だと思います。

ありがとうございます。

では、今、表40の上のものは削除して、下のほうについて修正を加えて利用するというところでよろしくお願いします。

また後で、最終のNOAELの決定のときにどの数字を選ぶかという問題が出てきますので、またそのときにこれについてお話をしたいと思います。

大した問題ではないのですけれども、51ページの5行目の文章は、これで結構ですと言ったのですけれども、ppmは「投与量」ではなくて「濃度」ではないですか。

「濃度」です。

最終的には投与量のことを言うのですけれども、ここの注釈として、やはり「投与量」よりは「濃度」のほうがよくないですか。

そうですね。おっしゃるとおりです。濃度です。5行目の最後です。「投与量」を「濃度」に変えます。「投与濃度」。おっしゃるとおりです。

では、52ページの最初のボックスについては今終わりましたので、下のほうのボックスについて包皮分離完了のところですか。これもよく理解できなかったのですが、解説と同時にこれでいいかどうか教えてください。

結論としては、御説明で了解をしたということです。

包皮分離のところの日齢の記載が投与何日という書き方になっていて、私のほうで投与何日というのと何日齢というのを混同して理解をして体重の表を読んでいたものですから、違わないかということでお伺いしたのですが、御説明で納得いたしました。

では、5行目の部分について、「の可能性も」が入ることだけでよろしいでしょうか。

体重についてはそういうことだったのですが、体重増加抑制があるからこうだというように、二次的な影響という断定的なことはやめたほうが良いということで、「可能性も」という程度にとどめたらどうかという提案です。

、これでよろしいですか。

結構です。

了解しました。

では、5行目については「の可能性も」だけを加えるということをお願いいたします。

つけ加えさせていただくと、例えば体重増加抑制による二次的な影響と断定するのであれば、包皮分離遅延なんかを測らなくても、体重さえ測れば良い形になってしまうので、古いほうは、やはりこの包皮分離を何で観察したかというのがわかっていない人が書いている文章のような気がします。

場合によっては、例えば「包皮分離遅延が認められた」で切ってもいいということでしょうか。

そのほうがいいと思います。ただ、可能性も考えられたなら。

では、現在の修正案でいいということで、よろしくをお願いします。

データは示されているのですよ。おくられているものは体重が軽いとか、論文的にも示されているのはわかるので、これは残しておいたほうがいいのかもかもしれません。

わかりました。

次に、53ページの下の方のボックスから参ります。事務局からの検討の依頼項目が、1点目が精子の運動率低下について毒性としなかったということについて、とに質問が出ておりました。これについては、両先生とも毒性としなくてよいという回答でありました。これでよろしいでしょうか。

2点目は、体重増加抑制についてです。これについてARfDのエンドポイントとしなかった、これについての質問です。これについても、両先生ともエンドポイントとしなくてよいという意見でありました。これでよろしいですね。

3つ目が、脾絶対及び比重量減少であります。これについて、のほうは、毒性学的に意味のある変化とは思わないという意見、のほうからは毒性所見とするという意見が来ております。

それについて、まずのほうからコメントをお願いいたします。

が書かれているのはわかるのです。確かに試験報告書にあった成熟動物、一般毒性試験でみられていないとか、F<sub>0</sub>、親動物でみられていないとか、その理由にはならないのですけれども、子供のほうだけで見ると、離乳時には確かに重量減少しているのです。ただし、そのままでは見なくても、殺したらだめですけれども、同じリッターの3週を大きく育てて、最後に測ったら変化がない。一部、重量が反対に増加しているというのが統計的にあったかもわかりませんが、基本的には変化がないということは、たまたま離乳時で出たのではないかなというのの一つ。

もし、本当に離乳時に変化があったとしても、大きくなって最終的に変化がないのであれば、毒性とすることもないのではないかなというのが個人的意見です。

毒性とするまでもないということですね。

重量減少ですのでね。それがなくなっているの、例えばほか包皮分離遅延とか、発育

がおくれる、後で亡くなるというのは異常だと思うのですがけれども、臓器重量ですので、最終的にはければ、特に脾臓の減少ですから意味のある変化とは思えないです。

、いかがでしょうか。

これを書いているときには1世代のが気づかなかったのですが、今、事務局から全体的な御説明をいただいた後に、1世代試験のほうでも同じようなことが出ているのですね。離乳のときに減少して、後から増加するというところで、再現性のある変化というふうに理解すると、影響と考えてもいいのかなと思うのですが、いかがなものでしょうか。

今のところは用量も含めて考えるべきで、確かに予備試験でも出ているのですが、1,500と900には出ていないのですね。そのあたりも、データを見ますと、1,500 ppmから900に下げたという、表41の児動物の1,500、一番上は色々出ているからということですが、ここをどう考えるかということ先生方にむしる議論をしていただいたほうがよいのかなと思うのです。

これにつきましては、今回提出した資料のこの用量では出ていない。体重は10%から、大きくなって20%ぐらい落ちて、かなり増加抑制ははっきり出ていると思うので、ただ病理で出ていないですし、骨髄等のそういったリンパ系には出ていない。かつ、血液系にも恐らく出ていないということになりますので、それらも含めて、1,500のこれについてどうかということ先生方に御議論いただいたほうがよいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

つまり、3,000のではなくて、1,500の児動物の1点ということですか。今のからの提案がありましたけれども、1,500 ppmの児動物の雌のこの用量についてはいかがでしょうか。

私も1,500、網線をかいたのは私なのですが、今、がおっしゃるように、無毒性量に影響するので、だから脾臓重量の減少は毒性でないというのが私の考えなのです。ただ、この群だけ外すのはできないですよ。根拠がないですよ。用量相関性があるような変化とも思えるのですが、具体的な数値は覚えていないのですが、外すならこの群だけではなくて全部外すというのが私の考えです。

、いかがですか。

では、考えていただいているうちに、一般毒性の先生方の意見も聞きたいと思います。

一般毒性の先生方に、抄録の場所をお示ししてもいいですか。

お願いいたします。

抄録の - 5 の310ページの下の方の表で、表の5の6の1の11、児動物の臓器重量で、今、御議論いただいているのがF<sub>1</sub>の雌の1,500ということで、1,500が0.204、もう一個上ですと0.190という数字になっています。御確認ください。

今の1,500 ppmの雌の0.204という絶対重量、体重比が0.391という有意差が出ている用量について。まず、脾臓の絶対重量と体重比について、全くとらなくていいかどうか。あるいは、とったほうがいいのか。とった場合では、3,000 ppmまでとするか、あるいは1,500 ppmまでとするかということについて、 のほうからコメントしていただけますか。

ここだけですよね。

その前に整理させてもらっていいですか。1,500 ppmと3,000 ppmというのは、途中で用量が減ったもののことですよ。

はい、そうです。

先ほど、新しい表40のほうで、実際のppmではなくて投与量を換算した数値が出てきているのですね。それでいくと、大体どの辺ぐらいの値かということ、100とか200というレベルなのですか。

1,500ですから100ぐらいですね。

100とか200というレベルの投与量ということになるのですね。

あともう1点、この試験では赤血球の減少とか、ヘマトロジーはしていないのですか。ラットではやっていないですよ。

繁殖の2世代の試験ではやっていないです。

、いかがでしょうか。

とったほうがいいのではないですかね。ほかは全部書いていますので、脾臓の減少というのは上のドーズでも見られているので、そうするとここまでの影響はあったというふうに考えたほうが自然だと思うのです。

この有意差のある部分で、絶対と体重比、両方とも落ちているものについてはとったほうがいいと。

はい。そうです。

、いかがでしょうか。

小さくなっただけで、恐らく組織学的変化はないと思う。もちろんそれを毒性ととるかですけれども、確かに投与動物で落ちていて、しかも今言ったみたいに絶対重量も相対重量もということであれば、理由は全くわからないのですけれども、とったほうがいいのかと思います。

、いかがですか。

この試験で見るのが大事だと思うのですが、ほかのいろいろな比較してみて、同じラットで28日の亜急性毒性試験を見たときに、たしかここだけだったですか、赤血球数の減少があるという試験があった。このときの脾臓がどうのこうのは所見がないので、何なのかよくわからないのですけれども、このときの無毒性量は雄が309、雌が63、微妙なところですよ。F<sub>1</sub>の話なので、一概にイコールで結びつけてはいけないと思うのですが、濃度的にも亜急性試験、実際の投与量が100 mg程度だったということと頭が結びついているところをちょっと整理するのに時間をください。

どちらをとっていただくとしても、先生方のエキスパートジャッジだと思うのですが、少なくともこれをもしとるならば3週齢だけだったということは記載しないと、見る人にとって脾臓の、今回新しく追加した試験にも出てきますから。ただ、トータルではこの剤の標的が、脾臓なり、造血機能あるいはリンパ系の臓器とはどうも思えないので、それがわかるように、もしこれをとるのであったとしても、3週齢と記載しておかないと、読み手に誤解を与えるかなと思います。

でも、書かれている欄が児動物の欄になっていますので、F<sub>1</sub>、親動物のところではないので、先生が御懸念になっていらっしゃるようなことは起こらないのではないかと思います。

大丈夫ですかね。

児動物というのは、ここで書かれているのはもう3週齢の剖検しかないものなので、これが成長した後どうなるかというのは、親のF<sub>1</sub>というところに記載が移っているかなと思いますので。

多分1枚前が親の重量なのですけれども、少なくとも親では、先ほどがおっしゃったように、この影響は出てきていないのです。

影響がないのはF<sub>1</sub>の親動物ですよ。F<sub>1</sub>で、離乳時に下がっているものがそのまま、その動物は殺してはだめですけれども、同じリッターの別なのを測ったら、後ではなかったということです。親ではなくて。

もちろん。だから、ここで見るとしたら、前のページの親動物、F<sub>1</sub>という欄ですね。それでは出てこないということではあります。

ですから、何らかの影響が、28日と違うというのは、胎生期からずっと暴露されてはいるけれども、それはアダルトになっては影響のなかった変化だということはあると思うのですが、この時点においてそれを毒性ととるかどうかという御判断になるのだと思っています。

、結局、毒性としてとるほうでしたか、とらないほうでしたか。

もう一度、  
、  
のお話を聞きたいのですけれども、もし脾臓が小さくなるというのを毒性と考えたときには、その毒性学的意義というか、何で小さくなったのというのはどう説明したらいいのか。発育抑制と造血系の問題ですか。

わからない。

わからないですよ。

上のドーズからもあって、どこまであるかというところで見たら、ここであるとなると、やはり影響というふうに考えざるを得ないと思うのですけれども。

私も  
の意見に賛成です。一つのポイントだけではなくて、幾つものもの、すなわち雄でも雌でも出ていますね。そうしますと、やはり投与による影響は否定できないのではないかと。

それで、とるのだったら、同じ基準でとれば、1,500 ppmの雌もとらざるを得ないという、私もその意見です。ただし、その変化というのは、大人になると消えるわけですから、

大した変化ではないというのは間違いありません。

今の所見をとるときにのルールである臓器重量について、絶対と比重量、両方の変化があったときには書くというのがルールなので、それに従って素直に有意差があるということを書いておくということだと思います。

ただし、が心配されるように、それほど意味がないというのをどこかでもうちょっと表現できたらいいかなと思いますけれども、確かにそれはなかなか表現しづらいですよ。文章の中に脾臓に関する文章があればいいのですけれども、ないわけですね。表のところに。

投与による影響とアドバースというのは違うことですから、アドバースかどうか。投与の影響を判断するのは、用量相関性とかconsistentlyとかを見ればいいのですけれども、アドバースかどうかというのはエキスパートジャッジ、その先生方の専門性によると思うのです。

もし、が御懸念ならば、欄外に書き込むというか、これは一応アドバースでとったけれども、から見ると当たり前かもしれないけれども、脾臓の影響をアドバースととったけれども、これはあれだったと書くか。

あとは最終的に、これがADIの設定の試験と近くなってくるのかもしれないのですけれども、そういった記載をして、そうシリアスな変化ではないというのを、御懸念があれば表外というか、文章中に書き込むというのは一つの手ではあると思います。

事務局にお聞きしたいのですけれども、こういったケースのときに、その程度について、意義についてはそれほどないというような書き方をすることはあるのでしょうか。

過去に、「毒性学的な意義は明らかではなかったが、有意差があったので検体投与の影響と判断した」というようなことを記載していただいた例はあったかと思います。

では、今の事務局の説明のような書き方にした上で、所見として採用するということがよろしいでしょうか。

それでよいかと思うのですが、繁殖試験、生殖発生毒性試験の限界というのがございまして、今もプロトコールでとらなければいけない検査する項目というのが、重さを測ったりという非常にマクロなものでとっておりますので、これが毒性学的な影響だとかそうではないという確証を得るプルーフがほかにあまりないのです。そういう中で、従来は重さの変化とか、絶対重量と比重量とか、そういったことで判断してきたので、今回のところはほかの試験との関係で、それほど重篤な問題ではなさそうだとすることは先生方のお話で理解できたので、それでよろしいかと思うのですが、それが全てではないのではないかと

というのを申し添えさせていただきたいと思います。

ありがとうございます。

では、2世代繁殖試験につきまして、材料としてはそろったわけであります。そこで、最後の部分、53ページの3行目から10行目にかけての用量の記載の仕方に移りたいと思います。

現在出ている数値は、表40の上の表、すなわち低い用量をもとに全体で計算した用量について記載してございます。それについて、原則としては、普段の場合には全体に平均した用量の中で一番低いもの、あるいは交配前のデータを使っているようなのですけれども、今回どういうふうにするかという意見を聞きたいと思います。

今、表40の下の表を使いましたので、この表の中の一番低い数値をそれぞれ使うという案を考えているのですが、それでいかがでしょうか。 、いかがでしょうか。

それでいいと思います。

では、事務局のほうで低い数字を使った案を用意していただくか、あるいは後で送っていただくか、どちらかにしていただければと思います。

今回は修正が結構ありますので、全体的に修正して、またメールでお送りさせていただいてもよろしいでしょうか。

では、それをお願いいたします。

次に、1世代繁殖試験に移りたいと思います。54ページの1世代繁殖試験について、今回追加されました。これについて、まずこの試験自体を入れていいかどうかについて、あるいは入れた場合でも参考資料とするかどうかということについて、意見をいただきたいと思います。

、 、いかがでしょうか。

私も最初は書いてなかったのですが、これは追記してくれというのは も私も同じ意見で、ただ、それを参考資料とするか、評価資料とするかで、GLPですから、私はどちらでもいいのです。ただ、評価資料にすると、無毒性量まで書いていますよね。1世代はn数が少ないので、そこで統計学的に有意で毒性とした変化というのは、毒性ははっきりしていると思うのです。ただ、10匹のデータで無毒性量を判断していいかというと、個人的には私は自信がないです。ですから、評価資料とするのはいいのですけれども、無毒性量の算出用の評価というのはちょっと難しいのではないかと考えています。

、いかがでしょうか。

これを参考資料ではなくアップしましょうというふうに考えましたのは、先ほど が おっしゃいましたように、ハザードを評価するという意味で、もう少し正式なものとして上げたほうがいいのではないかとということで入れたもので、こちらのほうが欠測値はなかったのですけれども、無毒性量を出すには無理があったかなと思います。

ただ、無毒性量がもっと低いところになるということは、2世代試験のほうで出てきておりますので、しっかりと用量が変わっているということと、摂取量がどのくらいだったのかということを書き込んでいただいて、参考資料ということで残していただく方向でお願いできないでしょうか。

承知しました。では、1世代繁殖試験については、資料はここに残す。ただし、参考資料とするということによろしいですか。

評価資料にすると、無毒性量を書かねばならない約束があるのですよね。

一応あります。

あまりがちがちに考えないで。要するに、私はこの試験を書いてくれというのは、この試験では繁殖能に及ぼす影響が認められているということなのです。だから、それは載せておくというのはいいので、それを評価するための資料であって、無毒性量を求めるための実験ではないという形の評価資料というのはだめなのですか。参考資料でないとだめですか。

参考資料にすれば、NOAELは要らないけれども、ハザードとしては残るというふうに考えていいですね。

ハザードについてこの試験の中で言及していただくにとどめるということであれば、参考資料で十分なのですから、食品健康影響評価にも書き込むとなると、参考資料ですと、いつもは使っていないので。

評価資料でしょう。

ちょっとイレギュラーなのですからけれども、過去にあった事例を1個御紹介すると、繁殖の試験ではないのですけれども、毒性の試験で匹数が少ない試験なので、ADIの設定には使わなかったけれども、毒性のプロファイルを把握することは可能だと考えたので、毒性

プロフィールの把握に用いたというような形にした資料はあるので、今回は高用量における繁殖能への影響を把握するために用いたというような、そこら辺はちょっと練らないといけないと思うのですけれども、そういった整理は一つあるかと思います。

では、最後の食品健康影響評価のところの文章として使うということについては、使うならば今のような文章が必要ということで、参考資料だけではまずいということですか。

まず、食品健康影響評価のほうに、先走ってしまいますが、72ページの上から10行目のように、「より高用量を用いたラット1世代繁殖試験では着床数や」。

その部分は、一部 のコメントが反映できておりませんでしたので、お配りした机上配布資料5のほうで書いていますので、そちらを御検討いただくのであれば、こちらの資料でお願いできればと思います。

今配りました資料の72ページの14行目から21行目に2つの案が書いてありまして、両案とも1世代試験のデータが書いてあります。これについて、 、 、やはり書いたほうがよろしいでしょうか。書くならば、今の1世代繁殖試験を参考資料として断り書きを書くか、あるいは参考資料ではなく正式なものとするかという判断になります。

私は書いていただきたいと思って、今読み直すと、文章は「が」が多くてよくないなと思いましたが、文章は直すとして、ぜひこのところに入れていただきたいと思っております。

も加えることで。

参考資料、評価資料、どちらでもいいのですけれども、内容は書かないといけない。

では、今の1世代繁殖試験の扱いですけれども、参考資料とした上で今の事務局案の文章を入れるか、あるいは参考資料ではないというふうにするか。これについては、 、 いかがですか。

入れていただければ、どちらでも構わないのですけれども。

前の事例とあわせて、参考資料にするか、どちらかは調べます。

は。

私はどちらでもいいのです。参考資料では書けないというのは、事務局の判断でしょう。

これまでの整理ですね。

過去の風習にとられることは全然ないですよ。

それで、あまりぱっと切るようなことをするのはよくないので、ADIのまさにNOAELは設定できないということと、プロファイルはちゃんと把握したということをうまく使った例を用いて整理したいと思いますので、そこでお許しいただけないかと思うのです。

、どうぞ。

今、先生方の御意見は重く受けとめました。ただ、今後ガイドライン等を整備していく中において、フレキシビリティについてなど、先生方の御意見を踏まえて、よりよいものを作っていくということで、今回は前例に従うという形でおまとめいただけるとありがたいと思います。よろしくお願いします。

事務局、よろしくお願いします。

ということは、今ここの54ページの脚注におけるこの試験の表現についても、予備試験であること、あるいは高用量での試験であるというような記載についても、加えて書いていただければと思います。

はい。まとめます。

あと、54ページの1世代繁殖試験の6から8行目の文章ですけれども、これは前の文章と重なってしまいますので、ここの部分は削除したいと思います。よろしいですか。

結構です。あわせて、投与量のところも先ほどに合わせて直していただくとよろしいかと思います。

では、「投与量」を「濃度」に変えてください。

次に、55ページの表42について、2つの用量の計算がありますが、これは先ほどの2世代繁殖試験と同じように、下の表だけを採用することにしたいと思います。

次が55ページの13行目について、包皮分離の文章ですけれども、先ほどの2世代と同じように、「の可能性も」ということを追加で。

ただ、これは が全文修正みたいな形で56ページに書かれているので、これを採用すると、この「可能性も」も全然関係なくなるわけですね。

56ページの4行目から9行目の の修正のところでなくなってしまうということです。

これでいいのではないですかということです。包皮分離以外に精巣上体の萎縮とか書かれている。

わかりました。ということは、今、55ページの11行目から56ページの最初の2行目までの文章の中の上半分について、56ページの5行目から15行目にかけて の案と の案がありますけれども、最初の56ページの5行目から9行目までの文章については、今回の の修正案、すなわち「性成熟期には精巣上体の絶対重量並びに精巣上体管の萎縮が認められ」に変える。この文章で、 、よろしいでしょうか。

はい。1つだけ。これは多分一般毒性のほうで出てきたのですね。精巣上体管というのが。

これは、私、レポートを確認したら、たしかダクトと書いてあったので、追記しました。

では、今の56ページの5行目から9行目はこの文章でよろしい。

次にその後の文章について、今度は が55ページの部分に、「以上、親動物において体重増加抑制等の毒性がみられた高用量であるが」という文章を加えておりますけれども、この文章の追加については、 、よろしいでしょうか。

追加をしていただく部分は、体重増加抑制などの毒性が認められた高用量ではあるがというところで、繁殖に及ぼす影響については、恐らくその下の「産児数の減少が認められており」云々というところで同じような文章が書かれております。この用量が体重増加抑制をもたらしているということを追記されるということですか。

はい。

結構でございます。

では、55ページの20行目から56ページの2行目までの文章を、56ページの13行目の後ろに入れる。ただし、その後の「無毒性量は雄親動物では」云々という、これは参考資料

なので削除ということになりますが、それでいいですね。

まとめ方は参考資料かどうかは考えていただくようですが、無毒性量は出さないということによろしいかと思います。

承知しました。では、そういたします。

次に、57ページのボックスについて、脾臓の重量についての記載があります。これについては先ほど残したのですけれども、今回のものについてはどうするかということです。

表43の肝の比重量です。これについては、最初の親動物については肝臓の比重量の増加、それに対して児動物については絶対及び比重量増加になっております。それについて、のほうから、子供の動物については「離乳時」という表現を加えるということになっております。これについては、先ほどの2世代と同様に、脾臓の絶対及び比重量の増加としては残すけれども、ただし離乳時を残すという表現にしたいと思います。

比重量の減少。

減少ですね。 、それでよろしいでしょうか。

それで結構です。

では、この修正でいきます。

次に、57ページの のボックスのところ、「精巢上体萎縮」を加えたほうがいいのか、これについては「精巢上体管の萎縮」ということで加えておりますが、これによろしいですか。 、よろしいでしょうか。

結構です。

次に、57ページの下のボックスの部分です。まず、 の参考資料としたということについては、先ほど解決いたしました。

の体重増加抑制について、毒性影響としていないということについては、 、 、ともに同意ということで、これによろしいですね。

その次の なのですけれども、小葉中心性の肝細胞肥大、あるいは肝臓の比重量増加についての部分です。これについては毒性とするかどうかという質問が来ております。これについては、 は毒性とするという意見、 は400 ppm以外は毒性とするということだと思います。これについては、今、400 ppmまで毒性とするか、あるいは400 ppmを除くかということなのですけれども、 、どうでしょうか。最後の400 ppmまで毒性としたほうが

いいでしょうか。

重量変化がなければ400はとらなくていいと思います。

では、今の1世代繁殖試験については、親動物のほうが1,500 ppm以上、児動物が一番上の6,000 ppmだけということです。

次に が甲状腺の重量の変化でありました。甲状腺の絶対重量と比重量の増加があります。これについて のほうは毒性とするという意見、それに対して のほうは除外してもいいという意見であります。これについては、今、ルールとしては甲状腺について絶対と比重量、両者の増加があるので載せるというのが一般だと思えますけれども、 、いかがですか。

データを見ていただいて、重量、重量とおっしゃいますけれども、用量相関性とかそういうこともありますので、それで御判断いただければと思います。

データはどこですか。

ページをお示ししますので、しばらくお時間ください。報告書にしかないデータなので。

進めます。58ページのボックスの については、脾臓の絶対重量については先ほど載せるということで了解していただいております。

それから、 の精巢上体管の萎縮については載せるということになっております。

ボックスの最後の卵巣重量の減少について、 のほうから入れたほうがいいという意見が出ております。57ページの児動物の雌のほうですね。これについて、 、載せるということでよろしいでしょうか。

これは私は見逃していたので、 。

では、これは記載するというので、採用でお願いいたします。

甲状腺の重量のほうはどうでしょうか。

タブレットを御覧いただきまして、画面の左上のほうに緑のタブが出ていると思いますので、そこをクリックしていただけますでしょうか。

タブレットのデータでは確かに有意差は出ているけれども、甲状腺の重量については、1,500と6,000 ppmの間で絶対重量については逆に6,000のほうが低い。しかし、体重比に

すると1,500と6,000はともに0.005で、対照群より有為な増加というデータであります。このデータを見た上で、  
、  
、いかがでしょうか。

このデータを見ると、増えてないですね。すみません。事務局が言うから、増えているのかと思っていた。

では、この甲状腺の重量については削除ということをお願いいたします。

1世代繁殖性試験については、ほかに何か検討する課題はあったでしょうか。これでもよろしいですか。

では、次に58ページの(3)発生毒性試験のほうに移ります。これについては、まず59ページの上のボックス、日付について2行目の部分、「妊娠6～8日」のところを「妊娠6～7日以降」への修正です。これについては、  
、  
、よろしいでしょうか。

では、この修正をお願いいたします。

次に、その下のボックスについて、事務局からの質問です。1点目は、頭頂骨間骨化不全について毒性としないということについて、  
、  
ともに、毒性としないということと同意していただいております。これでよろしいですか。

2点目は、第13肋骨短縮について毒性所見としなかったことについての意見について、  
、  
ともに毒性としないということと同意していただいております。これについてもよろしいでしょうか。

3点目です。6～7日における体重の減少について、ARfDのエンドポイントとするかどうかについてです。これについては統計処理をするように要請が出ておりまして、有意な増加が出たということで、ARfDのエンドポイントとするということではありますが、それでよろしいでしょうか。

発生毒性試験のラットについては、以上でよろしいですか。

次に、発生毒性試験のウサギ、60ページです。まず61ページの上のボックスについて、やはり体重についてARfDのエンドポイントになるかどうかという質問につきましては、エンドポイントとしないという回答ですけれども、  
、  
、よろしいでしょうか。

次に、ボックスの下のほうです。脾臓の重量増加についてです。この脾臓の重量増加は、60ページの500 mg/kg体重/日の母動物であります。これについては、絶対重量の増加はある。しかし、体重比では増加はない。脳重量比では増加があるというデータであります。これについて、現在、毒性所見としていない案ですけれども、まず  
は毒性とするという意見でしょうか。

はい。

は、毒性とするけれども、脳重量比という書き方にしたほうがいいということとし

ようか。

絶対重量です。60ページの表44に脾絶対重量増加。比重量はないのですけれども、絶対重量の増加がありますので。

すると、絶対重量だけのように見えると思うのですが。

そこで、妊娠動物に関しては、妊娠末期の帝王切開をした動物の体重比というのは、胎児とかそういったもののバイアスもかかりますので、あまり参考にはならないのではないだろうかということが　も私も意見としてございます。

事務局の考えが硬過ぎる。

あるいは、例えばこういうケースのときには、体重比に変化がないから、脳重量比だけは特別に入れるというような選択肢があると思うのです。

先生はものすごく絶対と相対にこだわっていらっしゃるんですけども、そのものすごい縛りがあったのは肝臓だけなのですね。私は　の意見にまさしく賛成で、先生方はエキスパートなので、もう少しフレキシビリティを持っていただいてもいいのかなと。よろしくお願いします。

ありがとうございました。

では、この脳絶対重量増加ということにしたいと思います。ありがとうございました。

脾臓です。

脾です。失礼しました。

今の　のお話を受けて追加を説明させていただきますと、概要書の325ページに実際の重量が出ております。血液学的な検査の成績もここで出ておりますが、脾重量につきましてはそれより下の250 mgよりもかなり重量が増加して有意差がついているので、これはよろしいのではないかなと思いました。

ありがとうございました。

では、脾臓の絶対重量増加を加えるということにいたします。

これで発生毒性試験については終わりだと思うのですが、ほかに何かありますでしょうか

か。

では、遺伝毒性試験に移ってください。

61ページの3行目から遺伝毒性試験でございます。この試験の結果といたしましては62ページからお示ししてございます。染色体異常試験、において、染色体異常を有する細胞割合の統計学的有意差の増加が認められておりますが、これらの結果、再現性がなく、追加で実施されました試験の結果が陰性であったこと。また、その他の試験において全て陰性の結果が得られていることから、トリフルメゾピリムに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとしております。

、からは、追加コメントはありませんといただいております。

遺伝毒性試験は以上でございます。よろしく願いいたします。

ありがとうございました。

では、、、これでよろしいでしょうか。あるいは、そのほかにコメントがありましたらお願いいたします。

遺伝毒性試験ですけれども、染色体異常試験のうちの一部の条件で陽性結果を出している試験がありまして、確かに結果の再現性がとれていないということですが、陽性が出ている試験が残念ながら一番用量が高い試験となっております。そこがちょっと問題と言えば問題なのですが、一方で*in vivo*のほうで小核試験が3本行われていまして、この3本ともいずれもガイドラインの限度用量の試験で行われていて、全て陰性という結果になっておりますので、この事務局案でまとめていただいたような、生体にとって問題となる遺伝毒性はないということでもよろしいかと思っております。

ありがとうございました。

62ページの3行目から書いてあるような、このような記載の方法でもよろしいですね。ありがとうございました。

では、63ページのその他の試験に移ってください。

63ページの4行目から、その他の試験でございます。5行目に1つ目の試験でございますが、マウスの肝臓における発がんメカニズム試験でございます。

この試験の結果、64ページに記載してございますが、11行目の「また」から16行目の最後にかけて、親委員の先生から御意見をいただいております。最後に、15行目から16行目に、「PB様のメカニズムで引き起こされると考えられた」と書いているのですけれども、そのようなメカニズムと言うならば、CYP2Bと3Aが上がらなくてはならないけれども、この試験ではCYP3Aが7,000 ppmで下がっているのです、フェノバルビタール様とは言

えないのではないかとということで、事実だけを記載してはどうかと御提案いただいております。

記載の内容といたしましては、CYP1A、2B及び4Aの増加が認められたが、3Aの増加は認められなかったという事実だけを記載してはどうかという御提案をいただいております。御検討をお願いいたします。

次に、65ページの6行目から、(2)といたしまして、ヒト及びマウスの肺ミクロソームにおける*in vitro*比較代謝試験でございます。こちらは、いずれの条件下でもトリフルメゾピリムは代謝されなかったという結果になっております。

同じページで16行目から、マウスの肺におけるメカニズム試験でございます。66ページにお移りいただきまして、いずれの投与群においても、検体投与に関連した肉眼的、病理組織学的所見、終末細気管支上皮における細胞増殖は認められなかったとしております。

6行目から、ドーパミン受容体結合試験でございます。結果でございますが、9行目からの記載で、最高の濃度10 µMにおきまして、トリフルメゾピリムにはドーパミン受容体に対する結合能は認められなかったとされております。

14行目から5番目の試験といたしまして、こちらは卵巣除去ラットを用いて、子宮肥大及びプロラクチン測定試験が行われております。結果は21行目から記載されております。エストロゲン受容体アゴニスト様作用は認められなかったが、500 ppm投与群ではドーパミン受容体アゴニスト様作用である血清プロラクチン濃度の減少が認められたとしております。

表50につきましては、 から御修正いただいております。その内容でございますが、67ページをお願いいたします。2行目の下のボックスでございます。 から、網かけ部でございますが、卵巣を摘出しているので発情周期はないということで、エストロゲンの作用で上皮が角化しているために、膣スメアが発情前期/発情期像を示していますということで御修正いただいております。

二重下線部ですが、陽性対照の所見なので、陰性対照群に対するパーセントは要らないのではないかとということで、数字を削除していただいております。

波線部でございますが、エチニルエストラジオール群で上昇しているということで、有意差の有無について確認してくださいという御意見をいただいております。こちらは統計検定が実施されました。下の【事務局より】に書かれている表のとおり、エチニルエストラジオール群におきまして有意差が認められております。

67ページの4行目から6番目の試験といたしまして、*in vitro*テストステロン及びエストロゲン受容体結合アッセイでございます。トリフルメゾピリムには、テストステロン及びエストロゲン受容体、いずれに対しても競争結合性はないことが示されたとしております。

16行目から7番目の試験といたしまして、ラットの子宮における発がんメカニズム試験でございます。68ページの8行目から結果を記載してございますが、いずれの性周期にお

いても血漿中のプロラクチン、プロゲステロン及びエストラジオール濃度の低下が認められて、これは特にプロラクチンで顕著であったとしております。

69ページでございますが、こちらは表のcという脚注がございますが、こちらは今、「採血時の状態」という記載にしておりますが、親委員から「採血時のスメアの状態により判断」としてはどうかという御意見をいただいております。

6行目から、ラットにおける子宮（頸部を含む）の扁平上皮癌発生メカニズムのまとめとして、7行目から13行目にかけてまとめております。メカニズム試験が幾つか実施されておりますが、これらの結果から、エストロゲン作用を示さず、メシル酸プロモクリプチンとは異なる作用を有すると考えられたけれども、ラットにおける扁平上皮癌の発生機序を明らかにすることはできないと考えられたとまとめております。

こちらの試験でございますが、前回御議論いただきました際に机上配布資料とした内容でございます。事前に御確認いただいておりますませんでしたので、今回御確認をお願いしたものでございます。

からは、了承しますが、議論の必要があると思っておりますといただいております。

からは、コメントはありませんといただいております。

からは、ドーパミン受容体結合性はないけれども、関与は否定できないと存じますと御意見をいただいております。

70ページでございますが、2行目から、ラットの28日間免疫毒性試験でございます。結果は、本試験の条件下では免疫毒性は認められなかったとしております。

その他の試験は以上でございます。よろしく願いいたします。

ありがとうございました。

では、63ページからのその他の試験に関しましては、まず64ページの文章について、PB様という文章よりも、事実を記載したらいいのではないかと。すなわち、CYP1AとCYP2B、CYP4Aの増加がある。しかし、CYP3Aの増加はみられないということではありますが、この記載でいかがでしょうか。

では、その修正ということによろしいですか。

次に、66ページの表50について から修正をいただいております。これについては、修正はこれでよろしいでしょうか。

結構です。

その次に、69ページの6行目から13行目にかけて、ラットの子宮における扁平上皮癌発生メカニズムについての文章が出ております。この文章について、少し意見をいただきたいと思っております。

、この文章ではいかがでしょうか。

すみません、どこの文章でしょうか。

69 ページの 6 行目から 13 行目について、子宮の扁平上皮癌の発生メカニズムについてです。

ぱっと見て、性周期異常はどこかにデータはあったのでしょうか。

これは、今のここの発がんメカニズムのところ、発情間期が増えるという。

あれは陽性対照群ですよ。

いえ、トリフルメゾピリムですと、発情間期の動物が増えるというデータが 68 ページにあります。これを指していると思うのです。

発情周期の動物数が変わる。陽性対照ではなくてね。わかりました。それなら、結構です。個人的にはこれでいいと思います。

、いかがですか。今の 69 ページの 6 行目から 13 行目の発生メカニズムに関する文章です。

基本的には私はこれでいいのですけれども、前回の机上配布資料の中でメカニズムの話が出てきたところで、人には外挿できないようなことが資料に書いてあったので、それで私のコメントですけれども、確かにドーパミンの作動性はないというのは証明されているのですけれども、カテコールアミンの場合は、どちらかという、アミントランスポーターとかの阻害のほうで、シナプス間隙の濃度が高まって、それで作用が出る。ほかにもカテコールアミンはいっぱいあるので、ここだけ特異的というのは考えにくいところではあるのですけれども、結合性試験をやって阻害試験をやってないのは、私は不十分かなと思った次第でコメントさせていただきました。

では、今のこの文章の中で、ドーパミン受容体結合試験の話が出てきますけれども、こういうところは要らないということでしょうか。

そうですね。ここで修文すると、そこになるかもしれないですね。ただ、メカニズムはこの時点ではわからないのはもう仕方がないので、ただ、ドーパミンの影響ではないということ否定するのはちょっと難しいかなとは思いますが。これだけプロラクチンが。

がおっしゃるとおりだと思います。この薬剤は下垂体にものすごく濃度がたまり  
ます。下垂体でアセチルコリン受容体に結合性があることはこの薬剤のもともとの性質な  
ので、それでドーパミン受容体の上位にアセチルコリンがあるので、間接的に上位から作  
用することは可能なので、想像をたくましくすれば、むしろそういうことで下がっている  
と考えたほうが考えやすいと思います。

下垂体にたまっているのは事実なのですが、もしドーパミンにしたら、もう少し  
ほかに生殖系に影響があるのが当たり前なのですが、そういう影響はないので、私  
はむしろ下垂体あたりなので、脳には蓄積がないというのは、キネティクスのデータから  
もわかっておりますので、先生のスペキュレーションは確かにあるかもしれませんが。けれ  
ども、エビデンスベースでいきますと、少なくともドーパミン受容体には結合しなかった  
ということは、結論は結論ですよ。このデータがおかしければ、それを指摘するべきだ  
とは思いますが、今回は結論がわからないということにはなるのですが、  
あまりドーパミンに直接という感じは、少なくとも私の経験上、今回はあまり。むしろ、  
下垂体あたりにより蓄積があるのはなぜかな、おもしろいなという感じではあります。た  
だ、プロラクチンが下がるというのはクリアなエビデンスだろうと思います。

今、この試験で一番はっきりしているのは、プロラクチン濃度の低下ですよ。それか  
ら、現象としては発情間期の動物が増える。

その点なのですが、本当にそれを言うならば、性周期を測ってくださればよかつ  
たのです。最後にスメアだけを見て性周期を判定するなんて、申しわけないけれども、  
言語道断だと私は思うのです。卵巣とか子宮の様子をあわせて見て性周期を御判断されれ  
ばまだいいのですが、それも見ていらっしゃらないので、このあたりは多分 の御  
専門だと思うのですが、性周期のところまでもし書くのが書き過ぎであれば、そこは私は  
デリートでもいいのかなと思っています。

、いかがでしょうか。

結構クエスチョンがいっぱいある。内分泌の教科書からいくと、説明がなかなか難しい  
と思う箇所が幾つかあると思ったのです。

まず、性周期の問題ですが、プロラクチンが下がっているような場合は、黄体が  
どちらかというあまり働かずに、性周期が長くなる、休止期が増える、間期が増える  
というのが一致していないなという印象です。むしろ、プロラクチンがいっぱい出てくると  
間期が長くなって偽妊娠様になる。ネズミでしたら、そういうふうになってもいいのかな

と思います。

もう一つ、プロラクチンの分泌は確かにドパミナジックな抑制はかかっていますが、もう一つ TRH なんかも、今度は逆に促進をされることが知られているのですが、今回のデータを見ると、どちらかという甲状腺はこの場合は刺激を受ける、甲状腺の重量が少し増えているようなので、分泌が多くなるほうの変化は見えるのですが、抑制されるのがなぜ抑制されるのかというのをこのデータから物語るということがなかなか難しいなというのが私の感想です。

ですから、行ったけれども、こういうことは得られたけれども、わからなかったと、そこまでしか書けないのではないかと思います。

ありがとうございます。

では、69 ページの 6 行目から 13 行目の文章については、8 行目の部分について、「投与により血漿中プロラクチン濃度の低下が認められた」として、その後をずっと消して、12 行目について、「しかし、このメカニズム試験からはラットにおける扁平上皮癌の発生機序を明らかにすることはできないと考えられた」だけにするということがいけませんか。

ドーパミン受容体の試験の結果も入れず。

全部切ったのかという。

行ったことは入れてもいいようにも思うのです。入れても、それでもわからないということでは。要するに、信頼できないデータであれば除外してもいいかと思いますが、結合試験の結果はこうだったけれども、わからなかったというふうなまとめ方もいけませんか。

では、その部分を入れます。そうすると、どうなるのでしょうか。

エストロゲン作用も示さないということも入れていいと思うのです。

プロモクリプチンとは違う。

では、今の 3 点を入れた上で、しかしメカニズム試験の結果では、発生機序を明らかにすることはできなかったということによろしいですか。

1 点だけよろしいですか。前のページに戻って恐縮ですけれども、68 ページの 10 行目

から、「相対的エストロゲン値が投与2週において全動物及び発情間期を示す動物で増加した」という表現が書かれているのですけれども、これはちょっと意味がわからず、もし増加しているのだったら、これはエストロゲン作用はないと否定できる文章なのですか。

エストロゲンとプロラクチンの比の問題ですよ。

それは表51のところの数字的には小さくなっているところですか。PE比。これは減少ですか。

これはPE比なので下がっているように見えますけれども、EP比にするには逆さまにするということですね。ただ、あまりはっきりとしたデータではないですよ。

この文章もこのまま残すのか。残すと、エストロゲンに何か作用があるよと勘違いされる気もするのです。

では、この文章も切るということでよろしいですか。具体的にはどこから切るのでしょうか。

10行目の「また」から「増加した」まででよろしいかと。

あるいは、最後の「相対的エストロゲン値に有意差は認められなかった」まで切るか。  
、どうですか。

まず、このホルモンの値が本当かどうかというのはちょっとクエスチョナブルですね。普通だと、発情前期でもう少し上がっていてほしいのに上がっていないし、なので、余計に発情間期とか発情前期のデータというのは、測ってはいただいたけれども、あまりというふうに思いますけれども、データとしてはPE比が下がっている。逆さまにしてEP比が上がっているデータは、これは有意差としてはあるのですけれども、あまり取り立ててこれがこれがというようなデータではないという程度のトーンダウンでもいいのか、あるいはデリートでもいいのかもしれません。デリートするとどこになりますかね。

10行目の「また」から始まる。その前から行くのでしたか。

「顕著であった」から「増加した」までが消えるということですか。

その後ろはどうですか。

プロモクリプチンですか。

はい。

プロモクリプチンは、ラットの場合、基本的には性周期には影響を与えませんから、それは実験的にも証明されているので。

これは事実だからよろしいですか。

そうですね。事実で、よろしいです。

では、10行目の「また、相対的エストロゲン値」から11行目の「動物で増加した」、ここまで切るといふ。

あと、11行目で、プロモクリプチン投与群の相対的エストロゲン値は投与群では削除したので、ここもあわせて削除していいですか。事実は事実なのですからけれども。

12行目の「エストロゲン値に有意差は認められなかった」まで切るといふことで。

「ホルモン値」は残してもいいのかと思うのですが、10行目で投与群の相対的エストロゲン値について削除しますので、11行目の最後の「相対的エストロゲン値」というところだけ削除。

わかりました。11行目の後ろのほうの「及び相対的エストロゲン値」だけを切るといふことですね。それでいいですか。

丁寧に書くならば、「増加したが、性周期が膣スメアのみで判定されているため、このエストロゲン値については明らかになかった」といふ。

、後で事務局のほうに連絡してください。

にヘルプを頼むことにしたいと思います。

、御協力をお願いします。

わかりました。

では、その他のメカニズム研究については、ここまででいいようでしたら、先ほどの残した部分を確認したいと思います。

45 ページの 26 行目から 29 行目までの文章、「雌の子宮（頸部を含む）扁平上皮癌について、Cochran-Armitage の傾向検定で有意差が認められ、8,000 ppm 投与群における発生率（7.14%）が試験実施施設の背景データ（0%～1.5%）を超えたため、検体投与の影響と考えられた」という文章について先ほど残しておりましたので、確認していただきます。

メカニズム研究を含めて、この文章でよいでしょうか。特に反対の意見がなければ、これでいきたいと思います。ありがとうございます。

あと、この部分ですけれども、先ほど御指摘があって、腺癌と良性顆粒細胞腫については傾向検定で有意差があったけれども、背景データの範囲内だったのでというところがわからないので追記をという御指示があったかと思うのですけれども、事務局のほうで記載案を作文しておいてよろしいでしょうか。

お願いいたします。

では、最後の食品健康影響評価に移ってください。

机上配布資料 5 をお願いいたします。食品健康影響評価でございます。4 行目から、動物体内運命試験の結果を記載してございます。7 行目につきまして、臓器及び組織中の残留放射能について記載している部分でございますが、「胃腸管、肝臓、腎臓、膀胱等で高かった」と記載してございます。親委員の先生から、先ほどもお話しいただきましたけれども、下垂体に高濃度で残っているということから、下垂体も入れてはどうかと御意見をいただいております。こちらは、動物体内運命試験におきましては、大部分は未変化のトリフルメゾピリムでありまして、代謝物としては A、C、J などが認められております。

14 行目から、畜産動物を用いました動物体内運命試験の結果でございます。こちら主要成分は未変化のトリフルメゾピリムでございますして、10%TRR を超える代謝物として、J、Jg、C が認められております。

17 行目から、水稻を用いた植物体内運命試験の結果でございます。こちらにつきましても、主要成分は未変化のトリフルメゾピリムでございますして、10%TRR を超える代謝物としまして、こちらは玄米で H、未成熟茎葉及び稲わらで L が認められております。19 行目のほうに、「茎葉処理において」という文言を追記していただいております。

からは、10%TRR を超える代謝物が見られたのは茎葉処理であるので、入れたほうがよいのではないかという御意見をいただいております。からも御同意いただきまし

て、19 行目に追記していただいたものでございます。

72 ページでございますが、トリフルメゾピリム及び代謝物 B を分析対象とした作物残留試験が実施されております。最大残留値につきましては、稲わらの 0.02 mg/kg、可食部であります玄米では全て定量限界未満、代謝物 B につきましては全ての試料で定量限界未満でございました。

泌乳牛を用いました畜産物残留試験の結果は、トリフルメゾピリムの最大残留値は肝臓で認められております。

7 行目から、各種毒性試験の結果でございます。主に体重（増加抑制）、赤血球及び肝臓（重量増加、T.Chol 増加等）に認められた。こちらは に追記いただいた部分でございます。

赤血球につきましては、今までの書きぶりですと、「血液（貧血等）」と書いているのですが、こちらの書きぶりについて御検討いただければと思います。よろしく願いいたします。T.Chol につきましては、適応性変化としなかったということ表現するために、追記という御意見をいただいております。

13 行目から の修文案、18 行目から の修文案をいただいております。先ほどの 2 世代繁殖試験と 1 世代繁殖試験に関する記載でございます。

24 行目につきましては、 と から修文いただいております。

ADI の記載でございます。前回の御審議の際に、案 、案 として案を 2 つお示ししてございましたが、前回の御審議におきまして、ラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、雌の体重増加抑制を 500 ppm 以上からとるという御判断をいただきましたので、案 を削除したものでございます。こちらについては、先生方から御同意いただいております。

次に、ARfD でございますが、こちらは単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小量でございますが、事務局案では最初ラットを用いました急性神経毒性試験のみを記載しておりましたが、先ほどの御議論で妊娠 6 ~ 7 日で体重増加抑制、有意に減少しているということで、ARfD のエンドポイントとすると御判断いただきましたので、このラットの発生毒性試験を加えまして、同じ 100 mg/kg 体重/日が無毒性量となりましたので、こちらの値を ARfD の設定根拠としております。

大変失礼いたしました。72 ページにお戻りいただけますでしょうか。28 行目から、暴露評価対象物質についての記載でございます。植物体内運命試験におきまして、代謝物 H と L、畜産物については代謝物 C、J 及び Jg がそれぞれ 10%TRR を超えて認められましたが、これらの代謝物はラットにおいても認められておりますので、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をトリフルメゾピリム（親化合物のみ）と設定するという案にさせていただきます。

74 ページの ADI の記載でございますが、先ほど御説明させていただきました案 のほうといたしまして、0.032 という数字を御提案させていただきます。ARfD につき

ましては、急性神経毒性試験、発生毒性試験、ともにラットの試験を根拠といたしまして、1 mg/kg 体重を御提案させていただいております。

76 ページの表 53 に、各試験における無毒性量として書いてございます。網かけ部分のところから本文記載に合わせて御修正いただいております。2 世代繁殖試験の部分には に御修正いただいておりますが、先ほど表が 2 つあった部分につきましては、ステージごとに書いた表を採用するということで御判断いただきましたので、こちらの数字については後ほど修正して、御確認いただければと思います。よろしく願いいたします。

78 ページでございますが、 から、ラットの 2 世代繁殖試験の児動物の脾臓重量に対する影響について要検討とございましたが、こちらは先ほど毒性影響とすると御判断いただきましたので、そのまま記載を残させていただければと思います。

80 ページでございますが、「単回経口投与等により生ずる可能性がある毒性影響等」でございます。こちらは、先ほどラットの発生毒性試験を ARfD のエンドポイントとすると御判断いただきましたので、それらを追記してございます。

以上でございます。よろしく願いいたします。

ありがとうございます。

では、71 ページから始めます。7 行目につきまして、胃腸管、肝臓、腎臓、膀胱、これに下垂体を加えるという意見が出ております。追加ということによろしいでしょうか。

次に 19 行目、茎葉処理においてということで、 、この修正でよろしいでしょうか。

結構です。

その次に 72 ページの 8 行目、「赤血球」という記載がありますが、これについては「血液（貧血等）」という記載が一般的ということなので、そちらに修正したいと思います。いいでしょうか。

もう一度お願いします。

8 行目、「赤血球」という用語ですけれども、これについては、「血液（貧血等）」というこれまでの書き方に修正いたします。

それでしたら、要約のところも同じように変更したほうがいいと思います。6 ページです。

承知しました。

修正をお願いいたします。

13 行目から 21 行目について、生殖試験について と から文章の修正案が出ております。これについては、今、 は 2 世代と 1 世代両方について記載されております。

は、1 世代のほうを中心にありますが、 、1 世代だけでよろしいでしょうか。

繁殖能に関しては 1 世代で影響が認められているので、1 世代の内容を書きいただくのがよろしいかなと思いますが、文章的には 2 世代から始まって、1 世代から始まってもよろしいかと思えます。ただ、記載されている内容、どのようなポイントを取り上げているかということについては、例えば着床数と産児数の減少というのは、恐らく 2 世代の親動物のほうの部分で、私のほうはそちらのほうを書くのを忘れておりました、 $F_1$  雌雄動物の生殖機能の発達ということが書いてありますので、両方をドッキングしたような文章を作ってくださいと一番よろしいのかなと思えます。

、いかがですか、ドッキングということで。

この文章を書いたのは、実は上のほうで、消えてわからないですけれども、催奇形性の前に繁殖能に対する影響というのがあって、それを私は消してこの文章を追加したので、とはちょっと違うかもわからない。

それで、どちらかというと、2 世代のほう完璧な試験なので、やはりラットを用いた 2 世代繁殖試験において繁殖能に対する影響が認められなかったというのは残しておいていただきたい。

$F_0$  の着床数とか  $F_1$  の子供の数を書いたのは、プロラクチンの血中レベルが低いということがあるので、これを書いておかないといけないなということでこれを入れて、後ろに「等」を入れていただければ、それ以外にも、例えば  $F_1$  の preputial separation が遅れているというのがわかる。「等」を入れたら、 のを加えなくてもいいかなという感じがします。

、いかがですか。今、14 から 16 行目に「等」を加えるということでもよろしいかということですが。

どれも生殖毒性としては着目すべきポイントではないかなと。親動物の繁殖能力に対してもそうですし、次の世代の動物に対する影響、両世代で見えたということが残ったほうがいいかなとは思います。

ということは、「着床数、産児数の減少、雌雄 F<sub>1</sub> 動物の生殖機能の発達の遅延」というような文章でしょうか。

それで結構だと思いますが、  
、いかがでしょうか。

結構です。

よろしいですか。

では、事務局、それでよろしいでしょうか。

はい。

次に、  
、植物体内運命試験の部分はこれでよろしいでしょうか。

この記載で結構です。

では、最後の ADI に移ります。ADI につきましては、73 ページの 14 行目から 17 行目に記載されております。「食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 3.23 mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数 100 で除した 0.032 mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 (ADI) と設定した」という ADI の設定根拠と値ですけれども、これについてよろしいでしょうか。

では、これでいきます。

ADI と ARfD のことで、先ほど、もし繁殖試験等にもかかわるのであれば雌だけですが、今回、プロラクチンの低下が認められたという、これはこの剤の特徴ではないかと思うので、もしそうであれば、御提案ですけれども、72 ページの「遺伝毒性は認められなかった」の後に、「雌においてプロラクチンの低下が認められた」ということを書くというのはいかがでしょうか。

、  
、それでよろしいでしょうか。

では、今の「雌においてプロラクチンの低下が認められた」という文章を 72 ページの 16 行目の後ですね。違いますか。

位置はどれがいいですか。

どんな位置づけになるか。

繁殖の関連ということのほうの方がわかりいいような気がしますが、どこかもっといいところはありますか。

それは先生方にお任せします。私は、この剤のプロファイルであるとすれば、10行目かなと思ったのです。

わかりました。では、反対がなければ10行目のところにプロラクチンを。そうすると、その後に繁殖試験の結果が出てくるということによろしいですか。

発がん性のほうはプロラクチンの影響ではなかったのですよね。

はい。

私は個人的には繁殖毒性はプロラクチンの影響だと思っているのです。だから、先生が言われた16行目のほうがいいとは個人的には思うのですけれども、他の先生がそれでいいかというのがちょっと自信がない。

発がん性にも関与している可能性があるわけですね。了解しました。

は違う意見。

承知しました。10行目の後に「プロラクチンの低下」という文章を入れてください。

次にARfDのほうに移ります。74ページの2行目から5行目についてARfDの記載があります。「また、トリフルメゾピリムの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた急性神経毒性試験及び発生毒性試験の100 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg体重/日を急性参照用量（ARfD）と設定した」、これについてはよろしいでしょうか。

では、それ以外に修正がないようでしたら、ここまでとして、結論に移りたいと思いますが、特によろしいですか。

では、本日の審議を踏まえ、トリフルメゾピリムの一日摂取許容（ADI）につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である3.23 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.032 mg/kg体重/日、また急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験及び発生毒性試験の無毒性量である100 mg/kg体重/日を安全係数100で除した1 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

これで今後の進め方のほうに行っていていいですか。

はい。そうしましたら、評価書をまとめまして、もう一度メールでお送りさせていただきます。色々あるかと思いますので、御確認のほどよろしく願いいたします。

引き続き、資料4の暴露評価対象物質について、1分だけお時間をいただいてもよろしいですか。

よろしく願いします。

資料4をお願いいたします。農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質の考え方についてですが、3月に開かれました幹事会において一部修正されておりますので、御報告申し上げます。

具体的には、資料4の3ページをお願いいたします。畜産物の暴露評価対象物質を設定いただくに当たっては、の ところですが、原則として家畜体内運命試験と残留試験が2種類ずつ、反すう動物及び家きんで行われている際に設定しているものでございます。

今回、こちらの部会ではないのですけれども、ほかの部会において牧草のみ農薬を使うというものがございまして、牧草を食べるのが反すう動物だけですので、そちらにしか関係しない家畜体内運命試験とか残留試験が提出された場合、1種ずつしかないといった場合でも、畜産物の暴露評価対象物質を設定できるということで、新たに の ) の部分ですが、7行ほどの文章ですが、新たに追加したものでございます。

報告は以上です。

何か質問はありますでしょうか。

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。

日程です。本部会につきましては、次回は7月19日水曜日、幹事会は7月7日金曜日を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

ほかには何かございますでしょうか。

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。ありがとうございました。

以上