

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第24回会合議事録

1. 日時 令和5年11月24日（金） 13:58～16:58

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（エスプロカルブ）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、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 エスプロカルブ農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 エスプロカルブ参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、少々早いですが、皆さんおそろいになりましたので、ただいまから第24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。

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名に御出席いただく予定となっております。〇〇におかれましては、少々遅れて参加される御予定と伺っております。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。

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。

本日の議題は農薬（エスプロカルブ）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局から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、エスプロカルブ農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料が3点ございます。1つ目が〇〇からいただいたコメントに関する1年間慢性毒性試験（イヌ）の補足資料、2つ目が〇〇からいただいたコメントに関する1世代繁殖試験（ラット）の評価書記載案、3つ目が〇〇からいただいたコメントに関する染色体異常試験の補足資料でございます。

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。

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、よろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

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の報告をお願いします。

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。

○ ○○

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

それでは、農薬（エスプロカルブ）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ください。

○ ○○

よろしく申し上げます。

エスプロカルブは除草剤で、稲、麦類に使用します。今回、再評価の対象とされております。

そうしましたら、資料1を御覧ください。

表紙に【事務局より】ボックスを作成しておりますが、今回、この剤につきまして追加された試験をボックスの下のほうに書いておりまして、土壌残留試験、作物残留試験、家畜代謝試験、急性毒性試験、復帰突然変異試験と公表文献報告書が今回追加提出されております。また、再評価ということで全ての試験報告書が提出されております。

そうしましたら、審議の経緯でございます。3ページ、4ページを御覧ください。

まず4ページのところ、今回は第4版関係ということでございまして、2023年3月に食品安全委員会で要請事項説明がされたものでございます。

また、3ページを見ていただきますと、第1版関係のところ、2007年に農薬専門調査会で御審議いただいておりますが、第2版と第3版関係につきましては、提出された資料が作物残留試験等だけだったということから、調査会での審議は2007年にさせていただいたぶりということになります。そのため、この剤につきましてはARfDの設定がまだということになっております。

剤の概要でございます。8ページからお願いいたします。

本剤については除草剤でございまして、8ページ9行目から化学名のところでございます。こちらにつきまして事務局で修正しております、19行目のボックス内、IUPAC名及びCAS名について、ISOWebサイトに掲載の名称に基づき修正しましたとしております。この点、事前に○○から確認しましたといただいております。

分子式、分子量、構造式については記載のとおりです。

9ページを御覧ください。

物理的・化学的性状を今回追記しております。

また、3行目から開発の経緯でございます。本剤の記載について、作用機構について修正を加えております。12行目からボックスを作成しておりますが、その修正した点について○○からコメントをいただいております。確かにカーバメート系除草剤の一部にはHRACコード23として「有糸分裂／微小管形成阻害」とあり、細胞分裂阻害につながる作用点を有するものとして分類されています。しかし、この農薬はカーバメート系除草剤の中でもHRACコード15、超長鎖脂肪酸生合成阻害に分類されています。また、カーバ

メート系除草剤の作用点として、以前はタンパク質生合成阻害や細胞分裂阻害としていました。そのことから、細胞分裂阻害は以前の作用機構の記述をそのまま残してしまった可能性が高いので、削除が望ましいと思います。ただし、お送りいただいたいずれの資料にもその記載がないので、ドシエ等を基に記述することが原則であれば、元どおりとしてくださいといただきました。

今御指摘いただいた点は、9ページの9行目のところでございまして、事務局でも超長鎖脂肪酸の生合成阻害というのを今回追記する案としておりましたが、〇〇からは細胞分裂阻害という事項を消す案というのをいただいております。

続きまして、10ページから安全性に係る試験の概要でございます。

まず、10ページの9行目、土壤中動態試験でございますが、今回新たに追加された試験成績はございません。

土壤中動態試験は幾つか実施されておりますが、まず11ページにボックスを作成しております。この表1の中身につきまして、〇〇より、まず1点目、水層について、ドシエでは漢字が違う「水相」の表記でした。これまでの記載の仕方と合わせていただけたらと思いますといただきました。

〇〇より、この漢字の違い、食品安全委員会における使い分けは以下のとおりと理解しています。「水層」は、田面水と土壤のように上下に区分できる場合。もう一つの「水相」は、液々分配など、溶液の性質で分ける場合。そのため、この試験では、「水層」又は「田面水」が正しいと考えますといただきました。

〇〇からもう一点、プレインキュベートが29日間とあります。従来に記載に合わせて必要に応じて追記してくださいといただいております、表1の試験条件のところプレインキュベートを追加しております。

(2) 好氣的土壤中動態試験については、12ページの表2でまとめております。こちらにつきましても、〇〇からプレインキュベートの条件について御指摘いただいております、事務局で修正しております。

(3) 好氣的及び嫌氣的土壤中動態試験でございます。こちらは表3に結果をまとめてございますが、同じく〇〇の御指摘に沿って、プレインキュベートの条件を追記しております。

次は(4) 嫌氣的湛水土壤中動態試験がございまして、表4に結果をまとめております。プレインキュベートの条件については事務局で追記しております。

(5) 土壤吸着試験でございまして、表5に結果をまとめております。

続いて14ページ、水中動態試験でございまして、今回新たに追加された試験成績はございません。

まず、加水分解試験につきましては、表6に結果をまとめてございますが、分解しなかったことから、推定半減期は算出されなかったという結果でございます。

続いて、(2) 水中光分解試験でございますが、前版までの記載でいきますと、緩衝液

と自然水の試験を（２）、（３）と分けておりましたが、今回はまとめる形にしていて、表 7 にまとめた表を作成しております。

表 7 につきまして、〇〇より、標識体と非標識体の区別があってもいいと思います。〇〇から、標識体と非標識体の違いが表で分かるようにしたほうがよいと思いますといただいております。試験条件のところは分かりにくくなってしまいましたが、標識体である旨、非標識体である旨を追記しております。

また、〇〇より、②ですが、自然水の pH について、ドシエでは 7.7 となっており、四捨五入するなら 8 になりますといただいております。〇〇からは、直接表の中の修正をいただきました。こちらは事務局の記載が間違っております、7.7 という形でございます。

③緩衝液を使用した試験について、表 7 の上の 1 行目、2 行目でございますが、同時に実施した試験ですが、このほうが分かりやすいでしょうかといただいております。従前の評価書の形かなと考えて記載していたのですが、どのようにまとめたらいいか御意見をいただければと思います。

次に、この表 7 につきましては、推定半減期の太陽光換算値についてはドシエ 7-61 ページに記載された再算出の値に今回修正しておりますとしてしまして、〇〇より確認しましたといただきました。

続いて土壌残留試験、17 ページからでございます。こちらにつきましては今回一部追加された試験がございます。表 8 に結果をまとめております。

また、この表 8 にするに当たって、前版までに書かれていました容器内試験について試験報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がないため、削除しましたとしています。現行の試験要求はほ場試験のみというところでございます。

表 8 につきましては、〇〇、〇〇両方から、事務局が間違えたところに線を引いていたという点について線が不要ですといただいております、その旨は修正しております。

続いて、4 ポツの植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。ここにつきましては、作物残留試験、小麦と飼料用の稲を追加していること、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）が新たに追加されたので追記しております。

まず、植物代謝試験の①水稻でございますが、こちらについて 19 ページにボックスを作成しております。

17 行目のところ、①吸収分布試験と代謝物同定・定量試験は別試験として実施されており、採取日は異なりますが、処理方法は同一であったため、事務局のほうで記載を整備しています。この点について、〇〇、〇〇より、確認しました、問題ないと思いますといただきました。

また、②主要代謝経路の記載は、植物代謝試験の最後に移動しましたとしています。確認しましたといただいております。

事務局で記載を整備しているほかに、〇〇から、まず 18 ページの 8 行目の二重下線部でございます。移植約 1 週間後の後に 4.5～5 葉期と追記いただきました。この点、19 ペ

ージのボックスですが、処理3日後から経時的にサンプリングしているので、追記しましたといただきました。

また、表9の中の波線部、こちらは湿重量と記載されていたところですが、こちらは生重量と同義でしょうか。このほうが一般的だと思いますということで、表9のタイトルと注釈について修正いただきました。

次に、②水稲及びひえにおける吸収・分布比較試験でございます。

こちらにつきましては、20ページにボックスを作成しておりますが、16行目、ひえについてまず1点目、和名で考えると片仮名、正確にはイヌビエが正しいです。平仮名にしたのは農林水産省の行政用語でしょうかといただいております、その点は初版については片仮名だったのですが、2版で平仮名になっているというような状況でございました。恐らくは、農林水産省の作物の登録のときのものについてはこのように平仮名で記載しているので、それに合わせたのかなと考えております。

②添加濃度について、水耕液でも単位はmg/kgでしょうか。mg/Lのほうがいいと思いますというところ、19ページの20行目のところを修正しております。

③必ずしも言えないので、ADIやARfDにも影響しないので、削除したほうがよいでしょうといただいたのは、20ページの5行目から6行目にかけての記載でございます。「水稲とひえの吸収量の差は、生育速度の違いによるものと考えられた。」と前版まで記載されていたところでございます。20ページのボックスの③の該当箇所は初版から記載されていましたが、議事録上での特段の審議はありませんでした。報告書ではひえの成長が早いことは考察されておりますが、断定はされておられませんというところでは。

続いて、21ページでございます。

③小麦の試験でございます、こちらについてボックスを18行目の下に記載しております。【事務局より】で含水アセトン抽出液中の主要成分の分析が実施されていないことを注釈として追記しましたとしていまして、17行目、18行目の注釈を記載しております。もみ殻及び麦わらについて、含水アセトン抽出液をさらに酢酸エチル抽出した結果、いずれの酢酸エチル画分も10%TRR未満であり、残留物の同定試験は実施されなかったという内容でございます。

この点、〇〇より、了解しました。なお、結果として親化合物が10%TRR未満であることが示されたことになりましてコメントいただいております。

20行目から植物における主要代謝経路の記載をしております。この点、事務局のほうで確認して少し修正をしておりますが、ベンジル位の酸化開裂による代謝物Iの生成、それに続くパラ位の水酸化による代謝物Nの生成、Nというのは4-OH安息香酸でございます。Iについては安息香酸でございます。及びエスプロカルブ又はこれらの代謝物の抱合化であると考えられたという記載です。

なお、植物代謝試験につきましては、10%TRRを超える代謝物は認められなかったという剤でございます。

(2) 作物残留試験でございますが、今回一部追加されております。もともとは22ページに表を作成しておりましたが、別紙3として新たに作成しております。

別紙3につきましては、後ろのほうですが、72ページからでございます。72ページと73ページだけです。72ページに〇〇からいただいたコメントを追記しております。72ページのボックス①3行目の水稻1997年度の試験について、剤がG又はSCのいずれでしょうかといただいております。確認をしましてSCとしております。

また、②7行目の小麦2010年度の試験について、同じように記載してCの前で改行されてしまうのはなぜでしょうかというところで、こちらについては修正しております。フォントで文字間隔の調整をしていたというところです。

72ページ、73ページを見ていただくと、ほとんどが残留下限値未満というような剤でございます。一部、水稻でエスプロカルブを0.02検出しているものがあります。22ページにはその旨をまとめております。

続いて、家畜代謝試験まで行ってしまいますが、22ページの17行目からでございます。

今回追加された試験ということで、①はヤギでございます。ヤギの試験につきましては、乳汁、脱脂乳及びクリーム中の残留放射能濃度は表12にまとめております。

また、表13-1、表13-2として、各資料における放射能分布及び代謝物を記載しております。

24ページにボックスを作成していますが、①TLC分析の結果はドシエ中には記載されていませんでしたが、HPLC分析において極性画分として測定されている代謝物G、J等を分離できているため、併記しましたということで、表13-2を作成しています。表13-2を見ていただきますと、代謝物Jにつきましては、腎臓で10%TRRを超えて認められているという状況でございます。

また、②試料採取時期について、ドシエ6-38ページの表ではいずれも最終採取は投与開始から102時間後と記載されていますが、と殺は最終投与12時間後のため108時間としました。また、乳については、報告書69ページの表では投与5日の午後の次に朝の採取があるように記載されていましたが、6日目の朝はと殺済みであること及び報告書88ページの乳汁量を踏まえ、投与5日目の午後に2度採取しているものとして表を作成しましたということで事前の確認をいただいております。リスク管理機関に確認しますとしていましたが、そちらの回答についても来ていますので、追記しています。

まず、いただいたコメントにつきましては、〇〇より、詳細を確認いただくことで了解しました。

〇〇より、①②ともにそれで結構だと思います。腎臓の抽出残渣について9.6ではないでしょうか。御確認くださいといただいた点は、表13-2は修正しております。9.6でございます。

また、〇〇より、①②確認しました。②は5日目の午後の乳量が少ないためでしょうか。リスク管理機関からの返事を待ちたいと思いますということで、午前の乳量が6時間分と

少なかったのではというところがございます。

その下、【事務局より】の以下、回答が提出されましたというところですので、修正はありません。

回答書の中身は、本件について試験実施施設に確認したところ、初回投与96時間後から6時間後に通常どおり午後の乳汁採取を実施、その後、最終と殺の直前（初回投与108時間後）にも乳汁採取を実施し、と殺したとのこと。これらの乳汁の結果は、それぞれ「96-102 (sacrifice)」行の「Afternoon Collection」及び「Morning Collection」として記載されております。Appendix 6に記載されている各搾乳量を見ますと、96～102行における「Morning Collection」の乳量がその他と比べて4分の1程度となっていたことになっており、これが前回採取時間から6時間後のと殺直前に搾乳したことを裏づけております。

以上より、確認事項についての回答は以下のようになりますとして、報告書Table 3の記載について、96～108が正しい。報告書Table 3の96～102の「Morning Collection」の採取時間については、初回投与108時間後が正しい採取時間となります。報告書Appendix 6及びドシエについても上記と同様になりますという旨の回答をいただいております。

ヤギにつきましては、表にまとめている表13-1と13-2を見ていただきますと、代謝物BとIとJが10%TRRを超えて認められているという結果でございます。

次に25ページ、②ニワトリでございます。ニワトリについては、表14に、各資料中の残留放射能濃度をまとめております。表15には各資料中の放射能分布及び代謝物として記載をしております。

27ページ、〇〇より、波線部、こちらは27ページの4行目のところ、cの注釈です。cの注釈は、単一未同定成分は最大で0.015 µg/g、7.3%TRRというところですが、成分Bのことと思いますが、HCl抽出のデータを採用した理由が分かりませんでしたといただきました。

この点は、【事務局より】ですが、報告書6.2.2.1のTable 7より、アセトニトリル抽出画分28.6%TRRのうち、同定されている代謝物Jを除くと最大は成分T1でしたので、0.015 µg/g（7.3%TRR）としていますというところで、ドシエのほうに同じ数字がありました。報告書のTable 7から書いている数字だということです。御確認をお願いいたします。

27ページ10行目から畜産動物の主要代謝経路をまとめています。①は硫黄原子の酸化による代謝物Bの生成、それに続く酸化開裂による代謝物Gの生成。②ベンジル位の酸化開裂による代謝物Iの生成、それに続くグリシン抱合化による代謝物Jの生成であると考えられたという内容でございます。

続いて、（4）魚介類における最大推定残留値でございますが、今回提出されているドシエに水域PECに係る内容が書かれておりましたので、それに基づいて修正を行ってお

ります。

また、28ページ、推定摂取量が前版までは記載されておりましたが、こちらについては評価後にリスク管理機関から当評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため、削除としております。

4.までは以上です。よろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございました。

ほとんどが記載整備だと思いますけれども、コメントのあった部分を中心に確認したいと思います。

まずは9ページ、開発の経緯ですけれども、こちらに関しては○○のほうから御指摘があって、細胞分裂阻害を削除するというので、それでよろしいですね。

○ ○○

この変更で結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

次には、11ページのボックスに関して、○○と○○からコメントをいただいています。お二人から、「水層」と記載すること。あと、プレインキュベーションに関して追記ですね。こちらは○○からいただきました。これもよろしいかと思えます。

同じように12ページのボックスです。こちらも○○から、先ほどと同じようにプレインキュベーションについて従来の記載に合わせて追記したということで、これもよろしいですね。

次は13ページ、こちらも同じですね。10行目のボックスもプレインキュベーションの追記になります。

14ページの表4に関して、同じくプレインキュベーションの追記ということです。

そして、ずっと行って、14ページ、15ページはない。16ページ12行目のボックスから、標識体と非標識体の区別ということで、こちらは○○、○○両方から御指摘がありましたけれども、この記載でよろしいですか。

○ ○○

○○ですけれども、この表の形式で私はよいと思います。

以上です。

○ ○○

○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

あと、〇〇からpHのことですね。こちらは御指摘ありましたが、7.7ということになります。

〇〇、2番目です。緩衝液を使用した試験について、同時に実施した試験ですが、このほうが分かりやすいでしょうかということですが、これは事務局からの回答がこれなのかな。〇〇、これはよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、表7の形式になっていれば、これで必要な情報は入っていると思いますので、これでよいかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それと、ページをめくっていただいて、17ページに関しては土壌残留試験、今回一部追加された試験ですけれども、18ページのボックスに〇〇、〇〇から御指摘がありましたけれども、こちらにもそのように修正されたと考えるので、よろしいですね。

18ページ、植物、家畜等における代謝及び残留試験で、19ページの17行目からのボックスです。こちらに関して、①、②と事務局より質問がありましたけれども、こちらに関しては〇〇、〇〇とも特に問題なく確認したということです。

〇〇のほうから御指摘があって、二重下線の部分ですね。こちらの4.5～5の葉期と湿重量が生重量と変更ということで御指摘いただいて変更されています。ありがとうございます。

次には、20ページのボックスです。ヒエ、イヌビエということで、このひえの平仮名のことは、〇〇、これでよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、行政の言葉なのでこれで結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

あと、②に関しては事務局よりこのような回答です。

あと、③に関しては、ここの二重下線部、必ずしも言えないので、ADIやARfDにも影響しないので、削除したほうがよいでしょうということですが、こちらに関して〇はどういう御意見をお持ちでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇の意見と同じで、なくてもいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

では、ここの部分の二重下線部は削除ということでお願いします。

それと、ページを開いていただいて、21ページ18行目のボックス、注記として追記したことにしても、○○からオーケーという御意見をいただいています。

22ページ、こちらも新しく追加された試験ですけれども、こちらは別紙ですね。73ページのほうで○○から御指摘があって、事務局のほうで修正しました。ありがとうございます。

あと、22ページ、家畜代謝試験、こちらも今回追加された試験になりますけれども、特に大きなコメントはないですね。

24ページ10行目からの【事務局より】のボックスからの質問ですけれども、こちらに関して、①、②とも○○、○○、○○より了解しましたという意見をいただいています。

○○のほうからは数値の間違いを御指摘いただきまして、ありがとうございます。

あと、○○のほうからの②の午前の乳量が少なかったためでしょうかというリスク管理機関からの回答につきましては、この回答でよろしいでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、この回答でいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

次は25ページのニワトリの試験、こちらも今回追加された試験ですけれども、こちらに関しては27ページ8行目からのボックスでは成分Bのことと思いますが、HCl抽出のデータを採用した理由が分かりませんでしたという事務局からの回答に関しては、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、報告書を確認しました。事務局の書いてあるとおりなので、このとおりで結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

あとは特に大きいコメントはなかったと思いますけれども、ここまでよろしいですね。

ありがとうございました。

それでは、28ページの動物体内動態試験のほうに移ってください。

○ ○○

そうしましたら、28ページ18行目から動物体内動態試験でございます。今回新たに追加された試験成績はございません。

まず①吸収につきまして、血中濃度推移が29ページの表16にまとめられております。こちらですが、ラットの結果、低用量につきましては0.6時間、高用量については6.4～19時間でC_{max}に到達しております。T_{1/2}は37～46時間という結果でございます。

吸収率につきましては5行目から書いておりますが、投与後192時間における吸収率については、雄で71.4%～72.0%、雌で62.8%～63.2%であると考えられたというところでございます。

3行目にボックスを作成しておりますが、〇〇より、こちらの波線部というところが、コメントいただいたのは28ページの最後の31、32行目にかけてのところでございます。エスプロカルブ又は代謝物の消化管における再吸収が示唆されたというところに対するコメントとして、29ページに戻っていただきますと、腸肝循環、すなわち胆汁中排泄を意味するといいただきました。

こちら、また排泄のところにも同じ内容に関するところが出てきますが、まず初版審議の議事録を確認しましたところ、関連する記載がありましたので、その旨を紹介させていただいております。内容としましては、個別のラットの血中動態を見ると第2、第3のピークが観察されるというところで、腸肝循環。はっきりと抄録には書かれていないけれども、消化管における再吸収が示唆されたというところは最後のところに一言加えていただければと思いましたがという発言があり、コメントいただいたところは初版のときに審議の結果、書くこととされたというところでございます。

②分布でございますが、小腸、大腸とかを除きますと、肝臓、腎臓で高い濃度が認められたという結果でございます。

続いて、30ページの2行目、③代謝でございます。表18に尿及び糞における代謝物を表にしておりますが、認められたものは、尿中でありまして6行目から9行目にかけてまとめておりますが、主要代謝物はG及びJであり、そのほかにC、I、L、M、Nが同定されたという結果でございます。糞中につきましては10行目、11行目、代謝物としましてはD、E、F、H、I、K、L、N、Wが同定されたということでございます。

ラットにおける体内の代謝経路につきましては12行目から、①一次酸化による代謝物C、K、D及びEの生成、②側鎖の開裂による代謝物G、H、L及びMの生成、③二次酸化による代謝物I、N及びWの生成、④グリシン抱合による代謝物Jの生成であると考えられたという内容でございます。

続いて31ページ、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について記載しております。まず1点ありまして、代謝物の定量結果が不明確という点。こちらはドシエのほうに申請者側の考察が書かれていて、紹介させていただいております。本試験の取扱いについて御検討くださいとしておりましたが、いずれの先生も了解しました、問題ないかと存じますといいただきました。

続いて、④排泄の試験でございます。排泄につきましては、表19のほうに投与後72及び192時間に尿及び糞中の排泄率をまとめております。結果としまして、72時間までに約

90%TARが排泄されているような結果でございます。

めくっていただいて32ページ、【事務局より】を作成しておりますが、テストガイドラインとの相違点について、①胆汁中排泄試験が未実施ということがありまして、申請者の考察につきまして紹介させていただきますと、投与192時間における糞中の放射能は20.4%～33.9%を示す一方で、尿中の放射能は63.0%～71.8%を示した。この結果から、主要排泄経路は尿であり、胆汁中への移行は低レベルと推測された。したがって、吸収率は尿と各組織の合算値とし、胆汁中排泄試験を実施しなくても十分評価可能と考えられたとされておりました。

こちら、事前にコメントをいただいております。

〇〇より、見かけ上の排泄経路は尿が主で結構と思います。ただし、5（1）①のaにコメントしましたように、再吸収があるということは、恐らく腸肝循環されていることを意味しており、胆汁中排泄は低いということとは言えないと判断されます。血中濃度推移に再吸収と思われる現象が現れるほどということは、それなりに胆汁中排泄されていることを示すと判断されます。取扱いをどうしたらいいかは相談する必要があります。

〇〇より、血中濃度推移を見ると、かなりはっきりと二峰性が確認できますので、胆汁中にそれなりの量が排泄されていると考えるのが妥当だと思います。胆汁中への移行は低レベルと言い切れないと考えますが、主排泄経路は尿中であることは正しいです。現時点で吸収率が6～7割ですので、吸収率の算出という点では、この場合、胆汁中排泄試験はそこまで重要ではないのではないかと考えていますといただきました。

こちら、どのように扱うかという点、御検討をお願いいたします。

代謝試験につきましては以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

こちらは28ページの動物体内動態試験からですけれども、29ページのボックスに再吸収ということについて〇〇からコメントがありましたけれども、ただいま事務局からありました初回の審議の内容を踏まえて、〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

これ自身はこれでいいと思うのですけれども、先ほどの最後の排泄のところ胆汁中への移行は低レベルとみなすかどうかという点と関係するということでここは指摘しただけなので、むしろ排泄のところと関わってくるので、この表現はこれでその現象も捉えていますので、それで結構かと思いました。

〇 〇〇

ありがとうございます。今の問題はまたこの後議論します。

あとは、31ページのボックスです。OECD417との相違点ということですのでけれども、こちらに関しては〇〇、〇〇とも特に問題ないということですので、このままでよろしい

かと思えます。

32ページ、先ほどありました胆汁中排泄試験が未実施ということで、これをどうするかということですが、〇〇からは、特に胆汁中排泄試験はそこまで重要ではないので、必要はないというようなことですが、〇〇は先ほどの御意見がありましたけれども、どうでしょうか。

○ 〇〇

〇〇ですけれども、よろしいですか。

そのボックスの中の【事務局より】のところで、①投与どうのこの2行目のところで、主要排泄経路は尿であり、胆汁中への移行が低レベルと推測されたという表現がありますが、胆汁中移行は多分低レベルではないと思います。これが理由で胆汁中排泄は低レベルと判断するのはちょっと問題かなという気がします。ただ、結果としては、胆汁中排泄を受けながらも、さっきの吸収のところにあったみたいに再吸収されて、最終的には尿中に出ることになります。こういう場合はどう記載するのかな、私自身で判断できなかったので、相談と書きました。

○ 〇〇

ありがとうございました。

先生としても、胆汁中排泄試験を特にする必要はないと考えてよろしいでしょうか。

○ 〇〇

胆汁中排泄されることによって何か影響があるような現象が後ほど出てくれば別なのですが、特にそういう点がなければ胆汁中排泄試験は特にする必要がないと思います。ただし、判断基準が胆汁中への移行は低レベルと推測されたということが理由となると、気になります。例えばこの排泄のところを、胆汁中排泄はされていると考えられるが、最終的には主要排泄経路は尿中であつたというような文章を書いていただくと、胆汁中排泄は無視できないくらいにあるということを見逃さないかなという気がします。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。必要ないということですが、御意見をいただきたいと思えます。

○ 〇〇

胆汁中排泄試験を単に吸収率を求めるためだけに使うのであれば、吸収率が6～7割と現段階で出ているので、この場合は胆汁中排泄試験は要らないかなと考えたということなのです。なので、私は吸収率の算出という点では要らないと考えました。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

先ほど〇〇から指摘があつた書きぶりですが、どこの部分になるのでしょうか。

○ ○○

31ページの④の排泄の14行目です。いずれの投与群においても、主要排泄経路は尿中であつたとなつていますが、胆汁中排泄はされているけれども、最終的な排泄は尿中であつたということですから。

○ ○○

○○、今の文章を追記するということは特に問題ないですか。

○ ○○

胆汁中に出ているというのは事実ですので、特に問題はないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局のほうでその文章を追記するということによろしいですか。

○ ○○

そうしましたら、いずれの投与群においても、胆汁中への排泄も考えられたが、主要排泄経路は尿中であつたというような内容によろしいですか。

○ ○○

○○、よろしいですか。

○ ○○

というか、胆汁中排泄はされているが、再吸収により最終的には尿中に排泄されていたということなので。

○ ○○

腸肝循環を経てとか入れたほうがいいですか。

○ ○○

その次のページのボックスの中の事務局の言葉の中に、胆汁中への移行が低レベルということが書いてあるので、これは事実と合わないと思います。再吸収によって循環しますので、最終的な排泄経路は尿中だったけれども、胆汁中排泄は無視できないという意味になります。胆汁中に排泄されるけれども、尿中はメインだったという意味ではなくて、胆汁中排泄されたものが再吸収されて最終的には尿中に移行したということになるので、意味が違うという判断です。

○ ○○

承知しました。作文してみますので、また御確認をお願いできればと思います。

○ ○○

では、一通り終わったところで、その部分、最終的な文言については事務局に作っていただいて、ここで確認したいと思います。よろしいですね。

ありがとうございます。

それで、次は毒性のほうです。32ページからの急性毒性試験からお願いします。

○ ○○

そうしましたら、32ページの2行目から急性毒性試験でございます。

この上にボックスを作成しておりますが、本剤のADIは設定済み、ARfDは未設定です。ARfDの検討に当たり、毒性所見の発現用量及び発現時期を記載しました。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、代謝物についてはⅢとして別にまとめました。

また、急性毒性試験（経口投与、ラット）の試験が新たに提出されましたので、表中に追記しております。

また、今回、肝肥大ガイダンスに基づく見直しをいたしましたというところです。

急性毒性試験（経口投与）、表20に結果をまとめておりますが、33ページの2行目の試験が今回追加された試験でございます。こちらについては、観察された症状としては体重増加抑制が認められましたが、LD₅₀につきましては2,000を超えるということでございます。

33ページの一番下の4行目、急性経口毒性試験（ラット）のテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察は以下のとおりですということで、①から③まで記載しております。

こちらの点について、いずれの先生もこの試験について妥当性が損なわれることはないという意図のコメントをいただいております。

○○からは、妥当性は損なわれていないと考えますという点に加えて、ここに記載されている①～③は、旧来の急性毒性試験TG401を満たしています。個別別表がない、高用量を投与しているのは、死亡率のみが試験目的であり、また、95%信頼区間を求めるために必要だったからですといただきました。

続いて、（2）一般薬理試験でございまして、こちらについて新しい試験はございません。

ここまででお願いします。

○ ○○

では、急性毒性試験についてはラットの試験が追記されています。

事務局から説明がありましたように、33ページのボックスです。急性毒性試験のOECDガイドラインとの相違点について、事務局から専門委員に3点質問がありましたけれども、全ての先生において特に妥当性が損なわれることはないという回答を得ています。

特に問題ないと思いますので、36ページの亜急性毒性試験のほうに移ってください。

○ ○○

3行目のところにボックスを作成してございまして、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、神経毒性試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。

まず、5行目、（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。

こちらは16行目から幾つか線が引いてあるのと、事務局で追記した部分がありますが、

まず37ページの1つ目の【事務局より】の御確認をお願いいたします。テストガイドラインとの相違点につきましてです。順番は前後しますが、①から⑥まで相違点がございまして、ドシエに書かれた考察を転記しております。

この試験につきまして、いずれの先生も評価可能という旨のコメントをいただいております。

テストガイドラインとの相違の中で、ドシエに考察が書かれてなかった項目というのも37ページのボックスのところに作成してしまっていて、その点について、〇〇より、評価可能と考えます。しかし、本相違点に関する申請者の見解も一応確認しておく必要はあると思いますといただきました。この試験の取扱いについて御確認をお願いいたします。

試験の中身につきましては、38ページのボックス内、①から③を作成しております。

まず①につきましては、600 ppm以上投与群の雌雄で認められた肝比重量増加について、肝肥大ガイドランスに基づき、雄は肝細胞壊死等の認められた5,400 ppm投与群のみを毒性影響に修正しました。雌はコレステロール増加が認められることから、毒性影響として残しましたが、体重増加抑制により有意な増加となった可能性について、念のため御検討くださいとしておりました。

表23のほうにこの試験の所見のまとめがございまして、もともとの記載は600 ppm以上のところに雌雄いずれも肝比重量増加と記載があります。雄については、5,400 ppmのところに肝細胞壊死等がありますので、肝比重量増加を毒性と取る。雌については、600 ppm以上のところにコレステロールの増加がありますので、肝比重量増加もこの用量の毒性として残しているというところがございます。

本文の記載については、36ページの18行目から21行目のところに、今御説明させていただきました肝比重量について、雄については600及び1800 ppmについては、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータ及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化であると考えられたと追記する案にしております。

こちら、肝肥大の取扱いについてという専門調査会で以前まとめていただいた文書がございまして、そちらの中の有害影響と捉えるべき変化というところ書かれている内容を基に事務局で検討して修正をさせていただいております。

テストガイドラインの白い本をお持ちであれば、350ページから記載されているものがございます。肝細胞肥大のタイプ等が351ページに書かれているところ、こういった見えた目かというところと、あとは352ページに、②肝細胞の変性及び壊死並びにそれらに対する炎症性反応の指標に変化が認められる場合というものは、有害影響と捉えるべき変化ということかというところで事務局案は作成しております。

説明を続けさせていただきますと、①については、事務局案に同意しますと〇〇、〇〇にいただいております。〇〇からは残したほうがよいといただいておりますので、雌を残すというところの御意見なのかなと思います。〇〇からは、肝臓関連の変化については毒性学的影響としておいていいと思いますといただきました。雄と雌のどの用量から肝比重量増

加を取るかというところ、御確認をお願いいたします。

次に、38ページの②雌での赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性の増加について、前版までに審議済みの部分ですが、記載の要否について念のため御確認くださいとして、こちらは36ページの16行目から18行目にかけて二重線を引いているところです。いずれの先生もこの記載で残すほうでいいと思いますという旨のコメントをいただいております。

続いて38ページ、【事務局より】の③ですが、100 ppm以上投与群の雄で認められた尿細管上皮の硝子滴沈着について、免疫組織学的検査は実施されていないことを確認しまして、毒性所見として残しました。扱いについて御確認くださいとしていました。毒性所見とする案で、いずれの先生からもそれでよいといただいております。

また、39ページにもボックスがございまして、ラットの90日間試験をする前の予備試験についてです。28日間亜急性毒性試験（ラット）についても、試験報告書が提出されています。認められた毒性所見は下表のとおりですとして表にまとめております。

この試験については、〇〇からは、どちらでもよいが、所見が多少異なるのであってもよいといただきました。ほかの専門委員につきましては、記載しないということで同意しますといただきました。

続いて、（2）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

まず、こちらについても40ページの一番下から41ページにかけてテストガイドラインとの相違点とドシエに記載された考察を記載しております。また、こちらもドシエに考察されていない相違点についても記載しております。

いずれの先生も評価は可能ということでコメントをいただきました。〇〇は、先ほどの試験と同様に、未考察の項目については、本相違点について申請者の見解も一応確認しておく必要はあると思いますというコメントもいただいております。

続いて、中身について、41ページのボックスの下側でございます。2点あります。

①45 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた肝絶対及び比重量増加並びに肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大について、肝毒性を示唆する変化が認められないため、適応性変化とする案としました。なお、初版審議の議事録を確認しまして書いておりますが、今回は好酸性の細胞質ということなので、恐らくパーオキシゾームの増生等で、これは推測ですけれども、いつもの薬物代謝酵素の誘導ではないと考えておりますといったコメントも初版のときにはされておりましたという紹介です。

この①につきましては、意見は分かれておまして、〇〇と〇〇は事務局案でよいというコメント、〇〇は、推測を重視すべきでなく、好酸性変化は毒性とすべきというコメントです。〇〇は、その可能性はあるかと思いますが、現記載のままでもいいと考えますというコメントをいただきました。

こちら、ラットの試験は低用量では肝比重量増加だけだったのですが、イヌでは、肝細胞好酸性変化等も合わせて認められる。40ページの表24の雌の列の45 mg/kg体重/日以

上のところにもともと書かれていた2行を削除し、200 mg/kg体重/日以上に記載しています。本文のほうは、40ページの2行目から5行目に、45 mg/kg体重/日は適応性変化であると考えられたとする案で書いておりますので、この記載でよいか、45 mg/kg体重/日を毒性とするかというところ、先ほどの肝肥大ガイドンスも併せて御確認いただければと思います。

続いて、41ページの②でございます。500 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた体重減少について、投与1週から認められたことから、ARfDのエンドポイントとする案にしました。200 mg/kg体重/日の雌で認められた体重増加抑制傾向については、有意差がないことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということをお聞きしていて、いずれの専門委員も500 mg/kg体重/日をエンドポイントにすることで同意いただいております。

また、42ページ、この試験の28日間のイヌの試験も試験報告書が提出されていますということで、毒性所見を【事務局より】ボックス内に表でまとめております。

〇〇は、毒性所見が多少異なるため、あってもよいという御意見。そのほかの専門委員につきましては、記載なしでもよいのではないかとということでいただきました。

亜急性毒性試験についてここまでです。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

亜急性毒性試験、36ページからですけれども、37ページ8行目のボックスです。事務局からOECD408との相違点及びドシエの考察に関して5点ほど質問がありますけれども、全ての先生において、それによって試験の妥当性が損なわれることはないという判断だと理解しておりますけれども、よろしいですね。

〇〇からあった本相違点に関する申請者の見解というのは出たのですか。

〇 〇〇

いえ、こちらは取っていません。

〇 〇〇

ないですよ。来るのですか。

〇 〇〇

御判断に必要であれば取りますというところで御確認いただければと思います。

〇 〇〇

〇〇、これはやはり何らかの形で申請者の見解を求めたほうがよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

妥当性は担保されていると思いますので、それほど重要視する点ではないと思いますので、あえて求めてほしいと言ったつもりはございません。現状のままでよろしいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

38ページの別の事務局からのボックスですけれども、こちらも3点検討事項があります。

最初は、肝肥大は雌に関しては残すということで、皆さんから事務局案どおりに同意するという意見です。

2番目の雄での赤血球及び脳でのコリンエステラーゼ活性の増加についても残すという方向で、全ての先生から御意見をいただいています。

3番目、100 ppm以上の雄で認められた尿細管上皮の硝子滴沈着についても毒性所見として残すということで、皆さんの同意が得られております。

ページを開いて、39ページの別のボックスです。こちらのほうはOECD408との相違点の項目が実際されていませんということですが、こちらは評価書案には記載しないということで、ほとんどの先生が事務局案に同意するということですが、○○、所見が多少異なるのであってもいいという御意見ですが、基本的にはどちらでもいいということなのでしょうか。どうでしょうか。

○ ○○

これはガイドライン上どうなっているかが問題だと思うのですが、28日間試験であっても有用であれば使うというように認識しているのですが、そうではなかったですか。この辺りは事務局に確認したいのですが。

○ ○○

よろしいですか。お願いします。

○ ○○

登録の際のデータ要求としましては、90日があれば28日は必須ではないのですが、一方、あるデータは必要に応じて全て評価していただくということになります。

お答えになっていますでしょうか。

○ ○○

今の説明は、90日があればどちらでもいいということですね。なので、所見は多少違うのですが、なくてもいいかなと思いましたが、でも、本当は試験のデータの情報量が多いほうがいいのかとも思います。

以上です。どちらでもいいです。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、こちらは事務局案どおりにさせていただきます。

39ページから(2)90日間亜急性毒性試験(イヌ)ですけれども、こちらに関しては40ページの15行目、事務局からのボックスです。こちら①、②、血液生化学的検査におけるオルニチンデカルボキシラーゼが未測定ということ、あと、精巣上体、子宮、胸腺、

脾臓重量の未測定ということですが、こちらに関しても特にそれがないと言っても妥当性が損なわれることがないということで全ての先生から意見をいただいています。

〇〇のほうからも、先ほどと同じように申請者の見解も確認しておく必要があると思いますけれども、〇〇、こちら先ほどと同じことによろしいですね。

〇 〇〇

同じような見解です。なくていいと思います。

〇 〇〇

あと、下の【事務局より】ボックスです。①の45 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた肝絶対及び比重量増加並びに肝細胞好酸性変化及び肝肥大ということですが、これは適応性変化ということで、〇〇のほうで推測を重視すべきでなく、好酸性変化は毒性とすべきということですが、〇〇、これに関して御意見ををお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

今、イヌの90日間試験ですよ。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

肝細胞肥大とは別に肝細胞好酸性変化という所見が書いてあって、これは恐らく変性に関連する変化だと思われるので、推測でパーオキシゾームの“proliferation”と関係があるかもしれないという意見が先回の審議であったそうなのですが、それはともかくとして、こういう変化があるということは、肝細胞肥大とは違う所見であるという点から残したほうがよいと考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生、いかがでしょうか。

〇〇、どうですか。

〇 〇〇

〇〇です。

好酸性変化を推測でパーオキシゾームというところなのですが、悩ましいです。〇〇の言うのもごもっともだと思います。一応重量の変化という所見がとれていることも鑑み、毒性として残すべきなのかなと今、考え中です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、皆さんに聞きましょう。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私は残してもいいような書き方をしたのですが、実はなくてもいいかなと思っていました、適応性反応の範疇ではないかなと思うのです。ただ、ペルオキシソームなのか、イヌの場合、例えばペルオキシソームよりむしろミトコンドリアの可能性とかもあったりして、何とも言えないところなので、一応それでも適応性反応の範疇ではないかなと思っておりますので、私はその上の用量から毒性と取ってもいいのかなと考えてございます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私のほうでは、生化学的パラメータのほうに変化していないというところも踏まえて、特に必要ないのではないと考えております。

以上です。

〇 〇〇

初回でどう議論されたのかというのは、特に何もありませんね。

〇 〇〇

初回はペルオキシソームの増生に関連しているのではないかと。これはエビデンスとなる試験結果はないのですけれども、そういう御意見もありましたが、初回の審議のときには肝肥大のガイダンスがない時代でしたので、改めて御検討をお願いしたいという趣旨でございます。

〇 〇〇

では、残しますか。

どうぞ。

〇 〇〇

ガイドラインの351ページの各論のところ、①肝細胞肥大のタイプというところをよく読んでみると、最初の3行目ぐらいまでですか。光学顕微鏡ですり硝子状や微細顆粒状の細胞質を伴う肝細胞肥大ではなく、風船様とか水腫性変化が認められる場合は毒性とすべきと書いてあるのです。単に好酸性が増ただけというのは、明らかな水腫性変性とかそんなのではないと思うのですけれども、というのも一応情報を入れて、まだ迷っているということをお伝えします。

以上です。

〇 〇〇

これはADIには特に関係ないのですけれども、どうですか。

〇〇、やはり残したほうがよろしいと考えますか。

〇 〇〇

〇〇です。

ADIに関係ないことから、残すべきだと思います。所見の内容がよく分からないのですが、あえて記載してあるということを重視して毒性とすべきと考えます。

〇 〇〇

恐れ入ります。

事務局なのですが、念のため御意見を伺いたい点がありまして、事務局も分からなかったのですが、お手元に肝肥大のガイダンスをお持ちでいらっしゃいますでしょうか。

少し読み上げをさせていただきますと、350ページに肝肥大とはというのがありまして、形態学的変化としまして、肝細胞肥大とは、光学顕微鏡レベルで個々の肝細胞の大きさが増大することを指すと言っています。容積を増した肝細胞の細胞質は、正常と比較し、すり硝子状又は微細顆粒状の好酸性細胞質として認められることが多い。電子顕微鏡学的には、肝細胞の細胞質内の滑面小胞体又はマイクロボディの増加として認められるということで、こちらは肝肥大にはどのようなものがあるかという紹介なのですが、351ページに各論というのがありまして、有害影響と捉えるべき変化というのが述べられております。①として肝細胞肥大のタイプというのがありまして、病理組織学的に門脈周囲性に肝細胞肥大が認められた場合、光学顕微鏡ですり硝子状や微細顆粒状の細胞質を伴う肝細胞肥大ではなく、風船様の大型肝細胞や水腫性変性が認められる場合、又は電子顕微鏡下においてsERや、これは滑面小胞体のことですかね。マイクロボディ増生以外の細胞内小器官の変化を主とする肝細胞肥大が観察された場合には、これらの肝細胞肥大が有害影響である可能性を考慮すべきであるとありまして、このすり硝子状や微細顆粒状の細胞質を伴う肝細胞肥大は肝毒性ではないと言っていて、その前の350ページで微細顆粒状の好酸性細胞質として認められることが多いと説明があるのですが、この微細顆粒状の好酸性細胞質と言っているのと微細顆粒状の細胞質を伴う肝細胞肥大というのが同じものかどうか分からなくて、このガイダンスは解釈できなかったのですが、好酸性変化というだけではこういったことが判断できないのかどうかというような点、今後のこともございまして、少し御教示をお願いしたいです。

〇 〇〇

どうぞ。お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇にお尋ねしたいのですが、この好酸性変化というのは、今回、同じ雌で200 mg/kg体重/日投与群から肝細胞壊死というのがみられているのですが、壊死につながるような好酸性変化と関連するかもしれないというような考えでもよろしいのでしょうか。

以上です。

○ ○○

○○です。

その可能性があるから、毒性として残したほうがよいと思います。あくまでも可能性ですけれども。

○ ○○

分かりました。

それでは、私も毒性として残すほうに賛成します。

○ ○○

○○、何か御意見はありますか。

○ ○○

ありがとうございます。食安委の○○です。

このガイダンスを作成するときには、毒性という線引きをするところの考え方として、やはり生化学的な所見ですとか、その他、病理所見もそうなのですけれども、明らかに肝細胞に障害があるという時点から毒性と取ろうという目的でこのガイダンスを作ったと記憶しております。

現在、事務局からも確認しましたがけれども、好酸性の変化で微細顆粒状というのは、前回も酵素誘導の一環ではないかと考察されていますし、それから、肝細胞壊死とか、ALPとかが増加してくる時点で毒性と判断するとすると、やはりその上の用量からではないかなと個人的には考えております。

いかがでしょうか。よろしく申し上げます。

○ ○○

では、それだったら残しますか。どうしますか。いいですか。

○ ○○

私の考えとしては、好酸性変化と肝細胞肥大だけの所見だと残さなくてもいいという気はしているのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、今の○○からの御意見に対して、もう一度御意見をお願いできますか。

○ ○○

オーケーしないと次に続かないような感じがしますので、とはいえ、これは雄雌同じレベルの変化ということもあって、これを残したところでADIの設定に何の影響もないと思うのですけれども、どうなのでしょうね。

○ ○○

影響はないですね。

○ ○○

影響はないですか。

では、取りあえずこれを残すという御意見もありまして、今、半々ぐらいだと思うのですが、この所見は〇〇がおっしゃるように雄雌も比較して同様の所見が出ているというところで、所見として残すという形でもよろしいかと思えます。

○ 〇〇

雄は大丈夫ですね。

では、雄と合わせて、残す方向で行きましょう。

では、今、御意見がありましたように、45 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた肝絶対及び比重量増加並びに肝細胞好酸性変化及び肝細胞肥大についてというのは、このまま残すということにいたします。

②の500 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた体重減少については、ARfDのエンドポイントとしないということで皆さんから同意がされていますので、これはよろしいかと思えます。特に問題ないですね。

42ページの別のボックスで、予備試験である28日間亜急性毒性試験についても試験報告書が提出されていますということで、こちらは評価書案に記載しませんでしたということです。

こちら先ほどと同じように、〇〇のほうから毒性所見が多少異なるため、あっていいということですが、こちらは先ほどと同じように特に問題なければなしでよろしいでしょうか。

〇〇。

○ 〇〇

〇〇です。

扱いはそれでいいと思うのですが、この2つの試験を比べると、一番下の用量で下痢があるとか、中性脂肪の増加があるとか、90日間とは違うような所見が出ているので、毒性データは多いほうがいいという観点からすれば、あってもいいという気はしますが、どちらでもいいです。なくてもいいです。

○ 〇〇

では、こちらはどちらでもいいということであれば、事務局案のほうを尊重したいと思いますので、よろしくをお願いします。

亜急性毒性試験はここまでですね。では、43ページ、慢性毒性試験に移ってください。

○ 〇〇

そうしましたら、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

まず1つ目、43ページの2行目、(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。こちらについては、テストガイドラインとの相違点はありません。

43ページの22行目のところからボックスを作成しておりますが、この試験で認められた毒性所見は表25のとおりです。64 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた食餌効率低下傾向、雌では摂餌量減少もあります。こちらについて、投与1週から認められました

が、体重への影響がみられず、毒性学的意義が明確でないことから、ARfDのエンドポイントにはしませんでした。御検討くださいとしていました。

こちらについては、いずれの先生もエンドポイントとしないということでコメントいただいております。

また、44ページのほうに行きまして、〇〇より2点コメントをいただいております。

1点目、二重下線部というのは、43ページの7行目から12行目にかけて血液学的検査の影響が出ているものを記載している記載です。そこについて、評価済みなのでこのままとするか、再評価なので改めて見直すかよく理解できていませんが、後者であれば高用量群での所見であり、毒性とすべきと考えますといただきました。

こちら、この評価書案から別で、机上配布資料1として水曜日にメールで追加送付させていただきます。机上配布資料1を御確認ください。

本文の記載については、1行目から6行目に本文を抜粋しております。そこで、1行目のところ、最高用量の雌でPLT増加及びAPTTの延長が統計学的に有意な変化として認められたが、PTの延長及び剖検時の出血傾向は認められず、毒性学的意義は低いものと考えられたという点が1点目で、そのことを表の中でPLTとAPTTについてどのような値が出ていたかというのをまとめております。

もう一つ、3行目の後半部分、検体投与群の雌では有核赤血球及びMCHCの増加、MCV及びMCHの低下が認められたが、Hb、Ht、RBC及び網状赤血球数に変化は認められず、塗抹血液像にも著変は認められなかったことから、検体投与の影響とは考えられなかったというのが前版までの記載でございます。有核赤血球、MCHC、MCV、MCHの数値について報告書から数値を抜き出してしております。

〇〇から、高用量群での所見について毒性とすべきと考えますということですので、御確認をお願いいたします。

そして、44ページに戻っていただきまして、〇〇の2点目、波線部、この波線部は43ページの13行目にあります。皮膚線維乳頭腫についてです。皮膚の線維乳頭腫について、用語の確認をお願いしますといただきました。

【事務局より】で、報告書は邦文で、「腫瘍性病変としては、肉眼的にも確認できた2例の皮下腫瘍が認められたのみであり、病理組織学的検査では、良性の皮膚乳頭腫であることが確認された」とありましたという報告書の記載を御紹介させていただいております。

続いて、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。

この試験については、まずテストガイドラインとの相違点について、44ページの下ボックスのところです。投与前、試験第1週の終わり及びその後の月1回の詳細な状態観察が未実施、採血前の絶食未実施、血液検査の算出未実施項目があること、臓器重量の重量測定未実施があること、病理学的検査の未実施のものがありません。ドシエでその点に関する考察がなされているところです。そちらを記載しております。

それを御確認いただき、各専門委員からのコメントにつきましては、〇〇、〇〇から

は妥当性は損なわれることはないという御意見をいただいております。〇〇からは、評価は可能と考えますといただいております。追加して、臓器重量も病理組織学的観察もなされていない臓器については、一応肉眼所見はなかった旨の見解があってもいいように思いますともいただきました。

〇〇のコメントに対して、⑤が病理学的検査をしていない項目なのですが、この臓器はいずれも重量測定もされていませんでした。報告書では「肉眼的病理学観察では、雌雄ともに、投与に起因すると考えられる変化所見は認められなかった。各投与群でみられた肉眼的病理学所見は、対照群で認められたものと同様であり、SD系ラットでは一般にみられるものと同等のものであった」とされていますという旨を記載しております。また、報告書のページ数もこちらに記載させていただきます。

また、別の点で〇〇よりコメントをいただきました。二重下線部については、44ページの11行目から14行目にかけての記載です。病理組織学的検査において、進行性心筋症、肝の線維化を伴う過形成等が散見された。こちらについては、前版までの記載では、いずれの症状も対照群を含めた全群にみられており、有意差及び用量相関性のある所見は認められなかったとしているところです。

〇〇のコメントは、重篤と考えられる心臓及び肝臓の所見であり、対照群にもみられたことは、試験条件の信頼性にも関わることなので、所見を有する動物の匹数を念のため教えてください。評価済みで不問ということであれば結構ですといただいております。

【事務局より】に報告書のTable 27E、28Eの抜粋を記載しております。45ページに心臓の値、46ページのほうに肝臓の値を記載しております。グレード1からグレード5までということで記載されておりました。報告書の病理組織学的検査のまとめのところの記載も確認しましたが、心臓及び肝臓の病変について特段の記載はございませんでしたという状況です。

次に、(3) 18か月間発がん性試験(マウス)でございます。こちらについては、テストガイドラインとの相違点はありません。

46ページにボックスを作成しております。

①、②がありまして、①の波線部は46ページの10行目にありまして、今、削除の案にしていますが、2,400 ppm投与群の雄に認められた肝及び腎の変色並びに同群の雌で認められた肺の変色について、肉眼所見のため削除しましたというところ、こちらはいずれの先生も削除に同意といただいております。

②2,400 ppm投与群の雌で認められた肝比重量増加について、肝絶対重量も増加していますが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化と考えましたということで、46ページの13行目から15行目のほうにその旨、適応性変化と考えられたという案で事務局は記載しております。こちら、御確認をお願いいたします。

9. の神経毒性試験まで御説明させていただきますが、47ページでございます。

3行目から90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。こちらについては、最近の評価書の記載に合わせて修正している点がありまして、16行目から19行目でございます。いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量であると考えられたという内容プラス亜急性神経毒性は認められなかったということを追記しております。

生殖発生毒性の手前までは以上です。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、43ページの慢性毒性試験及び発がん性試験からですけれども、(1)のイヌの1年間の慢性毒性試験、22行目、【事務局より】のボックスの中ですけれども、こちらに関してはARfDのエンドポイントにしませんでしたという事務局案の意見ですけれども、こちらについては皆さん同意しますということです。

44ページ、別に○○から2つ御意見をいただいています。まずは高用量群の所見で毒性とすべきだということ。あと、②の波線部の用語の確認ということですが、①に関しては机上配布資料で事務局から説明がありました。あと、②に関しては下の【事務局より】で解説がありますけれども、○○、こちらでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

まず、43ページのイヌの1年間試験、7行目から12行目ですが、これは一応2つあって、7行目から9行目と9行目から12行目なのですが、前半部分は血小板とかAPTTの変化であって、これは90日間の試験、表24を見ますと、雄雌ともに結構血液のパラメータは動いているのですよね。したがって、剖検時に出血傾向がないとか、そんな理由でこれは削除しないほうがいいと思いました。

後半部分については、送っていただいた追加のデータを見ていないので、皆さんの御意見に従いたいと思います。

以上です。

○ ○○

ほかの毒性の先生の御意見をお聞きしたいのですけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

今、○○から説明があったように、90日の亜急性のイヌですね。表24でもPLT増加とAPTT延長は取っているのです、やはり慢性のほうでもこれは取るべきだと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

PLTは増加のほうですよ。だから、血液凝固については、PLT自体が増加していて、

APTTは延長するものの、PTのほうは延長していないので、そんなに明らかな毒性と取るほどの血液凝固に関する影響ではないのかなと思ったもので、これは取らなくていいのではないかなと考えております。

以上です。

○ ○○

○○です。

表24の90日間試験を見ると、雌で血小板の増加とAPTT延長を毒性と取っているのです。なぜこれは1年間の試験では取らないのでしょうか。

○ ○○

これは初回でどういう議論をされました。ないですか。

お願いします。

○ ○○

○○です。

○○の御意見ですと、90日の亜急性のほうも毒性としなくて削除するということでしょうか。

以上です。

○ ○○

○○です。

確かに90日のほうを見ると毒性として取っているというのはあったのですが、単にこのコメントのところで行くと、血液凝固に対する影響としては話が合わないなということ想定しました。しかも、APTTだけの話であり、PTには影響がないというのは、本当は毒性学的な意義が低いのではないかなという考えは変わっていません。確かに90日のほうで取ったということであれば、これは用量的には同じような用量なのではないでしょうか。例えば高い用量だからはっきりして取れるというものはあるかと思うのですが、そういうようなことで、取っても取らなくてもいいのかなという見解ではございます。

以上です。

○ ○○

事務局、どうしますか。高用量だけ取りますか。64。

では、今の○○の御意見を参考にして、高用量の64 mg/kg体重/日のところだけ取るということよろしいですか。確かに亜急性毒性試験でも出ているというか、記載がありますので、整合性が取れないかもしれないですね。では、そこは取ることにします。

○○、②の用語のことはよろしいですね。

○ ○○

用語の前に、43ページの9行目から12行目に投与群の雌とあって、これは全ての投与群のことなのですか。

○ ○○

〇〇、お手元に机上配布資料が行っていないということによろしいですか。

〇 〇〇

すみません。それを印刷するのを忘れました。

〇 〇〇

そうしましたら、抄録のほうは有意差があったものだけ記載がありまして、抄録はお手元にありますか。

〇 〇〇

探せば出てくるのですが、手元にはないです。

〇 〇〇

では、口頭で御説明しますと、まず有核赤血球が最高用量で3か月と6か月で有意差あり、12か月は有意差なしなのですが、数字が対照群0に対して有核赤血球2で、3か月有意差あり、6か月有意差あり、12か月は有意差なし、MCHCは6か月で8 mg/kg体重/日以上で有意差ありですけれども、用量相関性は明確でないです。3か月と12か月には有意差がありません。MCVは12か月だけ1 mg/kg体重/日から下がる減少の有意差がありますが、こちらも用量相関性は明確でないです。MCHは12か月の8 mg/kg体重/日以上で下がっています。こちらは対照群に対して98%、96%、93%となっております。

〇 〇〇

〇〇です。

確認ですけれども、今説明されたのは高用量群の雌だけのことなのでしょうか。

〇 〇〇

今、1、8、64 mg/kg体重/日の有意差が出ているものについて〇〇から説明させていただきました。

〇 〇〇

分かりました。

皆さんの御意見に従います。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

①はそれでよろしいかと思いますが、さっき言った用語のことは事務局の説明でよろしいですね。

〇 〇〇

今の結論はどうなったのですか。雌の有核赤血球とか、MCHCとか。今、事務局から説明があったところなので、それを皆さんに。

〇 〇〇

有核赤血球等の方は、今の記載ぶりで否定する方向で特に問題はないかと思います。私はそう考えます。

以上です。

〇 〇〇

MCHCとMCVとMCHはいかがですか。

○ ○○

この記載ぶりで全部いいと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私も結局、後ろのほうの文章でHb、Ht、RBCと網状赤血球自体には影響がないので、前段の所見のほうは毒性学的な意義は低いかなということで、この文章のままでいいかと思えます。

以上です。

○ ○○

では、○○、皆さんそういった御意見ですけれども、①に関してはよろしいですか。

○ ○○

結局、血小板とAPTTの変化は表に記載しないということですか。

○ ○○

事務局です。

今はPLTとAPTTは表25に入れるということで、本文の記載は「また」以降の検体投与群の雌ではということころは残す。43ページの7行目から9行目のところ削除することで御意見をいただいたかと思えます。

○ ○○

それならいいのですけれども、「また」以下は削除するのですか。

○ ○○

「また」以下は残すのですよね。

○ ○○

「また」以下はこのままです。

○ ○○

それなら結構です。

○ ○○

よろしいですか。

○ ○○

それで、この試験でみられた皮膚の腫瘍、皮膚線維乳頭腫という聞いたことがない腫瘍の名前があったので、一応調べてみたのです。毒性病理組織学を見ても、記載がない。PubMedで見ても、ラットには発生しないようなのです。唯一、カメとかライオンとかそんな動物には報告があるのです。イヌにもないのですよね。イヌにみられたこの腫瘍の

この名前はやはりまずいので、先ほど事務局から説明がありましたように、病理組織学的には乳頭腫という説明でしたよね。ただ、それが2例あったということだけだと思のですが、それを書くかどうかは、むしろこの所見はないほうが良いような気がしますけれども、皆さんで決めていただければと思います。

○ ○○

○○、何か御意見はありますか。

○ ○○

まず、皮膚線維乳頭腫という用語は、今、話があったとおり、おかしい用語だと思います。単なる乳頭腫でいいと思うのですが、それぞれ乳頭腫と扁平上皮乳頭腫が各1例ずつということで、偶発所見と思われるし、そこまで記載を残すようなものではないような気がします。

以上です。

○ ○○

乳頭腫として残すのか、それともこの部分は全部削除するのか、どちらがよろしいですか。

○ ○○

私は削除でもいいと思います。

○ ○○

では、この13行目、14行目は削除でよろしいということですね。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

確かに偶発的なところで、そんなに毒性所見として重要なところではないかなと思っていて見落としてしまいましたが、なしならなしのほうが良いかなと思います。

以上です。

○ ○○

○○、この13行目、14行目の一文は削除ということでよろしいですね。

○ ○○

それでもいいです。

○ ○○

ありがとうございました。では、そうさせていただきます。

44ページ下の20行目からのボックスですが、こちらもOECDとの相違点ですが、この問題に関しては全ての先生から妥当性が損なわれないということで御了解いただいています。

○○、臓器重量も病理組織も観察されていない状況についての事務局からの説明ですが、こちらでよろしいですか。

○ ○○

こちらの内容でいいかと思います。ちょっと補足してただけです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

45ページ下のボックスですけれども、○○から匹数を教えてくださいということで、事務局からこういった表を作って説明がありましたけれども、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

コメントしたのは、44ページの11行目から14行目にある病理検査において、進行性心筋症、肝の線維化を伴う過形成とそんなに軽い病変ではないので確認したのですけれども、まず進行性心筋症は確かに毒性病理学のテキストにあるのですけれども、いわゆるげっ歯類の進行性心筋症というタイトルだったのですけれども、中身を読むと、ヒトとの疾患の区別において、あまり軽々しくつける診断名ではないと書いてあるのですよね。

それで、もしこれが対照群を含めてまん延しているような、というのは、心筋症というのは色々な原因で起こるのですけれども、一つはウイルス感染で起こるわけです。そうすると、対照群と差がないから問題ないというよりは、対照群にどの程度こういう病変が発生していたのかというのを確認したいために、その数を聞いたのです。

見ると、グレードは色々あるのですけれども、対照群でも相当数の心筋症がみられているわけです。じっくりこの心臓の所見を観察した経験がないのですけれども、このぐらいの頻度というのは当たり前なのでしょうか。場合によっては、いわゆる飼育条件が悪くて、動物に感染がまん延してしまって起こった可能性も否定できないと思うのですよね。だから、そういう辺り、皆さんで考えていただければと思いました。

それが心臓の所見ですけれども、もう一つ、肝臓についても線維化を伴う過形成とあるのですが、まずあれっと思ったのは、この過形成はどこの過形成なのですか。肝細胞なのですか。胆管なのですか。全く意味が分からないのです。線維化も何で起こったか分からない。結局、対照群にも同じ程度あるから大丈夫なのだという論法は、多分間違っていると思うのですよね。その辺り、皆さんに議論していただければと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

また別の議論になりますけれども、○○、いかがですか。

○ ○○

ドシエのほうの実際の所見名を確認してからと思って、今探しているところです。87ページですかね。

○ ○○

ドシエは、5-93ページに全動物という形で表が作られています。その前のページにはほかの何か月分の時点の数値とかというのがありますが、全動物でいうと93ページにあるのと、所見名というのは英名。

○ ○○

できれば。

○ ○○

英名で言うと、報告書のほうにありまして、一つが“Progressive cardiomyopathy”、もう一つ、“Hyperplasia w fibrosis”というのが報告書5.5.1,5.5.2-1の307ページ、309ページというところで。

○ ○○

お願いします。“Hyperplasia”。

○ ○○

“w”と書いてあって、スペースを空けて、“fibrosis”です。

○ ○○

○○です。

今の英語の表記から、後者の肝臓については、本来は単に“fibrosis”だけでいいような所見かなと推察されます。

最初の心臓の“cardiomyopathy”、心筋症については、確かに非常にシビアな所見名で、少なくとも僕はこの所見をラットで取ったことはありません。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

心臓のほうなのですが、これはSDラットを使っているのですよね。割とこのSDラットという系統だと、2年間も飼えばこのぐらいの例数は普通に心筋症が出ると認識しておりまして、あとは、飼育条件とかロットによって多少多い少ないはあると思いますが、今、インハンドと言われているような用語的にも使われているような病態かと思うので、これでよろしいと思っております。

肝臓につきましては、確かに何の“Hyperplasia”かというのがよく分からなくて、私ももしかしたら肝細胞変異巣という肝細胞の所見を想像していたのですが、これだと単純に胆管周囲の線維化とかそういったところを取っているのかなと思います。例数からしても多過ぎるところで、過形成と言われているようなものではないのかなということ、いずれにしても所見名というところでは、○○が御指摘されるようにおかしい部分があるのですが、割と2年間飼えば認められるような所見の範疇かなと思います。

以上です。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

○○です。

○○、もう少し詳しく教えていただきたいのですけれども、心筋症の代表的な所見とかはどういったものがあるのでしょうか。

○ ○○

“Murine progressive”の“miocardiomyopathy”でしたか。これは最新の毒性病理学の教科書にも出ている一般的なげっ歯類特有の心筋症と言われているものかと思いますが、それで説明になっていますか。

○ ○○

例えば心筋の変性とか線維化とかということでしょうか。

○ ○○

そういったものも含めて、その所見名の範疇に入っているかと思います。グレードでは心筋症の小さな壊死から始まって細胞浸潤、線維化というところまでで、多分このグレードが1から4のところまで行っていますが、状態によっては1,000以下まで行くところまでも含めて包括されている病変だと思います。

以上です。

○ ○○

ということは、それは感染を疑うような所見というよりかは、加齢性変化ということでしょうか。

○ ○○

基本的にはよく毒性試験において経験するような、恐らくエイジングに伴って強く出てきますし、雄のほうが雌より割と強く出てきているような所見で、割と一般的に認められるような所見かと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

○○ですけれども、いいですか。

先ほども説明したように、進行性心筋症というのは毒性病理学のテキストにも書いてあるのです。ただし、その前にげっ歯類がついていて、もしそうであれば、げっ歯類特有のとかにしたほうが分かりやすいのかなと思います。要するに、ヒトの心筋症とは全く違うのだということが分かるような形にしたほうがいいと思うのです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

いずれにせよ、ここでは有意差及び用量相関性のある所見は認められなかったということですが、特に私としては、そういったことであれば別にあってもいいような気がするのですが、言葉として、やはり進行性心筋症というのがあれですか。病理学的には非常に強いということですか。〇〇が言うように、げっ歯類特有のものと言えばよろしいということですか。でも、これはもともとラットを使った試験なので、特に言う必要はないような気がするのですけれども。

○ ○○

だから、ヒトへの外挿性はないという意味で書いたほうがいいと思ったのですけれども、そういうことなら、いっそのこと11行目から14行目は削除してもいいかなと思います。

○ ○○

私も削除するというのが一番だと思うのですけれども、なぜ初回るときにこれを入れたのかが確かに理解できない。何か考えた人がいるのかもしれないのですけれども、どっちみち重要な所見ではないので、そういう議論しないでも済むのであれば、ここは削除していいのではないかと思いますけれども、それでよろしいですか。

○ ○○

〇〇です。

肝臓についても、明らかに毒性の疑いの所見ではない、偶発変化あるいはエイジングかもしれないという推察で削除する方向と考えていらっしゃるのでしょうか。

〇〇、どうでしょうか。

○ ○○

肝臓についてはどこの過形成なのか分からないということがあって、あまりはっきりしたことは言えないのですけれども、コントロール群で一番、一番ではないか。投与群とほぼ同程度に認められているということから、投与にはあまり関係しない所見であるということが言えると思うのです。したがって、この該当部分は全て削除したほうがすっきりするような気がしますけれども、それが私の意見です。

以上です。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

〇〇です。

全て削除に賛成します。

○ ○○

〇〇もよろしいですね。

○ ○○

特に毒性学的な意義はないというか、背景病変だと思いますので、削除でよろしいかな

と思います。

以上です。

○ ○○

では、お願いします。11行目からの「病理組織学的検査」から「所見は認められなかった」までは削除してください。その後、「腫瘍性病変についても」という形のつながりが悪いので、ここは少し修文してください。

では、そういうことにしましょう。ありがとうございます。

あと、46ページ、(3) 18か月間の発がん性試験(マウス)ですけれども、46ページの下、21行目からのボックス、肺の変色について肉眼所見のため削除。あとは、②の適応性変化として記載を修正。この意見に関しては全ての先生に同意いただいていますので、特に問題ないと思います。

ここままで慢性毒性試験及び発がん性試験です。

神経毒性試験については特に御意見はないようですので、○○、何か追加で何かありますか。

○ ○○

いえ、特にございません。結構かと思います。

○ ○○

どうもありがとうございます。

では、ここまでにしましょう。この時計で4時10分まで休憩にいたします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、再開いたします。

次は、47ページ下のボックスからですね。生殖発生毒性試験、よろしくをお願いします。

○ ○○

それでは、お願いいたします。

47ページ下のボックスですが、【事務局より】で生殖発生毒性試験については今回新たに追加された試験成績はありませんとしておりました。

○○より事前にコメントをいただいております。試験成績の概要及び考察で、いずれの試験も2か所の試験施設の名称が記載されていますが、この記載で間違いはないでしょうかといただきました。

報告書を確認しましたが、試験の実施施設、それぞれの担当については、【事務局より】に記載のとおりでした。

そうしましたら、48ページ、2世代繁殖試験(ラット)でございます。

こちらについては、テストガイドラインとの相違点についてまず49ページに記載しております。ドシエ中に相違点として書かれたものが①から⑥までありまして、そのほかにというところで、着床痕の未調査も相違点ということでしたが、そちらはドシエで言及さ

れておりませんでした。

相違点については、1つ目、各動物の状態観察において週1回の詳細な観察が未実施。精子パラメータの検査未実施。病理組織学的検査：詳細な精巣の検査未実施。原始卵胞の定量的評価未実施。児動物の身体的発育項目及び性成熟データについての記載がない。臓器重量：親動物の子宮、精巣上体、前立腺等の重量測定未実施、離乳時の脳、脾臓、胸腺の重量測定未実施というものです。

それぞれ考察がなされておりますが、その中の③児動物の身体的発育項目と性成熟データが未実施である点について、考察では高用量群での児動物の体重増加抑制として毒性影響が認められている。そのため、妥当だという説明が申請資料では書かれていたところ、その点について、〇〇より、③に関して、形態の分化・発達は体重増加データで代用できません。③以外はドシエでの考察のとおりでよろしいかと思えます。着床痕の未調査については、妊娠率、出産児数ともに対照群との間で差がなかったため、試験結果の妥当性が損なわれることはないものと思われます。

〇〇より、③に関して、体重の増加では代用できないため発育や機能への影響を評価する必要があるのではないかと思います。③以外はよろしいかと思えます。産児数に影響がない場合は、毒性プロファイルに影響を与えるとは考えにくいと思えますといただきました。

〇〇より、③以外はドシエの考察を容認します。③については、機能の発達への影響は体重増加で代替できるものではありません。何らかの形で影響を評価するべきと考えます。データギャップとして取り扱ってはいかがでしょうか。着床痕の未調査については、産児数に影響がなければ毒性プロファイルに影響を及ぼすことはないでしょうといただきました。

試験の中身につきまして、親動物の125 ppm以上投与群のP雄及び600 ppm投与群のF₁雄で認められた腎臓の硝子滴沈着について、免疫組織学的検査は実施されていないことを確認し毒性所見として残しました。扱いについて御確認くださいと事前に伺っておりました。この点、いずれの先生からも毒性所見とするということで同意いただいております。

また、50ページが一番下のボックスですが、予備試験についてです。予備試験である1世代繁殖試験（ラット）についても、試験報告書が提出されていますということで、表に毒性所見をまとめております。

こちらについて、51ページに事前いただいたコメントがございます。

〇〇と〇〇からは、記載はなくてもよいのではないかという旨のコメントいただきました。

〇〇からは、ほかの試験で認められている肝臓重量の変化が2世代試験では捉えられていないので、この試験も評価書案に記載してよいのではないかと御意見をいただいております、そちらは机上配布資料2として、水曜日の送付となって大変恐縮ではあ

りますが、1世代繁殖試験を書くとした場合の記載案を机上配布資料2として用意しております。

報告書の中身を確認したところ、2行目のところですが、SDラットで1群雌雄各10匹を用いた試験だったというところがございます。そのため、脚注のところですが、本試験は2世代試験の用量設定試験として実施されていて、動物数が1群10匹と少ないことから参考資料としたとする案として作成しています。

また、机上配布資料2の表32でございますが、もともとの評価書案で見ていただいたものの所見について報告書を再度細かく見直しまして、【事務局より】で①から④のコメントをつけさせていただいております。

①は先ほどの参考資料としましたというところ。

めくっていただいて、②親動物の1,200 ppm以上投与群の雄で認められた肝比重量増加について、肝臓の形態学的観察及び血液生化学的検査において検体投与の影響が認められていないことから、雄の所見については適応性変化とする案としています。

③親動物の600 ppm以上投与群の雌で認められた摂餌量減少について、同用量で体重増加抑制が認められる1,200 ppm以上投与群を毒性所見とする案にしました。

④児動物のほうですが、4,800 ppm投与群で認められた低体重については、統計学的有意差はないものの、体重の低値が、数値はここに書いておりますが、10%を超えていることから毒性所見としました。ただ、報告書では「4,800 ppm投与群においても離乳児に15%の体重低下が認められたが、これは親動物の雄で23%、雌で10%の体重低下に起因するものであり、特定の毒性的影響が生じたものとは考えられなかった」との考察もされていまして、こちらを毒性と取るかという点について御検討をお願いいたします。

机上配布資料2の表側に戻っていただきますと、表32の下に注釈を1点書いておりますが、こちらの試験につきましては、臓器重量の測定は肝臓だけでされていて、血液生化学的検査はGGTとコレステロールについてのみされていて、かつそれが300、1,200、4,800 ppm投与群のみ実施されているというものです。そのほかの投与群については途中で7週後にと殺されているという内容でございますので、その旨、記載について御確認をお願いいたします。

評価書案に戻っていただきまして、お願いいたします。

51ページ、発生毒性試験（ラット）でございます。

こちらはまずテストガイドラインとの相違点がありまして、51ページの下からボックスを作成しています。5点ありまして、①妊娠12日以降の体重及び摂餌量の測定間隔が3日ごとではなく4日ごと。②剖検で受胎産物が見られなかった子宮について、硫化アンモニウム染色による着床の有無の確認が未実施。③胎児検査において、肛門生殖突起間距離の測定未実施。④母動物の甲状腺の重量測定及び病理組織学的検査未実施。⑤母動物の血中甲状腺ホルモン及び甲状腺刺激ホルモン濃度測定未実施とありまして、その点について申請者の考察がドシエに書かれているというところで紹介させていただいております。

事前のコメントで、これらの相違点については、結果の妥当性が損なわれることはないという旨のコメントをいただいております。

こちらの試験の中身につきまして、52ページの下半分のボックスでございます。50 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で、投与初期に認められた体重減少及び摂餌量減少についてARfDのエンドポイントとする案としております。母動物の体重などについては【事務局より】で表にまとめておりますので、50 mg/kg体重/日で認められたものをエンドポイントとするということでもよろしいか確認をお願いいたします。事前のコメントでは、エンドポイントにするということで御同意いただいております。

53ページでございます。

こちらの試験も予備試験がありまして、毒性所見を表にまとめておりますが、〇〇、〇〇より、こちらは記載はなくてもよろしいかと思っておりますといただきました。

続いて、(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。

こちらでもまず、テストガイドラインとの相違点が54ページにありまして、2点あります。①ガイドラインでは、投与期間は着床から帝王切開予定日前日までとあるのに対して、本試験では妊娠7日から19日までの13日間と短い。②妊娠13日以降の体重及び摂餌量の測定間隔が、3日ごとではなく6又は5日ごとと長い。その点についてドシエで考察がされている旨を事前に伺わせていただいております。また、ドシエに書かれていなかった点として、母動物の甲状腺の重量測定及び病理組織学的検査未実施も相違点というところがございます。

〇〇より、①、②ともにドシエでの考察内容でもよろしいかと思われまます。臓器の病理学的検査が十分に行われていませんが、エスプロカルブ100 mg/kg体重投与までは、母動物の一般症状や着床率、吸収胚数並びに胎児平均体重などに影響がなく、甲状腺機能異常と関連する所見がみられていません。200 mg/kg投与群においても、母動物では体重減少以外一般症状に変化がみられていませんので、試験結果の妥当性が損なわれることはないものと考えてよいのではないのでしょうか。

〇〇より、ドシエでの考察でもよろしいかと思っております。

〇〇より、ドシエの考察を容認しますといただきました。

続いて、この試験の中身についてボックスがありまして、①、②です。

①は、認められた毒性所見について、発現時期を含めて表を作成しました。奇形胎児数の割合の増加というのが53ページの10行目、11行目にありますが、こちらは有意な変化でないかと前版でされていて、催奇形性は認められなかったというところですが、毒性所見として表に記載していませんが、扱いについて御検討くださいとじていました。毒性所見としなくてよいと思っておりますといずれの先生にもいただいております。

②200 mg/kg体重/日投与群の母動物で投与初期に認められた体重減少及び摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとする案としましたが、僅かな変化のため、扱いについて御検討くださいとじていました。表の中で最高用量の200 mg/kg体重/日のところで

は体重増加量に有意差が出ているというような状況です。〇〇と〇〇からARfDのエンドポイントとする案に同意いたしますといただいています。

また、この試験にも予備試験がございまして、毒性所見を表にまとめておりますが、〇〇及び〇〇より、記載しなくてよろしいかと思えますという旨のコメントいただきました。

すみません。飛んでしまいましたが、次に食品健康影響評価の63ページから64ページをお願いいたします。

63ページに、ボックスで②評価に用いた試験成績に関して、神経毒性試験は亜急性試験のみ実施されており、そのほかの試験は実施されていないことから、実施しなかった理由がドシエに書かれている旨を紹介させていただいております。

そのうちの発達神経毒性試験についての考察に対して、64ページの一番上でございますが、〇〇より、2世代繁殖試験では、身体的分化、行動発達、性成熟観察などの神経系が関わる発達に対する影響評価が示されていないため、発達期の神経毒性を確認する必要はないとするドシエの考察には同意できませんといただきました。

この点についても、試験の要否について御検討をお願いいたします。

事務局からは以上です。

〇 〇〇

47ページ下のボックスです。新たに追加された試験成績はないということですが、〇〇のほうから試験施設について問合せがありましたけれども、この回答でよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

この回答で結構です。GLP試験が複数の場所で行われていたのを、確認をさせていただきました。ありがとうございました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、49ページから(1)の2世代繁殖試験(ラット)ですが、こちらについては、49ページ、【事務局より】のボックスで⑥まで項目があるのかな。これに関して、〇〇、〇〇、〇〇全員が同じ意見で、③の児動物の身体的発育項目についての記載がないということは、ほかの体重増加では代用できないということで、別に評価する必要があるということですが、これは追加試験を要求するということになりますか。

〇〇、そういう理解ですか。

〇 〇〇

この試験の中、あるいは発達神経毒性のような同等の観察をするような試験を行っていただくと、カバーできるのではないかなと。先ほど食品健康影響評価のところを書きましたように、何もされていない状態で影響なしという判断になっているので、やはり何らか

の形で評価をしていただいたほうが良いというのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、こちらの部分と発達神経毒性に関しては試験を要求するということによろしいですね。

○○もその意見でよろしいですね。

○ ○○

はい。○○の御意見に賛成でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

これはどうすればいいのでしょうか。評価できないのですね。

○ ○○

どんな方法でもいいので試験をやればよろしいでしょうということなのですけれども、一旦試験の実施について要求を出すということによろしいですか。

例えばなのですけれども、試験の実施としてもこれは必要ないとリスク管理機関側が考えるような場合に、考察を一回出してくるような可能性も考えられると思うのですけれども、その場合はその考察はお目通しいただくことは可能でしょうか。

○ ○○

○○、考察に関していかがですか。

○ ○○

もちろん考察をされれば見ることはできますけれども、今ドシエに書かれている以上の考察が返ってくるとは期待できないのではないかと思います。

もう一つ伺いたいののが、データギャップという形で、ここはこれがないからということで何か追加のものをつけるとか、そういった形でできるということはあるのでしょうか。

以上です。

○ ○○

安全係数ということで、まだ経験はないのですけれども、例えばなのですが、観察項目が欠けている場合、安全係数は幾つぐらいあるとカバーできそうとか、相場感というものはございますでしょうか。

例えばこの2世代繁殖試験の用量設定の差とか、今、25 ppmでは何も影響が出ていないようなのですけれども、親でも影響が出ていなくて、児ですと600 ppmで低体重がみられるのみということなのですが、どのくらいの用量ならNOAELが取れそうという相場感があるのか、それともこれは本当にやってみないと分からないというようなものなのか、そこら辺、可能な範囲で結構ですけれども、お聞かせいただければと思います。

○ ○○

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

なかなか難しい御質問で、やっていないものをどのぐらいまで下げたら安全係数が取れるかというので全く手探りで、もちろん色々なことを御覧になっているので、著しい影響があったものではないとは思いますが、なんせ見ていないということなので、どこかの試験の段階でもみられていないし、精巢の詳細な病理もやらないとかというのがさっき反復投与のところでもありましたし、どうしましょうか。私のほうからこのぐらいというのは申し上げにくいというのがお答えになるかと思えます。

どなたか先生方で。

〇 〇〇

〇〇、今の安全係数について御意見はありますか。

〇 〇〇

私も、これは実際に試験をやっておりませんので、この研究といえますか試験で実際に身体の分化のことにに関して何もデータがありませんので、なかなか安全係数をどのぐらいというのは非常に申し上げにくいかと思えます。

実際は児動物の育ってからの形態とか外表には異常はないのでしょうかけれども、発達段階というところはやはり見てみないと分からないところがございまして、なかなか何かで代替するという評価は難しいかなというのが私の感覚でございまして。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

では、これ以上の考察が出るかどうか分かりませんが、一応考察を求めて、その考察の内容をまた検討した後にどういった試験が必要かということを検討したいと思えますけれども、よろしいですか。

では、今はそういう形にさせていただきます。

続けます。50ページ目の真ん中のボックスです。【事務局より】ですけれども、こちらは親動物の125 ppm以上投与群の腎臓の硝子滴沈着を毒性所見として残しましたということですが、こちらは全ての委員に同意いただいています。ありがとうございます。

50ページの下の方のボックス、【事務局より】で予備試験である1世代繁殖試験（ラット）についての試験報告書がありますということです。これの取扱いについては評価書案に記載しなくていいのではないかと、〇〇、〇〇にいただいていますけれども、〇〇のほうからも記載してよいのではないかと意見をいただいています。それで先ほどの机上配布資料があったわけですが、これを参考資料として評価書案に入れるかどうかということですが、内容に関しては、〇〇、何かコメントがありましたらよろしく願います。

○ ○○

1世代繁殖試験、取扱いは参考資料としていただくことでよろしいのではないかと思います。反復投与毒性試験のところからずっと議論がございました肝臓に対する影響というのが、2世代繁殖試験のほうでは、用量が下がった関係かと思いますが、あまりはつきりしていない。一方、この1世代繁殖試験では少し高い用量を投与した試験が行われていますので、そういった中でコレステロールの増加といったものも捉えられていますので、参考資料として提示してはいかがかというのが私の考えです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

参考資料としてつけていただければいいのでしたら、情報量が多いほうがいいと思いますので、私も参考資料としてつけていただくのが一番いいのではとっております。

以上です。

○ ○○

分かりました。

それでは、机上配布資料2の1世代繁殖試験（ラット）を参考資料として評価書の中に入れるということにしたいと思っておりますので、よろしくお願ひします。

51ページ、（2）発生毒性試験（ラット）です。こちらに関しては、51ページ目下のボックスに3点事務局より考察をいただいておりますけれども、こちらに関しては、3名の先生より相違点、ドシエの考察に関して特に問題はないということによろしいですね。

あと、52ページ下のボックスの【事務局より】ですけれども、50 mg/kg体重/日以上の投与群の母動物で投与初期に認められた体重減少及び摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとする案としましたということで、こちらに関してもエンドポイントとするということで皆さんに意見をいただいております。

53ページの2番目のボックスの【事務局より】ですけれども、こちらはOECD414の相違点とされた項目は実施されていませんので、本試験で得られていない情報を示した試験ではないため、評価書案に記載しませんでした。この表ですけれども、これに関しては、○○、○○から評価書に記載しないでよいという案に同意しますということです。

これに関して、○○はよろしいですか。

○ ○○

結構です。同様です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、53ページ下の2行目、（3）発生毒性試験（ウサギ）ですけれども、こち

らに関しては54ページ6行目、【事務局より】ということで、OECD414の相違点とドジェの考察に関して2点問題があるかどうかということですが、こちらも〇〇、〇〇から容認しますということで、問題ないと思います。

54ページ一番下の【事務局より】ということで、こちらも事務局より2点御意見を求められておりますけれども、こちらも〇〇より①に関しては毒性所見として表に記載しなくてよいということ。〇〇からも同じ意見をいただいています。

こちらも、〇〇も御意見はよろしいですか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

55ページの下【事務局より】です。こちらもOECDの414との相違点ですが、〇〇、〇〇から特に評価書案に記載の必要はないということです。

こちらもよろしいですね。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これで発生毒性試験までおしまい、次に遺伝毒性試験をお願いします。

〇 〇〇

56ページ2行目から遺伝毒性試験でございまして、今回一部追加された試験ということで、復帰突然試験（参照78）が追加されましたので、追記しております。

テストガイドラインとの相違について57ページから記載してございまして、【事務局より】の①復帰突然変異試験（参照40）、復帰突然試験はもともとあったほうの古い試験についてテストガイドラインと相違があり、用量当たり3枚のプレートを用いていない点や、試験が1回のみの実施であり、再現性が確認されていない。判定基準及び背景データが記載されていない。その考察として、ガイドラインの最大試験濃度である5,000 µg/プレートまで実施され、明らかな陰性であることから、試験の妥当性が損なわれることはないと考えたとされておりました。

この点について、〇〇より、2022年のGLP試験、今回追加されたほうの試験では生育阻害について記載があり、用量を設定していた。ただ、この古いほうの試験は試験の成立条件の記載がなく、生育阻害の言及がないことから、5,000 µg/プレートまで実施されたという理由で受け入れられるとは限らないということで、テストガイドラインの用量設定に係るところの文言の引用をいただいております。

この点、御検討をお願いいたします。

また、②染色体異常試験のことで相違点がありまして、分裂中期細胞観察数が不足して

いることと、本試験において細胞毒性が測定されていないということがありました。ドシエの考察は、いずれの用量においても染色体異常の出現率の増加は認められなかったことから、試験の妥当性が損なわれることはないと考えたとありました。

〇〇より、ドシエ5-70ページの表1、こちらは机上配布資料3として別途用意しておりますが、表1の代謝活性化法の上側は陽性対照群が陰性に見受けられる。陽性対照が陰性の試験が妥当なのかの位置づけの説明がない。観測数の不足も否定できないことから、できれば2016年のガイドラインに沿った試験があるほうが望ましいのではといただいております。

机上配布資料3を御覧ください。

上半分が直接法というもの、下半分が代謝活性化法という試験で、下半分の代謝活性化法の上側、マイナスS9の結果の陽性対照群DMN 0.5、DMNはジメチルニトロソアミンです。こちらの結果が陽性ではなく陰性の結果になっていることから、この試験が妥当なのかという御意見をいただいております。

戻りまして、57ページの③小核試験についても相違点があって、幼若赤血球観察数が不足しているという点。こちらについては、〇〇から小核については特にコメントはございませんといただきました。〇〇からは特にコメントはありませんといただいております。

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

特に陰性に関しては問題なさそうなのですが、〇〇のほうから意見をいただいておりますけれども、もうちょっと詳しく皆さんに解説していただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

①の復帰突然変異試験について。古い試験については、もともと記載のあった試験ですが、生育阻害の部分の記載がなく、1回しか試験がされていない。用量設定等も記載がない。そして、2022年の最新の試験データが今回提出されたので、特に古い試験の方ではなくても良いのではないかと考えたのが1点目です。

染色体異常も続けてよいでしょうか。

〇 〇〇

申し上げます。

〇 〇〇

染色体異常試験について。ガイドラインに合っているか合っていないかということよりも、この表1の結果自体が代謝活性化法なのにS9マイナスになっていた。あと、陽性対照群の代謝活性化法と書いてあるところ、S9マイナスで構造異常と異常細胞数が0%という記載は、こちらを陽性としていいのか疑問であります。ドシエでのほうにも特に説明がない。この試験自体を妥当な試験としてとらえていいのか判断に迷いました。皆さんの御

意見を伺いたいと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

確かに今回追加された試験以外のものに関しては結構古いですね。小核試験は比較的新しいですけれども、やはり観察細胞数が少ない。この後にOECDのガイドラインが2016年に変わっていますので、それに合わせれば少ないと言えますが、信頼性に関しては私としては特に問題ないと思います。

特に最初にありました復帰突然変異試験に関しては、今回追加された試験がありますので、前のも特に削除する必要はないのではないかと私は思います。

問題は染色体異常試験です。こちらが1985年の古い試験で、先ほどの机上配布資料3を見ますと、確かに、代謝活性化法で陽性対照群がなぜS9マイナスで陽性に出ないのだということですね。これは別の考え方があって、これによってちゃんと代謝活性化が働いているということを示していることになります。つまり、DMNという陽性対照は代謝活性化下ではないと染色体異常を起こしませんから、そういった意味では、この系が陽性対照は働いているという証明になります。さらに、S9マイナスに関しては、その上の24時間、48時間でやっていますので、1985年の当時、実はこういった試験も許されていました。特に陽性対照、これは代謝活性化で出る陽性対照ですから、そう考えると、ロジックとしては悪くはないと考えてもらいたいと思います。

○ ○○

あと、もう一点気になるのは、直接法で24時間の陽性対照です。異常細胞が96%というのは多過ぎるような気もする。

○ ○○

それはGLPでやっていますので、何とも言えないですね。確かに48時間のほうが少ないので、これだけ多いとほとんど飽和している状態なので、その辺の数というのは評価が難しいかなと思います。

○ ○○

古いデータでもありますので、そのまま良いとしてしまっただけ良いのかと思いましたので、少しコメントさせていただきました。

○ ○○

新しい試験でやり直すという手もありますが、小核試験で陰性ですし、特に新しく試験をしたとしても陽性になる可能性というのは少ないと思いますので、それによって余計な手間をかけたり、資源を有効に使うということでも、特に必要ないのではないかと私は思います。

○ ○○

資源を有効に使うということ、もう一回やったら陰性であろうということ、特にやらな

くてもいいということで承知しました。

○ ○○

よろしく申し上げます。

では、58ページの12から申し上げます。

○ ○○

経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。

まず急性の経皮、吸入ばく露について書かれておりますが、特段コメントはいただいておりません。

また、眼に対する刺激性及び皮膚感作性試験についても、特段前版までの記載に対してコメントはいただいておりません。

次に、13ポツがその他の試験でございます、1つコリンエステラーゼ活性に対する影響の試験がございます。

こちらはめくっていただいて59ページ、事務局で一部修正しています。10行目からのところですが、ボックス内、読みますと、血漿コリンエステラーゼ活性阻害について偶発的であるとされていますが、コリンエステラーゼ活性阻害を評価する上での毒性学的意義はない旨の修正案としました。扱いについて御検討くださいとしまして、事前のコメントはこれで同意しますという旨のコメントをいただいております。

続いて、(2) 公表文献における研究結果、こちらは今回提出されていることから追記しております。説明しますと、エスプロカルブについて、データベース、Web of ScienceとJ-STAGEを用いて検索がなされております。

事前に公表文献報告書を送付させていただきましたが、もともとはWeb of Scienceだけで検索されていまして、その後に農林水産省の公表文献のガイドラインが改正されたことをもって、欧米で登録のない本農薬のようなものはJ-STAGEでも検索をするようになりまして、J-STAGEで検索したのが追補というほうのファイルでございます。

それぞれ、Web of Scienceのほうは、検索した結果、ヒトに対する毒性の分野に該当する試験はなかったという結果です。J-STAGEのほうは、ヒトに対する毒性の分野に該当する文献というのは2報ありましたが、農林水産省が出しているガイドラインに沿って適合性を確認したところ、第1段階の適合性確認というところでは、表の文献のタイトルと概要、サマリーを見て判断するのですが、そちらは通っていますが、適合性の第2段階というところ、全文を見て検索するところにおいて、その2報とも評価に使えるようなものではないということで落ちていまして、選択された公表文献はなかったという結果でございます。

こちらについて、公表文献報告書、特にJ-STAGE、追補のほうでは幾つか文献が引っかかってきておりますので、こちらは使わないということでよいか。また、何かこれは使ったほうがいいのかという文献がありましたら、御指摘いただく。若しくは、ほかにこの文献報告書に載っていない試験であっても、使ったほうがいいのかというものであれ

ば、今回評価に使うということになりますので、そういったものがあれば御意見をいただければと思います。

公表文献に関しては以上です。

続いて、代謝物まで行ってしまいますが、60ページから安全性に係る試験の概要を書いています。まず急性毒性試験が代謝物と原体混在物についてなされておりますが、テストガイドラインとの相違点について60ページの下のところに書いております。ただ、妥当性は損なわれないということで事前にコメントを先生方からいただいております。

続いて61ページ、遺伝毒性試験でございます。表36にそれぞれ結果をまとめております。陰性という結果でございますが、テストガイドラインとの相違点は62ページでございます。こちらはいずれも復帰突然変異試験でございますが、試験が1回の実施であり、再現性が確認されていない。背景データが記載されていないという試験で、考察では明らかなコロニー数の増加が認められなかったこと、陽性対照群では明らかなコロニー数の増加が認められたことから、試験の妥当性が損なわれることはないと考えていただいております。

この点、〇〇より、①、②原体の参照40とは異なり、予備試験で用量の評価がされているため、問題ないと思われ。ただし、プレート法で陰性であることは、前例に合うならばできれば記載したほうがよいかと思っておりますといただきました。

先ほどの原体の古い試験は予備試験をしていなかったということですが、こちらの代謝物のほうは予備試験をしていることから、予備試験の結果を書いたほうがいいのかという意味かと思えるのですが、過去例でいきますと特段書いている例はあまりないのかなというところございました。

あと、〇〇から、二重下線部、表36の代謝物Bのところを引かせていただきましたが、処理濃度が間違いではないかということで、TA100は0.02~10 μL/プレートの結果がTableに記載されているのではと御意見をいただいて、いずれもTA100だけ処理濃度は別でしたので、その旨、事務局で修正させていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

58ページの経皮投与、吸入ばく露等試験については特に問題ありません。

その次、その他の試験、コリンエステラーゼ活性に対する影響ということで、事務局よりコリンエステラーゼ活性阻害を評価する上で毒性学的な意義はないというような修正案ということですが、この事務局案に関しては毒性の先生から事務局案に同意していただきましたので、特に問題ないと思っております。

あと、(2) 公表文献における研究結果については、先ほど説明があったとおりです。

60ページから代謝物に関してです。代謝物に関しては、最初の代謝物、原体混在物の急性毒性試験です。こちらは60ページ下の【事務局より】の括弧です。こちら

OECD420との相違点及びドシエでの考察に関してですが、毒性の先生から特に問題はないという意見をいただいております。

遺伝毒性に関しては、事務局よりドシエの考察ということですがけれども、こちらも特に問題はないということです。

〇〇のほうから、プレート法ということですがけれども、これはどういうことなのか説明していただけますでしょうか。先ほど事務局の言ったことでよろしいですか。

〇 〇〇

少し違っております。この試験自体がプレインキュベーション法ではなくてプレート法で実施されておりました。もし前例でプレート法の試験はプレート法だと記載しているのだったら記載したほうが良いのではないかという意味です。特に重要ではないのでこのままでも問題ございません。

以上です。

〇 〇〇

これまで評価書でAmes試験に対してプレート法かプレインキュベーション法か特に記載してありましたか。

〇 〇〇

多分なのですがけれども、両方でやってある場合などは、プレート法でどういう結果、何とかでどういう結果と書き分けたりするのですがけれども、どちらかだけのときはあえて書いてなかったような気がします。

〇 〇〇

一応どちらも同じぐらいの検出能力はあると言っているのですがけれども、安衛法では、予備試験はプレート法でやった場合には本試験はプレインキュベーション法でやりなさいといった指示は出ているのですが、ただ、OECDのほうでは特に違いはないという意見ですので、これまで特にそういった記載がないようであれば、あえて書く必要はないのではないかと私は思いますけれども、いかがですか。よろしいですか。

〇 〇〇

結構でございます。

〇 〇〇

あと、〇〇から記載の整備をいただきました。ありがとうございます。

これで剤の評価は終わりですがけれども、特に皆さんの中で何か言い残したこととかはありますでしょうか。

先ほど、〇〇から意見があった胆汁中排泄の部分は、修文案はできましたか。

〇 〇〇

今回継続になるかと思っておりますので、次回までに用意しておきます。

〇 〇〇

分かりました。

もう5時ですけれども、どっちみち継続になるということで、幾つかの宿題がありましたので、食品健康影響評価以降に関しては次回にしたいと思えますけれども、よろしいですか。

御意見がないようですので、そうさせていただきます。

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

御議論ありがとうございました。

2世代繁殖試験の児動物の身体的発育項目、性成熟データの記録がないという点に関して追加資料要求を出すということで、事務局にて案を取りまとめて、またメールで御確認をお願いいたします。

要求事項に対して回答が提出され次第、再度、本調査会にて御審議いただく予定でございます。

農薬評価書案については、本日御指摘があった事項等を踏まえ、修正案などを作成させていただきます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

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。

本調査会については、次回は12月15日金曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から特にないようでしたら、今日は長引いて、○○の不手際で最後まで行きませんでした。申し訳ありません。

それでは、以上をもちまして、第24回農薬第五専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上