

# 食品安全委員会農薬第五専門調査会

## 第22回会合議事録

1. 日時 令和5年8月28日（月） 14:00～16:28

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（キノフメリン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

本間座長、美谷島座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、久米専門委員、玉井専門委員、西川専門委員、古濱専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

代田専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、原田係長、山守係長、藤原専門職、柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1 キノフメリン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 令和5年度食品安全委員会運営計画

机上配布資料 キノフメリン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第22回農薬第五専門調査会を開催い

たします。

先生方にはお忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

なお、内閣府において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、農薬第五専門調査会の専門委員11名、専門参考人1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名の委員が出席されております。

まず初めに、事務局の人事異動について御報告いたします。

事務局長であった〇〇が退任しまして、7月4日付で後任として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

7月4日付で事務局長を拝命いたしました〇〇と申します。どうぞよろしくお願いいたします。2年間次長としてお世話になっておりましたが、引き続きよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

また、〇〇の後任の事務局次長として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

〇〇でございます。今後よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

続きまして、組織再編及びほかの人事異動について御報告いたします。

このたび4月1日付で食品安全委員会事務局の組織再編により、評価第一課に新たに農薬評価室が設置されました。これに伴いまして、〇〇が室長を拝命いたしました。

〇 〇〇

〇〇でございます。引き続き、どうぞよろしくお願いいたします。

〇 〇〇

また、私、〇〇が室長補佐を拝命いたしました。よろしくお願い申し上げます。

それから、専門職の〇〇、係長の〇〇、係長の〇〇がそれぞれ着任しております。

〇 〇〇

〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇と申します。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

どうぞよろしくお願い申し上げます。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。私のほうもすごく久しぶりの対面での会議なので、今、新鮮な感じを受けていますので、よろしくお願いします。

本日の議題は農薬（キノフメリン）の食品健康影響評価についてです。

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

それでは、事務局より、まずは資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

お手元に議事次第、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、キノフメリン農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

参考資料1として、令和5年度食品安全委員会運営計画。

机上配布資料1として、キノフメリンについてリスク管理機関を通じて提出された追加資料。以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申し付けください。

では、本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、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お願いいたします。

〇 〇〇

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

〇 〇〇

先生方、今説明があった提出された確認書について相違はございませんでしょうか。よろしいですね。

それでは、事務局から運営計画について説明があると聞いておりますので、説明をお願いいたします。

〇 〇〇

事務局でございます。

毎年度、食品安全委員会におきましては運営計画を策定しておりまして、年度当初の各専門調査会のほうで内容について御説明をさせていただいております。

こちらの調査会につきましては、今年度初めてということになりますので、もう既に年度始まって5か月弱経過しておりますけれども、運営計画について御紹介させていただこうと思います。

お手元、参考資料1を御覧ください。令和5年度食品安全委員会運営計画でございます。

おめくりいただきまして、3枚目、ページ番号で1ページと書いてあるところを御覧ください。一番上のほうに審議の経緯の記載がございます。本年1月に企画等専門調査会におきまして御意見をいただいた後、同じく1月の食品安全委員会におきまして報告しております。その後、国民からの意見の募集を行い、3月28日付で食品安全委員会におきまして策定されたものということになります。内容につきまして、かいつまんで御紹介させていただきます。

おめくりいただきまして、2ページでございます。第2に委員会の運営全般という記載がございます。こちらは従前から記載しているものですが、今年度追加で記載したところとしましては、下のほう（6）としまして委員会におけるDXの取組についてということで、このような内容の記載が追加されております。

続きまして、3ページ目にお進みください。第3としまして食品健康影響評価の実施についてでございます。こちらは本専門調査会に関係するところですが、（1）としましてリスク管理機関から食品健康影響評価を要請された案件についての記載がございます。この中で従前どおり進めていくということですが、2つ目の段落「特に」ということで、農薬の再評価について、農薬の各専門調査会で今後御審議いただくということで、このような記載がございます。

続きまして、4ページにお進みください。第5まで行きまして、食品の安全性の確保に関する研究・調査事業の推進というものでございます。こちらは例年どおり、研究事業、調査事業につきまして、今年度の採択課題も決定し、順次研究調査を進めていただいております。

また、現在ちょうど2次公募を行っているところでございます。研究事業、調査事業それぞれ現在追加の募集を行っているところでございます。

5ページにお進みいただき、下のほう、3番としまして研究・調査事業の追跡調査、プログラム評価等の実施についての記載がございます。（2）のプログラム評価につきましては、5年ごとを目途に行うこととしておりまして、今年度ちょうどプログラム評価を行う年度となりました。こちらにつきましては、既にプログラム評価を実施し、食品安全委員会のほうに報告したというところになっております。

また、その結果を踏まえまして、ロードマップの改正を来年度行うために、今後順次検討を進めていくこととしております。

6ページ、第6のリスクコミュニケーションに関する記載につきましては、全般的に記

載の見直しを行ったということになります。

続きまして、10ページまでお進みください。下のほうに第9としまして国際協調の推進の記載がございます。これまでも国際会議への参加などを行ってまいりましたが、海外の学会などに加えまして、今年度はJMPRのトレーニングコースやJMPRの会合への参加についての記載を追加されているものとなります。

また、次の11ページにお進みください。3番としまして海外の食品安全機関等との連携強化の記載がございます。こちらも従前にも記載していたところですが、その中の下3行、今年度についての追記がございます。今年度が食品安全委員会の設立20周年を迎えるということから、これを記念しまして、海外のリスク評価に係る機関を招いた国際シンポジウムの開催を予定しております。

ちょうど今週金曜日に開催することとしておりますので、先生方のほうにも既に御案内しているかと思っておりますけれども、このようなシンポジウムを開催するというものでございます。

以上、ざっと要点を御説明させていただきましたけれども、お時間のあるときにまた全体をお目通しいただければと思います。

以上でございます。

○ ○○

以上、事務局から説明がありましたが、何か御意見、御質問等がありますでしょうか。よろしいですか。

では、こちらはこういったところで。

それでは、議題のほうに移りたいと思います。

それでは、農薬（キノフメリン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて事務局より説明していただけますでしょうか。

○ ○○

よろしくお願いたします。

資料1、農薬評価書（キノフメリン）を御用意ください。キノフメリンは殺菌剤で、今回、稲、トマト等への新規登録申請がなされています。

審議の経緯は3ページでございます。本年7月に食品安全委員会で要請事項説明がされまして、本日、第五専門調査会にて御審議をいただくものになっております。

評価対象農薬の概要は、6ページ、7ページにございまして、構造式等は記載のとおりとなっております。

開発の経緯は7ページの8. でございます。こちらは○○から社名の修正をいただいております。

本剤はキノリン骨格を有する殺菌剤です。作用機構の詳細は不明ですが、既存の各種殺菌剤に対して感受性が低下した菌に対し、高い活性を示すことから、既存の殺菌剤とは異なる新規作用機構と推定されています。また、海外では登録されておられません。

それでは、8ページから各試験の概要、主にいただいたコメント等を中心に御説明をさせていただきます。

まず、土壌中動態試験です。

(1) 好氣的湛水土壌中動態試験につきまして、〇〇からコメントをいただいております。19行目下のボックスでございます。こちらはプレインキュベーション期間がOECDガイドラインから逸脱して短いものの、酸化還元電位から判断して問題ないとのコメントをいただきました。

続いて、その次、(2) 好氣的土壌中動態試験でございます。こちら〇〇からコメントをいただいております、9ページの6行目下のボックスでございます。こちらは先ほどの(1)のほうの試験と併せて土壌に関するコメントなのですが、土壌中の主要分解経路の記載がないことについて御指摘をいただきました。それを踏まえまして、2行目から4行目にかけて、土壌中の主要分解経路についても記載する案としましたので、御確認をお願いいたします。

その次、(3) 土壌吸脱着試験については、特段コメントはございませんでした。

続いて、2. 水中動態試験でございます。こちらは10ページの4行目からでございます(2) 水中光分解試験において、〇〇からコメントをいただきました。表5についてなのですが、ドシエにあるM3、M103、M113は未同定分解物に含まれるという認識でよろしいでしょうかといただきまして、御指摘のとおり、それらの分解物は未同定分解物として記載しております。

続いて、11ページ、2行目からが土壌残留試験でございます。こちらは1点、〇〇から、表の体裁についてコメントをいただきました。当初お送りしていたものは表がページをまたいでいたため崩れていたものかと思っておりますけれども、今回整えて記載をさせていただきます。

植物、家畜等における代謝及び残留試験の前まで、以上でございます。お願いします。

〇 〇〇

それでは、主にコメントがあったところを見直したいと思っております。

幾つか〇〇のほうからコメントをいただいておりますけれども、修文に関しては事務局のほうで適切にされていると考えております。

9ページ、6行目のボックスの中ですが、土壌中の主要分解経路についても記載する案としましたということで、2行目からの事務局の追記に関して、〇〇、こちらでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですが、この文章を確認しました。この文章どおりで結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

あと、10ページの一番下の〇〇からですけれども、こちらのほうも事務局から指摘のように、こういったものを未同定分解物として記載しましたということで、〇〇、これもよろしいですね。

○ 〇〇

〇〇です。問題ないと思います。

以上です。

○ 〇〇

11ページまではこんなものかな。よろしいですか。

では、次、植物、家畜等における代謝及び残留試験に移ってください。

○ 〇〇

それでは、11ページ、15行目からでございます。

まず、植物代謝試験です。今回、水稲、トマト、レタス、なたねの4試験が提出されております。全体的な結果としましては、まず、いずれの植物においても、主に未変化のキノフメリンが検出されておりました。また、認められた代謝物としては、水稲においてM1及びM2が認められておりましたが、いずれも10%TRR未満でございました。

ほかの植物においては、未同定代謝物が複数検出されており、ほとんど10%TRR未満だったのですけれども、一部なたねで未同定代謝物が10%TRRを超えて認められています。そちらの記載は16ページの13行目からでございますけれども、一部、さやで最大13.6%TRRの未同定代謝物が認められたのですが、残留は0.003 mg/kgと僅かです。さや以外の試料中では10%TRRを超える代謝物は認められなかったという結果となっております。

それぞれの試験につきまして、いただいたコメントと修正点を御説明させていただきます。

戻っていただきまして、11ページ、水稲です。18行目ですけれども、〇〇から、品種の記載について誤りなのでということで、修正いただきました。

そのほかいただいたコメントは、13ページのボックス中にごございます。〇〇と〇〇から、表7について御質問をいただいております。表7は徹底抽出の値を用いたものと中性抽出の値を用いたものが混在しておりまして、それらはどのようなルールで値を選択されたのでしょうかといった御質問をいただきました。

こちらにつきまして、【事務局より】でお示しをしておりますけれども、こちらは徹底抽出後に代謝物の同定が行われた場合はそちらの値を採用しまして、そうでない試料については中性抽出段階の値を採用いたしましたということで、御確認をいただけますと幸いです。

続きまして、トマトの試験、14ページの2行目からでございます。こちらは用語の修正を〇〇に3行目のところでしていただいております。

ほかは、〇〇から一部数値の誤り、ゼロが1個多かったところがございますので、修

正をしていただいております。

続きまして、③レタス、15ページの6行目からでございます。こちらは〇〇からいただいたコメントが16ページの3行目の下のボックスにございます。表9の最終残渣についてですが、ここは最終抽出残渣はなく、全てPESの値ですねといただきました。こちらは御指摘のとおり、全てPESの値でして、徹底抽出も実施はされていたのですが、代謝物について追加の情報は得られていなかったため、いずれの試料も中性抽出の値を使用しました。

続いて、なたねがその下からございます。こちらでいただいたコメントは、17ページ、4行目の下のボックスにございまして、水稻でいただいたコメントと似ているものになるのですが、中性抽出の値を用いるか、徹底抽出の値を用いるかについて、その判断基準についての御質問をいただいております。【事務局より】にございますけれども、先ほどと同様に、徹底抽出の代謝物データがある場合はそちらを採用し、そうでない場合は中性抽出段階の値を採用しております。

植物における代謝経路の主要な経路につきましては、17ページの6行目からお示ししております。こちらは特段、先生方からコメントはいただきませんでした。

続きまして、18ページから作物残留試験でございます。こちらの結果としましては、詳細は別紙3に示されているのですが、概要としましては5行目から記載しておりますとおり、キノフメリンの最大残留値は、茶で26.4 mg/kgという結果となりました。また、代謝物M1の最大残留値としまして、可食部では同じく茶の0.02 mg/kgという結果でございました。

続いて、家畜代謝試験が11行目からございます。こちらはヤギとニワトリの試験がございまして、まず①ヤギについてですが、残留放射能としましては、肝臓や腎臓で比較的高く認められております。また、認められた代謝物としましては、25行目からございますけれども、M3、M4、M9、M10、M11、M20とそれらの抱合体が10%TRRを超えて認められております。

続いて、ニワトリが20ページの8行目からございます。こちら結果としましては、腎臓や肝臓で比較的高い残留放射能濃度が認められまして、代謝物としましては、M3、M4が10%TRRを超えて認められたという結果でございました。

また、畜産動物における主要代謝経路につきましては、23ページの3行目から8行目にかけてお示しをしております。こちらの家畜代謝試験につきましては、特段先生方からコメントはございませんでした。

続いて、23ページ、10行目から畜産物残留試験でございます。こちらはウシとニワトリ、1つずつ試験がございまして、

ウシの結果としましては、測定された親化合物とM3、M6、M10のうち主に認められたのが親化合物とM3でした。また、M6、M10は認められてはいるのですが、予想最大試料負荷量においてはいずれも定量限界未満という結果でございました。

〇〇から値についてコメントをいただきまして修正をしております。内容につきまして、23ページ、29行目の下のボックスでございますけれども、M6とM10はキノフメリン換算値を用いないのであればこのままの値で結構ですといただいた部分です。こちらの詳細な試験結果については別紙4に記載をしているのですが、一部の値について、親化合物換算値ではなく実測値を記載していたところがございます。そちらを統一したほうがよいと思いますといったコメントをいただいたところです。

こちらを踏まえまして、換算値に統一するという修正を行っております。

それを踏まえまして、本文中、25行目、26行目についても、実測値ではなく換算値への修正を行っております。御確認いただければと思います。

続いて、ニワトリの試験、24ページの2行目からです。こちらの結果としましては、キノフメリンと代謝物M3、M10が認められましたが、これらはいずれも最終投与8日後までに定量限界未満となったという結果でございます。

こちら先ほどのウシと同様のコメントを〇〇からいただきました。一部実測値で記載していた代謝物の値につきまして、キノフメリン換算値にいずれも統一して記載するという修正を行いまして、あわせて別紙4の表の値とこちらの本文の値を修正したところでございます。

畜産物残留試験は以上です。

続いて、魚介類における最大推定残留値、24ページの24行目からでございます。結果としまして、最大推定残留値は0.0924 mg/kgでした。

続いて、推定摂取量について、25ページの3行目からでございます。こちらは、これまで御説明しました作物残留試験、畜産物残留試験、魚介類の最大推定残留値を踏まえて計算しました結果、表15のとおりでございます。

記載整備のことになってしまうのですが、表15、高齢者のところ、体重という文字が抜けていましたので、そちらを修正したいと思います。

また、〇〇から、新規登録については、推定摂取量も計算して記述するのでしょうかといただきました。こちらは新規登録については計算し、記述していますということを【事務局より】にお示ししております。

動物体内動態試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、11ページの4. の植物、家畜等における代謝及び残留試験に戻って確認したいと思います。水稻に関しては、〇〇から修正があり、あとは〇〇と〇〇から表7の記載について質問がありましたけれども、事務局の説明でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですが、事務局のほうの説明で結構です。要は抽出のレベルなのですが、できるところまで抽出するのですが、中間までしかいけない場合と徹底的に抽出でき

る場合とがあって、それをできるところまでをきっちりと捉えてこの表にしたということですので、それで確認しました。これで大丈夫です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○もよろしいですか。

○ ○○

はい。大丈夫です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それと、14ページ以降のトマトに関しても、一部修文がありましたけれども、特に大きな問題はないと思います。

16ページの真ん中のボックスです。こちらのPESの値ですねという質問に関しての事務局からの回答、○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、事務局の回答で結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ずっと来て、17ページ、ボックスのほう、表10についての抽出区分についてですけれども、こちらも事務局からの説明、先ほどと同じような気がしますけれども、こちらも○  
○、○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、事務局の御説明どおりで結構です。

以上です。

○ ○○

○○もよろしいですね。

○ ○○

○○です。問題ありません。

以上です。

○ ○○

あと、18ページから作物残留試験、家畜代謝試験に入ります。こちらのほうも一部事務局からの修正がありますけれども、ずっとこちらは問題ないですね。

23ページ、(4) 畜産物残留試験については、○○から幾つかについて修文のコメントがありました。あと、換算値に修正して統一したということですのでけれども、○○、こち

らで特に問題ないですね。

○ ○○

○○です。特に問題ないです。

以上です。

○ ○○

同じように、別紙4もそういったふうに記載を修正したということです。ありがとうございます。

あとは魚介類における最大推定残留値について今説明があって、最後に、推定摂取量についても今説明がありましたとおりで、特に大きな問題はないと思いますけれども、何か今までのところで質問、コメント等がありますか。よろしいですか。

それでは、動物体内動態試験に移ってください。

○ ○○

それでは、続きまして、25ページの16行目から動物体内動態試験でございます。こちらはラットの試験が1つ出てきております。

まず、吸収が25ページ、18行目からです。血漿及び全血中薬物動態学的パラメータは表16でございます。こちらにつきまして、○○からいただいた修正がございます。内容としましては、27ページの上のほうに記載しております。

こちらの結果につきまして、本文中で概要を記載していたところなのですが、26ページの2行目から4行目にかけて、静脈内投与群の血中動態は経口投与群とほぼ同様であったといった記載案としてございましたところ、○○からは、静脈内投与時の血中動態で経口投与時と比較できるのはここでは半減期だけです。したがって、明確に「静脈内投与群の $T_{1/2}$ は」としたほうが良いと思いましたがいただきました。そのとおり修正をさせていただきます。

また、表16の値につきまして、○○から2か所修正をいただきました。こちらも御指摘のとおり修正する案としております。

続きまして、吸収率は27ページの2行目からでございますけれども、低用量投与群で82.7%~91.5%、高用量投与群で77.6%~87.4%と算出されました。

続いて、分布についてがその下の7行目からでございます。臓器及び組織中の残留放射能は、いずれの投与群においても僅かであったのですが、主に肝臓、腎臓等で比較的高く認められました。詳細な残留放射能濃度につきましては、表17でございます。

続いて、代謝について、29ページの5行目からでございます。試験の結果につきましては、表18、19に表でまとめてございまして、認められた代謝物につきましては、このように様々な種類のものが認められております。こちらの表中の値につきまして、○○から修正をいただきました。御指摘のとおり修正させていただきます。

続いて、排泄については34ページ、7行目からでございます。結果としましては、表20、21、22にまとめておりますけれども、主に胆汁を介して糞中に排泄すると考えられ

ました。排泄については特段コメントはございませんでした。

動物体内動態試験については以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

こちらに関しては、○○と○○に指摘を受けた部分が事務局によって修正されたということで、特に大きな問題はないと思いますけれども、よろしいですね。

ありがとうございました。

では、こちらまでは特に問題ないということで、36ページの急性毒性試験に移ってください。

○ ○○

では、36ページ、4行目から急性毒性試験でございます。

まず(1)急性毒性試験(経口投与)です。結果は表23にお示ししております。

こちらは○○から用語についてコメントをいただいております。二重下線部ですが、「鎮静」について、かねへんではなく、さんずいのほうの漢字ではないかというコメントをいただきました。

また、いただいたコメントを踏まえまして、○○からは、どちらでもいいと思いますが、毒性試験用語集\_国立医薬品食品衛生研究所では、かねへんのほうが登録されていますとコメントをいただきました。

その下【事務局より】でお示ししておりますのは、○○にコメントをいただいた用語集において、かねへんのほうが掲載されておりました。報告書に記載されている英語のほうの用語とも一致していることから、このような記載案としております。御確認いただけますと幸いです。

続いて、(2)一般薬理試験、表24に概要をお示ししております。こちらは特段、先生方からはコメントございませんでした。

亜急性毒性試験の前までは以上になります。

○ ○○

亜急性も続けてください。

○ ○○

では、亜急性毒性試験、38ページでございます。本剤は亜急性毒性試験と慢性毒性試験で血中濃度の測定をしております。それについて、概要を38ページに記載しています。

ラットの90日間亜急性毒性試験でございますが、まず38ページの14行目からでございます。血漿中濃度は表26に、また、パラメータは表27に記載しております。認められた所見は表28にまとめております。

こちらは幾つかお伺いしている点がございました。41ページの下から42ページのところにございます。

まず、【事務局より】の1点目から4点目までにつきましては、先生方から事務局案に同意とのコメントをいただいているところですが、内容としまして、①は本試験の用量設定試験としてラットにおける28日間の試験が実施されておりますが、認められた所見は、本試験においても認められた所見であることから、評価書案に記載しませんでしたということです。こちらは先生方から御同意をいただいております。

続いて、②が4,000 ppm投与群の雄で認められたカリウムの減少についてです。用量相関性が不明確であるため毒性所見としない案としたのですけれども、ドシエでは腎機能の変化と関連する可能性がある旨考察をされておりました、記載の要否について御検討をお願いしておりました。

こちらは先生方から事務局案に同意ということではございますけれども、そのほかのコメントとしまして、まず、〇〇より、なお、腎障害では高カリウム血症になるのが一般的だと思いますといただいております。また、〇〇からは、毒性学的意義も明らかでなく記載なしでよいと考えますといただきました。また、〇〇からは、個別データを見ますと血清カリウムは80、250、4,000 ppmにおいても減少傾向にありますが、1,000 ppmでばらつきが大きくなっており、用量相関性がみられなくなっています。尿検査ではカリウム値に異常が認められていないので、腎への影響との関連は低いと考えますといただきました。また、〇〇から、用量相関性が不明確のため毒性所見としないという事務局案に同意いたしますといただきました。

続いて、③は1,000 ppm投与群の雄及び4,000 ppm投与群の雌雄で認められた心臓の比重量増加については、関連する病理所見が認められていないことですか、絶対重量に有意差が認められなかったことから、体重増加抑制による変化と考え、毒性所見としない案としました。

また、④は1,000 ppm以上投与群の雄で認められた脾臓の絶対重量減少について、こちらでも体重増加抑制による変化と考え、毒性所見としませんでした。

こちらの心臓と脾臓の重量の変化につきまして、先生方からいずれも事務局案で御同意の旨、コメントをいただいております。

続きまして、⑤でお伺いしていますのが、4,000 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制についてです。摂餌量減少が投与1週から認められたことから、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらにつきまして、〇〇からいただいておりますコメント、【〇〇より】⑤を御覧ください。こちらは摂餌量減少が認められていますが、摂餌忌避の可能性については慎重に判断すべきと考えます。4,000 ppm群では死亡例がみられていまして、また、肝臓で小葉中心性の壊死が観察され、これが死因と考えられます。投与初期に死亡例があり、その原因が肝臓ということであれば摂餌忌避ではない可能性を考えてはいかがでしょうかといただいております。

ほかの先生方、〇〇、〇〇、〇〇からは、事務局案に同意ということで、ARfDのエンドポイントとしないという案で御同意をいただいているところです。御確認をお願いいた

します。

本試験につきまして、当日のお伺いになってしまっていて恐縮なのですが、41ページの表28を御覧ください。肝臓の小葉中心性クッパー細胞内褐色色素沈着につきまして、aという脚注をつけていまして、現時点での案ではシュモール反応及びプルシアン青染色の結果により、褐色色素はリポフスチンであることが示唆されたという記載としてございました。見直しておりましたところ、あまり正確な内容ではないかと思ひまして修正することを考えております。

具体的には、例えばシュモール反応で陽性、プルシアンブルー染色で陰性であり、褐色色素はリポフスチンであることが示唆されたというような、陽性、陰性というのをしっかりと書くということですか、あるいは、シュモール反応陽性により、リポフスチンであることが示唆されたというシュモール反応のほうだけ書くか、適切な記載内容について御検討くださいますと幸いです。

続きまして、マウスの90日間亜急性毒性試験でございます。43ページの1行目からです。認められた所見としては、表31にお示ししております。

表31、〇〇、〇〇コメントに基づき、事務局修正をしている箇所が4,500 ppmの雄のところでございます。こちらは粘膜上皮細胞過形成としていたのですが、細胞というのが不要ではないかということでいただきまして、そのとおり修正する案としております。

また、同じ用語がこの評価書内に幾つか出てきますので、ほかの部分についても同じく修正させていただく案としております。

続いて、事務局からお伺いしていた内容は44ページの8行目の下のボックスにございます。まず①としまして、本試験の用量設定試験として、マウスにおける28日間の毒性試験が実施されていますが、本試験で認められた所見又は本試験よりも高用量で発現した所見であることから、評価書案に記載しませんでした。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。

続いて、②としまして、雄の2,000 ppm以上投与群で認められた肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大について、2,000 ppm投与群では血液生化学的検査及び病理組織学的検査において肝毒性を示唆する所見が認められず、4,500 ppm投与群でTG増加が認められたことから、4,500 ppm投与群のみ毒性所見とする案としました。

こちらにつきまして、先生方からいただいたコメントは次のページのとおりでして、まず〇〇から、事務局案に同意します。〇〇から、同意します。〇〇から、肝臓で生合成されるアルブミン値が570 ppmから認められていますので、2,000 ppm以上投与群の肝臓所見は毒性所見としたほうがよいと考えますといただきました。また、〇〇からは、事務局案に同意いたしますといただきました。

ということで、〇〇からは毒性所見を2,000 ppmからとするべきではないかというコメントをいただきまして、ほかの先生方からは4,500 ppmという事務局案に御同意いた

だいたところですので、御確認をお願いいたします。

続いて、【事務局より】③が雌の2,000 ppm以上投与群で認められた肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大並びに6,000 ppm投与群で認められた肝絶対重量増加についてです。血液生化学的検査及び病理組織学的検査において肝毒性を示唆する所見が認められなかったことから、適応性変化としました。

こちらについては、〇〇から、本剤は肝臓がターゲットなので、当日、慎重に審議したほうが良いと思いますといただきました。また、〇〇からは、同意しますといただきまして、〇〇からは、事務局案に同意します。雄の結果と異なるので毒性に性差がありそうですがといただきました。また、〇〇から、事務局案に同意いたしますということでした。

〇〇から、本剤は肝臓がターゲットなので慎重に審議したほうが良いと思いますといただきましたので、御検討をお願いいたします。

続きまして、45ページ、2行目からがイヌの90日間亜急性毒性試験でございます。こちらは本剤の用量設定試験についてお伺いしておりまして、先生方からコメントをいただいております。まず、本剤の用量設定について御説明しますと、45ページの下のところ、6という脚注にございますが、最高用量群は250 mg/kg体重/日の用量で開始したのですが、体重及び摂餌量が著しく減少したため、途中で140 mg/kg体重/日に変更されました。しかし、再び摂餌量及び体重減少が観察されたため、途中で投与を中止して、また、最高用量群の評価は実施されなかったというものになっております。

用量設定試験について伺っていた内容としましては、47ページの【事務局より】の①にございます。用量設定試験として行われたイヌにおける28日間の試験ですが、本試験においても認められた所見、又は本試験より高用量で認められた所見が認められたのみであったので、評価書案に記載しませんでした。

先生方からいただいたコメントは、48ページのボックス内にございます。【〇〇より】の①を御覧ください。記載なしでよいとは思いますが、用量設定が離れていますので、本試験の用量設定根拠の確認も必要かと思っております。脚注6の記載は重要な情報であり、本文中に記載されてもよいように思いますといただきました。

また、〇〇からは、用量設定試験と主試験の投与量が大きく異なるので、主試験の用量設定根拠になる情報は必要だと考えますといただきました。

このほか、〇〇と〇〇から、事務局案に御同意をいただいたところです。

〇〇、〇〇からいただいたコメントを踏まえまして、本文中に用量設定について記載する案を作成しております。それが46ページの13行目から47ページの7行目にかけての部分です。

本試験に先だって実施された用量設定試験において、肝臓への影響ですとか体重減少等が認められたということ。また、500 mg/kg体重/日投与群の雌では体重が著しく減少したため、投与3週に安楽死させたという結果。そういう用量設定試験の結果を踏まえ、本試験の最高用量250 mg/kg体重/日で開始されたものの、途中で減量され、さらに中止さ

れたといった内容を追記する案でございます。

続いて、事務局よりお伺いしている2点目は、47ページ、ボックスの②でございます。70 mg/kg体重/日投与群で認められたMCV増加及びMCHC減少について、統計学的有意差がみられるため毒性所見としましたが、ドシエでは、赤血球関連項目あるいは他の観察において貧血を示唆する所見が認められないことから、毒性学的意義はないとの考察がされております。扱いについて御検討くださいとお願いをしておりました。

いただいたコメントとしましては、まず〇〇から、事務局案に同意します。なお、ラット、マウスでも貧血傾向がみられることも参考になると思います。〇〇から、造血系への影響として毒性所見としておいたほうがよいと考えます。〇〇から、造血系への毒性影響と考えますので、記載したほうがよいと思います。網状赤血球が減少傾向にあること、マウスの試験においても、髄外造血等の造血系への影響が認められています。また、〇〇から、毒性所見とする事務局案に同意いたしますといただきました。

いずれの先生からも、事務局案に御同意といただきつつ、補足として、ほかでも貧血傾向はみられるといったコメントもいただいたところです。

続いて、事務局からお伺いしている3点目が、70 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた体重増加抑制について、投与初期における程度は僅かであることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

また、4点目としまして、70 mg/kg体重/日投与群の雌でみられた摂餌量減少について、投与初期では1例で認められたのみであり、程度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。

この3番目、4番目につきましては、先生方からいずれも、事務局案に御同意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

〇〇から質問があったかと思いますが、鎮静についてだと思えます。〇〇、これについて御意見をお願いします。

〇 〇〇

これはもう以前の会議でも決着がついていると思うのです。さんずいにするということになっていたと思えます。〇〇あたりは御存知かと思うのですけれども。

それで、報告書に”sedation”と書いてあるというのですが、”sedation”というのは鎮痛剤の働きを示す言葉なので、そもそも間違った用語を使っているということ。それから、国立衛研の毒性試験用語集も間違いなのです。その他幾つかの用語にも間違いがありますので、訂正するように言っておりますけれども、まだ直っていないようです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

今の御意見について、ほかの毒性の先生、いかがでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、私は以前、○○と議論させていただいて、さんずいのほうだというふうに理解をしております。

以上です。

○ ○○

それでは、お二人から今御意見があったということで、さんずいのほうでここは統一したいと思いますので、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

あとは亜急性毒性試験が結構ありましたけれども、まずは41ページの一番最後のボックスですけれども、事務局のほうから5点ほど皆様に意見を求めています。

①が本試験の用量設定試験の記載ですね。こちらを記載しないということ。こちらについては全ての先生から事務局案どおりで結構ですという意見をいただいて、特に問題ないと思います。

2番目の4,000 ppm投与群の雄で認められたカリウムの減少です。こちらについても記載しない案ということでしたけれども、こちらも全ての先生から記載しないということで同意を得られています。

3番目の1,000 ppm投与群の雄及び4,000 ppm投与群の雌雄で認められた心臓の比重増加についても、全ての先生が事務局案どおり記載しないという案に同意しております。

4番目、1,000 ppm以上投与群の雄で認められた脾臓の絶対重量の減少についても、事務局案どおり全ての先生が記載しないという案に同意しています。

最後、4,000 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制についてですけれども、○ ○以外の先生については、ARfDのエンドポイントとしないということによろしかったと思うのですが、○○からは下のボックスの⑤に書いてあるように、最後に投与初期に死亡例があり、その原因が肝臓ということであれば摂餌忌避ではない可能性を考えてはいかがでしょうかという意見をいただいています。

○○は残念ながら本日欠席ですけれども、ほかの毒性の先生、○○の御意見に何かコメントがあれば、よろしくお願いします。

○ ○○

死亡というのはARfDのエンドポイントにならないので、そういう意味からも、ここはエンドポイントとしないことでよいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。○○がいないので、欠席裁判のようですけれども、ほかの先生方は全て同意していますので、これは事務局案どおりにしたいと思いますので、よろしくお願いします。

次は43ページの(2)の90日間亜急性毒性試験(マウス)です。こちらについては、44ページ、8行目のボックス【事務局より】で3点意見を求められています。

1つ目は本試験の用量設定試験の記載です。こちらについても全ての先生において、事務局案どおり記載しないということで了解を得ております。

2番目、雄の2,000 ppm以上投与群で認められた肝絶対及び比重量増加並びに小葉中心性肝細胞肥大について、これを毒性所見とするという案で同意していたのですが、こちらは4,500 ppm以上で毒性所見とするということだったのですけれども、〇〇のほうからは、肝臓で生合成されるアルブミン値が570 ppmから認められていますので、2,000 ppm以上投与群の肝臓所見は毒性所見としたほうがよいと考えますという、これも〇〇だけがこういった御意見をお持ちなのではすけれども、ほかの先生方、ここの部分に関して御意見をお願いいたします。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

以前、肝肥大ガイダンスを作っていたときに関与していたのですが、それが変わったということで、もし違っていたら直していただきたいのですが、肝のマーカーとして毒性を疑うもののみを肝肥大の毒性とすることになっていて、アルブミンだけでは毒性とは恐らく言い切れないと思いますので、ここは採る必要はないと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

既に御意見いただいた先生に加えて、今、〇〇のほうからもそういった御意見をいただきましたので、こちらもお事務局案どおりにしたいと思います。ありがとうございます。

3番目については、雌の2,000 ppm以上投与群で認められた肝比重量増加及び小葉中心性肝肥大並びに6,000 ppm投与群で認められた肝絶対重量増加ですけれども、こちらは適応性変化として毒性とはしないということで、多くの先生に同意いただいているのですけれども、〇〇のほうからは、少し議論したほうがいいのではないかという意見が出ています。〇〇、これについて少し御意見いただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。その前の試験のラットでは雌でも肝臓に毒性所見がみられているというのを加味して、マウスももうちょっと慎重に審議したほうがいいかなと思つての意見を述べさせていただいたのですが、【事務局より】ボックス、44ページの8行目以下をもう一回細かく見ると、2,000 ppmでは肝比重量の増加だけ、絶対重量は増加していませんね。6,000 ppmのほうは肝絶対重量だけで肝比重量は増加していません。それぞれ血液の値もそれを反映するような毒性がみられていないというふうに理解してよろしいのですよね。であれば、ほかの人たちと同じように、事務局案に同意するで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございました。では、こちらは事務局案どおりということにさせていただきます。

あと、表31については、〇〇と〇〇からコメントがあり、一部修文されています。ありがとうございました。

それでは、45ページ、(3)の90日間亜急性毒性試験(イヌ)についてです。こちらについても47ページ、16行目のボックスから事務局より3点御意見を求められております。

1つ目は用量設定試験です。先ほどもありましたが、こちらについては記載しないということの案でしたけれども、先ほど事務局のほうからの説明がありましたように、〇〇と〇〇のほうから用量設定試験と本試験の投与量が非常に大きく異なると。そのために用量設定の根拠について、本文中に追記したほうがいいのではないかということで、46ページの下13行目から47ページにわたって赤字で、〇〇、〇〇のコメントに基づいて事務局が追記されています。

まずは〇〇、こちらの追記案はいかがでしょう。

〇 〇〇

〇〇です。ここまで丁寧に書いてくだされば、これで十分かなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいないので、ほかの先生、この修文案はどうでしょう。よろしいですか。

どうぞ。

〇 〇〇

これも結局はラット、マウスと同じように用量設定試験を入れるかどうかなのですが、追加するような所見としては尿中のビリルビンの排泄増加ぐらいしかなくて、もうちょっとコンパクトにして、脚注に高用量群を評価しなかったという説明があるので、ここに加えれば済むことだと思うのです。つまり、毒性学的に意義の大きな追加すべき所見がないように思います。

以上です。

〇 〇〇

こんな記載は要らないということですね。〇〇としては特に必要ないと。

〇 〇〇

ほかのラット、マウスと同じように、記載しなくてもいいと思いますし、もっと言えば、コンパクトにして脚注に追記してもいいかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ほかの先生、いかがでしょう。〇〇、いかがですか。

○ ○○

45ページの下の脚注6の後にもっとシンプルにして書けばいいという○○の案でいいと思います。

以上です。

○ ○○

どうでしょうか。せっかく作っていただいたのに。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいでしょうか。私もここまで丁寧に書いて欲しいというコメントをしたつもりではなく、用量設定試験と本実験の用量がかなり離れていて、その経緯として、本実験だけでもMTD、最大耐量付近まで投与がなされていて、状態が悪化して用量を下げています。それなので、十分に投与がなされているという情報があるので、私のリクエストというのは、ここまで丁寧に書いていただかなくても、目いっぱい投与している実験であることが理解できるのだったらそれでいいかなというコメントだったつもりです。

したがって、脚注のほうでまとめれば情報としては伝わるよというのであれば、それでも異論はございません。

以上です。

○ ○○

異論はないけれども、特にあったとしても○○としてはよろしいのですか。

○ ○○

それはあったとしても、丁寧だなと思いますので。

○ ○○

間違いでなければ、せっかく作っていただいたので、私としてはこのまま残してもいいのではないかと思いますけれどもね。

○ ○○

事務局からよろしいですか。全ての試験で用量設定について本文まで触れるかということ、その情報がないと評価できないというときに主にこれまで本文に記載してきたかなとも思います。また、詳しい情報があつたほうが用量設定の妥当性が分かりやすいという御意見も今日いただいているところですので、若干この本文に記載している用量の関係をもう少し、500まで上げるとかなり体重が減ってしまう情報であるとか、その辺もちょっとだけ脚注に追記して、少し詳しい内容にして脚注に落とすということでもよろしければ、そのように対応いたします。

○ ○○

○○、御意見をお願いします。

○ ○○

大丈夫です。オーケーです。

○ ○○

いいですか。今の事務局案の御意見に了承いただける。

○ ○○

事務局の意見でいいです。

○ ○○

では、記載内容に関してはどうしますか。後で検討することによろしいですか。では、この本文からは削除して、それを脚注のほうに入れるということにしたいと思いたすので、そういうことによろしく願います。

次に、47ページの先ほどのボックスの続きです。②70 mg/kg体重/日投与群で認められたMCV増加（雌雄）及びMCHC減少（雄）について、統計学的有意差がみられるため毒性所見としましたということについては、全ての先生において、事務局案どおり所見とするということで同意していただいております。

③の70 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた体重増加抑制については、ARfDのエンドポイントとしないということについても、全ての先生において事務局案どおりに同意するということですので、よろしく願います。

こちらまではいいですね。これでおしまいか。もう一つ、表のことを言われましたね。脚注、41ページですね。すみません。忘れていた。先ほど事務局のほうから追加で考えていただきたいということがありました。41ページの90日間亜急性毒性試験のラットの毒性所見です。脚注のシュモール反応及びプルシアン青染色の結果云々に関して、少し分かりにくいというか、この辺のどういったものが問題なのか、まず説明した上で願いますか。

○ ○○

すみませんでした。中には事実誤認がある脚注もあったのですが、この脚注の全体的な記載としまして、シュモール反応とプルシアンブルー染色の結果が陽性か陰性だったかを記載しないで、シュモールとプルシアンの結果から、どちらかが陽性だったのでリポフスチンであるというような記載ぶりとしたことで、例えば41ページの12行目でしたら、シュモールが陽性なのでリポフスチンと決めたのですが、そこら辺がちょっとごちゃごちゃになっている部分もありまして、記載ぶりを御検討いただきたいということで、例えばシュモール反応は陽性、プルシアンブルー染色の結果は陰性なのでリポフスチンにしたという記載がよろしいか、シュモール反応の結果からリポフスチンであることが示唆されただけのシンプルな記載でよいのかというところ、御意見いただければと思います。

○ ○○

ありがとうございます。陽性、陰性とスペシフィックに書くことがいいのか、それとも逆にぼやかしたほうがいいのかということですか。

○○、御意見があるようですので、願います。

○ ○○

○○が先に御意見あるようですので、後でしゃべります。

○ ○○

すみません。いいですか。多分、一番確実なのは、シュモール反応の陽性結果より、褐色色素がリポフスチンであったのような記載がいいと思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。

○○、今の御意見についていかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。丁寧に直していただく方向だったので、シュモール反応でリポフスチンが染め出されているというところが追記できていればいいかなということであります。前者でも後者でもいいのですけれども、その後の47ページの実験では両方染めて、多分これは両方の色素から染まってくるような状態になっているのですね。だから、それは両方書いているので、両方を併せてもいいと思いました。だから、前者のほうでも丁寧かなと思いました。

以上です。

○ ○○

そうか。表34の脚注も直す必要がある。

○ ○○

○○です。こちらは多分両方とも染まっているから、ヘモジデリンであって、かつリポフスチンなので、多分両方染まったというのが分かるのですが、41ページの表28のほうは、どちらが染まって、どちらが染まっていないからこうなったみたいなことがぼやかして書いているような気がして、そこは丁寧に記載したほうがいいと思います。

○ ○○

分かりました。今、○○のほうからシュモール反応だけを書けばいいということだったのですけれども、○○のほうはシュモール反応陽性。

○ ○○

シュモール反応の陽性結果よりというように、陽性か陰性かをはっきりさせたほうが。

○ ○○

プルシアンブルーの結果については必要ないということですか。

○ ○○

実際には必要ないと思います。

○ ○○

シュモール反応陽性の結果より、褐色色素はリポフスチンであったというような記載で十分かと思います。

○ ○○

分かりました。○○、その記載ぶりによろしいですか。

○ ○○

それで伝わると思います。そちらのほうが分かりやすいと思います。

○ ○○

シュモール反応陽性の結果よりということによろしいですね。では、そういったことにいたします。ありがとうございました。

それでは、亜急性のほうはこれで終了したということで、次に、49ページの8. の慢性毒性試験及び発がん性試験に移ってください。

○ ○○

まず、イヌの1年間慢性毒性試験からでございます。こちらの所見は表37にまとめてございます。先ほどのシュモール反応の話がこちらにも関連してくるのですけれども、脚注のaというところ、こちらは完全な誤記がございまして、現行の案ではシュモール反応により、褐色色素はヘモジデリンであることが示唆されたところとあるのですけれども、シュモール反応陽性の結果より、リポフスチンであることが示唆されたところと修正させていただきたいと思っております。

続きまして、事務局よりお伺いしていた点が51ページのボックスにございます。まず①としまして、50 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められたMCV及びMCH増加について、統計学的有意差がみられるため毒性所見としましたが、ドシエでは、赤血球関連項目あるいは他の観察において貧血を示唆する所見がみられていないことから、毒性学的意義はないとの考察がされておりましたため、扱いについて御検討をお願いしておりました。

先生方からは、いずれも事務局案に御同意をいただきまして、○○より、なお、ラット、マウスでも貧血傾向がみられることも参考になると思っております。○○より、造血系への影響として毒性所見としておいたほうがよいと考えます。また、○○より、90日間試験と同様に造血系への影響として記載するほうがよいと思っております。また、○○より、造血系の毒性所見とする事務局案に同意いたしますといただきました。

続いて、②でお伺いしておりますのが、雄で認められた肝絶対重量増加について、有意差の認められた50 mg/kg体重/日投与群での毒性所見とする案としましたが、12 mg/kg体重/日投与群でも131%の増加が認められることから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

こちらは、まず○○から、同群の肝臓にはほかに関連する所見も認められていることから、毒性所見としたほうがよいと考えますといただきました。また、○○から、GGT増加が認められているので、毒性所見とするのがよいと思っておりますといただきました。○○からも、毒性所見とすることでよいと思っておりますといただいております。また、○○から、事務局案・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。恐らく先生方、12 mg/kg体重/日のほうでも毒性所見とするという御意見かなと思っておりますけれども、御確

認をいただけますと幸いです。

続いて、③としまして雌で認められた肝絶対及び比重量増加について、50 mg/kg体重/日の投与群での毒性所見とする案としましたが、有意差の認められていない12 mg/kg体重/日の投与群でも絶対重量が123%、比重量が122%の増加が認められることから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

こちらは、まず〇〇からは、毒性所見と考えていいと思いますが、当日審議でお願いしますとのことでした。また、〇〇からは、増加率には50 mg/kg群と明らかな差があり、ほかに関連する変化も認められていないことから毒性所見とはしないほうがよいと考えますといただきました。〇〇からは、有意差はありませんが、アルブミンは低下傾向にあるため、毒性所見としたほうがよいと思います。〇〇から、毒性所見とすることでよいと思いますといただきました。

〇〇は毒性所見としないということで、ほかの先生方は毒性所見とする御意見かと思いますが、御検討をお願いいたします。

続いて、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験、52ページでございます。

まず最初のボックス内ですけれども、本試験の用量につきまして、〇〇からコメントをいただいております。本試験の用量につきまして、52ページの一番下の脚注7にありますとおり、最高用量群の投与量を体重当たりの被験物質摂取量を一定にするためということで、500 ppmから途中で750、さらに1,000 ppmに増量したという設計となっております。

こちらにつきまして、〇〇から、最終的には1,000 ppmに増量していますが、当初の投与量500 ppmの設定根拠を教えてくださいとコメントをいただきました。こちらを踏まえまして、リスク管理機関を通じて確認をいたしましたところ、回答が来まされたのが机上配布資料でお配りしている資料でございますので、お願いします。

こちらの試験について、用量設定についての回答は1ページ、2ページでございます。ラットを用いた90日間亜急性毒性試験における毒性所見や、トキシコキネティクス解析に基づき設定したとの説明が提出されているところです。御検討をお願いいたします。

続いて、こちらの試験について事務局からお伺いしていた点が1点ございます。本試験で認められた所見としましては、表41-1ですとか41-2にお示しをしておりなのですけれども、最高用量群の投与群の雌で認められた直腸杯細胞減少について、これは90日間の試験の1,000 ppm投与群でも認められた所見なのですけれども、本試験では統計学的有意差がなく、また、1年間投与群のみで認められて、2年間投与群では認められなかったという所見となっております。また、ドシエでは、毒性学的意義は小さいと考察されております。こちらを毒性所見とするか、扱いについて御検討くださいとお願いしておりました。

いただいた御意見を御紹介します。〇〇より、事務局案・毒性所見とすることに同意しますが、当日審議でお願いします。〇〇より、適応性反応が生じた可能性も推察できます

が、毒性所見として記載はしておいたほうがよいと考えます。必要に応じ、1年間投与群のみで認められた旨を脚注に記載するなど補えばよいと思います。〇〇より、毒性所見として記載するほうがよいと思います。また、〇〇より、毒性所見とすることでよいと思いますということで、いずれの先生方も毒性所見とすることに御同意いただいているところです。

続いて、55ページ、2行目からがマウスの18か月間発がん性試験です。認められた所見としまして、17行目以降に記載しておりますのと、表44、45にまとめてございます。

本試験では、検体投与に関連した腫瘍性病変としまして、1,000 ppm投与群の雌雄で結腸腺癌と直腸腺癌の発生頻度の増加が認められております。また、ドシエの考察に基づきまして、評価書案ではこの腺癌の発生機序としまして持続的な刺激に起因した二次的作用によるものと考えられたとする案としておりました。

こちらにつきまして、56ページ、9行目下のボックス、〇〇からコメントをいただいております。炎症性刺激の機序をどのように考えているのか、ヒトにも当てはまるのかについて、申請者の見解を確認したいといただいております。

こちらは先ほどと同様、机上配布資料の3ページに回答がございます。炎症性刺激については、機序は特定できず、ヒトへの外挿性を否定できないものの、大腸腺癌は最高用量群にのみ認められているため、予想されるADIを踏まえると安全域は大きく、大腸腫瘍がヒトに誘発される可能性は低いといった考察が提出されております。御検討をお願いいたします。

また、同じくこちらの大腸の癌につきまして、56ページの【事務局より】の下のところがございますのは用語についてです。本文中に「結腸腺癌及び直腸腺癌」と記載をしていたのですが、〇〇と〇〇からは「大腸癌」、〇〇からは「大腸の腺癌」というふうにまとめて記載をしたらよいのではないかとコメントをいただいております。本評価書案では「大腸癌」と修正する案としてしているところなのですが、〇〇から「大腸の腺癌」といただいているところですので、こちらの修正案について御確認をいただけますと幸いです。

続きまして、大腸腺癌のデータにつきましてコメントをいただいております。57ページの【〇〇より】というところを御覧ください。表45に大腸における腫瘍性病変の発生頻度をまとめていますけれども、結腸腺癌と直腸腺癌それぞれのデータしかドシエになかったので、結腸腺癌+直腸腺癌の合計のデータも必要とのことでコメントをいただきました。

こちら確認しまして、得られた回答が机上配布資料の4ページ、5ページでございます。このデータを踏まえまして、表45に追記をしておりますので、御確認をお願いいたします。

なお、得られた回答には、結腸腺癌にのみパーセントでの記載があったのですが、直腸腺癌ですとか大腸腺癌合計についても括弧書きでパーセントの値の追記を事務局のほ

うでしておりますので、併せて御確認をお願いいたします。

大腸癌については以上なのですけれども、本試験については1点、肝臓の重量増加について伺っておりました。57ページの【事務局より】の①です。1,000 ppm投与群の雄で認められた肝臓の比重量増加について、絶対重量の増加は認められず、病理組織学的検査において肝毒性を示唆する所見が認められていなかったことから、毒性所見としませませんでした。こちらについては、先生方から同意しますということでコメントをいただいております。

慢性毒性及び発がん性試験については以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験と発がん性試験を確認していただきたいと思います。

49ページ、1年間の慢性毒性試験（イヌ）から始まりますけれども、こちらについては51ページのボックス【事務局より】です。その前に、先ほど少し意見があった表37の脚注ですけれども、こちらは先ほどと同じように、事務局から説明がありましたように、シュモール反応陽性により、褐色色素はリポフスチンであることが示唆されたということに修文したいと思いますので、よろしく申し上げます。

事務局から3つ意見を求められています。1つ目は、50 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められたMCV及びMCH増加について毒性所見とするという事務局案について、全ての先生において、事務局に案に同意しております。

②雄で認められた肝絶対重量増加について、こちらも毒性所見とするというのが事務局案でしたけれども、こちらも全ての先生において同意が得られました。

③雌で認められた肝絶対及び比重量の増加について、こちらも事務局としては毒性所見とする案としましたけれども、ほとんどの先生においてはそれでよいということですが、○○はしないほうがいい、また、○○からは当日少し議論したほうがいいのかということですが。

○○、まずこちらの毒性について少しコメントをしていただけますか。

○ ○○

毒性とするというお考えも十分理解できるのですけれども、実際の毒性試験をやっていると、20%ぐらいの肝重量増加でほかに関連するパラメータも何もないと、多分そこをNOAELにせざるを得ないということなのだろうと推察することができて、そうすると、雌は多分12 mg/kgというのは何の所見もないから、NOAELが一段下がるような解釈になるかと思うのですが、肝重量の増加だけでそこまでの意義があるほどの変化なのかということもあったものですから、一応コメントはさせていただきました。

ただ、ほかの先生がやはり毒性と採らざるを得ないのではないかというのがコンセンサスであれば、そこはそんなにあらがうつもりはございません。同意はいたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、いかがですか。

○ ○○

この剤のターゲットは肝臓でもありますし、ずっとそういう目線でみてきています。イヌということを考えて、例数は少ないのですけれども、有意差はなかったのですよね。有意差はなくても122%の重量増加で、一応毒性所見として残しておいたほうが良いと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

③のところですね。○○のコメントでアルブミンの低下があるのでみたいなことですが、これは先ほどと同じで、明らかな肝毒性とは言えない。ほかの要因で下がることもあるので、ここは毒性としなくて良いと思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。

事務局、どうぞ。

○ ○○

そうしましたら、先生方の御意見で1点確認いただきたいところが、12 mg/kgは肝重量は増えているのではないかということで、一方、肝重量の増加以外の毒性を示唆する所見はないというような御意見も併せていただきましたので、12 mg/kgについては適応性変化というふうに考えるような判断もあるかと思うのですけれども、毒性所見とするのか、適応性変化とするのか、御判断いただければと思います。

○ ○○

適応性変化とするということは、毒性としては採らないということですね。

○ ○○

適応性変化とする場合は、適応性変化と判断したということを本文中に記載して、表中には記載しないというような内容になります。

○ ○○

分かりました。

ただいまの事務局の提案について、毒性の先生、いかがでしょうか。特に御意見ないようでしたら、今の事務局案どおりにしたいと思いますけれども、よろしいですか。

○ ○○

〇〇ですけれども、よろしいでしょうか。私はそういう案がいいかなと思っていました。別に毒性とするほどではないけれども、きっとマージナルなところで影響があるのだらうなというのは思っていましたので、折衷案的には私は同意いたします。

〇 〇〇

分かりました。

今の事務局案の修正案にしたいと思えますけれども、よろしいですね。

ありがとうございます。

こちらはこれでいいかな。

では、52ページの(2) 2年間慢性毒性/発がん性試験のラットについてですけれども、まずは7行目のボックスに〇〇より、設定の根拠を教えてほしいということで、事務局から机上配布資料を示されましたけれども、〇〇、こちらについては御理解いただけましたでしょうか。

〇 〇〇

読みました。この試験、段階的に用量が増えているというあまりない試験で、普通、用量設定をしたけれども高い用量で餌を食べないとか死亡例が出てきたということで段階的に減らすことはあるのですが、それを段階的に増やしているというちょっと見たことのない試験だったのでコメントしたのですが、回答を見ますと、通常、設定のポイントであるMTDで見ると雌雄とも1,000 ppmであったが、TK解析の結果を考慮すると500 ppmでしたということで、結果的にはMTDでやればよかったという気がしますけれども、1つ確認したいのは、TKのデータに基づいた用量設定というのは、食品安全委員会でも認めていることなのではないでしょうか。教えてください。

〇 〇〇

事務局、いかがですか。

〇 〇〇

ルールはございませんで、エキスパートジャッジしていただいています。といいますのも、必ずTKデータが出てきているというわけではなくて、どういう範囲で試験をやってくるかという点は剤によってまちまちですので、TKのデータ全体をみていただいて、考慮に足るといような判断をいただいた場合は、そういった判断をしていただく場合があるかというような状況になっています。

〇 〇〇

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

ちょっとその辺りはもう少し事務局で、どのように扱うかについてははっきりさせたほうが、今回の試験もMTDでやれば何の問題もなかったと思うのです。ところが、TKデータを考慮したのために半分の用量でスタートしてしまったということなので、ルールとして決めないとまた同じようなことが起こり得るので、その辺りは事務局で検討していただ

きたいと思います。

毒性自体については特には問題ないと思いますので、この試験自体は有効であろうと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、ここの試験で問題になった点は、54ページ、23行目のボックス【事務局より】です。最高用量群の雌で認められた直腸杯細胞減少については毒性所見とするという事務局案ですが、これについては全ての先生において事務局案どおりで結構ですという意見をいただいています。

○○から、少し議論したほうがいいのではないかとありますけれども、あと○○からも少しあるのかな。お二人、何かこれについて御意見いただければと思いますけれども、いかがでしょうか。特にないですか。

○ ○○

○○です。大丈夫です。特にありません。

以上です。

○ ○○

分かりました。

○○もよろしいですか。

○ ○○

記載はあったほうがいいかなと思っているのですけれども。

以上です。

○ ○○

そうですね。分かりました。ありがとうございます。

では、55ページの(3)18か月間発がん性試験(マウス)ですけれども、こちらについては、56ページ、9行目のボックス【○○より】で炎症性刺激の機序をどう考えているのか、ヒトにも当てはまるかについて申請者に確認したいということで、こちら申請者のほうから机上配布資料3ページのほうに出ていますけれども、こちらの御意見について、○○、御理解いただけましたでしょうか。

○ ○○

一通り目を通しました。それで、試験の内容をみても明らかに大腸に炎症性の刺激が加わっています。

問題は、何でこうなっているかということを実は教えてほしかったのですけれども、それは不明であるということで、追求はこれ以上できないと思います。ただ、動物代謝のところを見ますと、この剤はほぼ100%吸収されて、胆汁を介して大腸に排泄される。そうすると、代謝物がM4、M5でしたか。これがそのまま大腸に排泄されているかどうか

というのは、この評価書には書いていないのですね。

もしこのM4、M5に刺激性があって、遺伝毒性まで検討していないのですけれども、そういうところを押さえないと、本当にこれがヒトに外挿できるかどうかというのは判断できないのですが、今までどおりのルールでいけば、何らかの二次的な作用による炎症性変化が起こって、そこから発がんが生じたという可能性は高いと思いますので、炎症が生じないようなレベルであれば安全と考えられるという考え方には同意できます。機序についてももう少し突っ込んだ検討が欲しかったのですけれども、やむを得ないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。ちょっとなかなか難しいかと思えますけれども、それでお願いしたいと思います。

あと、ここの部分に関しては、○○、○○、○○から文言について少し修正をいただきました。その中で、大腸癌にするのか、大腸の腺癌にするのかということで少し議論してほしいという事務局からの御意見がありました。ここでは今、大腸癌になっていますけれども、○○としては大腸の腺癌のほうがよろしいということですか。

○ ○○

○○です。別に同義として大腸癌で全く問題はございません。ただ、テーブルとかに出てくる用語が腺癌だったものですから一応そうしただけで、同義ということであれば問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ほかの毒性の先生方、大腸癌ということで統一したいと思いますけれども、それでよろしいですか。

どうぞ。

○ ○○

これは要約を見て、よりコンパクトにしたほうが良いという観点から大腸癌にしたのですけれども、本当は大腸腺癌でもどちらでも同じだと思うのです。特に表に関しては腺癌のほうがより正確な記載であるので、そのほうが良いと思います。したがって、要約も大腸腺癌でも別に構わないと思います。同じだと思います。

○ ○○

そう言われても、どちらか決めていただきたいのですけれども、では、今のとおりでよろしいですか。表に関しては大腸の腺癌で、本文中については大腸癌ということでいいですね。特にそれで矛盾が生じなければ、それでいきたいと思います。

では、そういうことにいたします。

どうぞ。

○ ○○

この用語については、最初に返りますけれども、4ページの要約にも反映されるということによろしいのでしょうか。

○ ○○

今の御意見ですと、表45の中は今記載したままで、要約と食品健康影響評価を含め、本文は大腸癌にするという御意見かと思えます。

○ ○○

分かりました。結構です。

○ ○○

特にそれで異存がなければ、それで進めたいと思います。よろしいですね。

あと、57ページの13行目からのボックスです。【事務局より】1,000 ppm投与群の雄で認められた肝臓の比重量増加については毒性とはしないということですがけれども、こちらについては、○○のほうから合計のデータが必要ではないかということで、まずは机上配布資料と、あとは本文中にも赤でこういうふうにして追記させていただきました。

あと、事務局からの意見については全ての先生から同意することですので、この事務局修正案でよろしければ、これでいきたいと思えますけれども、毒性の先生、○○も含めてこちらでよろしいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

○○です。1つ確認してよろしいですか。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

これは合計したのですよね。結腸腺癌と直腸腺癌を合わせた数ですよね。

○ ○○

動物数でして、1つの動物で両方の場合。

○ ○○

分かりました。単純に6と1を足すと7だけれども、6なのがちょっと不思議だったので。

○ ○○

脚注の2ポツ目にその旨追記してございます。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

ありがとうございます。こちらで慢性毒性、発がん性試験は終わりたいと思います。58ページ、神経毒性試験に移ってください。

○ ○○

まず、急性神経毒性試験、(1)でございます。こちらの認められた所見は表46にお示しをしております。

お伺いしていますのは、59ページの①ですけれども、本試験においては、自発運動低下、運動協調性失調等が認められていますが、これらの所見は一般状態の悪化に伴う変化である可能性が考えられることから、神経毒性の有無について御検討いただきたくお願いをしておりました。なお、ドシエでは神経毒性なしとされています。

こちらは先生方からは、○○、○○、○○、○○より、急性神経毒性なしでよいと考えますと御意見をいただきました。

それを踏まえまして、本文中、58ページの10行目、急性神経毒性は認められなかったとする案を記載しております。

事務局からお伺いしていた2点目は、急性神経毒性ありと判断される場合の御質問でしたので、こちらは割愛させていただきます。

続いて、59ページ、2行目からが90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。結果としましては、本文中、9行目から記載をしております。神経行動学的検査及び神経病理組織学的検査において、毒性影響は認められず、本試験においては、3,000 ppmの雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたといった結果となっております。亜急性神経毒性は認められなかったとしております。

事務局より1点、ARfDのエンドポイントについてお伺いしております。60ページのボックス内です。3,000 ppm投与群の雌雄で投与1週から認められた体重増加抑制について、投与1週から摂餌量減少が認められたことから、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらについて、○○、○○、○○から事務局案に御同意をいただきました。○○からは、ラット90日間のほうでコメントしましたように、摂餌忌避の可能性については、肝毒性の観点から慎重に判断したほうがよいと考えますといただいております。

神経毒性については以上です。

○ ○○

神経毒性については、(1)の急性神経毒性試験、(2)の亜急性神経毒性試験についての結果です。急性神経毒性試験については、全ての先生から急性神経毒性は認められなかったということで、この記載でよろしいということで同意いただいております。

○○、お願いします。

○ ○○

表46に鎮静という言葉がありますので、先ほどと同じように直していただければと思います。細かいことすみません。

○ ○○

かしこまりました。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、(2)の90日間亜急性神経毒性試験について、こちらも亜急性神経毒性は認められなかったということと、ARfDのエンドポイントとしないということで、○○のほうから慎重に判断したほうが良いという意見をいただいておりますけれども、今日は欠席なので残念ながら意見いただけないということで、ほかの先生は同意したということで理解しております。

特に問題ないと思っておりますけれども、何かほかの先生で御意見ある方はよろしいですか。

ないようでしたら、60ページの生殖発生毒性試験に移ってください。

○ ○○

それでは、4行目の(1)2世代繁殖試験(ラット)でございます。まずは所見としましては表49にまとめているのですけれども、事務局からお伺いしていた点から御説明させていただきます。

63ページ、3行目の下からでございます。①から③がございまして、いずれも先生方から事務局案に御同意はいただいているところなのですけれども、内容としまして、まず①は3,000 ppm投与群の親動物の雌雄で投与1週から認められた体重増加抑制について、投与1週から摂餌量減少も認められたことから、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

こちらについて、まず○○より、投与1週はP及びF<sub>1</sub>親動物雌雄全てで摂餌量が減少し、同時に体重増加抑制が認められるので、事務局案どおりARfDのエンドポイントとしないことで同意します。一方、2週目以降ではP親動物で摂餌量の減少が認められていないのに体重増加抑制が認められること、P及びF<sub>1</sub>親動物雌及びF<sub>1</sub>親動物雄でキノフメリン投与期間中は摂餌量減少が継続し、体重増加抑制も継続することから、体重増加減少と摂餌量減少に関しては毒性所見とする事務局案に同意しますといただいております。

続いて、②につきましてお伺いしていた点は、3,000 ppm投与群の親動物P及びF<sub>1</sub>の雄で認められた肝臓の比重量増加及びび慢性肝細胞肥大について、甲状腺の重量増加及びろ胞上皮細胞肥大が認められていることに加え、本試験では血液生化学的検査は実施されていないものの、90日間の試験において1,000 ppm以上投与群でコレステロールの増加が、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の最高用量の投与群で投与14週以降にコレステロールの増加が認められたことから、肝肥大ガイダンスにおける適応性変化には該当しないと考え、毒性所見とする案としました。

こちらについては、○○より、P親動物雌で小葉中心性肝細胞壊死が認められるのも肝細胞肥大が毒性所見であることを示唆していると考えますといただいております。また、○○から御同意の御意見をいただいたほか、○○より、本試験の予備試験で、コレステロールの増加が1,000 ppm以上投与群の雌と3,000 ppm投与群の雄で認められているので、毒性所見とする案に同意しますといただいております。

続きまして、③雄の児動物で認められた肝臓の比重量増加及びび慢性肝細胞肥大、雌の児動物で認められた肝臓の比重量増加及びび慢性肝細胞肥大について、肝毒性を示唆する所見は認められていませんが、本試験では血液生化学的検査は実施されていないこと、親動物の所見及び他の試験の結果から毒性所見とする案としました。こちらは〇〇、〇〇、〇〇から同意しますといただいております。

続いて、事務局からお伺いしていたものとは異なりまして、〇〇からいただいたコメントを御説明させていただきます。

本試験ですが、60ページの14行目からの二重下線部ですけれども、3,000 ppm投与群におきまして精巣及び精囊の絶対重量減少、また、卵巣の絶対重量減少が認められていまして、当初の評価書案では、これらは体重増加抑制の結果、最終体重が低下したことに起因するものと考えられたという案としていたところでした。

お戻りいただきまして、63ページの【〇〇より】④を御覧ください。これらの器官の重量は体重より性腺刺激ホルモンや性ステロイドの影響を受けて増減します。また、雄では精細管萎縮が増えていることと、精巣上体尾部の精子数の減少と形態異常精子の増加がみられるので、精子の成熟に対する影響が疑われます。また、雌で認められている卵巣重量低下ですが、両世代で着床数の減少が認められていることから、排卵数の減少による黄体数減少の可能性も否定できません。雌雄ともに体重低下を起因とする考察には同意できませんといただきました。

こちらに関連しまして、【事務局より】④、64ページのボックス内の一番下のところに記載しておりますが、御指摘いただいたとおり、ホルモンの影響の可能性があるというところでした、それを踏まえまして単回投与でこのような所見が生じる可能性があるかどうかを御検討いただきたく思います。ARfDの設定にも関連するところかと思しますので、御検討のほどよろしく願いいたします。

ほかに〇〇から、⑤、⑥と記載しているところのコメントをいただいております。まず、60ページの上の⑤ですけれども、この試験では黄体数を数えていないので着少率は算出されていません。着床数と産児数の減少が認められているので、追記修正しましたとのことで本文の修正をいただいております。

また、⑥としましてF<sub>1</sub>雌で認められている異常性周期率の増加についてです。持続的無発情を示す動物の増加を反映したものです。これはP世代で認められている発情休止期延長の顕著な変化とも考えられます。報告書では膈開口や包皮分離の遅延とともに体重増加抑制による二次的影響と考察されていますが、この試験のF<sub>1</sub>にみられている影響は引用されている文献に示されているものより顕著で、二次的影響以外の要因を否定できません。3,000 ppmは精子の成熟や卵胞発育に影響を及ぼしているかもしれませんといただいております。

いただいたコメントを踏まえまして、本文60ページの15行目から61ページの3行目にかけて修正をしております。また、着床率といった記載についても、その下のほう、

16行目も修正をしているところがございます。御確認のほどよろしくお願ひいたします。

続きまして、発生毒性試験（ラット）が64ページの2行目からでございます。こちらの結果は本文内に記載をしているのですが、母動物では50 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制、胎児では150 mg/kg体重/日投与群で低体重が認められたといった結果となっております。催奇形性は認められませんでした。

こちらをお伺いしておりますのは150 mg/kg体重/日の投与群における体重増加抑制と摂餌量減少をARfDのエンドポイントとしたということについてです。こちらにつきましては、150 mg/kg体重/日でARfDのエンドポイントとすることについて、〇〇、〇〇、〇〇から御同意をいただいております。

続いて、発生毒性試験（ウサギ）が65ページの2行目からでございます。結果は本文での記載となっております、母動物では90 mg/kg体重/日投与群で流産、早産、体重増加抑制、摂餌量減少が認められて、30 mg/kgでは1例で流産が認められた。また、胎児では90 mg/kg体重/日投与群の雌雄で低体重が認められたといった結果となっております。催奇形性は認められなかったとしております。

こちらARfDのエンドポイントについてお伺いしております、体重増加抑制と摂餌量減少を90 mg/kg体重/日投与群のところエンドポイントとする案としております。

こちらは先生方、御同意をいただいております、〇〇からコメントをいただいております。66ページです。30 mg/kg投与群では妊娠6から9日の体重増加抑制の平均値が対照群と比較して低値ですが、有意差はありません。加えて妊娠9から12日、12から15日の体重増加量は30 mg/kgと対照群でほぼ同じです。摂餌量も同様の傾向が認められていますので、30 mg/kgでは忌避による一過性の摂餌量減少に伴う二次的な体重増加抑制傾向が認められたと考えます。一方、90 mg/kg投与群では、妊娠6から15日までの摂餌量の大幅な減少と体重増加の大幅な抑制がみられます。その後、妊娠28日になっても妊娠9日時点の体重差が全くキャッチアップされていませんので、90 mg/kgの投与初期にみられた体重増加抑制と摂餌量減少に関しては短期間の摂取で認められた毒性所見と考え、ARfDのエンドポイントとしてよろしいのではないかと思いますといただきました。

〇〇、〇〇からもエンドポイントにすることに同意しますと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。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、60ページ、10. の生殖発生毒性試験ですけれども、まず（1）の2世代繁殖試験（ラット）です。こちらについては、63ページの3行目のボックスの中【事務局より】で3点意見を求めておりました。説明は長いので申しませんが、これについては全ての先生から事務局案どおりに同意するという意見をいただいております。

それ以外について、〇〇より一部修文の案が出ています。こちらについて御意見を少し言ってほしいのと、あと事務局からさらにホルモンの影響についての可能性を指摘いただ

いた所見について、単回投与で生じる可能性があるかを御検討くださいという、この意見も回答も含めて、〇〇、少し御説明をお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。御説明をさせていただきます。

まず、ここの考察としては、体重増加抑制が色々な生殖器系だとかの異常の原因だというような考察がされています。ただ、ここにも書いてありますように、ここで減っているような器官は、どちらかという体重よりもそれを刺激するホルモンだとか支えるホルモンによって重量というのが維持されているということがよく知られています。そういうことから考えますと、ほかの精子だとか形態異常ですとか精巣上体尾部、つまり精子が成熟して受精に向かおうとする精子の成熟に対する影響とか、そういった体重だけでは影響を受けないようなものの変化がここで見えていますので、体重増加抑制による影響であると考えられるとした考察は、置いておいたほうがよろしいのではないかとというのが第一の意見でございます。

それから、体重増加抑制ではなくてホルモンの影響ではないかというふうに私が指摘したと書いていただいておりますが、もちろんホルモンの影響もあると思いますが、ホルモンの影響かどうかはこの試験の結果からだけではよく分かりません。こういったところにターゲットがあって、例えば何かホルモンとしても代謝が進んでしまって、ホルモンの作用が働かなくなったというようなこともございますし、それがホルモンかどうか分かりません。ただ、ARfDの根拠とするかどうかということに関しては、持続的に重量を維持しているホルモンたちに関しては、これが減ったり増えたりするというところで、こういった変化が起こるということはないので、ARfDの根拠にする必要はないと考えております。

これでよろしいでしょうか。以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ただいまの御意見に対して、〇〇、何か御意見いただければと思います。

〇 〇〇

〇〇です。先ほどの〇〇の御意見に私も賛成でございます。確かに精巣の大きさとか重量というところは、中の組織の構造とは別かもしれませんけれども、この場合は中の組織だとか、あるいは精子の状態、そういうものが傷害されているということですので、それによるサイズの減少という可能性が否定し切れませんので、私も〇〇の御意見に賛成でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。60ページの下からある〇〇の修正案については、こちらもこれでよろしいですね。

〇 〇〇

はい。こちら私もこれで結構かと思っております。

○ ○○

ありがとうございました。

事務局、それでよろしいですか。ありがとうございます。

あと、○○のほうから⑤の部分で、着床数と産児数の減少を認めているので追記修正したということで、その部分は61ページの15、16行目に修文しましたと。ありがとうございます。

(2) 発生毒性試験(ラット)になります。こちらについては、全ての先生においてARfDの根拠にするということ。同じく65ページの(3)の発生毒性試験(ウサギ)についても、ARfDの根拠にするということで同意いただいています。

こちらもよろしいですね。○○のほうで少しコメントいただいていますけれども、何か解説していただければと思います。

○ ○○

私がちょっと判断に迷ったのは、一番最後のウサギの試験でございます。摂餌量の減少もARfDのエンドポイントとする案というところなのですが、30 mg/kg投与群では、恐らくこれは一過性の体重減少と摂餌量減少なので、こちらのQT30\_キノフメリンのウサギ催奇性試験のデータを見ますとそういうふうになっていますので、こちらは摂餌忌避による摂餌量減少に伴う二次的な体重増加抑制傾向がみられたということではないかと思うのです。ただ、90 mg/kg投与群のお話ですが、先ほどの毒性試験の先生方の御意見から判断いたしますと、摂餌量減少がずっと続いていますので、それに伴って体重の増加抑制も続いているということから、こちらのほうも考えようによっては摂餌量減少に伴うものと考えて、毒性所見と取らないという考え方もあるかと思うのですが、キノフメリンのウサギ催奇性試験のデータを見ますと、摂餌量の平均が90 mg/kgのところでは、交尾を始めた妊娠6日から15日までは減っていて、15日から24日までは、やや少ない傾向にありますけれども、有意差はないのです。その後もそれほど大きな差はございません。

結局、体重増加の抑制というのは、体重の低下はずっと続いているのですが、ただ、15日からはそれほど大きな摂餌量の減少がないのですね。こういう場合に体重増加抑制というのは、摂餌忌避によるものか、それか、やはり摂餌忌避や体重増加抑制自身を毒性所見と捉えるのかということ、急性毒性の先生、慢性毒性の先生方にも伺いたいのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

こちらに関しては、ほかの毒性の先生方、どのようなお考えでしょうか。

すみません。今、事務局からありましたように、こちらは強制経口投与なので摂餌量の減少はあまり関係ないということですが、事務局から説明してください。

○ ○○

失礼しました。ちょっと出過ぎたまねかと思って○○におっしゃっていただいたのです

が、ウサギの発生毒性試験は強制経口投与で実施されていまして、一般毒性試験のほうは摂餌投与で実施されていますので、その投与方法の違いも考慮して御意見を頂戴できればということで、〇〇にちょっと申し上げた次第です。申し訳ございません。

〇 〇〇

〇〇、今のことでいかがでしょうか。

〇 〇〇

申し訳ない。ちょっと私、理解ができていないのですけれども、これは。

〇 〇〇

摂餌忌避ではないということですね。

〇 〇〇

摂餌忌避ではないと。そうですね。これは強制経口投与ですね。摂餌忌避ではございません。これは毒性として、ARfDのエンドポイントとして結構かと存じます。申し訳ございません。ちょっと勘違いでございました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、こちらは事務局案どおり、ARfDのエンドポイントとするということにしたいと思えます。

こちらで発生毒性はおしまいかな。

では、66ページの遺伝毒性試験に移ってください。

〇 〇〇

66ページの2行目から遺伝毒性試験でございます。結果は表50に記載のとおりでして、全て陰性ということになっております。

〇〇から試験名の修正をいただいたりですとか、〇〇から記載整備をいただいております。

また、67ページの脚注に〇〇のコメントを踏まえ、事務局が追記しております。〇〇からのコメントとしましては、68ページの下の方にあるのですけれども、注としてドシエの要約などに記載がある「代謝活性化系の非存在下において突然変異体頻度の散発的な僅かな増加が高用量で観測された」と補足してよいかもかもしれませんといただきました。それを踏まえまして、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験の陰性という結果のところaという脚注をつけまして、67ページ、2行目から記載のとおり案としております。御確認をお願いいたします。

また、本試験、2つの試験でOECDテストガイドラインとの相違点があることがありまして、そちらのドシエでの考察の妥当性についてお伺いしております。

まず、染色体異常試験についてですが、細胞毒性の指標について、ガイドラインと違いがあったということ。観察細胞数が少なかったということ。また、陽性の判定基準がガイドラインと異なっていたという点がございました。

また、小核試験においては、幼若赤血球の観察細胞数が少なかったこと。骨髄のばく露検証がガイドラインと異なっていたということがございました。こちらは〇〇から、旧OECDテストガイドラインに準拠しており、陰性の観察状況（背景データの範囲内に収まっている）から顧みて、体重の言及以外は現ガイドラインとの相違は問題なく、陰性でよいかと思われまますといただきました。

こちらの体重の言及というのは、【〇〇より】の上のほうに波線を引いているところなのですけれども、小核試験の骨髄へのばく露検証について、骨髄が被験物質にばく露されていることについては、2,000 mg/kg投与の48時間後の体重が低いということから、全身毒性が示唆されて、それらによって問題はないといったドシエにおける考察についてのことでした。

〇〇からは、48時間の”Initial”と”Final”の体重が2,000 mgでは同じで、一方で”Control”では”Final”のほうでは増加がみられたというので、”Control”の”Final”よりも2,000 mg/kgの”Final”の体重が低いことを示しているという理解でよいでしょうか。個体差も大きいです。考察が妥当かほかの先生方の見解を伺えれば幸いですといただいております。

この体重につきましては、【事務局より】でドシエでの記載内容を参考としてお示ししておきまして、ドシエにおいては2,000 mg/kg投与群で体重増加量が対照群と比較して低値であったことを指していると思われる記載がございましたので、お示ししております。

また、〇〇からは、ドシエでの考察は全て同意しますといただいております。

遺伝毒性試験は以上です。

続いて、12. 経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。

まず（1）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）について、結果は表51にお示ししております。

こちらは〇〇からコメントをいただいております、69ページ、6行目下のボックスです。ばく露の漢字について、平仮名ではなく漢字のほうがよいのではということと、結果の記載について本文に書かなくてもよいのでしょうかというようなコメントをいただいております。

【事務局より】で記載しておりますのは、ほかの評価書も含めて、通常このような対応としておりますという御説明をさせていただきます。

続いて、その下が（2）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。結果は本文中に記載のとおりでして、皮膚刺激性は認められなかった。また、皮膚感作性試験の結果はいずれも陰性であったといった結果となっております。

続いて、（3）28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。こちらで認められた所見は表53のとおりでございます。こちらについては、特段先生方からコメントはございませんでした。

遺伝毒性、経皮投与、吸入ばく露等試験は以上になります。

○ ○○

続けてください。

○ ○○

それでは、71ページから原体混在物に関する試験の概要でございます。

まず（1）急性毒性試験です。結果としては表54のとおりとなっております。また、遺伝毒性試験も先ほどの急性毒性試験と同じ5つの原体混在物について実施されておりまして、結果は表55にお示ししております。いずれも陰性という結果でお示ししております。

こちらは○○から一部誤記の修正と記載整備をいただいております。内容については、特段先生方からコメントはございませんでした。

御説明は以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

66ページ、11. 遺伝毒性試験からです。こちらに関しては、多くは記載の整備だと思いますけれども、○○のほうから幾つか御指摘いただいておりますけれども、それに対する事務局からの回答ですが、○○、この回答で御理解いただけますでしょうか。

○ ○○

はい。理解し、受け入れます。

○ ○○

特に大きな問題ではないと思っています。

○ ○○

内容に大きな問題はないと思います。

○ ○○

ほかに何か遺伝毒性全般について。私は特にコメントありませんけれども、○○のほうで何か。

○ ○○

座長に伺いたいのですが、追記していただいたところはこの記載で構わないでしょうか。マウスリンフォーマTK（遺伝子突然変異）試験のところです。

○ ○○

そうですね。どの部分ですか。

○ ○○

遺伝子突然変異試験のところのaの脚注をつけていただきました。

○ ○○

それでいいと思います。私も見ましたけれども、大きな変化ではないですが、多少の増加傾向があるかなという印象です。この脚注でよろしいかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、68ページの2行目から経皮投与、吸入ばく露試験ということですがけれども。

○○、お願いします。

○ ○○

遺伝毒性試験で結果としては特に大きな問題はないと思うのですが、マウスに大腸癌が発生しているところから、67ページの表を見ますと、*in vivo*の試験がコメット試験、小核試験の2種類やられていて、両方とも2回経口投与の一番短い投与期間で実施されています。一つは、マウスの大腸癌のように長期投与しないと出てこないような発がん性について、こういう超短期の試験で十分評価し得るのかどうかということが一つ。もう一つは、大腸発がんの原因物質として代謝物の可能性があるのですが、その遺伝毒性については検討する必要がないのか。

以上について教えてください。

○ ○○

それは私への質問でしょうか。事務局への質問でしょうか。

○ ○○

回答できる方なら誰でも結構です。

○ ○○

今回たまたまというか、大腸癌がマウスで発生したということで、それを懸念するということは当然だと思いますけれども、試験法の構成にしては、これはスタンダードな試験なので、特にこれについては遺伝毒性としては問題がないと。

ただ、では、発がん性が認められたから追加の試験を要求するかということに関しては、ちょっとなかなか難しいのではないかと思います。

○ ○○

そのとおりだと思います。ただ、OECDのガイドラインでも、一応14日間までの投与なら認められていると理解していますけれども、超短期の2日間でいいのかというのはちょっと懸念されます。

○ ○○

14日間というのは何の試験のことを言っているのですか。

○ ○○

*in vivo*の試験、両方だと思います。コメットも小核も。

○ ○○

遺伝毒性試験ですか。それはどういった場合にやるのでしたっけ。

○ ○○

ですから、もしこういう剤の場合は長期でやるべきじゃないのかなというのが私の意見です。そうじゃなくても決まりがないので、短期でも問題ないというのであれば、それはそれでオーケーです。

○ ○○

剤でやるというよりも、発がん性試験の結果を見てやるということになりますよね。

○ ○○

ですから、結果はマウスで発がん陽性なのですよ。それを踏まえて遺伝毒性試験をケース・バイ・ケースで、例えば試験の投与期間を考慮するとか、そういうことはないのでしょうかということですよ。

○ ○○

特には、企業が懸念しない限りはないと思いますけれどもね。特にこの剤に関しては総合的に考える必要があるかもしれませんが、これが非常に発がん性がある可能性があるかということ、大腸癌に関してはどうですか。これは明らかな強い発がん性物質だということであれば、そういった懸念はありますけれども。

○ ○○

強いかどうかはともかくとして、ヒトへ外挿し得るがんであるということは申請者も認めているはずなのです。ですから、これから追加の試験を要求するということはありませんかと思っておりますので、今後このような剤に遭遇した場合には、やはり考慮すべき点かなと思われました。

もう一つ、代謝物については別に遺伝毒性は必要ないですか。

○ ○○

代謝物は、代謝物の対象物質はどうなっているのですか。最後に議論しますか。

○ ○○

M4とM5だったかと思うのですけれども、その代謝物が胆汁を経て腸に排泄されるというふうに理解しています。

○ ○○

ラットで出ている代謝物。マウスの試験はないですよね。

○ ○○

動物代謝のほうはラットだと思うのですけれども。

○ ○○

ただ、遺伝毒性試験の場合は代謝物も込みで見えていますからね。S9を使ったりとか、あとは*in vivo*で見るということなので、もしそれが原体ではなくて代謝物に遺伝毒性があったとしても、一応理解としては、代謝物は込みで見ているということになっていきますので、代謝物だけ見るということは、特には、やる場合もあるのですけれども、必ず必要だというわけではないですよ。

○ ○○

現在のガイドライン上は問題ないと思いますけれども、今後の問題として、やはりもう少し詳細なというか、丁寧な解析も必要ではないかなということです。単なるつぶやきです。結構です。

○ ○○

分かりました。貴重な御意見をありがとうございます。

どこまで行ったのだけ。遺伝毒性までですね。その後に経皮投与、吸入ばく露ですけども、こちらに関しては○○のほうから御意見いただきましたけれども、事務局としてはこういった切り分けになっていますので、御理解をよろしくお願いいたします。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

あと、原体混在物の遺伝毒性試験にも特に問題ないということで、これで73ページまで終了したということで、74ページの食品健康影響評価をお願いします。

○ ○○

74ページから食品健康影響評価でございます。

まず初めにいただいたコメントですが、74ページ、6行目からでございます。植物代謝試験の結果の概要を記載したところにつきまして、○○からいただいております。この記述でよいと思いますが、なたねのさやにおいて未同定ですが10%TRRを超えて検出されたものについては記載しないのでしょうかというコメントでございました。

当初の案としましては、代謝物としてM1、M2が認められたが、いずれも10%TRR未満であったとしたところでございます。未同定代謝物については、未同定であること、残留値が僅かであること、可食部ではないということから、10%TRRを超えているものも記載しませんでした。

74ページから75ページにかけては、本日、先ほどまで見ていただいた試験の概要を記載しております。

ばく露評価対象物質につきましては、75ページの18行目からでございます。植物代謝試験及び家畜代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物としては、家畜で代謝物M3、M4、M9、M10、M11、M20と、それらの抱合体が認められました。このうちM10以外はラットにおいても検出されておまして、M10はラットでは検出されなかったものの、M9の生成過程で生じると考えられ、また、M10は畜産物残留試験の結果、予想飼料最大負荷量において定量限界未満でした。一方で、代謝物M3はラットにおいて検出されたのですけれども、親化合物より高い残留が認められる場合があります。また、畜産物残留試験は酵素及び酸による加水分解によって変換される代謝物を一括して分析されています。

以上のことから、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をキノフメリン（親化合物のみ）、畜産物中のばく露評価対象物質をキノフメリン及び代謝物M3（酵素及び酸による加水分解によってM3に変換される代謝物を含む）と設定する案としております。

こちらは〇〇からコメントをいただいております。75ページの下の方のボックス内でございます。全体を10%TRRを超える代謝物に関する記載のみにしてはいかがでしょうかということ、例文もいただきました。御指摘を踏まえまして、簡潔な記載になるように修正しましたので、御確認いただけますと幸いです。

76ページ、2行目からがADI、ARfDの設定についてでございます。まずADIは、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の3 mg/kg体重/日という無毒性量が最小値であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.03 mg/kg体重/日をADIと設定する案としております。また、単回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、ウサギを用いた発生毒性試験の30 mg/kg体重であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重を急性参照用量と設定する案としております。

御説明は以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

食品健康影響評価に関しては、〇〇のほうから質問がありますけれども、この理解で、事務局からのこの御説明でよろしいですね。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、最初の74ページの5、6行目のところも、今の事務局の説明のとおりで結構です。

あと、75ページの22行目ぐらいからあるものに関しても、非常にコンパクトですし、分かりやすくなっているので、この表現でいいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ほかに〇〇、〇〇、〇〇からコメントをいただいで、事務局のほうでこのように修正しましたけれども、こちらに関しても、今の先生方、この修正案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。

それでは、これで全てが終わりましたけれども、これまでのことについて何かコメントや質問し忘れた点などはありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、76ページ、最後ですね。本日の審議を踏まえて、キノフメリンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量、3 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.03 mg/kg体重/日、また、ARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量、30 mg/kg体重/日を根拠として安

全係数100で除した0.3 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す。

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明してください。

○ ○○

本日の審議結果を踏まえまして、評価書案を修正いたしまして、先生方にはメールで御確認をお願いいたします。その後、評価書案を食品安全委員会に報告する予定でございます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は10月13日金曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

ありがとうございました。

以上でよろしいでしょうか。

それでは、その他、事務局から何かありますか。よろしいですか。

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

以上