

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第61回会合議事録

1. 日時 令和元年5月20日（月） 14:00～16:32

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（オキシリニック酸）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、乾専門委員、加藤専門委員、代田専門委員、
高橋専門委員、玉井専門委員、西川専門委員、根岸専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田（緑）委員

（事務局）

川島事務局長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、
福地専門官、宮崎係長、塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、
沖山技術参与

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	オキシリニック酸農薬評価書（案）（非公表）
資料3	論点整理ペーパー（非公表）
参考資料	2019年度食品安全委員会運営計画
机上配布資料	オキシリニック酸参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第61回農薬専門調査会評価第四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、評価第四部会の専門委員の先生方8名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席の予定でございます。〇〇は少しおくれる予定でございます。

まず、事務局の人事異動がございましたので、御報告申し上げます。

3月31日付で、〇〇が異動いたしまして、後任として〇〇が着任しております。すみませんが、〇〇は本日欠席させていただいているところでございます。

また、4月1日付で、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇が異動いたしまして、後任として、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇が着任しております。

それぞれから一言御挨拶申し上げます。

○ 〇〇

〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

○ 〇〇

〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

○ 〇〇

〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

○ 〇〇

〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

○ 〇〇

どうぞよろしくお願いいたします。

本日は、〇〇が御欠席のため、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

お願いいたします。

○ 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（オキシリニック酸）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より、資料確認をお願いいたします。

○ 〇〇

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として農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2としてオキシリニック酸農薬評価書（案）。

資料3として論点整理ペーパー。

参考資料として2019年度食品安全委員会運営計画。こちらは、〇〇より後ほど説明させていただきます。

また、机上配付資料として、〇〇から御提供いただきました参考資料を配付させていた

だいております。

資料については以上でございます。

不足等がございましたら、事務局までお申し付け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の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

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

○ ○○

先生方、提出して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。

次に、事務局から運営計画についての説明があると聞いております。

説明をお願いします。

○ ○○

それでは、説明させていただきます。

お手元の右肩に参考資料とついたものを御覧いただきたいと思います。

食品安全委員会では、本年3月26日の食品安全委員会におきまして、今年度、2019年度の運営計画をまとめたということとなっております。

その内容につきましては、2ページからですが、最初に重点事項という点を挙げさせていただきます。

重点事項につきましては、食品健康影響評価の着実な実施ということなのですが、その中でも特に以下の事項に係る取り組みを重点的に行うということで、aからcと3項目挙げております。

aについては法改正が行われたものについての対応ということで、1つは器具・容器包装のほうでポジティブリスト制度の導入ということがありましたので、それに対しての対応を行うということとともに、もう一つは、まさにこの農薬ということで、農薬取締法の改正に伴いまして農薬の再評価というものが導入されることとなりますので、これについ

ての対応を進めるという点を重点事項として挙げさせていただいているということであり
ます。

次のbにつきましては、ガイドラインの策定というところを挙げておりまして、この中
でも、農薬につきましては国際的な評価方法との整合、調査審議の透明化と円滑化という
ことから、評価ガイドラインというものを策定するというので、これも幹事会での議論
が進み、まとめられつつあるという状況でございますが、これを重点事項として挙げさせ
ていただいているということです。

その他につきましては、②以降にリスクコミュニケーションの戦略的な実施、あるいは
研究・調査事業の活用、3ページに移行していただきますと、海外への情報発信、国際会
議等への参画及び関係機関との連携強化といった点が重点事項ということでございます。

第2以降は、委員会運営の全般ということで、こうした専門調査会における審議のこと
なども記載されているということでもあります。引き続き御協力をお願いしたいと思います。

4ページには、先ほど重点事項ということで挙げさせていただきましたが、食品健康影
響評価のもう少し具体的な内容ということで、リスク管理機関からの要請に応じた対応
ということで、1の(3)にありますとおり、いわゆるポジティブリスト対象品目の食品
健康影響評価といった点も挙げさせていただいているということです。

その他については、先ほど触れさせていただいた評価ガイドラインの記載があるという
ことなどです。

その後につきましては、先ほど重点事項として触れさせていただいたような点について、
5ページの第5の研究・調査事業、あるいは7ページに行っていただきますが、第6のリ
スクコミュニケーションの促進といった点などが触れられていますし、さらには、10ペー
ジにありますとおり、第9には国際協調の推進といったところで、国際会議等への参画な
どの具体的なスケジュールですとか、最後には11ページの海外への情報発信といったよ
うな点なども触れさせていただいているということでありまして、こういった点、今年度の
運営計画として取りまとめられたということを簡単に御紹介させていただきたいと思いま
す。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

議事に入ってよろしいですか。

それでは、農薬（オキシリニック酸）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。

○ ○○

よろしくお願いいたします。

資料2をお願いいたします。

今回は、農薬取締法に基づく未成熟とうもろこし、だいこん等の適用拡大の申請に係る評価依頼に関して第4版の評価をお願いするものでございまして、今回は急性参照用量の設定を中心に御検討をお願いしたいと考えております。

また、今回新たに提出された試験は、作物残留試験のみとなっております。

4ページ目をお願いいたします。

審議の経緯について御説明いたします。1989年に初回農薬登録がされております。

5ページ目をお願いいたします。

第4版につきましては、2013年にお茶とトレビスの適用拡大申請について基準値設定依頼がされておまして、また、2018年に未成熟とうもろこし、だいこんについて適用拡大申請がなされているところでございます。

11ページ目から、要約について先生方からコメントをいただいておりますけれども、これについては最後に御説明をさせていただければと思います。

13ページ目をお願いいたします。

本剤の概要について御説明いたします。29行目にございます構造式を持っておりまして、キノリン骨格を有する殺菌剤でございます。作用機序としましては、細菌のDNA gyraseのサブユニットAと結合しまして不活性化を起こすことにより、DNAの複製を阻害するというものでございます。

また、本剤は、動物用医薬品としても国内で魚類、牛、豚、鳥などに使用されているものでございます。

15ページ目をお願いいたします。安全性に係る試験の概要でございます。

10行目から動物体内運命試験でございます。こちらにつきましては、今回新たに追加されたデータはございませんが、先生方から数値の確認、記載整備をいただいておりますので、御説明いたします。

まず14行目、〇〇から一群雄各の「各」を削除いただいております。

また、21行目の表1の網かけ部分について、〇〇から、 $T_{1/2}$ につきまして「算出されず」という項目は実用ですかというコメントをいただいております。また、抄録には値はありませんが、図1から半減期は概算できますので、半減期を計算してもらうことも可能というコメントをいただいております。こちらにつきましては、第4版ということで、前版のままとさせていただきたいと考えております。

16ページ目をお願いいたします。

1行目は、〇〇から記載整備をいただいております。

9行目の0.02という数値ですけれども、〇〇のほうから御指摘いただきまして、確認の上、修正をさせていただいております。

15行目の吸収率ですけれども、〇〇から、尿中はaの項目のデータなので、[1.(1)④a.]という追記をいただいております。ありがとうございました。

また、23行目と24行目につきまして、〇〇より、一群雄各の「各」を削除いただいております。

ります。ありがとうございます。

少し戻りまして、21行目は、〇〇から、網かけ部分の低用量について一群雌雄3匹ではというコメントをいただいております。こちらは確認の上、追記をさせていただきました。

17ページ目をお願いいたします。

6行目の抄録の該当箇所ですけれども、〇〇のほうから御指摘をいただきまして、修正させていただいております。ありがとうございます。

8行目の表2は、〇〇より、網かけ部分の5.98という数値について、報告書をもとに計算すると7.23ではないでしょうかというコメントをいただいております。こちらは再度事務局でも確認をして計算しまして、5.98が正しいことを確認いたしました。

また、同じ表2でございますけれども、〇〇から骨の0.026を0.26に修正いただいております。こちらは事務局で確認いたしました。ありがとうございました。

18ページ目をお願いいたします。

14行目の抄録該当部分につきまして、〇〇に修正をいただいております。ありがとうございました。

19ページ目をお願いいたします。

4行目、5行目につきましても、〇〇から一群雄各の修正をいただいております。

動物体内運命試験まで、いただいたコメントは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

15ページの動物体内運命試験、14行目のところ、〇〇から記載整備をしていただいております。ありがとうございます。

それから、表1の修正ですが、〇〇、第4版ということで事務局のほうからできるだけさわらないとの説明がありまして、この数字からも、半減期は6時間以内というのはよく見えるのですけれども、そのままにさせてください。

〇 〇〇

ここのコメントの1行目、実用ですかというのは必要ですかの間違いです。すみません。hとjを間違えました。

では、それでわかりました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

16ページです。1行目のところ、〇〇、記載整備をありがとうございました。

それから、9行目のところ。数字の修正をしております。

〇〇、この修正でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、吸収率のところ、あるいは分布のところについて、記載整備、修正を行っております。この修正でよろしいでしょうか。

〇〇、〇〇、この修正でいいでしょうか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

承知しました。

それから、表 2 につきまして、下から 2 行目と 1 行目の肝臓の 5.98、骨の 0.26 という修正ですが、この修正でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そのほか、18ページ、19ページと記載整備をしていただいております。

〇〇、〇〇、ここの部分につきましては、コメントあるいはその他の意見はございますでしょうか。

〇 〇〇

これで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、植物体内運命からお願いいたします。

〇 〇〇

21ページ目をお願いいたします。

植物体内運命試験でございます。こちらにつきましても、今回新たに追加されたデータはございませんが、数字の確認等についてコメントをいただいておりますので、御説明いたします。

22ページ目をお願いいたします。

29行目の表 9 の数値について、〇〇から修文いただいております。事務局でも確認の上、修正させていただきました。ありがとうございます。

23ページ目、29行目から土壌中運命試験でございます。

24ページ目をお願いいたします。

37行目の数値について、〇〇より御指摘をいただいております。事務局で確認の上、修正させていただきます。

続いて、25ページ目をお願いいたします。

35行目の数値につきまして、〇〇より御指摘をいただいております。事務局で確認の上、

修正をさせていただきました。

26ページ目をお願いいたします。

6行目から水中運命試験でございます。

19行目の数値について、〇〇から御指摘をいただきまして、確認の上、修正させていただいております。

また、26行目について、〇〇から記載整備をいただいております。

続いて、28ページをお願いいたします。

3行目から作物等残留試験でございます。作物残留試験については、未成熟とうもろこし、だいこん等が新たに追加されまして、別紙3に追記しております。また、それに伴いまして、推定摂取量を算出し直しております。

23行目から推定摂取量でございますけれども、31行目からの表12につきまして、29ページ目に摂取量を記載してございますが、〇〇より御指摘をいただいております。別紙3が85ページにございます。85ページの網かけの部分の残留値、だいこんの葉っぱの部分、その他アブラナ科野菜の残留値について記載ミスがございまして、修正の上、摂取量を再度計算して、29ページ目に記載させていただきました。ありがとうございました。

作物残留試験まで、以上でございます。

〇 〇〇

では、植物体内運命試験以降ですけれども、まず、22ページの表9につきまして修正がされておりますが、〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

問題ありません。

〇 〇〇

それから、24ページの37行目の修正、25ページの35行目の数字の修正もよろしいでしょうか。

〇 〇〇

問題ありません。

〇 〇〇

それから、26ページの数字、記載整備はこれでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

問題ありません。

〇 〇〇

最後ですが、29ページの表12の推定摂取量の計算のし直しですが、これでよろしいですか。

〇 〇〇

いいと思います。

〇 〇〇

〇〇、そのほか追加のコメント、意見はございますか。

〇 〇〇

特にございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、一般薬理試験に移ってください。

〇 〇〇

では、33ページ目をお願いいたします。

17行目から一般薬理試験でございます。

毒性につきましては、ADIを設定済みですけれども、今回ARfDを設定いただくに当たって、毒性所見の発生時期、用量等を追記しております。また、今回抄録に記載のない試験データが幾つかございますけれども、こちらは動物用医薬品専門調査会で審議された際に用いられたものでございます。動物用医薬品専門調査会で審議されたものにつきましては、事実誤認がない限り前版の記載のままとさせていただきたいと考えております。

34ページ目の3行目からお願いいたします。急性毒性試験でございます。

35ページ目、36ページ目の表20をお願いいたします。

まず、35ページ目のラットの経口試験、36ページ目のマウスの経口投与の試験でございますけれども、〇〇より、網かけ部分、修復過程の括弧内の痂皮／硬結について、こちらがあったほうが理解しやすいと思いますとのコメントをいただきまして、修正をさせていただいております。

また、36ページ目のマウスの腹腔内投与の試験の二重下線部分について、〇〇より、これは毒性でしょうかというコメントをいただいております。こちらの試験につきましては、動物用医薬品専門調査会で審議されたものでございまして、このままの記載とさせていただきたいと考えております。御確認をお願いいたします。

また、36ページ目の4行目、5行目の波線部分につきまして、〇〇より、根拠が何であったか教えてくださいというコメントをいただいております。こちらにつきましては、より高用量の投与群での死亡は、自咬防止具を脱落した動物以外には認められなかったためとされております。

続きまして、37ページ目、15行目から20行目の二重下線部分につきまして、〇〇より、毒性発現の動物種差を考えると記載するまでもないのではとのコメントをいただいております。

続いて、38ページ目の3行目から、急性神経毒性試験でございます。

こちらの11行目、12行目につきまして、〇〇より、神経毒性の有無に触れなくてもよいですかというコメントをいただいております。こちらにつきましては、神経毒性がない場合は、神経毒性は認められなかったとの記載をしております。神経毒性がある場合はこのような記載とさせていただいているところでございますけれども、ほかに追記すべき項目

がありましたら御教授いただければと考えております。

急性毒性試験まで、以上でございます。

○ ○○

では、一般薬理試験以降であります。

まず、35ページから36ページにかけまして、経口投与試験のSDラットとICRマウスの毒性所見の中で、創傷及び修復過程というところがありまして、何だかよくわからないということで、痂皮、硬結という所見が参照資料に記載されておりましたので、追加していただきました。

それから、36ページの腹腔内投与の毒性所見の中に、腸間膜に検体付着残留という記載がありまして、○○のほうから毒性でしょうかという質問が来ております。これは腹腔内投与ですから、検体が残ったので当然毒性とは思えないわけですが、動物薬の専門委員会で書いたということでさわらないという事務局からの説明がありましたので、さわらないということによろしいでしょうか。

○ ○○

結論的にはいいです。つまり、事務局及び○○から説明がありましたので、議事録には残ると思いますので、結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

もう一つ、○○のほうから、36ページの一番下、ラットの急性毒性試験の2つ目の試験において1,000 mg/kgの1匹が死んでいる。これの死因について質問をいただいております。

死亡した動物の多くは、自咬具、動物が自分の体をかまないような装置、多分エリザベスカラーみたいなものだと思うのですが、それが外れた動物がほとんど死んでいる。しかし、外れていないけれども死んだ動物が1匹いて、その原因は何だということだと思います。これについては、死因は不明ということで、そこまでしか書いてありません。ただし、投与との関連は疑わしいということについて、投与量が1,000 mgでありますので、用量としては一番下の用量ということで、原因はわからないけれども、投与による影響ではないという推測かと思います。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

丁寧に説明していただいて、議事録に残るから、これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、37ページの15行目から下の文章、すなわち、ヒトとの関連についての用量比較の文章です。この文章はいわゆる総合的なリスク評価の文章ですね。したがって、この部分では、特に書いていないほうがいいと私も思いました。しかし、これにつきまし

でも、第4版ということでやはり修正をしないことを提案されております。

先生、いかがですか。

○ ○○

これは少し説明しないといけないと思うのですけれども、ヒトの副作用として中枢神経の興奮作用があったとしても、自分にかみつくということはあまりないのです。したがって、ラットの試験からヒトでの自咬行動が起こる可能性がないというのは、私は言い過ぎだと思います。

○ ○○

おっしゃるとおり、私もそう思います。私も同意ではありますが、第4版ということで変えないということで御理解いただければと思います。

○ ○○

議事録に残るから、結構です。

○ ○○

1つだけ事務局に教えていただきたいのですが、評価書の順番でいくと、さまざまな毒性試験の個々の毒性試験について評価をして、無毒性量を出して、最終的なところで総合評価をした上で出てくるのがADIだと。

ところが、そこに行きつく前に、ここに推定されるADI、つまり、安全係数も含めた形でのADIの値がここで出てくるといふところの、評価書の成り立ちとして、ここでも構わなそうだなと言えるのは4版だからということなののでしょうか。それとも、動物用医薬品ではそういうことで評価をされていることがあるということなののでしょうか。教えてください。

○ ○○

評価書の読みやすさから言いますと、前のほうからまとめていって、最後にまとめがあるのが読みやすいのかと思うのですけれども、情報をリファアーしながら前にいったり後ろにいったりというのは評価書ではないようなことでもございませんし、今回は既につくってある評価書ということもございまして、このままでいかがかという御提案を申し上げている次第です。

○ ○○

私もとても奇異な感じがして、○○から指摘を受けて、これは確におかしいと思いました。

しかし、第4版ということで私は納得したのです。その理由というのは、これから先、農薬の再評価が行われると聞きました。したがって、そのときにもう一度見直したほうがいいのではないかと思います、納得しております。

ただし、○○と○○の意見に賛成であります。

○ ○○

申し訳ないのですけれども、今回はARfDのことで、ADIにさわるような新しい資料が出

ているのであれば話していただかなくてはいけないのですが、再評価のときにこの点についてはまたじっくり、新しい科学的知見、先生方の毒性学的な知見もリバイスされていらっしゃるでしょうから、そこでもう一回再評価していただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

どうぞ。

○ ○○

そうではありますけれども、科学的に見て疑義があるようなことは議論した上で進めたほうがいいと私は思います。

○ ○○

大変恐縮ですが、諮問を受けた内容というのは、ARfDを決めることではなくて、今回、残留の試験が増えたということで、ただ、今はADIとARfDの両方を設定しておいている。今回、既にADIは設定している。ですから、ヒトの短期の推定摂取量と比較するためにARfDを出していただくわけなので、その部分にこれがさわらないのであれば、そこまでさわり出すと、本当に○○がおっしゃったとおりで、再評価に向けてどうするかということを考える段階に今、来ているときに、ぜひ、議事録には残りますので。

○ ○○

ですから、疑義のある点を指摘した上でそのままにするというスタンスをとっているのです。

○ ○○

よろしくお願いします。

○ ○○

承知しました。

今回も私は大分たくさん指摘したのですが、今、できるだけさわらないということで、事実誤認の部分だけは修正をお願いするということでもあります。

○ ○○

第4版と言いますけれども、経過を見ますと、農薬の部会では1回、事実上2回ですけれどもまとめて1回。あと、幹事会と動物薬の専門調査会を経ているだけなのです。だから、余計なことですが、そのあたりは確認すべきかなと思います。

○ ○○

あと、急性毒性試験関係は、38ページの急性神経毒性試験に関しまして、○○から神経毒性の有無に触れなくてよいでしょうかという質問が来ております。これについては、先ほど事務局から説明がありましたように、神経毒性がある場合には書かないということだそうです。

○ ○○

そうでしたか。

○ ○○

そうです。さっき訂正と言われました。すみません。

○ ○○

いや、この前問題になったのは、神経毒性があるかないかを明記すべきという御意見があったからです。覚えがないですか。

○ ○○

明らかな神経毒性がなかったときは、明らかな神経毒性はなかったと書き入れていました。催奇形性もそうですよね。そこには書かないで、食品健康影響評価のところに書き入れるというパターンなので、多分同じような流れで、今まで15年と思うのですが。

○ ○○

事務局のほうから御説明したほうがよろしいかと思います。

このところで、神経毒性の普段の一般的な記載ぶりですと、急性神経毒性がなかった場合になかったと明記していただいています。一般毒性と急性神経毒性のNOAELが違うようなときは、一般毒性のNOAELと急性神経毒性のNOAELを記載いただきます。

それと、まれになのですけれども、これは食品健康影響評価にも関係すると思うのですが、何か非常に特記すべき、注目すべき事項があったときに、もしかしたら何か書いていただいているかもしれないのですけれども、一般的なまとめ方としては、今、申し上げたとおりです。

○ ○○

それはよくわかるのですけれども、この文章を見ると、死亡例では神経において組織変化はなかった。唯一認められたのが、30 mg/kg体重以上の自発運動の増加だけなのです。だから、これは本当に神経毒性と考えるのかどうかははっきりしたほうがいいかなと思ってコメントしたのですが、十分議事録に残りますので、これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の一般薬理試験から急性毒性に関しまして、そのほか、意見、コメントはございますでしょうか。

○○、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

神経毒性のところで、〇〇のお問いかけに十分お答えできなかったみたいですので、もう一度補足しますが、この剤については、その他の試験のところを見ていただくと、メカニズム試験を若干実施してありまして、61ページからその他の試験になっているのですが、視床下部のドーパミン作動性の神経系の活性化を介して下垂体に行くというようなものでございまして、ここら辺を踏まえまして、事務局が評価書をつくるときに、前版のまま神経毒性を否定まではしなくていいのかなと思った次第なのですが、そこら辺、まだ疑義が残るようでしたら、今回、急性参照用量を設定していただくに当たりまして、このものがどのくらいの用量でこういった影響が出るかというところは、まさに今回御審議していただくべきところですので、そこは御議論をお願いすべきところでもございますので、お願いいたします。

○ ○○

では、39ページの亜急性毒性試験から説明をお願いいたします。

○ ○○

39ページ目の9行目からお願いいたします。

まず、ラットの30日間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては、動物用医薬品専門調査会で審議されたデータでございます。

まず、13行目の二重下線部分について、〇〇よりコメントをいただいております。こちらの二重下線部分については、削除したほうがよいと思います。理由として、用量相関性が不明確な所見と考えます。そのかわりとしまして、体重の減少や増加抑制が雄の500 mg/kg体重以上の投与群と雌の250 mg/kg体重以上の投与群、一般状態の観察で、自発運動の亢進、ケージ内徘徊、自己攻撃的作用の出現が250 mg/kg体重以上投与群があったことを記載したほうがよいと思います。

なお、一般状態の変化は投与開始後1から2日から、また投与後数時間より発現したと記載されており、ARfDのエンドポイントになる可能性があるけれども、データが確認できないこと、ほかの試験でより低用量まで症状が発現していることから、採用しなくてもよいと考えましたとのコメントをいただいております。

また、22行目の下線部分につきまして、雄は125 mg/kg体重だと思いますとのコメントをいただいております。こちらにつきましては、文章を確認しまして、13行目ですと雌では全投与群でクロールの高値、カリウムの低値又は低値傾向。また、18行目では、全投与群の雌で副腎の絶対及び比重量の高値が認められたとございますので、雄ではデータはございませんので、無毒性量は雄で125 mg/kg体重未満と修正をさせていただきたいと思います。

○ ○○

雄のほうは、よく見ますと125で影響が出ていないようですので、雄の無毒性量が125 mg/kg体重/日で、雌がこのまま125未満という記載になるかと思います。御確認をお願いいたします。

○ ○○

失礼いたしました。

続いて、26行目からラットの90日間亜急性毒性試験でございます。

40ページ目をお願いいたします。

20行目の表23につきまして、○○からコメントをいただいております。まず、300 ppm投与群の雄の網かけ部分につきまして、所見の発生時期について御指摘をいただきまして、確認の上、修正をさせていただいております。

また、二重下線部分の食餌効率低下につきましては、1,000 ppm以上としたほうがよいと思います。理由として、雄の1,000 ppmより顕著な低下が雌の1,000 ppmでもみられますとのコメントをいただいております。

続いて、波線部分の卵巣の比重量増加につきまして、1,000 ppm投与群で統計学的有意差があり、組織変化もあるので、1,000 ppm以上としたほうがよいとのコメントをいただいております。

また、41ページ目の2行目から【事務局より】を設けさせていただいております。3,000 ppm投与群の雌雄で投与1週に体重減少が認められておりますが、同時期に摂餌量減少が認められること、また、1日ごとの変化量は不明でありますので、ARfDのエンドポイントとしない案としましたところ、○○、○○、○○より御同意をいただいております。

また、4行目からマウスの90日間亜急性毒性試験になります。

12行目から14行目の二重下線部分につきまして、○○より比重量のみ増加であり、記載不要ではとのコメントをいただいております。

また、42ページ目の表25につきまして、○○より、網かけ部分、3,000 ppmの雄の下垂体比重量増加、1,000 ppm投与群の雄の肝、副腎、腎比重量増加、雌の肝比重量増加につきまして、比重量のみ増加であり、組織変化が見られていないため、削除したほうがよいとのコメントをいただいております。

こちらの臓器の比重量の増加でございますけれども、最近の評価書ですと、肝臓以外の臓器につきましては、絶対重量と比重量の両方で増加している場合は毒性所見と記載をしておるところでございますが、審議当時、比重量で毒性所見と判断してございますので、こちらの記載のままとさせていただきたいと考えております。

表25の1,000 ppm投与群の雌の波線部分、消瘦／体型小型につきまして、○○より、体重増加抑制の記載だけでよいと思いますとのコメントをいただいております。

また、1,000 ppm投与群の雄の二重下線部分の食餌量増加につきまして、○○より、増加であることから「毒性所見として採用すること」、また、「無毒性量の設定のためのエンドポイントとして採用すること」の可否について検討しておいたほうがよいとのコメントをいただいております。

43ページ目をお願いいたします。毒性所見としては採用してよいけれども、エンドポイントとして使用することは不適切と考えます。理由としまして、複数の試験で共通して観

察されており特徴的な所見であること、神経症状に関連した現象である可能性があることから、毒性所見として採用してよいと考えます。また、エンドポイントとして使用すると、食欲が増進したような印象を受けるとのコメントをいただいております。

1行目に【事務局より】でボックスを設けさせていただいております。1,000 ppm以上の投与群の雌雄で、投与1週に体重減少が認められておりまして、また、同時期に摂餌量減少が認められておりませんが、混餌投与による試験であり、1日ごとの変化量は不明であることから、ARfDのエンドポイントとはしない案といたしました。〇〇、〇〇、〇〇より、同意しますとのコメントをいただいております。

続いて、3行目からイヌの亜急性毒性試験になります。

44ページの1行目をお願いいたします。

事務局よりボックスを設けさせていただいております。①としまして、雄で40 mg/kg体重/日以上投与群、雌で200 mg/kg体重/日投与群で投与1週に体重抑制が認められておりますが、対象群との差がわずかと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとはしない案とさせていただきました。〇〇、〇〇、〇〇より同意しますとのコメントをいただいております。

また、②としまして、200 mg/kg体重/日以上の投与群の雌雄で、投与1日以降に角膜に白色点が観察されておりますが、雄1頭を除き、投与9週までに病変が消失したためにARfDのエンドポイントとしない案とさせていただきました。〇〇、〇〇、〇〇からは、エンドポイントとして採用してよいと思いますとのコメントをいただいております。また、〇〇より要議論とのコメントをいただいております。

続きまして、3行目、ラットの6カ月間亜急性毒性試験でございます。こちらにつきましては、動物用医薬品専門調査会で審議いただいたデータでございます。

45ページ目をお願いいたします。

表27の摂取量の数値につきまして、〇〇より、この値はmg/個体/日のデータです。mg/kg体重/日のデータに修正してくださいとのコメントをいただきまして、報告書に記載のありますg/kg体重/日の値に修正させていただきました。

続いて、〇〇より、5行目、6行目につきまして、「一般的な臨床症状観察」は「一般症状の観察」などの表現がよいと思います。また、「示す神経様症状」について「含む神経症状」のほうがよいと思います。また、上記の一般症状への影響はARfD設定のエンドポイントとして採用してよいと思いますとのコメントをいただいております。

10行目から13行目の二重下線部分につきまして、〇〇より、修正案として体重変化は3,000 ppm以上投与群の雌雄で用量依存性のある体重低下もしくは増加抑制が1週以降みられた。摂餌量は1週目に30,000 ppm投与群の雄に減少がみられたとのコメントをいただいております。

続いて、19行目、20行目、〇〇から雄のWBCの減少、また、好中球の減少傾向について削除したほうがよいとのコメントをいただいております。理由としまして、WBCの減少

は用量に相関していない。好中球の減少傾向は統計学有意差がなく、用量に相関した減少傾向も見られないとのコメントをいただいております。

46ページ目の2行目から3行目につきまして、〇〇より、1,000及び10,000 ppm投与群の雄のカリウムの低値について検討したほうがよいと思います。10,000ppm投与群の雄のカリウムの低値と考えます。理由として、1,000投与群は用量に相関していないとするのが妥当だと思いますとのコメントをいただいております。

また、7行目、8行目の無毒性量について、26 mg/kg体重/日未満と記載がございますけれども、こちらを表27と合わせ、0.06 g/kg体重/日と修正させていただきます。また、同じ8行目の19 mg/kg体重/日につきましても、表27と合わせて0.08 g/kg体重/日と修正させていただきます。

続いて、10行目からラットの90日間亜急性神経毒性試験でございます。

25行目からの表29について、〇〇よりコメントをいただいております。47ページ目をお願いいたします。

300 ppm投与群の雌の自発運動量の増加の発生時期につきまして、〇〇より、1,800 ppm投与群では投与1週以降としたほうがよいと思いますとのコメントをいただいております。こちらは確認の上、修正させていただきました。

また、2行目に【事務局より】でボックスを設けさせていただいております。300 ppm投与群の雌で自発運動量の増加が認められておりますが、投与何日目から発生しているかが不明であるため、ARfDのエンドポイントとはしない案としましたところ、〇〇、〇〇、〇〇より同意しますとのコメントをいただいております。

亜急性毒性試験まで以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、39ページ、亜急性毒性試験の30日間亜急性毒性試験のラットから始めます。

まず、30日間亜急性毒性試験につきまして、私はこのコメントに書いてありますように、体重への影響、自分を咬むという行動の変化が出ておりますので、これがこの試験の主な変化だと思いました。しかしながら、これは動物用医薬品専門調査会での文章だそうで、変えない方向にしてほしいとのことです、そのままにいたします。

ただし、明らかに違うのは22行目の文章です。すなわち、無毒性量が雌雄とも125 mg/kg体重/日未満と書いてありますが、雄は125 mg/kg超又は250 mg/kg以上での副腎の重量の増加までしかございません。したがって、雄は無毒性量が125 mgなので、その部分だけ修正します。このことから、無毒性量は雄は125 mg/kg体重/日、雌は125 mg/kg体重/日未満と修正いたします。

次に、(2)の90日間亜急性毒性試験のラットにつきましては、まず、表23の中で摂餌量減少が投与1週以降と書いてありますが、データは1週は低下がありますが、その後2週以降は増加に転じます。したがって、これは明らかに違いますので修正してあります。

す。

そのほかには、雌の食餌効率の低下が1,000 mg/kg以上ではないかと私は思いました。それから、卵巣の比重量につきましても、1,000 ppmで体重比が増えていて、卵巣の黄体存続がありますので、これは組織検査があるので書くべきと思いますが、これについても、第4版なのでという説明がありましたので、そのままにいたします。

それから、41ページの【事務局より】で、3,000 ppm投与群の雌雄で投与1週に体重減少が認められていますが、同時期に摂餌量減少が認められること、1日ごとの変化量は不明であることから、ARfDのエンドポイントとしませんということにつきまして、事務局から検討するよう要請がありました。

これにつきましては、私、〇〇、〇〇は同意いたしております。

〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

いいです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、これはエンドポイントとしないということできたいと思います。

それから、90日間亜急性毒性試験のマウスであります。これにつきまして、〇〇から、41ページの12行目から14行目の肺の比重量の文章は要らないのではないかとということ。私も、42ページの表25の中で、雄の下垂体、肝臓、副腎、雌の肝臓について比重量だけの増加なので、これは要らないのではないかと指摘をしました。これにつきましても、第4版なのでそのままにしたいと思います。

あと、この表25の中で、雌に消瘦／体型小型という文章が出てきて、多分これは臨床症状での変化だと思います。しかし、これにつきましても、体重の変化がありますので、ないほうがいいと指摘したのですが、これも第4版なのでそのままにします。

もう一つは、摂餌量増加という項目があります。これについて、神経症状の影響かどうか分かりませんが、確かに2週以降は摂餌量が投与群では増加しております。これについての扱いです。これについて、私は、神経症状に伴う変化かもしれないけれども、ADIのエンドポイントとしては不適切ではないかと感じました。

そこで、41ページの15行目からの文章、本試験において1,000 ppm以上投与群の雌雄において体重増加、摂餌量増加、食餌効率低下及び消瘦／体型小型が認められたことから無毒性量を設定しているのですが、この項目について検討してみたいと思います。

私は、この中で体重増加抑制と食餌効率低下は毒性として書いていいけれども、摂餌量増加は、確かに毒性だとは思いますが、食欲亢進のように思われてしまうので書かないほうがいいのではないかと。それから、消瘦／体型小型も体重減少が書いてあるのに無駄だなと思いました。

したがって、私は摂餌量増加と消瘦／体型小型の2点を削除してはどうかと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

先生の御意見に同意しますが、私は削瘦／体型小型はあったほうがいいように思います。

と言うのは、体重増加抑制というのと、その後、実際に単に成長が悪いのか、それとも、顕著に起きて脂肪も減って、異化作用が進んでいる。削瘦となると多分異化作用が進んでいると考えられるので、そういうものを見れば、ここは削瘦／体型小型はあってもいいかなと思いました。

〇 〇〇

ということは、摂餌量増加だけ切るということですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

あと、今、事務局は消しているのですけれども、食餌効率低下はやはり残したほうがいいでしょうか。

〇 〇〇

それはいいですね。

〇 〇〇

残したほうがよろしいですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。この4つのうちで、切ったいいほうがいいのか、あるいはそのままでもいいか。

〇 〇〇

いや、〇〇がおっしゃるとおりだと思うのですけれども、これは第4版ですが変えていいのですか。

〇 〇〇

いかがですか。

〇 〇〇

変える、変えないの件で〇〇から御紹介がありましたが、基本的には以前幹事会で御審議いただいたとおり、今回は急性参照用量の設定が求められている評価の内容なのですが、そちらと、仮に食品健康影響評価、特にADIの数字に影響が及ぶほどのことがあるようでしたらそれらを中心に御議論いただくということで申し合わせていただいたかと思います。

それと、事務局で最近の様式に変えられるレベルのものについては変えさせていただいておりますが、確かに事務局ができるだけ前版のままでと申し上げたことと矛盾が生じますので、できるだけさわる方向でよろしければ、そのようにしたいと思います。

それと、例えば臓器重量なども、仮に肝肥大であっても、ADIに影響が及ばないときは、明確にガイダンスが出たものであっても見直していただかないというようにやっていることもありまして、最終的な評価結果に影響が及ばないところについて議論しないというのは、幹事会で申し合わせていただいた御趣旨に沿って申し上げている内容でございまして、もちろんこれは事実誤認でどうしても直すべきというものについて直さないと申し上げているようなものでもございませんので、幹事会の申し合わせなどを踏まえて御検討いただければと考えているところでございます。よろしくお願いいたします。

○ ○○

ここについては摂餌量増加だけ切ろうと思うのですが、いかがでしょうか。
どうぞ。

○ ○○

その前に1点事務局に確認してほしいのですが、これは“low palatability”はありませんね。ちょっと気になったので、これは日本のところにはないのですが、JECFAの“Veterinary Drugs”で国際的にもそういう表現があれば、ひょっとしたら、混餌における餌というのは“low palatability”の可能性が出るので、ちょっと進んでいただいて、私、今、JECFAのホームページからToxicologyのレポートを読みますから、その一言があれば、それは“low palatability”の可能性があるので、よろしくお願いします。

○ ○○

それは日本語にするとどういう意味ですか。

○ ○○

日本語で言うと、摂餌忌避があるかどうか。摂餌忌避がある場合というのは、食べないので、それはARfDの根拠とはなりにくいですね。

○ ○○

これは、忌避ではなくて増加なのですが。

○ ○○

増加だとあったとしても、そういうようなモディファイドなファクターがある場合があるかどうかというのは、急性参照用量設定に当たりまして一応チェックしておく必要があるかもしれないと思ひまして、そういう御提案でございします。

○ ○○

この薬剤の特徴は、1週目は忌避と思われるように急激に減る。しかし、翌週からは逆に対照群より増えてくるというのが特徴です。そういう意味では、先生がおっしゃるみたいに、多分食餌行動自体への影響という面では、それを毒性とする選択肢もあると思います。

ただ、私は文章として出ていたときに、ちょっと奇異な感じがするのを避けたいということで摂餌量増加を切るように提案しましたが、もちろん残すという手も当然一つの選択肢ではあります。

お願いします。

○ ○○

この剤は“Dopamine agonist”としての作用があつて、興奮作用があるとなつたときに、恐らく前の自咬とかというのも中脳の辺縁系に作用して興奮しているということですよね。そういうときは摂餌量は増えるのですかねというか、そういう知見は。

○ ○○

申しわけないですが、先ほどの事務局のL-DOPAに必要な作用があるということは確かなので、先生方に見ていただきたいのはどのあたりの用量から出るのか。そして、これは単回によって、L-DOPAは単回でも出ますけれども、実際にこれらの毒性試験から、L-DOPAは、例えばパーキンソン病などの剤に比べたらかなり高い用量でしか出ないわけですが、どのあたりから出ているのかな、シングルドーズで出るのかなということですが、今回、あとから説明がありますが、視索前野でのマイクロダイアリシスのデータしかないので、そこまでのデータはないと思います。

ただ、同じような用量の試験があるので、それらと比較することによって、摂餌量への影響は本当かどうかということはある程度確認をしながら進めることができるのではないかと。ただ、今回の本質ではないのかもしれないと私は思っております。

摂餌量に対する明確なお答えはございません。

○ ○○

○○がおっしゃるように、L-DOPAへ影響したものが絡んで摂餌量の増加に転じることが起きていると思うのです。そういう意味で、残してもいいとは思いますが、○、いかがですか。

○ ○○

明確なメカニズムはわかりませんが、興奮作用によって食いこぼしが増えたという可能性はないでしょうか。だから、その可能性を考えれば、それを毒性と判断するかどうかは難しいのですが、そのままでいいのではないですか。

○ ○○

残すということで。

○○、いかがでしょうか。今、第4版ですし、わざわざここで議論して消す、消さないというよりも、以前のまま残すという方向でいこうと思いますが。

○ ○○

結構です。

○ ○○

では、ここの部分は、現在、摂餌量増加と食餌効率低下と消瘦／体型小型は全部切っていますが、全部残すということでいきたいと思いますが。

あと、43ページ、(3)の90日間亜急性毒性試験のマウスにつきましては、【事務局より】ということで、1,000 ppm以上の投与群の雌雄で、投与1週で体重減少が認められ、

同時期に摂餌量減少が認められていませんが、摂餌投与による影響であり、1日ごとの変化量が不明であることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいと検討の要請が来ております。

これについては、私、〇〇、〇〇、全員同意しておりますが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

では、これにつきましては、エンドポイントとしないということで行きたいと思います。

次に、(4)のイヌの90日間亜急性毒性試験です。これについては、44ページに事務局から2つ質問が来ております。

1つ目は、体重です。体重が、雄で40 mg/kg体重/日以上投与群、雌で200 mg/kg体重/日投与群で投与1週に体重増加抑制が認められていますが、雄の対照群でプラス0.3 kg、40 mg/kg体重投与群でプラス0.1 kg、200 mg/kg群でマイナス0.1 kg、雌の対照群でプラス0.2 kg、2,000 mg/kg投与群でマイナス0.1 kgと差が僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということについて検討の依頼が来ておりまして、これにつきましては、私、〇〇、〇〇はエンドポイントとしないということで同意という意見であります。

〇〇、これはいかがでしょうか。

〇 〇〇

同意します。

〇 〇〇

ありがとうございます。

2つ目です。②としまして、200 mg/kg 体重/日以上の投与群の雌雄で投与1日以降角膜に白色点が観察されていますが、雄1匹を除き、投与9週までに病変が消失したため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。これについて御検討くださいということになります。

私は、この角膜の白色点については、1日目から出現したこと、複数の試験、すなわち後から出てくる1年間の試験でも見られることから、投与による影響と考える。3つ目としては、発生メカニズムに関して情報がないということで、毒性影響とすることは否定できないということから、エンドポイントとしたほうが良いという意見であります。

〇〇については、当日審議ということです。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私は〇〇の御意見に賛成でございます。1匹ですがまだ残っていますし、メカニズムがわからないのでということはあると思いますので、先生の御意見に同意いたします。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私も〇〇の御意見に同意します。

〇 〇〇

では、角膜の白色点につきましては、エンドポイントとすることにしたいと思います。
どうぞ。

〇 〇〇

先生方の御判断に異議を唱えるものではないのですけれども、線維化が1日で起こりますか。あと、眼科学的検査もされていますよねということもちょっと考えていただけると、再評価のときはありがたいかなと思います。

〇 〇〇

私も、1日目から起こる、かつ角膜の白色点ですね。最初は粉末等が目に入ったのかなと思ったのですが、ただし、眼粘膜の刺激性試験をしております、刺激性が出ていませんということで否定できるということは、メカニズムはわからないけれども毒性とせざるを得ないのかなということでもあります。

〇 〇〇

先生方に今回御議論いただきたいのは、毒性であるかどうか。単回で起きる毒性かどうかということについて、今回、先生方は白点は単回投与で起き得るということですか。

〇 〇〇

1日目から出ておりますから、単回で起きると言わざるを得ないと思います。

では、次の6カ月亜急性毒性試験であります。これは、動物用医薬としての試験であります。

まず、表27に被験物質の平均検体摂取量が記載されている表があるのですが、これは動物の1頭当たりの摂取量が書いてありまして、これを「kg」当たりのgとしての摂取量に修正してもらいました。

そのほか、5行目から7行目について、文章上、一般的な臨床症状観察など、普通は使わない用語が使われておりますので、その辺の文章整備をしたのですが、これについては第4版のためそのままにいたします。

10行目から13行目につきましても、よくわからない文章がありまして、これは普通に書けば1週以降体重の増加抑制が3,000 ppm以上で明らかにあるということ。それから、摂餌量の減少が1週目にあるというデータなのですが、そう書けばわかるのに何だかよくわからない文章が書いてあるので指摘したのですが、これについてもそのままです。

そのほか、白血球の検査のデータにつきましても、それほど用量に相関しておりません。

それから、血液生化学のカリウム等のデータも、血液検査で性差があるわけがないのに、よく見ると性差があります。そういうことで、私としては、やや疑問のあるデータかなと思いましたが、そのままさわらずに修正しないでおいでお願いします。

ただし、46ページの最後の文章ですが、このことから無毒性量は雄で1,000 ppm未満、雌で1,000 ppmというところの括弧内の数値を、雄については0.06 g/kg、雌については0.08 g/kgと表27の修正に伴って修正をしてもらいました。

次に、(6) 90日間亜急性毒性試験につきましては、47ページの表29の雄の部分につきまして、自発運動量の増加のところの括弧内の時期ですけれども、1,800 ppmだけは投与1週以降、300 ppmは投与1週だけということで、そこだけは修正を許可されました。

この部分につきまして、事務局から検討項目が来ております。300 ppm投与群の雌で、自発運動量の増加が認められていますが、投与何日目から発生しているか不明であるため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいということです。

これについては、〇〇、〇〇、〇〇は同意しております。

〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

これについては、エンドポイントとしないということで一致いたしました。

では、慢性毒性試験及び発がん性試験から説明をお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、47ページ目の4行目からお願いいたします。

まず、イヌの1年間慢性毒性試験でございます。

47ページ目の13行目、〇〇から、角膜の限局性上皮肥厚及び限局性線維化と修文をいただいております。

また、48ページ目の表30について、〇〇から御指摘をいただいております。40 mg/kg体重以上の雌について、角膜白色点（1匹）としていたところ、2匹だと思いますとコメントをいただきまして、確認の上、修正をさせていただきました。

また、8行目から、事務局よりボックスを設けさせていただいております。40 ppm投与群の雌雄で角膜白色点が認められておりますが、投与2週までにこの病変は消失したため、ARfDのエンドポイントとしない案とさせていただきました。〇〇、〇〇より、エンドポイントとして採用したほうがよいと思いますとのコメントをいただいております。〇〇より、当日審議でお願いしますとのコメントをいただいております。

先ほどの亜急性の議論を踏まえまして、エンドポイントとするということになるかと思っておりますけれども、御確認をお願いいたします。

49ページ目をお願いいたします。ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

15行目から17行目の二重下線部につきまして、〇〇より、神経毒性のある剤なので、議論必要とのコメントをいただいております。

また、26行目、27行目の網かけ部分につきまして、〇〇より、摂餌量増加、消瘦は削除

したほうがよいと思いますとのコメントをいただいております。

こちらにつきましては、先ほどの亜急性の議論を踏まえまして残す形になるかと思いますが、御確認をお願いいたします。

続いて、50ページ目の2行目の表32でございますけれども、〇〇よりコメントをいただいております。

まず、1,000 ppm投与群の雄の二重下線部の「肝及び腎比重量増加」と雌の「副腎比重量増加」について、実重量の増加や組織変化が認められないことから、毒性所見として採用することの可否について検討したほうがよいと思いますとのコメントをいただいております。

事務局で確認しましたところ、雄の「肝及び腎比重量増加」については増加が認められないことを確認しましたので、こちらは削除させていただいております。

また、300 ppm以上投与群の雄の網かけ部分「前立腺炎減少、包皮腺炎減少」につきまして、〇〇より、減少であり、本文に記載しているので削除したほうがよいと思いますとのコメントをいただいております。こちらについて、修正をさせていただいております。

続きまして、51ページ目をお願いいたします。3行目から、マウスの18カ月間発がん性試験でございます。

15行目から19行目の二重下線部について、〇〇よりコメントをいただいております。雄でも観察されており、投与に関連した変化でないとする根拠がやや希薄な感じがします。要議論とコメントをいただいております。

こちらにつきましては、52ページの1行目に事務局よりボックスを設けております。500 ppm投与群の雄で皮膚病変が認められていますが、投与1週から認められた個体はなかったため、ARfDのエンドポイントとはしない案とさせていただいております。

〇〇、〇〇、〇〇より、同意しますとのコメントをいただいております。

慢性毒性試験まで、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、47ページの慢性毒性試験及び発がん性試験の1年間慢性毒性試験のイヌから始めます。

まず、47ページの13行目の角膜の文章について、〇〇から修正をいただいております。

次に、表30の中の40 mg/kgの雄の角膜白色点が1匹と書いてありましたが、これは2匹ということで、事実誤認ということで修正してもらいました。

事務局から質問が来ております。48ページに、40 ppm投与群の雌雄で角膜白色点が認められていますが、投与2週までにこの病変は消失したため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいということでありますが、これは先ほどの亜急性毒性試験における白色点と同じように、ARfDのエンドポイントとして採用するというにしたいと思います。

〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

次に、49ページの2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験です。これについては、49ページの15から17行目に、脳の絶対及び比重量の増加について、消すという理由の文章があるということです。

これについて〇〇は、神経毒性の剤なので、わざわざ消すのはおかしいのではないかとということで、議論が必要という指摘を受けております。

〇〇。

〇 〇〇

これは2年間の試験で、最高用量1,000 ppm群の雌で脳の絶対及び比重量が増加していることについて、46ページのラットの亜急性神経毒性試験を見ますと、雌では24.4 mg/kg 体重/日の群で神経症状、行動変化が見られております。そうすると、それよりもこの用量は高いわけで、神経症状がないからといって投与の影響ではないということにはならないような気がして、コメントをしました。

〇 〇〇

私も〇〇の意見に賛成です。わざわざこれを消す理由はないですね。

そういう意味では、本来は採用したほうがいい所見だと思いますが、これも第4版ということで、議事録に残るということでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

これは、この剤の特徴である神経症状に関するものであるもので、議論をしていただいたほうがいいかと思います。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇がおっしゃるとおりだと思います。

これは神経症状があるものなので。

〇 〇〇

この用量で重量の変化が、そのほかの剤で同じような傾向があるのであればあれなのですけれども、いわゆるL-DOPAというMoAから考えて、重量の増加を伴う可能性があるかどうかということを先生方で御議論いただいて、L-DOPAの変化があれば重量の変化も伴う、それは一貫してほかの試験にもみられているというのであれば、私はその議論は今回ARfDに関係するのかなと思うのですが、恐らく、〇〇がおっしゃったように、神経症状が出る用量は大体見えてきています。この用量ではありますが、その試験で重量は上がっていませんね。そして、そのほかの試験でも、脳の重量はほとんど、繁殖毒性試験に至る

まで量っている可能性が高いのですが、そういうのがみられていないということにおいて、ここからはエキスパートジャッジだと思うのですが、どう考えるか。

ただ、この二重下線の部分についてどうかということを議論していただくのは、ARfDには関連してくることであろうと私も思います。

○ ○○

これは、結局議論しても、第4版だということで、どうするかという問題が出てきますね。

○ ○○

そうではないと思いますよ。結構科学的なところがある。

○ ○○

では、議論してよろしいでしょうか。

○ ○○

私はいいけれども、事務局がだめと言うかもしれない。

○ ○○

事務局はおとめしません。

特に今回、急性参照用量を御設定いただくに当たって、神経毒性の観点での御議論をしていただくべきところかと思しますので、先生方が必要とお考えのことについて、御審議のほどお願いいたします。

○ ○○

ちょっとだけ追加しますと、より低い用量、しかも短期間で神経症状、行動変化がみられた試験があるということ。それにもかかわらず、長期の試験での脳重量が増えても、神経症状がないから検体投与に起因するものではないと考えるのはおかしいのではないですか。

○ ○○

私の意見を言っていていいでしょうか。

多分、強い神経症状、例えば自咬症状等は数百mg/kgレベルだと思うのです。それに対して、今回、急性参照用量で出てくるのは30 mg/kgとか、数十mg/kgのデータで運動量が増えるというデータだと思います。

したがって、これは1,000 ppmで、用量としては37.6と49.1ですから、多分、行動の量としては増えるかもしれないけれども、強い神経症状ではない用量であると思います。そういう意味では、この変化が本当に投与による影響かどうかは疑わしいなとは思いますが。

ただ、そういう考え方が一つある上で、ただし、わざわざこれをこの評価書全体で見ると、体重比で何で上がったのかわからないのにピックアップしていますね。そういう中で、わざわざ切るようなレベルでは本来はなかったのかと思います。

したがって、どちらも存在するかなという意味で、現状では手をつけないという私の判断です。

○ ○○

座長判断で結構です。

○ ○○

それでは、このまま残すということでよろしく願いいたします。

次に、ちょっと先走ってしまうのですが、49ページの26行目から27行目、結論の部分の文章ですが、本試験において、300 ppm以上投与群の雄に赤色眼脂、摂餌量増加等が、1,000 ppm以上投与群の雌に消瘦、体重増加抑制、摂餌量増加が認められたという文章について、私が消瘦や摂餌量増加を切ったほうがいいのではないかと提案しましたが、これは先ほどの議論のように残すという方向にしたいと思います。

次に、表32の中で、まず、雄の1,000 ppmでの「肝臓及び腎比重量増加」について、比重量の増加なので要らないという指摘をしたのですが、それ以前に、事務局のほうでデータを確認したら事実誤認だったということなので、切りました。

それから、300 ppmにつきまして「前立腺炎減少、包皮腺炎減少」ということで、減少なので消したほうがいいという意見です。第4版なのでそのままという意見もあるかもしれませんが、ここのレベルでは削除してもいいということなので、これについては削除したいと思います。

51ページの18カ月発がん性試験のマウスについては、15行目から19行目まで、皮膚の所見についての文章がありまして、これについて、○○のほうから、ちゃんと議論したほうがいいのではないかとということでもあります。

このデータを見ますと、実は雄、雌とも一番はっきりしている変化は脱毛なのです。ヘアロス。これがはっきりしております。ただし、雄については、それプラスびらんや咬み傷のようなものが増えている。ただし、雌はそれほどないということでもあります。

したがって、この文章は、合っているかどうかはよくわかりませんが、特にここでわざわざ消すほどのことでもないのかなと思いました。

そういうことで、残してよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

52ページの【事務局より】です。今の皮膚病変に関連しておりますが、500 ppm投与群の雄で皮膚病変が認められていますけれども、投与1週目から認められた個体はなかったため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいということでもあります。なお、本所見は、同居動物同士の闘争によると考えられていますということで、私、○○、○○ともに同意、すなわちARfDのエンドポイントとしないということでもあります。

○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

オーケーです。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、生殖発生毒性試験に移ってください。

○ ○○

先生、お疲れではないですか。休憩はよろしいですか。

○ ○○

大丈夫です。早く済ませたいと思います。

○ ○○

52ページ目の3行目から、生殖発生毒性試験をお願いいたします。

まず、ラットの2世代繁殖試験でございます。

53ページ目をお願いいたします。16行目から、事務局よりボックスを設けております。

500 ppm投与群の雌雄で、投与1週で体重増加抑制が認められ、同時期に摂餌量減少が認められておりませんが、混餌投与による影響であり、1日ごとの変化量は不明であることからARfDのエンドポイントとしない案としておりました。○○、○○から、同意しますとのコメントをいただいております。

続いて、54ページ目の2行目から、ラットの2世代繁殖試験の追加試験でございます。

まず、16行目、17行目の出生日数について、○○より、7日齢、21日齢と「齢」を追記いただいております。

28行目から、ラットの発生毒性試験①でございます。

55ページをお願いいたします。12行目から、事務局よりボックスを設けております。①としまして、150 mg/kg体重/日投与群の母動物で、妊娠6日に自咬行動等が認められているため、ARfDのエンドポイントとする案としております。

また、②としまして、母動物で認められた体重増加抑制について、150 mg/kg体重/日投与群では、妊娠7～9日に統計学的に有意差が認められているため、ARfDのエンドポイントとしまして、また、同投与群における摂餌量減少もARfDのエンドポイントとする案としております。

また、30 mg/kg体重/日投与群では、妊娠9日から体重増加抑制が認められておりますが、統計学的な有意差のない変化であるため、ARfDのエンドポイントとしない案とさせていただきます。

こちらにつきまして、○○、○○より、同意しますとのコメントをいただいております。

続いて、14行目からラットの発生毒性試験②でございます。

こちらの試験につきましては、動物用医薬品専門調査会で審議されたデータでございます。

56ページ目の5行目から、事務局よりボックスを設けております。

1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で投与開始直後に体重増加抑制及び摂餌量低下が認められることから、ARfDのエンドポイントとする案とさせていただきました。

〇〇より、投与4日目の変化をエンドポイントとするかどうかは、実際の数値を見ないと判断できませんとの御指摘をいただいております。

事務局で報告書を確認しましたところ、母動物の体重変化というのはグラフのみで示されておりまして、個別の測定値は記載されておりませんでしたので、エンドポイントとなるか判断いただくのは難しいと考えております。

また、〇〇から、この試験は観察腹数が少なく、胎児内臓観察も行われていないため、発生毒性評価は限定的にならざるを得ないと考えられます。①の試験で見られている母動物に対する影響が見られず、再現性についても疑問です。第4版ですが、参考資料とすることについて部会で議論してはいかがでしょうかとのコメントをいただいております。

また、〇〇から、本試験では胎児の内臓検査が行われておらず、新生児の内臓検査は21日齢の生存個体で検査しています。高用量500 mg/kgからでは食殺があったようです。よって内臓奇形なし（催奇形性は認められなかった）と結論するのは疑問ですというコメントをいただいております。

こちらにつきましては、動物用医薬品専門調査会で審議されたデータということもございまして、前版のままとさせていただきたいと考えております。

生殖毒性試験までにいただいたコメントは以上でございます。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、52ページの生殖発生毒性試験の2世代繁殖試験のラットから始めます。

53ページの一番下のボックスに、事務局からの検討項目が来ております。すなわち、500 ppm投与群の雌雄で、投与1週で体重増加抑制が認められ、同時期に摂餌量減少が認められていませんが、混餌投与による影響であり、1日ごとの変化量は不明であることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいということで、〇〇と〇〇から、事務局案に同意ということであります。

〇〇、コメントはございますか。

○ 〇〇

ございません。

○ 〇〇

次に、54ページ、2世代繁殖試験（ラット）の追加試験です。すなわち、（1）の試験で一番下の用量である50 ppmまで影響がありましたので、その下の用量を行った試験です。

ここにつきましては、16行目から17行目にかけまして、〇〇から文章整備をいただいております。ありがとうございます。

次が発生毒性試験のラットの①につきまして、55ページに、事務局から質問が来ております。

1つ目が、150 mg/kg体重/日投与群の母動物で、妊娠6日に自咬行動等が認められているため、ARfDのエンドポイントとしましたという質問です。

これについては、〇〇と〇〇が同意されております。

〇〇、御意見、コメントはございますか。

〇 〇〇

ございません。

〇 〇〇

次に、母動物で認められた体重増加抑制です。これについては、150 mg/kg体重/日投与群で、妊娠7～9日に統計学的に有意な減少が認められるため、ARfDのエンドポイントとし、同投与群における摂餌量減少もARfDのエンドポイントとしました。また、30 mg/kg体重/日投与群では、妊娠9日から体重増加抑制が認められますが、統計学的有意差のない変化であり、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということでもあります。これについて、御検討くださいということでもあります。

〇〇、これについて説明していただければと思います。

〇 〇〇

150 mgのほうは、他の試験でも見られているような行動の異常もありますし、また、体重の増加抑制も明確にございますので、ARfDのエンドポイントとすることに同意をいたしました。

30 mgのほうは、やはりデータを見てみますと、これは投与の影響かなということが疑問でしたので、こちらはする必要はないだろうということで、このように判断いたしました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということは、事務局からの提案のとおり、150 mg/kg以上で影響あり、30 mg/kgは無毒性量ということでよろしいですか。

〇 〇〇

そのとおりです。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇も同意だということでもあります。

次に、（４）発生毒性試験（ラット）②は、動物用医薬品としての試験であります。

これについて、56ページのボックスに、事務局から質問が来ております。すなわち、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で投与開始直後、体重増加抑制及び摂餌量低下が認められることから、ARfDのエンドポイントとしました。御検討くださいということです。

〇〇、これについて説明していただければと思います。

〇 〇〇

投与開始直後というふうに書いていただいているのですけれども、もともになりましたデータを見てみますと、折れ線グラフになって、そのへこんでいるところが、投与が進ん

で4日目あたりのところでしたので、生の数字を見て、どのぐらいの動物の幅があるのだろうかというところも見たいと思いまして、もしデータがあればということでお尋ねしたわけですが、データがないということです。これまでの評価のところにもありましたけれども、そういったものについてはARfDにするかどうかはクエスチョンですので、外していいのではないだろうか。

これを外しても、前の①の発生毒性試験のほうでARfDはもっと低いところに出ておりますので、十分評価できているかなというのが判断でございます。

○ ○○

データが不明であるということですね。

○ ○○

そうです。データが不明であるということです。

○ ○○

私もそう思います。

それでは、これにつきましては、ARfDのエンドポイントとしないということでお願いいたします。

○ ○○

もう一つよろしいですか。

私のところで、参考資料としてはどうかということで御提案をさせていただきましたけれども、第4版ということできっと再評価があるだろうというところで、多少そのときの参考になればと思いまして、このデータのギャップといいますか、○○も御指摘になっているようなポイントがあるのだというところを記録にとどめておいていただくと、次に仕事がしやすくなるかと思っておりますので、よろしく願いいたします。

○ ○○

それでは、議事録にしっかり書いておいてください。

ありがとうございました。

○ ○○

もう一点、御紹介がなかったのですが、(5)の発生毒性試験、56ページの12行目なのですが、私は黄体数のところに横棒を引いておいたのですが、できなくて申しわけありませんでした。

発生毒性試験なので、妊娠動物を使って行う試験ですから、黄体数そのものはあまり評価の対象にならないので、つけておいていただいても間違いではありませんけれども、これまでも発生毒性試験は黄体数を外しておられたので、可能でしたら外してください。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

これは外すというのは、残すということですか。

○ ○○

削除です。

○ ○○

では、削除をお願いいたします。

それでは、遺伝毒性から説明をお願いいたします。

○ ○○

○○、大変失礼しました。申し訳ございませんでした。

それでは、57ページ目の遺伝毒性試験でございます。

26行目の表30につきまして、○○からコメントをいただいております。

58ページ目の網かけ部分の箇所でございますけれども、遺伝子突然変異試験、*in vitro* 染色体異常試験の処理濃度がモル濃度で書かれています。これまでの記載方法ではg/mLの表記に統一されていたと思いますとのコメントをいただいております。

事務局のほうで確認いたしまして、g/mLの数値に修正をいたしました。

58ページ目の7行目から12行目にかけて、○○から、原体混在物のイソ体の結果について御修文をいただいております。

○○からのコメントは、59ページ目の3行目からのボックスに入れさせていただいております。

オキシリニック酸はバクテリアの持つDNA gyrase阻害作用によりAmes陽性反応を示します。陽性反応はTA102株で代謝活性化の有無にかかわらず観察されます。この陽性反応はヒトへの外挿性が乏しく、また、ほかの遺伝毒性試験では陰性であることから、生体にとって遺伝毒性はないとするのが妥当と考えます。染色体異常試験では陽性ですが、現在の医薬品の基準では陰性です。

一方、原体混在物のイソ体に関してはオキシリニック酸とは全く異なる変異原性プロファイルを示します。イソ体は代謝活性化存在下において、全ての菌株で陽性傾向を示し、特にTA1535株、WP2 *uvrA*株では溶媒対象の2倍を超える濃度依存的な復帰変異体の増加が認められます。この反応をオキシリニック酸や、ほかの混在物のようにDNA gyrase阻害作用のみで説明するのは難しいかもしれません。この混在物を重要視するのであれば、イソ体にも十分なDNA gyrase阻害作用があることを示すこと、またはHprt試験、もしくはMLAでその変異原性を否定することが必要かと思っておりますとコメントいただいております。

また、○○より、○○の御意見を了解します。混在物のイソ体は原体と異なる変異原性を示していますので、原体中に、イソ体が遺伝毒性的に問題となる量が含まれているとは考えにくいと思います。また、原体と同じ変異原性を示すほかの混在物は原体より活性が低いので、含量を考えても混在物が原体の遺伝毒性に関与している可能性は低いと考えますとコメントをいただいております。

よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

まず、遺伝毒性試験ですが、表39につきまして、○○のほうから単位の修正をいただいております。これでよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

それから、58ページの7行目から12行目にかけまして、○○から修正をいただいております。

○○は今日はいらっしゃらないのですが、○○、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○が書かれているとおりで考えますと、このように直したほうがいいと思います。最後のところをつけ加えるかどうかということですが、間違いを直されているわけではなく、表40の中で、イソ体に関して○○が言及されていますけれども、TA102がここでは陽性の中に入っているのですが、データを見ますと、バックグラウンドがちょっと高かったせいもあって、102はぎりぎり2倍行っていないのです。ですから、102を削っていただくのはよろしいかと思います。

そうしますと、イソ体というのは、ほかの混在物と違った様相を示しますので、そのことをはっきりさせるためにも、そのように本文を修正していただいたほうがいいのではないかと私も考えます。

○ ○○

修正をありがとうございます。

それでは、7行目から12行目につきまして、○○の修正どおり採用させていただきます。

あと、○○、ボックスの中の一番下に○○のコメントをいただいているのですが、解説をお願いしますでしょうか。

○ ○○

イソ体に関しましては、102では陽性は出ていないのですけれども、もともと原体は102だけで陽性なのです。ですから、イソ体の陽性結果を出した1535とかWP2の変異を起こす原因というのは、102で観察されるものとは違うのですけれども、それが原体の変異原性に影響しているというのは考えにくいと思います。

それから、同じ102で出ますほかの原体混在物につきましては、非常に高濃度で試験がしてありますから、実際に原体でやられているときに102で出ているものに反映されているとは考えられない。ただ、○○が言われるように、メカニズムとしては同じような作用を示していますが、原体の遺伝毒性に混在物がかかわっているというのは考えにくいだろうと考えます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、現状の文章でよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性まで終わりました。

60ページの微生物学的影響に関する特殊試験以降をお願いいたします。

○ ○○

60ページ目をお願いいたします。

○○よりコメントをいただいております。

まず、2行目の括弧内の波線部分「MIC」、11行目の波線部分「CFU」について、別紙2の略称の表への記載は不要でしょうかというコメントをいただいております。

こちらにつきまして、動物用医薬品の評価書と記載を合わせまして、別紙2が78ページにございますけれども、こちらに略称を追加させていただきましたので、御確認をお願いいたします。

続きまして、61ページの5行目から、その他の試験でございます。

6行目から、オキシリニック酸原体のラット精巣腫瘍の発現機序検討試験がございます。

まず、8行目から10行目の二重下線部分につきまして、○○より、閾値に言及しないほうがいいとのコメントをいただいております。

続いて、62ページ目の3行目から4行目の二重下線部分につきまして、○○から、精巣の比重量の増加は「1,000及び3,000 ppm投与群」と思いますとのコメントをいただいております。

事務局から、試験終了時の精巣比重量を確認しまして、記載させていただきましたので、御確認をお願いいたします。

続きまして、64ページ目をお願いいたします。15行目から16行目ですけれども、○○から、「切断」という言葉を「細切」という言葉に御修文いただいております。

また、同じ16行目の波線部分「IU」について、○○から別紙2への記載は不要でしょうかとのコメントをいただきまして、追加をさせていただいております。

その他の試験までにいただいたコメントは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、60ページの微生物学的影響に関する特殊試験につきましては略語の問題でありまして、別紙2に、これに関連しました略語、例えばMIC等が加わっております。

61ページ、その他の試験につきまして、最初のオキシリニック酸原体のラット精巣腫瘍の発現機序検討試験の中の8行目から10行目の部分の文章、「その発がん性は種特異的(ラ

ットのみ）及び器官特異的（精巣のみ）であり、閾値が存在した」という文章につきまして、〇〇から、言及しないほうがいいのではないかというコメントをいただいております。

先生、コメントされますか。

〇 〇〇

してはいけないのですか。

〇 〇〇

コメントしていただければと思います。

〇 〇〇

これは、精巣の間細胞腫が種特異的（ラットのみ）、それから器官特異的（精巣のみ）であった。それはいいのですけれども、何でここに閾値が存在したということが入っているか理解できないのでコメントしたのです。

閾値のかわりに例えば無作用量ということであれば理解できるのですが、閾値は変だと私は思いました。

〇 〇〇

〇〇がおっしゃるとおりだと思います。

事務局としては、例えばここを、閾値を無作用量、でも無作用量もあるのは当たり前ですけれども。

〇 〇〇

当たり前です。だから、あえて書くとしたらそういう言葉かなと思いました。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇がおっしゃるとおりです。

〇 〇〇

事務局にお伺いしますが、9行目の「器官特異的であった」で切るわけにはいきませんかでしょうか。そこは許容範囲を既に超えていますか。

〇 〇〇

先生方にお任せします。

〇 〇〇

それでは、「であった」で切ってください。

〇 〇〇

切っていただくことで私はいいと思うのですが、これが今回のARfDに関連するかしなところでもありますので、これも議事録に残りますから、これだけ先生方に色々さわらないでと申し上げたのは、再評価のときにすべき部分というように、諮問の内容がADIを打ってくれというものではございませんので、よろしくお願いします。

〇 〇〇

この部分だけは修正させていただきます。ありがとうございました。

次に、62ページにつきまして、私が精巢の比重量増加の用量につきまして「1,000及び3,000 ppm投与群」と書いたほうがいいのではないかと書くを書きましたが、これにつきましてもさわらないほうがいいということで、了解いたしました。そのまま残します。

あと、64ページの15行目から16行目に記載整備を〇〇からいただいております。これについて、記載整備ということで修正させていただきました。ありがとうございました。

これ以上、何かありましたか。

〇 〇〇

一つよろしいですか。

コメントしていなかったのですが、65ページの③の試験なのですけれども、オキシソリニック酸原体投与による視床下部のLHRH放出云々というところなのですが、これは多分、18行目がL-DOPAになっているのですけれども、多分これがオキシソリニック酸ではないか。

〇 〇〇

違う、L-DOPA。

〇 〇〇

これはL-DOPAを入れてL-DOPAしているのですか。

この意味が、この抄録4でも、なぜここにオキシソリニック酸がないのにこの話になっているのか、理解ができなかったのです。

〇 〇〇

まず、L-DOPAで調べて、その次のページにオキシソリニック酸と比較しています。ずっと流れで読んでいくということ。

あと一点、〇〇はこのまま終わりそうだったのですが、ここで先ほど事務局からも指摘があったような、L-DOPAのようなオキシソリニック酸で単回で起きる変化は、このメカニズム試験から見えてくるかどうかということが1点。

というのは、このメカニズム試験は全て3,000 ppmという混餌投与で、かつ1カ月くらい投与していますね。だから、そのくらい投与しないと、ドーパミンへの影響やLHの影響、プロラクチンの影響とかは見えてこなかったといえるかどうかということを御議論いただくことが1点。

それから、これはキノロン系のものですから、67ページに関節の影響についての記載があります。関節の影響については単回で起きないと考えてよいかな。

この2点について、今回、ARfDの御議論をいただくに当たり、先生方に議論をしていただきたいと思いますので、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

私の質問は、65ページのこれは、L-DOPAを入れて、さらにL-DOPAをその後に追加しているという話なのですか。

〇 〇〇

そうです。だから、反応しますよねということを見て、それで次のステップとして進めているということです。多分、事務局の記載には間違いはないと思いますので、確認をしてもらいますけれども、ここは(a)でタイトルがL-DOPAの単回経口投与による影響ですね。(b)がL-DOPAの反復経口投与による影響で、次のbで初めてオキシリニック酸を加えて試験をしているという非常に丁寧なメカニズム試験だと思います。

○ ○○

○○、いいですか。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

そういう意味でいうと、かなり高用量ですよ。

後で3,000 ppmでオキシリニック酸を投与していて、こちらのほうは3,000ですから300 mg/kgぐらいですか。そういう意味では高い用量ですね。

○ ○○

そうですね。ただ、L-DOPAの作用を増強するかどうかということを見てaでやっているわけではないということですね。私はそこが引っかかっていたので、そうではないということですね。

L-DOPAの作用を増強するかどうかということを見ている試験ではないということですね。65ページの③のaの(a)です。

○ ○○

資料によると、単回で1,000をやったものと、次に用量相関性もみているということで、単独の状態でのどのぐらい反応性があるかということを見ているようです。

○ ○○

わかりました。

ちょっとこの試験がよくわからなかったの。

○ ○○

つまり、65ページのL-DOPAの単回投与による影響については、L-DOPAによるLHの上昇についての確認をしたということですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

それが1,000 mg/kgぐらいだと。

その後、67ページにオキシリニック酸でやると、3,000 ppmだとドーパミン含量が増えるということがわかったということですね。

○ ○○

はい。

あとは、二次的な影響としては、プロラクチンはどうかとか、LHはどうかとかという流れに行っているのだと思います。

いずれにしろ、〇〇がおっしゃったように、数百mgというところで、かつ、1回ではないですね。これが1回で起きれば、これが影響量ということでここからどのぐらい下がっていくのだろうということになりますけれども、1カ月投与して、かつ、L-DOPAよりかなり作用は弱い。かつ、そのようなプロラクチンの低下というような影響は繁殖試験では見られていない。先般ございましたけれども、そのような同じような変化が見られていないということは、幹事会の先生方は御覧になっていると思います。

〇 〇〇

したがって、L-DOPAへの影響というのは、複数の用量をやっていないけれども、ただ、出ている用量は動物の自咬行動が出るような用量であると。

それから、関節軟骨への影響は出ていないのですか。

〇 〇〇

出ていないです。

〇 〇〇

ということは、500 mg/kgというような自咬行動が出るような用量をやっても影響がないと。

したがって、後から出てくるように、ARfDとしては行動全般の変化として、エンドポイントとしていい可能性が高いという考え方でしょうか。

〇 〇〇

L-DOPA自体は単回で出ている。今回、単回の試験がないので、ある程度スペキュレーションなのですが、これがもしL-DOPAライク的作用があるのであれば、例えば、単回である程度出る可能性はある。ただし、その用量は非常に高いものだろうという二段論法ではないかと思うのです。

〇 〇〇

〇〇、ありがとうございます。

〇〇、それでいいですか。

〇 〇〇

ここの試験のことはわかりました。わかったのですが、ただ、L-DOPAは基本的にはドーパミンにかかわって中で作用するものですよね。だから、これがドーパミンと同じメカニズムというわけではないですね。

〇 〇〇

これはそもそもキノロン系の抗菌剤なので、そのうちの一つとして、以前にヒトの尿路系の治療薬としても使われていたような時期も、1世代目のキノロンなのですが、今回はARfDを設定していただきたいということで、今、〇〇の論理のほうで、単回で薬理作用でどうのというよりも、この剤は色々な作用を持っている。だから、ほとんどイコ

ールではないけれども、そのうちの一つの作用としてライクなものがあって、その二次的な変化としてLHが上がるあるいはというような変化が見られて、それで精巣間細胞腫が増えている。

ただ、今回は長期のことではなくて単回で起き得ますでしょうか。繁殖毒性についてどうですか、発生毒性についてどうですかということも含めて、ある意味では本体のデータがないわけですから、先生方には各毒性試験から拾える範囲の二次的な影響が見られているかどうかを御評価いただきたいというのが、エキスパートジャッジをお願いしている観点でございます。

そのもののメカニズム試験をしてこいということは、恐らく難しいと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

では、今の急性参照用量等の評価が出てくる食品健康影響評価のほうに移ります。

説明をお願いいたします。

○ ○○

69ページ目をお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

69ページ目の26行目をお願いいたします。網かけ部分「(ラット)」につきまして、○より、「(ラット)」は削除したほうがよいと思います。マウスでも急性毒性試験で興奮性の神経症状が見られるためとのコメントをいただいております。

続いて、70ページ目の5～8行目の二重下線部分でございますけれども、○○より、原体混在物の急性毒性試験の結果については触れられていないので、変異原性についても不要かと思います。

また、○○より、混在物について食品健康影響評価に記す必要はないと考えますとのコメントをいただきまして、削除させていただいております。

続きまして、22行目の二重下線部分ですけれども、暴露評価対象物質について、畜産物及び魚介類という文言を事務局のほうで削除させていただいております。

こちらにつきましては、71ページ目の6行目をお願いいたします。○○よりこちらについてコメントをいただきまして、本剤のように農薬に加えて、動物用医薬品でも使用される場合、以下のような理解でよろしいですかということで、食品健康影響評価における暴露評価対象物質が含まれるものとして、畜産物や魚介類は動物用医薬品の対象動物、または家畜体内残留試験における対象動物によって決定するとの理解でよろしいですかとのコメントをいただいております。

こちらにつきましては、動物用医薬品では暴露評価対象物質は設定されておりませんので、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にに基づき、今回削除させていただいております。

続きまして、70ページ目の24行目から25行目の網かけ部分でございますけれども、単回投与の記載につきまして、○○よりコメントをいただいております。

71ページ目の7行目にございますけれども、この文章は「4. 急性参照用量 (ARfD) の設定について」の項に移動したほうがよいと思いますとのコメントをいただき、4番の項に移動させていただいております。

続いて、70ページ目の27行目の二重下線部分でございます。こちらは〇〇より、雌雄について、雌だけだと思いますとのコメントをいただいております。

こちらは、先ほども御確認いただきましたとおり、雄については無毒性量を算出できませんので、雄を削除させていただきたいと思います。

続きまして、71ページ目の9行目からの表44でございますけれども、〇〇からコメントをいただいております。

まず、急性神経毒性試験の備考欄の雌雄の一過性自発性運動量増加について、「性」の字を削除いただいております。

続いて、72ページ目の2年間慢性毒性／発がん性併合試験の備考欄でございます。波線部分でございますけれども、雄の所見につきまして、精巣間細胞腫の発生増加と追記をいただいております。

また、72ページ目の一番下の段のマウスの90日間亜急性毒性試験の備考欄につきまして、削除をいただいておりますが、先ほどの議論を踏まえまして、削除しないとさせていただきますと思います。

続きまして、74ページをお願いいたします。32行目から33行目にかけて、急性参照用量の設定の項目ですけれども、こちらに「単回投与等により」の文章を移動させていただきました。御確認をお願いいたします。

続きまして、75ページ目をお願いいたします。3行目に、事務局よりボックスを設けさせていただいております。単回投与により惹起されると考えられる毒性影響に対する最小の無毒性量がラットの急性神経毒性試験における6 mg/kg 体重であったことから、これを根拠にARfDを設定する案としております。しかし、当該試験の最小無毒性量30と無毒性量6の用量設定の間隔が比較的広く、オキシリニック酸の安全性考察におきましては、30で認められた自発運動量への影響は弱く、実際の無毒性量6より大きいと考えられ、マウスを用いた急性毒性試験では、10で無毒性量が得られていることから、単回投与による無毒性量は10と考えられる旨の考察がされております。

また、参考としまして、今回、動物用医薬品の抗菌剤ということで、微生物学的ADIが算出されておりますけれども、過去にオキシテトラサイクリンでは、微生物学的ADIと同じ値がARfDとして設定されておりますが、こちらの剤ではヒトのボランティア試験における糞中細菌に対する影響試験の結果に基づくものでございまして、本剤の場合は微生物学的ADIの根拠は*in vitro*の試験であることから、毒性試験の結果に基づきARfDを設定する案としております。

これにつきまして、〇〇より、事務局案に同意しますとのコメントをいただいております。異なる動物種のデータは根拠にしないのが通例だと思います。また、毒性試験の結果に

基づきARfDを設定することに同意しますといただいております。

〇〇、〇〇より、6 mg/kg体重とする事務局案に同意しますとのコメントをいただいております。

また、先ほど御議論いただきましたけれども、本剤は血中LHの増加等の影響が確認されておりますので、単回投与により生じる毒性影響となり得るか、御検討をお願いしたいと考えております。

続いて、76ページ目をお願いいたします。表45でございますけれども、〇〇より御指摘をいただいております。

ラットの急性神経毒性試験の箇所でございますけれども、網かけ部分、雌雄の自発運動量増加に「量」が抜けておりましたので、修文をいただいております。

1つ追加ですけれども、マウスの急性毒性試験で、こちらのほうは自発運動量増加としておりましたが、こちらの「量」については削除をお願いいたします。

また、こちらにこれまで御議論いただきましたイヌの亜急性毒性で得られた無毒性量、イヌの慢性毒性試験で得られた無毒性量を追加させていただきたいと思います。

また、ラットの発生毒性試験②については削除させていただきたいと思います。

食品健康影響評価までは以上になります。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

ちょっと補足で、今、御説明させていただきました76ページの表45ですが、イヌの角膜白色点の所見ですけれども、90日のほうでは40 mg/kgでは出なくて、200で出ています。一方、1年の試験では、40以上で出ていまして、これら匹数の少ない動物でやっている試験ではあるのですけれども、出ている用量が違うのですが、そのまま記載しておくということではよろしいか、念のため御確認をお願いします。

〇 〇〇

了解いたしました。

それでは、食品健康影響評価につきまして、まず、69ページの26行目、「神経症状及び行動変化（ラット）」になっているのですが、これにつきまして、私のほうからは、マウスでも急性毒性試験で自咬行動があるため、ラットと書かないほうがいいのではないかとこの提案をしております。

〇〇、いいでしょうか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

いいと思います。

〇 〇〇

それでは、ラットを消すということをお願いいたします。

次に、70ページの原体混在物についての部分については、〇〇のほうからコメントが来ております。また、〇〇からも質問が来ております。

〇〇、説明していただけますでしょうか。

〇 〇〇

先ほど遺伝毒性のところでありましたように、混在物についての記載に一部間違いがありますし、ここに記載される必要はないかなと思いますので、削除してもいいものであれば、削除でいいのではないかと提案いたしました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これは、食品健康影響評価の部分なので、ここの部分は削除したいと思います。

次に、70ページの22行目について、〇〇から、「各種試験の結果から農産物、畜産物及び魚介類中の」というところの畜産物と魚介類については要らないということがコメントされております。これについても消すということで行きたいと思います。

その次の24行目から25行目、単回投与における表45の表を書く場所ですけれども、これはその後で、単回投与の部分がありますので、そこに移すことにしたいと思います。

表44につきましては、後ほど事務局のほうで本文に合わせて修正をお願いいたします。

74ページの急性参照用量の部分に、今の本文のほうにありました「単回投与により惹起されると考えられる毒性影響等は表45に示されている」という文章を移しました。

その上で、最後、75ページに事務局から、急性参照用量について質問が来ております。ボックスの部分です。すなわち、単回投与により惹起されると考えられる毒性影響に対する最小の無毒性量がラットの急性神経毒性試験における6 mg/kg体重であったことから、これを根拠にARfDを設定する案としました。しかし、当該試験の最小毒性量30 mg/kg体重と無毒性量6 mg/kg体重の用量設定の間隔が比較的広く、オキシリニック酸の安全性考察に、30 mg/kg体重で認められた自発運動量への影響は弱く、実際の無毒性量は6 mg/kg体重より大きいと考えられ、かつ、マウスを用いた急性毒性試験では、10 mg/kg体重で無毒性が得られていることから、単回投与による無毒性量は10 mg/kg体重と考えられる旨の考察がされています。これについて御検討くださいということでもあります。

これについては、私、〇〇、〇〇ともに、現在のラットの急性毒性試験における無毒性量である6 mg/kg体重を採用するという案に同意しております。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

オーケーです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、6 mg/kg体重ということにしたいと思います。

なお、先ほど事務局から、表45について、イヌの角膜の用量について質問がありました。

○ ○○

44ページを御覧いただきますと、40 mg/kgでは出ていなくて、その上の200 mg/kgで所見が出ていまして、こちらは所見が多くて、雌雄いずれも5分の4例出ています。

一方、1年の試験は、48ページでございますが、表30を御覧いただきますと、40 mg/kg以上で雌雄とも認められるという結果になっておりまして、そのまま記載してしまってよろしいものか、念のため御確認をお願いいたします。

○ ○○

ということは、イヌの1年のほうは、無毒性量は8 mgですね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

事実なので、そのまま記載したいと思うのですが、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

結構です。

○ ○○

急性参照用量のエンドポイントになりますので、イヌの8 mgというものが浮かび上がってきますが、ラットの6 mgのほう小さいということで、6 mgを採用ということでよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、そのまま記載をお願いいたします。

もう一つは、今のボックスの下のほうです。なお、過去にオキシテトラサイクリンでは、微生物学的ADIと同じ値がARfDとされましたが、ヒトのボランティア試験における糞中細菌に対する影響試験の結果に基づくものであり、本剤の微生物学的ADIの根拠は*in vitro*の試験であることから、毒性試験の結果に基づきARfDを設定する案としました。

そういうことで、毒性学的なARfDを採用した。すなわち、6 mg/kgを採用したということですが、これについて、○○はオーケーということです。

○ ○○

はい。

○ ○○

私もオーケーです。

○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

いいです。

○ ○○

そうということで、6 mg/kgで承認されました。

あとは、先ほどそのほかの影響との関係ということで、例えばLHへの影響あるいは関節への影響について、まずは関節への影響は、高用量でも影響が出ていないということで削除されます。

あと、LHあるいはL-DOPAを通じた影響につきましては、用量的には下限の値が出ていないということを考えますと、急性参照用量のエンドポイントかもしれないけれども今回、採用できないということで、行動からの影響である6 mg/kgを採用することが妥当であるという結論でよろしいでしょうか。

次に、表45につきましても、本文の修正等を含めて、事務局のほうで修正をお願いいたします。

○ ○○

あと、要約のほうを説明させていただきます。

○ ○○

要約の説明をお願いします。

○ ○○

11ページ目の要約をお願いいたします。

まず、○○よりコメントをいただいております。23行目のMIC_{calc}、25行目のVICHについて、別紙2への記載は不要でしょうかとのコメントをいただいております。動物用医薬品の評価書のまとめ方に合わせまして、MIC_{calc}は脚注のほうに入れさせていただきます。また、VICHについては、79ページ目の別紙2に追記をしましたので、御確認をいただければと思います。

23行目から25行目の網かけ部分につきまして、○○より、要約に記載しなくてもよいのではとのコメントをいただいております。

こちらにつきましては、動物用医薬品の最近の評価書の記載に合わせまして、削除させていただきます。よろしくお願いいたします。

○ ○○

記載ぶりにつきましては、動物用医薬品のほうの評価書を確認いたしまして、最近はかなりすっきり記載しているということでしたので、確認の上、事務局のほうで修正させていただきます。

○ ○○

それでは、ここの部分の修正としては、一つは13行目のラットはさきに従って切る。

○ ○○

削除です。

○ ○○

それから、18行目の畜産物から魚介類を切る。

22～25行目の文章ですけれども、農薬評価でしたらばADIが出ていればいいにもかかわらず、細かい数字が出ているということで、○○のほうから奇異な感じがするというコメントが来ておりますが、これについても、動物の調査会のほうの記載に合わせるということです。

あと、脚注の文章ですけれども、MIC_{calc}の説明だと思いますが、文章がおかしいような気がしますので、これも事務局のほうで確認してください。

○ ○○

確認します。

○ ○○

以上ですが、そのほかにコメントあるいは修正等がありますでしょうか。

○ ○○

一つ確認ですけれども、VICHの式というのは、ここに記載のある一つだけなのですね。

○ ○○

○○、この文章がありますでしょう。これを読んでも、知らない言葉が出てきて何だかわけがわからないですね。そういう意味では、本当はこのような文章自体がここにあっても、あるだけでよく意味がわからないのであって、ここは動物の調査会の過程の部分かなと思いました。

○ ○○

そう思います。ですから、動物薬で決定したことですから余計なことを言うつもりはなかったのですけれども、この式が一つであって、ほかになれば書くまでもないのかなと思ったのですが、動物用医薬のほうで最近はこの書かない方向にあるということですから、お任せしたいと思います。

○ ○○

74ページに記載がありますけれども、色々な変更ファクターがあるので丁寧に記載をしているということなので、これは動物薬のmatterですので、すみませんが置いておいてください。

○ ○○

ありがとうございました。

そのほかに何かコメント等がないようでしたら、ここまでにしたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

本日の審議を踏まえ、オキシロニック酸の1日摂取量(ADI)につきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験における無毒性量である2.18 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.021 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毒性試験の無毒性量である6 mg/kg体重を根拠として、安全係数100

で除したARfD、0.06 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局から説明をお願いします

○ ○○

御審議ありがとうございました。

評価書案を修正いたしまして、幹事会のほうに進めさせていただきたいと思うのですが、今日の修正、主に記載整備だと思いますが、もう一度、先生方に御覧いただいたほうがよろしいでしょうか。

○ ○○

大分修正の箇所が多いので、1回メールで回してもらったほうがいいと思います。

○ ○○

それでは、お送りさせていただきますので、御確認のほどよろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

○ ○○

続きまして、日程をよろしいでしょうか。

○ ○○

お願いいたします。

○ ○○

本部会につきましては、次回は6月12日水曜日、幹事会につきましては5月30日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○ ○○

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