

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 273 回) 議事録

1. 日時 令和6年8月26日(月) 14:00~16:53

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) 動物用医薬品(プラレトリン)に係る食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

石塚専門委員、石川専門委員、伊吹専門委員、笛吹専門委員、大山専門委員、小川専門委員、熊本専門委員、齋藤専門委員、島田専門委員、内木専門委員、中西専門委員、平塚専門委員、山本専門委員

(食品安全委員会)

山本委員長、浅野委員

(事務局)

中局長、及川次長、古田評価第二課長、五島課長補佐、久保評価専門官、木庭評価専門職、田村技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請(令和6年8月26日現在)

資料2 (案)動物用医薬品評価書「プラレトリン」

6. 議事内容

〇〇〇では、定刻となりましたので、ただいまより第273回「動物用医薬品専門調査会」を開催したいと思います。

本日は、〇〇が御欠席になります。13名の専門委員が御出席になっております。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第273回動物用医薬品専門調査会議事次第が配付されているかと思っておりますので、御覧いただければと思います。

議題に入ります前に、事務局より議事、資料の確認をお願いできますでしょうか。

〇事務局 事務局です。

本日の議事は「動物用医薬品（プラレトリン）に係る食品健康影響評価について」及び「その他」です。

本日の調査会ですが、ウェブ会議を併用しております。

また、資料が特定のメーカーから提供されたものを含むため、審議内容によって当該企業の知的財産等が開示されるおそれがあることから、非公開での審議とさせていただきます。

次に、資料の確認をお願いします。資料1及び資料2は議事次第に記載されているとおりです。そのほか、机上配布資料1から4がございます。これらの資料は事前にCD-ROMにてお手元に送付させていただきました。不足の資料等ございましたら事務局にお知らせください。

また、会場の皆様に御連絡です。お手元にごございます紙資料については、原則、事務局にて回収させていただく予定です。本日の審議内容について調査会終了後も確認したいなどの御希望がある場合には、持ち帰ることは可能ですが、不要になりましたら、事前に送付したCD-ROMとともに御返送いただきますようお願いいたします。返送用の封筒については、ウェブ参加の方を含め、皆様方に調査会後の議事録等の確認依頼の際にお送りしますので、よろしく願いいたします。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

資料の過不足は大丈夫でしょうか。

では、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づいて、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○事務局 専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の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。

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、早速なのですが、議題（1）の「動物用医薬品（プラレトリン）に係る食品健康影響評価について」に入りたいと思います。

既に過去2回の審議を行っていますが、本日3回目です。

事務局から説明をお願いします。

○事務局 承知しました。

では、資料ですが、資料2と机上配布資料1から4をお手元に御準備のほど、よろしくお願いいたします。

前々回の調査会におきましては、残留試験まで御審議いただきました。

まず、前回の調査会での御指摘を踏まえまして、修正や追記をした箇所について御説明させていただきます。

では、資料2の7ページをお開きください。

7行目に青字で追記しておりますが、ピレスロイド系成分開発の経緯図を別紙3として追加しております。

別紙3は68ページになります。こちらはプラレトリンを牛、豚、鶏に投与した場合の薬物動態をほかのピレスロイド系成分から考察した際に用いたピレスロイド系成分の構造式になります。記載に問題がないか、御確認をお願いいたします。

次に、8ページに戻っていただけますでしょうか。

薬物動態試験に関しまして、各試験の定量限界が不明のため、各試験結果の表の下に定量限界は不明であることを追記しております。

この点に関しまして、〇〇よりコメントをいただいております。放射能測定は得られる結果が検出か不検出のため、クロマトグラフィー法における考え方とは異なり、検出限界イコール定量限界として用いられることが多いとされています。〇〇より参考となるウェブページを御提供いただきましたので、机上配布資料2も併せて御確認いただければと思います。

〇〇より御提案いただきました修文は、9ページ以降の表のところに赤字で記載しております。また、〇〇からは、検出限界値についてあえて言及することもないかと考えますとのコメントをいただいておりますので、記載の有無も含めまして御審議をお願いいたします。

次ですが、16ページをお開きください。

こちらは、残留試験に関しまして、ガスクロマトグラフィーの形式を明確にするために測定方法を全てGC-ECDに修正しております。

また、前回の調査会で確認中としておりました評価書への構造式の掲載なのですが、問題ないことが確認されましたので、前回お示ししたとおりに全て掲載しております。具体的に申し上げますと、まず7ページの標識位置を示した図1の構造式、次に64ページの推定代謝経路です。あとは、65ページから始まる別紙2の表中の構造式となります。全て前回お示ししたとおりに掲載しております。いずれも転載元の文献を明記した形となっております。

では、短いですが、一旦ここで区切らせていただき、座長へお返しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

ただいまの事務局さんからの説明で何かもし御意見、コメント、それから、既に御意見をいただいている先生方がいらっしゃると思いますが、もし補足がありましたらお願いします。いかがでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 〇〇です。

検出限界値のところでコメントさせていただいたのですが、私の意見としては、原著報告書の記載のとおり記載していただくのでもいいのではないかとこのところ、もし一律の検出限界値として記載が可能な状態であれば、それを記載いただく。もしNDとかLODという記載であれば、それを記載いただいて、脚注のところにはその解説をしていただくというようなことでもいいのかなと思っています。

放射能検出の場合は一律の検出限界値というのを記載するのが非常に難しいので、多くの場合は検出限界値が記載していないような形で報告されているのではないかなと考えています。実際に事務局が調べていただいた過去の評価書についても、記載がある場合は幾つか記載方法がそれぞれの報告書によって異なっていて、それを正確に評価書に落とし込んでいただいたのだらうと思いますが、それ以外の非常に多くの表について、特段検出限界値について触れていないようなものについて、わざわざ検出限界値は不明というようなことを全てのテーブルに記載している例はないということで、前例を踏襲するような形で、特段検出限界値が明記されていないものについて、検出限界値は不明ということを全てのテーブルにまで記載する必要はないのではないかなというのが私の意見です。

実際にお示ししていただいた例について、全てのテーブルを拝見させていただいたのですが、数少ない例ですが、検出限界値が一律の値として記載されている例もありました。ただ、その中には、記載されていた検出限界値よりも低い値でテーブルの数値が示されているというケースもあって、これについては、作表の段階で何か勘違いがあってそういうことになってしまったのではないかなと思いますので、データを取りまとめる際には注意深く取りまとめる必要があるのではないかなと思います。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

それでは、こちらは現在検出限界不明と書かれてあるところについて、原著にない場合にはわざわざ記載は不要というところで、もう一度確認をいただくという方向でよろしいでしょうか。

事務局、いかがでしょうか。

〇事務局 定量限界値が記載のない場合は書かないということですか。

〇〇〇 はい。

〇事務局 分かりました。では、資料を再度確認いたします。

〇〇〇 よろしく願いいたします。

〇事務局 事務局でございます。失礼いたします。

今、事務局のほうから定量限界値が記載されていない場合はと申し上げましたが、検出限界値についても明記されていない場合は特段記載しないでよろしいでしょうか。

〇〇〇 今の〇〇の御説明は、多分原著に忠実に記載するほうがよいのではないかなというお話でしたので、そのようなことになると思います。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 〇〇ですが、よろしいですか。

放射能測定の場合は、検出限界値と定量限界値という2つの値があるわけではなくて、検出限界値でまとめている例が多いと思います。ただ、それを定量限界値として報告されている場合もあると思いますが、いわゆる検量線法での検出限界値があつて、定量限界値があるというような形にはならないと思いますので、定量限界値と検出限界値は別々のものがあると考えないほうがよいかなと思っています。

〇〇〇 先生、そうしますと、原著の確認が必要かとは思いますが、どちらかの記載があった場合には、例えば検出／定量限界は何々とか、そういうような書き方がよろしいですか。それとも原著をそのまま訳して。

〇〇〇 原著に例えばLODと書いてあればLimit of detectionですので、検出限界と表現していただいてもいいと思います。恐らく多くの場合が検出限界と記載があると思いますが、報告書の中にはそれを定量限界と書いてしまっているものがありますので、その辺りは原著に従って定量限界と書いてもいいかなとは思っています。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

では、事務局でこの書き方を確認していただいて、基本的には原著に忠実にということで、それがなければ記載をしないという方向で修正をしていただいてもよろしいでしょうか。

〇事務局 承知しました。では、記載がなければ不明とも記載しないということですね。

〇〇〇 そういうことになろうかと思えます。

〇事務局 承知しました。

〇〇〇 放射能検出の場合には、今、〇〇がお話しいただいたように難しいところがあると思います。しかし、やはり報告した論文に掲載されていれば、ここの表の脚注のところに記載するという方向でいいと思うのですが、そういう方針でやっていますということに記載なりきっちり表しておかなくていいのですか？もちろん論文とかはそれぞれの試験によって異なる機関が出している場合があるので、そうなると、分析法なども変わって、定量限界等も変わってきますし、分析の精度も当然変わってくる中で、これはももとの著者の方たちが論文に書いたものですよということを、どこかできっちり食品安全委員会としての方針を定めておく必要があると思うのですが、ばらばらでは何に従っているのかが読み手にはすごく分かりづらいような気がします。

〇〇〇 ありがとうございます。

基本的には評価書の内容で「食品安全委員会としては」と書いた場合、食品安全委員会の意見の記載になるのですが、多分今までそうではない場合には原著に忠実に書いていて、原著に忠実に書かず書き直したり食品安全委員会なりに考えて書いた場合には、脚注として原著はこうだがここはこうだと思ふとか、そういう書き方をしていたという記憶があります。作法の問題にも絡んでくるかとは思いますが、恐らく〇〇の御意図としては、原著に忠実にして、多分全部の表に一々不明と書かなくてもいいのではないかとこのところ、原著に書いてあった場合には記載するという御意図だと理解しております。

そういう意味では、特に説明が必要などころではないのかなと思いますが、先生がおっしゃるとおり、確かに定量性とかデータの整合性にも関わってくるころではありますので、脚注でどこか1か所というわけにもいかないかもしれないのですが、原著のとおり記載するとわざわざ言うのも、通常今まで原著のとおり記載していたものなので不思議な気はしますが、〇〇、その辺りはいかがでしょうか。

〇〇〇 おっしゃるのは分かるのですが、一連の流れで見たときに、何で同じ分析法を使って

いて、ここではそういった表記がされていて、こちらの表ではないのだろうという見方もできてしまうところがあって、一回こうやって定量限界が表示されているのかどうかや、表記されているかどうかをこの表の脚注に書いたほうが良いという意見を私は前々回ぐらいに出したと記憶しております。そういう統一性がないのは食品安全委員会のせいではなくて原著によるもので、あくまでも原著に忠実にやっているということが評価書を読む方々に前提として分かっていたいただければいいのかなという気がします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、それを動態の最初のページの下に脚注として入れますか。検出限界については記載がある試験のみ明記する形で最初のところで入れますか。

事務局さん、そういうのは今まであまり見たことがないのですが、どこかに書くことは可能でしょうか。

○事務局 事務局でございます。

今回、検出限界ないし定量限界を不明とわざわざ書くかというような議論になっているのは、残留試験ではなくて動態や代謝の放射線測定の部分だけだと考えております。残留試験以降は基本的には定量限界は記載することで動薬の評価書では統一されていると思います。放射線測定に検出限界や定量限界については原著に忠実に記載するというような注釈を入れることについては、今までの評価書の中でそのような整理をしているものがあるかどうかというところは、事務局で脚注の有無については確認が取れておりませんので、もし差し支えなければ、過去の評価書での記載例があるかを事務局で確認させていただきまして、座長預かりのような形で相談させていただいて、また議事録の確認等の際にこのような記載でいいかというところを御確認いただくというような対応でもよろしいでしょうか。

〇〇〇 〇〇、〇〇、そのような形でよろしいでしょうか。多分お二人とも流れは多分納得いただいていると思うのですが、例えば定量限界は記載されていないというのを各表ごとに書くのか、それともどこかにまとめて原著に忠実に記載するみたいなことを丸めて書くのかという問題なのかなと思っているのですが、いかがでしょうか。もし座長預かりということで一度事務局で過去の記載を確認させていただいてということであればいいということでしたら、そのように進めさせていただきます。

ありがとうございます。お二人ともうなずいていただきましたので、そのように進めさせていただきます。

御意見はほかにごありますか。

もしないようでしたら、それでは、事務局で引き続き御説明をお願いします。

○事務局 承知しました。

では、20ページの23行目からの遺伝毒性について御説明いたします。結果は次のページに続きますが、表15にお示ししております。in vitroの復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験は陰性という結果が出ております。染色体異常試験ではS9存在下のみ陽性となっておりますが、in vivoの小核試験では陰性、不定期DNA合成試験も陰性となっております。以上より、プラレ

トリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないとの結論としております。

事務局ボックスに先生方よりいただいたコメントを記載しております。

まず、〇〇より、遺伝毒性がないと言い切れるのでしょうかとのコメント及び「*d·d*-T80-プラレトリンは生体にとって問題となる遺伝毒性は極めて低いと考えた」との修正案をいただいております。

〇〇からの御意見ですが、まず染色体異常試験の結果についての御意見をいただいております。また、染色体異常試験の結果に関しまして、S9添加群で比較的低濃度で陽性を示しているということ、かつ交換型の染色体異常が増加しているとのコメントをいただいております、*in vivo*小核では陰性ですが、骨髄への標的性が乏しかった可能性も考えられますので、問題となる遺伝毒性はないとするのは少し危険だと思いますとの御意見をいただいております。

〇〇より、結論の記載はいいと思いますとの御意見をいただいております。

染色体異常試験においてS9存在下で低濃度から陽性となっている点については、はっきりしたことは分かりませんが、S9代謝物がDNAではなくタンパク質に作用し、細胞分裂などに影響している可能性があるかと考えますとのコメントをいただいております。

染色体異常試験の結果に関しましては、机上配布資料3におまとめしておりますので、そちらも併せて御確認いただければと思います。

また、追加で〇〇よりも御意見をいただいております。まず、染色体異常試験結果の記載につきまして、注釈ではなく、結果欄にS9存在下と非存在下を分けて記載し、明確にするほうがよいとのコメントをいただいております。

また、結論につきまして、*d·d*-T80-プラレトリンは生体にとって問題となる遺伝毒性はないと考えたとの結論には御同意いただいております、考察としまして、染色体異常試験で検出される現象のほとんどが一過性の変化であるということ、また、*d·d*-T80-プラレトリンは遺伝子に直接作用する構造アラートを有しないと考えられるとの2点を挙げていただいております。

事務局からですが、結果の記載につきましては、結果欄にS9存在下と非存在下を記載している例も過去にごございましたので、〇〇と〇〇からの御意見を基に御検討いただければと思います。

また、動物用医薬品の評価指針におきましては、ADIを設定することが適当ではない場合として、生体にとって遺伝毒性を示す可能性が否定できず、その作用の発がん性への関与が否定できない場合とありますので、生体にとって遺伝毒性を示す可能性を否定できるか、御審議をお願いいたします。

御参考までに、事務局ボックスにEPAの遺伝毒性に係る考察を抜粋して記載しております。

また、ラットを用いた薬物動態試験におきましては、肝臓等より低濃度ではありますが、骨髄を含む骨においてプラレトリンが測定されるという結果となっております。

では、ここで座長へ一度お返しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

ここもややと申しますか、悩ましいところですが、先生方も御存じのとおり、遺伝毒性があ

る場合にはADIをほぼ設定できないということで、かなりこの評価書のストーリーが変わるところなので、これについてははっきりさせる必要があるかと思います。

幾つか先生方から御意見をいただいておりますので、意見を出したときからもしかしたらまた少し情報を得て意見が変わった先生もいらっしゃると思いますので、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇の順番で、もう一度補足がありましたら御意見を伺って、その後にはほかの先生方から御意見をいただければと思います。

まず〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇です。

ついつい一般の論文とかそういったことを考えると、自分の実験結果あるいは様々なところからデータを集めた総説においても、完全にこれで例えば発がん性がないということを言うのは科学的にはすごく難しいのかなと思って、こういった意見を書かせていただきました。ただ、事務局より、遺伝毒性を示す可能性が否定できないとすると、ADIを設定するという流れになってしまうのかなと事務局からの御意見を見て思いました。そこがすごく矛盾するところのかなと自分の中で思っています。

〇〇〇 悩ましいところ、ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 試験結果についてはコメントで事前に記載させていただいたとおりなのですが、気になったのが、染色体異常試験が単に陽性というより中程度の強さを持って陽性を示していること、また、交換型の異常が多いことです。この試験で陽性対照物質としてベンゾピレンが使われているのですが、単純計算でもその5分の1程度の強さはあるため、これをもって遺伝毒性は全くないと書いてしまうのは少し行き過ぎかなと思います。2点目のADIを設定するかという議論についても、この染色体異常試験の結果から発がん性との関連性があるともはっきり言えないということが非常に悩ましいため、遺伝毒性の専門の先生方の御意見も聞ければと思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇です。

まず、遺伝毒性の試験においては、*in vivo*の2つの試験で陰性であるということが非常に重要、上位の試験であるということだと思います。小核試験、骨髄細胞で陰性なのですが、骨に移行していないのではないかとということも懸念されるわけですが、前のほうの資料で、表6だったと思うのですが、ある程度はきちんと骨にも行っています。それでも陰性であるということから、分布しているが陰性であると考えてよろしいかと思いました。

もう一つは、染色体異常試験で使っている試薬が〇〇の純度なのですね。S9を入れたときに、陽性になるということが気になって、この純粋でない部分に何か含まれていて、それがS9

存在下で代謝され何かしているという可能性というのがあるのかなということも考えました。ただし、S9プラスのAmes試験などでもマイナスであること、そして、*in vivo*の試験でもマイナスであるということから、結論としては、私はこの事務局の案でよろしいのではと思っています。

また、意見にも書かせていただきましたが、例えばAmes試験などでもS9は入っているわけですが、変異を起こしていないということから、代謝物で染色体異常が起きた理由が、ターゲットがDNAではなくタンパク質にあった可能性もあるのではないかと考えました。

繰り返しになりますが、結論としては、私は事務局の意見でよろしいのではと思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、追加で御意見をいただいた〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 こちらに間に合わなくて申し訳なかったのですが、概ね今の〇〇の御意見と、それから、事務局の方が参照として入れていただいているEPAの検討結果、考察に私は同意をしています。

今回懸念されるのは染色体異常というところなのですが、まずは、先ほど一過性という言葉が出てきたと思うのですが、復帰突然変異の場合、Ames試験では、DNAに直接傷をつけて、それが複製されているうちに変異が固定された結果を検出するというところで、いわゆるDNA損傷が次世代に引き継がれた結果を検出します。それに対して、染色体異常試験というのは必ずしも固定された結果だけでなく、その剤を投与して出てきた結果を検出していると考えることが出来るわけです。

先ほどの懸念は確かにそのとおりだと思うのですが、これまでも幾つかの剤で一部陽性、そのほかは陰性というパターンがありました。そのときには、1つの結果が陽性だから陽性にするというよりも、その過程を全部考えて総合的に考えるということはこの調査会で審議してきてくださっていると思います。

その上で、過去の事例も見てみたのですが、先ほど構造の話事務局の方からお示ししていただいたのですが、このピレスロイドの構造そのものはDNAに直接作用するような構造ではないと思っております、それは例えば過去にピレスロイドでフルメトリンでしたか。動物用医薬品で同じようなピレスロイドの構造を持っていますが、そちらでは全て陰性になっている。そのほかにも、農薬のほうにもシラフルオフェンというピレスロイド系のものが既にみられて様々審議されているのですが、そちらでもやはりマイナスになっている。

実際に科学的にDNAと反応しやすいかということ、やはり今回構造上、構造アラートという言葉、すなわち反応性を示す可能性がある構造であるかに特段の根拠はありませんが、恐らく違うだろう。というのは、ちょうど2年前の調査会でしょうか。たしかオルトジクロロベンゼンだったと思いますが、そのときもやはり最後は総合的に考えて、これは陰性でしょうと結論に至ったということを経験などからも確認しております。

先ほどの〇〇がタンパク質と反応している可能性というのは私も考えていまして、それは例

えば遺伝毒性試験、ほかの遺伝子の突然変異試験とかで、濃度が高くなってくると細胞が死に始めてしまうとか、菌が増えないとか、そういうような影響はタンパク質への影響で出てくる可能性があります。今回もマイナスS9の場合は出ない、プラスS9のみで陽性になるということは、そこでS9によって何らかの反応、もしかしたら混在物かもしれませんが、反応をしたものがタンパク質と反応して、その結果、染色体異常を起こしたと考えるのが、ほかの試験、この後の発がん性の試験とか様々なものとの関係を考えても、一番妥当な結論になるのではないかなと思っています。

少し長くなりましたが、結論からすれば、生体にとってということです。だから、必ず絶対に大丈夫ということは書けません、生体にとって問題ないという表現でいければいいと私は考えているところです。

〇〇〇 分かりやすい御説明をありがとうございました。

それでは、ほかにも何か追加の御意見がある先生がいらっしゃいましたらお願いします。

今までも遺伝毒性試験が幾つか複数出されているときには、一部陽性というのは今までもよくあることで、それを踏まえて総合的に今までもジャッジメントをしていただいております。

私からなのですが、細かい点なのですが、例えば*in vitro*の染色体異常試験において、S9プラスで陽性を示したが、*in vivo*の小核試験では陰性であった。さらに、*in vitro*のところどこかでS9プラスマイナス両方陰性みたいなことを書いてもいいのかなとちょっと思いました。しつこくなくなってしまうかもしれないのですが、そのほうが読む人は安心するかなとも考えました。

お願いします。

〇〇〇 〇〇です。

安心という意味では、まず陰性であるということを先に書いてしまったほうがいいのではと思います。今は、陽性を示したが陰性であったと書いてあるのですが、例えば*in vitro*の復帰突然変異試験及び遺伝子突然変異試験、並びに*in vivo*の小核試験及び不定期DNA合成試験において陰性を示したという大多数の今回それが根拠になると思うので、それを先に書いておいて、その後に、*in vitro*の染色体異常試験においては代謝活性下条件のみ陽性を示したが、という順番にすることを提案します。安心という意味ではまず陰性であるということを出し、一部陽性だが、調査会としてこれは特段問題となるものではないと判断したという流れにすることはいかがでしょうか。

〇〇〇 読み手にやさしい御提案をありがとうございます。今、先生のお話を伺って、私もそのほうがよいかと思いました。

ほかの先生方、いかがでしょうか。もしどうしてもそれは陰性とは言い切れないのではないかという特段の御意見があればまた議論をしたいと思いますが、お願いします。

〇〇〇 私、そんなに専門ではないのですが、生のデータの報告を見ておきますと、最後のページにたしか細胞増殖率のデータが出ているかと思うのですが、それを見ますと、必ずしも試験の濃度と増殖率のデータは一致していないのですが、表に出ているデータだけ見ると、試験

した全濃度液で遺伝毒性が陽性に見えるのですが、結構細胞毒性が出るか出ないかのクリティカルな濃度液でやられているような印象ですので、遺伝毒性というよりも、先ほどから〇〇なども御説明されていますとおり、非特異的な細胞毒性に起因する結果なのかなという印象で見えていました。

〇〇〇 ありがとうございます。プッシュする御意見をありがとうございます。

タンパク質云々のところを書くか書かないかなのですが、今までのところも、私の記憶のある限りなのですが、本当に試験データが分かれてしまって、さらに特段の解説が必要な場合にはそういった理由をかなり長く書いていたこともあったかと思うのですが、今回は〇〇に組み替えをしていただいたような文章の流れで、あとは少しS9プラスマイナスの要素を入れる形で大丈夫かなと思っているのですが、〇〇、その形でもいいでしょうか。今の補足で御意見をいただいたのはサポートする御意見だと思うのですが。

〇〇〇 ありがとうございます。

作用点については私は何とも言えないのですが、遺伝毒性を起こすような要因は、もちろん直接遺伝子に影響した場合にはNGですが、ラジカルを発生したり、細胞毒性を起こしたり、要するに細胞周期に関わるようなタンパク質に作用したりしますと、結果としてそういう試験で陽性みたいなことが出ますので、理由に関しては私は言及できないのですが、何かしらそういう理由で起こっているのではないかということに記載してはどうかなと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、先生の御意見としてはやはり記載があったほうが良いということですか。

〇〇〇 そうですね。全く無視したというよりは、一応考察を入れたほうが良いのではないかと予測されます。

細胞毒性に関しては、これは1回のデータなので、これをそのまま受け入れるかどうかという問題もあるのですが、S9を入れないとやはりそれなりに毒性が強いようで、S9を入れると毒性は軽減されているのですが、遺伝毒性試験の用量域で細胞増殖率が下がり始めているということをお察しますと、それ以外の要因で下がっている、陽性となってしまっているのではないかと考えられるかと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

そうしましたら、過去の書き方も見ながら、もしかすると、私の記憶だと特段の理由がないとあまり説明をしていなかったと記憶しているのですが、その辺りも確認した上で、まず流れとしては、〇〇に最初に言っていただいたように、最初に*in vitro*の復帰突然変異試験ですね。そこから始まって染色体異常試験、S9プラスのところでは陽性を示したが、*in vivo*の小核試験では陰性であったところを少し流れとして書くという方向で、いずれにしても結論としては生体にとって問題となるというような書き方でとどめるというところではいかがでしょうか。

お願いします。

○事務局 事務局でございます。

〇〇から発言させていただいてもよろしいでしょうか。

〇〇〇 よろしくお願ひします。

〇〇〇 食品安全委員会の〇〇です。

どうも御議論ありがとうございます。

まとめ方に関しましては、先ほど〇〇から御提案がありましたように、今回の場合は特にAmes試験で陽性が出ているとか、非常に細かい考察が必要な例ではないと考えられますので、先ほど〇〇がおっしゃっていただいた考察、それから、〇〇の御意見ですとかは議事録には残ります。その内容に関してはきちんとデータで示しているというものでもまたありませんので、この遺伝毒性の場合には総合的に判断してというのはいつもやられている内容です。専門家のエキスパートのジャッジに従って、適切な表現でまとめるというのが非常によろしいかと思ひます。

ですから、最終的には先ほど〇〇がおっしゃっていただいたようなあまり書き過ぎずというか、最終的な結論としてエキスパートの方が認めてくださった内容を書けばよろしいのかなと思っております。

〇〇〇 ありがとうございます。

お願ひします。

〇〇〇 〇〇です。追加発言で失礼します。

今の方向を崩すものではないのですが、共有として、Ames試験の濃度範囲、先ほど〇〇のほうからかなり高い濃度というような発言もあったのですが、このAmes試験の場合も最大用量が今5 mgパープレートとふだんAmes試験を設定するときの最大用量でこれはかなり濃い濃度だと思ひますので、そこまでやっても陰性だったという意味合いも全部含めてのジャッジだと皆様にお伝えしておくといひかなと思ひました。

〇〇、それでよろしいですよ。振ってしまつてすみません。

〇〇〇 いいと思ひます。先ほども事務局が言われたように、あまり不明な点は書き過ぎずという形で、〇〇がまとめてくださった言い方でいいかなと思ひています。

〇〇〇 そう思ひます。よろしくお願ひします。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、多々御意見をいただきましたが、基本的には21ページ6行目から10行目を少し組み替えて、S9の有無を追記する程度の修正で、あとは先生方の御意見は議事録に残すという形で進めることができると思ひます。

ほかに御意見はございますか。大丈夫でしょうか。

ここがクリアできるとADI設定という流れになりますので、それでは、事務局のほうから続ひての御説明をお願ひしてもよろしいでしょうか。

〇事務局 承知しました。

では、次の説明に移らせていただきます。

次は22ページの急性毒性試験です。33行目からとなります。結果は表16にお示ししたとおりとなっておりますが、次のページに結果は続きます。ほかのピレスロイド系成分で通常観察される臨床症状が確認されているとしております。

続きまして、24ページの亜急性毒性試験について御説明いたします。

まず(1)の3か月間亜急性毒性試験、こちらは雌雄各15匹のラットに0~3,000ppmの*d·d*-T80-プラレトリンを3か月間混餌投与した試験となっております。

毒性所見は29行目からの表18にまとめております。黄色マーカー部分は、試験実施者の考察では毒性学的な意義は小さいとされている部分ですが、EPAは毒性所見としている部分となっております。NOAELは1,000ppm以上の雄で体重増加抑制、総タンパク量高値及び肝臓と腎臓の重量高値がみられておりました、雌で摂餌量低値、ヘモグロビンとヘマトクリットの低値及び肝臓の重量高値がみられているため、雌雄ともに300ppmとしております。

25ページに行きまして、事務局ボックスの24行目より先生方からいただいたコメントを記載しております。

〇〇より、EPAの考え方を支持する旨、コメントをいただいております。

〇〇より、表18の毒性所見について追加するべき所見と削除するべき所見について御意見をいただいておりますので、表18に赤字で記載をしております。

また、肝臓肥大や肝臓大型化の表記について統一すべきとの御意見をいただいております、肝肥大の取扱いに関する動物用薬品専門調査会決定に沿って肝肥大に修正しております。

〇〇より、NOAELについて事務局案に賛同する旨、コメントをいただいております。

〇〇から御提案いただきました本文の記載と表18の毒性所見につきましては、赤字で修正をしております。

また、雄の3,000ppmの投与1週で見られた摂餌量低値につきましては、申請者は有意な低値がみられたとしておりますが、毒性所見とすべきか御審議をお願いいたします。

では、次の説明に移りますが、(2)13週間亜急性毒性試験、こちらは雌雄各10匹のマウスに0~12,000ppmの*d·d*-T80-プラレトリンを13週間混餌投与した試験となっております。

毒性所見は次の27ページの表20にお示ししております。こちらは3,000ppmの雄でGPTとGOTの高値、肝重量高値がみられておりました、6,000ppmの雌でコレステロール高値、尿素窒素低値及び肝臓に対する所見がみられておりますので、NOAELはそれぞれ雄を300ppm、雌を3,000ppmとしております。

事務局ボックス内の28ページに先生方からいただいたコメントを記載しております。

〇〇より、事務局の提案どおりでよいとのコメントをいただいております。

〇〇からの御指摘につきましては、本文及び表中の記載を修正しております。

また、クレアチニンの高値と尿素窒素の低値につきましては、本文中に毒性と取らない理由を追記しております。この点に関しましては、次のページになりますが、事務局ボックスの試験実施者の考察を参考に記載しております。

また、NOAELの雌と雄の順番の記載につきましては、〇〇と〇〇から御指摘をいただい

おりまして、記載の順番を雄が先に修正しております。

次に、〇〇からの飼料効率低値も毒性とする方針でしょうかとの御指摘に関しましては、過去に評価を行いましたフェノキシエタノールにおきまして毒性所見としておりましたので、こちらにも毒性所見に含めております。なお、〇〇からの御指摘により、摂餌効率に文言を修正しております。

クレアチニンに関しましては、〇〇からの御指摘にもありましたので、本文中に毒性と取らない理由を追記しております。

本文及び表中の記載について問題ないか、御審議をお願いいたします。

では、説明は次に移ります。

29ページの7行目からは、イヌを用いた90日間反復経口投与毒性試験となっております。ゼラチンカプセルに充填した*d·d*-T80-プラレトリンを雌雄各4匹に0~30mg/kg体重/日投与して試験が実施されております。

毒性所見は表21にまとめておりまして、30mg/kg投与群の雌で3匹死亡例がみられております。雄1匹で投与8~9週に雌の死亡例と同様の症状を示し、血液生化学値の変動がみられましたが、その後症状は回復しております。

NOAELは、雌雄ともに振戦等が10mg/kg以上でみられておりますので、3 mg/kg体重/日としております。

30ページに先生方からいただいたコメントを記載しております。

〇〇より、NOAEL及び毒性所見について問題ないとのコメントをいただいております。

〇〇より表中の毒性所見について修正いただいております、赤字で記載をしております。

〇〇より、試験に使用した*d·d*-T80-プラレトリンの純度についてコメントをいただいております。〇〇の御指摘のとおり、本試験の被験物質の純度は〇〇ではありますが、ほかの試験におきましてはおよその純度と〇〇となっております。なお、純度につきましてはマスキング対象となりますので、評価書からは削除される予定となっております。

死亡個体につきましては、本文の15~17行目に説明を追記しております。また、表中の生存個体と死亡個体の所見なのですが、生存例の所見であることを表中に明示させていただきまして、死亡例は注釈に記載する形といたしました。

次に、〇〇からの御指摘につきましては、総コレステロール値は雄の30 mg/kg体重/日で有意差がみられておりまして、トリグリセリド高値は10 mg/kg以上で有意差がみられておりましたので、表中と本文の記載を修正しております。

では、一回ここで座長へお返しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、まず90日のところまで進めたいと思います。

22ページ33行目の急性毒性試験なのですが、こちらは記載のとおりではあるのですが、まず4ポットの急性毒性試験でもし何か御意見があればお願いします。

もしないようでしたら、24ページの1行目、5ポットの亜急性毒性試験に入りたいと思います。

まず1つ目です。3か月間亜急性毒性試験、ラットの混餌投与試験になりますが、先生方から御意見をいただいておりますが、事務局の説明にプラスでもしも何か補足があればお願いします。

私から確認なのですが、私も逸脱酵素の低値は記載する必要はないかなと思っているのですが、表18の24行目です。ほかの先生方からも逸脱酵素は要らないのではないかなどと書いてあるのですが、雌の3,000のほうでALPだけを残されているのですが、これは、〇〇にお伺いするのもあれなのですが、〇〇もこちらの低値は要らないのではないかということだったのですが、ここは〇〇としても削除でよろしいのではないかという御意見ですか。

〇〇〇 私のほうからはALPの低値まで削除のファイルをお送りしていますので、ここで残っているのは私には分からないのですが。

〇〇〇 分かりました。では、ちょっと行き違いがあったのかなと思います。

〇〇、何か。

〇〇〇 正確には覚えていないのだが、貧血等のときには低値を示すことがあるということが臨床的にはあったかなと思って、ここは残したほうがいいのかと思ったのですが、ただ、貧血がどうだったかは。

〇〇〇 貧血低栄養のときには確かにALPは下がることはあります。3,000なので、通常は逸脱酵素の分類をされますが、〇〇的には残したほうがいいのかという御意見ですか。

〇〇〇 どうしても残さないといけないまでは思わないのですが、残してもいいのかなどちょっと思ったというところです。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇、この辺りはいかがですか。

〇〇〇 一応関連する病理所見もあるので、ただ、逸脱酵素が低値のときは、毒性影響としてあまり取らないことが多いというところでコメントを書かせていただいています。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

私も逸脱酵素だしなと思ったのですが、確かに低栄養もしくは貧血のときにはALP値も下がるので、一旦ここはALPだけは残す方向で進められればと思いますが、先生方からほかにこの修正に関して追加の御意見はございますか。

基本的には脱毛についてもEPAと同じく毒性所見としております。ほかの試験を見てもやはり脱毛とかが出てくるので、私もここは毒性として取ったほうがいいのかと思います。

いかがでしょうか。（1）の試験について何かもし追加の修正があれば。

もしよろしければ、その次の（2）の13週に行きたいと思います。13週の亜急性毒性試験（マウス）になりますが。

どうぞ。

〇事務局 事務局でございます。

先ほどの（1）の3か月間亜急性毒性試験におきまして、〇〇より御指摘のありました摂餌量低値の投与1週の御審議をお願いいたします。

〇〇〇 承知しました。申し訳ありません。私が宿題を1つ飛ばしてしまいました。

摂餌量の低値なのですが、こちらは毒性として取るか、ちょっと微妙ではないかという御意見も出ております。

この辺り、〇〇から補足の御説明をいただけたらと思うのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇です。

今まであまり取っていなかったかなと思って、様々ほかのところを見てもあまり問題ではないので、例えば忌避とかそういう可能性があるときにも低値ということもあり得るところもあって、体重のほうが重要なのかなと思ったのですが、〇〇からの御指摘のように、摂餌量というよりも効率という意味合いでは重要ということであれば、記載いただくことには特に異論はございません。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

今までで確かに摂餌量を減らす剤はそんなにすごく多いわけではないのですが、中にはやはり幾つか出てきて、私もおぼろげな記憶なのですが、毒性と取ったり取らなかったりというようなことがあったと記憶しております。

では、ここは一旦試験者が毒性として取っているというところもあり、それを否定する材料がすぐにはないということもあるので、ここの部分は残す方向でもよろしいでしょうか。もし要らないのではないかと御意見がほかにあれば。

では、摂餌量の低値が多くはないが今までも毒性としてケース・バイ・ケースで取ってきたという経緯がありますので、ここは毒性として残すという方向で調整をしたいと思います。

ほかにこの試験で宿題で見逃しているところはないと思いますが、もし何かほかに追加の御意見があればお願いします。ないようでしたら(2)のほうに移りますが、よろしいでしょうか。

では、(2)の13週間亜急性毒性試験(マウス)に移りたいと思います。こちらは36行目のところで肝肥大と修正されたり、39行目から27ページの6行目まで追記がされております。そして、9行目、10行目ですね。そして、表なのですが、こちら先生方の御意見に従いましてよろもろ修正をさせていただいております。

修正の御意見をいただいた〇〇、こちらの修正はいかがでしょう。

〇〇〇 用語にぶれがあったので、どちらかに統一していただければいいかなと思うのですが、肝肥大に統一するということが今後も進めるという理解でよろしいのですか。

〇〇〇 そういう理解とっております。

〇〇〇 分かりました。

そうですと、表20に肝腫大と肝肥大を併記したものがまだ残っていますので、ここがまだ修正が不十分かなと思います。

〇〇〇 肝肥大と肝腫大というよりは、肝臓の大型化というのを多分肝肥大と。

〇〇〇 27ページ目の表20には肥大と腫大が両方入っているので、肝肥大に統一するということが腫大を消したほうがいいかなと思います。

〇〇〇 〇〇、この辺りはいかがですか。腫大と肥大。

〇〇〇 どちらかで統一していただければ。今までも混ざっているかもしれないですが、肥大と書くほうがいいのかなとは思いますが。

〇〇〇 私の記憶では肥大ですね。

それでは、ここは肥大で統一をする方向で、そうすると、ここでは表20だけですかね。ここは肥大に統一するというので、先生方、よろしいでしょうか。

では、そのように修正をさせていただきます。

ほかに、〇〇のほうから雄と雌の順番については修正をさせていただいております。

それから、〇〇からのクレアチンとか飼料効率低値は毒性とする方向で記載をするということで、御指摘のとおり修正がかかっているかと思えます。

それでは、四角囲い以外でもしも御指摘、さらに追加の修正が先生方からあればお願いします。

〇〇〇 〇〇です。

さっきの肥大、腫大の話の延長なのですが、マクロ所見で大型化という記載がありますが、病理組織所見が取ってあって、あと、肝重量もしっかりとした統計ができるようなデータが出ており、それで有意差が取られておりますので、そういう場合はマクロの所見はあえて評価のところに残さないこともあるので、これでいうと6,000のところ肝細胞肥大がちゃんとあって、これは統計上に有意で出ているものだと思うのですが、その下の肝臓大型化を肝肥大と呼ぶか腫大かというところもあるかと思うのですが、その辺りは載せなくてもいいのかなというところはあります。

〇〇〇 食安委の〇〇です。

〇〇、どうもありがとうございます。

〇〇がおっしゃるとおり、今、ちょうど僕も言おうと思ったのですが、肝腫大／肥大のもともとの大型化というのはマクロの所見ですよ。通常、マクロの所見ではなくて、ミクロの病理の所見で肝細胞肥大とありますので、そういった場合にはマクロの所見は除きます。ですから、先ほど〇〇に御指摘いただいたような処置でいいと思えます。

それから、もしこれが病理所見であったら、腫大と肥大を分けますので、これは **swelling** と **hypertrophy** に分けて、メカニズムが違ってきますので、病理として取った場合は両方とも肥大にまとめるわけにいかないということだけ御参考までに、先ほど〇〇の御指摘がありました。ただ、この場合はマクロの所見ですので、〇〇の御指摘のとおり、これは削除するというのでよろしいかと思えます。よろしくをお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、本文のほうには肝肥大という言葉を入れるが、表20からはマクロの肝肥大は除くという方向になろうかと思えます。

〇〇〇 そうですね。肝細胞肥大としていただいたほうがよろしいかと。

〇〇〇 肝細胞肥大は既にご書いてありますので、肝肥大は表から除くということですね。

〇〇〇 はい。そのようにお願いします。

〇〇〇 では、本文のほうはマクロの所見も書きますので、本文のほうはそのまま残すという形でもよろしいでしょうか。本文のほうですと、26ページですと例えば36行目になりますでしょうか。

〇〇〇 この場合も、本文のほうも表と併せて、いろいろな化合物の場合の評価でもマイクロで捉えられている所見を残して、マクロのほうは一般的に除いています。

〇〇〇 先生、申し訳ありません。私が読み飛ばしていたのですが、基本的にここは毒性影響ではないと考えたと書いてあるので、多分これはそのままになるのかなと今気がつきました。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。そのとおりですね。

〇〇〇 失礼しました。

では、基本的な方針は今確認、御指摘いただいたということで、表20はそのように修正を進めたいと思います。

ほかに何か御指摘はありますか。

お願いします。

〇〇〇 〇〇です。

1つよろしいでしょうか。〇〇も指摘されているのですが、クレアチニン値というところのデータが、表に記載、取り上げられているより低値のところから出ておまして、病理学的な所見がないとか軽微なというのは恐らくそうなのでしょうが、生データを見ると、上昇の程度が用量相関関係があって、微増とかだんだん上がって行って、恐らく高値と取ったのが、クレアチニンが0.8以上を高値と取っているようで、ただし、1つ用量が低いところ、例えば有意に上がっているところが0.7というところを取ってなくて、ここの0.8以上を取るところがどのようなところが根拠で高値としているのかというところがはっきりと分らなかったのですが。

〇〇〇 御指摘ありがとうございます。参照46で。

〇〇〇 参照46の25ページにTable 6があって、そのデータを見ると、クレアチニンが有意に上がっているというデータが、この説明文ですと毒性と取らなかったというのが軽微な変化でありとなるのですが、差が毒性と取ると取らないところで0.1しか変わっていなかったりするので。なので、雄の12,000ppmのところは1.2と上がっていて、6,000のところは0.8、その後は0.1ずつ下がっているという感じなのですが、例えば1.2だけ取るというのだったら少し何か所見の取り方としてあるのかなと思うのですが、結構連続しているので、ここの0.8を取って0.7は取らないというところが説明が難しいのかなと思ったのですが、〇〇はどのようにお考えですか。

〇〇〇 おっしゃるとおりで、これはなかなか説明がしにくいなと思っています。どこから毒性学的に有意と区切るべきなのだろうと思われるデータが、参照46の25ページにあるのですが、確かに軽微な変化で用量相関性があって、有意差があるところで切らざるを得ないのか、ほかのパラメータ変動で機序的に重なる用量からというようにすることができるのか、なかなか難

しいなと思うのです。

雄でいうと6,000以上を高値にするということをどのように説明したらいいのだろうかというのがある、クレアチニンの上昇が必ずしも腎臓の毒性のみに起因するのか？ところもありますが、腎臓によると考えると、重量増加を伴う12,000からとするべきなのか。純粋に有意差があるところで切るべきなのかというのは議論が必要かなと思いつつながら数字を見ておりました。ほかの人の御意見も伺いたいと思っております。

〇〇〇 説明ありがとうございます。

著者のほうの説明文については事務局に記載をしていただいているのですが、ほかのところは特に私のほうで見つけられてはないのですが、事務局に確認ですが、これはクレアチニンを取らなかったというか毒性として取ったときのディスカッションはこの部分だけですよね。評価書の四角囲みに書いてあるところかと思うのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 事務局でございます。

もう一度確認いたしますが、こちらのコメントボックスに記載するときに参考文献を確認したときにはクレアチニンの考察はこの部分だけだったと認識しておりました。再度確認させていただきます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、試験実施者のところ。

今、どなたか発言がありましたでしょうか。〇〇、何か。

〇〇〇 〇〇です。

次の話題でしたので、この後お願いします。

〇〇〇 分かりました。クレアチニンのところではないというところで理解いたしました。

クレアチニンのところでは一応3,000、300、それから、雌で3,000、6,000のところではクレアチニンの高値がみられるというのは本文にも記載をしております。軽微な変化というところで、ここの試験実施のところは多分背景データも考慮してのことなのかなと思っておりますが、その結果の毒性学的な意義はないというところで、先ほど御指摘をいただいていた36ページの。〇〇〇 〇〇ですが、クレアチニンは事務局案のとおり、雄の6,000ppm以上から毒性所見とすることで大丈夫ではないかと思っております。最低用量の300ppmから有意差はついていますが、コントロールでのクレアチニン値が0.5に対してクレアチニンでは0.6と1.2倍で、軽微な増加ということ、また腎臓に関する所見（重量変化や病理所見）がみられていなかったもので、300ppmと3,000ppmのクレアチニンの増加は取らないという方向で良いのではないかと思っております。ただ、低用量域でのクレアチニンの有意な増加を毒性所見として取らない理由は本文に記載すべきだという意見を事前に書かせていただいております。

〇〇〇 ありがとうございます。

取らないという理由も一応軽微な変化だということなどこれまでの御指摘では書いてあるので、〇〇としてはこちらの記載でよいのではないかと。

〇〇〇 いいのではないかと。データ上の有意差はついているのですが、こういうように有意

差がついただけで有害性があると考えerことは危険ですので、総合的にそのほかの所見を見て、また、数値的な変化率も考慮した方が良いと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も血液生化学の結果は多分1個だけ抜き出して有意になっているから、有意になっているので記載をするのはいいが、それを毒性と取るかどうかはまたジャッジが必要かなと思っております。それは恐らく御指摘いただいた先生もそのように考えていらっしゃるのではないかと思うのですが、ラットのクレアチニンは結構幅がありまして、こちらの報告だと0.5とか0.7とかすごくずばっと書いてあるのですが、0.5、0.6ぐらいまでぶれるものだと私は認識しております。なので、仮に有意だとしてもコントロール値に比べて高いか低いかというところを考えると、今、〇〇からも御指摘があったとおり、今回の試験実施者の判断も妥当ではないかなと考えているのですが、ほかにいかがでしょうか。やはりここは低値から毒性として取るべきだとかという御意見がもしあればお願いします。

お願いします。

〇〇〇 〇〇です。

指摘に関しては、私も低用量のものを毒性とは捉えないというところに賛成しておりますので、それでよろしいと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

では、議論は十分にさせていただいたと思うのですが、今回は有意というところはありませんが、一応コントロールに比して大きな変化ではない場合、それから、UNのほうの変化もないということで、ある意味軽微な指標の変化ということで、毒性として取らないというようなところで、毒性として取るのは6,000、以上の高値のところということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、こちらの議論の結果、そのようなジャッジメントで進められればと思います。

〇〇、何か追加があると伺っていますが、いかがでしょうか。

〇〇〇 先ほどの摂餌量低値について、本文25ページの右上のところの議論につきまして、今、括弧がついておりますが、これは情報としては残しておいたほうがいいのかと思って、つまり、しばらく先になります。本文の43ページからラットの混餌投与のところ、実はこのところのお話が再現が取れているお話となっております。また混餌投与のほうで摂餌量低下のところのお話が入ってきますので、これは毒性どうこうではなくて情報としては残したほうがいいのかという考えです。

〇〇〇 ありがとうございます。

摂餌量低下についてはこのままの記載で残すということに先ほどなりましたので、今、〇〇からも補足いただきました、この後の試験系でも実は今回の各試験でやはり共通の現象が見られていますので、こういったところを丁寧に残していきたいと思います。ありがとうございます。

ほかに追加の御意見はございますか。大丈夫でしょうか。

それでは、続きまして（3）です。90日の亜急性で、こちらはイヌのカプセル投与になります。

修正点といたしましては、まず29ページの15行目から17行目の追記、20行目の修正、それから、24行目の「雌雄とも」の追加、そして、表の中で、この試験では死亡例が出ております。今回の表21の場合には、死亡自体は毒性として取っているのが30 mg/kg投与群からということになります。その他、血液生化学についてはこちらの修正のとおりになります。死亡個体と生きていた個体の変化が分かりやすいようにという御指摘をいただいたので、死亡例に脚注とございますか、aというマークをつけているところになります。

純度の〇〇というところは気になるという御意見をいただいたのですが、いずれにしてもこれは公開される際にはマークというか消されて公開される予定にはなっています。

事務局への確認なのですが、純度は何%と書いてあるのはマスキングすると理解しているのですが、不明な場合にもやはりマスキングするという報告ですか。

○事務局 不明も含めて全てマスキング対象となっております。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

ほかの先生のほうからコレステロールとTGはいかがでしょうかという御指摘をいただいて、これは修正済みですね。

それでは、先生方の御意見は修正に加えていただいているかと思いますが、ほかに追加の修正、もしくは何か補足がありましたらお願いします。いかがでしょうか。

〇〇、〇〇の御指摘も反映されていると理解しているのですが、こちらの修正はよろしかったですか。

〇〇〇 こちらで大丈夫です。ありがとうございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

事前にコメントをいただいた先生もそうではない先生も含めまして、ほかはいかがでしょうか。

もし特に御意見がないようでしたら、今、開始してから1時間半がちょうどたっているのですが、事務局、いかがでしょうか。ここで一回休憩をするか、それとも慢毒・発がんまで行ってしまおうかなのですが、ここで休憩してもよろしいですか。

○事務局 本日17時までの御審議をお願いしておりますので、休憩を取っていただく形で問題ございません。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

この後、慢性毒性・発がん性、それから、52週齢などまだまだ続きますので、ここで一旦休憩を取りたいと思います。今、3時27分になりますので、13分間の休憩で3時40分までの休憩でいかがでしょうか。

では、3時40分までにまたお戻りいただければと思います。よろしく申し上げます。

(休 憩)

〇〇〇 それでは、引き続きプラレトリンについて審議をしたいと思います。

では、先ほど90日まで終わりましたので、慢性毒性、それから、発がん性になります。

それでは、事務局から御説明をお願いします。

○事務局 承知いたしました。

では、31ページの6行目からの慢性毒性及び発がん性試験を御説明いたします。

まず、マウスに80週間混餌投与した試験となります。衛星群である雌雄各12匹は、投与52週間後に血液学的検査、剖検、臓器重量測定及び病理組織学的検査を行われておりまして、主群の雌雄各52匹は80週間後に同様の検査が行われております。

毒性所見は表23にまとめております。32ページに続きますが、NOAELは、肝重量の高値が3,000ppm以上の雄及び600ppm以上の雌にみられたことから、雄は600ppm、雌は120ppmにしております。発がん性はみられなかったと記載しております。

いただいたコメントとなりますが、まず〇〇より、良性肝細胞腫瘍について、肝細胞腺腫との御提案をいただいております。

〇〇からいただきましたコメントにつきましては、御指摘に沿いまして本文及び表中の記載を修正しております。

〇〇からの御指摘ですが、次のページに続きますが、慢性毒性の衛星群では血液生化学検査が実施されていないところの扱い方が気になりますと御意見をいただいております。こちらは、OECDガイドライン453の併合試験では慢性毒性部分では血液生化学検査をすることになっておりますが、本試験ではされていないことを念頭に置かれたコメントと〇〇より伺っております。

また、事務局よりのコメントに対しましても御指摘をいただいております。参照48のデータからも腎臓のアミロイドが有意に増加していることは確認できず、また、好塩基性尿細管も投与によるものか判断困難とのコメントをいただいております。

飼料効率低下につきましては、先ほどの試験と同様に毒性所見としております。

本試験に関しましては、〇〇の御指摘のとおり、主群、衛星群ともに血液生化学検査は実施されておられません。評価書では参考資料とはしておりませんが、この整理でよいか御審議をお願いいたします。

また、良性肝細胞腫瘍の発生頻度を示した表24につきましては、〇〇より参考などをつけたほうがよいのではとの御意見をいただいておりますので、削除も含めて御検討いただければと思います。

次の(2)ですが、ラットを用いた52週間慢性毒性試験となります。こちらは主群は投与後12週間後、衛星群は投与26週間後、また、休薬群が投与満了から13週間後に剖検等が実施されております。

毒性所見は次の34ページの表26にまとめておりまして、3,000ppmでみられた体重増加抑制、

摂餌量、摂水量の減少、また、血液生化学的パラメーターの変動と各臓器においてみられた変化より、NOAELを雌雄ともに600ppmとしております。休薬群では血液生化学的パラメーターの軽度な変動を除いて全ての変化に回復性がみられたという結果でございました。

また、次のページになりますが、黄色マーカー部分につきましては、試験実施者は毒性学的意義は小さい、または不明としている部分なのですが、先ほどの5（1）のラットの3か月急性毒性試験において毒性所見としていることから、この試験におきましても毒性所見に含めております。

この試験につきましてコメントを御紹介させていただきますが、〇〇よりNOAEL及び毒性所見に同意のコメントをいただいております。

〇〇より毒性所見の記載について修正いただいております、赤字で反映しております。

〇〇からの御指摘ですが、まず34ページの7～9行目の記載となりますが、600ppm投与群の雄でみられた肝臓の相対重量高値についてとなります。御指摘に沿って修正をしております。

2つ目は同じく34ページの10行目になりますが、3,000ppm投与群の雄で投与26及び52週時に脾臓の絶対重量低値がみられており、投与52週時に副腎の絶対重量低値がみられたというところなのですが、総体重の低値はみられていないことを本文中に追記しております。

次は36ページに行きますが、14行目からのラットの106週間慢性毒性・発がん性併合試験となります。主群は雌雄各50匹、衛星群は雌雄各40匹に*d・d*T80-プラレトリンを混餌投与した試験となっております。衛星群は投与開始から26、52、78週間後に、主群は106週間後に剖検等の検査が行われております。

毒性所見は37ページの表28にまとめております。こちらは400ppm以上の雄においてALPの低値、BUN高値、肝臓及び甲状腺の重量高値がみられておまして、また、400ppm以上の雌において体重増加抑制、クレアチニン高値、尿pH高値と甲状腺の重量高値がみられておりますので、NOAELを雌雄ともに80ppmとしております。また、腫瘍性病変の発現はございませんので、発がん性はみられなかったとしております。

まず、〇〇よりNOAEL及び毒性所見に同意のコメントをいただいております。

〇〇より表中の毒性所見の記載について修正いただいております、と殺後の検査項目においては、衛星群、主群ではなく投与期間で表記したほうが分かりやすいとのコメントをいただいております。

〇〇からの御指摘ですが、1つ目の御指摘は36ページの27行目から30行目の血液学検査に関してなのですが、慢性毒性の時点で関連する複数のパラメーターで有意差がみられているので、意義があるのではとの御意見です。

2つ目の「逸脱酵素であり、」の部分はLAPに関する御指摘となりますので、削除しております。

毒性所見につきましては、表中の記載を修正しております。

次に39ページに続きますが、毒性所見につきましては同じく反映しております、また、雄2,000ppmの肝内胆管増生像減少はあまり毒性と取らない所見と思われまるとの御意見をいた

だいております。

事務局からですが、表と本文の記載は修正いたしましたので、御確認をお願いいたします。

また、この記載しております2点について御審議をお願いしたいと考えております。まず、52週、78週においてみられております雄の2,000ppm及び400ppm投与群の血液学的変化を毒性所見とするかどうか。また、雄の2,000ppm投与群の肝内胆管増生像減少を毒性所見とするかどうか、御審議をお願いいたします。

次に、14行目からの(4)イヌを用いた52週間慢性毒性試験について御説明いたします。こちらは雌雄各4匹にゼラチンカプセルに充填した*d·d*-T80-プラレトリンを0、2.5、5.0、10.0、20.0mg/kg体重/日投与し、試験が実施されております。

毒性所見を40ページの表29にまとめております。こちらは5 mg/kg体重/日の雌1匹が投与44週に痙攣エピソードを示した後、死亡しております。この個体は投与19週目にも同様の痙攣エピソードが発現しておりました。

この死亡例につきまして、試験実施者とEPAの考察を机上配布資料4にまとめておりますので、御覧いただけますでしょうか。

まず試験実施者ですが、結果—死亡の下から4行目あたりになりますが、痙攣がみられた投与19週から44週にほかの臨床症状がみられず、10.0mg/kg体重/日以上投与群では痙攣がみられなかったことから、被験物質投与に関連しないと考察しております。そのため、結論におきましても死亡例は言及されておられません。

一方、EPAにおきましては、次の2ページ目になりますが、2ページ目の2つ目の段落で死亡例でみられた神経症状について言及がされております。結論を3ページの上部に記載しているのですが、死亡例でみられた振戦及び痙攣が毒性所見とされております。

評価書案に戻りまして、この評価書案につきましては、この個体には痙攣エピソード以外に投与4週目に振戦が発現しておりまして、振戦については用量依存性がみられ、しばしば重度であることから、当該死亡例の神経症状は被験物質投与の影響を否定できないとしております。さらに、5 mg/kg体重/日の雌雄で腎臓尿細管上皮内の褐色色素沈着がみられておりますので、NOAELは2.5 mg/kg体重/日としております。

次の41ページになりますが、まず〇〇よりNOAEL及び毒性所見に同意のコメントをいただいております。

〇〇より表中の毒性所見の記載について修正をいただいております。5 mg/kg体重/日の神経症状は被験物質の毒性影響だと考えてよいと思えますとのコメントをいただいております。

コレステロール値につきましては、御指摘に沿いまして20 mg/kgを毒性所見と修正しております。

からの脾臓重量の低値及び胸腺重量の高値について、病理所見がみられないのみでは否定しにくいと思えますとの御意見をいただいております。本文に「各臓器の相対重量のデータがなく、」との考察を追加しております。

また、死亡例の神経症状について、被験物質の関与を否定できないと考えますとのコメント

をいただいております。

また、表中の記載について、円背姿勢を円背位に修正しております。

【事務局より】に記載しておりますが、まず、雌の20.0 mg投与群における脾臓重量の低値及び胸腺重量の高値を毒性所見と取らないことについて、本文のほうに「各臓器の相対重量のデータがなく、」という考察を追加しておりますが、結論としまして毒性学的意義がない変動と考えると記載はしておるのですが、「総体重のデータがなく」という文言が仮に採用された場合に、「意義がない変動と考えた」ではなく「不明であった」との記載のほうが適切ではないかと考えておりますので、適切な記載について御審議いただければと思います。

また、5 mg/kg体重/日投与群の雌の死亡例につきまして、EPAの評価と同様に死亡自体は毒性所見とせず、振戦と痙攣となりますが、みられた症状のみ毒性所見としておりますが、事実としまして死亡と痙攣は10.0または20.0 mg/kg体重/日のいずれの動物でもみられてはおりません。振戦は10.0 mg/kg体重/日以上動物で投与1週やその後も発現しているという状況になっておりますが、評価書案の結論で問題ないか、御審議をお願いいたします。

一旦ここで座長へお返しいたします。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

それでは、31ページのほうに一度お戻りください。

6行目、慢性毒性及び発がん性試験で、まず7行目からの(1)ですが、80週間発がん性試験、マウスの混餌になりますが、最初にこちらの試験について確認をしたいと思います。

21行目、22行目等の修正とともに、次の32ページの表23の赤字のところは修正点になっております。

まず、〇〇からの肝細胞腺腫の表現については、〇〇からよいのではないかとということで御意見をいただいておりますが、これは良性で区別をするということですね。

この辺り、〇〇からもしよろしければ。

〇〇〇 一般的には〇〇がおっしゃるように肝細胞腺腫とすることが多いのかなと思うのですが、そういうように書いていなかったのもそのままでもいいかなと思ってしまったわけですが、どちらでもそんなに問題ではないかなと思っています。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

では、今の記載のところで良性肝細胞腺腫ということで記載をしたいと思います。

それから、〇〇から修文の御提案をいただきました。投与期間での表記の修正をいただいております。

それから、〇〇から御指摘が血液生化学検査なのですが、まず、これがないことで参考文献に落とすか落とさないかというところについて、先生方の御意見をいただきたいと思っております。

今まで参考文献に落としたのは、まず基本的にPODの判断には使っておりません。NOAEL等のジャッジメントのデータには使っておりません。それから、今まで参考文献に落とされたようなものは、年代が非常に古くて感染症が非常に多いような実験系であったり、その場合は参

考文献でいうよりは記載しないという判断も多かったように記憶しております。もしくは、一部のデータが掲載しておらず、ある意味不完全な実験デザインである場合です。こういった場合もたしか通常のOECDガイドラインに載っていないということで参考文献にしていることはあろうかと思えます。

今回は血液生化学検査が抜けているということで、それ以外のデータはあります。今回、80週齢発がん性試験ということで、慢性毒性試験は今回比較的豊富にあるのですが、例えばなのですが、これしかデータがなかった場合に、血液生化学検査をしていないから参考文献に落として、慢性毒性試験はなかったというか、NOAELのジャッジはできないとするかなということ想像してみたのですが、多分しないだろうなという気がしてしまっていて、血液生化学検査の抜けは確かに不完全ではあるのですが、十分評価の参考にできるデータが含まれている報告であるとも考えることもできるのかなと個人的には思っております。

〇〇、この辺り、御意見をいただいておりますが、いかがでしょうか。

〇〇〇 考え方としては全く同じことを思っております。普通は発がん性試験のときは発がん性だけを見るのであって、特にがん原性が非常に強いとそれで血液生化学のデータが揺れてしまうので、むしろ血液生化学のデータを取る必要はないということになっています。一方で、慢性毒性については基本的には血液生化学を見るというのが本当は必要であると。

このデータについてはそこが中途半端にはなっているのですが、一部欠けているところ以外はしっかりデータが取れているということなのです。ほかの試験結果を見ますと、NOAELの決定が血液生化学のデータに基づくものであったりするので、本当であれば、血液生化学のデータがあるともっと低くなってしまう可能性もゼロではないので、最後の結論のところ、血液生化学のデータはないが、この実験ではNOAELはこれであるということが見えるように、少し注釈を書いていただくと良いと思います。この試験のNOAELは、最終的にはADIの決定根拠としていないので、書きぶりを少し丁寧にさせていただければいいのかなと思っております。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしましたら、31ページの27行目から30ページの本文ですね。こちらに本試験では血液生化学的検査を実施していないが、報告されたデータでは云々というようなことを書くことと、例えばなのですが、しつこいようなのですが、表23の下に脚注を足して血液生化学的検査が実施されていないというのを書くのはどうかなと思いましたが、いかがでしょうか。

事務局、しつこいようなのですが、この書き方は問題ないでしょうか。

〇事務局 問題ないと考えております。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、そのような追記をお願いします。

〇〇、どうぞ。

〇〇〇 1つだけ、先ほどの英語の略で、良性肝細胞腫瘍のところなのですが、ここは発がん性試験のところなので、やはり良性とあえて入れておいたほうが、これは読み手が誰かというところになるかと思うのですが、安心材料になるのではないかと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

今、31ページの23行目、24行目等に一応良性はそのまま残して、記載されていると思いますので、〇〇に御指摘もいただきましたので、このまま良性というのを残したままいきたいと思っています。ありがとうございます。

ほかに御指摘はありますか。

アミロイドシスの件なのですが、EPAのほうでは腎への影響に基づいてNOAEL等を設定しているところですが、アミロイドシスのところなのですが、データのところは33ページの四角囲みで〇〇のところでもコメントをいただいています。対照群にも起こっているということで、ジャッジメントが剤のために起こっているとは言い切れないという御意見をいただいております。こちらもデータを見ますとなかなか難しいところかなと思っています。

〇〇、こちらに追記以外で何か補足の御説明はありますか。

〇〇〇 〇〇です。

特に追記はなくて、全身に少しずつアミロイドが見られているので、腎臓にも確かにあるにはあるのですが、投与に関連していると言うにはちょっと厳しいし、コントロールでも結構出ているので、これを挙げる必要はないのではないかなと思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、EPAとは判断は異なるのですが、ここは根拠というか、毒性としては取り上げないという方向で行きたいと思っています。

ほかに何か先生方から追加の御指摘もしくは追加のコメントはありますか。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、今ある記載に血液生化学のことだけ追記をしていただくということで進めたいと思います。

続きまして、33ページなのですが、表24は削除でもいいかなと思うのですが、恐らく〇〇はこれを残せという先ほどの意見ではないと理解しておりますので、表24については削除ということでもよろしいでしょうか。

では、こちらは削除ということできたいと思います。

そういたしますと、33ページの31行目、(2)の52週齢の慢性毒性試験のラットの混餌投与のほうに移りたいと思います。

修正については34ページです。9行目、11行目、それから、22行目等に修文を入れております。それから、29行目の表26について、こちらのほう主群、衛星群という書き方で記載を入れております。

事務局から、尿検査、血液生化学検査の一部のパラメーターの変動を申請者のほうは小さいので毒性と取らない方向だったのですが、この報告書自体では細かく見て、変化があったところは表に記載していますので、そのような掲載になっています。

それから、この試験で御意見をいただいているうち、基本的には先生方のコメントに沿って修正いただいております。

〇〇のほうから36ページの6行目です。削除でしょうかというところで、毒性所見としなかった理由について本文のほうに記載しております。

この辺りの修文については、御指摘をいただいた〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 副腎はともかくとして、脾臓や胸腺ですと組織での変化はあまり見えなかったりするので、もし相対と絶対と両方とも下がっているのだったら落とさなくてもいいかなと思ったのですが、片方しか動いていない等であれば、それだけでは特には毒性とはしなくてもいいと思うので、その辺を丁寧に記載いただいたということでよろしいかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

34ページの11行目、相対重量低値が認められなかったためということで、追記の修正をいただいております。

そのほか、事前にコメントをいただいた先生、もしくはここで追加のコメントがある先生がもしいらっしゃいましたら、お願いいたします。

よろしいでしょうか。これまでの御指摘も含めて事務局のほうには修正をいただいております。

特にここは大丈夫かなと思っておりますが、ほかにもしないようでしたら、36ページの(3)106週間の慢性毒性・発がん性の併合試験に移りたいと思います。

まず、36ページのほうにちょこちょこ赤字の修正を入れていただいております。毒性と取ったものについては37ページの表28になります。こちらに関しまして、何人かの先生方からは事務局案に異論はありませんというところで、幾つか細かいような表記についての御指摘はいただいているところです。

〇〇から、と殺後の検査項目については主群とか衛星とか使わずに記載するほうがよいのではないかという御指摘をいただいております。表28のほうにも本文にも分かるように修文をいただきました。

それから、〇〇からいただいている御意見で、複数のパラメーターの追記をしていただいております。逸脱酵素もこれまでどおりになって、修文をいただいております。

この中で、事務局から指摘がある39ページの7行目から12行目なのですが、まず表28の雄の400のかぎ括弧になっているような変化です。MCH高値とか、これを単独で毒性として取るかどうかというところについての確認かと理解しております。それと、雄の2,000ppmの肝臓ですね。肝内胆管増生像減少を毒性所見として取るかということで、こちらもかぎ括弧で書いていただいております。2,000ppmのところですか。この辺りはいかがでしょうか。

お願いします。

〇〇〇 〇〇です。

血液に関しては、2,000では赤血球とヘマトクリットの低値があって、ヘモグロビンやMCHが下がっているというのがあるので、1つだけだとやはり取りにくいと思うのですが、幾つか一緒に動いているので、やはり貧血的な機序が起こっていると考えて、肝機能障害から来ているのかもしれないですが、毒性影響と取っていいかなと思っております。400のほうの1つの

パラメータしか動いていないものに関しては、これだけで言うのは難しいかなというところがあるので、ここまでは取らなくてもいいのかなと思っているところです。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇、すみません。私、1個抜けていたのですが、雄の2,000のところでは37ページの下から何行目だろう。肝内胆管増生像減少ですね。この辺り、一応〇〇からは毒性として取らなくてよいのではという御意見をいただいているのですが、御意見をいただければ。

〇〇〇 投与によって増生が増加するほうでしたら毒性としますが、時々本当に対照群でも胆管が増えていることはあるのですが、毒性による胆管増生の減少という所見はあまりないと思うので、あえて取る必要はないのではないかと私は思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、今のところ、まず雄の2,000のほうの血液生化学的検査の低値は残す。そして、肝臓の特に胆管増生像の減少については削除する。そして、400以上の雄のところのMCHですね。通常、よほど重要な変化ではない限り、血液パラメーターを1個だけでというのはなかなかないところなので、ここも消してもよいのではないかと御意見をいただいております。

いかがでしょうか。ほかに先生方から今の修正についても御異論があれば、御意見をいただければと思うのですが、大丈夫でしょうか。

恐らく特に異論はない部分かなと思いますので、今回はそのように修正をさせていただければと思います。ありがとうございます。

そのほか先生方からこちらで何かございますか。106週間の慢性毒性・発がん性併合試験は大丈夫でしょうか。

事務局、修正は大丈夫ですか。

〇事務局 はい。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、もし御意見が特段これ以上ないようでしたら、続きまして39ページの14行目ですが、52週間慢性毒性試験（イヌ、カプセル）に行きたいと思えます。

それでは、こちらなのですが、既に事務局から御説明いただきましたが、40ページの5行目、表29がこの52週齢の試験の毒性所見として取られたものになります。赤字が修正になっております。

この試験で恐らくキーとなるのは、ここで実は死亡個体が出ておまして、それが5.0 mg/kgで死亡個体が出ております。この死亡個体については、机上配布資料4を見ていただきたいのですが、2回痙攣エピソードを起こしている個体にあります。そして、申請者は、2回ほど痙攣エピソードを起こしているのですが、臨床症状はほかにみられずに、しかも、ほかの投与群では臨床症状はみられなかったということで、この死亡個体については剤には関連しないのではないかと結論を出しているところです。

今の評価書案ですが、見ていただければ分かりますとおり、表29の中には死亡という言葉は出されていません。すなわち死亡個体の症状については毒性として取っているが、死亡そのものは

剤には直接的な関連性はないという判断で記載をしております。

こちらにつきまして、まず〇〇のほうから神経症状は被験物質の毒性影響だと考えてよいと思いますというコメントをいただいております、この点、痙攣、振戦については剤によるものだというので記載をしています。

それから、〇〇のほうからは、17行目の被験物質の関与を否定できないという考察について否定できないというところは、これは死亡個体が剤に関連しているのではないかという御意見かと思うのですが、今日何回も〇〇に伺ってしまって申し訳ないのですが、そういう意味の御意見ということでよろしかったでしょうか。

〇〇〇 事務局に同意です、関与を否定できないと思っています。

〇〇〇 関与を否定できないので、症状については剤に関連しているが、私、勘違いしているのですかね。死亡については5 mgの雌が1匹ですね。

〇事務局 事務局でございます。

〇〇からいただいた御意見については、40ページ目の11行目から12行目の事務局ボックスのところに対するコメントとしていただいております、死亡例での神経症状の取扱い（被験物質の関与を否定できないとの考察で問題ないか）というところについて、否定できないと考えますというようなコメントをいただいておりますので、事務局としては、〇〇のコメントは神経症状を毒性所見に入れることについて賛同いただけたのかなと理解しておりました。横から失礼いたしました。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

では、前の表と違って、ここで死亡自体は毒性として取っていないのですが、5 mg以上のほうで括弧書きで死亡例で何々がありましたといった書き方をしております。

このような修文になりますが、いかがでしょうか。何か先生方の意図と違う修文とかがあったり、あるいは追加のコメント、御意見があればいただければと思うのですが、いかがでしょうか。

よろしいでしょうか。では、こちら先生方の御意見はもろもろ反映させていただいておりますので、事務局案どおりでお認めいただいたと理解いたしました。

〇〇、どうぞ。

〇〇〇 脾臓と胸腺重量の高値と低値につきましては、修文として各臓器の相対重量データがなくということを加えていただいたので、体重が減っているので余計に分かりにくいということもありますので、意義がないまでは言わないで、先ほど不明という言い方をされていたかなと思うのですが、一応挙げた上で関連が不明という記載にさせていただければと思っております。

〇〇〇 先生が今おっしゃったのは、39ページの34行目の「毒性学的意義がない」とまで言わずに、剤との関連性がないというところにとどめたほうがいいのではないか、あるいは毒性学が不明であると。

〇〇〇 不明という言い方でいいのではないかなと思っております。

〇〇〇 分かりました。では、偶発的で毒性学的意義が不明であると考えた。

〇〇〇 偶発的かどうかよく分からないので、確かに少し動いているのですが、相対重量のデータもなく、脾臓とか胸腺とかはよほどのことがないとなかなか病理組織で一切片をつくったところで分かるかというところも難しいところもありますので、全体的に踏まえると、毒性として表に載せることではないというところを不明という言葉で記載いただければと思っています。

〇〇〇 分かりました。毒性学的意義が不明でありというところですね。

39ページの34行目ですが、そういうような書き方で事務局のほうで修文は可能ですか。

〇事務局 事務局でございます。

では、過去の評価書も確認しつつ、修文案を作成してまた御確認いただきたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、こちらはそのように修文させていただきます。

ほかにもございますか。

お願いします。

〇〇〇 〇〇です。

40ページの表29の修正なのですが、雄で10以上のコレステロール高値というところでaの注釈がついているのですが、このaの注釈は10 mg/kgだけで高値だという記載なのですが、39週のデータを確認したところ、実際は20 mg/kgでもコレステロール値は上がっていますので、この欄外のaの注釈は要らないのではないかなと思います。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。

では、事務局のほうでここは御確認いただいて、修正いただいてもよろしいでしょうか。

〇事務局 コレステロール高値の投与39週のところでよろしいでしょうか。

〇〇〇 そのとおりです。

〇〇〇 欄外のaの注釈は丸々要らないのではないかなと思います。

〇〇〇 今、確認してみますか。〇〇、今、何ページとすぐ出ますか。

〇〇〇 私もメモしか残してなくて、すみません。

〇事務局 確認して削除いたします。

〇〇〇 よろしくお願いします。

ほかにもございますか。

もし大丈夫なようでしたら、次は生殖発生毒性試験になりますので、それでは、事務局から御説明をお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

では、41ページの生殖発生毒性試験から御説明いたします。

まず、ラットを用いた2世代繁殖試験となっております。F₀世代は雌雄同居前から交配後の計画と殺までd・d-T80-プラレトリンを混餌投与し、分娩21日後の離乳児に雌雄各2匹をF₁世代として選抜し、同様の試験が実施されております。

親動物の毒性所見は43ページの表31となっております。現在の案におきましては、F₀世代の600ppm投与群の雄で肝臓相対重量高値がみられ、雌で体重の低値及び体重増加抑制がみられ

たことから、親動物のNOAELを120ppmとしておりました。

児動物の毒性所見は次の44ページの表32となります。児動物のNOAELは600ppmとしております。繁殖能に影響はみられなかったことから、繁殖性のNOAELは最高投与量の6,000ppmとしております。

まず、〇〇よりNOAEL及び毒性所見に同意のコメントをいただいております。

〇〇より、親動物のNOAELにつきまして、EPAと同じく600ppmがよいのではないかとの御意見をいただいております。理由としましては事務局ボックスの21行目から記載しておりますが、雄の相対肝重量は有意差はついているものの、104%と軽微な増加で絶対重量増加を伴っていないという点と、雌の体重低下は投与初期の一過的なもので、かつ数%と軽微な低下である点を挙げていただいております。

〇〇からの御指摘を受けまして、本文に修正案を追記しまして、親動物のNOAELについて2案作成しております。追記部分に関しましては、42ページに戻りますが、42ページの15行目からとなっております。結論は29行目から案1を記載しております。

追記部分の記載について問題がないか、及び案1と案2のどちらが適切か御審議をお願いいたします。

次の試験に行きまして、44ページの31行目からラットを用いた妊娠前及び妊娠初期投与試験、こちらは皮下投与のため、参考資料としております。

毒性所見は45ページの表33にお示ししております。

〇〇より、表中の所見を毒性所見としてよいとのコメントをいただいております。

〇〇より表中の記載を修正いただいております。赤字の部分となっております。

次に、46ページの11行目からのラットを用いた催奇形性試験について御説明いたします。

表34に毒性所見をまとめておりますが、30 mg/kg体重/日以上 of 投与群において体重減少、体重増加抑制、摂餌量減少、振戦、過剰流涎等がみられたことから、母動物の一般毒性のNOAELを10 mg/kg体重/日としております。胚及び胎児への毒性影響はみられなかったことから、胚・胎児発生のNOAELは最高投与量の300 mg/kg体重/日としております。催奇形性はみられなかったことを記載しております。

47ページになりますが、事務局ボックスに記載しておるのですが、振戦、過剰流涎等の臨床症状につきましては、所見が発現した一番低い投与量に毒性所見として記載をしております。

〇〇及び〇〇より、事務局案に異論はない旨のコメントをいただいております。

では、次になりますが、16行目からのラットを用いた器官形成期投与試験は、皮下投与のため、こちらも参考資料としております。

毒性所見は48ページの表35のとおりとなっております。

〇〇と〇〇より、事務局案に異論はない旨のコメントをいただいております。

次に、30行目からはウサギを用いた催奇形性試験となりまして、*d,d*-T80-プラレトリンを妊娠7～19日まで強制経口投与して試験が実施されております。

毒性所見を49ページの表36にまとめております。こちらは母動物の200 mg/kg体重/日に振戦

等がみられておりますが、先に実施した用量設定試験におきまして、100 mg/kg体重/日以上
の投与群で振戦等が発現していることから、母動物のNOAELを30 mg/kg体重/日として
おります。胚及び胎児への毒性影響はみられなかったことから、胚・胎児発生のNOAELは
最高投与量の200 mg/kg体重/日としております。催奇形性はみられなかったことを記載
しております。

〇〇より、事務局案に異論はない旨のコメントをいただいております。

〇〇より表36に一部修正をいただいております。

次に、50ページのウサギの器官形成期投与試験、こちらは皮下投与のため、参考資料
としております。被験物質投与の影響と考えられる異常はみられなかったとして
おります。

次に、23行目からのラットの周産期及び授乳期投与試験につきましても、皮下投与
のため、参考資料としております。

こちらは毒性所見を51ページの表37にお示ししております。

〇〇より、表中の所見を毒性所見としてよいと考えますとのコメントをいただ
いております。

〇〇より、これはF₁でみられた精巣重量低値に関する御意見となるのですが、相
対重量のみ低下しており、体重低下に関連した変化だと考えられるため、削除
でよいと思っておりますの御意見をいただいております。

精巣重量の低値を毒性所見とみなさないことにつきまして、51ページの11行目
になりますが、理由を本文に追記しております。記載に問題がないか、御確認
をお願いいたします。

では、一回ここで座長にお返したいと思っております。

〇〇〇 御説明ありがとうございました。

それでは、先生方、41ページの31行目、7. 生殖発生毒性試験のほうにお戻
りください。

最初の試験、(1)ですが、2世代の繁殖試験になっております。ここでは、先
生方からの御意見をいただきまして、幾つか修文をしております。修文の上
で案を2つ作成いただいております。

それが、42ページの29行目から御覧ください。まず案1ですが、F₀世代の
600ppmの投与群の雄で肝臓の相対重量の高値、雌で体重の低値及び体重増
加抑制がみられたことから、NOAELを120にしています。

もう一つの案としては、F₀世代の3,000ppmの体重増加抑制と摂餌量の低
値等、それから、臓器重量の変動、組織学的変化からNOAELを600として
おります。

ここで、肝重量を毒性と取るか取らないかというところが一つポイントにな
ってきます。取らない場合、〇〇から御指摘いただいております、104%な
ので非常に軽微な増加であるということと、絶対重量の増加を伴って
いないため外してよいのではないかと御指摘をいただいているのと、雌
の体重変化については一過性なので、しかも、かつ軽微なのでという
ことで御意見をいただいております。

〇〇、こちらで何か補足がもしあればお願いしたいのですが、いかが
でしょうか。

〇〇〇 今御説明していただいたとおりで、肝重量については軽微な
変化であり、絶対重量とセットで変化しているわけではないので、こ
こは外してもいいかなと思っております。雌の体重

のほうも確認したのですが、大きな変化ではなく96%ぐらいに低下していたので、これらの所見でNOAELやLOAELを決めるのは毒性的には厳しいかなと思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。

ほかに先生方から御意見はいかがでしょうか。

私も104%とかこれだけで毒性と取るのはなかなかシビアだなと思ったのですが、いかがでしょうか。

では、うなずいてくださっている先生方もおりますので、あまりにも軽微な変化の場合には、これは特に肝臓や両方の増加があるわけではないので、これを外すということで、そういたしますと、42ページの案2のほうで調査会としての考察を入れたいと思いますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、事務局でそのように修正をお願いします。

〇事務局 承知しました。

〇〇〇 では、続きまして44ページの31行目、(2)妊娠前及び妊娠初期の投与試験になります。こちらは参考資料になっておりますので、特にNOAEL云々の話にはなりません。

先生方のほうからこちらの事務局案でよいのではないかとということと、幾つか修文してありますということまで赤字で修正をしております。

先生方から何か追加の御意見、補足はございますか。大丈夫でしょうか。

あくまでも参考資料ということになりますので、それでは、こちらは特に追加の御意見なしということで進めさせていただきます。ありがとうございます。

続きまして、46ページの11行目になります。(3)催奇形性試験(ラット)になります。こちらは毒性として取っているものは46ページの30行目、表34になります。

こちらに関しては、〇〇、〇〇からこちらの記載で特に異論はありませんという御意見をいただいております。

ほかに先生方から何か追加の補足、御意見はございますか。大丈夫でしょうか。

もし特段ないようでしたら、次が47ページの16行目になります。器官形成期の投与試験になります。ラットの試験になります。こちらも参考資料になりますので、NOAEL等の記載は行っておりません。そのままの記載ということで、特段の異論の御意見はなく、賛同の御意見をいただいておりますが、先生方のほうからもし何か追加の御意見がございましたらお願いします。

これも参考資料なので大丈夫かなと思います。

では、続きまして、48ページ30行目のウサギを用いた催奇形性試験になります。こちらは表36が49ページの21行目からあります。胎児に対しては毒性影響なしということになります。そして、母動物のほうで赤字で少し御指摘いただいて追記がされておりますが、全体の記載としては特に御異論はいただいております。

先生方からここは何か御意見はございますか。

お願いします。

〇〇〇 1つお伺いしてもよろしいですか。これは本試験ではなくて、用量設定試験の結果を踏まえてNOAELを設定されていると思うのですが、原著を見ますと、記述があるだけで特にデータは出ていないようなのですが、その場合もNOAELの判断として採用するべきものなのでしょうか。

〇〇〇 今までそれは出てきたデータによります。

〇〇〇 私もきちんとしたデータがあればいいと思ったのですが、見た限りなさそうだったので、私がフォローできていないだけかもしれませんが、その点が気になりました。

〇〇〇 私で見つけられなかったので、事務局に確認してもいいですか。

〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇です。

参照56ですよ。古い試験結果みたいですが、英文のPDFに一応全部データはありました。この内容をチェックをして、データに基づいて加筆やコメントをしています。

〇〇〇 私もこれは後から事務局にいただいたのですが、444ページに。

〇〇〇 はい。469ページ分ありまして、最初に和訳があるのですが、ほぼ300ページ以上が英文のデータが入っています。一个一个確認するのは大変だったのですが、一応あります。

〇〇〇 ありがとうございます。もしかして途中までしか落とせていないとか、そういうこと。

〇〇〇 かもしれないですね。

〇〇〇 私も実はこれは何回か落とすのに失敗してしまった文献なのですが。

〇〇〇 一応は469ページ分あります。動物実験は海外でされているもので、全て英語で記載されています。

〇〇〇 〇〇のほうでデータが二部構成になっているのかなと思ったのですが、そんなこともないので、恐らく通常どおりジャッジできるのではないかと思います。

今、〇〇で確認できないのであれば、これ以上の確認はできないかと思うのですが、間違いなくかなりのフルデータで全文のデータが本当に出ているので、大丈夫かと思えます。

〇〇〇 用量設定試験のところまでフォローできていなかったかもしれません。ありがとうございます。

〇〇〇 分かりました。

ほかに御意見はございますか。

もしないようでしたら、今のが57なので(6)ですね。そうしましたら、(7)なのですが、周産期及び授乳期の投与試験で、こちらも皮下投与で参考資料ということになります。こちらも参考資料なのでNOAEL等は掲載しておりません。

内容につきまして、〇〇からはこのとおりということで、〇〇からは体重変化に基づく関連した臓器重量変化ではないかということで、一部削除ということで51ページの表37は幾つか削除がされているところです。

こちらで何か追加で御意見はございますか。

〇〇〇 いえ、既にコメントしているとおりで。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、もし特にほかの先生からないようでしたら、こちらはそのままということで進めたいと思います。

恐らく今日はここまでになるかなと思うのですが、全体を通して先生方から何かこれを追加でというようなことがありましたらお願いします。何かありますでしょうか。

それでは、すみません。今日は最後まで終わらせることができなかったのですが、次回以降の調査会で再度こちらは審議持ち越しということになります。

あと10分あるのですが、事務局さん、多分あとは中途半端になってしまいそうなので、ここで一旦終了ということでよろしかったでしょうか。

〇事務局 承知しました。次回以降によろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、今日いただいた宿題といえますか修文については、また作業を事務局のほうにお願いできればと思います。

それでは、次の議題「その他」に入りたいと思います。

その他の議題で事務局から何かございますか。

〇事務局 いえ、ございません。

次回の調査会は調整ができ次第、改めて御連絡をさしあげますので、よろしくお願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、これで第273回「動物用医薬品専門調査会」の議事は一旦終了いたしました。

またこちらの剤については継続審議になりますが、今日におきましては以上をもちまして閉会したいと思います。

先生方、長時間にわたりましてお力添えいただきまして、どうもありがとうございました。