

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第36回会合議事録

1. 日時 令和6年9月6日（金） 14:00～16:59

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（キノクラミン、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、藤井専門委員、藤島専門委員、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、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、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、中井専門官、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、倉田技術参与

5. 配布資料

資料1 キノクラミン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 ペントキサゾン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 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 キノクラミン参考資料（非公表）

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36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。

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となっております。○○、○○におかれましては、少し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3名の委員が出席されております。

それでは、今後の進行を○○にお願いしたいと思います。

○ ○○

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（キノクラミン、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、よろしくお願いします。

それでは、事務局より資料確認をお願いします。

○ ○○

ただいま○○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としてキノクラミン農薬評価書（案）。

資料2としてペントキサゾン農薬評価書（案）。

資料3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、机上配布資料が4点ございまして、1点目がキノクラミンのラットの代謝経路図です。2点目が○○、○○から情報提供いただいた文献です。3点目がラットの発生毒性試験の報告書の抜粋でございます。4点目がペントキサゾンの資料でございまして、確認事項に対するリスク管理機関からの回答となっております。

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、よろしくお願いいたします。

○ ○○

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。

○ ○○

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○○が該当しており、○○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項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○ ○○

ありがとうございました。

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。

ありがとうございます。

そうしますと、同委員会決定の2の(5)では、2の(1)に該当する専門委員は調査審議等に参加されないということになっております。従いまして、○○はペントキサゾンの審議には御参加いただけないこととなりますので、どうぞよろしく願いいたします。

それでは、農薬(キノクラミン)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、事務局より御説明をよろしく願いいたします。

○ ○○

事務局でございます。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、キノクラミンにつきましては、お手元に資料1、それから、机上配布資料1と2と3を御用意いただければと思います。

資料1のキノクラミンの評価書案を御覧ください。

前回の7月の審議で慢性毒性試験及び発がん性試験まで御審議いただいております。今回は2世代繁殖試験以降から引き続き御審議をお願いするものです。

ページをおめくりいただきまして、審議の経緯を御覧ください。3ページになります。今回、第2版の審議でございまして、先ほど御紹介したとおり、7月に一度御審議をいただいております。その後、追加資料を幾つか受理しまして、先生方へお送りしております。本日、農薬第四専門調査会にて2回目の御審議をいただくものとなります。

続きまして、評価対象農薬の概要を御覧ください。8ページから9ページにかけてでございます。

本剤、用途は除草剤でございます。

構造式は6. のとおりで、ページをおめくりいただきまして9ページに参りますが、開発の経緯のところに機序を記載してございます。本剤キノクラミンはナフトキノン骨格を有する除草剤であり、茎葉部に接触及び吸収され、光増感物質の蓄積による過酸化効果に

より、光合成反応を阻害することにより除草効果を示すものと考えられているとされてございます。一部記載整備をさせていただいてございます。

それでは、本日の審議は生殖発生毒性試験からと申し上げたのですけれども、前回審議で確認事項とされた件、それから、記載を修正することとされた点につきまして幾つか確認をさせていただいております。順番に先生方からいただいた御意見とともに御紹介させていただきますければと思います。

13ページをお願いいたします。

植物代謝試験でございます。前回、①イネの試験につきまして、ドシエに記載がなく、報告書も提出されていませんでしたが、前版から記載のあったこの試験につきましては引き続きこの評価書案に載せることとなりました。先生方から報告書を取り寄せるよう確認事項を出していただきましたので、そちらを記載してございます。

14ページになります。

報告書を取り寄せまして確認していただいたところ、〇〇より、キノクラミン植物代謝において確認すべき書類も確認しました。修正意見は私からはございません。〇〇より、確認しました。意見はありませんのでお伝えしますとさせていただきます。

続きまして、ラットの動物体内動態につきましてコメントをお寄せいただきました。16ページからになります。

ラットの動物体内動態の分布、代謝、排泄につきましていただいております、1点目が18ページをお願いいたします。前回、低用量反復投与群と低用量単回投与群を比較して蓄積傾向があるかどうかというところで御議論をいただきました。評価書案18ページの3行目から7行目にかけてになります。そのときの御議論を踏まえまして、蓄積性に関する文章を修正してございます。

〇〇、〇〇より、確認しました。コメントはありませんといただいております。

〇〇より、5行目から7行目にかけて、文章の流れから、以下の記載でいかがでしょうかということで修正案をいただいております。ここなのですけれども、3行目から7行目にかけて一文になっておりまして、ちょっと長いかと考えまして、事務局のほうで句点を入れて、〇〇からの修正を踏まえて、文章を2文に分ける案を示させていただきました。それが18ページの【事務局より】の下の《修正案》というところになります。こちら、〇〇からの修正を踏まえて、このようにさせていただけるかどうか御確認をお願いできればと思います。

続きまして、19ページをお願いいたします。

代謝について、〇〇よりコメントをお寄せいただきました。12行目からラットの主要代謝経路について記載がございまして、Aで記載しているところ、〇〇からのコメントを御紹介いたしますが、報告書の動物代謝の項目ではキノンの水酸基への還元についての記載がなく、カルボニル基の還元については言及されていませんでした。キノンの水酸化に関する記述の出典をお知らせくださいといただいております。

キノンの水酸基への還元という表現ですが、初版の評価書案の初回審議時から記載されている文章ではございますが、引用元は確認できませんでした。

続きまして、Bのところになります。②の水酸基の記述につきまして、報告書ではカルボニル基となっています。抱合を受けるために水酸基になっている必要があり、そのために①があるのでしょうか。このカルボニル基はベンゼン環と共役にあるようにも思いますので、薬物代謝の先生のお考えを再度伺いたく思いますと頂戴してございます。

続きまして、Cの御意見のところを御紹介いたします。二重波線部「抱合の位置」につきまして、抱合の位置が異なるのは②のグルクロン酸抱合と硫酸抱合のみ。種類にはN-アセチル化も含むので、「抱合の位置や種類の違いの組み合わせにより」を「②及び③の代謝反応の組み合わせにより、」としてはどうでしょうかといただいております。

御参考として机上配布資料1をお配りしてございます。

この〇〇からの御意見は、机上配布資料1の色で示したところです。

皆様、机上配布資料1をお手元に御用意いただけますでしょうか。一枚紙のものでございます。

評価書案の現状の記載は「抱合の位置や種類の違いの組み合わせにより複数の代謝物が生成された」とまとめて記載されているところですが、〇〇からお寄せいただいたの御指摘は、グルクロン酸抱合、緑の四角で囲った部分と硫酸抱合、青い四角で囲った部分が抱合の位置が異なるのみで、「種類の」という記載につきましては、N-アセチル化も含むので、N-アセチル化は位置が変わりませんということでしたので、②のグルクロン酸抱合及び硫酸抱合、それから、③のアミノ基のアセチル化の代謝反応の組合せによりと修正してはどうかという御意見を頂戴してございます。〇〇から修正案も頂戴してございます。

事務局から1点確認させていただければと考えているところなのですが、キノクラミンの加水分解体、代謝物Eで示されている部分につきましては、ドシエにおいては「酸化的脱塩素による」と記載されていますので、こちらも併せて記載について御検討いただければと考えております。

続きまして、排泄の部分でございます。評価書案の21ページを御覧ください。

6行目から10行目にかけて二重下線を引いているところになります。こちら、〇〇より、このデータに関しては本文中のデータのみであり、表16のように測定値が提供されていないという理解でよろしいでしょうかといただいております。

ここに関しては、前回審議で本文にしかデータがないということで、報告書のデータを引いて確認いただいております。【事務局より】で今回追記としたところの下に前回審議時に御確認いただいた内容を記載してございます。

表にはないということでしたけれども、今回、22ページの表16を御覧ください。本文に載っているけれども表になかった投与24時間と48時間のデータを追記した形で表を差し替えることではいかがでしょうかということで、事務局から修正案を記載させていただいております。御検討いただければと思います。

ここまでが動物体内動態試験でございます。

○ ○○

ありがとうございます。ちょっと多いので、ここで区切らせていただきます。

それでは、最初から確認していきたいと思いますけれども、まずは13ページの植物、家畜等における代謝及び残留試験のところですか。こちらですけれども、キノクラミンの植物代謝について確認すべき書類等を事務局に準備していただいて、○○、○○に御確認いただきました。それで確認できましたということですが、○○、よろしかったでしょうか。

○ ○○

このままで大丈夫です。

○ ○○

追加はないということですね。ありがとうございます。

それでは、16ページの動物体内動態試験のほうですが、18ページをお開きください。

18ページの蓄積性の云々の文章ですが、こちらは先生方に御確認いただいて、事務局も修正していただいたということです。ここは○○に確認いただきましたということで、○○もコメントはありませんということです。

○○から少し文章を修正していただいておりますけれども、こちらのほうにコメントをよろしくをお願いします。

○ ○○

修正していただいてありがとうございます。これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

結局、【事務局より】ボックスの一番下の修正案でよろしいということですね。それを本文に反映されているということです。

○○、○○、これで大丈夫でしょうか。

○ ○○

ここで区切ったのは非常によかったと思います。これで結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

御提案のとおりで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、19ページです。代謝のほうですが、ラットにおける主要代謝経路に関して、○○よりA、B、Cとコメントいただいております。

1つ目の①に関しての文章のAですけれども、出典が分からなかったということですが、〇〇、これは出典がなくても大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

出典というよりも、この記載をどういう根拠で書かれたのかというところが知りたかったところです。実際に還元反応が行われているのかどうかというのが薬物代謝の先生にお尋ねしたかったところです。今、主要代謝経路等がここに記載されているので、還元されたものが検出されていれば、それはそれで根拠になると思うのですがけれども、抱合反応を受けるに当たって、還元反応を受ける部分を経ているのかどうかというところでこの記述が必要かどうかが決まるのではないかと思ってお尋ねさせていただきました。

〇 〇〇

分かりました。

ということは、Bでコメントいただいているところも含めてのことということだと思いますけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、分かりません。キノン体ですから、これは比較的水酸基に体の中である程度なるかと思ったのですよね。ただ、もう一つ先の話ですけれども、クロルのところに水酸基が酸化で入るというのはどうしてかと思ったのですが、キノン体がジオール体になって、二重結合がぶれて、そこで水酸基に入るのかと勝手に想像しましたけれども、あくまでも想像なので、はっきり言って分かりません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今、机上配布資料1を見ながらコメントいただいたと思うのですがけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

キノン体は酸化還元が非常にされやすいので、代謝物として検出しているのが酸化されたキノン体になっていますけれども、多分生体内では行ったり来たりしているのではないかと思います。そういう意味で、キノンの水酸基への還元というのも起きてはいると思います。それで抱合体もできているのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということは、この記載、キノンの水酸基への還元というのは書いてあっても矛盾はないだろうということよろしいでしょうか。

〇〇、よろしくお願ひします。

〇 〇〇

はい。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

どうぞ。

○ ○○

○○です。

今、○○からもお話があったように、私も言いましたけれども、体内ではキノン体がジオール体になって、その状況がイコールであるという気がしているのですよね。だから、酵素学的に還元されたというより、むしろそのバランスでなったものではないかと私は感じています。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

それから、事務局のほうで代謝物Eについてコメントがありまして、ドシエのほうでは酸化脱塩素化ということも記載されているということですが、こういったことも含めて現在書かれているラットにおける主要代謝経路の文章はこの形で大丈夫でしょうか。

まずは○○、コメントをいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

今はCのところと加水分解のところの両方ということによろしいですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

加水分解体か。これはドシエに倣うということでどうでしょうか。

○ ○○

○○です。

はっきり言って、基本的にどのぐらいの量が取れるかというのも一つだと思うのです。量が非常に少ないのであれば、酸化によってちゃんとした水酸基になるというのは明らかにする必要があるかもしれませんが、これをここで取り上げて議論するのもはっきり言って分かりませんので、私はこのまま置いておいて、おっしゃったようにドシエのとおりで結構かと思います。ここのクロルの代謝は恐らくグルタチオンのほうがメインに行ってしまうので、それから考えると、代謝物Eは少ないので、このままの形で結構かと私としては思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、コメントをよろしくお願いします。

○ ○○

今のままで大丈夫だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、代謝の先生方の御確認が取れましたので、この記載の案というままでお願いします。ありがとうございます。

続きまして、21ページのほうに移りたいと思いますけれども、大丈夫でしょうか。移らせていただきます。

こちらは、データは表16のように測定値が提供されていないということでよろしいでしょうかという○○のコメントに対して、事務局のほうで22ページの表16、下のほうですが、追記いただいております。この形に関して、先生方、いかがでしょうか。

○○、どうでしょうか。

○ ○○

はい。ありがとうございました。

○ ○○

これでよろしいということですが、ほかの先生方、コメントはありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。では、ここは事務局案でオーケーということですね。

代謝の部分が終わりましたので、毒性の部分の御説明をよろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き毒性の部分をお願いいたします。23ページからになります。

急性毒性試験の前にコメントを記載させていただきましたが、○○より全体にわたって特にコメントはございませんといただいております。

事務局から御確認をお願いしていた点が、26ページからの亜急性毒性試験になります。

まず1点目、(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。ページをおめくりいただきまして、表21を御覧ください。表21の500 ppm以上投与群の一番下の所見に腎尿細管上皮硝子滴沈着増加という所見を前回の審議で記載してございました。この所見につきまして改めてドシエ及び報告書を確認したところ、90日間試験の①と③で認められた腎尿細管硝子滴変性と同様の所見ではないかと考えられましたので、所見名を統一する修正を行ってございます。修正の内容は腎尿細管硝子滴変性とする修正です。

この点に関しまして、○○より、ターゲットが近位尿細管であることが分かっている場合は、近位尿細管上皮硝子滴変性が適切な記載だと思います。90日亜急性毒性試験のラット①にも上記と同様の記載があるので、近位尿細管上皮硝子滴変性としてはどうでしょうかといただいております。○○より同意しますといただいております。

こちら、御確認をいただければと思います。

続きまして、28ページの(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①の表23の一番下、有意差の記載につきまして、重複を削除して、情報の追記をするといった修正を行っております。〇〇より確認しましたといただきありがとうございます。

続きまして、(6) 90日間亜急性毒性試験(マウス)②、32ページをお願いいたします。

こちら、ドシエに記載がなく、試験報告書の提出もございませんでしたが、評価書案には載せる試験ということで、報告書の提出をリスク管理機関に求めていただきました。報告書が提出されまして、先生方に御確認をいただきました。その結果でございますが、32ページの【事務局より】ボックスの下のほうを御覧ください。〇〇より確認しました。〇〇より確認しました、記載を残す案でいいと思いますといただきありがとうございます。

続きまして、(7) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)を御覧ください。33ページからになります。

表32の30 mg/kg体重/日投与群の雌の所見に追記させていただきましたが、前回の審議で体重減少をARfDのエンドポイントとするということで御審議いただきました。あわせて、この試験はカプセル経口投与で、摂餌量も大幅に減少がみられてございますので、同じくARfDのエンドポイントとすることが御検討をお願いしてございました。

この点に関しましては、〇〇より、摂餌量減少についてもARfDのエンドポイントとしてよいと思います。〇〇よりARfDのエンドポイントとしてよいですといただきありがとうございます。

前回までの審議で今回御確認をお願いしている点は以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、毒性のほうを見ていきたいと思います。

まずは26ページの亜急性毒性試験ですけれども、次の27ページの表21の所見を修正しましたということで、表21の500 ppm以上のところです。腎尿細管上皮硝子滴沈着と書いてあったものを、90日間毒性試験等と所見を合わせるということで、腎尿細管硝子滴変性としたということです。

これに関しては、〇〇は同意しますということです。〇〇のほうから近位尿細管に限定したほうがいいのか、標的をもう少しはっきりさせたほうがいいのかという御意見を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。

すみません。私、これは確認する場所を勘違いしていて、まず硝子滴沈着を硝子滴変性にすることに関してはそれでよろしいと思います。あともう一つ、近位尿細管上皮ですけれども、病理の所見としては近位尿細管上皮と取るのが正しいかなと思いますけれども、

評価書として前版も腎尿細管硝子滴変性で記載していると思いますので、そのような記載でよろしいかと思ひます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの尿細管の増加のところも腎好塩基性尿細管となっていますので、いいかなと思ひますけれども、○○、コメントはありますでしょうか。

○ ○○

これで結構です。

○ ○○

○○も大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。同意が得られました。

続きまして、28ページの表23です。こちらのフッターのほうですけれども、有意差はなかったが、検体投与の影響と判断したというコメントを追加したということで、こちらは問題ないかと思ひますけれども、先生方、御意見はありますでしょうか。毒性の先生方、大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。同意いただきました。

続きまして、32ページの(6)90日間亜急性毒性試験(マウス)②ですけれども、報告書が提出されましたということで、記載とともに報告書を確認されたということですが、先生方、これについても特にコメントはないということですのでよろしいですね。ありがとうございます。

続きまして、33ページ、(7)90日間亜急性毒性試験(イヌ)です。こちらはカプセル投与での毒性試験ですけれども、体重減少も毒性所見にするということで表32に追記いただいております。また、カプセルなのに摂餌量が減少しているということで、これも毒性だということで、ARfDのエンドポイントとしてよいと○○、○○に御同意いただいております。

○○もよろしいですね。これは異論ないかと思ひます。

それでは、亜急性毒性のほうはこれでいいかと思ひますけれども、全体を通して何かありますでしょうか。亜急性毒性のところは大丈夫ですか。

それでは、次へ進めさせていただきます。事務局、説明をよろしくお願ひします。

○ ○○

では、引き続きまして生殖発生毒性試験をお願ひいたします。39ページからになります。

前回、(1)2世代繁殖試験(ラット)を評価資料とするかどうかというところで議論が終わったかと存じております。重複になりますけれども、いただいた御意見、検討をお願ひしていた点を御紹介させていただきます。

40ページをお願いいたします。

まず、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について、記載のとおりに特定されてございまして、こちらは新たに1世代繁殖試験が実施されていますので、これらの相違点はカバーできますといった考察がされています。

〇〇より、1世代繁殖試験で満たされており、それぞれ評価条件にある相違について適切に考察をする必要があると考えますといただいています。

〇〇より、申請者の回答は受入れ可能ですといただいています。

〇〇より、⑥について、繁殖に関する指標の計算方法が少し異なる点について明確にというコメントをお寄せいただきましたので、事務局のほうで確認しまして記載してございます。それに関しまして、今回承知しましたといただいております。特段この点が明確に問題だというようなコメントは頂戴していないというような状況かと思えます。

この試験につきましては、ARfDのエンドポイントにつきまして検討をお願いしておりました。このところは先生方から特段のコメントはいただいていたかと思うのですが、4～5週間隔で体重測定がされているので、ARfDのエンドポイントの検討を行わないという事務局案に対しまして御同意をいただいております。

次の点が議論になったところかと思えます。初版の審議において供試動物に感染性の病変がみられたということでございました。この試験は併せて催奇形性の試験が行われていまして、催奇形性の試験は供与期間が適切でない、それから、感染性の病変がみられているといったことを理由に評価に使わないとされていたところで、その件に関しては〇〇と〇〇からよろしいと思えますというようなことでコメントを頂戴しておりました。

この2世代繁殖試験そのものに関しても、感染性の病変があると使えないのではないかというようなことが御意見としてありましたので、前回の審議でどのように評価資料と判断されたか御参考いただきたいと思ひまして、議事録に記載してございます。41ページの中ほどからがその議事録なのですけれども、まとめますと、供試動物に感染性の病変がみられているけれども、親及びF₁世代について生殖発生に関係する妊娠率、生存率等に正常と差がみられないこと、肺の膿瘍があった動物数がそれほど多くなかったという理由で評価可能とされたということでございます。

この件に関しまして、42ページをお願いいたします。

肺膿瘍の発生発生数を表にまとめました。事務局からお送りしたときは雄と雌を分けて記載していたのですけれども、正しくは雄雌を分けない数字でしたので、そちらを修正させていただきます。

〇〇から今回コメントを追加でいただいております。初版の評価に倣うということに従います。しかしながら、肺の膿瘍があった動物数がそれほど多くなかったとのことですが、肺灰色小嚢胞の病理所見は用量依存的であり、毒性所見であると考えられます。また、対照群にて11匹もみられることから、感染の影響が推測されます。本表では有意差がみられないものの、明らかな減少と思われる項目があります。例として離乳時の体重の減少

がみられます。報告書に詳細は掲載されていないので、個別のデータは存在するでしょうかといただいております。

〇〇からもコメントを追加いただきました。ドシエによると、申請者の実施した統計処理は度数データの記載しかありませんが、ほかの計量値データも統計処理されているかどうか再度確認をお願いいたします。原著レポートに個別別データが添付されておらず確認ができないので、提出してもらうことは可能でしょうかといただいております。

まず、〇〇、〇〇、お二方から個別別データについて提出してほしいといただいておりますので、今回、調査会資料をお送りする際に、取り寄せた個別別データをお送りしております。

それから、統計処理について確認いたしました。報告書の中では統計処理はされてございませんでした。ドシエで申請者が統計処理をしたというような記載をしていたのですが、体重について確認したところ、本文では有意差があった、なかったといった記載があったのですけれども、結果の表のほうでは確認ができませんでしたので、40ページの表44を御覧ください。毒性所見としては体重増加抑制しかみられていないのですけれども、いずれも「統計学的検定は実施されていないが」というような記載に修正をさせていただいております。こちら、個別別データも併せて御確認いただければと思います。

続きまして、(2) 1世代繁殖試験(ラット)をお願いいたします。43ページからになります。

今回追加された試験で、所見は44ページの表46にまとめてございます。

事務局からお伺いしていた点を順番に御紹介いたします。

まず、①児動物で500 ppm投与群で包皮分離日齢遅延が認められてございます。低体重による二次的影響とドシエで考察されておりまして、本文にもそのように記載してございます。また、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

この件に関しましては、先生方より確認しました、承知しましたということでいただいております。

それから、②臓器の絶対及び比重量の変化が認められています。ドシエではいずれも低体重による二次的影響と考察しているのですが、病理組織学的所見が認められた脾臓、腎臓、胸腺、あと、精巣上体精子数減少が認められた精巣上体の重量変化は毒性所見とするという案で記載してございました。

この件に関しましては、〇〇より、比重量の変化がみられている臓器については、具体的な毒性について考察するべきと考えますといただいております。

それから、〇〇より、前回同意いたしますといただいていたのと、500 ppm投与群の雌の胸腺重量の変化、胸腺絶対及び比重量減少が抜けていますという御指摘をいただきましたので、表46のほうに追記をしております。

〇〇からはよろしいと思いますと前回いただいております。

続きまして、③でございます。精巣上体精子数減少が認められていますが、その他の指

標に影響がなく、繁殖能に対する影響は認められないという記載案としてございました。

この件に関しましては、〇〇より、精巣上体の異常については記載するべきですが、生殖能については同意します。

〇〇より、前回、事務局案に同意しますといただいでいて、今回追加でコメントを頂戴しております。御紹介いたします。45ページから46ページにかけてになります。精巣上体精子数減少についてコメントを追加させていただきます。原著レポートの試験結果を確認しました。以下の理由で、精巣上体精子数減少は低体重に関連した変動である可能性が高いと結論してよいと思いますといただいでございます。

まず1つ目の理由として、精巣における精子数を見ると、g精巣当たり換算した場合には対照群の値とほぼ同じなので、精巣では正常に精子が作られていると推測される。

2つ目の理由として、精巣と精巣上体の病理組織学的検査では異常は認められていないので、精巣における精祖細胞の減数分裂、減数分裂後の精細胞の成熟過程、あるいは精巣から精巣上体へ移行する精子に異常が生じたとは考えにくい。

3つ目の理由として、P世代雄にはこのような変動がみられないので、性成熟後の精巣上体に対する影響とするなら世代間の一貫性に欠ける。

4つ目の理由として、体重増加抑制、胸腺や脾臓に重量や病理組織の変化があり、精巣・精巣上体重量の低値もみられるので、一般毒性の影響が強いと考えられるといったコメントを頂戴してございます。

〇〇からは、この点に関してはよろしいと思いますといただいでございます。

続きまして、【事務局より】の④体重増加抑制が認められていますが、程度が僅かと考えARfDのエンドポイントとしないという案で作成しまして、〇〇より確認しましたといただいでございます。〇〇より同意しますといただいでございます。

続きまして、【事務局より】の⑤でございます。F₁世代において、胸腺頸部残留が認められていますが、被験物質投与に関連した哺育児の低体重／発育遅延による二次的変化であると考察されていることから、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成しまして、〇〇より確認しました、〇〇より同意します、〇〇よりよろしいと思いますといただいでございます。

続きまして、【事務局より】の⑥でございます。T₄の有意な減少がP世代に認められませんが、F₁世代雌では認められませんので毒性所見としませんでしたとしてございまして、〇〇より確認しました。〇〇より同意します。〇〇から、F₁世代雌や雄ではそのようなT₄の低下がみられないことと併せて、それに関連したT₃の低下もみられません。TSHに変動がない点も含め、P世代の70 ppm以上投与群におけるT₄の有意な減少は偶発的であり、毒性所見としないことが妥当と考えます。なお、一般的にT₄の基礎値を考えると、甲状腺機能低下には当たりませんといただいでございます。

続きまして46ページ、〇〇から生殖の毒性所見として脾臓の所見に基づいて取っていたか御検討くださいといただいでございました。表46のところでは生殖だけでなく一般毒

性の毒性所見も記載しております。御確認いただければと思います。

今回、〇〇より追加で御意見をいただいた点を御紹介いたします。46ページの3つ目の【事務局より】ボックスを御覧ください。

表46について、F₁児動物の結果を哺育期間と育成期間に分けて記載してくださいといただいていたのでした。事務局で報告書を確認の上、47ページに修正案を記載してございます。この試験では、F₁世代は得られていますが、F₁世代を交配してF₂世代を得ることはしてございませんので、F₁世代を親とする児動物は該当がないということで斜線を引かせていただきました。そのほかは検査時期に合わせて各所見を振り分けてございます。御確認いただければと思います。

続きまして、発生毒性試験でございます。ラット2本、ウサギが2本でございます。

まず(3)発生毒性試験(ラット)①でございますが、48ページをお願いいたします。

OECDテストガイドラインとの相違点に関しましては、先生方からいただいたコメントを御紹介いたしますと、〇〇より、評価条件の相違については項目ごとに丁寧に考察するべきと考えます。⑤について確認しましたといただいております。

〇〇より、検査時期が離乳時であり妊娠末期ではないので、厳密には満たしていないが、申請者の回答は概ね受入れ可能ですといただいております。

事務局から確認をお願いしていた点が2点ございます。

まず1点目、体重減少/増加抑制及び摂餌量減少につきまして毒性所見とされていますが、こちらをARfDのエンドポイントとするかどうか、御検討をお願いしてございました。母動物では投与開始直後から体重が減少していること、摂餌量の減少もみられることから、エンドポイントとするという案で作成しまして、先生方から御同意をいただいております。

次に49ページの②ですが、児動物のほうのARfDのエンドポイントについてお伺いしてございます。骨化遅延及び骨格変異について、母動物に毒性影響が認められない用量での毒性なので、妊婦に対するARfDのエンドポイントとしました。

〇〇、〇〇より同意といただいておりますが、〇〇からこちらはそもそも毒性所見でしょうかといった趣旨のコメントを頂戴してございます。事務局で報告書を確認し、机上配布資料3に抜粋してお送りしてございます。

机上配布資料3が、胎児の骨格変異などをまとめた表になりまして、有意差のついているところに「*」がついてございます。評価書案の49ページの一番下の【事務局より】になるのですが、まず舌骨の骨化遅延は対照群で多くみられているので、投与とは無関係と報告書に記載されています。尾椎椎骨の骨化遅延は75 mg/kg体重/日の用量では有意差あり、20 mg/kg体重/日の用量では言及なしでした。20 mg/kg体重/日の用量で骨格変異(胸椎椎体二分等)は有意差あり、有意差はないものの、第5胸骨の未骨化の頻度が上昇というような結果でございました。

この件に関しましては、〇〇より、舌骨の変化は偶発性の変動と考えてよい、20

mg/kg体重/日群の尾椎椎骨未骨化、第5胸骨の未骨化とも有意な差ではないので、骨化遅延は75 mg/kg体重/日群のみでよいかもしれませんといただいております。

〇〇より、確認しました、有意差のあるものについては記載すべき、尾椎椎骨の骨化遅延、20 mg/kg体重/日については結果を確認すべきと考えますといただいております。

〇〇より、舌骨の骨化遅延については報告書の考察に同意、尾椎椎骨については20 mg/kg体重/日以下で毒性とは考えなくてよい、第5胸骨の未骨化については有意差はありませんが用量依存的で、毒性所見としてよいといただいております。

いただいたコメントを踏まえまして、有意差のある所見を整理して、表47の修正案を記載いたしました。有意差のある所見、75 mg/kg体重/日投与群のほうで尾椎椎骨と第5胸骨又は6胸骨未骨化を記載したのと、胸椎椎体分裂、胸骨化骨異常を記載しました。それから、20 mg/kg体重/日投与群のほうでは、有意差のなかったものは削除しまして、第5胸骨の未骨化が微妙なところかと思いますので、こちらは毒性所見とすべきかどうか御確認いただければと思います。20 mg/kg体重/日投与群のほうで認められた骨化遅延と骨格変異の所見は、ARfDのエンドポイントとするかどうか併せて御検討いただければと思います。

続きまして、51ページからが(4)発生毒性試験(ラット)②です。こちらは前回から追加でコメントをいただいたところと前回のコメントを併せて御紹介いたします。

まず7行目ですけれども、5 mg/kg体重/日投与群の胎児で低体重という所見はありません。〇〇からも同様の趣旨の御指摘をいただいておりますので、7行目の「発育の遅延による」という記載は削除してございます。

それから、相違点について御紹介いたしますと、51ページの17行目下を御覧ください。OECDテストガイドラインとの相違点につきましては、〇〇より、まず胎児の外表と内部の性比較未実施の点に関しましては、性別判定に影響がないということのみであれば根拠としては弱いと考えます。また、評価条件の相違については項目ごとに丁寧に考察すべきと考えますといただいております。

それから、〇〇より記載の誤りを御指摘いただきました。ありがとうございます。こちらは(3)発生毒性試験(ラット)①のOECDテストガイドラインとの相違点に関する考察に対するコメントと同様にいただいております。

事務局から確認をお願いしていた点を52ページに記載してございます。

2点ございます。1点目が、動物の体重増加抑制及び摂餌量減少につきまして、20 mg/kg体重/日投与群はARfDのエンドポイントとしないという案で作成しました。その上の用量の75 mg/kg体重/日投与群につきましては、体重が減少しておりまして、摂餌量減少の程度も大きいので、ARfDのエンドポイントとするという案で作成しました。

この点に関しまして、〇〇より確認しました、〇〇より同意します、〇〇からよろしいと思っておりますといただいております。

2点目が胎児のARfDのエンドポイントについての御検討のお願いでございました。骨

化遅延（鼻骨等）が認められています。これも母動物に認められない用量で認められているので、妊婦へのエンドポイントとすることでどうか、無毒性量が得られてごさいませので、追加の安全係数についても御検討くださいとごさいまして、鼻骨の骨化遅延は（3）発生毒性試験（ラット）①のほうで認められていないという点も併せて御検討いただいたところ、〇〇より、投与時期が異なるため、（4）発生毒性試験（ラット）②に合わせた評価にすべきとコメントいただきました。

〇〇より、胎児体重に低値がみられないことから、毒性所見としてよい、（3）発生毒性試験（ラット）①でも骨化遅延が認められるので、妊婦に対するARfDのエンドポイントでよいといただきました。今回更にコメントを追加いただきまして、投与期間の延長によって、（3）発生毒性試験（ラット）①よりも一段階低い用量から胎児の骨化遅延が発現したと考えられます。追加の安全係数は食安委の基本的考え方に基づき、3がよいのではと思いますといただいております。

〇〇からは、5 mg/kg体重/日投与群の胎児では体重変化はなく、鼻骨骨化不全がみられているので、胎児の発育遅延による骨化不全というドシエの考察の理解ができませんでしたといただいております。

こちらの試験でも一番下の用量で第5胸骨未骨化が認められてごさいます。毒性所見とすべきかどうか、扱いの御検討をお願いしてごさいました。53ページの先生方から追加でいただいた御意見を御紹介いたしますと、〇〇からは、有意な差ではないので毒性所見としなくてよい。〇〇より、有意差がないので明記しなくてよい。〇〇より、体重減少がみられない用量での骨化遅延なので、掲載でよろしいという御意見を頂戴してごさいます。

続きまして、（5）発生毒性試験（ウサギ）①でごさいます。OECDテストガイドラインとの相違点につきましては54ページに記載してごさいまして、投与期間が短い、それから、甲状腺の検査を行っていないというようなことが相違点として挙げられています。

甲状腺に関しましては、ラットで大きな影響が認められていないですと申請者は考察しているのですけれども、異なる動物で表現型がないことは根拠としては弱いと考えますと〇〇よりいただいております。甲状腺の重量等の表現型がないのであれば同意しますともいただいております。

それから、〇〇からは、ウサギでは甲状腺関連の検査は適用外だと思っておりますといただいております。参考文献として机上配布資料2の論文を御提供いただいております。

事務局からは、本試験に関しまして2点確認をお願いしてごさいました。

まず1点目が、母動物の体重増加抑制をARfDのエンドポイントとするかどうかですが、対照群との差がわずかなので、エンドポイントとしないという案で作成してごさいます。この点に関しては、先生方から同意をいただいております。

2点目が、兎動物で認められた骨化遅延を毒性所見としているのですが、この骨化遅延が具体的な部位が記載されておりませんので、具体的な部位を記載すべきかどうか御検討をお願いしてごさいました。母動物に体重増加抑制が認められているので、ARfDのエン

ドポイントとはしないという案で作成してございます。

この点に関しましては、まず、毒性所見の具体的な部位を追記すべきかに関しては、先生方から追記できるなら記載したほうがよいのではといった趣旨でいただいております。〇〇からは「骨化遅延（尾椎椎体）」でどうでしょうかというコメントをいただいております。

ARfDのエンドポイントにするかどうかにつきましては、〇〇より、ARfDのエンドポイントにはしなくてよいと思いますといただいております。〇〇からは、尾椎椎体化骨数に有意差が認められていますとの追加のコメントも頂戴しておりますので、56ページになりますが、有意差がある所見として尾椎椎体の骨化遅延が認められたと記載することでいかがでしょうかということで案を記載してございますので、御検討をお願いできればと思います。

生殖発生毒性の最後になります。（6）発生毒性試験（ウサギ）②の試験でございますが、OECDテストガイドラインとの相違点につきましては（5）発生毒性試験（ウサギ）①と同様です。甲状腺の検査が実施されていないということでしたけれども、（5）発生毒性試験（ウサギ）①と同様のコメントを先生方からいただいております。〇〇からはよろしいと思いますといただいております。

試験の内容につきまして検討を2点お願いしておりました。

まず1点目が、切迫と殺が1例認められていますので、認められた所見を表に追記してありますということ。これに関しましては先生方から確認しましたといただいております。

続きまして、2点目の確認のお願いとして、17.5 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた着床後後期死胚率増加及び生存胎児数減少について、母動物で体重増加抑制がみられる用量において認められたため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとさせていただいております。先生方から確認しました、同意しますといったコメントを頂戴してございます。

長くなりましたが、生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、ページをお戻りください。39ページから9. 生殖発生毒性試験です。こちらは盛りだくさんですね。

まず最初に（1）2世代繁殖試験（ラット）ですけれども、OECDテストガイドラインからの相違点があるということで、ほぼ皆さんこの相違点は受け入れられるというようなコメントをいただいているとは思いますが、〇〇からは考察を必要とするということをいただいておりますけれども、これは評価書に考察を書くということでしょうか。コメントをいただければと思います。

〇 〇〇

〇〇です。

前回のときにこのようにコメントさせていただいているのですけれども、この2世代繁殖試験なのですが、感染症もみられていることから、経緯も拝見したのですけれども、私の意見としては参考資料としたほうがいいのではないかと。繁殖試験についても、催奇形性の試験についても、参考資料としたほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

前日もコメントいただいていたと思いますけれども、これは評価に使わないほうがいいのではないかと、参考データということという御意見だったと思います。ありがとうございます。

前回のコメントも含めて入り混じっていますので、いろいろコメントをいただこうと思うのですけれども、まずは、事務局より前回いただいていたP世代の雄の体重増加抑制ですけれども、こちらは体重測定の間隔が広いことからARfDのエンドポイントとしなかったということで、皆さん、これは御同意されているということです。

それから、初版の審議の結果がこちらのほうに御紹介されているということで、感染症について、42ページの上の表で肉眼的病理所見で肺膿瘍及び肺灰白色小嚢胞について記載されております。これは雌雄を合わせたものになっていますけれども、○○から初版の評価に従うということですね。投与群で頻度が若干増えてきているということで、各個別のデータはないですかというコメントをされておりました。また、○○のほうからも個別データがないかということです。これは統計処理も含めて云々ということです。

まず統計のほうですけれども、これは統計が実施されていなかったということで、ページを戻って40ページの表44、下のほうに統計学的検定は実施されていないということを事務局のほうで追記されております。

まずは○○のほうからこのコメントについてコメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

○○です。

先ほど○○がおっしゃったように、初版の評価に従うということだったのですけれども、データを見れば見るほど、○○がおっしゃったように、やはりこの試験には感染症があった中での評価ということとに基づく42ページの肺灰白色小嚢胞です。これは前回の審議でも、また、評価書案のほうにも記載がなかったのですが、肺膿瘍しか記載はなかったのですが、肺膿瘍のほうは前回の初回のときでも影響はなからうということだったのですけれども、肺灰白色小嚢胞のほうに関しましては、F_{2b}のところ用量依存的に増えているということと、対照群でも11匹とかなり多い数字なので、無視できないのではないかと考えていて、ただ、やはり病理所見のことなので、これは病理の専門の先生の方々の御意見を伺った上で慎重に判断すべきだと思っております。

そして、もう一つに関しまして、42ページの私の今回追記の後半のほうに書きました

が、ドシエの238ページのところです。これは統計検定がないということで、それは個別データがないからということもありまして、個別データはあるのかというところで申し上げましたが、例えば離乳時体重の児のF₁を見てみますと、対照群と500 ppm群で見て、普通に計算しても統計検定をしなくても体重が12%減少と、数字を見ただけでも有意に体重減少がないのかと思える部分がありましたので、個別データを入手して、大体必要に応じて事務局のほうにでも統計検定をしていただいた上でやはり議論すべきだと思います。大きく言うとその2点です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

統計のほうは○○も前回からコメントされていたのかなと思いますけれども、○○からコメントをよろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

いろいろな内容がごちゃごちゃになっていると思うのですが、まず感染については、私も肺はこの剤のターゲットになってはいないと思うので、感染の兆候ではないかと思いますが、やはり慎重に病理の先生の御判断もお伺いしたいと思います。

もう一点の統計なのですが、昨日、個別別表をいただきました。個別別表は生データのような表なのですが、1つ有意差のありそうな部分を自分で手計算してみたのですが、やはり10%以上の差があるものについては有意な差になっていましたので、今回評価データとするのであれば、統計は個別データに基づいてやられたらどうかと。検定後に、脚注は統計学的に有意なことで検体投与の影響と考えられたとしたほうが良いと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

問題、いろいろなファクターがあるわけですが、まず1点目、感染に関して総合的に皆さんの御意見をいただきたいと思うのですが、肺膿瘍があるということですが、今の時代では考えられないような所見なのですが、○○、これはいかがでしょうか。ちょっと難しいと思いますけれども、病理に関してもそうなのですが、生殖発生毒性試験としてこれは評価できそうかどうかということも含めてコメントをいただければと思います。

○ ○○

難しい質問なのですが、この表を見る限りにおいては、離乳後5週目では所見がみられていなくて、離乳後3か月で肺灰色小嚢胞が増えているということなのですが、それに関しては、親からもらった免疫が最初のほうで働いていて、それが切れた頃に発現し

てきたことが考えられます。。

それから、なぜ肺なのかというのがよく分からなくて、もし一般の免疫能が落ちるのであれば、その他の感染症も増加してきてもいいのではないかとということがあるので、なぜ肺の小嚢胞なのかということが疑問としてあります。

それから、その肺病変の進んだものと考えられる肺膿瘍については有意差はないということもありますけれども、全体として感染症は恐らく肺に限定して増えているのだろうけれども、それがどういう原因によって本当に引き起こされているのか、増えているのかということがよく分からないということと、親動物には肺への影響がみられていないということで、児特異的に免疫系にこの剤が何か影響を及ぼしているのかということが考えられるわけです。実際に児の免疫に影響する化合物として、例えば最近知られているのはPFOSですか。フッ素化合物なのですが、そういったものが知られているのですが、本剤にはフッ素の原子が入っていないので、そういう物質と同様の作用があるか、分かりません。

結論としては、これに関しては取り扱っていいか、こうすべきということは断言できないというのが私の個人的な見解です。

以上です。

○ ○○

難しい質問を振って申し訳ございませんでした。

○○、同じような質問ですけれども、コメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

○○です。

まず、私もこのデータを見て、感染症が起きていることは間違いないということと、使わなくていいのであればこの試験を使わないほうがいいのだと思うのですが、現在のデータで評価を行うと考えたときに、どうするかということは非常に難しいと思います。私は逆に生殖発生の特長ではないのですが、前回の審議の際に明らかに感染症は起きているのだけれども、生殖発生に関係する妊娠率あるいは生存率等にあまり正常と差がないということで、それを基にこの試験は使えるのではないかと議論がされていますので、その部分も考慮して御専門の先生方に考えていただくのがいいのかなと思っていたところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○、同じ質問なのですが、コメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

私も今の○○と同じような意見で、F₂で小嚢胞が25 ppm以上だと有意差もあって増えているので、これも感染症が起きているのは明らかだと思うのですが、F₂で認め

られている体重減少とかはその影響が来ているのかなとみるべきというか、そういうふうに見えるのですけれども、今、生殖発生毒性という観点で、ほかの生殖系の評価項目に特に影響はないということであれば、感染症は起きていますけれども、生殖発生には影響はないとも言えるのであれば、その部分は評価に使ってもいいのかなと思うので、その辺は生殖発生の先生方はどう評価するかという御意見を聞きたいなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

なかなか難しい質問をさせていただいたわけですが、感染症はF₂では起こっているだろうということで、その影響が生殖発生の検査項目に影響しない部分があれば、これは評価に使ってもいいのではないかとということです。2世代までみているのはこの試験しかなくて、今回追加されたものも1世代しかみていないので、2世代の評価ができるのはこの報告書だけということになるのですけれども、そういったところも踏まえて、生殖発生毒性専門の先生方、まずはこれの扱いですね。参考にすべきという御意見もあったと思うのですが、2世代はこれしか評価できないということを踏まえてコメントをいただきたいと思っておりますけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。ありがとうございます。

先ほど申し上げましたが、個別データが出されているので、評価に使うとしたら、度数データしか検定されていなかったみたいで、検定されていない部分も今ここにあるデータを全て統計処理していただいてから、どれが影響と判断されるのかを検討したほうがいいと思います。例えばドシエの238ページのF₁、F₂児の生存産児数の多分有意に低下しているというような数値なので、有意差があれば、これは影響と取るべきではないかと思えます。だから、検定処理をお願いいたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

多分使えるだろうと。使えるところは検定処理をしっかりとして再評価したほうがいいのではないかとことです。ありがとうございます。

それでは、○○、よろしく申し上げます。

○ ○○

○○です。

先ほど感染症のことを結構強く言ってしまいましたが、現時点では参考資料にすべきだと思っています。

それで、○○がおっしゃってくれましたけれども、私も同じドシエの238ページを見ていまして、いわゆる児動物の体重ですとか、生存胎児率ですとか、離乳時の体重ですとか、

その辺りの体重増加抑制や何かがあるのかどうなのかというのを数字的に見ると、10%以上の体重減少でするのでありそんな感じがしますので、その辺の統計検定をやって一通り見せていただいてからしっかりと判断すべきだと考えています。だから、現時点では参考資料にすべきだと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、よろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

感染症に感染していて、そういう実験環境で行われていて、催奇形性ですとか繁殖のほうで、そちらのところだけ切り抜いて異常がないから大丈夫というのは懸念される場所があるというのが正直な点です。

○○の意見を伺っておりまして、個別データでこの個体については大丈夫だからというのを一つ一つ検証していくという方法でも、本来ならあまり取られない方法かなと思うのですけれども、個別データを基に1匹ずつ検証していくという方法を取ったら、使えるところももう少しあるのかなと思うのですけれども、基本的には参考資料にするべきだと考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということは、参考資料とするけれども、全体評価には組み込まないということですね。確認したいのですけれども、F₂の毒性は評価できるということは、個別データを見てもみないと分からないということなののでしょうか。それとも、できるだろうということなののでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

個別データを詳細に見ていないので分からないのですけれども、病理所見とひもづけることができるのであれば、病変のない動物だけ、それも変なような気がするのですけれども、そういうことはもしかしたらできるかもしれません。初版で審議されたときは、統計学的な有意差がないという前提で、統計検定はやられていて、それで差はないということで影響なしという御判断をされたようですが、行われていないので、統計検定をやってから再度判断するというところでどうでしょうか。

以上です。

○ ○○

分かりました。

非常に難しいことがだんだん、昔は気づかなかったことがよく分かってきたということなのですけれども、今の科学レベルで見ると、やはりこのまま評価するのは難しいだろうという御意見だと思います。

ということで、事務局のほうでもう一回生殖の個別のデータをみんなで吟味して、統計をし直して。

〇〇、よろしくをお願いします。

〇 〇〇

御議論ありがとうございます。

すごく古いデータで、先生方には御不便をかけるのですがすけれども、まず最初の感染の話です。所見を見ますと、肺膿瘍と肺灰白色小嚢胞とあります。これはまさに感染の重症度からすると、肺膿瘍のほうが重篤な所見と私自身は解釈しています。そうしますと、この例数で言いますと、コントロールでも3匹いるわけです。それで、1 ppmではいなくて、25 ppm、500 ppmで3匹、それから、500 ppmで1匹。ですから、この試験自体に感染はあると考えられるのですがすけれども、これがその下の所見よりもこちらのほうを重視すると、際立って高用量で感染がひどいと私自身は解釈しませんでした。それから、そういうことも背景において、必要な解釈をしなくてはいけない事項ということで、体重増加抑制が毒性所見として認められているわけですがすけれども、先ほど〇〇に見ていただいて御意見をいただいた、統計処理すれば統計学的に有意差が出るのではないかとということも含めて、今、体重増加抑制というのはその部分を含めて所見として毒性に挙げられています。ですから、そういったところも、今後、統計処理をやり直すかどうかは別として、今、投与量が高いところでは、こういった毒性所見が認められているという背景、その上で繁殖能に対する影響が判断できるかどうかというところを御議論いただければなと思います。よろしくをお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございました。〇〇から貴重な御意見をいただいたと思います。

病理のほうは結局マクロ所見しか取っていないのですよね。組織でもみていないので、どういった感染が前面にあったのかも分かりませんし、マクロ的なものがあったものは、〇〇から御指摘があったとおりに用量依存性は全くないということで、イコール感染していただろうということです。

すみません。何度も同じ質問を聞くのですがすけれども、そういったことを踏まえて、やはり評価はできないということなのでしょうか。

〇〇、また振りますが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

新たな何かがあればいいのでしょうかすけれども、私の考えとしては参考資料だったら良いと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

先ほどの繁殖能に対する影響なのですけれども、生存産児数というのは繁殖能には入らないのですかね。有意に低下していそうなのですが、検定をした場合に、F₁世代の500 ppmの生存産児数が第1産、第2産とも有意差が出るかとは思いますが、どうでしょうか。

以上です。

○ ○○

今のコメントは生殖発生毒性に毒性所見として追記できそう、評価できそうだという理解でよろしいでしょうか。

○ ○○

もしも評価資料とするのであれば、はっきりと統計は処理したほうがいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いろいろお話を聞いた上でのコメントをよろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

何度も申し訳ありません。所見として小嚢胞がみえている個体があるのですけれども、先ほどの先生の御意見で重篤な場合に出てくる症状ということで、ここに症状は出ていないのだけれども感染はしているという個体ももしかしたら含まれている可能性があって、そういう個体も含めて、生殖毒性の毒性評価をするというのは、やはり別途適切な検定になっているかというところで懸念がありますので、私は参考資料にするべきではないかと考えています。

以上です。

○ ○○

恐れ入ります。事務局なのですけれども、今いただいた御意見について不明な点があったので、御教示いただいてもよろしいですか。

○○のほうから、生存産児数について検定をまずやって、影響があるかどうか調べたらよいという御意見をいただいたのですけれども、生存産児数に有意差があるかどうかでこの試験を使えるかどうかという判断は変わり得るものなのかどうかを教えていただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

御質問の趣旨がよく分からないのですが、この試験で評価というかNOAELとか繁殖能の評価をしようとするのであれば、統計処理は必要だと思うという意見です。使えるかどうかと聞かれると、もともとのデータというか検査項目自体が非常に著しく不足していますので、正確に評価はできない。ここに今出ているデータのみで評価するというのであれば、そのデータのみで評価はできると思います。

以上です。

○ ○○

今出ているデータで評価できるということでしょうか。

事務局のほう、疑問は晴れましたでしょうか。

○ ○○

すみません。評価に使えるかどうかについては調査会でお決めいただくものになります。御専門の先生方から参考資料としてしか使えないという御意見が既に一部出ている、評価資料にするか参考資料にするのかの判断の根拠となり得るデータが何か考察なり、統計検定なり、個体別の整理なりなんなりで何かを示されたら判断できるということでしたら、その条件を教えてくださいという質問に変えてもよろしいでしょうか。

○ ○○

よろしくをお願いします。

○ ○○

○○です。

私自身が混乱しておりますが、初版の審議で繁殖に影響はなさそうなのでという理由があったかと思うのですが、繁殖に影響がありそうだったら評価から外すのかということでもないかと思うのですけれども、全然お答えになっていなくて申し訳ございません。

○ ○○

5分休みますか。今、31分なので、36分から再開でよろしいでしょうか。一旦クールダウンしましょう。よろしくをお願いします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、5分たちましたので再開したいと思います。よろしくをお願いします。

今、39ページの生殖発生毒性試験の(1) 2世代繁殖試験(ラット)です。整理しますと、前回までは、初版の審議において供与動物に感染性の病変がみられたことから、本試験の扱いについて検討されていたのですけれども、親及びF₁世代について生殖発生毒性に関する妊娠率、生存低下等に正常と差がみられないこと、肺の膿瘍があった動物数がそれほど多くなかったという理由から評価可能とされて、評価の一つとして扱ってきました。

今回、第2版目に当たって審議していただいたところ、感染症を重く見て、これは参考資料にしようということだと。大まかな意見はそうだと思うのですが、初版では影響がほとんどないだろうと思われた感染症は重大な問題であるということで、今回の審議ではそういう判断に至ったということになるかと思えますけれども、それでよろしいでしょうか。

〇〇、まず御意見をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

くどくて重複になりますけれども、感染症を重く考慮したというところで、参考資料にしてみたらどうかという意見です。ただし、2世代繁殖試験というのはこの1本しかないので、掲載はする。しかし、参考資料として掲載をするのはどうかということです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

今、〇〇にまとめていただいたとおりで私はよいと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

先ほど事務局の方が来て話されていたのですが、そもそももともとの2世代試験はここに並べている新しい項目がないだけではなくて、繁殖毒性を評価するための重要な項目というかデータが著しく不足しています。これは例えば体重、摂餌量の測定回数が不足とか書いてありますけれども、レポートを見ますと、雌は妊娠後一回も測定していませんでした。そういうことなどに、プラス感染があったということで、参考資料にすることは賛成いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ということで、先生方の御意見は一致したと思います。この試験、前版までは評価に使っていたのですが、今回見直したところ、試験上問題があると。検査項目に大きな不足があるとともに、感染が認められたために、この試験は評価には使わないのだけれど

も、参考資料としては掲載するという事だと思えます。

では、こういう扱いにしたいと思えます。事務局のほうから何かコメントはありますか。大丈夫でしょうか。

○ ○○

御判断ありがとうございます。

参考資料にするということなのですけれども、そうしますと、この剤についての2世代繁殖試験というものが評価資料としてはなくなってしまうのですが、2世代にわたって摂取した場合の繁殖能への影響については判断できる、できない、そちらはどうなりましようか。

次のページに記載されている試験としては、今回追加で出された1世代繁殖試験の結果がございすけれども、こういったものを踏まえて、どのように評価されるかという点を御判断いただく必要が出てくると思えますので、御検討をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、そこは次の1世代繁殖試験が全部終わってから判断できるかどうかというのをもう一度聞かせていただきたいと思えます。

43ページです。(2) 1世代繁殖試験(ラット)、今回追加された試験ですけれども、こちらです。

事務局ボックスが44ページの下の方にあります。F₁の中で包皮分離日齢遅延が有意に認められているけれども、低体重による二次的影響と考察して、ARfDのエンドポイントとしなかったということがまず一点あります。

こちらに関しては、○○、○○、○○、皆さん事務局案に同意していただいたということによろしいでしょうか。

2点目として、500 ppm投与群の臓器重量、器官絶対重量又は比重量の変化が認められているということですが、病理組織学的変化が認められた脾臓、腎臓及び胸腺と、F₁世代雄の精巣上体の精子数減少が認められた精巣上体の重量変化を毒性所見としましたということですが。

こちらに関して、○○は具体的な毒性について考察すべきということです。○○は同意いただけるということで、F₁の離乳時にも同様な所見が出ているからいいだろうということですね。また、胸腺絶対及び比重量についてということでコメントをいただいています、それを表46に反映させてもらっています。○○のほうからも承知しましたといただいています。

○○、具体的な毒性について考察と書いてありますけれども、評価書は大丈夫ですよ。ありがとうございます。

3点目として、F₁の500 ppm投与群において精巣上体精子数減少が認められているということだけでも、繁殖能に対する影響は認められないとする記載案としているという

ことです。

これに関しては、異常は書いてあるのですけれども、生殖能については同意しますということで〇〇からいただいております。〇〇からは、精巣上体精子数減少についてコメントを追加させていただくということで、1) から4) までいろいろ傍証を挙げていただいて、低体重に関連した変化である可能性が高いという結論に同意していただいているということです。〇〇からはよろしいと思いますということです。ありがとうございます。

次に行かせていただきます。④として、P世代の500 ppm投与群において体重増加抑制が認められているのですけれども、僅かな量と考えてARfDのエンドポイントとしませんでしたという事務局案ですけれども、〇〇から確認しましたということです。〇〇からもオーケーということです。

〇〇のほうはコメントがなかったみたいですが、同意で大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

同意です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、⑤として、F₁世代の500 ppm投与群において、胸腺頸部の残留が出ているのですけれども、これは低体重/発育遅延による二次的変化ということで、ARfDのエンドポイントとしなかったという点についても、皆様御同意いただいております。

それから、⑥です。P世代の70 ppm以上でT₄の有意な減少が認められていますけれども、F₁の雌では認められていないことから毒性所見としなかったということで、これは皆さんよろしいということです。

〇〇からコメントをいただいておりますので、一言コメント、解説をよろしくお願ひします。

〇 〇〇

〇〇です。

結論とすれば、このT₄の変化は問題ないということです。用量依存的に減っていますが、生理的な範囲内に収まっているので、T₄の変化は有意差はありますが、毒性所見ではないと考えるということです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、皆さん毒性所見にしなかったということに御同意だと思います。

それから、今回表46に関してですけれども、F₁児動物の結果を哺乳期、育成期に分けて記載してくださいということで、次の47ページの表46として事務局のほうで表を作ってくださいとあります。ただし、児動物の一番下のカラムは親動物はF₁のところには2世代がないので斜線で表記してありますけれども、こういった形の表記にすることでいか

がでしょうか。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

修正していただいてありがとうございました。

これでよろしいのですが、1点誤記を訂正してください。P雌の妊娠0～7週は0～7日だと思います。

以上です。

〇 〇〇

週となっているところが日ではないかということですが、事務局、修正はよろしいでしょうか。よろしく願います。

これについて、〇〇、〇〇、コメントはありますか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。御同意ということです。

それでは、次の(3)発生毒性試験(ラット)①のほうに移らせていただきます。48ページのほうに事務局ボックスがありますけれども、前回の審議時のコメントが書いてあります。OECDテストガイドラインとの相違点です。①から⑤まで挙げられていますけれども、〇〇からは相違点については丁寧に考察すべきですというコメントをいただいております。

〇〇からは、③から⑤、厳密には満たしていないのですけれども、申請者の回答は概ね受入れられるだろうということです。

〇〇のほうからはコメントをいただいていたようではございますけれども、受入れは大丈夫そうだと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。

また、事務局ボックスの下のほうです。75 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重減少、摂餌量減少ですけれども、こちらをARfDのエンドポイントとしましたということで、①で皆さんにコメントをいただいておりますけれども、いずれの先生もよろしいのではないかとということです。

それから、②ですけれども、20 mg/kg体重/日投与群の児動物で舌骨とか尾椎椎骨の骨化遅延がみられております。また、骨格変異も認められているのですけれども、これをARfDのエンドポイントとしましたということで、〇〇、〇〇はオーケーということです。それから、〇〇もこれは大丈夫でしょうということです。エンドポイントとしてよろしいのではないかとということです。

これに関しては、机上配布資料3を事務局のほうで準備していただいて、サマリーデータをつけていただいております。

49ページの下ボックスで【事務局より】となっていて、この骨化遅延に関してですけれども、75 mg/kg体重/日にするのか20 mg/kg体重/日からにするのかというところだったと思います。

この問いかけに関して、〇〇は20 mg/kg体重/日投与群の尾椎椎骨未骨化あるいは第5胸椎の未骨化も有意差が出ていないので、毒性と取るのは骨化遅延の75 mg/kg体重/日からでよいだろうという御判断をいただいております。

〇〇からも同様に20 mg/kg体重/日投与群については結果を確認すべきだけれども、有意差があるものについては記載するという事なので、有意差がないものは毒性と取らなくてよいだろうということだと思います。

〇〇のほうからは、骨化遅延については20 mg/kg体重/日以下で毒性と考えなくてよいと思いますということですが、第5胸骨の未骨化については有意差はありませんけれども、用量依存性があるということで、20 mg/kg体重/日から毒性所見としていいのではないかというコメントをいただいております。

〇〇、この辺のコメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

ドシエの261ページですけれども、第5胸骨の未骨化についてそのように思いましたけれども、〇〇と〇〇の御意見に同意で妥当と思いました。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

では、この未骨化については75 mg/kg体重/日投与群からでよいだろうということで御同意されたと思います。

事務局のほうから表47を修正いただいたのですけれども、20 mg/kg体重/日投与群のところを書いてある骨化遅延は削除になるということですのでよろしいですね。削除ではないな。上のほうに上がるということですね。75 mg/kg体重/日投与群のほうに移動ですね。20 mg/kg体重/日投与群は骨格変異のみということになるかと思います。

(3) 発生毒性試験(ラット)①で審議していただくところはここまでだったと思いますけれども、何か追加はございませんでしょうか。なければ②のほうに移らせていただきます。

〇 〇〇

〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

事務局からの修正案で、表47の修正は今おっしゃったのですけれども、本文もオーケーなので、よろしくお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

本文修正案もこれでよろしいということですね。どうもありがとうございました。

お願いします。

○ ○○

事務局でございます。

御相談をよろしいでしょうか。まだキノクラミンはこの後たくさん御審議いただくところではございますが、本日、もう一つの議題としてペントキサゾンもお願いしようと考えておりまして、そちらの時間もございますが、いかがいたしましょうか。

○ ○○

(4) 生殖発生毒性(ラット)②の前までですね。宿題は生殖発生もかなり残っていますので、この辺で、あとは次回持ち越しということにしましょうか。また、大きな課題ですね。2世代の評価ができるかどうかということも次この審議を行うときに慎重に考察いただき、御審議いただければと思います。

では、次の剤に移るということで、皆さん御異論はないでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、次の剤に移らせていただきたいと思います。

経緯を含めて、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ ○○

恐れ入ります。その前に、○○はここで退室されます。

○ ○○

○○、どうもありがとうございました。

○ ○○

では、資料2、机上配布資料4をお手元に御用意ください。

ペントキサゾンは除草剤で、イネ、ひえに使用します。今回再評価の対象とされております。

資料2の評価書案の表紙にありますとおり、前回5月に御審議をいただいております、そこで主に2点継続になっていた点がございました。動物体内動態試験で胆汁中の排泄試験の扱いをどうするかというところと、発生毒性試験のウサギで考察を求めるべきという御意見をいただいておりますので、今回、回答が提出されておりますので、引き続き審議をお願いいたします。

このほかに審議済みの部分についても幾つかコメントをいただいている部分がありまして、遺伝毒性についてもコメントをいただいているところがあるのですが、そういうところがありますので、御審議いただければと思います。

では、審議の経緯、4ページをお願いいたします。

今回、第2版関係が4行目からございます。初版は2009年に出ております。第2版の要請事項説明は去年の10月に行われております。

本剤の概要は9ページ、10ページにございます。

開発の経緯は10ページの3行目ですが、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効果をもたらすというものとなっております。

では、中身に入りたいと思います。17ページをお願いいたします。

17ページの2行目のところで修正を入れているところがございます。こちらはヤギの家畜代謝試験で認められた代謝物についてです。表の中で未同定というのがあるのですが、その説明を脚注でしてしまして、前は複数の未同定代謝物のうち、単一成分の最大値であると書いていたのですが、前回御確認いただいたところ、単一成分に限らず画分の最大値が含まれているのではないかと御指摘を踏まえて修正することとなったところです。

7行目下のボックスに〇〇からいただいたコメントを記載しております。事務局で修正した案があったのですが、〇〇からよりドシエの表現方法にそろえたほうがいいのではないかと御指摘をいただきましたので、最終的に複数の未同定代謝物のうち最大成分あるいは最大画分という脚注と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、同様の内容がニワトリのほうの試験でもございまして、19ページの6行目、7行目についても同じように修正をする案としております。

続いて、22ページをお願いいたします。

14行目の下のボックスに【事務局より】と書いております。本剤は比較的赤血球に残留しやすいという傾向がございましたので、赤血球中の代謝物についても評価書に追記をしてはどうかということで前回の審議で御意見をいただきました。それを踏まえまして、23ページの3行目から6行目のところにかけて追記をしております。

それとともに、24ページ、25ページの表17-2のところにも赤血球の結果について表に追記しております。

23ページの3行目からの本文で「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」としていた部分について、〇〇からコメントをいただきました。22ページの15行目の上のボックスの中の【〇〇より】のところなのですが、「結合性のある中間代謝分解物」となると共有結合を考えてしまいます。変異原性がほとんどないことから、共有結合もあるかもしれませんが、強い親和性で結合している可能性もあると思いますということで、修文案としては「タンパク質と親和性の高い代謝分解物の生成が示唆された」としております。いただいたとおり修正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、24ページをお願いいたします。

2行目の下にボックスがございまして、〇〇からコメントをいただいています。ローマ数字に関する御指摘なのですが、11だけほかの表記と異なって2文字が使用されていますということです。その下の【事務局より】に書いておられるのですが、11、12までは変換すると1文字の表記が可能だったのでありますが、13以降は1文字表記できなかったため、11も12も併せてどちらも13以降と合わせて2文字の表記としていますと

ころでございます。

続いて、26ページをお願いいたします。

14行目から胆汁中排泄試験でございます。こちらですが、1995年の古い試験と、その後29ページから載せております2011年の新しい胆汁中排泄試験というのがございます。この26ページの古いほうの試験なのですが、前版で評価に用いるのは不相当と判断されておりまして、この扱いをどうするかというのが前回に引き続き今回も御検討いただくポイントとなっております。

ボックスの中ですが、まず、この試験が前版で不相当とされた理由について、議事録を確認した内容を載せております。ポツを2つ書いていまして、主な理由として、まず一点は胆管カニューレを挿入したにもかかわらず、尿中排泄量が増えておりおかしいのではないかということ。もう一点が胆汁の採取方法が不適切であった。具体的には、議事録で書いているところによると、胆汁を分けて取り、その後、十二指腸の胆管の開口部のところに戻すというような方法が取られている。腸管に戻すのであれば、胃壁を通じて十二指腸に戻すべきであり、また、胆汁酸を足す必要があるにもかかわらず、それがされていないといった2点の理由から不相当と判断されていたというところではあります。

こちらは古いのを削除して新しいものだけにしようかと前回御提案したのですが、その下、【〇〇より】とありますとおり、胆汁中の代謝物の測定データはどうなっていますでしょうかといただいでいて、次の27ページをお願いいたします。

27ページの【事務局より】にあるとおり、1995年の試験のほうでは胆汁中の代謝物が同定されていたのですが、一方、新しいほうでは具体的な同定はされておらず、クロマトグラム上に多数の代謝物ピークが検出されたといった記載のみ報告書でされていた状況でした。

また、前回もう一点確認すべきといただいたのが、未変化体の量はどうなっているのかということになります。胆汁中の未変化体については、新しい試験、古い試験ともに認められなかったという結果でしたので、そういった結果でしたということをごに書いております。

ということで、代謝物についての情報が古い試験でのみ詳しいのが載っていたということで、扱いをどうしようかというのを改めて御検討いただくために、まず古い試験が本当に不適切なのかというのを御確認いただいて、代謝物の記載をどうするかというのを御検討いただくこととなっております。

28ページに今回いただいた御意見を書いております。

まず、〇〇からは、胆汁採取に関しては通常の方法です。議事録に書いているようなことは行われていないとのことで、試験方法に逸脱があり、胆汁酸を十二指腸から補給する予定が実施されていなかった。これについては、この逸脱が試験結果に悪影響を及ぼさなかったと判断したと報告書にあるのですが、胆汁流の低下により、尿中への排泄率が増加した可能性は否めないことから、本試験結果を採用しないということに同意いたします。

今回の胆汁排泄の試験結果に基づいて、「HPLCクロマトグラム上に多数の代謝物ピークが検出され、また、被験物質であるペントキサゾンが胆汁中成分として認められなかった」を情報として追加することでよいものと思いますといただきました。

その下、【〇〇より】ですが、1995年の胆汁排泄試験では、確かに尿中排泄が通常ラット尿中排泄より高く、理由が不明です。2011年の試験では妥当な結果と思われます。第1版の審議でこの点が指摘され、1995年のデータを記載しないことにしたことは賛同いたします。しかし、胆管カニュレーション実験方法の疑義は確認できませんでした。事務局から記載いただいたとおり、実験方法は一般的なもので、議事録にあるような方法の記載は見つけれませんでした。1995年と2011年の胆汁排泄試験はほぼ同じで、胆汁を採取することによる胆汁酸の低下を補うことはされていません。胆汁酸の不足により、胆汁中排泄が低下して尿中排泄が高まったのかとも考えましたが、1995年データでは24時間で既に尿中排泄が高いので、あまり影響はなかったと考えられます。胆汁中代謝物に関しては、未変化体は認められず、未同定の代謝物が多数観察されたという記載か、未記載でよいと思いますといただきました。

その少し下に行っていたいで、〇〇よりもコメントいただいております。過去に議論されたように、本データを不採用とすることに賛成です。また、胆汁中の代謝物については〇〇の案でいいと思いますといただいております。

ということで、先生方の御意見を踏まえまして、古いほうの胆汁中排泄試験は削除して、代謝物については23ページの7行目から9行目に記載案を書いております。「胆汁についてHPLC分析が実施された結果、多数の代謝物ピークが検出され、未変化のペントキサゾンは認められなかった」と、報告書に書かれているような表現を踏まえる形でこのような表現とする案としております。このような書き方でよいか、御確認いただければと思います。

続いて、36ページをお願いいたします。

16行目からの発生毒性試験（ウサギ）について、こちらが確認事項を出しておりまして、考察を求めている試験となります。

まず確認事項について御説明したいと思います。37ページの下の方のボックスを御覧ください。

確認事項は2点ありました。まず確認事項①ですが、本剤の最高用量群1,000 mg/kg体重/日投与群では、母動物の死亡や流産が多くみられ、生存した母動物から得られた胎児数が少ない。そういう状況の中で、本剤による胎児への影響について十分に検討できるのか考察するという事。また、投与期間がガイドラインよりも短くて、投与期間を延長した場合、母動物に対する影響が顕著になる可能性があるほか、胎児への影響も懸念されるが、もし投与期間を延長した場合に生じ得る胎児への影響について考察することとまとめておりました。

その回答をその下にも書いております。回答は机上配布資料4にあるのですが、この回答

の内容自体、全く同じものをこちらの評価書案のほうに記載しておりますので、評価書を見ていただいて問題ないかなと思います。

回答としては、まず、OECDテストガイドラインでは、剖検の時点で着床部位のある雌がおよそ20匹得られるように十分な数の雌を含める。着床部位のある雌が16匹未満の場合、その群は妥当とみなされない場合がある。母体死亡率が10%を超えない限り、試験は無効とはならないとされているというところで、この試験では妊娠動物が各群17～18匹確保されている。ただ、投与期間中や投与終了後に死亡が中間用量群、高用量群でそれぞれ1例、2例みられていたり、あとは流産、早産がみられているというので、剖検時には中間用量群で13匹、高用量群で7匹という状態だった。高用量群において生存胎児が得られたのは7腹のみであり、統計学的評価上、胎児の検査数が不十分である可能性は否定できないが、奇形や変異についても高用量群における各所見の出現頻度は対照群と同等か低値であったので、仮に検査する胎児数が増えたとしても、高用量群における奇形又は変異の出現頻度が増加する可能性は低いと考えられたという考察がされております。

これについて、先生方からの御意見をその下に書いております。〇〇からは、サンプル数の問題のみでなく、母獣が死ぬような影響が出る条件下で評価が行われたときに、胎児への影響が適切に評価できていると考えにくいことが懸念されます。母獣の死亡率が10%に近いあるいは超えていることから、評価できないとするのが妥当ではないかと考えます。

その下、〇〇からは、1,000 mg/kg体重/日投与群では母動物の死亡率が高く、死亡をすり抜けて生存した胎児を評価したことにより、胎児の無毒性量を1,000 mg/kg体重/日とするのは妥当とは考えにくいです。なので、この最高用量を評価から除く考えもありますといただいています。

次の38ページをお願いします。

投与期間が短いことに関する考察回答です。これについては、母動物に対する毒性影響が仮に投与期間を延長した場合、顕著になる可能性は否定できないが、胎児に対しては限度用量を投与しても何ら毒性兆候が認められていないことから、投与期間が延長されたとしても、母動物の死亡や流・早産による胎児の総検査数が減少する可能性は否定できないものの、胎児に対する新たな毒性影響が出現する可能性は低いと推察されたとの考察です。

それにいただいた御意見はその下でして、〇〇からは、投与期間を延長しても結果は変わらないと推察できる点については許容できますが、胎児に影響はないとする結論については懸念されます。

〇〇からは、1,000 mg/kg体重/日は母動物にとっても死亡率が高い用量であり、少ない胎児数での評価はできないと考えますといただきました。

また、その下ですが、〇〇からコメントをいただいています。このような母獣の死亡率が10%を超えるというような実験条件下でも、胎児の評価には支障がないとして評価された先例があるのか確認いただけますかといただきましたので、その下の【事務局より】

で調べた結果を書いております。

まず本剤ですが、先ほど御説明したとおり、第2版の審議でして、前版からこの試験は載っております。その際は特にその点について議論されることはなく、胎児で本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日が無毒性量であると考えられるという記載となっております。

また、ほかの評価書を見たところ、母動物の死亡率が10%を超える場合であっても、胎児の評価が行われているものというのは複数ありました。

一方で、一部の評価書では次のような例がありましたとして、2つ例を挙げております。1点目が、評価に十分な生存胎児が得られなかった用量を評価に用いずに、本文で、胎児では、評価に十分な胎児が得られなかったことから、1,000 mg/kg体重/日の投与群を評価に用いないこととし、無毒性量は300 mg/kg体重/日であると考えられた。というような記載がされているものがあつたり、2点目の例として、これは今回とは状況が違うかなと思うのですが、いずれの投与群でも十分な胎児数が得られなかったので参考資料としたといった例もございました。

これらを参考にさせていただきつつ、御検討いただければと思います。

その下、確認事項の2点目ですが、データの統計学的分析が腹単位か不明だったので、再計算、再検定をした結果を示すこととしておりました。

この検定の結果は、机上配布資料4の最後のページにございます。結果としては、各投与群における各所見の出現頻度に統計学的有意差は認められず、胎児に対して催奇形性を有しないという結論に変わりはないという考察です。

先生からは、〇〇より確認しました、〇〇からも確認しましたといただいております。

本試験ですが、1点、ARfDのエンドポイントについても伺っております。37ページの5行目の下のボックスをお願いいたします。

1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物において、妊娠9日以降に肛門周囲の被毛汚染の増加が認められていたのですけれども、発現時期を確認したところ、投与初期における発生数は少ないので、ARfDのエンドポイントとしない案としておまして、〇〇からその案でよいと考えますといただいております。こちら併せて御検討をお願いいたします。

続いて、44ページをお願いいたします。

10行目から代謝物の遺伝毒性試験がございまして、そちらも前回審議済みではあるのですが、20行目の下のボックスにありますとおり、〇〇からコメントをいただきました。該当する部分は本文の15行目、16行目のところなのですが、代謝物Ⅷについて染色体異常試験で陽性の結果が出ているのですが、コメント試験で陰性の結果が得られたので、問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという結論になっていまして、前版からもそうなっているのですけれども、*in vitro*コメント試験で染色体異常試験の陽性を否定できるのでしょうかといただいております。

こちらなのですが、前回5月の調査会で同じ御質問を〇〇からいただいております、

結果、前版と同じ結論で問題ないという御意見をいただいていた部分です。なので、44ページの下の部分から次のページ、さらにその次のページにかけて、前回5月にどのような御議論をいただいたのかというのを改めて載せております。

内容としましては、まず前回〇〇からいただいたのが、*in vitro*の試験で陽性が出たとき、通常、*in vivo*の試験を要求されていると思うのですが、今回はされていなくて、前版の審議でどのようなことが議論されていたのかというのを御質問いただいております。

代謝物Ⅷについては、染色体異常で陽性が出た用量というのが細胞死が多くみられる高用量でありまして、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、問題となる遺伝毒性はないと判断されていましてということをお伝えしております。

また、〇〇とあと〇〇も過去の議事録も御確認いただきまして、本剤は、代謝物Ⅷもそうですが、代謝物Ⅹですとか原体の遺伝毒性についても相当議論されておまして、追加の試験などを要求したりという経緯もあり、最終的に原体について*in vivo*の試験を要求して、その結果、陰性であったので、問題ないという結論となっていたという前版の流れも御確認いただいた上で、今回も問題ないのではないかとといった御意見をいただいたところでございます。改めて御確認いただければと思います。

食品健康影響評価の前までは以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

時間も4時を過ぎていますので、本剤の問題になっているのは胆汁排泄と発生毒性の部分だったと思いますけれども、順番を入れ替えて、まずは遺伝毒性を先に審議したいと思います。

〇〇のほうから、前回も一応議論になったのですけれども、*in vitro*コメット試験で染色体異常試験の陽性を否定できるのでしょうかというコメントをいただいております。〇〇、〇〇に前回も御説明いただいて確認もしていただいたのですけれども、〇〇、もう一度コメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

当該代謝物は、原体から出来上がるものですので、原体を用いた試験は、原体とその代謝物群を試験したことになると思います。その試験結果で陰性であれば問題ないという考え方は、これまでも〇〇や複数の遺伝毒性の専門家も言っていることと思います。私自身もそう思いますし、陰性でいいのだらうと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇のほうからコメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

メカニズム的には同じものではないかと思うのですけれども、原体のほうで陰性というところで、代謝物の評価なので問題ないと考えた次第です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

前回は議論があったということで、説明を読ませていただいて納得しました。

できればなのですが、評価書のほうに何か一言入れられないですか。これだけきちんと議論をした上で陰性と判断しているので、今の評価書だと44ページの16行目にコメント試験で陰性の結果が得られたので問題ないみたいになってしまっているのですが、何も経緯を知らない人は、ここだけ読むとコメント試験が陰性だから陰性と判断したと単純に読んでしまうと思うのですよね。もう少し一言経緯が書けるといいのかなと思いました。可能であれば御検討ください。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

コメント試験で陰性の結果が得られた代謝物Ⅷ、これに関して事務局のほうでもう少し盛り込めますでしょうか。盛り込めるようでしたら文案を作ってください、○○と遺伝毒性の先生に確認していただくということは可能でしょうか。

○ ○○

はい。記載内容としましては、先生に今いただいた御意見ですと、代謝物Ⅷはラットの動物の体内動態試験で認められる代謝物であり、原体を用いた*in vivo*のコメント試験で陰性の結果が得られているからでよろしいですか。

○ ○○

そんな感じでいいと思います。

○ ○○

では、文案を作成して御確認をお願いしたいと思います。よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

順番が前後して申し訳ございませんでした。それでは、最初のほうに戻りたいと思います。代謝の関係のところですか。17ページです。これは、まず17ページの表9の下のところで、前回の審議を経て事務局で修正案を記載したのですが、それに対して○○より表現を改めるコメントをいただいております。

○○、こちらはどうでしょうか。

○ ○○

これで結構です。

○ ○○

代謝の先生方はこれでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

こちらの表現は19ページの表12の下でも統一されているということです。

次は22ページです。これは赤血球に残留性がある傾向があるということで、この表現です。次の23ページ目の3～6行目までに記載があります。こちら、修正案に関して○○から確認いたしましたということで、○○から若干修正文をいただいております。

○○、コメントをお願いします。

○ ○○

結合性があるというのは、私的には共有結合を考えてしまうのです。そういうデータも何も示されていないし、むしろ非常に高い親和性のために血液中に残ったというの也被えられるので、ここはトーンを下げて、「親和性の高い」という修文を提案しました。私はそうなのですが、ほかの代謝の先生方の意見を伺いたいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

結合性ではなくて、「親和性の高い」という表現に修正いただきましたけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

悩んでいるところでして、確かにcovalent bindingであることは示されていませんけれども、no covalentであることも一方で示されていないので、そのときに「親和性」という言葉を使っていいかは、今、判断に悩んでいるところです。どうしましょうか。

○ ○○

○○、今、no covalent bindingというデータも示されていないのでどうでしょうかという御意見がありましたけれども、その点についていかがでしょうか。

○ ○○

おっしゃるとおりで、私も何とも言えないのですが、難しいですね。

○ ○○

「結合性」と記載した場合は、代謝の先生が読まれると大体covalent bindingを示してしまうという感じなのではないでしょうか。

○ ○○

“covalent”、「共有結合」とは書いていないので、読む側に委ねられるところは確かにあります。

○ ○○

ということは。

○ ○○

私は取り下げます。結合性でいいです。そうしてください。

○ ○○

ということで、「結合性のある」ということであれば、共有結合と断定していないので許容できるだろうということによろしいでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

「示唆された」となっているので、どちらでもいいと思います。

○ ○○

分かりました。許容範囲だろうということですね。

では、これは原文のとおり、「結合性のある」ということで収めさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

それを反映しまして、24ページと25ページの表中に赤血球のデータを入れ込んでおりますけれども、これに関しても、先生方、御異論はないでしょうか。

ありがとうございます。大丈夫ですね。

それでは、24ページのボックスです。○○から、表記の仕方ですが、11だけ2文字になっているのだけれども、これはタイプ上の問題であるということで、大きな問題ではないと思うのですが、これによろしいでしょうか。

○ ○○

11だけこの表にはあるので目立っていただけですので、結構です。

○ ○○

ちょっとかっこ悪いと言えはかっこ悪いですが、これによろしく願います。

それでは、26ページです。胆汁排泄試験のほうですが、これは古いものと新しいものが出ていて、古いものは代謝物の同定がなされているのですが、試験条件がいろいろ問題があって、不適であろうという判断です。新しいほうの試験を掲載するのだけれども、そちらでは代謝物の同定がされていないということで審議がなされていて、○○のほうからは、案として、HPLCクロマトグラム上に多数の代謝物ピークが検出され、また、被験物質であるペントキサゾンが胆汁中成分として認められなかった。未変化体もなかったということも記載したほうがよろしいでしょうということです。

それから、○○からは、同じように前の試験は採用せずに、未変化体は認められず、未同定の代謝物が多数観察されたということによろしいでしょう。

○○からも、前の試験は不採用でよろしいと。コメントとしては、未変化体は認められ

ず、未同定の代謝物が多数観察されたということで、ページはちょっと戻りますけれども、23ページの7～9行目、実際に具体的には18行目からです。「HPLC分析が実施された結果、多数の代謝物ピークが検出され、未変化のペントキサゾンは認められなかった」という記載になっていますけれども、こちらの表現でよろしかったでしょうか。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、代謝部分はこれで終了と思われまますけれども、全体を通して何か追加はございますでしょうか。

なければ、生殖発生毒性試験のほうに移りたいと思います。それでは、36ページをお願いします。

こちらの発生毒性試験（ウサギ）に確認事項がありました。事務局の説明では後のほうからだったのですがけれども、最初に上のボックスから行きたいと思います。前回審議時のことですがけれども、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物においていろいろ認められましたけれども、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたということで、〇〇のほうからはしなくてよいということです。

その元になるのがこの下のほうですけれども、①の確認事項です。1,000 mg/kg体重/日投与群で母動物の死亡や流産が多かったということで、評価できるかということなのですが、〇〇からは評価できないだろうということです。〇〇のほうからも1,000 mg/kg体重/日投与群は評価から除いたほうがいだろうということです。

これに関連して、〇〇のほうから、母動物の死亡率が10%を超える場合の実験結果について、過去の試験でも許容されるのですかということですけれども、過去の事例を事務局から38ページのボックスの下のほうで示していただいております。

まず1つ目が、本剤の1回目の評価がこれに当たるということです。ほかの評価書でも同じようなシチュエーションのものがあったということで、ピリプロキシフェンです。こ

これは、具体的に言いますと、胎児では評価に十分な生体胎児数が得られなかったことから、最高用量の1,000 mg/kg体重/日は評価に用いないこととして、無毒性量はその下の用量を取ったということです。もう一つは、パラコートとして十分な胎児数が認められなかったことから参考資料とされたということですが、全体的にこの扱いをどうするかということで、1,000 mg/kg体重/日は評価に用いないのだけれども、その下の用量から記載するというのは、事務局の例にもあるので受け入れやすいのかなと思いますけれども、〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

〇〇のコメントも読んでいいかなと思ったのですが、母動物のほうが100 mg/kg体重/日で無毒性となっていますので、胎児もそちらにそろえてはどうかと。1,000 mg/kg体重/日投与群でも有意に死亡率が上がっていますので、その上で子供の評価をするのは懸念があるのではという考えです。

1つ思ったのですが、300 mg/kg体重/日投与群のほうなのですが、有意差はなしなのですが、これはどうして母動物は100 mg/kg体重/日が無毒性になったのか読み取れなかったのですが、高い用量で毒性というのはということであれば問題ありません。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしくお願いします。

○ 〇〇

〇〇です。

〇〇のおっしゃったことと重複するかもしれませんが、やはり1,000 mg/kg体重/日投与群のところは母動物が死亡のみならず流産や早産がかなり多いというところで、たまたま母動物の死亡等をすり抜けて得られた胎児が正常だったから、胎児は1,000 mg/kg体重/日が無毒性だという考えは妥当だと考えていなくて、コメントは書きませんでしたけれども、その下の300 mg/kg体重/日投与群のところでもみてみましても、妊娠動物17匹に対して生存動物が13匹であるということになると、24%ほど母動物に毒性があるといったところで、さらにそれをすり抜けて胎児を評価するというところになると、それもまた妥当性が問われます。300 mg/kg体重/日のところを母毒性があるということで評価できないということでしたら、その用量の胎児も同様に評価できないということになりますので、評価書案の母動物で100 mg/kg体重/日のところが無毒性ということであれば、胎児に関しても100 mg/kg体重/日が妥当であると考えております。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございました。

両先生は同じ御意見ということで、1,000 mg/kg体重/日は評価にできないということです。その下の用量300 mg/kg体重/日も不適當ということで、母動物と同じ100 mg/kg体重/日が胎児での無毒性量になるということだと思います。

事務局、こちらのほうで修正をお願いしてよろしいでしょうか。

○ ○○

恐れ入ります。今の御判断なのですけれども、母動物に死亡が認められる用量については、胎児の評価に用いなかったというような内容の記載を評価書に残したほうがよろしいですか。

○ ○○

そうと思います。

○○、いかがでしょうか。○○からは御同意いただきました。

御同意いただきましたので、判断に至った背景を一言加えていただくということでよろしくをお願いします。

ありがとうございます。

続きまして、同じく38ページで確認事項の②です。OECDテストガイドラインとの相違点のうち、データの統計学的分析が腹単位だったのか不明であるということで、机上配布資料4を準備局のほうで提出していただきました。一番最後のページになると思いますけれども、こちらのデータを両先生に御確認いただいて、胎児に対して催奇形性を有しないという結論に変わりはないということに御同意されたということだと思いますけれども、こちらについて大丈夫でしょうか。コメントはございますか。

御同意いただきました。ありがとうございます。

それでは、ペントキサゾンの審議が残っていた部分、食品健康影響評価の前までは全てだと思いましたが、ここまですべて何か全体を通してコメントはありますでしょうか。

なければ、食品健康影響評価のほうをお願いいたします。

○ ○○

すみません。聞き逃したかもしれないのですが、37ページのARfDのエンドポイントとするかどうかというのは御確認いただいていたでしょうか。

○ ○○

こちらはしないということで○○からコメントをいただいていたけれども、○○もよろしいですね。

ARfDのエンドポイントとはしないということでよろしくをお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、食品健康影響評価、49ページをお願いいたします。

まず6行目の下にボックスを設けておまして、2点ございます。

1点目ですが、過去のOECDテストガイドラインに基づき実施された試験があったこ

とに関しては、御審議の結果を踏まえ記載しますとしております。これまでの再評価の剤を踏まえて同じような記載とする場合、今読み上げさせていただきますが、評価に用いた試験成績において、過去のOECDテストガイドラインに基づき実施されている試験も確認されたが、ペントキサゾンの代謝毒性プロファイルを適切に把握できることから評価は可能と判断したといった内容になるかと思いますが、そういうことを記載させていただくことでよいか御確認をお願いいたします。

2点目ですが、神経毒性試験で発達神経毒性試験は本剤については実施されておられませんけれども、ドシエでも考察されておりますとおり、神経毒性を示唆する所見がなかったということで、それで試験は実施していないけれども問題ないかと伺っております、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇からそれでいいと思いますといただいております。

次の50ページをお願いいたします。

2行目から28行目に各試験の概要を書いているのですが、こちらは前回の審議時に既に御確認いただいて反映済みの部分となっております。

29行目から毒性試験の結果の概要を書いております、内容としては前版と変わらず、最近の記載にそろえた記載整備などを行っている程度となっております。

また、36行目からその次のページの10行目にかけて長く文章が消されていますけれども、こちらも前回御審議いただいていて、膀胱の所見についてのメカニズムなどの考察を書いているのですが、それはその他の試験の部分に移すということで前回御同意いただいているので、消しているところとなっております。

51ページの11行目から14行目がばく露評価対象物質についての記載でして、農産物、魚介類中のばく露評価対象物質は、前版と変わらず親化合物のみとする案としていまして、その理由というのを今回追記しております。植物代謝試験で10%TRRを超える代謝物としてIVの抱合体が認められたが、代謝物IVはラットにおいても認められ、作物残留試験の結果、いずれの試料においても定量限界未満であったことからというのを追記しているのみです。畜産物については残留試験が提出されていないので、ばく露評価対象物質を設定しておりません。

続いてADI、ARfDですが、17行目からです。ADIは前版と変わらない値とする案としておまして、21行目から23行目、今回ARfDを設定していただくのですが、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、設定は不要と判断したとする案としております。御検討をお願いいたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価のところに行きたいと思っておりますけれども、49ページ、事務局ボックスから2つ前回の審議時に挙げられておりますけれども、①過去のOECDテストガイドラインに基づき実施された試験があったことに関しては、審議の結果を踏まえ

て記載しますということで記載整備がされております。

②なのですけれども、本剤に関わる神経毒性試験はやられていないのですけれども、どうかということで、〇〇、〇〇、〇〇から実施しなくてよいということで、毒性の先生方の判断は必要ないという判断でよいかと思います。

ということで記載が整理されております。50ページです。

50ページ下のほうから、膀胱の所見の発生メカニズムに関しては前のほうに移したということで、ここのセクションからは移動させていただいております。

ばく露評価対象物質としては親化合物のみということで、ARfDの設定は不要、ADIはイヌを用いた1年間の慢性毒性試験を根拠に0.23 mg/kg体重/日に設定ということですが、この辺に関してコメントはないでしょうか。特にコメントはなさそうだと思いますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

〇 〇〇

御同意いただいております。ありがとうございます。

〇〇もよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、食品安全委員会農薬第四専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験の23.1 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.23 mg/kg体重/日を許容一日摂取量 (ADI) と設定しました。

また、ペントキサゾンの単回投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量 (ARfD) は設定する必要はないと判断したということでまとめさせていただきます。

それでは、今後の進め方について、事務局、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

まずペントキサゾンにつきましては、本日の審議結果を踏まえて評価書を修正いたします。

2点御指示いただきました。代謝物ⅧとⅩの遺伝毒性の記載、それから、ウサギの発生毒性試験の中用量以上の胎児について評価に用いなかったという点の記載案については、事務局で案を作成いたしまして、担当の先生方、座長の先生方等に御確認をお願いしたいと思います。

その後、評価書案を食品安全委員会へ報告する予定でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

キノクラミンのほうはまた次回ですかね。

〇 〇〇

〇〇、御相談なのですが、まだ十数分時間がございしますが、キノクラミンの遺伝毒性の
ところの御審議の続きをお願いしてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

分かりました。

まだ時間があるということで、〇〇、よろしく申し上げます。

では、キノクラミンの遺伝毒性のところの説明をよろしく申し上げます。

〇 〇〇

とても大きなコメントを〇〇からいただいていますので、できれば今回〇〇からどうい
った御趣旨のコメントか御解説いただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

そうですね。ありがとうございます。

時間もないことですので、60ページを開いていただいて、〇〇のほうから貴重なコメ
ントをいただいております。

先生、経緯も含めて御説明いただければ。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

コメントのとおりですけれども、復帰突然変異試験の結果は明確に陽性を示しており、
同じ突然変異試験である *in vivo* のトランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験
(TG試験) でフォローアップすべきところがしていないという見方もできます。しかし
ながら、*in vivo* コメット試験は最大用量の2,000 mg/kg体重までやって陰性であること
が確認されています。現時点において農薬の登録申請において提出すべき資料というのを見
ると、遺伝毒性は復帰突然変異試験と *in vitro* の染色体異常試験と *in vivo* の小核試験で、
復帰突然変異試験の試験結果が陽性の場合、*in vivo* のTG試験又はDNA損傷性(コメ
ット試験等)の試験成績を提出することとされており、申請者の申請資料というのはその
条件を満たしていると私は考えます。

食品安全委員会には、弊部のメンバーが複数参加していて、それぞれが違うことを発言
するとよくありませんので、部内で統一見解みたいなもの、つまり、Ames試験で明確に
陽性が出た場合は、それと同じエンドポイントである突然変異試験の *in vivo* TG試験を
実施してもらったほうがいいのではないかとということをお話するとか、そういったガイ
ダンスを整備することが今後重要なのではないかとということをお話しました。*In
vivo* TG試験がガイドライン化されてから10年以上経ちましたし、昨今、遺伝毒性試験は
随時アップデートされていますので、今後もまた、私は関与していないですけれども、今
まさにガイドライン化に向けて次世代シーケンスで突然変異誘発性をみる試験が進んでい
るようですし、そろそろそういった新技術を明記していったらいいのではないかと弊部の
ほうでは言っています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

今後の展望ということですかね。

○ ○○

はい。今回、申請者は不足なく科学的な資料を提出していると思います。

○ ○○

ありがとうございます。

結果としては、遺伝毒性はネガティブということで受け入れるのだけれども、今後はいろいろなトランスジェニックを使った *in vivo* の試験もやっていく必要があるだろうということだと思います。

どうぞ。

○ ○○

事務局からよろしいでしょうか。

今、○○のほうで御説明いただいたのは、農林水産省のデータ要求のお話かと思うのですが、農林水産省のデータ要求のほうで復帰突然変異試験ですか。陽性のときにはこういった試験の実施が必要という例示がされているところにコメント試験も記載されているのでというような御意見ということではよろしいですか。

それで、更に今後の展望という意味で御意見をいただいたのかもしれないのですが、本来はトランスジェニック動物を用いた試験が必要ということなのですが、現時点で既にそういった知見がないと、本来であればきちんと判断できないと調査会のほうで御判断いただくのであれば、要求していただくことに関しては問題ないと思うのですが、そこは本当に今回コメント試験だけで問題ないと御判断いただけるものなのでしょうか。

Ames試験の陽性の程度というか、先ほど明らかな陽性ということもおっしゃっていたのですが、その辺りの御判断、ガイドラインの記載に御遠慮されるようにも聞こえたので、念のため御意見をいただきたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

○ ○○

さきほど、農林水産省のとおっしゃっていましたが、食品安全委員会ではそういった規定はありますか。

○ ○○

食品安全委員会の農薬の指針につきましては、お手元に白い本もあるかと思うのですが、基本的にはデータ要求については農林水産省のガイドラインで要求されたものを使っていくというような形で記載はされています。ただ、科学的な知見からこういったデータが必要ということであれば、ガイドラインの枠を超えてデータを要求していただくことについて否定するものではなくないかというものかだと思います。

○ ○○

これまで、弊部のメンバーだけでなく多くの遺伝毒性の専門家は、Ames試験で陽性だ

ったときのフォローアップ試験として、*in vivo*コメット試験、あるいは*in vivo*小核試験で陰性であれば、総合判定として陰性としてきた経緯があります。詳しくは存じ上げませんが、おそらく以前は適切なフォローアップ試験が無かったためと予想しています。本来そのフォローアップには、同じエンドポイントである突然変異試験の*in vivo* TG試験等を実施するべきで、それをいつから変えるか、ということだと思います。やはり食品安全委員会としてそういうガイダンスみたいなものを出していただくことによって、一貫した遺伝毒性データや資料が提出され、専門家判断がより正確に科学的な評価ができると考えます。

○ ○○

御意見はよく分かりました。一旦事務局のほうでも検討させていただいてよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

それと、基準となるガイダンスがないとやはり難しいのではないかと御意見、ありがとうございます。ぜひともガイダンスの作成のほうは先生にも参画していただければと思うのですが、いかがですか。

○ ○○

それは多分弊部の部長も入ってくると思いますが、その場合は私も入ってくるようになるかもしれません

○ ○○

そうしましたら、多分農薬第一専門調査会のほうに御相談さしあげることになるかと思っておりますので、そのような形で少し検討を進めさせていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ ○○

多分昔から○○もおっしゃっていたことではないですか。いつかそうしなくてはいけないというのは。

○ ○○

そうです。ですので、急ぎ作成をお願いしたいところなのですが。

○ ○○

ありがとうございます。

ガイダンスのほうにも入っていただけるということで、この件について、○○のほうから何かコメントはございますでしょうか。

○ ○○

新しいガイドラインやテストガイドラインはどんどん出てくるので、その扱いを古い視点、手法だけで評価するというのも限界があるかなと思うので、それはできれば使えるよ

うに、そういったものをガイドンスという形で何らか追記ができればいいかなと思います。
よろしくをお願いします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。ぜひともよろしくをお願いします。

それでは、キノクラミンの遺伝毒性はネガティブということで合意が得られたと思います
ので、今後の予定について事務局のほうでお願いいたします。

○ ○○

イレギュラーな進行となってしまいましたが、ありがとうございました。

キノクラミンにつきましても、今回いただいた修正を評価書案のほうに反映いたしまし
て、次回以降続きからまた御審議いただきたいと思います。

○ ○○

その他、何か事務局のほうからございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は10月11日金曜日午前の開催を予定してございます。

○ ○○

次回も先生方、よろしくをお願いいたします。

そのほかありますか。

なければ、これで本日の会議を終了させていただきたいと思います。5時ぎりぎりとな
りましたけれども、皆様、お疲れさまでした。ありがとうございました。

以上