

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第33回会合議事録

1. 日時 令和6年5月27日（木） 14:00～17:13

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（ペントキサゾン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

佐藤座長、石井座長代理、楠原専門委員、駒田専門委員、高木専門委員、
永田専門委員、藤島専門委員、本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

小野専門参考人、小林専門参考人、杉原専門参考人、中山専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

中事務局長、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、鈴木専門官、駒林係長、鈴木係長、山守係長、
貞廣専門職、藤原専門職、石井技術参与

5. 配布資料

資料1 ペントキサゾン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書につ
いて

机上配布資料 ペントキサゾン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第33回農薬第四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、農薬第四専門調査会の専門委員9名、専門参考人4名に御出席いただく予定です。〇〇は、所用により遅れて参加される旨、御連絡をいただいております。

食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

また、事務局の人事異動について御報告いたします。

5月7日付で専門官の〇〇が着任しております。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、今後の進行を〇〇にお願いしたいと思っております。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ペントキサゾン）の食品健康影響評価についてです。

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

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

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、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、ペントキサゾン農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

参考資料1として、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について。

また、机上配布資料として1点ございまして、リスク管理機関から提出されましたテストガイドラインとの相違点に係る追加の考察でございます。

以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

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、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

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

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確認書を確認しましたところ、農薬（ペントキサゾン）に関連して平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に〇〇が該当しており、〇〇から既に確認書が提出されています。

また、それ以外については、本日の議事について、同委員会決定に規定する事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

大丈夫そうですね。

それでは、農薬（ペントキサゾン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて、事務局より説明をお願いいたします。

〇 〇〇

よろしくをお願いいたします。資料1 農薬評価書案（ペントキサゾン）第2版を御用意ください。

ペントキサゾンは除草剤で、稲、ひえに使用します。今回、再評価の対象とされています。

表紙にありますとおり、今回は第2版の評価をお願いするものでして、初版は2009年に出ています。ADIは設定済み、ARfDは未設定ですので、今回、ARfDの設定についても御検討をお願いいたします。また、今回追加された試験については、この表紙のボックス内に記載のとおりです。

では、まず、審議の経緯ですが、4ページをお願いいたします。第2版関係は4行目からございまして、再評価に係る評価要請は去年の10月に行われておりまして、去年の10月、食品安全委員会での要請事項説明が行われております。

評価対象農薬の概要は9ページをお願いいたします。まず、3. 化学名ですが、今回、IUPAC名について、ISOのWebサイトに掲載の名称に修正をしております。こちらは特段先生方からコメントはございませんでした。

続いて、10ページ、7. 物理的・化学的性状を今回追記しております。こちらも特段コメントはございませんでした。

続いて、10行目、開発の経緯です。本剤は、オキサゾリジン環を基本骨格とする除草剤で、クロロフィル・ヘム生合成系のProtox阻害剤であり、活性酸素の発生により脂質過酸化、細胞膜破壊が生じるというものです。我が国では1997年に初回登録されており、海外では韓国等で登録されています。

11ページから安全性に係る試験の概要です。まず、10行目から土壌中動態試験です。土壌中動態試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。前版で記載さ

れていた温室内ポット中での土壌中運命及び後作物への移行性という試験は今回提出されておらず、削除する案としております。そのほかは新しい評価書の標準的記載順序に基づき、修正後のとおり記載を修正しております。

まず（１）好氣的湛水土壌及び好氣的土壌中動態試験です。こちらは次のページの修正後に記載のとおり記載整備をしておりますけれども、特段コメントはございませんでした。

また、その下、24行目から、先ほど御説明しました今回削除する試験となっております。この試験については、【事務局より】ボックスを13ページの一番下のところから次のページにかけて設けておまして、本試験は、今回試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がありません。この試験は、先ほどの（１）の試験から情報が得られると考へたことと、後作物への移行性については農水省のガイドラインで提出不要とされていることから、削除する案としております。

〇〇より、この記載でよいかと思います。また、特に修正すべき点はないように思いますといただいております。

続いて、14ページの2行目、（２）土壌吸着試験です。こちらは前版の記載のとおりとする案としておまして、ペントキサゾン土壌吸着性が強く、通常の試験条件下では高次試験の実施ができなかったとする案としております。

その下のボックスにありますとおり、土壌吸着試験について、可溶化剤としてアセトニトリルをガイドラインで示されている以上の濃度を用いた試験が別途ありまして、それでは吸着係数が算出されているのですけれども、アセトニトリルを用いない試験では土壌吸着性が強く、吸着係数が算出されていません。試験で用いられたアセトニトリルの濃度がOECDTGの規定を上回ることから、前版の記載のままとする案としております。

〇〇から、この記載でよいかと思います。また、特に修正すべき点はないように思いますといただいております。

次に、9行目から水中動態試験です。水中動態試験については、今回新たに追加された試験成績はありませんで、修正後のとおりの記載整備のみしております。

〇〇より、特に修正すべき点はないように思いますといただいております。

ほかの先生方からも特段コメントはございませんでした。

続いて、16ページの23行目の下のボックスから土壌残留試験の記載でございます。土壌残留試験については、今回新たに追加された試験成績はありませんが、ペントキサゾン並びに分解物XⅡ及びXⅤの合計の半減期がドシエに記載されていたことから、それを追記する案としております。そのほか修正後のとおりの記載整備をしております。

〇〇より、これらの記載でよいかと思います。また、特に修正すべき点はありませんといただいております。

続いて、18ページから4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験です。この項目では、作物残留試験、水稻が今回新たに一部追加されているので追記をしました。

まず（１）の植物代謝試験です。本文が記載されていて、14行目から16行目に記載整備をしております。

その下、表5に〇〇からコメントをいただいております。ドシエには残留放射能値で3桁表記のものがありますが、これは2桁表記でよいでしょうかとのコメントです。その下の【事務局より】にございますとおり、ドシエ及び報告書に有効数字3桁の表記のあるものは3桁に修正する案としました。御確認をお願いいたします。

そのボックスの下ですけれども、一部数値の修正を行っております。

次のページ、19ページ、表6も〇〇からコメントをいただいております、3桁表記がありますが、2桁でよいでしょうかという点。こちらも先ほどと同様、3桁の表記のあるものは3桁に修正する案としております。

また、一部の数値が見つけれませんでしたというふうにコメントいただいております、該当する報告書のページを【事務局より】にお示ししておりますので、御確認いただければと思います。

続いて、その下、14行目から17行目にかけては、10%TRRを超えて認められた代謝物について今回追記をしております。

その下、21行目、22行目からは〇〇から修文をいただいております、代謝物Ⅲの生成に当たって脱炭酸も行われているのではないかということで、脱炭酸を追記いただいております。

植物代謝試験についていただいたコメント等は以上です。

続いて、20ページ3行目から（２）作物残留試験です。今回水稻の試験を一部追加されております、詳しい数値は別紙3にお示ししておりますが、こちらの本文中では最大残留値について更新した記載をしております。

ペントキサゾンと代謝物XⅡが水稻の稲わらで最大残留値が認められておまして、ただ、可食部においては全て定量限界未満であった。また、代謝物VI、VIの抱合体及びXⅢは、いずれの試料においても定量限界未満であったという記載案としております。

また、作物残留試験について、今回、代謝物VI、VI抱合体、XⅡ及びXⅢの試験はドシエに記載がなく、報告書も提出されていませんが、ばく露評価対象物質の選定の参考になると考え、評価書に前版の記載を残す案としておまして、〇〇より、この記載でよいかと思いますとコメントいただいております。

続いて、20ページ、15行目から（３）家畜代謝試験です。こちらは今回追加された試験です。まず、ヤギの試験がございまして、21ページの7行目、8行目の部分で〇〇からコメントいただいております。もともと「臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く認められた」とする記載案としておりましたところ、12行目のボックスにありますとおり、ラット試験で血球中の半減期が長いこともあり、血中%TARが高い要因が赤血球中濃度に由来する可能性もあるため、血液も追加してはどうでしょうか。腎臓よりは高い%TARとなっておりますと〇〇よりコメントいただきまして、それに基づいて

血液を追記する案としております。

続いて、その下、表7から表9まで細かな結果を記載しております、表9について〇〇からコメントいただいております。コメントの内容は23ページの8行目の下のボックスです。表9の一番上の行の右から2番目「代謝物」とありまして、その下に認められた代謝物がそれぞれ記載されているのですが、その中で未同定というのは、単一化合物なのか複数種なのか、また単一化合物としたならば表9の中の未同定は全て同じものなのか、単一化合物ならばTRRの数値が大きいので構造を同定する必要があると思われませんが、ドシエで未同定は明確な放射性ピークは検出されず、クロマトグラム上の広範囲な領域に放射能が分布したということで、少量の多数の代謝分解物となっているので、脚注にこれを加える必要があると思えますと〇〇からコメントいただいております。

これにつきまして、【事務局より】にありますとおりですが、表9において、未同定は認められた複数成分のうち単一成分の最大値を記載しております、全て同じものというわけではないです。そのことが分かるように、脚注の記載、23ページの2行目ですけれども、複数の未同定代謝物のうち単一成分の最大値であるということを記載、修正しております。

また、ニワトリも同様の状況でしたので、同様に修正をしております。

また、片方の標識体の投与群の乳脂肪において、13.7%TRR認められた未同定代謝物については構造同定が試みられていたため、その旨を脚注に追記しました。その脚注が23ページの6行目です。「特徴付けが試みられたが、有用なスペクトルが得られず、構造の推定に至らなかった」という結果ではあるのですけれども、そういうことがあったということで追記する案としております。御確認いただければと思います。

続いて、23ページ、10行目からがニワトリの試験です。こちらは臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓で高く認められたとしております。

認められた代謝物は未変化のペントキサゾンが認められたほか、代謝物IV及びVが認められたが、いずれも10%TRR未満であったといった結果となっております。

こちらのいただいたコメントは、25ページの9行目下のボックスです。表12、各試料中の代謝物についての表について、〇〇から、ドシエの記載と違うところを修正してみましたといただいております。確認しまして、御指摘のとおり修正をしております。こちらは先ほどあったとおり桁数の問題かと思われまして、3桁になっていない部分があったので、そちらを修正したというものとなっております。

家畜代謝については以上でして、続いて、25ページ、15行目から(4)魚介類における最大推定残留値です。こちらは前版の記載を最近の記載ぶりにそろえたというような記載整備のみしております、特段先生方からもコメントはございませんでした。

続いて、26ページの7行目から19行目にかけてですが、推定摂取量に係る記載は評価後にリスク管理機関から同評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることにするため、削除しております。

環境と植物、家畜に対する試験に関しては以上です。

○ ○○

事務局、ありがとうございました。

それでは、順番を追って確認していきたいと思います。

まずは11ページ目、土壌中動態試験ですけれども、こちらは12ページで記載整備をされております。また、旧版の方で24行目からの文章をばっさりと削除しているということになります。こちらは事務局の方から、13ページの下の方のボックスで確認事項を書いてありますけれども、○○より、この記載でよいかと思いますと。また、特に修正すべき点はないように思いますというコメントをいただいております。

○○、いかがでしょうか。これでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

大丈夫だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○の方から何かコメントございますか。

○ ○○

特には大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、(2) 土壌吸着試験の方も同様に事務局からボックスがありますけれども、この表記でよいということをお○○の方からいただいております。

よろしいということで大丈夫でしょうか、○○。

ありがとうございます。

また、2. 水中動態試験の記載整備ですけれども、○○よりも特に修正すべきはないということでコメントいただいておりますので、こちらでよろしいということで大丈夫でしょうか。

何か追加、先生方からコメントございますでしょうか。なければ次へ移りたいと思います。

(2) の水中光分解試験、こちらも記載整備ですね。

それから、3. 土壌残留試験の方ですけれども、記載整備と代謝物の半減期のデータが追加されておりますが、こちらについても○○から、特に修正すべき点はありませんということをお○○からいただいております。

追加はございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に、17ページの下ボックスです。作物残留試験の水稲です。こちらの方は追加データがあったということです。18ページの表5なのですけれども、3桁表示と2桁表示があるということで、事務局の方からドシエ報告書に有効数字3桁の表記があるものは3桁に修正する案としたということになってはいますが、〇〇、こちらはコメントでございますでしょうか。

〇 〇〇

特にございません。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、事務局案でオーケーということですね。

続きまして、19ページ、表6です。こちらも同じように2桁と3桁が混じっていたということで、事務局の方からTABLE 14から抜粋して3桁に修正するものを修正したということです。こちらに関しても大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

TABLE 14は私も確認させていただきました。大丈夫だと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

続きまして、文章の方ですけれども、19ページ、20行目からです。代謝物Ⅲが生成される過程で加水分解と脱炭酸によるということで修文を〇〇の方からいただいておりますけれども、こちらで大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。ありがとうございました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

次のページ、20ページ目になりますけれども、上の方に事務局からのボックスがありますが、〇〇より、この記載で問題ないかということです。こちらで問題ないでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、(2)の作物残留試験です。3行目からになりますけれども、ここは一部追加された試験がありまして、詳しくは別紙3にデータを掲載しておりますが、ここの代謝物VI、VI複合体、XⅡ及びXⅢの試験として、載っていなかったのですけれども、評価書に前版の記載を残す案にしたということで、〇〇から、この記載でよいかと思っておりますというコメントをいただいております。こちらで大丈夫ということですが、ほかの先生方から

コメントございますか。

なければ、こちらで了承ということにしたいと思います。

続きまして、(3) 家畜代謝試験です。①のヤギになりますけれども、これは今回追加された試験になります。

次のページ、21ページの8行目から〇〇よりコメントをいただいておりますけれども、ラットの試験で血中の半減期が長いという特徴があって、これは血液にかなり残っているのではないかということで修文いただいておりますけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

こちらで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方方からコメントございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私もこれは思っていて、コメントを忘れたのです。これで結構だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかになれば、大丈夫でしょうか。〇〇の方からコメントございますか。

〇 〇〇

別にありません。これで結構でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、こちらはオーケーということですね。

続きまして、22ページの表9に対してですけれども、こちらの代謝物です。未同定というところで、〇〇よりコメントをいただいております。未同定の物質というのは、ドシエの方で少量の多数の代謝分解物となっているということで、脚注にこの記載が必要ではないかということで、事務局の方から2行目「未同定：複数の未同定代謝物のうち単一成分の最大値」ということで修正されております。〇〇、こちらはどうでしょうか。

〇 〇〇

こちらのコメントに書いている最初の部分は、取りあえずこの評価書を最初に読んでいて感じたことをそのまま書いたのですね。この数値を未同定ということだけを見ると、そこにありますように色々な可能性が考えられる。だから、これが1つの化合物であれば、TRRでこれだけの数値を示すということであれば、これは同定する必要があると。今までのこの委員会の中での議論でそういうことがあったと思うので。それで、ドシエをもう一度そのところを見直してみると、先ほど言いましたようにスペクトルが広く、要するに放射活性がTLCの広範囲のが出て、それで同定できなかったというふうに書いてあるの

ですね。ここの中に、今言ったように単一成分であるということになると、それが同定していなかったということで、しかも各組織によって未同定物が異なるということであれば、これは問題ではないかと思うのです。あまりにもTRRが大き過ぎる。この辺を事務局としてはどういうふうに捉えるのか、むしろお聞きしたいのですが、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局の方、何かございますでしょうか。

○ ○○

事務局の方は、試験の内容ということでは先生方にお任せなのですが、少し背景を御説明しますと、このものは今回家畜の残留試験が提出されておりませんで、畜産物のばく露評価対象物質は今回お決めいただく必要はないと考えているものでございます。そういった観点からは、代謝物の詳細な御検討というか、そういったものを今回の評価の中でどこまで突き詰めていただくかという観点では、そういったばく露評価対象物質の検討は要らないという前提で御覧いただいてもよいものかなとは考えていたところでございます。

○ ○○

事務局の御説明、ありがとうございました。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

本来なら、ここに未同定のものがこれだけあるのであれば、代謝のところでもそういうものがあってもいいと思ったのですが、その辺のことが記載されていない。後で話に出てくると思うのですが、そこがちょっと私としてはどうかと、ちょっとおかしいんじゃないかというのを感じたところです。

○ ○○

ありがとうございます。

この件について、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私としては、決められるのであれば決めた方がいいであろうとは思いますが。割合の数字も高いので、それは○○と一緒に。あとはどの段階でリクエストするかということに関しては、事務局の方に御判断をお任せします。

○ ○○

分かりました。

○○の方から何かコメントございますでしょうか。

○ ○○

お二人の先生に御同意いたしますけれども、事務局の方で評価対象物質にならないとい

うことでした。決めていただいた方がいいとは思うのですけれども、そこまで必要がない
というのだったら、いいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

もう一つの事務局の修正でも、23ページの6行目の方で、試みたけれども、スペクトルから確証的な構造の推定には至らなかったという、チャレンジしている部分もあるのですね。乳脂肪の部分に関しては分析を試みているけれども、至らなかったということです。これの同定がなければ、この試験とかが今後の評価にかなり影響があるということはありませんでしょうか。○○。

○ ○○

○○です。

先ほどの事務局の話によると、対象としてなければ、それであえて明確にする必要はないかと思えますけれども、基本的に私の疑問としては、ほかの代謝産物を同定されている部分は非常に%TRRが少ないのに、何で未同定でだけこれだけ高いのか。これはやはり基本的な疑問なのです。これだけあれば、○○もおっしゃったように、同定されても僕は可能だと思ったのですけれども、ドシエを見ると、私のコメントの中に書いているようにスペクトルが広範囲にわたっているんで、それで結果的になったと。私のそのときの解釈は、未同定というのは、それ全部を含めたものではないかと思ったのです。単一の最大値がこれだというのであれば、純粹にサイエンティフィックな立場からすると非常に疑問に思ってしまうということです。

事務局がおっしゃるとおり、必要なければ、私はそれはもう、先ほどから話があるように一任するしかないと思っているということで考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、ちょっと確認なのですけれども、このスペクトルは複数のスペクトルの総和ではなくて、脚注に書いてあるように単一成分の最大値がこの%TRRであるということ間違いありませんでしょうか。

○ ○○

はい。ドシエにもそのように書いていまして、それに基づいてこの数字を取ってきたものでございます。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

ドシエのどこに書いてありましたか。僕も見ただのですけれども、そこまで見つけられなくて。

○ ○○

iPadでは概要及び考察の残留のところ、例えばなのですけれども、42ページ、表6-2-2-2-4というものがあまして、ヤギの肝臓における代謝物の表なのですが、その一番下のところ、未同定代謝物の計というのと、その下に最大成分あるいは最大画分というのがありまして、この表のそういう部分から取ってきた値となっております。

○ ○○

ピークとしてその単一の化合物が明らかに分かっているかどうかなのですね。画分となると結局単一ではないと思うのです。だから、僕がここに示しているドシエでは全体的に放射活性があって、ピークらしいものはでなかったというような書きぶりだったので、それでその全体を未同定としたのかなと。それだったら分かるのですけれども、ピークがあるというのであれば、それが単一の化合物であるというのであれば、それはやはり明らかにこれだけの量があるのだったら、本来は同定すべきだというのが私の意見です。

○ ○○

そうしましたら、○○の御指摘は、試験としてその質が疑われるというか、そういった御指摘かと思しますので、今回のばく露評価対象物質の評価に影響が及ぶかどうかはまたこの後のパートで御議論いただくとして、その試験の妥当性という意味で、リスク管理機関の方に一回質問しておくことが必要ということではよろしいのでしょうか。一回聞いておきましょうか。

分かりました。

○ ○○

ありがとうございます。

そういうことで、この試験の妥当性、あるいはこのピークが認められていることに対する考え方ですね。こちらの方をリスク管理機関の方に問い合わせるということで、ここは収めたいと思います。よろしいでしょうか。

○ ○○

○○、感想ではないのですけれども、1点だけ確認をお願いしたいのですが、脚注cの「単離精製後、質量分析を用いた構造の特徴付けが」云々と書いているのが、そのcというマークは22ページの乳脂肪の未同定のところにしかついていないのですけれども、要するに、構造の同定を試みたのはこの群だけということですか。それ以外は試みていないという理解でいいのですか。

○ ○○

確認した範囲で同定が試みられていたのはその1種類だけだったので。

○ ○○

了解しました。

○ ○○

一応、OECDガイドラインで構造同定がどのような場合に求められているのかという

のがありまして、それをちょっと御紹介させていただきますと、10%TRRを超える場合で、0.05 µg/gを超える場合は技術的に可能な限り同定する。それが今回の構造同定を試みられたもの。それは10%TRRを超えていて、かつ0.05 µg/gを超えているものになるかと思えます。一方で、10%TRRを超えていても、0.01 µg/gから0.05 µg/gの場合は、少なくとも特徴づけは必要で、ただ、構造同定は絶対にやるという感じではなくて、代謝経路特定に必要な場合は同定を試みるという記載になっています。

また、10%TRRを超えていても、0.01 µg/g未満の場合は簡易にできる場合のみ同定を行うということで、可能な限り構造同定を行うというのは、10%TRRを超えて、かつ0.05 µg/gを超えている場合となっていますので、一応そういう状況になっておりまして、0.05 µg/gを超えているのは今回の構造同定を試みられた試料の乳脂肪のものが該当するのみかなという認識ではおります。

○ ○○

今、事務局から対象とするものと対応について説明がありましたけれども、先生方からコメントはありますでしょうか。なければリスク管理機関に確かめて。

○ ○○

失礼しました。事務局の方からリスク管理機関に尋ねましょうかと申し上げたのですが、今のガイドラインの説明を聞きますと、どうもガイドラインに沿って対応されているようなのですが、さらに聞く点はありますか。

○ ○○

○○、この辺はどうお考えでしょうか。

○ ○○

○○です。

今の話では、乳脂肪だけその対象になりませんか。

○ ○○

ただ、可能な範囲での特徴づけは試みているということなのでは。

○ ○○

この試験ですけれども、ガイドラインからの逸脱はなし。また、疑われるようなものは、試みはしたのだけれども、同定には至らなかったというところで、委員会としてはこのデータを受け付けるということでしょうか。よろしいでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

ちょっと受け入れられないところもありますけれども、そういう規則上であれば、そのまま通していただいて結構でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、大丈夫でしょうか。

○ ○○

結構です。

23ページの2行目の未同定の部分ですけれども、これは単一成分のままでもよかったのでしたっけ。画分にするのでしたっけ。

○ ○○

先生の御指摘がありまして、確かにドシエでも画分又は成分とあったので、画分あるいは成分といった記載の方がもし正確なようであれば、そのように修正させていただければなど。

○ ○○

○○です。

今の御指摘、よかったと思います。僕は、そっちにさせていただければ、今までの主張は受け入れられる、オーケーだということで、文章を変えていただければいいと思います。

○ ○○

では、ドシエでも最大成分あるいは最大画分というような記載になっていますので、ちょっと細かな記載ぶりは考えたいと思いますけれども、そのような方向で検討させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、23ページの2行目の単一成分というのは、最大画分又は最大成分という表現に事務局の方で修正していただくということで対応していただきたいと思います。

その他、この試験についてコメントございますでしょうか。

大丈夫そうですかね。ありがとうございます。

それでは、次に、23ページの②ニワトリの試験、今回追加された試験ですけれども、肝臓で高く残留放射能濃度が認められたということです。こちらの表10、11はコメントがございませんが、表12に関して、○○から修正をいただいております。事務局の方でも確認されて、これでよいかと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○○、大丈夫でしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

続きまして、25ページの(4)魚介類における最大推定残留値ですけれども、こちらは修正されております。推定摂取量の記載ですけれども、リスク管理機関から推定摂取量報告を受けることとするため削除したということです。こちらの方では先生方のコメントをいただいておりますけれども、これでよろしいでしょうか。

特に御意見ないということで、こちらでオーケーということにさせていただきます。

それでは、動物体内動態試験の方をよろしくお願いいたします。

○ ○○

では、評価書案26ページの21行目から5. 動物体内動態試験です。動物体内動態試験については今回新たに胆汁中排泄試験が追加されましたので、追記しました。

まず、吸収についてですけれども、27ページにお進みいただきまして、4行目にありますとおり、他の組織に比べ赤血球への放射能の残留が高いことが示された。こちらは前版のままの記載となっているのですが、そのような特徴がございます。

その下、表13ですが、今回AUCについて追記をしました。

○○より、了解しましたといただいております。

その下、11行目、吸収率です。こちらは今回新たに提出された胆汁中排泄試験の結果に基づいて追記しております。

○○より、了解しましたといただいております。

あと、○○から誤記を修正いただきまして、ありがとうございました。

続いて、27ページ、18行目から分布です。こちらは投与放射能は肝臓や赤血球に残留が認められておりまして、試験としましては、単回経口投与-1という試験と28ページの8行目からある単回経口投与-2の試験、そして、29ページ、4行目の反復経口投与の試験がございます。

いただいたコメント、まず28ページの6行目のボックスです。その上の表14に関するコメントなのですが、○○から、全血の残留放射能濃度のデータは追加可能でしょうか。血球からの消失半減期が長いので、500 mg/kg同様データを示した方がベターかと思っておりますといただいております。全血のデータは載っていない部分がありましたので、全血とそれより高い残留放射能濃度が認められた臓器及び組織を追記しております。

続いて、29ページの4行目からあります反復経口投与の試験についてもコメントいただいております。まず、7行目、8行目で、こちらは事務局が○○コメントに基づき修正している部分がありますけれども、これは投与方法に関する記載の部分でして、非標識のペントキサゾンを経口投与1日1回、14日間反復経口投与後に標識体を単回投与したというものでして、前版の記載はそういうことが分かりづらいというコメントをいただきましたので、修正しております。御確認いただければと思います。

その次、12行目、○○から記載整備をいただいております。二重下線部でございます。

続いて、その下のボックス【○○より】を御覧ください。1点目は先ほど御説明したとおりのものでして、2点目は、赤血球の半減期からすると、1日1回で ^{14}C 体を投与すると、初回投与に比べて10倍ほど濃度が高くなることが予想されます。この実証と、赤血球で半減期が長いことに対して、代謝物分析の結果の提供を依頼したいと思いますというコメントをいただいております。

その下の【事務局より】で、報告書やドシエから確認できた範囲のことをお示ししております。まず、単回経口投与-1の試験では、報告書において、反復投与時における予想

血漿中¹⁴C濃度について検討がされておりますということと、また、赤血球中の代謝物については、低用量又は高用量で単回投与後の赤血球が分析されていまして、56%から77%が抽出残渣に残存しており、タンパク質と結合性のある中間代謝分解物の生成が示唆されたとドシエにございましたので、お示ししております。

続いて、30ページから代謝になります。こちらは事務局でもともと行った修正としましては、糞中の主要な成分について記載を修正したりですとか、認められた代謝物を少し追記したりといったことを行っております。また、尿中の認められた代謝物についても前版の記載に追記をしております。

〇〇からコメントいただいております。11行目の波線部ですけれども、尿中の主要代謝物は、全ての試験群で代謝物Xの抱合体であったということですが、そのX以外に認められた代謝物に関する記載、今回事務局で追記したのですけれども、そちらに修文をいただいております。ドシエのところの表記内容に従い「代謝物V、代謝物IV及びX Iとそれらの抱合体も検出された」に変更しましたといただいております。

こちらはちょっと確認しまして、31ページの【事務局より】を御覧ください。尿中で認められた代謝物について、ドシエでは化合物Xに次ぐ代謝物として、代謝物IV、Vとその抱合体及びX Iとその抱合体であったとありました。また、報告書に示された結果から、代謝物IVの抱合体は検出されていないのではないかとされたため、当初の事務局案としては、代謝物V及びX Iの抱合体、それと代謝物IV等といった記載案としておりまして、念のため御確認いただければと思っております。

続きまして、30ページ、18行目に戻っていただきまして、こちらは〇〇からコメントいただいております。〇〇が植物のところでは御指摘のように、脱炭酸の追加が適切だと思いますということで、代謝物IIIの生成に係る記載のところでは脱炭酸を追記いただいております。

続いて、33ページの上の【事務局より】ボックスを御覧ください。こちらは31ページから32ページにかけて記載しております表17に係る記載についてのコメントです。

まず、〇〇より、表17-1の一番上の行の一番右の欄ですけれども、「代謝物（抱合体を含む）」としていたのですが、脱抱合体も含むとした方が理解しやすいですといただきましたので、御指摘いただいたとおり修正をする案としております。

続いて、いただいたコメントの2点目ですが、【〇〇より】のところでは、こちらは表17-1の一番上の2 mg/kg 体重 単回経口投与-1の糞中のペントキサゾンの値についてです。これ以外の試験と大きな乖離がある点に対して、合理的な説明が可能でしょうか。500 mg/kgの試験では同程度の値が得られているので、乖離が際立ちます。単回経口投与-2と反復経口投与試験では同定の値が示されていますので、この試験のみ代謝物も過小評価している点で、データとして採用するか議論するところではないでしょうかといただいております。

これにつきまして、何らかの合理的な説明がないかどうかというのをドシエや報告書を確認

認しまして、関連する記載として見つけたものを【事務局より】に記載しております。ドシエで2 mg/kg 体重の単回経口投与-1の試験についての考察に関する記載の中で、高用量群では投与量の78から80%が未変化のペントキサゾンとして糞中に排泄されたが、低用量群では未変化体は2から5%と少なかった。以上の結果は、単回投与-2の試験のラットにおける代謝と基本的に同じであったと、1の試験と2の試験は基本的に同じであったというような記載がありました。それ以外にドシエや報告書では、他の試験との乖離についての考察は見当たりませんでした。

続いて、【〇〇より】の2ポツ目ですが、破線部、32ページの1行目のところにつけておりますが、表17のタイトルが%TARですので、表のタイトルを変更するか、%TRRは別表として用意してはと思いますということです。こちらは血漿と肝臓のデータだけ%TRRの値が書かれていて、それ以外はTARだったのでという点です。御指摘を踏まえまして、血漿と肝臓については別表として表17-2に移す案としておりますので、御確認いただければと思います。

次に、33ページ、3行目からが排泄の試験です。こちらも単回経口投与は1と2のものがありまして、あと反復経口投与のものが尿及び糞中排泄の試験としてはございます。

33ページの9行目、〇〇から修文いただいております。「投与後72時間で約90%TARが排泄された」としておりましたところ、「投与後72時間で90%TAR以上が排泄された」と修文案をいただいております。結果としては、いずれの試験でも主に糞中に排泄されたといった結果となっております。

34ページの26行目から胆汁中排泄試験です。この26行目から30行目とその次のページの1行目にかけて削除しておりますのは、前版で記載のあったものです。この過去の試験は、前版審議時に試験の実施方法に問題が認められたため、評価に用いるのは不相当と判断されておまして、一方、今回新たに胆汁中排泄試験が提出されておりますことから、過去の試験を削除して、新たに提出されたもののみ評価書に記載する案としました。

このことにつきまして、〇〇と〇〇から、了解しました、同意しますといただいております。

また、〇〇から、胆汁中の代謝物の測定データは測定されていないのでしょうかといただきまして、それについてはその下の【事務局より】に記載しております。削除する案とした試験では、胆汁中の代謝物が同定されておまして、ドシエでは19ページに記載があったのですが、代謝物I、II、IV、V、VII、Xというのが検出されております。一方、今回提出された胆汁中排泄試験では、代謝物の同定は行われておらず、胆汁中代謝物をHPLC分析し、その分布プロファイルが確認されているのみです。当該試験における胆汁中代謝物の分析について、報告書では以下の2点のようなことが書かれておまして、まず、いずれの試験群においてもHPLCクロマトグラム上に多数の代謝物ピークが検出された。また、被験物質であるペントキサゾンは胆汁中成分として認められなかった。以上の結果は以前に実施された試験、つまりこれは削除する案としている試験ですけれども、そ

れにおける胆汁中代謝物分析結果と同様であった。先の試験において代謝物の詳細な解析がなされているため、当試験では胆汁中代謝物についてはこれ以上の検討は実施しなかったとされております。

35ページの3行目から今回追加された胆汁中排泄の試験を記載しております。

9行目、〇〇コメントに基づいて事務局が修文しております。こちらのコメント自体は食品健康影響評価の部分でいただいていたのですけれども、低用量投与群については、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられたと修正する案としております。また、高用量投与群では、主に未吸収分が糞中へ排泄されると考えられたとする記載案としております。

動物体内動態試験については以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、最初から戻りたいと思います。26ページ、動物体内動態試験、ラットです。血中濃度推移のところですが、こちらは27ページ、表13にAUCのデータが追加されております。こちらの方は〇〇から了解しましたとありますけれども、〇〇、いかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

〇〇もいかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

その下、b. 吸収率です。こちらは追記されておりますけれども、〇〇より間違いを修正していただいております。

こちらの吸収率について、提出された結果に基づいて記載しましたというところで、〇〇より了解しましたというコメントをいただいております。

そのほかの先生もコメントなしでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次に②です。単回投与-1の試験ですが、記載整備が行われております。また、〇〇からのコメントに即しまして、事務局の方で修正が加えられておりますけれども、こちらは全血のデータ、それから全血よりも高い値を示したものが追記されておりますけれども、〇〇、いかがでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。大丈夫ということです。

続きまして、28ページ、29ページになりますけれども、こちらは投与方法が若干特殊で、普通の標識されていないものを反復投与していて、最後に標識体を投与しているということで、これが分かるようにということで〇〇の方から修文いただいております。先生、こちらでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

ほかの先生方からもコメントないでしょうか。大丈夫でしょうか。

大丈夫ですね。

それから、下の方の12行目の辺りですが、こちらは〇〇の方から修文いただいております。先生、大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

結構です。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、〇〇の方からコメントいただいている2つ目のコメントですけれども、29ページのボックスの2つ目のポツ、赤血球の半減期からすると、1日1回で ^{14}C を投与すると、初回投与に比べて10倍ぐらい高くなるのが予想されるのですけれども、代謝分析の結果の提供を依頼したいということで、合理的な説明ができるかということですが、こちらを事務局の方から説明されております。

これに関して、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

赤血球中にどうして濃度が高いのかというところから端を発しているのですけれども、もし残渣の方に残るようでしたら、どこかにそのことを記載した方がいいのではないかと思います。というのは、もし“covalent binding”ということであれば、反応性の高い代謝物が生成しているということのエビデンスですので、体内動態と安全性情報に係る情報かなと思います。

〇 〇〇

今この中間代謝物、抽出残渣の方に残存しているということで、これは少しコメントを書いた方がいいのではないかとありますが、〇〇、この件に関してはいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

表14で見ても、やはり赤血球、血液に全体的に時間的に長く残留している傾向があるので、先ほども出てきたように、この剤の一つの特徴ではないかと思うのです。だから、今おっしゃったように、どこかにコメントを加えた方が私もいいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

168時間か何かのデータで大体排泄されていますというようなことが書いてあって、残っているのが表15ですかね。赤血球とか全血。これだけ残っている量がどの程度のものかというところだと思います。

〇 〇〇

どうぞ。

○ ○○

蒸し返しになると思うのですが、表15、今おっしゃった中で、やはり血中に結構残っていると。確かに少なくはなっていますけれども、そういう意味でもこの剤の一つの特徴だと思いますので、私としてはコメントをどこかにつけていただいた方が理解しやすいのではないかというふうに考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

代謝の先生方、皆さんコメントは必要だろうという御判断だと思いますけれども、そうすると具体的にどのような形で表現するのがよろしいと思われませんか。何かコメントございますでしょうか。

○○、よろしくお願ひします。

○ ○○

事務局で引用していただいた抽出残渣のところは、例えばこの該当する表だとどこか想定されるものがあるのでしょうか。そうしたらその表に引用する形で追記するという形もできますし、もしないようでしたら代謝の③、30ページのどこか辺りかなと思いました。

代謝物分析ですので、③のところは何時間後の検体かというところと、残渣の方にどれぐらい残っていたかというところの記載が一文あればよいかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

どうぞ。

○ ○○

32ページにTRRで修正の部分がありますね。こここのところの抽出残渣がやはり非常に高いので、特に血漿の場合ですね。

○ ○○

なるほど。でも、これは血漿ですよ。血液ではないのですよね。血液のこの表がないのですよね。それで先ほどのような最初の質問をさせていただいたということもありました。

○ ○○

表のフッターに入れるか、あるいは30ページの③の代謝の部分に文章で抽出残渣中に残存するというような説明が必要ではないかということですがけれども、事務局の方で対応するとしたらどちらがいいですかね。

○ ○○

対応する評価書の部分を確認いたしまして、文案の方を作成しますので、御確認をお願いいたします。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○からいただいたコメントに対して、事務局の方で文案を作成して、後日確認していただくということでよろしくお願ひいたします。

それでは、29ページは終了しましたので、次の30ページ、代謝の部分です。まずは事務局ボックスの方から①、②ということで確認を依頼されていますけれども、こちらはいずれの先生も了解しました、あるいはコメントなしということでよろしいかと思ひます。

③尿中で認められた代謝物について、本文中に代謝物V及びX Iの抱合体並びにIVを追記しましたということに関して、○○の方から修文いただいております。これは代謝物IVも抱合体を含むような文章に修正されていますけれども、その後、事務局の方から再確認されていて、代謝物IVは抱合体はないのではないかとということで、確認をお願いしますということです、こちらについて○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私が見たドシエのV-6というところに括弧してこの文章があったのですね。これは別の試験で、例えば今、事務局からコメントがあるように、代謝物IVの抱合体がなかったというのがどこかに明確に書いてあるのであれば、それはそれで結構だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、再確認して、こちらはそういった表現にはなっていないということだったので、元の文章に直すということでよろしいでしょうか。

それでは、元の文章に直していただくということで、よろしくお願ひいたします。

これに関して、ほかの代謝の先生方、コメントございますでしょうか。

大丈夫ですね。ありがとうございます。

それでは、31ページの表17-1から表17-2ですけれども、○○の方から低用量と高用量でかなりデータが違ふということで、データとして採用するか議論するところではないでしょうかというコメントをまず1点いただいております。これに関して事務局の方から、低用量と高用量でかなり未変化体の糞中排泄が異なるということの説明がございましたけれども、○○、こちらに関していかがでしょうか。

○ ○○

31ページの雌のところにも二重下線を引いていただいておりますけれども、雄雌ともに投与試験-1と2で糞中の排泄量が10倍ぐらい違っています。500 mgのときにはおおむね8割が糞中に出てきているということで、2つの試験で10倍ぐらい乖離があるのをこの

まま採用していかどうか、ちょっと悩ましいなと思ってコメントさせていただきました。ただ、説明がつかないというところは、多分おおむねこの結果だったといこと以上のことは言えないかとも思いますので、そうすると採否の議論かなとも思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、コメントございますでしょうか。

○ ○○

特にここは気にしないで見ていたのですけれども、ほかの剤においてもこれだけ違う用量を打ってもこういうことがあったのを記憶していましたので、こんなものかなというふうな程度で過ぎました。

○ ○○

そういうことであれば、それでも結構です。原文のままで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○の方からこの件について何かコメントございますでしょうか。

○ ○○

高用量の方が低用量と250倍も違うので、吸収がかなりできなかったのかなというので、糞中に出てくるのでいいのではないかと思います。

○ ○○

そうですね。高用量のときに大部分出てくるところはリーズナブルに試験を再現よく結果が出ているのですけれども、低用量のときに未変化体のものだったりとか、あと代謝物が検出されていなかったですよ。不検出になっているので、未変化体と代謝物の検出の観点から、単回経口投与試験-1の信頼性はどうかというところが気になっていたところでは。

○ ○○

ありがとうございます。御指摘いただいたところ、もっともだとは思いますが、前の剤でもある程度こういったことは起こり得るということですので、今回はコメントを議事録に残すということで対応したいと思います。ありがとうございました。

それでは、2つ目です。表17のタイトルで%TARとしてあるのですけれども、こちらはタイトルを見直した方がいいのではないかというコメントに対して、肝臓と血漿がTRRであったということで、表を17-1と17-2に分けることで対応したいということですが、○○、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、ほかにここまでで何か追加のコメントはございませんでしょうか。なければ④の排泄の方に移らせていただきます。

33ページの8行目の文章です。こちらの方に〇〇より修文いただいておりますけれども、こちらでよろしいでしょうか。

○ ○○

結構です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次のページ、34ページです。記載の整備がございまして、下の方、26ページ目から前回の胆汁中の排泄試験が消されております。こちらは評価に用いるのは不相当と判断された試験なのですが、新たにd.として35ページの3行目から記載がされています。こちらなのですが、事務局からの問い合わせに対しまして、記載に関しては事務局案に賛同いたします、了解しますということです。

それから、〇〇の方から胆汁中の代謝物の測定データは測定されていないのでしょうかということに関して、こちらは前回の試験ですね。評価に用いるのは不相当という試験だったので、これで代謝物が同定されて、I、II、IV、V、VII、Xが検出されている。今回の試験も同等でありましたよということで、HPLCのクロマト上のピークとして確認しましたということの説明でした。

これに関して、〇〇、いかがでしょうか。

○ ○○

これをお伺いしたのは、この剤が80%ぐらい吸収されて、胆汁中に60%ぐらい排泄される。それが糞中に出てくるということで、31ページの単回経口投与-2の試験で糞中に未変化体のペントキサゾンが雄の方は34.1、雌の方は27.9と非常に高い値が排泄されています。これが胆汁から排泄されてくるとしたら胆汁中に未変化体で出るのだろうかとかいうことがすごく気になったので、胆汁中の排泄物の測定というものをお伺いさせていただきました。

前の胆汁排泄試験では未変化体は出ていないということなので、31ページ、単回経口投与-2の未変化体はどこから来たのかなというところがちょっと疑問です。

○ ○○

ありがとうございます。事務局としては、こちらは未変化体というよりは代謝物のデータが測定されていないのでしょうかということで、代謝物に関して回答されているものだと思いますけれども、未変化体も多分前回出ているのですよね。どうでしょうか。

○ ○○

すみません。代謝物中心に調べていたので、すぐにはお答えできないのですが。

○ ○○

分かりました。

ほかの先生方、この件に関して何かコメントございますでしょうか。代謝物が同定されていなければ何か問題があるとか、未変化体の分量がどうのこうのとありますでしょうか。

○ ○○

胆汁排泄を評価した際に未変化体の回収率がどれだけあるのかというのは、胆汁排泄の評価試験では重要な情報かなと思います。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

あるのであれば、出した方がいいかなとは思いますが、後に出てくる胆汁排泄の試験がされているのですけれども、そのときには、今回やった時点では同定されていないで、前のデータでは同定されているということなので、ここに並列してデータを出すわけにいかないですね。ただ、こういう代謝産物が検出されたというのを書くことは可能ではないかと考えますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

この辺は難しい問題だと思うのですけれども、具体的な今回の試験では実施されていないので、HPLCクロマト上に多数の代謝物ピークを認めたということです。

○ ○○

あともう一つ、コメントしなかったのですけれども、ボックスの中で胆汁をどこに戻すかということですが、戻すところは十二指腸でいいのですが、胃壁を通す必要はないはずですね。胆管の出口は胃の直下にあるので、胃壁を通して戻す必要はないと思います。もう議論済みかなと思ったのでコメントしませんでしたけれども、これは残らないのですよね。胃壁を通していないから適当か不適当かという議論は。

○ ○○

胆汁の採取方法が不適切であるということですね。

○ ○○

それが胃壁を通じて十二指腸に戻すべきかどうかというところで、これはむしろ胃壁を通さなくていいのではないかと私は思ったのですけれども。

○ ○○

普通は十二指腸の総排泄管あるいは胆管に出てくるので、胃壁を通る必要はないとは思いますが。

○○。

○ ○○

○○です。

実はこれは私は覚えていて、胆管の挿入方法がおかしかったのですよね。具体的には覚えていないのですけれども、普通あり得ないような胆管を挿入した方法でやっていたので、

それでは評価できないよということで戻したというふうな記憶が私の中にあります。今言われたところまでは私も考えが及びませんが、前よりはちゃんとした胆管からの抽出物を調べているというのであれば、そこは評価できるのではないか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。

この件について○○の方から何かコメントございますでしょうか。

○ ○○

私もちょっと見直しますが、前のデータで胆汁中に未変化体がどの程度出ているのかという情報があれば単回投与試験-2の糞中排泄が説明できていいのではないかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、具体的なデータはここでは示さなくても、報告書で残っていればよろしいという理解でよろしいでしょうか。それとも、前の採用しなかった不適と判断した試験ではこういったものが分析されているというようなコメントが一言あればいいということでしょうか。代謝の先生方、コメントをよろしくお願いします。

○ ○○

すみません。もう審議済みと思っていまして、詳細な御説明の準備を今日はしていなかったのですが、選択肢としまして、試験方法が必ずしもよくないわけでもないということでしたら、報告書は今回提出されておりますので、先生方の方で改めて報告書を御覧いただきまして、試験について採用できるという御判断をいただけるようでしたら、詳細を評価書に書くということも可能かと思うのですが、そこら辺を御検討いただくことは可能でしょうか。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

代謝の先生方、皆さん御同意ということですので、それでは、また評価していただく、確認していただくということで対応したいと思います。ありがとうございます。

以上になりますね。どうもありがとうございました。

それでは、急性毒性試験等の方に移ってください。

○ ○○

では、36ページの5行目をお願いいたします。

まず、その上のボックスでございますけれども、今回、ラットの急性経口毒性試験が追加されましたので、追記をしております。亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試

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。

毒性試験の御説明に当たり、机上配布資料も併せて御確認いただきたいと思っております。会場に来られている先生は机上配布されている資料で、Web参加の先生は、先日当日資料と一緒にメールでお送りした電子媒体のPDFファイル、机上配布資料となっているものを御覧ください。こちらの机上配布資料なのですけれども、もともと生殖発生毒性試験のパートでOECDガイドラインとの相違点及びその考察について、ドシエにおける記載が不十分であると思われた部分があったので、それを確認したく、リスク管理機関に確認事項を出しておりました。その回答が返ってきたものがこちらの机上配布資料です。その結果、返ってきた回答の中に生殖発生毒性試験以外の毒性試験のパートについても最初にドシエに記載されたものよりも少し詳しい情報であったりとか、相違点なしとされていたところがちょっと相違点があったというのを再確認されて出てきておりましたので、こちらを確認いただきたく思っております。

まず、急性毒性試験のところです。36ページ、6行目からのところです。今回2つの試験が追加をされております。早速なのですが、この机上配布資料の2ページをお願いいたします。急性経口毒性試験(5.2.1.1)について、確認しましたので、下記のとおり考察いたしますとございまして、こちらは評価書36ページの表22の一番上の1991年のラットの試験に関するものです。こちらは当初、OECDガイドラインとの相違点については、ドシエでは述べられていなかったのですけれども、机上配布資料の2ページの上の方に記載のとおり、追加で相違点と考察が提出されております。内容としましては、2,000 mg/kgではなく、5,000 mg/kgを用いた限度試験であるということで、それについては臨床症状としていずれの群でも試験期間を通じて軟便が認められているが、体重増加に問題なし。以上のことから、毒性評価に影響を与えるものではないと考えられるという内容が提出されておりますので、御確認をお願いいたします。特段、急性毒性試験については、事前のコメントというのにはございませんでした。

続いて、37ページの4行目から、今回削除する案としておりますけれども、一般薬理試験です。

38ページに【事務局より】ボックスがございましてけれども、この一般薬理試験、前版で記載されておりましたが、今回提出されておられません。農水省のテストガイドラインでは、毒性の強くないものについては、一般薬理試験は要求されておらず、本剤については、その試験が不要とされる条件を満たすということもあり、削除する案としました。この削除する案について、先生方から同意ということで御意見いただいております。

次に、亜急性毒性試験です。38ページの3行目からです。まず(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)です。こちらは、無毒性量は前版と変わらずとする記載案としております。

次のページの表24に毒性所見の表がございまして、その下に【事務局より】で幾つか伺っております。まず、OECDガイドラインとの相違点及び考察についてです。

こちらにも机上配布資料は3ページの真ん中からございます90日間反復経口投与毒性試験（ラット）のところが該当する部分なのですが、少しだけより詳細に記載されている部分がありますので、それも併せて御説明したいと思います。

まず、評価書案では39ページにありますとおり、詳細な状態の観察の不備、機能検査未実施未検査というような部分が①にあります。この①の詳細な状態の観察の不備というのは、この机上配布資料でより具体的なことが書かれています。毎週1回実施されたが、現行ガイドラインで求められている項目ごとの尺度基準による記録及び機能検査は未実施であるという内容が今回追加をされておりますので、御確認いただければと思います。

相違点2点目は、血液凝固能未検査。

3点目は、血液生化学的検査の尿素が未実施であるということ。この点についても、机上配布資料では、トリグリセライドも検査未実施であるということが追記されております。

続いて、4点目は甲状腺ホルモン関連項目が未測定であるというところです。これについては、同じく机上配布資料の3ページ目、一番下のポツのところで、具体的にどんなホルモンで関連項目が未測定だったのかというところと、考察として本件のほかにラットの慢性毒性、発がん性試験の病理組織学的検査においても甲状腺に異常は認められていないので問題ないと考えられるといった考察が追加となっております。

また、5点目が臓器重量において未秤量の臓器があるという点ですが、具体的にどんな臓器なのかというのが机上配布資料4ページの一番上の1行目と2行目のところで記載をされております。

6点目が精囊及び膣の病理組織検査未検査という点についてです。

以上6点ありますけれども、考察もこちらに書いているとおりですが、いずれも関連する所見が認められていないのでといった趣旨の内容で考察されていまして、毒性評価に影響を与えるものではなかったと考えられるとドシエではなっております。この扱いにつきまして、先生方からは受け入れ可能と考えますですか、評価可能と考えますといずれの先生からもいただいております。

〇〇から、6番の精囊については、組織検査を実施したとありますが、逸脱なのでしょうか。報告書から確認できませんでしたが、許容できると思いますといただいております。事務局でも報告書を確認したところ、どうも精囊の病理組織学的検査は実施されているように思われました。ということで、机上配布資料も含めて、念のため御確認をいただければと思います。

また、この試験では1点、所見の削除について伺っております。40ページの下の方のボックスの【事務局より】を御覧ください。10,000 ppm投与群の雄で認められた腎臓の比重量増加について、前版では毒性所見とされていましたが、絶対重量に有意な増加は認められず、関連する所見も認められないことから、削除する案としました。なお、2,000 ppm以上投与群の雌で認められた腎臓の比重量増加については、前版審議時、絶対重量に有意な増加は認められず、関連する所見も認められないことから、毒性所見としないこ

ととされました。御検討をお願いしておりまして、先生方から、毒性所見としない案で同意をいただいております。

次に、40ページ、2行目から(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)です。こちらも無毒性量は前版と同じとする案としております。

次のページの表26は毒性所見の表となっております。まず、事務局から伺っている点ですが、ガイドラインとの相違点と考察についてです。まず1点目、詳細な状態の観察の不備及び機能検査未実施という点ですが、机上配布資料では4ページの真ん中の黒丸のところ为本試験に係る内容となっておりますが、この詳細な状態の観察の不備についての少し詳しい内容、先ほどのラットと同様のことが机上配布資料に書かれております。

2点目は血液凝固能未検査という点、あともう一点が、膣の病理組織検査未検査という点で相違点がございまして、いずれも関連する所見が観察されていないといったような考察がされております。先生方からは、評価可能と思います、全て許容可能と思いますといったコメントをいただいております。

その下の【事務局より】では、10,000 ppm投与群の雄で認められた肝臓の比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大について、前版では毒性所見としていましたが、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、適応性変化とする案としました。これについて、いずれの先生方も事務局案に同意ということにいただいております。

続いて、42ページ、2行目から(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)です。本文は幾つか記載整備をしておりますけれども、無毒性量としては前版のままとする案としておりまして、20行目から表28で毒性所見の表がございまして、

ガイドラインとの相違点とその考察については、次のページにかけてございまして、まず、詳細な状態観察未実施といった点がございまして、机上配布資料では5ページの上のところになりますが、これも先ほどのマウス、ラットと同様の内容が追加となっております。

また、相違点の2点目としては、血液凝固能未検査。

3点目は、尿検査、投与期間の中間時未検査。

4点目として、臓器重量において未秤量の臓器がある。こちらの臓器についても、机上配布資料5ページではどの臓器かというのが追記されています。

続いて5点目は、膣の病理組織検査未検査というのがありまして、こちらも関連する異常は観察されていないといった理由で毒性評価に影響を与えるものではなかったと考えられるとされています。

先生方から、評価可能ということでコメントいただいております。

続いて、43ページ、2行目から8.慢性毒性試験及び発がん性試験です。

まず(1)の1年間慢性毒性試験(イヌ)です。こちらの試験も、少し記載整備はしておりますが、無毒性量としては前版と同じとする案としております。

44ページの表30に毒性所見の表がございまして、その下に【事務局より】ボックスが

ございます。ガイドラインとの相違点及びドシエでの考察、こちらにもございまして、詳細な状態観察未実施、病理組織検査で涙腺、ハーダー腺が未検査、精囊、膣の病理組織検査未検査というのがありまして、関連する異常は観察されていないという考察がなされております。

先生方から、こちらの試験も評価可能と考えますといったコメントをいただいております。

〇〇から、米印をつけた部分はイヌにないですねといただいております、ハーダー腺と精囊のところに米印がついているのですけれども、いずれも許容可能と思っております。

本試験の所見については2点伺っている点がございまして、44ページの下の方のボックスです。まず1点目として、5,000 ppm投与群の雄で認められた肝臓の重量増加について、有意差が認められたのは絶対重量のみであったものの、比重量にも増加傾向が認められ、血液生化学的検査及び病理組織学的検査において肝毒性を示唆する所見が認められたことから、肝臓の絶対及び比重量増加を毒性所見とする案としました。この点について、先生方から同意いただいております。

続いて、伺っている2点目が45ページに進みまして、肝細胞肥大に係る本文中の記載について、統計学的有意差が認められなかったのは雌のみであることが分かるように修正しました。前版の記載が分かりにくいかなと思われましたので、修正をしたという部分になります。

また、表についても、統計学的有意差は認められていないが、検体投与の影響と判断した所見に注釈を追記しています。事務局案について、先生方から同意いただいております。〇〇からは、例数が4なので、統計解析の感度は低いと思っておりますといったコメントもいただいております。また、〇〇から、表又は数値を本文中に記載するとより分かりやすいかもといただきました。いただいたコメントを踏まえまして、43ページの12行目、13行目がこの関連する記載なのですけれども、認められた例数、雌で2例、雄で4例というものを追記する案としておりますので、御確認いただければと思います。

次に、45ページ、1行目からが(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)です。こちらでも幾つか記載整備をしておりますけれども、無毒性量は前版と同じとする案としてございまして、また、腫瘍性病変としては5,000 ppm投与群の雌で膀胱の移行上皮乳頭腫が発生し、検体投与による影響と考えられたとしております。

非腫瘍性病変の表は46ページの表32-1、32-2にありまして、今回1年間までで認められた毒性所見を32-2に書いております。また、47ページに進んでいただきますと、表33に膀胱粘膜増殖性病変についての表がございまして、本試験も、まずガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について御検討をお願いしてございまして、こちらにも机上配布資料に関連部分がございます。机上配布資料は8ページをお願いいたします。ガイドラインとの相違点ですが、4点ありまして、まず1点目、詳細な状態の観察未実施ですが、こ

れも先ほどの亜急性の試験と同様のことが机上配布資料では追加となっております。

2点目は、血液凝固能未検査ということ。

3点目は、臓器重量において未秤量の臓器がある。この臓器の種類についても机上配布資料の8ページでは追記されております。

4点目は、膈及び涙腺の病理組織検査未検査という点です。いずれも関連する異常は観察されていないといった考察がなされておりました、先生方から評価可能と考えますといったコメントをいただいております。

本試験については2点ほかに伺っております。まず1点目が、5,000 ppm投与群の雄で認められた体重増加抑制について、投与初期にも統計学的有意差が認められましたが、変化量が僅かと考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。この点について先生方から同意いただいております。

2点目は、5,000 ppm投与群の雄で認められた前立腺炎について、ドシエでは検体投与との関連は不明であったとされ、前版審議時の議論も見当たりませんでした。統計学的に有意な増加が認められ、報告書で被験物質投与との関連を否定できなかったとされていることから、毒性所見とする案としました。こちらについても事務局案で同意と先生方からいただいております。

また、〇〇からは、ウイルス関与で自然発生する病変として知られており、変化の毒性的意義は不明ですが、記載することに異論ございませんとのコメントもいただいております。

続いて、48ページ、2行目から(3)18か月間発がん性試験(マウス)です。こちらにも記載整備してはありますが、内容としては前版と変わらず、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておらず、いずれの投与群でも検体投与の影響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する案としております。また、発がん性は認められなかったと前版のままの記載案としております。

この試験でのガイドラインとの相違点及びドシエでの考察については、49ページの3行目のボックスです。病理組織検査で膈及び涙腺が未検査とありまして、これも関連するような異常は観察されていないといった考察がなされております。先生方からは、評価可能と考えますといったコメントをいただいております。

急性毒性試験から発がん性試験までについては以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、毒性パートに戻りたいと思います。最初のページ、36ページですけれども、急性毒性試験等からです。(1)の急性毒性試験の経口投与、一部追加されております。こちらの試験ですけれども、一部限度試験の修正があったということで、2,000 mgではなくて5,000 mg/kgを投与していますということです。これは全て高用量、限度試験で症状あるいは死亡例はなしということです。

こちらの試験について、机上配布資料の2ページ目です。急性毒性試験について確認事項は先ほどお話したとおりですけれども、特にこちらはコメントないと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

大丈夫ですね。ありがとうございます。

続きまして、事務局のボックスです。38ページの上の方ですが、LD₅₀が1,000 mg/kg以上であって、今回のものは農林水産省のガイドラインから一般薬理試験は要求されない試験となるということでデータを削除しておりますけれども、こちらについても皆さん、事務局の案に同意しますということです。こちらで大丈夫ですよ。

ありがとうございます。

次のページに移りたいと思います。7. 亜急性毒性試験です。38ページ、39ページになりますけれども、39ページの下の方のボックスです。これはOECDのガイドライン408（2018）との相違点がドシエの方で考察されております。また、机上配布資料の3ページ目にもう少し詳しい内容が書かれてありますけれども、いずれの先生も、この90日間の試験は許容できるのではないかという御判断ですけれども、御判断に相違ありませんでしょうか。

ありがとうございます。

それから、もう一つ、事務局より確認事項がありまして、40ページ目の上のボックスになります。10,000 ppm投与群の雄で認められた腎臓の比重量増加ですけれども、前回これは毒性所見として記載されておりましたが、関連する病変がないということで削除する案としましたということに関して、先生方皆さん、事務局の御対応に同意ということですが、こちらは同意で大丈夫でしょうか。

大丈夫ですね。ありがとうございます。

それでは、（2）の90日亜急性毒性試験（マウス）に移りたいと思います。こちら41ページ目にガイドラインとの相違点について考察されておりますけれども、受け入れ可能ということで御返信いただいておりますけれども、こちらはよろしいでしょうか。

大丈夫ですね。

それから、また、【事務局より】で10,000 ppm投与群の雄で認められた肝臓の比重量増加です。それから、小葉中心性肝細胞肥大について前版では毒性所見としていたのですが、関連する毒性変化がないということで、適応性変化とする案とすることに関して、先生皆様御同意ということです。こちらはよろしいでしょうか。

はい。次に進めさせていただきます。

それでは、（3）90日亜急性毒性試験のイヌになります。事務局の方でアルフォスの増加等々修正されております。こちらガイドラインからの逸脱があるのですが、43ページのボックス内、また、机上配布資料の5ページに考察がされておりますけれども、先生方皆様、評価可能、受け入れ可能ということですが、こちらよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次に行きたいと思います。8. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。こちらはまずは44ページ目の事務局からのボックスです。こちらガイドラインとの相違に関しての考察がなされておりますけれども、受け入れ可能かということですが、先生方皆様、受け入れ可能ということで返信いただいております。こちらはよろしいでしょうか。

雌では比重量も絶対重量も有意差がついているのですけれども、雄の方だと絶対重量で、比重量には有意差がついていないということですね。こちらを毒性としましたということで、事務局案に同意しますということです。

そこで追加で〇〇の方から、分かりやすく修文した方がいいのではないかとということで、表のフッターに書くだけではなくて、文章中に例数を追記する形で修文いただきました。これに関して、〇〇、この修文でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

これで結構です。ありがとうございました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方、追加のコメント等ございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ここはオーケーということで、次に進めさせていただきます。

(2)の2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)です。45ページに記載の整備がございます。

それから、46ページに表があって、32-1には非腫瘍性病変がまとめられております。32-2には1年間慢性毒性試験の時点での非腫瘍性病変が記載されております。

33ページには膀胱粘膜、膀胱移行上皮の増殖性病変について記載されております。

47ページの【事務局より】ボックスにガイドラインからの相違点の考察がなされておりますけれども、机上配布資料の8ページに詳細な考察がなされております。いずれも評価可能との先生方の判断ですけれども、この御判断に間違いはないでしょうか。

ありがとうございます。

事務局の方から、こちら5,000 ppm投与群の雄で認められた体重増加抑制に関して、投与初期、1週及び2週に認められたのですけれども、変化量が非常に僅かということで、ARfDのエンドポイントとしなかったということですが、こちらについて先生方は皆さん御同意ということです。

また、5,000 ppmの前立腺炎では統計学的に有意な増加が認められており、毒性所見とする案としたということで、先生方皆さんこれに関して同意ということで異論ございませんね。

ありがとうございます。

1つ、私、今気づいたのでございますけれども、よろしいでしょうか。表33の腫瘍性病変では

なくて下の方です。膀胱び慢性粘膜上皮と膀胱限局性粘膜上皮と書いてあるのですけれども、こちらは昔の案の方がもしかしたらいいかもしれませんね。膀胱粘膜上皮として、び慢性の“diffuse”な“hyperplasia”なのか、限局性の“focal”な“hyperplasia”なのかということで、臓器名は一緒にしてしまっていて、所見を“focal”と“diffuse”に分けた方がいいと思うのですけれども、先生方、いかがでしょうか。

〇〇、御同意いただきました。〇〇も御同意です。〇〇も御同意いただきましたので、そちらの方で修正をお願いいたします。ありがとうございます。

それでは、次に48ページ、(3)18か月間発がん性試験(マウス)です。

ボックスが49ページの上の方にありますけれども、これもOECDのガイドライン451からの相違点の考察があります。机上配布資料の8ページです。これは先生方いずれも評価可能と考えますということで、受け入れオーケーということですね。こちらに対して異論ございませんでしょうか。

珍しく毒性のところがすんなり終わったということですね。ありがとうございます。

それでは、次は、生殖発生毒性の方に移りたいのですけれども、〇〇はまだ。

〇 〇〇

まだ参加されておられません。

〇 〇〇

こちらは参加されてからということで飛ばしていただいて、次のセクション、遺伝毒性の方を事務局、御説明をよろしくお願いします。

〇 〇〇

では、評価書案54ページ、2行目をお願いいたします。10. 遺伝毒性試験です。今回、復帰突然変異試験2試験が新たに提出されましたので、追加をしております。また、ラット膀胱を用いたコメット試験及びラット骨髄を用いた小核試験というのが、前版ではその他の試験に記載されていたのですけれども、遺伝毒性試験として55ページの表37に記載をする案としました。この方針につきましては、〇〇、〇〇から同意ということでいただいております。

遺伝毒性試験につきましては、54ページ、3行目から13行目にございますとおり、結論としましては前版のままの記載とする案としていまして、一部記載整備をしております。染色体異常試験において、代謝活性系存在下で陽性の結果が得られたが、*in vivo*の小核試験及びコメット試験を含めた他の試験では全て陰性であったことから、ペントキサゼンは生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとする案としております。

この試験の概要につきましては、表にございまして、表は55ページにございます。こちらは染色体異常試験の処理時間について〇〇に追記をいただいております。

また、前版で記載されていたDNA修復試験ですけれども、今回、試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がないことから削除する案としました。この扱いについて、先生方から問題ありませんということをお願いいたします。

また、56ページ、2行目のボックスの中で、この試験であったガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について書いております。まず、復帰突然変異試験ですが、各用量につき2連で実施しているという点。これについては、いずれも復帰突然変異を示すコロニー数の増加は認められていないことから問題ないと考えられるとドシエで考察されています。

また、染色体異常試験については、観察に用いた分裂中期細胞数が不足しているといった点がありまして、それについては明確に陰性又は陽性の反応を示していて、観察細胞数を増やしても結果が変わる可能性は低い。また、観察可能な細胞数が200個以下の用量があったことから、十分に高い用量で試験が実施されたことが示唆されていると考察されております。

次に、小核試験では、判定基準の詳細不明という点がありましたが、これについても明確な陰性を示していることと、幼若赤血球の観察数が足りていないという点についても、観察細胞数を増やしても結果が変わる可能性は少ないであろうといったことが書かれております。

また、参照36の方の小核試験ですが、単回投与であるですとか、投与24時間後の1回のみ骨髄採取であることや、観察細胞数が足りないということがありましたが、こちらも明確な陰性を示しているといった理由などから、評価に影響を与えるものではないと考えられると考察されています。

また、コメント試験及び小核試験、参照55及び56、今回こちらに移してきた試験ですが、観察した細胞数が少ないというものですが、こちらも観察細胞数を増やしても結果が覆る可能性は少ないであろうといった内容の考察がされております。

これらにつきまして、先生からのコメントは、57ページでございます。まず、〇〇からは、原体の試験について、*vitro*の染色体異常試験では陽性の結果が得られているものの、*vivo*の複数の試験で陰性の結果が得られており、また、3施設で実施されたAmes試験の試験結果も全て陰性の結果であることから、特段問題となるような遺伝毒性はないという判断に異論はありませんといただいております。

また、〇〇からは、原体の試験において、参照34の*vitro*染色体異常試験で陽性が1つありますが、*vivo*試験、コメントと小核試験で陰性、そして、今回追加された復帰突然変異試験についても全て陰性と考えられます。上の各試験の考察については、特段の問題はないと考えられますといただいております。

遺伝毒性については以上です。

続いて、57ページ、2行目から11. 経皮投与、吸入ばく露等試験です。

まず、急性毒性試験、経皮及び吸入ばく露ですけれども、こちらは少し記載整備しておりますが、先生方からは、内容についてはコメントいただいております。また、こちらもガイドラインとの相違点及びドシエでの考察が58ページのボックス内にありますけれども、粒度分布を暴露開始1時間後に1回しか測定されていないという点ですが、おおむね

ガイドラインに従っているというので、毒性評価に影響を与えるものではなかったと考えられるとのドシエの考察がございませう。先生方からは評価可能と考えますといただいております。

その下、(2)皮膚感作性試験ですけれども、こちらもガイドラインとの相違点がありまして、一次感作にエタノールに溶解した2.5%ペントキサゾン溶液を用いているが、皮膚刺激性を示したか記載がされていないという点について、再感作を促進するために10%ラウリル硫酸ナトリウム含有ワセリンの塗布を行っていることから、試験結果に問題はないと考えられるとドシエで書かれております。この試験の取扱いについて、先生方から評価可能と思っておりますといただいております。

続いて、59ページからその他の試験です。このその他の試験では、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験において5,000 ppm投与群の雌雄にび慢性の膀胱粘膜上皮過形成が増加し、さらに雌では膀胱移行上皮乳頭腫が発生したというので、この粘膜上皮の増殖性変化の性格及び発生機序を明確にする目的で試験が実施されたものです。

これは前版と同様の記載としておりまして、一部記載整備をしておりますけれども、内容としては特にコメントはございませんでした。

まず①としては、ラット、マウス及びイヌの慢性毒性/発がん性試験の最終と殺動物における膀胱粘膜上皮細胞の増殖活性の検索。②は、59ページの29行目からですが、ラットの膀胱粘膜上皮の初期変化の検索。60ページ、18行目から③ラットの膀胱粘膜上皮細胞の増殖活性及び尿性状と変異原性の経時的変化といった3試験がございませう。

これらの結果から得られる考察というので、61ページの8行目から13行目に記載してありますが、こちらも前版と同様の案としておりまして、特段コメントいただいている部分となります。内容としましては、本剤の投与によって認められた膀胱粘膜上皮の増殖性病変は、細胞の増殖活性の亢進と関連のあることが確認された。しかし、膀胱粘膜上皮の増殖性病変の要因と言われている尿pH及び電解質の増加等、尿性状の変化や尿の変異原性については、本試験の結果、何ら異常は認められず、膀胱粘膜上皮の増殖性変化はこれらの要因により誘発された変化ではないと結論されたとしております。

その下の14行目から20行目ですけれども、こちらは腫瘍の発生機序に関して、こちらの項目と食品健康影響評価に記載がされておりましたので、今回、下線を引いてこちらに記載するようにしたのは、食品健康影響評価にもともと記載があったものをこちらに移動してきたというものです。こちらに記載を移すことについて、先生方からは同意をいただいております。

この記載の内容としましては、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験において膀胱粘膜の過形成及び膀胱移行上皮乳頭腫を認めなかった1,000 ppm投与群では細胞増殖活性の亢進も観察されなかったこと。また、イヌでは亜急性も慢性毒性試験ともに膀胱粘膜病変は認められず、慢性毒性試験の方では細胞増殖活性の亢進も見られず、明らかに感受性がなかったこと等から、本病変には閾値が存在し、性差及び種差が存在することが示された

と、もともとの記載をそのままこちらに移す案としておりました。

〇〇から、マウスについて触れなくてよいですかとコメントいただきましたので、マウスについて追記する案としております。

マウスは90日間亜急性毒性試験では膀胱粘膜上皮過形成等が認められておりました、一方、発がん性の試験ではそういった病変が認められておりませんでした。追記する案としましては、61ページの16行目から18行目の二重下線部ですが、イヌのことが記載されている部分にマウスを用いた発がん性試験でも膀胱粘膜病変は認められておらず、また、細胞増殖活性の亢進も認められずといった内容を追記する案としておりますので、御確認いただければと思います。

続いて、62ページの2行目からは、先ほど遺伝毒性試験の方で表の方に移したと御説明した試験が2試験ございまして、文章としては削除する案としております。

次に、63ページの9行目(2)公表文献における研究結果です。こちらは今回追加したものです。ペントキサゾンについて、データベースを用いて公表文献検索が実施された結果、ヒトに対する毒性の分野に該当するとして収集された公表文献23報のうち、評価の目的と適合性ありとされた文献はございませんでした。こちらは特段コメントございません。〇〇から、承知しましたといただいております。

詳細には、こちらは第一段階で表題及び概要に基づく適合性評価というのが行われて、その後、第二段階で文献の全文に基づく適合性評価という一段階と二段階で行われるのですけれども、第二段階に該当する文献はございませんでした。

こちらまで、以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性の方から審議をしたいと思います。54ページを御確認ください。こちらは1行目の方から事務局からボックスがありまして、復帰突然変異試験が新たに提出されたので追加したということ。それから、ラット膀胱を用いたコメントアッセイ及びラット骨髄を用いた小核試験、62ページに記載があったものですが、こちらを遺伝毒性試験として移動しましたということです。いずれに対しても、〇〇も〇〇もこちらの対応は御了承ということでよろしかったでしょうか。

どうもありがとうございます。御同意です。

それで、10. 遺伝毒性試験で追加された試験もあります。表37になっております。こちらは追加されていて、染色体異常試験の参照34は〇〇から処理時間の修正が加えられております。その他、文章ですね。10. のところで参照部分を〇〇より修文いただいておりますけれども、この記載内容に関しては、何か追加のコメントがございますでしょうか。〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

特に追加のコメントはありません。こちらで大丈夫です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○の方からございますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、続いて、次のページ、56ページ目です。ガイドラインからの逸脱あるいは相違点の考察がなされております。詳細なものは机上配布資料の6ページ目にも書いてあると思うのですが、ここでも十分記載がされております。各試験、復帰突然変異試験、染色体異常試験、コメットアッセイ、小核試験、全ての試験について考察がなされておりますけれども、それをお読みになった専門の先生、○○の方から、特段問題となるような遺伝毒性はないということで、異論ないということですね。○○の方からも、上の各試験の考察については特段の問題はないと考えられるということでした。

○○、こちらの方で追加コメントございますでしょうか。

ありがとうございます。

○○の方から何かございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

特にありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

続きまして、下のボックスです。前版で記載されていたDNA修復試験について、今回報告書が提出されていないということで、削除したいということです。これに関しても、いずれの先生も了解ということですが、こちらは大丈夫ですよ。

ありがとうございます。

次に、遺伝毒性全体を通して何かコメントございますでしょうか。

なさそうですね。ありがとうございます。

それでは、皮膚投与、吸入ばく露試験の方に移りたいと思います。まず、57ページの急性毒性試験ですけれども、こちらは次のページ、58ページに事務局から相違点についてのコメントを確認くださいということです。こちらは粒度分布をばく露開始1時間後に1回しかやっていないということです。それから、空気力学的質量中位径、おおむねガイドラインに従っているということなのですから、この件について各先生から評価可能ということ返信いただいております。

○○の方からコメントいただいていたようではございますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

申し訳ありません。コメントし忘れました。評価可能だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

次に（２）皮膚感作性試験ですけれども、こちらの方からも確認がございました。全ての先生が評価可能ということで、○○もよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、59ページ目です。その他の試験として膀胱粘膜の過形成病変が認められていると、増殖性病変が認められているということでこちらに記載がされております。若干の記載整備はございますけれども、61ページまでは前版と同じです。

61ページの14行目から腫瘍発生機序に関する考察部分が食品健康影響評価の部分に書かれていたのですけれども、こちらを移動させてきて、関連性の高いところにまとめたということで、いずれの先生もここに移動してくることは問題ないでしょうということです。

また、○○の方からは、マウスの発がん性試験では膀胱粘膜に反応していなかったもので、それも含める必要があるのではないのでしょうかというコメントをいただいて、事務局の方でマウスの発がん性試験をイヌを用いた慢性試験のところに追加して記載してあります。

こちらの方ですけれども、○○、文章の方はいかがでしょうか。

○ ○○

これで結構です。ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの毒性の先生方、こちらは何かコメントございますでしょうか。

大丈夫そうですね。ありがとうございました。

次に、62ページの移動は先ほど説明したところです。

それから、63ページの（２）公表文献における研究評価です。文献調査も今回から追加されることになったのですけれども、関連文献が23報ひっかかってきたのですが、第一段階及び第二段階をチェックしたところ、評価に適用できるような文献はなかったということです。

これに関して何かコメントございますでしょうか。ここまでのところで先生方の方から確認事項等ございませんでしょうか。

大丈夫そうですね。ありがとうございます。

それでは、次に、安全性に係る試験の概要の代謝物の方をよろしく願いいたします。

○ ○○

では、64ページをお願いいたします。代謝物における試験については、今回新たに追加されたデータはありません。まず、急性毒性試験は代謝物Ⅲ及びⅥについてされておまして、前版からの修正点としては記載整備程度となっております。先生方から特段コメントはございませんでした。

続いて、10行目から遺伝毒性試験です。こちらは代謝物Ⅲ、Ⅵ、Ⅷ及びⅩについて行

われております。結論としては、前版と同じような内容の記載とする案としておりまして、代謝物Ⅷ及びⅩの染色体異常試験及び代謝物Ⅹのコメット試験において陽性の結果が得られたが、代謝物Ⅷではコメット試験で陰性の結果が得られ、代謝物Ⅹではマウスを用いた小核試験で陰性の結果が得られたことから、代謝物Ⅷ及びⅩには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。その他の代謝物では全て結果は陰性であったとする案となっております。

試験の概要は、その次のページの表42にございます。こちらは試験に用いた菌の株の名称をより正確なものにさせていただいたりですとか、処理時間の追記をさせていただいたりといった修正を〇〇に行っていたいております。

また、代謝物Ⅹの復帰突然変異試験ですけれども、前版で結果の部分が陰性ですとか弱陽性となっていた部分が反対ではないかと思われて、誤記と思われたので、今回修正する案としております。

また、破線部ですけれども、陽性が出た結果について〇〇からコメントいただいております。どの条件で陽性となったかの注釈は不要なのではないかといただいております。これを踏まえまして、代謝活性化系存在下又は非存在下のいずれかのみで陽性が認められたような場合については、どの条件で陽性となったか注釈を追記する案としております。具体的には、代謝物Ⅹの染色体異常試験のところですが、66ページの3行目に注を追記しまして、直接法では陽性、代謝活性化法では代謝活性化系存在下でのみ陽性というのを追記する案としております。御確認いただければと思います。

また、ガイドラインとの相違点及びドシエでの考察がこの試験でもございまして、66ページ、4行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。代謝物Ⅹの小核試験ですが、投与方法が腹腔内投与であり、陽性対照群の5分の2例の投与後24時間及び48時間後で小核を有する網状赤血球の出現数が増加しなかったというところですが、残りの3例では出現数が増加していることから評価可能と判断されたとドシエではございます。これについて先生からのコメントは、まず〇〇からは、報告書の内容を確認し、陽性対照群では腹腔内投与で5分の2例で投与ミスが起きているようでしたが、被験物質処理群へは5分の5例とも毒性症状が出ているようでしたので、投与は適切になされたと判断できました。そのため、逸脱は毒性評価に影響を与えるものではなく、陰性の結果で問題ないと判断しましたといただきました。

また、〇〇からは、最終報告書の中身を確認しました。陽性対照群は投与ミスとのことで、被験物質投与群について確認しましたが、正しく腹腔内投与された毒性影響が記録されていたため、試験の結果に特大大きな問題はないと考えますとのことで、問題はないのではないかといただいております。

ガイドラインとの相違点については以上です。

この試験の結果、代謝物Ⅷのことについて事前に〇〇からコメントをいただいております。67ページの【〇〇より】のところを御覧ください。代謝物Ⅷが復帰突然変異試験と *in*

*in vitro*コメット試験で陰性、一方、*in vitro*染色体異常試験で陽性です。現行の遺伝毒性評価では、陽性判定に対するフォローアップとして*in vivo*の遺伝毒性試験が一般的に要求されていると思います。初版の審議でこれらの遺伝毒性情報だけで十分という議論があったようでしたら御教示いただけますと幸いですということをお願いしています。

これを踏まえまして事務局で確認いたしましたのが、その下の【事務局より】のところです。代謝物Ⅷの遺伝毒性について、前版審議時、*in vitro*染色体異常試験で陽性が出た用量は、細胞死が多く見られる高用量であり、それより低い用量で行われたコメット試験で陰性であったことから、DNA損傷に起因する染色体異常ではなく、問題となる遺伝毒性はないと判断されております。その下のところに議事録の抜粋もお示ししております。

この点について事前に先生方に御確認いただきまして、いただいたコメントは68ページでございます。まず〇〇からは、当時の*in vitro*染色体異常試験の試験結果を細胞毒性が強く出たところだけで見られている陽性反応と判断し、同じ細胞を使って同時期に低い用量で実施された*in vitro*コメット試験の結果から、DNA損傷に起因する染色体異常ではないと判断されたということであれば、その内容で理解いたしましたいただきました。

また、〇〇からは、前版審議時の議事録を確認しましたが、代謝物ⅧとⅩ及び原体の遺伝毒性について相当議論されていることが分かりましたとのコメントをいただいております。

その下、次が68ページ、2行目、その他の試験、ラット膀胱における細胞増殖能及び細胞傷害性確認試験、こちらは代謝物ⅧとⅩについて行われております。記載整備しておりますが、内容としては前版の内容のおりとする案としておりまして、こちらは先生方から特段コメントはございませんでした。

食品健康影響評価の前までは以上となります。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、64ページにお戻りください。こちらは代謝物の急性毒性試験ですが、代謝物Ⅲ及びⅥです。記載整備はございますけれども、前回と同じ内容となっております。毒性の先生方、こちらの記載について何かコメントございませんでしょうか。なければこちらでオーケーということにしたいと思います。

次に2. 遺伝毒性試験の代謝物Ⅲ、Ⅵ、Ⅷ及びⅩです。結論としては、生体において問題となる遺伝毒性はないということです。

表42ですけれども、試験条件等々、あるいは処置時間に関して、〇〇より修文いただいております。表の方ですけれども、追加は何かございますでしょうか。〇〇、大丈夫でしょうか。

○ ○○

〇〇です。

適切に修正いただいていると思います。ありがとうございます。特にありません。

○ ○○

ありがとうございました。

○○の方から表のところでは何かございますか。

○ ○○

いえ、○○が修正されたもので結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次のページです。66ページ、事務局の方からOECDのガイドラインからの相違点の考察について問い合わせがありますけれども、代謝物Xの小核試験ですね。小核のreticの出現が増加している云々ですけれども、○○より、これは陰性の結果で間違いないと判断できますということです。

それから、○○からも、特段大きな問題はないということで、受け入れオーケーということをお願いしておりますけれども、こちらに関してコメントございますか。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

特にありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、何かございますでしょうか。

○ ○○

ちょっと気になりましたので、内容をしっかり確認させていただきましたので、特に問題ありません。

○ ○○

問題ないということで、ありがとうございます。

次の下のボックスですけれども、表の方で修正されておりました。前版では参照39が陰性で、参照50が弱陽性でしたが、これは逆でしょうということです。あとはこのボックス内の記載は表の修文に関するものです。

それでは、67ページ目をお願いします。こちらは○○の方から事前にコメントいただいた件なのですが、代謝物VIIIが復帰突然変異試験と*in vitro*コメント試験では陰性なのですが、*vitro*の染色体異常試験で陽性を示したということで、この陽性に対するディスカッションの具合はどうでしたかということで、事務局の方から回答がなされておりました。

これに関して、○○の方は代謝物VIIIとX及び原体の遺伝毒性に関して相当議論されていることが分かったということで、十分議論された結果でしょうということです。

それから、〇〇の方からは、DNA損傷に起因する染色体異常ではないと判断されたということであれば、その内容で理解しましたということコメントをいただいております。

まずは〇〇、こちらの方はいかがでしょうか。コメントの背景も踏まえて御説明いただけるとありがたいです。

〇 〇〇

現行ですと、*vitro*の遺伝毒性試験で陽性だった場合は、*vivo*の小核試験、コメット試験、あるいはTG試験がフォローアップ試験として必要となっています。今回は第2版審議で、その前の初版審議の議事録を確認しましたら、3回ぐらい議論、審議会をやられているみたいです。特に〇〇がワーキンググループみたいなものをつくっておられて、原体で陰性であれば問題ないのではないかとというので、原体を中心に計画を立てて試験を実施されたようです。〇〇だけではなくて〇〇とか、ほかにも複数の遺伝毒性試験の専門家が携わり、かなり注意しながら評価し陰性としたようです。動物愛護のこともあり、今回、さらに実験動物を使用する*vivo*試験を追加フォローアップ試験することよりも、過去の議論やデータを参考にしまして、十分な遺伝毒性評価がなされており陰性結果となっていることに私は同意します。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。ということでした。

それでは、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私も過去の議事録とかを拝見しまして、こういう経緯があったので、本体でコメットと小核の“combine”の試験をしていたりとか、そういった背景も見えたので、そういった背景を踏まえてこちらは陰性という判断で理解しました。異論ありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。特段問題となるような遺伝毒性はないということだと思います。ありがとうございました。

それでは、最後に3. です。68ページのその他の試験でラット膀胱における細胞増殖能及び細胞傷害性の代謝物に関してですけれども、こちらは記載整備はありますけれども、内容は変わっておりません。

以上で代謝物のセクションは終わりますけれども、先生方の方で何か追加コメント、質問等々ありますでしょうか。

なければ次に進みたいのですけれども、生殖発生毒性の方はまだですよ。

〇 〇〇

〇〇なのですけれども、今のところ連絡が取れない状況です。

本来であれば食品健康影響評価の前まで全て終了後で入っていただくのですけれども、1つ座長に御提案なのですが、食品健康影響評価の70ページの各試験のサマリーの部分

ですね。今日御議論いただいた内容を踏まえた記載ぶりの点を御確認いただくということは可能でしょうか。

○ ○○

そうですね。生殖発生毒性に関する以外のところはできるところまで進めてしまいたいと思いますので、事務局の方、御説明をよろしくお願いします。

○ ○○

では、70ページをお願いいたします。食品健康影響評価ですけれども、各試験の概要を書いております。まず、1行目から5行目ですけれども、植物代謝試験の概要です。ほぼ前版と同様の記載なのですけれども、10%TRRを超える代謝物として代謝物VIの抱合体が認められたということを追記しております。

その次、6行目から12行目は作物残留試験の概要となります。こちらは一部の試験が今回追加されていまして、最大残留値に係る記載を各論部分の方で更新しましたので、それと同じ内容というのを、こちらの更新した内容を記載する案としております。

次に、13行目から15行目ですが、今回追加された家畜代謝試験の結果についても追記をしております。ヤギでは代謝物V及びXが、ニワトリでは代謝物IV及びVが認められたが、いずれも10%TRR未満であったとする記載案としております。

そして、その次、16行目が魚介類における最大推定残留値です。こちらは前版から修正なしです。

続いて、17行目から31行目が動物体内動態試験の結果についての概要です。

まず、19行目、20行目、今回吸収率について追記しましたので、こちらにも記載をしております。

続いて、22行目、破線部がありますけれども、こちらは○○からコメントをいただきました。コメントについてのボックスは70ページの一番下のところにございまして、こちらはもともと投与放射能は速やかに減衰しという記載案になっていて、前版もそのようになっていたのですけれども、赤血球の半減期は100時間以上と長いと感じますが、速やかとする基準がありましたらお知らせくださいといただきました。特に基準はございませんでしたので、速やかにという記載は削除する案としております。

続いて、その行の最後の方ですけれども、「投与放射能は主に糞中に排泄され」ともともと記載していた部分ですが、○○から、胆汁排泄について記載しなくてよいでしょうかといただきましたので、それを踏まえて、23行目から24行目のとおりの記載に修正する案としております。「低用量投与群では主に胆汁を介して糞中に排泄され、高用量投与群では主に未吸収分が糞中へ排泄されると考えられた」としていまして、この内容自体は動物体内動態試験の項目のところで記載していた内容と同じとなっています。

続いて、28行目ですが、尿中からの代謝物についての記載です。こちらは動物体内動態試験の項目のところで○○からいただいたコメントを踏まえて、同じように修正していた部分ですけれども、先ほどもととの事務局案でというお話になりましたので、そのよ

うに元の内容に戻したいと思っております。

続いて、29行目、30行目について、波線部ですが、こちらは〇〇からのコメントに基づいた修正をしております。未同定代謝物も数値としては結構な割合を占めていますが、記載の必要はないでしょうかということ、肝臓中に認められた代謝物について、3種の未同定代謝物も検出されたということ、を指摘する案としております。こちら動物体内動態試験の方の項目のところを書いてあった内容と同様のものを持ってきたところ、御確認いただければと思います。

お願いいたします。

〇 〇〇

御説明ありがとうございました。

それでは、最初の部分、まずは土壌試験の方です。10%TRRを超える代謝物として、土耕試験として代謝物VIの抱合体が認められたということを追記されております。水稻のところも更新情報に合わせて更新されているということですが、こちらの文章に関して、先生方、いかがでしょうか。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫ではないかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

また、家畜代謝試験の部分はニワトリの代謝物、ヤギの代謝物が追加されております。代謝の先生、こちらはいかがでしょう。大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

特定の代謝物についてはそれでいいのですけれども、未同定代謝物のことについては追記が必要ないでしょうか。要するに、未変化体として体の中に残っているということではなさそうでしたので。

〇 〇〇

では、未同定代謝物も何%ぐらい認められたというようなことを少し付記しますか。

〇 〇〇

記載の基準がもしあればですね。

〇 〇〇

ガイドライン上は問題ないということで、試験の限界までは一応やってあるということのようです。

〇 〇〇

そこを問いたいわけではないのですけれども、代謝物がないような印象を受けるのではないかと。

○ ○○

そうしましたら、主な代謝物としてこれが認められたということで、これ以外がないということにはならないような記載にすればよろしいですか。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。ということで、主な代謝物はこれこれであったと、ほかのものもあるというような含みで記載の修正をお願いいたします。

続きまして、魚介類は修正がない。それから、動物代謝の部分ですけれども、経口投与48時間の吸収率は少なくとも云々かんぬんということと、○○の方からコメントいただいた赤血球の方の半減期が長いので、速やかにというのはちょっとそぐわないのではないかとということで、事務局の方から修正いただいております。

それから、○○の方から、胆汁排泄について記載しなくてよろしいかということに関して、事務局の方で低用量投与群では主に胆汁を介して云々という表現に修正していただいております。

また、○○からコメントいただいた部分ですけれども、代謝試験のところで修正、元に戻すということでしたので、こちらは元に戻すということにさせていただきます。

また、○○の方から未同定代謝物の検出があったということを追記していただいておりますけれども、この文章の辺り、全体を通して○○の方からコメントございますでしょうか。

○ ○○

こちらの修正で結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○の方からコメントございますでしょうか。

ありがとうございます。

○○の方からコメントございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、ここまで審議終了ということですので。

○○、どうぞ。

○ ○○

ちょっと質問というか、聞いていいですか。27行目の後ろから28行目にかけて、尿中からはとあって、尿中の代謝物はXが一番多い気がするのですが、そのXが消されているのですが、これは何か理由があるのですか。

○ ○○

すみません。恐らく勢い余って消してしまったといいますか、しっかり確認しますが、多分、Xが主なもので、そのほかこれがということかと思しますので、確認して適切な記載に修正したいと思います。

○ ○○

よろしくをお願いします。

○ ○○

○○、どうもありがとうございました。重要な部分だったかと思えます。勢い余って消してしまうというのは私もよくあることなので、事務局の方は後で確認して修正をお願いいたします。

そのほか、今までの審議のところで先生の方から追加でコメント等々ございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

なければ次に移ろうと思うのですが、

○ ○○

○○と連絡が取れまして、今日の御参加は難しいということだそうですので、御参加の先生方にまずは御審議いただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

それでは、○○は御参加されないということですが、○○が御参加されていますので、生殖発生毒性の方をよろしくをお願いいたします。

○ ○○

では、評価書案は49ページ、5行目からお願いいたします。生殖発生毒性試験です。まず(1)2世代繁殖試験(ラット)です。こちらは50ページの本文の記載につきましては記載整備してはありますが、無毒性量は前版の内容のとおり、そこから特段変更なしというような案となっております、繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

11行目から表36、毒性所見を書いておまして、発現時期の追記はしておりますが、特段内容としては大きな修正はしていません。

失礼しました。お伝えし忘れたのですが、生殖発生毒性試験については、今回新たに追加されたデータというのはございません。

まず、2世代繁殖試験のガイドラインとの相違点及びドシエでの考察は50ページのボックス内がございます。ドシエに書いている内容は、試験結果から10,000 ppm投与群における精子検査や繁殖成績に異常は認められないため、繁殖能の無毒性量は10,000 ppm

とするのが妥当と考えられるといった内容のみで、こういった相違点があるのかというのが書かれていなかったというものです。

このような記載内容については、〇〇からは、繁殖能についての評価としては、特にコメントはありませんといただいております、〇〇からは、資料のTableにあるデータを確認しました。よろしいかと思っておりますといただいていたところなのですが、机上配布資料の9ページを御覧ください。この相違点をちゃんと書いていないのではないのでしょうかということで確認しましたところ、返ってきた回答がこちらとなっております。机上配布資料9ページですが、色々と相違点があって、それに対する考察が書かれています。まず、F₁親動物の性成熟の観察が実施されていないが、P及びF₁親動物において、投与群における繁殖成績、精巣及び精巣上体の重量、生殖器の肉眼的検査並びに高用量群における生殖器の病理組織学的検査に異常が認められなかったことから、F₁動物の膈開口及び包皮分離には繁殖行動に影響を及ぼすような顕著な異常はなかったことが推察されたことが書かれています。

また、均質化抵抗性精子細胞数及び精巣上体精子の運動性の測定が実施されていないが、投与群における精巣上体精子の数及び形態検査に異常が認められなかったこと、精巣の重量及び肉眼的検査並びに高用量群における精巣の病理組織学的検査に異常が認められなかったこと、投与群の雌の着床数及び産児数に異常が認められなかったことから、精子形成に対する被験物質投与の顕著な影響はなく、精子の機能的には異常がなかったことが推察された。

3点目として、親動物の臓器重量について、脳、脾臓及び甲状腺の重量が測定されていないが、ラットにおける13週間亜急性経口毒性試験において、脳の重量測定及び脳、脾臓及び甲状腺の病理組織学的検査が実施されており、高用量、10,000 ppmまで異常が認められていない。

4点目として、F₁雌親動物の原始卵胞数の計測が実施されていないが、投与群におけるF₁雌親動物の着床数及び産児数がP世代と同等であったことから、F₁雌親動物において若齢成獣期に卵が枯渇することはないことが確認され、少なくとも原始卵胞数の著しい低下は引き起こされていないことが推察された。

次に、離乳児の臓器重量測定（脳、脾臓及び胸腺）が実施されていないが、投与群におけるF₁及びF₂哺育児の臨床症状及び生存率に異常が認められなかったことから、離乳児の脳、脾臓及び胸腺の重量に児動物の一般状態に影響を及ぼすような著しい変化はなかったことが推察された。

離乳児の生殖器官の病理組織学的検査が実施されていないが、F₁親動物において、高用量群の生殖器の病理組織学的検査に被験物質投与による異常は認められなかったことから、少なくとも離乳児が成獣になったときの生殖器には異常が認められないことが確認されているというので、ガイドラインとの相違点については、毒性評価に影響を与えるものではないと考えられるということが回答として出てきておりますので、御確認をお願いい

たします。

また、2世代繁殖試験（ラット）ですけれども、1点所見について念のための確認をしております。【事務局より】ボックスは51ページの一番上のところなのですが、10,000 ppm投与群の親動物の雌雄で認められた肝臓の重量増加について、本試験では血液生化学的検査及び肝臓の病理組織学的検査は実施されていませんが、90日間の試験において雄では10,000 ppm、雌では2,000 ppm以上投与群で胆管増生が認められたことから、前版に引き続き毒性所見としました。〇〇から、同意しますといただいております。

続いて、51ページ、2行目（2）発生毒性試験（ラット）です。こちらも記載整備はしておりますけれども、内容としては前版と同様で、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかった。無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量であると考えられた。催奇形性は認められなかったとする案としております。

ガイドラインとの相違点及びドシエでの考察というのを記載しておりますけれども、こちらも机上配布資料により詳しい考察がされております。10ページの真ん中の黒いポツ、発生毒性（ラット）（5.6.2）について、確認しましたのでというところを御覧ください。まず、もともと記載されていた内容ですが、それは評価書の方に記載しているのですが、器官形成期以降から帝王切開前日までの被験物質投与を延長した場合の母動物及び胎児に対する影響、母動物の甲状腺及び甲状腺ホルモン等に対する影響、胎児の肛門・生殖結節間距離に対する影響は評価されていない。ただし、ラットの慢性毒性/発がん性試験の病理組織学的検査で甲状腺に異常は認められていないという相違点がありまして、それに対して当該試験ではガイドラインで要求する限度用量である1,000 mg/kg/dayの用量を投与しても、母動物及び胎児に何ら毒性兆候が認められていないことから催奇形性を含む発生毒性の無毒性量が1,000 mg/kg/dayとする判断は妥当であると考えられるというので、ガイドラインとの相違点については毒性評価に影響を与えるものではないと考えられると考察しております。

この考察と相違点について事前にいただいたコメントを下に記載していますが、〇〇から、甲状腺に関連する評価がなされていないことは懸念されますが、発がん性試験で血中の甲状腺ホルモン濃度に異常が認められていないのであればそのままよいと考えます。しかし、前項の児動物の生後21日の低体重の原因としても懸念されますといただいております。

〇〇からは、ドシエでの考察について、甲状腺への影響があるかどうかについての回答になっていないと思われま。慢性毒性/発がん性試験で甲状腺への毒性が出ていないとはいえ、成熟動物への投与結果を根拠に高感受性期である妊娠時への影響の可能性をそのまま当てはめることができるほど単純ではないと考えます。また、現行の限られたデータの中での評価ならば、母動物、胎児ともに無毒性量が1,000 mg/kg/dayとなると思いますといただいております。

こちらなのですが、相違点はもともと挙げられていたものから変更はないのですけれど

も、考察についてももう少し内容を追加されたものが机上配布資料の10ページにございまして、10ページの真ん中の黒丸のところです。まず、投与期間が短いということに関しては、OECDガイドラインでは「妊娠動物への被験化学物質の投与は、少なくとも着床から安楽死予定日の前日までとする」とされており、投与期間が4日間短い。しかし、当該試験では、限度用量である1,000 mgの用量まで母動物及び胎児に対して毒性兆候が認められていないことから、投与期間が4日間延長されたとしても、重篤な毒性影響が検出される可能性は低いと考えたとのことです。

2点目の甲状腺及び甲状腺ホルモンに対する影響が評価されていない点については、ラットにおける90日の方の試験及び24か月慢性毒性/発がん性併合試験の方で甲状腺の病理組織学的検査に被験物質投与による異常は認められていないことから、母動物の甲状腺及び甲状腺ホルモンに重篤な影響が認められる可能性は低いと推察されたとされています。

また、AGDの測定がされていない点については、繁殖毒性試験において繁殖成績に異常は認められず、児動物の性比、外部生殖器及び生殖器官に被験物質投与による異常は認められていないため、胎児のAGDに被験物質投与による顕著な変化が認められる可能性は低いと推察されたというような考察がされておりますので、こちらも併せて御確認をお願いいたします。

次に、52ページ、2行目から(3)ウサギの発生毒性試験です。こちらも所見の発現時期の追記はしていますけれども、内容としては前版と変わらずでして、催奇形性は認められなかったとしております。

ガイドラインとの相違点は下のボックスにあるとおりで、①から⑦までございます。この②のところですが、もともと考察がなされていなかった部分でして、こちらについては今回、机上配布資料の12ページの上から3行目で考察がなされております。内容としましては、投与期間が8日間短かった。投与期間が延長された場合、母動物に対する影響、死亡、流産の異常や体重、体重増加量、摂餌量の低値がより顕著になる可能性は否定できないが、胎児に対する影響は1,000 mg投与しても何ら兆候が認められていないので、投与期間が延長されても新たな毒性が出現する可能性は低いと推察されたといったことが回答されております。

各相違点について先生のコメントが53ページにございます。まず、〇〇からですが、投与期間が短いという点について、一定数の死亡、流産、早産がこの投与期間で観察されており、その原因が母獣の消化管系のものであるとすると投与期間を延長するとさらに増えることが懸念されますということで、帝王切開前日までの投与も検討された方がよいかと考えますとのことです。

次に、③甲状腺の重量測定、病理組織学的評価は実施せずという点についてですが、ドシエでの考察としては、OECDガイドラインではラットの発生毒性試験においてのみ母動物の血中の甲状腺ホルモン等の測定が求められている。ウサギの方ではそういうのは求められておらず、甲状腺の重量測定や病理組織学的評価は、これらのホルモン等の測定に

関連した指標と考えるため、ウサギでは要らないと思われるというようなことが書かれていますけれども、これに対する〇〇からの御意見としては、ラットの評価で影響なしと結論されれば、この取扱いで問題ないと思われますとのことです。

〇〇からの試験全体についての御意見としては、死亡や流産、早産が一定数見られることが懸念される。その原因がガス、内容物の大腸膨満であるという結論かと思いますが、これが肛門周辺の被毛汚染とも関連しているのかと考えられます。300 mg/kg体重/日投与群では被毛汚染は確認されていないのでしょうかといただいています。この被毛汚染ですが、300 mg/kg体重/日投与群と100 mg/kg体重/日投与群でも1例出ておりますけれども、1,000 mg/kg体重/日投与群では4例認められておまして、1,000 mg/kg体重/日投与群のみ有意差ありとなっているという状況です。

次に、〇〇からのコメントです。まず、①動物数が少ないという点についてですが、母体死亡率が多いということで、生存した母動物から得られた胎児数が対照群と比べて少なく、胎児の無毒性量1,000 mg/kg/日としてよいかは検討が必要と思われますとのことです。

3点目の甲状腺の重量測定、病理組織学的評価をしなかったという点についてですが、ウサギの試験で何も調べていないのでしたら情報はないとしか言えないので問題はないと考えられるとの根拠が分かりませんでしたとのこと。

4点目、妊娠子宮重量測定せずですが、ドシエでは報告書によると測定されているということですので、測定されているのであれば、そのとおりの問題ないと思われますとのこと。

6点目、不完全な精巣下降/停留精巣についてですが、用量依存性や全用量群において出現率が低いことから“incidental”であり、投与による影響ではないと考えてよいと思われますといただきました。

7点目は、データの統計学的分析が腹単位か不明という点ですけれども、結論に変わりなくとも、litter単位での数値の提示が必要であると考えますといただいています。

全体について、試験の問題としては、投与期間が短いということがあり、また、最高用量が高いことで母動物の死亡が多過ぎるという点がある。これをどう捉えるか先生方にも御意見いただきたく思います。未測定項目が多く、再調査でき得ることはしていただいた上で判断した方がよいと思われますといただいております。

また、本試験ですが、肛門周囲の被毛汚染の増加は投与初期から認められているのですが、投与初期の発生数は少ないので、ARfDのエンドポイントとしませんでした。その点については〇〇からそのような判断でいいということでコメントをいただいております。

生殖発生毒性は以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇も御参加されたということですので、審議を進めさせていただきます。

ページを戻って、49ページからになります。まずは9.(1)2世代繁殖試験(ラット)になります。表は50ページになりますけれども、前版と同じ内容で記載がされておしま

すが、若干の記載整備がなされております。

下の【事務局より】ボックスですけれども、こちらがガイドラインとの相違に関してです。机上配布資料の9ページ目に詳しくこちらの考察がなされているところです。相違点の考察がなされていますけれども、この点については〇〇、〇〇、いずれも許容できるということだと思いたしますが、いかがでしょうか。〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

こちらは許容できると考えております。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

受け入れられるデータだと考えております。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、次の試験です。51ページ、(2) 発生毒性試験（ラット）になります。こちらでも事務局の方から確認事項があります。ガイドライン414からの相違点についての考察です。机上配布資料の10ページ目から詳細な記載がされております。こちらはまずは投与期間が短い。それから、甲状腺ホルモンが測定されていない。AGDが測定されていない等々あります。こちらに関して事前のコメントを先生方からいただいておりますけれども、〇〇からは、甲状腺ホルモン濃度に関しては、がん原性等々、他のラットで変化が認められていなければ許容できるのではないかと。しかし、胎児ですね。児動物の生後21日目の低体重の原因として関与している可能性は否定できないということです。

それから、〇〇の方からは、成熟動物への投与結果を根拠に高感受性期である妊娠期への影響の可能性をそのまま当てはめることはできるのかと、そう単純ではないのではないですかというコメントを頂いております。こちらに関して、〇〇の方からまずコメントをいただきたいと思いたしますが、いかがでしょうか。

○ 〇〇

コメントさせていただいているのですけれども、表現型として21日目の低体重というのが出ているのですが、甲状腺に影響があるというのがほかの実験で出ておりませんので、できれば母獣で、例えば甲状腺の組織等ですとか血中濃度を見た方がいいとは思いたしますが、要求しなくても大丈夫かなということです。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。ほかの試験のデータ等々を総合的に勘案すると、甲状腺のホル

モンを測定していなくても大体は分かるだろう、影響はないということが想像できるということだと思えます。ありがとうございます。

〇〇の方はいかがでしょうか。

〇 〇〇

現行のデータで影響がなくてもいいかと思えます。ただ、妊娠期の高感受性期であるところ、より影響が強くなるかもしれず、そのまま甲状腺への影響はなしと言い切ってしまうのいいのかとも思いますが、現行のデータで大丈夫と思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。生殖発生毒性試験として見た場合には、結果を見て、さほど評価に影響を与えるような項目ではないということだと思えます。

では、この試験はこれで受け入れたいと思えます。ありがとうございます。

続きまして、52ページ目、(3) 発生毒性試験（ウサギ）の部分です。こちらでもOECDガイドラインからの逸脱、相違点がございまして、1点目は動物数、2点目は投与期間が短い、3点目は甲状腺の問題、4点目は妊娠子宮重量、5点目は外表から判断した性別、6点目は雄の不完全な精巣下降/停留精巣の兆候、また、7番目としてはデータの統計学的解析がlitter単位で行われていない、不明であるということです。

これに関して、まず1点目の動物数が少ないということに関して、〇〇の方から少しコメントいただいておりますけれども、〇〇、コメントをよろしく願います。

〇 〇〇

〇〇です。ありがとうございます。

これは、先ほど事務局もおっしゃっていただきましたけれども、やはり投与期間が短いということと、最高用量が高いところで死亡動物が出ているということで、その結果動物数が少ないことに対して気になっております。ですから、先生方も含めまして、どういふふうに考えたらいいかということ、この場で御議論をお願いできればと思っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇の方からは、①に関しては特にコメントいただけていないのですが、何かございましてでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

今の〇〇のコメントに同意なのですが、全体として死亡数がとても多くて、母獣が死亡した時点とか早産の時点の胎児のもので評価をされていたりしているのですが、それで影響なしとしてしまっているのかなという懸念が全体としてあります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。動物数が少なくて死亡例が多いということで、評価できるのかというところは疑問が残るということですね。まずこの点は置いておきたいと思います。

それから、2つ目です。投与期間が短いことに関してですけれども、○○の方から事前にコメントをいただいております。帝王切開前日までの投与も検討された方がよいかと考えるということですが、これについてコメントいただけますでしょうか。

○ ○○

○○です。

現時点までの投与期間でかなり死亡数が見られておりますので、これが延長された場合の影響というのがやはり気になりますが、これは胎児への影響というよりも母獣への影響になってしまうので、全体としての懸念になるのですけれども、今の実験系で評価して大丈夫かなという懸念はあります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○の方からコメントいただけていませんけれども、何かありますでしょうか。

○ ○○

○○がおっしゃってくださったことも同意ですし、やはり申請者たちが結論というか説明で、この試験で行った投与期間よりも妊娠期間を延ばしたとしても何ら影響はないであろうというふうに言っているのですけれども、そこはどうも納得がいかないところがありまして、投与期間が長くなれば死亡率も増えるでしょうし、何らかの胎児への影響も出ないとは言えないと思いますので、私としてはちょっと懸念がある事項ではあります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

投与期間をもう少し長くして、もっと影響を見た方がいいのではないかと御意見かと思えます。

それから、3番目、甲状腺です。前回、ラットの方でも指摘、コメントいただいておりますけれども、○○の方からは、甲状腺の影響ですけれども、ラットの評価で影響なしとすれば問題ないのではないかとということです。○○の方では問題ないと考えられるとの根拠が分からないということです。こちらは○○、コメントいただけますでしょうか。

○ ○○

これは先ほどの(2)のラットの試験のところでも同様だったのですけれども、まずは申請者の方に、ウサギでの甲状腺の試験は取得していないのだと述べてもらった上で、データが足りないわけではないという順番で言ってほしかったなということなので、基本的

に〇〇と同様の意見です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

その他、④だと妊娠子宮重量を測定されていないことに関しては、測定しているのであればそのとおりで問題ないということでコメントを〇〇からいただいていますけれども、測定していないのですよね。

妊娠子宮重量は測定されているのですよね。問題ないということですね。ありがとうございます。

あと⑥です。雄の不完全な精巣下降云々ですけれども、〇〇は“incidental”ではないだろうかということですが、〇〇もこちらは御同意でよろしいですか。

ありがとうございます。同意をいただきました。

⑦のところでlitter当たりの統計解析が分かりにくいというところでコメントいただいておりますけれども、〇〇、こちらをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

申請者たちの結論が変わらないとなったとしても、やはりデータを見せていただいた方が、こちらもそうですねというような納得になると思いますので、計算できるということであれば、それを提示していただければ非常にありがたいということでこのコメントを記載いたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もうなずいていらっしゃいましたので、同意ということだと思います。

全体を通して、〇〇と〇〇からもコメントをいただいているのですけれども、まず〇〇の方から、前版もこのデータを使って評価されているのだけれども、今回新たにこれに関して追加検討を希望するのか、あるいは考察を求めるのかという観点からも総合的に全体をコメントしていただきたいと思います。よろしくお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。〇〇です。

全体として気になるところで、発生という観点から見ますと、母獣が死んでいる状況で胎児の奇形がないとか影響がないということの評価してもいいのかなということが根本的にあります。なので、逆に言うと、母獣が死んでいても胎児が、母獣が死んだから流産したのだ、胎児が死んだのだという結論になれば、発生毒性としてはいいのかなとちょっと思ったりもしたのですけれども、これはやはり評価になっていないのではないかなと思いましたが、ウサギの実験についてはそこを懸念として思っております。ラットの方につ

いて、特に影響がないのでというところはあるのですけれども、実験系として大丈夫かなと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○もおっしゃっていただきましたけれども、私も(1)、(2)の試験については受け入れることができると考えております。また、(3)につきましても、同じことを繰り返すようになりますけれども、投与濃度がかなり最高用量より高いところで投与期間が短いということで、母体の死亡率がかなり高い。死亡率が10%を超えるとかいうところで、母動物が死を免れたもので自然分娩をできた胎児の解析をしているということで、それが正しい解析かということ、それはちょっと正確性に欠ける可能性があるのではないかということ懸念しています。ですから、(3)のウサギの試験に関しては、投与期間と投与用量の点に懸念があると考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

先ほど○○の方からも少しコメントがあったのですけれども、これの目的は発生毒性試験ですね。投与期間は短いのですけれども、器官形成期の部分は投与がされていて、母体を経由して胎児に与える影響という大きな目的は達成されているような気がするのですけれども、そういったところも併せてどうでしょうか。これはもう評価に使えないのか、それとも試験目的としては使えるのかということの立場でコメントいただきたいのですけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

今、器官形成期のところに注目してという考えがちょっと見逃していたのですけれども、器官形成期ということであればカバーしているのですね。そういう意味では、どうしたらいいのでしょうか。

その点につきましては、○○、お考えありますか。ちょっと難しい。

○ ○○

ちょっと事務局の方から。

○ ○○

先生方、ありがとうございます。少しお時間も押してしまいましたこともございまして、事務局の不手際で申し訳ございません。先生方に今日いただいた論点としましては、投与

期間がガイドラインより短くて、母動物の死亡が出ているということで、より投与期間を延ばせば死亡率も増えたりするのではないかというような御懸念がまだ拭えていないということもあるかと思いますので、その点に絞って、その点は再考察をもらいつつ、次回もう一度ゆっくり御議論いただくということは可能でしょうか。

○ ○○

大丈夫でしょうか。コメントいただいて、改めてしっかりと評価いただくということで生殖発生毒性の部分はよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

それをお願いします。

○ ○○

○○です。

それでよろしくをお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

そうしましたら、考察をもらうということなのですが、先ほど先生方、腹当たりの検定がなされているか分からないというところで、あつた方がよいという御意見だったかと思うのですが、こちらはやらせる必要がございますか。奇形と異常、児の異常についてになるかと思うのですが、実際に増えているような所見はございましたでしょうか。気になる所見などがあって、やった方がいいとおっしゃっているということでもよろしいですか。再度検定を実施させることが必要かどうか、念のため御確認ください。

○ ○○

申請者側の主張をより確認するという意味で、可能であればやっていただきたいと思えます。もうデータがなくてできないということではなさそうなので、お願いできればと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、可能であれば実施していただくということで、リスク管理機関の方に問い合わせさせていただくことにしたいと思います。

本日、議長の進行が悪くてちょっとオーバーしてしまいました。申し訳ございません。残りは次回また審議していただくことでよろしいでしょうか。

○ ○○

確認事項もございまして、次々回以降ということになるかと思えます。

○ ○○

では、今後の進め方の補足でございますけれども、本日いただきました内容を含めまして追加資料要求をするということと、評価書案の修正をするということ。それから、前版で使えないとされていた胆汁中排泄試験につきましては、担当の先生方に評価書への記載の要否、それから、記載する場合にはどのようなものを記載したらよいかということを御教示いただければと思います。そういう形でよろしいでしょうか。

○ ○○

よろしいでしょうか。先生方の方から何か追加、確認はございませんでしょうか。大丈夫でしょうか。○○、大丈夫ですか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、事務局の方からお願いします。

○ ○○

では、次の開催日程でございますが、本調査会としては、次回、6月17日月曜日、午前の開催を予定してございます。資料につきましては、先週既に送付させていただきましたので、本剤ではなくて、そちらの資料の方の御審議をお願いしたいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

以上、よろしいでしょうか。その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

ございません。

○ ○○

それでは、本日は超過して申し訳ございませんでした。皆様、どうもありがとうございました。お疲れさまでした。

以上