

# 食品安全委員会農薬第二専門調査会

## 第24回会合議事録

1. 日時 令和5年1月18日（水） 13:58～16:19

2. 場所 食品安全委員会 中会議室 （Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（ジメスルファゼット）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)

堀本座長、平塚座長代理、豊田座長代理、稲見専門委員、佐藤専門委員、  
清家専門委員、田中専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、  
森田専門委員

(専門参考人)

赤池専門参考人

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、  
糸井専門官、中井専門官、鈴木係長、原田係長、落合専門職、三枝専門職、  
高橋専門職、町野専門職、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 ジメスルファゼット農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ジメスルファゼット参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

そうしましたら、少し早いですが、おそろいいただきましたので、第24回農薬第二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。本年もどうぞよろしくお願い申し上げます。

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、新型コロナウイルス感染症のまん延の防止のため、Web会議システムを利用して御参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員11名に御出席いただいております。

また、神経毒性を御専門とされる赤池先生にも専門参考人として御参加いただいております。

また、本日は、堀本座長には食品安全委員会の会議室から御参加いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

まず、先般、食品安全委員会の常勤委員1名の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。

このたび、山本委員が委員に再任されました。御挨拶をさせていただきます。

○山本委員長

皆さん、こんにちは。

1月7日付をもちまして委員に再任され、1月10日の食品安全委員会で引き続き委員長に推挙いただきました、山本茂貴です。一言御挨拶を申し上げます。

食品安全委員会は、リスク評価機関としての独立性と中立性を確保しつつ、科学的知見に基づき、客観的で公正な立場から食品健康影響評価を行うことを掲げており、より科学的に妥当性の高い食品健康影響評価の実現に向けて取り組んでおります。

食品安全委員会がリスク評価を始めてから、今年の7月には20周年を迎えます。これまでに既に3,100を超える評価書が作成されており、農薬に関する専門調査会では最も多くの評価書を作成いただいております。

農薬第二専門調査会では、個別の農薬について調査審議を実施していただいております。専門委員及び専門参考人の皆様方におかれましては、それぞれ御専門の分野の科学的知見や経験を踏まえ、引き続き積極的に専門調査会での審議に御参画いただきますようお願い申し上げます。

簡単ではございますが、私からの挨拶とさせていただきます。引き続きどうぞよろしくようお願い申し上げます。

○横山課長補佐

どうぞよろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を堀本座長にお願いしたいと思います。

○堀本座長

それでは、まず、本年も引き続きよろしく願いします。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ジメスルフアゼット）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、よろしくお祈いします。

事務局より資料確認をお祈いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得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祈いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員名簿のほか、資料1として、ジメスルファゼット農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料といたしまして3点御用意しております。

1点目、机上配布資料1が回答に関する資料。

机上配布資料2が2世代繁殖試験に関する資料。

机上配布資料3がウサギの発生毒性試験に関する資料となっております。

資料は以上でございますが、不足等ございましたら事務局までお申しつけいただければと思います。よろしいですか。

また、本日はWeb会議形式で会議を行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、御発言時ですが、まず、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載された赤いほうをカメラに向けてください。映像機能が機能していないような場合は、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で御発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいてマイクをオフとする御対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時でございますが、会議中、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況となってしまった場合、ビデオ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックいただくとオンオフできます。それでも状況が変わらないようでしたら、事務局までお知らせいただけますか、又は再入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○堀本座長

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

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

○堀本座長

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。

ありがとうございます。

それでは、農薬（ジメスルファゼット）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○中井専門官

事務局、中井でございます。どうぞよろしくをお願いいたします。

お送りしております資料1のジメスルファゼットの評価書案を御覧いただければと思います。

ジメスルファゼットはスルホンアニリド骨格を有する除草剤で、今回、稲への新規登録申請及び魚介類への基準値設定の要請がなされています。

12月に行われました前回の調査会において、慢性毒性試験及び発がん性試験までと神経毒性試験の一部、遺伝毒性試験からその他の試験まで御審議いただきました。

今回は、前回の審議を踏まえた修正箇所の確認を含めまして、引き続き神経毒性試験の一部と生殖発生毒性試験、及び代謝物に係る試験について御審議をお願いいたします。

資料1をおめくりいただきまして、審議の経緯のところを御覧いただければと思います。4ページでございます。

こちらに先ほど御紹介しましたとおり、12月に御審議いただいたものと、本日御審議いただく予定で記載してございます。

続きまして、6ページからが前回御審議いただいた内容になるのですが、先生方からコメントをお寄せいただいた部分を中心に御紹介いたします。

まず、Iは評価対象農薬の概要。

続きまして、8ページからがIIで安全性に係る試験の概要でございます。こちらは前回審議済みの部分で、清家専門委員、野村専門委員よりコメントや修正等はありませんといただいています。

飛びまして、12ページを御覧ください。

動物体内動態試験の前に記載させていただいておりますが、篠原専門委員、平塚専門委員から、今回の評価書案に関して特段コメントはございませんといただいています。

続きまして、18ページからが急性毒性試験等になります。藤本専門委員より、コメント

等はありませんと頂戴しております。

前回御審議いただいた範囲になりますけれども、21ページを御覧ください。

佐藤専門委員よりコメントを頂戴しておりますので御紹介いたします。(4)の14日間亜急性毒性試験のラットについてでございます。こちらは参考資料とした部分でございますけれども、表22を御覧いただいて、3,000 ppm投与群の雌の所見を御覧ください。波線を引いているところ、腎比重量増加について、これはこのままでしたか。腎障害を示唆するパラメータが動いていないようですがというコメントを頂戴いたしました。前回御審議いただいた際からの追加コメントとなります。

前回、全体的に腎臓の重量変化につきまして御審議いただきましたので、こちらについても御確認いただければと考えております。

続きまして、25ページを御覧ください。

4行目から18か月間発がん性試験のマウスを記載してございます。前回、腫瘍性病変は認められなかった旨を記載しておりませんでしたので、12行目に事務局で追記をさせていただきます。

こちらにつきましても、豊田専門委員と佐藤専門委員より誤記の指摘、また、所見についてのコメントを頂戴しております。

まず、表30のタイトルについて豊田専門委員より修正をいただきました。

それから、佐藤専門委員から、600 ppm投与群の雄についてコメントを頂戴しております。波線部について、以前論議をされずにスルーしてしまいましたが、小葉中心性肝細胞肥大は代謝亢進であれば毒性とはならないのではないのでしょうか。イヌ90日間では毒性としていません。炎症性細胞浸潤は雌では対照群にも多く認められており、この手の変化は偶発的にもしばしば認められるものであるもので、毒性変化ではないと思われまして頂戴しております。

前回審議時に、肝炎症細胞浸潤については偶発所見ではないかというコメントも頂戴しておりましたので、この肝炎症細胞浸潤を毒性所見とするかどうか。さらに、小葉中心性肝細胞肥大などについても毒性所見とするかどうか御確認いただければと考えております。

前回審議分につきましては以上でございます。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、ただいまの確認事項に戻りまして、まず、最初の前半の部分に関しては特に何もない。一般毒性試験の前までは、先生方、特にコメントはないということですが、この時点で何か気がついたこととかはありますでしょうか。よろしいでしょうか。

よろしいですね。

それでは、18ページの6. 急性毒性試験等のところにコメントがありました。21ページの表22のラットの14日間亜急性毒性試験の毒性所見の中で腎比重量増加というのが雌の3,000 ppm群で記載されている。これについて佐藤先生のコメントでは、除外していいの

ではないかというコメントと理解してよろしいでしょうか。佐藤先生。

○佐藤専門委員

佐藤です。

前の会議の定義では除外という扱いになるのかなと思ひまして、カリウム減少だけなので、クロールの動きだけだと取らなかったと記憶しておりました。いかがでしょうか。

○堀本座長

それでは、豊田先生は同意ということですね。

藤本先生はいかがでしょう。

同意ですね。ありがとうございます。

では、いずれの先生方も同意ということで、表22の14日間のラットの亜急性毒性試験の3,000 ppmの雌の腎の比重量増加は削除するというところでよろしいですね。

では、次が26ページの表30のマウスの18か月間発がん性試験で認められた毒性所見の600 ppm群の小葉中心性肝細胞肥大と、それから、肝炎症細胞浸潤の所見についてですが、これは、佐藤先生、もし補足があれば、まず佐藤先生のほうからお願いします。

○佐藤専門委員

補足ということもない、ここに書いてあるとおりののですけれども、小葉中心性肝細胞肥大は、このレポートでは酵素誘導ということは書いていないのですが、イヌのほうでは代謝亢進であろうということが書かれてあって、同じ剤の変化でありますので、また、元レポートのほうでも肥大は毒性とされていなかったのかなと読み解いております。

それから、炎症細胞浸潤についても同じくです。雄では対照群にいなかったようですが、雌のほうでは対照群にもあった変化で、しばしば認められるものではないかなと考えております。

ほかの先生の御意見も聞きたいと思っております。よろしく申し上げます。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、今のコメントに対しまして、まず豊田先生のほうからお願いします。

○豊田専門委員

豊田です。

ここは、確かに肝炎症細胞浸潤に関しては前回触れられていなかったようです。ただ、肝細胞肥大と肝比重量増加に関してはたしか議論があったはずで、90日間のマウスの試験のほうでALPの増加ですとか、アルブミン低下やトータルプロテインですね。その低下があるということで、90日間のほうでは毒性と取っているということでした。こちらの発がん性試験のほうでは血液の生化学試験をやっていませんので、それが起きていないということを示せないということで、肝細胞肥大と比重量増加だけではありますが、毒性と取るという議論が前回あったと思います。なので、炎症細胞浸潤をどうするかにはかかわらず、

ここは前回の議論どおり残しておいてよいのかなと思っています。

肝炎症細胞浸潤に関しては、これは私も前回気になっていまして、非常に発生頻度が低いのです。最高用量の600 ppmでも5例だけということなので、かなり微妙なところで有意差がついていたというのは思っていました。今回、個体別表でチェックしてみましたら、肝炎症細胞浸潤を起こしている5例のうち、肝細胞肥大を伴っているのは1例だけだったのです。4例は全く別個に起きているということが分かりましたので、確かにこれはどうも関連した変化ではなさそうだなというのは私も今回見直して思いました。なので、肝炎症細胞浸潤に関しては削除でも差し支えないかと思っております。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、藤本先生、お願いします。

○藤本専門委員

藤本です。

小葉中心性肝細胞肥大については今いただいたとおりかと思えます。ありがとうございます。

肝炎症細胞浸潤については、私は何も考えていなかったのですけれども、実際に有意差としては本当にたまたまついているというレベルで、御指摘のとおり、雌ではコントロールでもみられて、ドーズレスポンス的な変化というのは全くないということからも、偶発的な変化であるという可能性が高いように思われます。ですので、削除でよろしいかと思えます。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

佐藤先生、今のそれぞれのコメントでよろしいでしょうか。

○佐藤専門委員

ありがとうございます。

小葉中心性肝細胞肥大については、前回十分論議がなされていたということで、二重に書くようなことになって申し訳ありませんでした。たびたび通信が止まっていたので、前回その辺だったのかもしれないなと言いつきをさせていただければと思います。ありがとうございました。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、この肝炎症細胞浸潤は削除するということがよろしいですね。

以上ですね。

では、引き続きお願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、続きまして、今回審議分のところに入りますけれども、神経毒性試験を御覧いただければと思います。

(1) 急性神経毒性試験になります。

前回いただいたコメントを27ページのコメントボックスの下のほうに記載しております。

上のほうのボックスを御覧ください。前回の御審議において、体重増加抑制のみられない用量で認められた自発運動量減少、活動低下、着地開脚幅減少等が神経毒性に関連する症状であるかどうか、本剤の急性神経毒性の有無についてどのように判断するかが議論され、神経毒性を御専門とされる専門参考人に御参画いただいた上で引き続き議論することとされました。本剤に急性神経毒性が認められるかどうかについて御検討くださいとお願いしておりました。

赤池専門参考人よりいただいたコメントを紹介いたします。125 mg/kg体重投与群では、雄で統計学的に有意差のある自発運動量減少が出ていますが、減少の程度が少ないので、神経毒性とみる必要はないでしょう。250 mg/kg体重投与群では、自発運動量の減少量が比較的大きいですが、それでもトータルで50%程度までの減少であり、さらに、急性毒性試験（ラット）の300 mg/kg体重投与群で円背位がみられていますので、一般状態の悪化の影響と区別できず、神経毒性の根拠とするのは難しいと考えますと頂戴しております。

そのほかの先生方からは特にコメントは頂戴しておりません。

続きまして、27ページの下のほう、2行目からが(2) 90日間亜急性神経毒性試験でございます。こちらは審議済みの部分ですが、28ページの3行目に事務局のほうで記載整備の追記をさせていただいております。

短いですが、神経毒性試験につきましては以上でございます。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、神経毒性のところは、今日赤池先生に参加していただいておりますので、この辺、補足でもう少し説明していただければありがたいです。お願いいたします。

○赤池専門参考人

赤池でございます。久しぶりに出席させていただきまして、どうもありがとうございます。

今読み上げていただいたとおりの内容でございますけれども、自発運動量の減少ですとか、着地のときの開脚幅の減少といったことは、これまでも色々議論がされてきましたけれども、一般状態が悪化しているときによく起こるものでありまして、基本的には、例えばですけども、特定のニューロトランスマッターの受容体に対して、例えばGABA系やニコチン受容体といったものに作用するというようなことが分かっている場合は別ですけ

れども、本剤は作用機序不明ということで、基本的に除草剤ですから、そういった受容体に対する作用というのはあまり考えにくいと思いますので、こういった剤の場合には神経毒性と一般状態の悪化を区別することはなかなか難しいと考えます。

その場合に1つ重要な点は、投与量はどれくらいであるかということで、かなり低い用量で非常に大きな作用が出ている。さらに、一般状態は明らかに悪化していないということであれば神経毒性を疑う必要があると思いますけれども、今回の場合に、コメントにも書かせていただきましたが、125 mg/kgで有意な自発運動量の減少というものが観察されていますけれども、これは非常に減少の程度が少ないということですので、基本的に神経毒性とみる必要はないと考えます。250 mg/kg以上で比較的是っきりとした大きな減少がみられていますけれども、まず一つは、それでも50%程度であるということです。

それから、コメントにも書かせていただきましたけれども、必ずしも一般状態の悪化を示すものかどうかは分かりませんが、急性毒性試験のほうではほぼ同様の300 mg/kgで円背位が認められているというようなことがありますので、少なくとも一般状態が一過性に悪くなったということと区別して神経毒性と考えることは難しいのではないかと考えます。

あと、先ほど言いましたように、作用メカニズム等を考えましても、基本的には神経毒性とみる必要はないと考えました。

以上でございます。

○堀本座長

ありがとうございます。

ほかの先生方、この機会に確認とかを含めて何かコメントとかはありますでしょうか。よろしいでしょうか。

赤池先生、後学のために教えていただきたいのですけれども、トータルで50%程度の減少というのは、神経毒性の場合それほどでもないという理解でよろしいのですか。半分というのは感覚的にはすごく落ちているような感じもするのですけれども。

○赤池専門参考人

ですから、全くなくなったというと非常に大きいですが、50%というのは、そこまでではないとしてもはっきりとした自発運動量の減少と言っていいと思います。ただ、それが神経毒性に由来するものであるのか、一般状態の悪化に由来するものであるのかということの区別ができて、なおかつ神経毒性の何らかのメカニズムを発揮しているという場合には神経毒性と言っていいと思いますけれども、ただ自発運動量が減少したということだけ、あるいは本剤の場合には着地のときの開脚幅も減っていますので、何らかの変化が起こっていることは間違いのないことですので、ただ、そのメカニズムが神経毒性に由来しているのか、あるいは一般状態も含めて何らかの鬱的な状態になって起こっているのかというところは区別できないということで、少なくとも神経毒性であるということは断定できないだろうということです。

○堀本座長

ありがとうございます。

その辺のところにつきましては、佐藤先生、何かよろしいでしょうか。

○佐藤専門委員

大丈夫です。大変勉強になりました。ありがとうございました。

○堀本座長

藤本先生、お願いします。

○藤本専門委員

藤本です。

大変ありがとうございます。

それで、佐藤先生からも前回のときにコメントをいただいているのですが、この毒性所見の表に関しては、これらは一般状態の悪化による症状として出しておいた上で、神経毒性ではないという判断をするという書き方というかまとめ方になるのでしょうか。そこを教えていただけませんかでしょうか。お願いします。

以上です。

○堀本座長

では、赤池先生、コメントをお願いします。

○赤池専門参考人

今までもこういった例があったと記憶していますけれども、もし私の記憶が間違っていなければ、はっきりと神経毒性と断定できない場合、ですから、毒性所見は当然あったわけですが、ただ、調査会で、神経毒性でない判断されるのであれば、神経毒性は認められなかったと記載していたと記憶しております。

○堀本座長

ありがとうございます。

そうすると、26ページの表記は従来どおりの書き方になっているという理解でよろしいですね。

○赤池専門参考人

私の記憶が違ってなければということですが、事務局のほうはいかがでしょう。

○堀本座長

事務局、お願いします。

○横山課長補佐

赤池先生、ありがとうございました。

この表につきましては、認められた所見、検体投与による毒性影響については全て表にピックアップするというので、それらの所見から神経毒性ありと判断されるかどうかという御議論の上、今おっしゃっていただきましたとおり、神経毒性によるものではないと御判断いただけるような場合は、急性神経毒性は認められなかったと記載していただいて

います。神経毒性ありという場合には、特に認められなかったというのは記載せず、さらに、一般毒性と神経毒性のNOAELが違うような場合には、NOAELを分けて記載したりというようなことで、分かるように記載をしているところがございます。

○堀本座長

では、赤池先生、お願いいたします。

○赤池専門参考人

やはり投与量が高い場合に、どうしても非常に判断が難しいというケースはあると思います。今、私は参考人という立場ですから、あまり最終判断を下すようなこと言てはいけないのでしょうかけれども、ただ、やはりメカニズムとして中枢神経系のある特定の部位に働いて、あるいは明らかに神経組織に変性を起こして、何か変化を起こしているというようなことがあれば、仮に一般症状が変化する、あるいはする懸念があったとしても、神経毒性とできるのだろうと思います。

ただ、少なくとも表31でみられた変化というのはまず一過性のものであるということですので、少なくとも神経系の何らかのいわゆる不可逆的な障害というものが関わるものではないと考えてよろしいかと思えます。そうしますと、神経系のニューロンネットワーク、中枢ないし末梢ですけれども、あるいは骨格筋ですね。どこかに何らかの作用を発現して、活動低下や自発運動の減少、あるいは脊髄反射の抑制といったことが起こっているということがある程度推定できる場合には神経毒性ありという判断をするということになるのではないのでしょうか。ただ、そういったことが推定できない。そういった根拠もない。あと、投与量も、先ほど申し上げましたように125 mg/kgですと程度が少ないので、神経毒性とは考えづらいと思えますので、かなり考慮しなければいけないのは恐らく250 mg/kg以上ということで、このぐらいの用量になりますと、やはり農薬系の色々な化合物ですと一過性に一般症状が悪化する可能性は当然ありますし、そういった作用の中で活動低下や自発運動量の減少ということが一時的に起こっているという可能性も十分に考えられると思えます。

コメントにも書かせていただきましたけれども、ほぼ同様の300 mg/kgですと円背位が起こっているということですので、一過性に何らかの抑鬱的な状態になっていると、そういったことが作用としては出ていますし、さらに上の2,000 mgになりますと、かなりのいわゆる一般状態の悪化が出ているようですので、そういったことを考えますと、一般状態の悪化によるという可能性は非常に大きく考えられるのではないかと。250 mgにおける作用ですね。

ですから、毒性所見としては、こういった作用が出たということは事実としてあります。ただ、それが神経毒性であるかどうかという判断になった場合には、あくまで参考人としての意見ですけれども、先ほどコメントにも書かせていただきましたように、神経毒性の根拠としてここに書かれているような変化を挙げることは難しいと考えます。

以上でございます。

○堀本座長

貴重な御意見ありがとうございます。

今の御意見を参考にして、専門委員の先生方の最終的な判断は特にこれで問題ないということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。同意していただきました。では、このままということによろしいですね。

では、次を引き続きお願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、続きまして、28ページ12行目下のところからお願いいたします。生殖発生毒性試験でございます。前回未審議でしたので、今回いただいたコメントと前回いただいたコメントを御紹介してまいります。

まず、今回いただいたコメントですが、田中専門委員、中塚専門委員、堀本専門委員より、追加のコメントや修正はない旨を頂戴してございます。

以降は前回いただいたコメントを中心に御紹介してまいります。

まず13行目下、中塚専門委員より、生殖発生毒性試験全体についてコメントを頂戴いたしました。ラット2世代繁殖試験とウサギ発生毒性試験についてコメントさせていただきました。細かいコメントもありますが、両試験とも主に次世代の無毒性量に対するコメントです。

まず1点目、ラット2世代繁殖試験に関しては、当日の会議でほかの先生方の御意見を伺ってからですが、哺育期間中の産児体重増加量について、統計学的解析を含めた評価がないと、児動物に対する毒性は認められなかったとする結論は難しいと思います。

2点目として、ウサギ発生毒性試験では、胎児における内臓変異の発現率が高用量群で有意に高かったことを検体投与の影響とされていますが、より重篤な内臓奇形の発現率も同様に上昇しています。説明なしに変異だけを取り上げ、催奇形性なしとすることに違和感を覚えます。また、最終報告書やドシエの判断から変更しているのは構いませんが、その理由を【事務局より】にでも記載していただけると助かりますと頂戴しています。

続きまして、1つ目の2世代繁殖試験に参ります。

29ページの表34に認められた毒性所見をまとめてございます。

ここの前の本文のところの中塚専門委員からコメントをいただきましたので、御紹介いたします。

8行目からの波線部に関して、F<sub>1</sub>産児の一部を離乳期に解剖していますが、200 ppm以上投与群では解剖した産児の平均体重が対照群より低値を示しています。離乳前の児動物の体重成長については、最終報告書のどこにも具体的な評価結果が示されていませんが、離乳前のF<sub>1</sub>児動物にも体重増加抑制があったのではと考えられます。児動物の無毒性量について議論が必要だと思いますと頂戴してございます。

また、同じくF<sub>1</sub>産児の体重についてのコメントですが、30ページの3行目下のコメントボックスを御覧ください。同じく中塚専門委員より、最終報告書を確認しましたが、産児の体重増加については離乳期以降の評価、F<sub>1</sub>動物に直接ばく露した場合の評価はなされていますが、離乳期前（主として経胎盤ばく露あるいは乳汁を介してのばく露）の評価がなされていません。会議での議論次第ですが、出生日から離乳日までの哺育期間中におけるF<sub>1</sub>児動物の体重増加について評価し、検体投与の影響の有無について検討するよう申請者をお願いできないでしょうか。200 ppm以上投与群の離乳時に解剖したF<sub>1</sub>産児の平均体重が対照群より低値であったことを考えると、離乳前にも体重増加抑制があった可能性がありますと頂戴しております。

こちらの児動物の体重について、リスク管理機関を通じて、離乳前までの評価について回答書をいただきました。机上配布資料1を御覧ください。

1ページ目に体重増加抑制について、検体投与の影響の有無を検討することという確認事項を記載していきまして、その下に回答の記載があります。F<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児動物の出生日と離乳時の体重を抜粋し、体重増加量を算出し、統計解析を実施しました。その結果、対照群と比較していずれの投与群においても体重増加量に有意な差は認められませんでした。

下のほうに参りますが、F<sub>1</sub>児動物の600 ppm群で生後21日に器官重量測定用に選択された雄動物の剖検時体重に低値が認められましたが、その程度は軽微であり、同群の授乳21日の同腹児の平均体重、及び出生時から離乳時までの体重増加量、並びに交配用に選択された動物の生後21日の体重には、対照群と差は認められませんでした。さらに、第2世代より得られた出生児では同様の変化は認められず、両世代で再現性がないことから、毒性的意義がない変化と考えられましたと回答がありました。

2ページ目以降は、報告書を抜粋の上、それぞれのページに一番右のように体重増加量を新たに記載したものを回答書の一部としていただいています。

こちら、児動物について、離乳前までに体重増加抑制が認められたかどうか、御審議いただければと考えています。

続きまして、評価書に戻っていただきまして、29ページの表34の毒性所見に記載する部分について、事務局から2点確認をお願いしておりました。事務局からの確認事項は30ページの5行目下の【事務局より】のボックスを御覧いただければと思います。

まず1点目が、親動物の雌雄で肝臓と脾臓、腎臓の臓器重量の増加が認められています。そちらを毒性所見とするかどうかについて御検討をお願いしたものです。

田中専門委員、中塚専門委員、堀本専門委員より、いずれも毒性所見としないといった方向でコメントを頂戴しております。御紹介いたします。

まず、田中専門委員から、臓器重量の変化は、いずれも有意差はついているものの、毒性影響とは考えにくいです。肝臓については適応性変化と捉えることに同意、脾臓と腎臓については、絶対重量の増加は10 mgであり、有意差がついている比重量は体重減少によるものではないでしょうかといただきました。

中塚専門委員からは、次のページに参りますが、肝臓について同意、脾臓についてはF<sub>0</sub>動物では脾重量に変化はありません。F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>動物での変化なので、90日間亜急性の試験をそのまま外挿するのは難しいと思います。雄あるいは雌の片性にのみみられたごく軽度の比重量のみの変化で、しかも、200 ppm以上投与群では解剖時の低体重が多いことから、個人的には毒性学的な意義があるとは思いませんといただいています。

また、腎臓に関して、F<sub>0</sub>動物でも認められる変化です。投与期間を考慮すると、14日間亜急性毒性試験より90日間亜急性毒性試験の成績を参考にしたほうがよいと思います。毒性所見としないという事務局案に同意といただいています。

堀本専門委員からは、肝臓について同意、脾臓と腎臓について毒性所見としなくてよいと考えますといただいています。また、腎臓に関しては一般毒性試験との整合性が取れるようにと頂戴しています。

ラット90日間の試験のほうでは、腎臓の重量増加は毒性所見としないという御判断をいただいておりますので、併せて御紹介いたします。

以上が親動物の毒性所見に関する事務局からの御確認のお願いでした。

30ページに戻っていただきまして、【事務局より】の②を御覧ください。F<sub>1</sub>動物のほう、先ほど体重増加抑制について毒性所見とするかどうかの御審議をお願いしたところですが、こちら、脳の絶対重量減少もみられています。こちらについても毒性所見とするかどうか、先生方よりコメントを頂戴しております。

田中専門委員からは、毒性影響としない案で同意といただきました。絶対重量減少、比重量増加という形で有意差がついていますが、ラット90日間の試験では脳重量に对照群と差は認められておらず、病理的所見も得られていないこともあり、体重増加抑制に関連した変化ではないかと思っておりますといただいています。

中塚専門委員からは、脳絶対重量の減少については、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>だけでなく、F<sub>0</sub>の雄動物でも観察されています。また、いずれの世代においても、下垂体を除いて、本試験では脳の病理組織学的検査は実施していません。全ての世代に共通して、脳については絶対重量のみが減少し、比重量に関しては変化がないか、F<sub>1</sub>雄動物では反対に有意に増加しています。体重増加抑制に関連した変化とみなしたほうがよいと思います。関連する病理組織学的所見がないことから理由にならないと思いますが、毒性所見としないという事務局案には同意しますといただいています。

堀本専門委員からは、申請者の判断に基づいて、600 ppm群においても児動物に発育遅延等の検体投与による影響がみられていないとなれば、脳重量減少については、たとえ絶対重量にしかみられていないとしても、統計学的に有意であること、離乳時を含めて世代を超えて用量相関的にみられること、病理組織学的検査が行われていないことを勘案すると、発達神経毒性評価との関連から慎重に毒性影響か否かを判断したほうがよいのではないかと思います。この試験の場合、離乳時の剖検時低体重や雌雄とも外表分化率の低値を考慮すると、授乳期間中に脳重量の有意な低下が生じるような児動物における発育遅延が

あったものと判断するほうが適切ではないかと考えます。したがって、児動物の無毒性量を下げる必要があると考えますと頂戴しております。

続きまして、ラットの2世代繁殖試験の予備試験としまして1世代繁殖試験が提出されておりますが、動物数が少なく、性的成熟に関する検査等が行われておらず、予備試験において本試験以上の情報がないと考えたことから、評価書案に記載しないということでお伺いしておりました。

田中専門委員からは、動物が少なく、非GLPでもあるので、あえて記載する必要はないと思いますといただいています。

中塚専門委員からは、「性的成熟に関する検査等が行われておらず」は理由にならないと思いますが、評価書に記載しないという案には同意します。

堀本専門委員より、同意しますと頂戴しております。

続きまして32ページ、発生毒性試験（ラット）でございます。こちらに関しては特段コメントを頂戴しておりません。

認められた影響としましては、母動物では検体投与に関連した毒性影響は認められず、胎児では低体重が50 mg/kg体重/日で認められたということで、無毒性量を母動物で50 mg/kg体重/日、胎児で15 mg/kg体重/日という案で記載してございます。

続きまして、32ページの20行目から発生毒性試験（ウサギ）でございます。

まず、本文に関していただいたコメントを御紹介いたします。

32ページの28行目下の中塚専門委員からのコメント御紹介いたします。排糞量減少については、体重や摂餌量のように計量・測定項目ではなく、一般状態の観察時にケージ下に落下している糞塊数の多少を主観的に判断しています。「量」を削除するか、「数」に変更したほうがよいと思いますといただいています。

こちら、排糞減少という所見名に修正いたしました。

それから、もう一点目、波線部につきまして、今回のウサギ胎児における変異胎児数増加に関し、検体投与の影響とは思いません。胎児に対する無毒性量は50 mg/kg体重/日であるとする報告書及び申請者の判断に同意しますといただいています。

こちら、後ろの毒性所見の表のところでもコメントをいただいています。

続きまして、33ページを御覧ください。

3行目から4行目に関して、死亡動物、切迫と殺された動物についての記述をしているのですが、中塚専門委員から正確な記載をというコメントを頂戴いたしまして、事務局で確認しまして、脚注5を加える形で記載をいたしました。こちら、御確認いただければと思います。

続きまして、毒性所見の表に関してコメントを頂戴している部分を御紹介いたします。表35を御覧ください。

まず1点目、排糞量減少のところは先ほどコメントをいただきましたので、表記を直すのと、あと、中塚専門委員から、24例中1例の変化であり、対照群や低用量群でも散発的

に観察されている所見ということで、この1例は個人的には検体投与の影響とするのは難しいと思いますが、この1例は投与期間中に体重減少を示した3例中の1例ですので、試験責任者の判断を尊重します。1例であったことを記載すべきといただきました。追記してございます。

それから、波線部のところですが、確かに内臓変異の出現率が統計学的に有意に増加していますが、より重要度の高い内臓奇形も統計学的に増加しているのに、どうして変異のみ記載するのですか。それより内臓奇形や内臓変異を含め、胎児の形態観察において検体投与の影響はなかったとする報告書やドシエに記載された判断及びその根拠に同意しますと頂戴いたしました。

こちらに関して、35ページを御覧ください。

内臓変異だけを毒性所見の表に入れた理由なのですけれども、事務局から記載させていただきました。ドシエを確認したところ、内臓変異については肺副葉欠損という所見が有意に認められたので、毒性所見とする案としていました。内臓奇形のほうは特に特定の所見名がということではなかったもので、記載しないということで案を作成してしました。

飛び飛びになって恐縮なのですけれども、34ページのボックスの中の下から2番目の堀本専門委員からのコメントを御覧いただければと思います。

中塚専門委員からは内臓変異に関するコメントでしたが、堀本専門委員からは内臓奇形に関するコメントをいただいています。ウサギ胎児にみられた内臓異常、特に50 mg/kg体重群での異常に関する申請者の考察は受け入れがたいと考えます。19%の母体に異常がみられているにもかかわらず、背景データを示さず、心血管系の内臓異常が自然発生的にみられるなどの根拠だけで検体投与への影響を否定することは難しいと考えます。また、この試験施設では鎖骨下動脈起始異常はラットでは異常に分類し、ウサギで変異に分類していますが（ウサギでは自然発生的に出やすいということでそのように分類しているのでしょうか）、この異常所見を含めると、50 mg/kg群での心血管系の異常所見は更に増えることを考えると、私としては検体投与による影響を否定できないと考えますといただいています。

こちらの内臓異常、内臓変異の報告書やドシエの抜粋を机上配布資料3にまとめてございますので、御審議の際、御覧いただければと思います。

そのほかに事務局からお伺いしていた点が1点ありました。33ページの15行目下の着床後損失率の話になります。着床後損失率の高値が認められていますが、背景データの範囲内、用量相関性がない、対照群の値が低値であったということで、毒性所見としないということでお伺いしておりました。先生方からのコメントは34ページのところです。

田中専門委員から、毒性所見としない案には賛成ですが、このデータは平均値のみ見ると用量相関がないように見えますが、15 mg/kg群でのSDが他群の倍以上と非常に大きく、損失率が偶発的に大きくなった少数個体が平均値を上げているのではないのでしょうか。したがって、平均値から用量相関が明確でないと判断するのは難しいのではないのでしょうか。

用量相関があるかどうかはともかくとして、対照群が低値で他群も背景データ範囲内という点から同意いたしますといただいています。

中塚専門委員から、毒性所見とはしないという判断に同意ということと、34ページの中の表について誤記の御指摘をいただきましたので、修正をいたしました。また、着床後損失率の増加を仮定するので、この統計につきまして、個人的には両側検定ではなく片側検定にすべきと思いますが、ばらつきの範囲内の変化だと思えますといただいています。

堀本専門委員からも、毒性所見としないということで同意しますといただいています。

着床後損失率増加は毒性所見としない場合に、本文にその旨を記載する必要がありますでしょうかとお伺いしていたのですけれども、堀本専門委員と中塚専門委員より追記する必要はないと頂戴しています。

生殖発生毒性試験につきましては以上となります。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、戻りまして29ページのところから行きたいと思えます。

まずは2世代繁殖試験の出生児体重の件ですけれども、申請者からの回答を含めて、この辺のところに対して、まずは中塚先生のほうからコメントをお願いします。

○中塚専門委員

申請者からの回答は前回いただいていたのですけれども、今回のコメントでそれに対する対応を書こうかなと思ったのですけれども、時間がなくて、今から口頭で失礼しますが、今回、申請者からは、検体投与の影響の有無を検討することという依頼なのに、最終的には毒性学的に意義がないとごまかされているような気がするの一点と、それは構わないのですけれども、回答を読むと、検体投与の影響でないことに大きく分けると3つの根拠を示しているわけです。

1つ目は、今回要求した出生日から離乳日までの産児の体重増加量に統計学的有意差がなかったというというのが1つ目の理由です。

2つ目の理由が、真ん中ら辺に書いてあるのですけれども、「並びに交配用に選抜された動物（すなわち離乳時に解剖した動物以外の産児）の生後21日の体重には対照群と差は認められませんでした。」これが2つ目の理由。

3つ目の理由は、F<sub>2</sub>の出生児では同じような哺育期間中の体重増加抑制というのは認められなかったということで、両世代で再現性がないことから毒性学的意義がない。これが3つ目なのです。

この全てについて納得できないので、ちょっと長くなりますけれども、まず最初の理由として有意差がないから差がないとしているのですけれども、そもそもどうして体重増加量を計算して統計学的に検討していただけないかという依頼の根拠は、今日何回も出ていますけれども、離乳期における一部の産児を解剖したときに、それらの平均体重が軽かったということです。それを用いて色々な臓器重量の変化は体重増加抑制、すなわち解剖を

したときの体重が軽いので、臓器比重量が増加したのだという根拠に低体重を使っているわけですね。そのデータを見ると、これはドシエなのですけれども、192ページで、雄のほうでは有意差があって、600 ppm群、最高用量群ですけれども、そこで56.3 gが対照群の60.8 gに対して6.1%の減少があって、6%の減少で有意差がある。だから、これは低いとしているのです。同じように、雌のほうは計算すると5.5%で、有意差はついていないのですけれども、臓器重量の評価のところでは雌のほうについても低体重に伴う変化だとしているので、有意差がなくても変化と取っているわけです。今回計算していただいた体重増加量の値を見ると、パーセントで言えば、雄で言えば、計算すると6.1%です。雌のほうは5.5%です。要するに、離乳時に解剖した産児の低体重とほぼ同様に増加量も落ちているわけです。片や離乳期に解剖した産児の体重は、有意差がついていない場合でも低値と取っている。体重増加量に関しては同じような値なのに、有意差が両方ついていないので、差がないとしているわけです。これがまず1点目で、要するに、離乳期に解剖した産児の体重評価と離乳期間中の体重増加量に対する評価が一定していないわけです。矛盾しているわけです。体重増加量については、統計学的有意差だけで評価している。

もう一点は、「交配用に選別された動物の生後21日の体重には対照群と差は認められませんでした」と書いてあるのですけれども、このデータは実際に出していないわけです。最終報告書から見ると、離乳期に解剖したのは、1腹当たり雄4匹、雌4匹のうちの半数を解剖しているのです。雌雄とも、n=2です。残りの雌雄n=2については離乳以後もみているわけですけれども、21日のデータでは同じように5~6%が減少しているのですけれども、その後の交配用に選抜された動物の体重値には差がないとされていますが、データは提示されていません。全体の数の平均値は同じように下がっている。離乳期に解剖した半分の動物の平均値も下がっているということは、交配用に残したその後の成長を見た産児の体重も同じように下がっているはずです。そういう形で、この点も納得できないということ。

最後に、さらに第2世代より得られた出生児では同様の変化は認められず、両世代で再現性がないことから毒性学的意義がない変化と言うのですけれども、これも、差がないと言っていますけれども、第2世代でも同じ程度の減少をしているわけです。第2世代の臓器比重量も同じように増えているのを低体重のせいに行っているのに、何で差がないとしているのかというのは全く理解できません。ですから、両世代を通じて同じ低体重傾向にあるわけです。両世代とも一貫して低値であったということなので、この申請者の回答は全く僕には納得できません。やはり離乳期に解剖した半数の動物で軽くて(統計学的に有意)、全体で見ると、統計学的に有意差はないのですけれども、全て5~6%の同じような低値を一貫して示しているわけです。

ということなので、僕はハイドーズ、600 ppmの産児の離乳期の体重が軽かった。すなわち、生まれてから離乳期までの体重増加量に関しても、投与の影響があったのではないかというのが僕の考えです。

以上です。

○堀本座長

詳細な解析をありがとうございます。

中塚先生のコメントと申請者からのコメントを踏まえて、田中先生、お願いいたします。

○田中専門委員

田中です。

中塚先生のおっしゃることも分かるのですが、これは交配に残す動物を本当にランダムに選んでいるのですよね。やはり人為的に残すほうは割と健康なのを選んだりする場所があると思うので、もしそうなら、残したものと解剖に使ったもので差があるのはあることなのかなとも思うのですが、本当にランダムに選んでいるのであれば、一貫した傾向が出ているので、確かに中塚先生が言われるとおりにかなと思うのですが、あと、中塚先生は離乳前の体重の変化を聞かれているので、もしそうだとすれば、この回答はそういうふうきちんと答えていないような気がします。でも、これを毒性と取るかどうかというのは、僕としては判断しにくいです。低体重をそんなに重大な毒性と取るかどうかというのは、ただ、さっき言われたように、臓器重量の変化を全部低体重のせいだとしていっているのが、重要なポイントであるのかもしれないのですが、自分としてはあまりここにこだわっていなかったのが、どうでしょうか。中塚先生にお尋ねしたいのですが、これは非常に重要なことになってくるのでしょうか。

○堀本座長

今のは質問ですか。

○田中専門委員

今のは質問です。

○堀本座長

では、中塚先生、お願いします。

○中塚専門委員

中塚です。

田中先生の御指摘は、離乳期にランダムで選んだのかどうか。それは、今、最終報告書を確認しようと思っているのですが、一般的にはランダムにやります。田中先生がおっしゃるように、丈夫そうな、体重の重そうなものを残すとかというのがあってはいけないので、一般的には乱数表を使ってランダムでやるのが通常やり方なので、ただ、この施設がどうかというのは分からないので、最終報告書に書いているかどうか調べてみます。

それよりも、田中先生が最初におっしゃった低体重が毒性学的意義のある変化かどうかという点について、ラットの発生毒性で、親のほうは体重増加抑制はないわけです。一方、胎児のほうでは低体重が起こっているわけです。これを毒性と捉えているわけですよね。一般的に低体重というのは毒性と捉えるべきだと思っています。ヒトの場合でも、生まれ

た子供さんが未熟児とは言いませんけれども、低体重でも何らか色々な問題が起こるわけで、やはりひとつ毒性の大きな指標だと思います。確かに、ラットの発生毒性試験では妊娠末期に胎児観察を行っているのですけれども、そこで低体重が起こっているわけです。片や繁殖毒性ではずっと投与を続けて分娩させて、生まれたときの産児体重を測っているのですけれども、この2世代繁殖試験を見ると、生まれたときの体重は対照群も全く同じなのです。有意差がないどころか全く同じなのです。

ただ、ここで気をつけないといけないのは、評価書案の29ページの表34で、高投与量群でF<sub>0</sub>でもF<sub>1</sub>でも妊娠期間が延長しているのです。これは妊娠期間の延長を毒性所見として捉えているのに、何の評価もせずにはほったらかしで、繁殖毒性はなかったとされているのも奇異に感じるのですけれども、妊娠期間の延長はF<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>全て認められていて、本当にこれは延びていると思います。ただし、報告書あるいはドシエでは正常範囲内の変化なので、難産とかそんなのではなくて、ただ単に妊娠期間が延長しているだけなのですけれども、それで毒性とは取っていないのですけれども、ラット発生毒性試験で胎児体重が軽かった。それを投与を延長して産ませると、生まれたときの体重には変化がなかったということは、妊娠期間が長いから胎児の低体重がキャッチアップしたということがよく言われるわけです。ですから、ここで妊娠期間の延長がF<sub>0</sub>とF<sub>1</sub>両方取られているのですけれども、これは意味のある所見で、これがあるから生下時の産児体重は変わっていないと考えられます。

何を言いたいかというと、体重は重要な毒性所見であると思うので、もし低体重が重要な所見でないとしたら、発生毒性試験のラットの高用量群で、あれも僅か4～5%落ちている変化を毒性と取らなくてもいいのではないかなという感じがします（まして、産ませれば体重に変化がないので）。発生毒性試験データの胎児の低体重を毒性と取っているのですから、繁殖毒性でもやはり低体重というのは僕的には毒性指標だと思います。

以上です。ランダムかどうかは、データを調べます。

○堀本座長

ありがとうございます。

私の考えは中塚先生と近いのですが、私も同様に発育遅延で起こっているのではないかと考えています。ドシエの192ページの外表分化率の陰茎亀頭包皮分離と膣開口のデータなのですけれども、最終的には、雄は生後49日、雌は生後40日でいずれも全部100%ですけれども、途中の生後42日と生後35日のデータを見ると、やはり600 ppm群では他の群に比べて達成率が低く、有意な差が出ていて、何らかの発育遅延が起こっていたのだろうと考えるのが妥当だと思います。

そういう意味で、こここのところに関しては、私としてはエキスパートジャッジという形で、600 ppm群の出生児の発育遅延というか、体重の増加抑制でもいいのですけれども、そういう所見としたいと考えていますけれども、ほかの先生方、いかがでしょうか。

田中先生、中塚先生、どうですか。

○中塚専門委員

僕は同意です。

○堀本座長

田中先生、いかがでしょうか。

○田中専門委員

田中です。

今、評価書案の29ページの摂餌量のところを見ていたのですけれども、これは摂餌量が落ちたことが影響しているというわけではなくて、実際はどうも検体の影響で、出生時等の体重が落ちたり、それから、発育遅延ですね。これも、低体重だとやはりどうしても膣開口とかも遅れがちになるので、それに関連した全体的な成長の遅れが出ているとみるという案に賛成で、600 ppmで胎児に影響が出ているとみるという案に賛成いたします。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

この記載の仕方ですけれども、どういう所見が適切かというところ、今、微妙な表現の違いで、発育遅延という形で出生児体重、発育分化の所見をトータル的に考えた場合に、発育遅延というような形になるのですけれども、所見を体重増加抑制という所見にするのか、発育遅延として何らかのアスタリスクをつけて、脚注に何かコメントを書くという方法もあるのですけれども、その辺についてはどうでしょうか。

中塚先生からどうぞ。

○中塚専門委員

ごめんなさい、データを見ていたので。

○堀本座長

質問は分かりましたか。

どうぞ。

○中塚専門委員

僕は体重増加抑制という形で書いて、脚注を振って、よく事務局で書かれる統計学的に有意差はないが、検体投与の影響と考えたか何か、いつも書かれるあれでいいのではないかなと思っています。

○堀本座長

ありがとうございます。

田中先生はいかがでしょうか。

○田中専門委員

田中です。

記載は胎児の体重増加抑制、体重抑制でいいと思います。この有意差の点が、多分中塚先生は有意差がなかったのに実は落ちているのではないかというのがすごく気になられたのではないかと思うのですけれども、やはり回答書を見ても、それから、中塚先生の細かい

分析を見ても、やはり落ちているような、有意差がついていないだけだと思われるので、今の中塚先生の案に賛成いたします。

それと、これは体重増加抑制に関連していることなのかもしれませんが、生殖機能、膣開口とか、その辺の部分も併せて書いておいたほうがいいのかなと思いますが、体重増加のほうメインなのかもしれませんが、発育遅延は実際にそういうのが起こっているというのも付記しておいたほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

今のコメントを含めて、次の脳重量のところにも関わってくるのかなと思いますので、それを踏まえた上で。

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

一番最初の田中先生の質問の離乳期にどうやって2匹、2匹選んだのかという質問に関して、最終報告書には「無作為に」と書いてあったので、やはりランダムに選んでいます。人為的に選んだという心配はない。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、次に進みます。

○中井専門官

すみません、書く所見の確認を。毒性所見とするのは、体重増加抑制に関しては、有意差はないけれども、検体投与の影響であると考えられたという脚注をつけて、離乳時の体重増加抑制ということで毒性所見を書くということによろしかったですか。

○堀本座長

離乳時は書かなくてもいいと思います。出生児のほうのカラムのところにも通常のように書けばいいのかなと思います。

○中井専門官

分かりました。

○堀本座長

これはF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>両方ともという形でいいですね。

○中井専門官

体重の所見だけ確認させていただきました。ありがとうございます。

○堀本座長

では、田中先生、どうぞ。

○田中専門委員

田中です。

ということは、この回答書にある第2世代で得られた出生児は同様の変化を認められず、両世代に再現性がないというのは、最初に中塚先生が指摘されたかもしれませんが。これは実は同じような傾向が出ているわけですね。だから、回答した方の取り方とこちらの判断が違ふということになるわけですね。その点だけ確認したいのですが。

○堀本座長

そうです。

では、次は評価書の30ページのところですけれども、まず、1つ目の親の臓器重量に関しては、いずれの先生方も毒性影響とはしないという形で同意されていると理解しております。

それから、次の②の脳重量の絶対重量のところに関しまして少し議論したいと思います。脳重量に関しまして、田中先生のほうからまずはコメントをいただければと思います。

○田中専門委員

田中です。

脳重量というのはどの試験ですか。

○堀本座長

出生児の、30ページの下の方の事務局の②のコメントです。

○田中専門委員

②ですね。これは、毒性所見ではないとみとしたのは、ラット90日間の亜急性毒性を参考にして、対照群との差は認められていなかったのと、病理的所見も認められていないので、体重増加抑制で比重量が増加したと捉えて、毒性所見としないというので同意させていただきました。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、引き続き、中塚先生、お願いします。

○中塚専門委員

脳重量は一般毒性と一緒に、F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>全て出ているので、変化ではあるのですけれども、毒性所見ではない。低体重に基づく変化だと思います。

○堀本座長

ありがとうございます。

私もここにコメントしたのですけれども、脳重量は、これは中塚先生も指摘されたように、F<sub>0</sub>も高用量のところでも片性ですが出ているのですけれども、私の認識では、通常、脳重量が体重増加抑制で影響するというのはほとんど聞かない。脳重量というのは影響しないというような、成獣の場合ですね。なのに、ここでF<sub>0</sub>で600 ppm群で有意差が出ている。F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>という世代を超えて全て同じ傾向の脳重量の低下、それも用量相関的に脳

重量の低下が出ているというところで、ここは議論しておきたいなと思ったところです。

今までも繁殖試験で出生児の体重増加抑制というのが起こっていることはほかの剤でもあったと思うのですが、脳重量がこんなに有意差がついてというところで議論になったことはあまり記憶にないのです。ですから、そういう意味で、単発的には出ても、世代を超えてF<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>で、それも同じような傾向で出ている。なおかつ、体重増加が統計学的に体重に有意差がつかないような程度の増加抑制で、脳重量だけが統計的に有意差がついて、用量相関的に低下しているというところが非常に引っかかったというところで、机上配布資料2を見ていただいて、だから、これは出生時も離乳時も、それから、成獣になってからの解剖時も全て用量相関的に非常に有意差がついているというところで、単純に発育の体重の低下だけによる変化だという形で片付けていいのかどうかというところで議論したいなと思ったのですけれども、これについてはどうでしょうか。

中塚先生、コメントを。

○中塚専門委員

繁殖毒性試験における産児の低体重と脳重量は、僕の経験では、どちらかというとも脳重量は比較的相関しているような気がするのです。相関というのは、低体重だと脳重量は絶対重量ではなくて比重量が上がるということです。今回の試験を見ても、F<sub>0</sub>の解剖時は体重は有意差がついているわけです。低体重です。脳の比重量のみが高くなっている。F<sub>1</sub>産児とかF<sub>2</sub>産児の、今、ドシエの192ページを見ているのですけれども、脳の絶対重量が下がって比重量が増加しているというのではなく、解剖した産児の低体重と一致している。F<sub>2</sub>もそうなので、みんな全て低体重が認められているので、神経毒性というのではなくて、いわゆる低体重に基づく脳重量比重量の増加で絶対重量の減少というので、一般毒性と全然同じ考えでいいのではないかなと思っています。したがって、毒性所見とは取らなくていいという考えです。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

田中先生、いかがでしょうか。

○田中専門委員

田中です。

低体重だと脳の重量は確かに下がるけれども、それほどほかの臓器に影響は受けないと思いますので、比重量はどうしても上がると思うのです。僕は経験がすごく多いというわけではないのですけれども、ですので、これはやはり体重の減少によってパラレルに脳の重量も下がってきたけれども、ほかの臓器よりは下がらないものだから、相対重量は上がっているのだと捉えて、低体重のほうは毒性で、脳のほうは低体重によるものだと判断しています。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

ここは発達神経毒性の評価との絡みもあるので、病理組織学的所見もなく、行動試験データも全くないので、この脳重量だけが出生児の判断材料という形になるのです。繁殖試験のデータから判断材料になるので、通常、脳重量の影響が検体投与による影響とするのであれば発達神経毒性試験の実施の必要性にも絡んでくるので、ここで議論させていただきましたけれども、両先生ともこれは特に検体投与によるものではないという判断だということではよろしいですか。

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

中塚です。

検体投与の影響ではないとは言えないと思うのです。低体重に基づくので、毒性学的意義はないというのは同意ですけれども、検体投与の影響でないというのは。

○堀本座長

だから、発達神経毒性に関わるような所見ではないという理解だということではよろしいですよ。分かりました。

田中先生もありがとうございます。

それでは、今度は、予備試験に関してはいずれの先生も同意ということではよろしいですね。

32ページのウサギの奇形に関しまして、これにつきまして、まずは中塚先生のほうからお願いします。

○中塚専門委員

中塚です。

内臓奇形で、確かに数は多いですよ。4例とか5例とか、テーブルがありましたよね。奇形のほう、異常のほうが高ドーズで4例出ているわけですよ。堀本先生のほうから背景データも出さないとという話があったのですけれども、個々に見ていくと全て1例の発現ですよ。胎児の心臓奇形では心室中隔欠損がよく出るのでしたけれども、これは高ドーズで出ていなくて、大動脈弓の拡張と総動脈幹遺残、大血管転移と心室壁菲薄が1例ずつですよ。ということは、背景データを出すまでもなく、1例なので検体投与、確かに母動物4例から出ていますけれども、これは背景データを出さなくてもいいかなと思うのです。

ただ、僕がコメントしたのは、これは統計学的な有意差、全体での異常の発現頻度が有意に出ているのに、変異だけを取り上げていることにコメントだけでしたので、この奇形の発現頻度が検体投与によるものではないという評価には僕は同意します。1例の発現だから、特定の異常が出ているわけではないので、1例だと恐らくバックグラウンドに絶対にあるはずの変化だと思うので、それを報告書に書いていないだけで、奇形については検

体投与の影響ではない。内臓変異についても、確かに肺の副葉の欠損ですか。この言葉だけ聞くときついですけれども、これはそんなすごい異常とは思っていないので、これこそバックグラウンドより低いわけですので、検体投与による影響でもない。要するに母動物にはちょっと影響はありましたけれども、胎児には影響はなかったというのが僕の結論です。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

田中先生、いかがでしょうか。

○田中専門委員

田中です。

これは異常のほうの心室中隔欠損は、今、中塚先生が言われたようによく出ますし、ほかのものも、あまり出ないものでもたまたま出たのかな程度ではないかなと思うので、変異なのですが、これは堀本先生の文章のほうにコメントでありますけれども、鎖骨下静脈起始異常はこの施設ではウサギで変異にしているけれども、ラットでは異常に分類するようなものなのでということがあったのですけれども、肺副葉欠損だけをウサギの異常と取ると、今、中塚先生が言われたように、これは結構出ると思うので、検体投与の影響で確かに高用量群で増えているように見えるのですけれども、それほど問題ないのではないかと考えています。

それよりも堀本先生の心血管系の異常がもうちょっと出るのではないかというほうが気になるのです。だから、その話になったときにまた参加させていただきたいと思いますが、この点では問題はないと考えています。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

私のほうがこだわったのは、これらの所見はそれぞれ、普通、異常所見でも色々な臓器のところで1例ずつとかばらばらであればいいのですけれども、これを見ると、心血管系の発生する段階では非常に近いタイミングでの影響を受けたときに出てくる所見なので、ちょっとしたタイミングの違いで所見が変わるだけであって、影響を受けているというタイミングでいけば非常にこれらは近い。それを総数で考えると、単に1例でと片付けられないのではないかとこのところ引っかけかけていました。だから、これらが全く違う肺だとか腎臓とか、奇形でも色々なところでばらばらと出ているのであれば、1例という形で問題ないかもしれないけれども、これらはほとんど動脈幹、肺動脈、大動脈、心臓というところでいけば、そこに集中した異常がばらばら出ているという見方ができるのではないか、マクロ的にみたときの異常所見とすれば、鎖骨下動脈の起始異常も含めて非常に似通った所見が、発生のタイミングからいくと非常に近いところでの所見が出ているのではな

いかということから、これは疑わしいのではないかということで、単に偶発的な所見だと片付けてしまっているのかというところで議論したいなと思って、こういうコメントにしました。それについて、中塚先生、どうですか。

○中塚専門委員

同意なのですけれども、確かに何も書かないと、催奇形性はなかっただけにすると、堀本先生のおっしゃっている心配事もあるかも分からないですけれども、折衷案として、事務局から今回提案がありましたよね。前回もあったかも分かりませんが、理由を書いて、奇形は認められたけれども、僕は変異は全く要らないと思うのですけれども、奇形について心血管系の異常がみられたが、各1例の単独発現で、トータルのみと、胎児数は何匹か分かりませんが、母動物で言えば4匹から出ているという形で報告書に説明を加えておくというのがいいのではないかなと思います。一応気にはしたのだけれども、結論的には催奇形性はなかったと判断したという形に持って行っていいのではないかなと思っています。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

田中先生、いかがですか。

○田中専門委員

田中です。

堀本先生は、数を増やせばこの心血管系の異常はかなりの数が出るとお考えになっているわけですよね。

○堀本座長

数を増やすというのは、胎児数を増やすということですか。

○田中専門委員

胎児数というか、実験動物数です。母体を増やしてたくさん産ませれば、子供にこういうのがたくさん、同じタイミングで心血管系の異常が集中して起こる可能性がある。

○堀本座長

可能性はある。ただ、できたら本当は高用量で確認すれば、それは分かりやすいのでしようけれども、この段階では否定はできない所見ではないかなと。断定はできないけれども、否定もできないのではないかなというところで、議論が必要かなと思って考えているところです。

○田中専門委員

でしたら、やはり今の中塚先生の書いておいて否定はできないということも書くという案に賛成です。

○堀本座長

だから、そうすると、催奇形性はなかったというところに関わってくると思うのです。

○田中専門委員

催奇形性はなかったと言うとまずい。

○堀本座長

異常を持った母体数は有意に増加したという書き方は事実で、それに対してはやはりはっきりと、私としては催奇形性はなかったと断定するには根拠が弱いのかなという気はしますけれどもね。海外にはなくて、これは日本だけがまず評価しているところなので、海外では心血管系の異常というような形で括られたりする可能性はあって、そういう見方をしたときに、かなりの例数が出ているということを見ると、全く何も無い、催奇形性はなかったと言い切れるのかということのところだと思いますけれども。

○田中専門委員

お話を聞いていて、これは催奇形性はなかったとするのはまずいと思います。

○堀本座長

なかったとするのは。

○田中専門委員

催奇形性はなかったと書くのはよくないと思います。だから、評価書の中に、事実として何が何例出ている、心血管系の異常が出ている、内容は何だということを書いて、催奇形性はなかったというのは書かない。ないとは言い切れないので、催奇形性はなかったとは書かないということです。

以上です。

○堀本座長

実際、所見としては、50 mg/kgでは有意に増加しているわけですから、心血管系の異常胎児を有する母体数が有意に増加したという所見としては事実だと思うのですが、これを奇形とした場合にはARfDとの関わりが出てくるころですね。そうであれば、女性に対するARfD値を設定しなければいけないし、そうではないとするのであれば、一般毒性だけのARfDの設定という形になるということで、ここの判断というのは慎重に考えたいところです。

以上です。

ほかの先生方も含めて、もし何かコメント、意見があればお願いしたいところです。

どうぞ。

○中塚専門委員

中塚です。

今までどちらかというと繁殖試験での統計学的な有意差でコメントさせていただきましたけれども、僕は個人的には、統計学的有意差よりも、発生毒性試験については、たとえ1例でも変化と捉えるものであれば、統計学的な有意差というのは無視していいと思うのです。まして統計学的に有意差があるわけですから、本来であれば、もし本当にこれが疑わしいのであれば、僕も催奇形性は認められなかったというのは書きたくはないのですけれど

ども、このデータを見ていると、個人的には、出ている異常を本当によく調べて、個別のデータを見てみないと分からないのですけれども、テーブルはどこだったかな。恐らく動脈幹遺残とか大血管転移とか、あるいは肺動脈管狭窄など、要するに、心室中隔欠損はないですけれども、ファローの四徴症ですよね。ですから、心血管系の異常は1胎児に集中して出てくる場合が多いと思うのです。そういう形なので、心血管系の異常だけしかみられていないので、ある種の異常が1例では、僕はそう捉え難いのです。

以前、ある剤の発生毒性試験で横隔膜ヘルニアとかがすごくある程度の頻度で出てきていたのを「催奇形性はない」と書いてあったのを、そんなことはないという形で認めていただいたのですけれども、こちらのウサギのデータはそういうところがないのです。本当に1例ですから。これは、もし催奇形性を認められなかったと断定するデータではないのであれば、やはりもう一度申請者と、写真を撮っているそうですので、写真の変化を見て、鎖骨下動脈の起始異常もそうですけれども、写真を見せていただいて、本当に1つの胎児でどの異常が重複しているのかとか、もう一回申請者に考察してもらってもいいのではないですか。もし結論が出ないのであれば。

○堀本座長

いえ、もう必要ないと思います。はっきり言って、ここはエキスパートジャッジをしないと仕方がない所見だと思います。

何でこうなっているかという、心血管系の異常というのは出生児（次世代）に対しての生命に関わる異常ではないですか。そういう意味では、やはり安全を取っておくというか、安全を考慮しておかないと、我々の立場としては、そういう意味では、あえて「催奇形性はない」というようなことを書かなくても、この時点のデータからはやはりないということと言えないのではないかなと。事実を述べて、それに対しての評価をするほうが適切ではないかなと考えています。

田中先生、いかがですか。

○田中専門委員

田中です。

これは事実は事実ですし、堀本先生の意見に大分寄っているのですけれども、やはり同じ時期に同じ近傍の臓器、若しくは心血管系というところに集中して異常が出ているので、異常なしというのは書けない。少なくとも異常がなかったというのは完全に書けないと思うので、事実を基にこれとこれとこれが何例出て、心血管系の異常が有意差を持って出ているというのを書くべきだと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

事務局、何かいいですか。

先ほど中塚先生が言われた個別のデータについて、報告書の121ページで個別のデータ

を見ていたのですけれども、合併しているというのは、先ほど言ったように、鎖骨下動脈の起始異常の2例は、これはいずれも心奇形の奇形と合併している所見で、単独で出ているわけではなくて合併しているということです。あとの4例はばらばら出ているという所見の出方です。ですから、そういう意味では、純粹に4母体からは心血管系の異常を有する胎児が有意に母体数は増えているというのは事実だということだと思いますけれども、どうですか。多分ここで結論を出さないと出ないと思いますけれども、中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

中塚です。

やはり心血管系異常は全て1例なのです。鎖骨下動脈起始異常が合併しているというのはなしにして、これはウサギでは50%ぐらい出る変異かなと僕は思っているのです。

○堀本座長

いえ、そんなことはないと思います。データを見たけれども、そんなことは出ていないですよ。先天異常学会では当然異常のほうに入れているし、ベルリンワークショップではこれはグレーゾーンになっている所見。それは多分ウサギとラットで違う部分があって、施設で分かれています。

○中塚専門委員

僕はウサギでは変異でいいと思う。

○堀本座長

ただ、ウサギでもそんなデータはほとんど出ないですよ。背景データを見ても、起始異常はそんなに50%出ることはないです。

○中塚専門委員

ただ、起始異常は変異としているわけですよ。ラットでは奇形と取っているのですけれども、ラットでは確かに頻度がかなり少ないのです。それで奇形と取って、多分腕頭動脈のことですよ。腕頭動脈あるいは無名動脈が、ちゃんと腕頭動脈が出て、そこから鎖骨下動脈が出ているのか、あるいは大動脈弓から直接鎖骨下動脈が出ている。ラットもウサギもそのことですよ。ウサギについては頻度が高いので変異ととっているのではないかなと思うのですけれども、ラットでは頻度が少ないので奇形ととっている。ここでは変異ととって、それはバックグラウンドももっと高い頻度で出ていたと思うのですけれども、50%は極端な例でちょっと違いますけれども、ですから、起始異常は無視していいと思うのです。重要な奇形について調べてみると、重複はないのですけれども、やはり1例ずつの所見で、これについては多分1例なので、バックグラウンドを比較するよりも。

○堀本座長

では、催奇形性はないという結論だということですか。中塚先生、言い切るということですか。

○中塚専門委員

難しい。僕は催奇形性はなかったと考えられたという意見です。

○堀本座長

考えられたというのは駄目だと思います。それはなかったと同じことなので。

田中先生、どうぞ。

○田中専門委員

田中です。

これは4例の母体に出ているので、やはり催奇形性はないと考えられるのはまずいと思います。ここで決めるべきということでもあるので、これはやはり4母体で有意差ありということを書いて、催奇形性はなしというのは書くべきではないと思います。ないと思われるもなしで、以上です。

○堀本座長

そうすると、ARfDも単回でも出るというところの判断に関わってくるということで、田中先生、よろしいですか。

(田中専門委員より同意の意思表示あり)

○堀本座長

ありがとうございます。

私もそういう考えでいいのかなと思うのですが、中塚先生、あえて反論があれば。

○中塚専門委員

中塚です。

あえて反論する根拠がないのです。ですから、僕はこのデータから催奇形性があるという断定ができないのです。

○堀本座長

このデータでは断定できないけれども、否定もできないので、今のリスク評価のスタンスからいけば、やはり安全を取っておいて、この情報が残るような形で所見として、判断としてはやはり単回で出る可能性があるというスタンスで取っておいたほうがいいのではないかと考えているということです。これはほかにも全部関わってきますので。

○中塚専門委員

中塚です。

もし催奇形性ありとするならば、ARfDは当然考慮しないといけないと思うのですが、催奇形性ありと断定できないのにリスクを取るかどうかというのがちょっとどうするのかというのが。

断定できないことですよ。ありとする、断定とする根拠が僕には乏しい。

○堀本座長

どうぞ。

○田中専門委員

田中です。

ありとできなくとも、危険性があるという場合はやはり押さえておくというか、アナウンスする。危険性はあるだと書く。催奇形性がはっきり認められるというわけではないけれども、危険性がある場合は、それはやはり危険だと言っておく必要はあると思います。だから、催奇形性ありと書いてほしいというわけではないですけれども、危険性はやはり回避するべきだと思います。

以上です。

○中塚専門委員

中塚です。

確かにリスクはあるとすると、例えば表の一番最初の話の神経毒性がありますよね。あれは最終的には神経毒性は認められなかったですよ。ただ、亜急性の神経毒性は確かに一般毒性の悪化に伴う変化である可能性はかなり高いと思うのですけれども、一過性ではありますが、本当の神経毒性が出ている可能性はあるわけですよ。あちらを完全否定して、こちらを危険性があるとして無毒性量を下げるとするのは、全で一貫してそういう態度であればいいのですけれども、心血管系の奇形だけに対して疑いがあるというのは強く言い過ぎているような気がするのですけれども、神経毒性と比べて。事務局、何か御意見はないですか。

○堀本座長

では、浅野先生、お願いします。

○浅野委員

御議論ありがとうございます。

神経毒性とは全く別の状況だと思うのです。今、御議論をずっといただいて、結局、専門の先生方にエキスパートジャッジしてもらいにしても、催奇形性を否定することはできないわけですよ。ですから、そのところ、毒性所見として先ほど議論になっているものは加えて、最後に催奇形性は否定できなかったでいいのではないですか。又は、そういうふうに簡単に催奇形性が認められたとは言い切れないので、催奇形性を誘発することは否定できなかった。又は催奇形性は否定できなかった。そういうような言い方はいかがでしょうか。催奇形性があると考えられたというのはちょっと強いのかなという印象を今受けましたので、あくまでこの所見というのがしっかりと、これだけ議論していただきましたので、アラートの所見だということは皆さん分かって、議事録に残りますし、更にこの評価書の中できっちりと催奇形性は否定できないということを加えればいいのかと考えたのですけれども、また御議論をよろしくお願いします。

○堀本座長

ありがとうございます。

そうすると、今のは事実だと思うのですけれども、そこではそれで否定はできなかった

けれども、一応ARfDの可能性があるので、その値を設定するということになるということによろしいですか。そういうような御意見をいただいたのですけれども、それについていかがですか。

(田中専門委員、中塚専門委員より同意の意思表示あり)

○堀本座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

そうしましたら、ただいまの御議論をお伺いしておりますと、それぞれの所見については1例ずつだけれども、いずれも心血管系に認められた影響であり、その関連が否定できないので、催奇形性について否定できなかったというような内容によろしいですか。

○堀本座長

ただ、心血管系の異常を有する胎児の母体数は有意に増加したというのは事実なので、それは入れておいていいのではないかなと思うのですけれども、最終的なところでは、その辺も各1例なので、催奇形性は否定することができなかったということになるのかしら。そういうような文章でよろしいですよ。また案を作って確認するという形にしたいと思えますけれども、それでよろしいですね。

ありがとうございます。

あと、胎児死亡、着床後損失率の増加については、私と中塚先生は特に記載する必要はないという判断ですけれども、田中先生はいかがでしょう。

○田中専門委員

田中です。

これは毒性所見としない案に賛成していますので、結論としては記載する必要はないと思います。ただ、用量相関はないかという点、それはどうかなという気はしているのですけれども、ばらつきの問題だと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

事務局、それでよろしいですね。

では、これで生殖の部分は終わりです。次よろしいですか。お願いします。

○中井専門官

事務局でございます。

続きまして、35ページの3行目からお願いいたします。こちらは前回御審議いただいた部分で、遺伝毒性試験ですけれども、稲見専門委員、森田専門委員より、コメントはない旨を頂戴してございます。

それから、36ページが経皮、吸入ばく露等試験です。こちらも審議済みの部分でございます。前回御審議いただいた際に、36ページから37ページにかけて亜急性経皮毒性試験が2本出されているのですけれども、前回総合評価可能ということで御判断いただきましたので、11行目から12行目にかけて、総合評価、無毒性量は雄で30、雌で300という結果を記載してございます。

続きまして、15行目から13番でその他の試験ですが、こちらも御審議いただいた部分で、特段追加のコメントはございません。

43ページをお願いいたします。前回御検討をお願いしていた部分で、毒性予測プログラムの*in silico*での毒性評価について、アラートは特定されないと結論されていることから評価書には記載しませんでしたということで記載しておりました。特段コメントは頂戴してございません。

44ページからが前回未審議であった代謝物の安全性に係る知見の概要でございます。

こちら、まず動物体内動態試験が2つ出されてございます。先生方から特段御意は頂戴してございません。

内容としましては、代謝物Dを投与して血中濃度推移について調べたもの、それから、*in vitro*試験を用いて代謝物Dを処理して、ラット肝S9における代謝を調べたものとなっております。

続きまして、44ページの22行目からが急性毒性試験等になります。代謝物と分解物について試験を記載してございまして、表49に結果をまとめてございますけれども、豊田専門委員から、分解物Bのほうの試験について匹数の修正をいただきました。そのほかはコメントを頂戴してございません。

それから、遺伝毒性試験につきましても、代謝物C、H、分解物Bについて記載してございまして、特段御意見は頂戴してございません。

また、分解物Bに関しても、*in silico*の毒性評価、アラートが特定されないと結論されているので、評価書に記載しないということで事務局からお伺いしておりますが、特段コメントは頂戴してございません。

前回審議分の35ページから今回審議分の代謝物の試験の45ページまで、以上となります。  
○堀本座長

ありがとうございます。

今、35ページから45ページまでのところを説明していただきましたが、これにつきまして何か気がついたこととかコメントとか、もし追加することがあれば、先生方、お願いいたします。

37ページの追記の総合評価をしてこういうふうにしたというところも、特にコメント等はありませんでしょうか。

よろしいですね。ありがとうございます。

では、次に進めてください。

○中井専門官

では、46ページからIVの食品健康影響評価でございます。

本文をお送りしております、まず、4行目からが稲の植物代謝試験の結果を記載してございます。それから、作物残留試験の結果、魚介類の最大推定残留値の情報です。

それから、12行目から動物体内動態試験の結果を記載してございます。前回御審議いただいた結果、吸収率について修正がありましたので、その修正を踏まえてこちらは記載してございます。胆汁中排泄試験と尿及び糞中排泄試験の両方の結果を書くという内容でございます。

それから、20行目からが毒性試験の結果をまとめたもので、ジメスルファゼット投与による主な影響を記載してございます。今の記載案は体重と腎臓及び膀胱に認められたと御提案いただいた記載をしているのですけれども、こちらにつきまして豊田専門委員からコメントを頂戴いたしまして、波線部から始まる腎臓及び膀胱の所見について、ここをあるいは「泌尿器系（腎重量増加及び尿路上皮過形成等）」としてはいかがでしょうか。メカニズム試験まで実施されている尿路上皮過形成については、何らかの形で触れておくべきかと思っておりますと頂戴してございます。

一般毒性試験部分を御審議いただいた結果、腎重量増加はかなり所見を削除したところもございまして、こちら、御検討いただければと思います。

それから、発がん性、神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性の部分につきまして、発がん性が抜けていたので豊田専門委員に追記いただきました。神経毒性は本日御審議いただいて急性神経毒性がなし、亜急性神経毒性のほうもなしという前回の御判断でしたので、こちらも記載する。繁殖能に対する影響は、本日、中塚専門委員のほうから繁殖能のところコメントがあったかと思うのですけれども、こちらになしということで記載することでよいか確認いただきたいのと、催奇形性については、本文の記載案が固まったらまた御相談させていただくことになるということで考えております。遺伝毒性はなしということで、このまま記載する方向で考えております。

こちら、細かくて恐縮ですけれども、御検討いただければと思います。

それから、25行目からばく露評価対象物質の内容を記載してございます。植物のほうで代謝物Dが検出され、10%TRRを超える代謝物として認められたということでしたが、残留試験では定量限界未満、ラットでは代謝物Dのアグリコンである代謝物Cが認められるということで、農産物と魚介類中のばく露評価対象物質について親化合物のみと設定する案で記載してございます。

それから、本日御審議いただいた結果を踏まえまして、49ページと50ページに各試験の無毒性量をまとめていますが、修正を行う予定でございます。

それから、単回投与による影響は51ページに今まとめていますけれども、本日御審議いただいた結果、一般向けの単回経口投与の毒性影響に加えまして、妊婦又は妊娠の可能性のある女性に対する、単回投与の影響の表ということで、ウサギ発生毒性試験の胎児に認

められた心疾患系の異常について追加されることになろうかと思ひます。最小毒性量が50で、無毒性量が15というところになろうかと思ひます。

以上を踏まえまして、表51に戻っていただきまして、本日の審議の結果、変更するところはあるのですけれども、ADIに関係するところは、2年間慢性毒性／発がん性併合試験の雄の0.39という値が一番小さい無毒性量になるかと思ひますので、こちらに安全係数100で除した値をADIという案で今記載しているのと、一般向けのARfDにつきましては、表52の一番小さい値、最小毒性量の125という急性神経毒性試験の結果を踏まえまして設定する案ということで評価書案を現在記載してございます。

これに関しまして、47ページを御覧いただければと思ひます。

事務局から1つ御検討をお願いしておりました。こちら、最小毒性量を設定根拠としますので、追加の安全係数はいかがいたしましょうかということでお伺いしておまして、最小毒性量で有意に認められた所見が自発運動量の減少のみであることから追加の安全係数を3とする案で現在記載してございます。過去の評価事例も下のほうにまとめてございます。

豊田専門委員からは、追加の安全係数を3とする案に同意しますといただいております。

本日、当日の追加で恐縮ですけれども、ウサギ発生毒性試験でみられた心疾患系の異常はARfDの設定根拠になると思ひますので、妊婦等に対するARfDの設定として、無毒性量15 mg/kg体重を安全係数100で除した0.15 mg/kg体重が妊婦又は妊娠の可能性のある女性に対するARfDの設定根拠として挙げられることになろうかと思ひます。

こちら、当日御確認いただくところが多いですが、御検討いただければと思ひます。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、46ページからの食品健康影響評価のところですが、豊田先生から出ているコメントですが、これにつきまして、豊田先生、まずコメントをお願いします。

○豊田専門委員

豊田です。

今、この書き方になると少し分かりづらくなってしまっているのですけれども、最初に事務局案でいただいたものが体重と腎臓だけの記載だったのです。そこに、私が今書いてあるように膀胱の部分を追加するか、あるいは腎臓、泌尿器系をまとめて書くかという御提案をさせていただいたもので、今、膀胱だけ追加するほうを採用していただいているという形になります。前回の議論も併せると、泌尿器系としてまとめるのは、ラットとマウス、イヌで少し違うので、よろしくなろうと思ひますので、現状の体重、腎臓、膀胱を並べる記述でよいのではないかと考えています。

腎臓重量増加が少し消えたという話ですが、これも、もともと事務局案では90日間のラットでは腎比重量増加は採用していなくて、2年間のほうでみられているのを採用

するような書き方だったと思います。この2年間でみられた腎重量の増加とBUNの増加もとどまっていますけれども、これがADIの設定根拠にもなっているのですから、このまま残しておいてもいいのかなとは思っているところです。

ほかの先生に異論がなければというところですけども、以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

今のコメントを含めて、佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員

私としては豊田先生がおっしゃるような案でいいと思うのですが、事務局が直された腎臓及び膀胱は膀胱の尿路上皮過形成に限定されているのですけれども、前回議論になりましたラットの腎盂の尿路上皮の過形成です。私は偶発と思うのだけれどもということで論議になったと思うのですけれども、結局あれも影響ということで、念のために残しておこうという話だったので、あれは膀胱の尿路上皮ではないということから、豊田先生が四角内で書かれている「泌尿器系（腎重量増加及び尿路上皮過形成等）」のほうが適切なのかなと思うのですが、いかがでしょうか。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、藤本先生、お願いします。

○藤本専門委員

藤本です。

またそう言われるとどうなのだろうということになってしまうのですけれども、最初に豊田先生の御説明のとおりで伺っていて、特に種差もあるということで、今上に出されているのでいいのかなと。特にラットとマウス、イヌということにこだわれば、泌尿器系で括らない案でいいのかなと思います。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

要するに、所見でまとめるのはあくまでも動物種の種差的な所見を明確にするのかというところの記載になると思うのですけれども、この辺を含めて、豊田先生、どうですか。

○豊田専門委員

私としてはどちらでもという意味で2つ提案していただいたので、そこで意見が割れるというのも、なかなかどうしたらいいのかなというところはあるのですけれども、どちらかという、前回の議論を踏まえると、腎盂の尿路上皮のほうも毒性として採用されたけれども、たしかあれは高用量のほうで拾っていったように思いまして、雌の高用量群で出ていたので、高用量の慢性投与によって出てきたものなので、より重要なのは雄のADI

の設定根拠になっているほうかなと考えて、現状の書き方で分けるほうでいいのかなと思っていたのです。

膀胱の尿路上皮過形成がマウスとイヌだけで出ていて、そちらのほうに限ってのメカニズム試験が行われているというところもあったので、丁寧に泌尿器系でまとめるのも分かりやすくいいかなと私は思っていますけれどもあえて自分でどちらか選べてというのだったら、現状の分けているほうがより正確かなと今は考えているところです。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

では、佐藤先生、お願いします。

○佐藤専門委員

先ほどの先生方の議論ではないのですが、蒸し返すようですが、私は腎盂のほうの過形成は偶発を疑っているので、実を言うとこの書き方のほうが私の意向に沿っている。膀胱と書いているほうが沿ってはいるのですが、ではこの間の議論はどうなのよというところがあったもので、意見させてもらったのですが、私もどちらでいいというか、それほどこだわるべきところではないのかなと思っています。

○堀本座長

ありがとうございます。

前回、座長として結局完全に否定はできないというところで残しましょうというような形のスタンスで取ったのだと思うので、そういう意味では、積極的に明らかに明確だというわけではないので、今の事務局の修正案で行ったらどうかなと考えていますけれども、それでよろしいですか。

(佐藤専門委員より同意の意思表示あり)

○堀本座長

ありがとうございます。

藤本先生、よろしいですか。

(藤本専門委員より同意の意思表示あり)

○堀本座長

ありがとうございます。では、今の修正案で行くという形でいいと思います。

それから、続きまして、今日の審議によってARfDのところとADI、無毒性量のところ、まず表51の2世代繁殖試験のところが無毒性量が変わってくるというところです。それと、ウサギの発生毒性のところ記載が変わるところ、神経毒性の追加係数の3という

ところに関しましては、豊田先生は同意という形ですけれども、ほかの先生方は何かコメントはありますか。

よろしいですか。

特にないようですので、3という形で追加係数をかけるということで行きます。

そのほか、何か追加のコメント等、先生方のほうであれば、

中塚先生、どうぞ。

○中塚専門委員

コメントというよりは、事務局から質問があったのですけれども、46ページの22行目、繁殖能に対する影響で、2世代繁殖試験で僕は妊娠期間の延長というのを述べていたのですけれども、これは例えば一般毒性でいう肝臓重量の増加とかの適応性変化と同様と考えています。胎児の体重が軽かったので、妊娠期間が延長していて、その延長は適応性変化と考えれば毒性ではないですし、延長自体も全然大した延長ではないので、繁殖能に対する影響はなかったというのはこのままで結構です。

以上です。

○堀本座長

ありがとうございます。

よろしいですね。

あと、確認事項の抜けとか何か追加コメントはありますか。

妊婦と妊娠の可能性のある女性のARfDに関しては、先ほどの議論から行くと、無毒性量を15にして中毒量を50という形で、ですから0.15とするということに関しまして、よろしいですね。一応確認です。

(複数の専門委員より同意の意思表示あり)

○堀本座長

ありがとうございます。同意していただきました。

以上です。よろしいですか。

そうすると、これで一通り議論は終了ということにしたいと思います。

それでは、本日の審議を踏まえて、幾つか追加修正等があったと思いますけれども、内容については事務局で整理してもらってから確認したいと思います。よろしいですね。

それでは、本日の審議を踏まえて、ジメスルファゼットの許容一日摂取量(ADI)につきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.39 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADIは0.0039 mg/kg体重/日。

また、ジメスルファゼットに関しては、一般の集団に対する急性参照用量は、ラットを用いた急性神経毒性試験の最小毒性量である125 mg/kg体重を根拠として、安全係数300で除したARfD0.41 mg/kg体重とし、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象とし

たARfDは、ウサギの発生毒性試験での無毒性量である15 mg/kgを根拠として安全係数100で除した0.15 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)

○堀本座長

ありがとうございます。同意していただきました。

あとは、今日の審議の修正分がまたあると思いますけれども、それについては、事務局で整理していただいて、その後確認ということにしたいと思います。

以上、今後の進め方について事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書案を修正いたしまして、先生方にメールでお送りさせていただきますので、御確認のほど、お願いいたします。御確認いただきまして、その後、食品安全委員会に進めさせていただく予定です。

ありがとうございました。

○堀本座長

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。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、次回は3月13日月曜日午後となります。2月15日も御予定いただいておりましたが、本日審議を終えていただきましたので、2月は中止、次回は3月13日月曜日午後となります。どうぞよろしくお願いいたします。

○堀本座長

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございませんでしょうか。

○横山課長補佐

特にございません。

○堀本座長

ありがとうございます。

それでは、本日は赤池先生に来ていただきまして、非常に神経毒性に関すること、色々とレクチャーも含めて貴重な御意見をいただきまして、ありがとうございました。またぜひお越しいただければ。

○赤池専門参考人

また何か必要がありましたら、喜んで出席させていただきます。

○堀本座長

ぜひお願いします。

古巣の会議でどうでしたか。懐かしいディスカッションも。

○赤池専門参考人

特に中塚先生のお話は大変懐かしく聞かせていただきました。どうもありがとうございます。

○堀本座長

ありがとうございました。

それでは、本日の会議を終了させていただきたいと思います。ありがとうございました。

以上