

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第33回会合議事録

1. 日時 令和6年11月21日（木） 13:57～17:08

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（シクロピラニル）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）

平林座長、山手座長代理、久野専門委員、佐能専門委員、渡邊専門委員、
渡辺専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、栗形専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

及川事務局次長、横山室長、栗山室長補佐、柴田室長補佐、
糸井専門官、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、牧野専門職、川井技術参与

5. 配布資料

資料1 シクロピラニル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料 「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

6. 議事内容

○ ○○

それでは、ただいまから第33回農薬第三専門調査会を開催いたします。
先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員6名、専門参考人2名に御出席いただく予定です。〇〇は所用により遅れて参加される旨御連絡いただいております。

また、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、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

こんにちは。皆さん、よろしく申し上げます。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（シクロピラニル）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、よろしくお願いたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、シクロピラニル農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

参考資料として、「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。

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、よろしくお願いたします。

〇 〇〇

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）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

〇 〇〇

それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告します。

本日の議事について、確認書を確認しましたところ、農薬シクロピラニルに関連して、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に〇〇が該当しており、〇〇から既に確認書が提出されています。また、それ以外に

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でした。

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（シクロピラニル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

事務局でございます。よろしくお願いたします。

では、お手元に資料1を御用意ください。

シクロピラニルでございます。除草剤で、日本国内で農薬登録はありません。今回、移植水稻への新規登録申請がされています。

ページをおめぐりいただきまして、3ページを御覧ください。審議の経緯でございます。本年6月にリスク管理機関より評価要請を受けまして、本日、農薬第三専門調査会で御審議いただきます。

続きまして、5ページからが評価対象農薬の概要でございます。先ほど申し上げたとおり、本剤は除草剤でございます。構造式は記載のとおりでございます。

6ページに物理的・化学的性状を記載してございました。記載整備を事務局のほうで追記させていただいております。

3行目から開発の経緯を御覧ください。本剤は、ピラゾリルピラゾール系除草剤であり、プロトポルフィリノーゲンオキシダーゼ活性阻害作用により、除草効果を発現するものと考えられていると記載してございます。

今回、農薬登録申請と、それから魚介類への基準値設定の要請もなされています。

7ページを御覧ください。安全性に係る試験の概要でございます。まず、環境の試験から参りたいと思いますけれども、その前に、別紙2、ページで言いますと後ろの74ページを御覧ください。○○より、検査値等の略称について漏れの追記をいただいております。また、BBCHという略称につきまして、名称のところに説明を追記するようにといただきましたので、事務局のほうで追記いたしております。御確認いただければと思います。

お戻りいただきまして、7ページをお願いいたします。○○よりいただいたコメントを10行目下に記載してございまして、環境中での動態試験に関しては、試験成績や評価書案の書きぶりを含めて特段のコメントはございませんといただいております。

11行目から試験の内容でございます。好氣的湛水土壤中動態試験、それから好氣的土壤中動態試験がそれぞれ1つずつ行われてございまして、認められた分解物がM1、M5、M7、M11、M12でございます。

8ページに参りまして、土壌吸脱着試験でございます。結果については記載のとおりです。

8 ページの14行目からが加水分解試験でございます。認められた分解物はM7で、推定半減期が1年以上。

ページをおめくりいただきまして、9 ページのところ、水中光分解試験に関しても実施されてございまして、認められた分解物がM7、推定半減期が緩衝液のほうでは1年以上、自然水のほうでは東京の春季自然太陽光換算値で40日と記載してございます。

続きまして、9 ページの12行目、土壌残留試験でございまして、結果は記載のとおりでございます。

環境につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

○○からは、まず別紙のところに追記をいただきました。

それから、土壌中あるいは水中の動態試験につきましては、特段の御意見を頂戴していませんが、先生、よろしゅうございますか。

○ ○○

○○です。

先ほど事務局の方より御説明いただいたとおりでよろしいかと思えます。また、略称のほうも追記していただいたということで、確認いたしました。ありがとうございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、説明を続けてください。

○ ○○

ありがとうございます。

続きまして、10ページの3行目から植物における代謝試験と残留試験でございます。

まず、水稻の植物代謝試験でございます。認められた分解物などは表7に記載してございますけれども、代謝物としては茎葉と稲わらに代謝物M2が10%TRRを超えて認められた。そのほかに代謝物M1が認められたが、10%TRR未満であったという結果でございました。

18行目から主要代謝経路について記載してございます。○○からここに関して御意見を頂戴しておりますので、御紹介いたします。11ページの10行目下ですが、水稻を用いた植物代謝試験に関しては、主要代謝物や代謝経路に関する記述を含めて、事務局案に同意いたします。茎葉や稲わらで10%TRRを超えて残留が認められた代謝物M2は、ラット体内でも確認された代謝物M1のグルコース抱合体であるということを考慮すると、ばく露評価対象物質として親化合物のみを選定することの妥当な根拠の一つになると考えられますと記載いただきました。

続きまして、12行目からが作物残留試験で、水稻で実施されております。シクロピラニルと代謝物M1を分析対象化合物とした試験が実施され、いずれの試料においても定量限

界未満であったという結果でございました。

20行目から魚介類における最大推定残留値について記載してございます。

12ページへ参りますが、推定摂取量につきましては、評価後にリスク管理機関から当評価結果を踏まえた推定摂取量の報告を受けることとするため、算出しませんでしたと記載してございます。

植物の代謝及び残留試験につきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○からは代謝物のことについて少し考察をいただいておりますが、お願いできますか。

○ ○○

若干補足を加えさせていただいたのですけれども、基本的に代謝経路の説明だとかその辺に関しては、あとはばく露評価対象物質に関しては、一番最後の食品健康影響評価のところでも言及があると思いますけれども、考え方といたしましては、ここに述べたとおりでございます、特に追加のコメント等はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、説明を続けてください。

○ ○○

ありがとうございます。

引き続き、12ページの3行目からお願いいたします。動物体内動態試験でございます。ラットで試験が行われてございまして、まず、血中濃度推移でございます。パラメータは表8に記載してございます。T_{max}が約1～4時間、C_{max}につきましては3～30 µg/mL前後と記載してございまして、○○よりコメントを頂戴してございます。評価書本文の15行目から16行目の波線部のところ、C_{max}及びAUCは雌雄ともに投与量比より小さく、非線形を示したと記載しているのですけれども、この理由は、高用量投与後の48時間の吸収率が低用量投与後48時間のその3分の1から4分の1であるからと考えます。高用量になって代謝に飽和が認められるような場合であればともかく、非線形という用語は使わなくてもよいのではという気もします。ほかの動物代謝の先生方の意見も伺いたいと思っております。御検討をお願いいたします。

13ページに参りまして、2行目からが吸収率でございます。先ほど○○より言及がありましたけれども、投与後48時間の吸収率が低用量投与群で90%前後、高用量投与群で20～30%程度と記載してございます。

分布につきましては、表9に記載してございます。低用量投与群で肝臓、腎臓、小腸、高用量投与群で胃、大腸、膀胱に比較的高く認められているといった結果でございます。

15ページからが代謝でございます。代謝の試験は臓器及び組織、それから尿及び糞と胆

汁について実施されてございまして、結果が16ページから19ページにかけて、表10と表11に記載してございます。

こちらの結果、かなり認められた代謝物が多いのですけれども、代謝物M1も認められてございまして、これらを含めて16ページの8行目からのところに主要代謝経路について記載をしております。

ここに関しまして、〇〇より、代謝経路の記載を確認しました。〇〇より、確認しました。〇〇より、10行目のところに微修正を入れていますが、基本的に事務局案に同意しますといただいております。いただいた修正を追記してございます。御確認いただければと思います。

続きまして、19ページからが排泄の試験でございます。尿及び糞中排泄と胆汁中排泄が実施されていまして、どちらも低用量投与群では主に尿中に排泄、高用量投与群では主に糞中に排泄といった結果でございました。胆汁中排泄は20ページの8行目から9行目に記載してございますが、低用量投与群で20%**TAR**～30%**TAR**、高用量投与群で10%**TAR**前後といった数字を記載してございます。

動物体内動態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。

では、お戻りいただきまして、12ページでございますが、まず〇〇から、16行目の波線部、非線形というのが要らないのではないかという御意見を頂戴しました。

〇〇、補足の説明をいただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。

この部分は、ちょうど今日、〇〇も御参加いただいているので、ちょっと打合せを事前に行っています。結論から申し上げますと、私は非線形じゃなくてもいいんじゃないのという提案をしましたがけれども、ちょっと説明を申し上げますと、この事例は、血中濃度が投与量を上げると投与量比にならずにそれよりも低くなるという事例なのですね。動態とか代謝とかを研究していると、投与量が上がると血中濃度が急激に上昇するというような場合は実際にあるのです。例えば抗てんかん薬のフェニトインみたいな事例が幾つかあるのですけれども、そういう場合ですと、肝臓の薬物代謝酵素が飽和をすることで、高用量になってくると急激に血中濃度が上昇するという事例があるのです。そういう事例ならともかくというのは、そういう気持ちなのですよ。それに対して今回の事例は、高用量で吸収率が低くなったために起こった事例なのですが、単純拡散で吸収される、小腸の管壁を通過すると。それで門脈に移行するような物質の場合は、理論的には投与量が高用量になってもずっと線形になるということなのですが、今回のものは、高用量で吸収率が低くなって、見かけ上、非線形性を示しています。

言ってみれば、理屈のつけられない事例なのですね。それでちょっと私、ひっかかって

しまって、非線形という言葉ではなくて何かないかなというふうに書いてしまったのですが、非線形であることは間違いないことですので、今回、非線形を使わないでどういうふうに表現するかというのは、うまい表現もなかなか難しいですね。見つからないので、非線形であることは間違いないですから、このままでいていただければと思います。すみません。余計なコメントになってしまったのですが、よろしくお願いします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしゅうございますか。

○ ○○

先ほどの○○の御意見に異論ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○が今日はお休みなので、では、これはこのままということにさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

そうしますと、その次は16ページですかね。代謝経路の記載については、基本的にはこれでオーケーだけれども、○○が少し修文されたというところで、コメント、説明をお願いしますか。

○ ○○

事務局が書いてくださったことと特に大きな違いは全くないのですが、16ページの9行目のM1からM16の生成というのがある、その後、これらの代謝物が更にN-脱アルキル化を受けているというふうに見受けられるので、そのことを文言としてはっきり示したらどうかと思って、「及びこれらの代謝物の更なるN-脱アルキル化」にさせていただきました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○の御意見、確かにこちらのほうが丁寧な表現で分かりやすいと思うので、私も先生の御意見に異論ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

では、この修文のとおりとさせていただきたいと思います。ありがとうございます。

では、次の説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き、21ページから毒性試験のほうをお願いいたします。

1行目下のところ、【事務局より】を記載してございまして、今回、ARfDの検討を行っております。混餌投与の試験で投与初期に認められた体重増加抑制について、摂餌量減少が同時に認められる場合には、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしましては、〇〇、〇〇、〇〇より、承知しましたといったコメントを頂戴してございます。

2行目からが急性毒性試験でございまして、こちらは記載のとおりで、特にコメントは頂戴してございません。

続きまして、13行目からが亜急性毒性試験でございまして。ラット、マウス、イヌで1つずつ試験が行われております。

まず1つ目の90日間亜急性毒性試験（ラット）をお願いいたします。認められた毒性所見は表16に記載してございまして、幾つか先生方から誤記の修正、脚注の不足について御指摘いただきましたので、記載してございます。無毒性量が1,300 ppmという案で記載してございます。

修正などのコメントのほかにはいただいているコメントを23ページの6行目下のところから記載してございまして、表16の8,500 ppm以上投与群の雌で認められた脾へモジデリン及びリポスチン沈着につきまして、〇〇からコメントをいただいております。脚注も同じ趣旨のコメントをいただいております。脾臓のどの細胞かが不明、マクロファージではといったコメントを頂戴してございます。

こちらに関しまして報告書を確認したのですけれども、具体的にどこの細胞といった言及はなく、組織の写真が報告書の後ろのほうに記載されてございます。

それから、同じ箇所の脾臓のへモジデリン及びリポスチン沈着につきまして、〇〇からもコメントをいただいております。評価対象はProtox阻害剤であり、ポルフィリンの過剰産生に伴う組織への沈着が強く疑われます。実際に尿検査では、ポルフィリン尿と思われる黄色～褐色尿が観察されています。一方報告書では、ポルフィリンの可能性を検討していないようにも見受けられ、試験施設に作用機序の情報までは伝えられていないのかもしれませんが、へモジデリン・リポスチン等、ほかの色素が混在することはあり得ますが、所見名としては褐色色素沈着にとどめておいたほうが適切と考えますといただいております。ほかの試験・臓器も同様といただいております。臓器というのが後ろのほうで出てくるのですけれども、具体的には腎臓と脾臓といったところかと思えます。御確認をお願いいたします。

23ページの7行目下にテストガイドラインとの相違点とその考察について記載してございまして、先生方からは、評価可能、考察は受入れ可能というふうにいただいております。

24ページの下の方の【事務局より】ボックスを御覧ください。事務局から5点お伺いしてございました。1点目は、摂餌量につきましてお伺いしてございまして、摂餌量減少が認められているものが8,500 ppm投与群であるのですけれども、こちらは体重増加抑制

も認められているので、毒性所見とする、雌では、1,300 ppm投与群で摂餌量減少が認められているのですけれども、体重増加抑制が認められていないので、毒性所見としないという案で作成しました。先生方から御同意をいただいています。

続きまして、2点目でお伺いしていた点、8,500 ppm以上投与群の雌で前肢の握力低下が認められています。ドシエ及び報告書で体重増加抑制の二次的影響と考察されておりましたので、毒性所見として記載して、脚注に体重増加抑制に起因するものと考えられたという記載案にいたしました。先生方から御同意をいただいています。〇〇から、議論が必要ですが、この提案を受け入れますといただいています。

続きまして、事務局からお伺いしていた3点目でございます。20,000 ppm投与群雄及び8,500 ppm投与群雌において認められたビリルビン減少につきまして、毒性学的意義が不明と考え、毒性所見としませんでしたが、20,000 ppm投与群の雄では尿のビリルビン増加が認められていることから、念のため御検討くださいとお願いしてございました。

この点につきましては、先生方から御同意をいただいています。

〇〇からは、ビリルビン減少ですので、毒性学的な意義は低いと思いますので、提案でよいと思いますといただいています。

続きまして、事務局からお伺いしていた4点目でございます。甲状腺ろ胞上皮細胞肥大につきまして、8,500 ppm以上投与群で認められてございます。この認められたところを毒性影響とする案としております。甲状腺の重量は、本試験では測定されていないのですけれども、その他の試験のところ、12の(2)において測定されておりますので、そちらの試験のほうに御参考として記載してございます。甲状腺ろ胞上皮細胞肥大で認められたところを毒性所見とすることにつきまして、先生方から御同意をいただいています。

25ページをお願いいたします。事務局からお伺いしていた5点目でございます。こちらは肝臓についてお伺いしたものでございます。8,500 ppm以上投与群の雌雄で肝臓の重量変化と小葉中心性肝細胞肥大が認められているのですけれども、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が認められなかった8,500 ppm投与群の雄を毒性所見とせず、適応性変化とする案としました。

一方、雄の20,000 ppmと雌の8,500 ppm以上投与群は、甲状腺の影響が出ていますので、毒性所見としましたという案で記載しまして、〇〇、〇〇、〇〇から御同意をいただいています。〇〇からは、この適応性変化とした雄の8,500 ppm投与群でも、コレステロール増加が認められているので、肝脂質代謝に関連した毒性影響である可能性がありますといただいています。

その8,500 ppm投与群の雄での肝臓と血液の所見をまとめたものを【事務局より】に記載してございます。現在の評価書案では8,500 ppm投与群のところでは肝臓の所見は適応性変化として毒性所見としていないところ、コレステロール増加の結果も踏まえて毒性所見とするかどうか御確認をいただければと思います。

続きまして、マウスの90日間試験でございます。認められた所見は26ページの表18に記

載してございます。今の案では、雄は無毒性量が100 ppm、雌が1,000 ppmという案を作成しています。表18の中で、先ほど脾臓の病理所見につきましてコメントいただいた点、〇〇より同じ内容でいただいています。

それから、もう一点、雄の腎尿細管腔リポフスチン沈着と記載しているところ、この「腔」という用語は不要ではないかというコメントをいただきました。こちらに関しまして報告書を確認したところ、所見名に“lumen”という用語が入っておりましたので、評価書案に「腔」として記載してございます。どのようにしたらよろしいか御検討いただければと思います。

17行目下から、テストガイドラインとの相違点につきまして事務局で確認した結果を記載してございます。先生方からは、いずれも評価可能というふうにいただいています。

〇〇から、申請者による考察はないのでしょうか。そもそもマウスではホルモン測定を実施するための血液量を確保できるのかという懸念もあり、現状でも評価は可能であると考えておりますといただいています。

農薬のガイドラインでは、90日間反復経口投与毒性として2種の動物を用いた試験を提出することになっておりまして、本試験に関しましては、ドシエによると、試験ガイドラインの適用なしと記載しておりましたので、恐らくガイドラインとの相違点について申請者が考察しなかったものと思います。事務局で先生方に試験を御確認いただく際に参考となるかと思ひまして、今回事務局で相違点を追記しております。

27ページの下の方の【事務局より】を御覧ください。この試験に関しまして、事務局から2点お伺いしてございました。このマウスの試験でも肝臓の重量変化と小葉中心性肝細胞肥大が認められてございまして、甲状腺も所見が認められている用量もございまして、その甲状腺のろ胞上皮細胞肥大が認められているところについて、肝臓も毒性所見とするというふうな記載案といたしました。先生方から御同意をいただいています。

それから、2番目といたしまして、7,000 ppm投与群の雌で認められた脾臓の重量変化につきまして、比重量の増加に有意差はありませんが、絶対重量と同程度の割合で認められていることと、網状赤血球の増加、それから脾臓の病理所見が認められていることから毒性所見としましたということで、先生方から御同意をいただいています。ここに関して、〇〇より、色素名は書かず、褐色色素沈着にとどめておいたほうがよいのではという御意見を頂戴してございます。

続きまして、28ページの2行目からがイヌの90日間亜急性毒性試験でございまして、認められた所見は29ページに記載してございます。〇〇から表内に修正をいただいています。こちらは記載整備の修正をいただいているものでございます。

無毒性量は、400 ppmという案でございます。

事務局からお伺いしていた点が2点ございました。まず1点目ですが、嘔吐につきまして、ARfDのエンドポイントとするかどうかをお伺いしてございます。下の表に記載しているのですけれども、一番上の用量が40,000 ppmで最初に投与して、休薬期間後に20,000

ppmで投与、さらに休業して8,000 ppm投与という経過になってございまして、この8,000 ppmのところでは嘔吐していても試験施設の背景データの範囲内でしたので、ARfDのエンドポイントとせず、20,000 ppm以上のところでいずれも投与開始日以降に全例で認められるので、ARfDのエンドポイントとするという案で記載いたしました。

無毒性量の設定用量としては、4,000 ppmとする案としています。

こちらに関しまして、〇〇、〇〇、〇〇より、事務局案に御同意いただいております。〇〇からは、4,000 ppm投与群での雄、嘔吐は1例ですが、投与1週に認められているので、ARfDのエンドポイントにしたほうがよいと考えます。急性ポルフィリン症では嘔吐が最も一般的な臨床症状であるようです。ラット急性毒性試験では高用量でも臨床症状がみられていませんが、嘔吐を観察できるのはイヌだけですので、投与との関連を否定し切れないように思いますといただいております。

29ページは一番上の投与群での嘔吐について記載しているのですが、その下の用量の4,000 ppm投与群での嘔吐につきましては、31ページの上のほうの【事務局より】に記載してございまして、〇〇からいただいたARfDのエンドポイントの案としては、雌32番が投与1週、括弧内だと投与6日に餌の嘔吐をしたところ、ここをARfDのエンドポイントにしてはどうかという御提案でございまして、御検討いただければと思います。

30ページにお戻りいただきまして、【事務局より】でお伺いしていた2番目でございまして、精細管萎縮という所見が雄の一番上の用量で認められています。こちらは報告書では毒性影響でなく、背景データの範囲内で体重及び摂餌量の低値による発育遅延に起因すると考察されていましたが、評価書案では毒性所見として記載の上、体重増加抑制の二次的な影響である旨、脚注に記載する案としてございまして、先生方から御同意をいただいております。

亜急性毒性試験までは以上でございまして。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、お戻りいただきまして、21ページです。まず、ARfDのエンドポイントは、この後も幾つか試験が出てきますが、さしあたりこの試験についてはエンドポイントとしないというところで御同意を頂戴したところでございます。

〇〇、よろしゅうございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今日は〇〇がいらっしゃらないし、〇〇は出席ができないので、3人で頑張らなければいけません。〇〇、よろしく申し上げます。

それで、その次ですね。表16、90日間亜急性毒性試験、ラットで認められた毒性所見で
ございます。先生方から表の修正をいただいているところでございますが、それ以外に○
○からコメントを頂戴しています。

○○、御説明をお願いできますか。

○ ○○

○○です。

表16の文字の修正は、ほかの先生も指摘されていますので、これはこの修正でいいかな
と思います。

私のほうのコメントとしては、どの細胞が色素を持っているのかという、この点ですね、
今○○のほうから質問を受けているのは。

○ ○○

はい。それとあと、ヘモジデリンとリポフスチン。

○ ○○

分かりました。

これは組織写真を確認しました。恐らくこれはマクロファージだと思います。ただ、実
際に脾臓の場合はマクロファージ以外にもリンパ球とか赤芽球とか色々ありますので、そ
れを個々に同定した上でのマクロファージということは申請者のほうは同定していません
ので、これはもう脾臓のリポフスチンとヘモジデリンの沈着で、このままでいいかなと思
います。ここで議論をしていただいたということで、私自身はマクロファージが主体だと思
いますけれども、所見としてはこのままで結構かなと思います。

それと、○○のほうから褐色色素沈着の言葉を用いたほうがいいのではということだ
けれども、これも併せて私のほうの意見としては、ヘモジデリンとカリポフスチンは病理
学的には証明する特別な染色方法があります。ただ、ポルフィリンの場合は特別な染色方
法がないので、ポルフィリンも含まれているという可能性はあると思いますけれども、そ
れが証明できていない。その一方でヘモジデリンとリポフスチンは証明されていますので、
ここはこのままヘモジデリン・リポフスチンという言葉を残したほうがいいかなと思
います。

また、代謝を考えると、ヘモグロビンからヘムが分離しますけれども、ヘムの成分の中
に鉄であるヘモジデリンと、それとプロトポルフィリンが出てきますので、そういう意味
では、鉄の証明ということで、ポルフィリンも代謝の上からは増えているということにつ
ながるのかなとは思いますが。ここは私個人の意見というか考察になりますけれども。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。つまり、○○がおっしゃっている褐色色素沈着にとどめたほ
うがいいか、きちんと証明されているものについてはヘモジデリンなりリポフスチンなり

を記載したほうがいいのかという点でございます。

○ ○○

確認されたものは、ヘモジデリンとリポフスチンがこれは明らかにあるということが確認されているので、沈着しているものはこれですよということで、このままの記載で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。

そうしますと、物としてポルフィリン等も入るかもしれませんが、同定されたものとしてはヘモジデリンあるいはリポフスチンというものがきちんと染色で同定されているところでございますので、それはきちんと記載したほうが良いというところで、事務局案どおりとさせていただきます。ありがとうございます。

そして、事務局から5つ質問がありまして、①から④までは皆さん御同意で、⑤については、トータルコレステロールの増加が認められているというところで、ここで8,500 ppmの雄についても肝臓の所見は毒性所見とするという案に修正することになったかと思いますが、その点、よろしゅうございますでしょうか、○○。

○ ○○

○○です。

結構です。肝の毒性でいいと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

⑤に関しましては、確かに肝細胞肥大ということで、特にAST、ALTが上がっていなければ適応範囲ということで考察してきましたけれども、ちょっと私、トータルコレステロールが上がっているというのを見るのを失念してしまっていて、○○が御指摘されたように、トータルコレステロールも肝臓の機能と関連しますので、やはり毒性所見として採用したほうがいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

それと、○○、すみません。僕のほうで②について議論が必要ですよというのを、大した議論ではないのですけれども、これは要するに前肢握力の低下というのが、どういう状態の低下を表しているのかということで、もし詳しい方がおられたら聞こうかなと思ったの

ですけれども、要するに行動試験のように何か棒にぶら下げて、その握力が弱っているという意味と、あるいは毎日体を触ったときに、ちょっと体でうろうろしているときに手の握りが弱いなという意味の握力の低下なのか、それによって捉え方が、神経系なのかどうなのかというのが議論になるかなと思った次第です。

恐らく触ってみて、手の上で動いているときに指をラットが持ったときにちょっと弱いとか、あるいは体重増加抑制があるので、ちょっと体全体の筋肉の緊張が弱いかなという、それを反映した所見かと思しますので、この提案のままでいいと思います。そこだけ議論させていただければということです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、これはグリップテストか何かをした結果でしたっけ。

○ ○○

こちらは機能検査を行いまして、認められた結果でございます。

○ ○○

分かりました。きちんとみられた所見ということですね。

○ ○○

どのくらい。全部の動物に、8,500以上、20,000 ppmも全部落ちているということかしら。

○ ○○

すみません。用量については今確認しております。あと、グリップストレンクスにつきましては、測定方法はOECD method based grip strength meter for ratsという機器を使っているようです。

○ ○○

あと、どのくらいの頻度と程度。

○ ○○

減少率は、8,500 ppm投与群は84%まで落ちたという状況でございました。それを実施した試験時期ですが、投与11週に試験が行われています。

○ ○○

11週だけ。

○ ○○

はい。20,000 ppm投与群は、対照群に比べて80%になっています。

○ ○○

それも11週ぐらいですか。

○ ○○

はい。投与11週のみ検査しています。

○ ○○

体重増加抑制はずっと来ているわけで、有意差はついているのですか。

○ ○○

有意差は、8,500 ppm以上投与群でついています。

○ ○○

なるほど。ということだそうですねけれども、○○、いかがいたしましょうか。

○ ○○

ありがとうございます。私も元のデータをしっかり見ておけばよかったと思いますけれども、正直なところ、体重増加抑制にしてはちょっと元気がなくなっている気がするところは気になる場所ですけれども、では何が原因かと言われると、ほかに考えられるファクターがありませんので、体重増加抑制と関連するという考察でよいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、何かお気づきの点はございますでしょうか。

○ ○○

特にはないですが、明らかな神経毒性というわけではなさそうなので、体重減少によるものと考察されるのも仕方ないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、記載については事務局案どおりとさせていただきます。

そうすると、ここが終わって、その次が（2）の90日間亜急性毒性試験、マウスの試験でございます。表18の腎尿細管腔リポフスチン沈着の「腔」が要るか要らないかというようなコメントを頂戴したと思いますが、○○、お願いします。

○ ○○

これはこの試験以外にもほかのところでも、尿細管腔の腔はどういう意味合いで用いられたのかということで質問させてもらったのですが、これも組織写真のほうを確認させてもらおうと、本当に腔の中に色素が入っていましたので、このままでいいと思います。通常、ヘモジデリンとかリポフスチンのような色素というのは、私の経験では多くは尿細管の細胞質内で沈着することが多いのですが、この試験においては間違いなく尿細管腔の中にありましたので、このまま残していただいてもいいと思います。その後の試験も同じです。

以上です。確認させてもらいましたので、ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、記載はこのままということにさせていただきます。

それから、事務局から2点ほど御質問がございましたが、〇〇から修文をいただいています。いずれも特段のコメントはなく、〇〇からは、先ほどの褐色色素沈着のコメントがございましたが、これについても一応確認がされているというところからして、このままの記載にさせていただければと思います。

そうすると、その次が(3)90日間亜急性毒性試験、イヌの試験でございます。ここで〇〇から少し修文がございました。

それから、事務局から2つほど質問がございまして、それに対して、〇〇から、雌の4,000 ppm群での嘔吐は1例ですけれども、投与1週に認められているので、ARfDのエンドポイントにしたほうがよいというようなコメントを頂戴しました。

それに応じて事務局から、発生頻度を表にまとめていただいたところがございます。それが31ページにまとまっているところがございますが、肝心の〇〇がいらっしゃらないので、まず、〇〇、この点いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

確かにこの嘔吐は急性の毒性の可能性を否定はできないと思います。この濃度ですと、神経の病理所見のある濃度ですから、採用したほうがいいのではないかと思います。〇〇の意見に賛成したいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ただ、先生、8,000 ppmはないのですよね。

〇 〇〇

すみません。4,000 ppmでした。

〇 〇〇

だから、8,000 ppmがなくて4,000 ppmで1匹出ている、それを〇〇は取ったほうが良いとおっしゃっているようなのですが、改めていかがでしょうか。

〇 〇〇

すみません。4,000 ppmのところは、確か大脳神経の空胞化がある濃度ですから、この所見は取ったほうが良いかなと思います。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

確かにこれはイヌの試験ですので、1例であっても一つ一つの所見を重要視しないとい

けないというのは大前提なのですけれども、この成績から言えることは、1つは、最高用量のところは40,000 ppm、20,000 ppmとなって、ちょっと休薬期間を設けて8,000 ppmに落としているのですね。8,000 ppmでは嘔吐が2週間以降にちょこちょこ出ているのは出ているのですね。2週間目以降に出ていますけれども、これは割ともともと嘔吐しやすいような個体に出ているということ。そういう意味では、8,000 ppmのところも嘔吐と言えるのかなということです。

というのは、私も経験がありますけれども、イヌは本当によく嘔吐しますので、そこら辺の頻度、あるいは嘔吐の仕方というのですかね。言い方が悪いのですけれども、本当にわっと気持ち悪がっているような雰囲気嘔吐するような表情、顔をすることがあるし、何となくぼろっと出したよというような嘔吐もありますので、そこら辺が分からないのが判定の難しいところです。

といいながらも、これは4,000 ppmのところの6日目の雌1例をどう考えるかということになりますけれども、私の経験からいえば、イヌは対照群も含めて嘔吐することがあるので、取らなくてもいいかなというのが私の意見になります。

ただ、ちょっと分からなかったのは、申請者のほうから背景データということで出ているのですけれども、それがいつのタイミング、1週目なのか、何週目が出るのかというのが、ちょっとこの背景データからでは分からないですね。ここのところがより明確になって、投与を初めて1週以内でもぼちぼちありますよということが明確になれば、4,000 ppmのところの雌1例は取る必要はないのかなと思います。ただ、私の感覚というか経験、イヌであるということを含めれば、投与して6日目の雌1例、4,000 ppm、これは偶発的な所見かなと私は思います。

長くなって申し訳ありません。とりとめのない回答だったかもしれません。

以上です。

○ ○○

嘔吐の仕方等々でということではありましたが、一方で、○○からは、慢性毒性試験のほうはまだ説明いただいていないところかとは思いますが、大脳神経網及び白質空胞化などが認められたのが3,000 ppmであるというところ、それから、3,000 ppmから嘔吐が1例なのでARfDのエンドポイントにしていけないという記載になってはあったと思いますけれども、そういうのもあったというようなことも複合的に考えたときに、この4,000 ppmをどうするかということになろうかと思えます。

背景データについては、今、事務局のほうで調べていただいたのですけれども、何か出ましたか。

まだです。

ということで、多分、慢性毒性試験のほうも含めて、この点はドーズがかなり近接しているところでもございますので、総合的に判断させていただければいいかなと思いますので、ここは一旦ペンディングということではいかがでしょうか。よろしゅうございますか。

そうでしたら、多分説明はここまで伺って、慢性はこれからですよ。
出てきた。では、お願いします。

○ ○○

90日間試験のイヌの嘔吐の背景データについて報告書の記載を御紹介いたします。お手元に報告書を御用意できる方は、イヌの90日間試験の52ページを御覧ください。32頭のイヌでヒストリカルコントロールデータをつくってしまっていて、試験の数としては8、2008年から2018年の試験を集めたものというところで、最小値がゼロから最大値が5回、1週当たりゼロから5回の嘔吐があると。平均すると0.41といった数値になります。

○ ○○

○○ですけれども、いいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

私もそれを確認したのですけれども、要するに大事なのは、投与した後の1週以内でどれくらいの嘔吐をしているかというのが○○の御意見を含めて重要なと思うのですけれども、この背景データは恐らく90日間の試験で32頭見たところ、頭数にもよりますけれども、全然しないゼロ匹から、90日間のうちに5回ぐらいありましたよということだと思いのですね。そういう意味では、この嘔吐は90日間を通して散見されるという所見だと思います。その中で特に、投与して早々に1週間以内に嘔吐するというのがどれくらいあるのかなというのが分かれば判断しやすいなという、先ほどそういう意見を述べさせていただきました。

以上です。

○ ○○

でも、これはコントロール群のデータなので、投与の最初も後もなく、イヌが普通にいるとこのくらい嘔吐するという頻度なのだろうと思うのですが、いかがですか。

○ ○○

先生、的確な御指摘をありがとうございます。確かにそのとおりですね。分かりました。そういう意味では、私は4,000 ppmのこの1週間以内の投与は偶発的な所見と理解をしてもいいかなと、ちょっと強い気持ちで言えます。ちょっと私、そこまで考察できていなかったのが助かりました。対照群ですので、おっしゃるとおりだと思います。すみません。ということで、私は、4,000 ppmのところは毒性と取らなくてもいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

この後の慢性毒性試験のほうでも同じようなことが出てまいりますので、そこを含めて、どの辺りにするかというところを改めてディスカッションさせていただければなと思いま

すので、ここは取りあえずペンディングということで、慢性毒性試験のほうの説明を続けていただければと思います。お願いします。

○ ○○

では、慢性毒性試験が31ページの2行目からになります。まず、イヌの試験でございます。31ページの10行目に○○から記載整備の修正をいただいています。

それから、31ページから32ページにかけて認められた所見を表にまとめてございまして、雄は240 ppm、雌は850 ppmを無毒性量とする案で記載してございます。

事務局からお伺いしていた点が2点ございました。まず1点目が、こちららも嘔吐が認められていまして、一番上の3,000 ppm投与群で投与1週以降に嘔吐が認められています。こちららについて認められたのは4例中1例のみということで、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成いたしました。

○○、○○、○○から同意をいただいています。○○より、90日間試験でのコメントと同様、ARfDのエンドポイントとしたほうがよいと考えますといただいております。

その下の【事務局より】のところ、投与2週まで3,000 ppm投与群の雄と雌でどのように嘔吐がみられたかというのを表にしてございまして、投与1週と投与2週に雄の18番で認められているといった内容になっています。こちらは投与日までの情報はございませんでしたので、投与週だけの情報となっています。御検討ください。

続きまして、32ページにお戻りいただきまして、事務局からお伺いしていた2点目でございます。850 ppm以上投与群の雄でコレステロールの増加が認められているので、毒性所見としましたとしてございます。ドシエでは、850 ppm投与群は投与52週で有意差はなく、平均値±3SDの範囲内又はそれに近い値であって、高い値を示した1例も投与開始前に対して112%にすぎず、そのほかの検査において所見が認められていないということで毒性所見とされていませんでした。

○○、○○からは御同意をいただいでいて、○○より、雄での3,000 ppm投与群では常に増加しており、低用量の850 ppm投与13週の増加は一過性の毒性影響として採用してもよいかと思っておりますといただいでいます。○○から、これは3,000 ppm投与群のことかと存じますが、13週以降一貫して増加傾向を示しており、毒性所見とする事務局案に同意いたしますといただいでいます。御確認をお願いいたします。

続きまして、33ページの2行目からがラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

34ページの19行目に○○から記載整備の修正をいただいでいます。認められた所見は34ページから37ページにかけて、ちょっと表が大きいのですけれども、2つの表にまとめて記載してございます。おめくりいただきまして、35ページや36ページに下線や破線、波線、二重下線を引いている箇所がございまして、こちららについては37ページの○○からのコメントについて線を引いたものでございます。

説明が遅くなってしまいましたが、今の無毒性量の案としましては、2,000 ppm投与群

で雌雄ともに毒性所見が認められたということで、無毒性量は雌雄とも200 ppmで作成してございます。それから、発がんにつきましては、37ページの表25に記載してございますが、雄で精巣間細胞腫、睪島細胞腺腫、腺癌、雌で子宮角腺癌が認められたという内容にしてございます。

37ページの15行目下、〇〇からのコメントを御紹介いたします。まず1点目といたしまして、睪島の過形成と腫瘍性病変の増加に関し、申請者は考察が必要だと思いますといただいています。

②からは表の中の記載についての各所見についてのコメントでございまして、まず、鼻腔血栓という所見があるのですけれども、この所見が分かりづらい、鼻腔出血し凝固したものではありません、鼻腔内血液凝固物としてはといった御提案をいただいています。

それから、③としまして脾褐色色素沈着について、こちらは90日間のほうでもいただいた御意見かと思いますが、どの細胞に沈着しているのか分かりづらい、マクロファージですかねといただいています。

それから、④は子宮の過形成についてコメントをいただいています。波線を引いたところ、二重波線を引いたところがあるのですけれども、限局性子宮内膜線過形成、それから子宮角内膜上皮過形成、子宮角内膜腺過形成について、いずれも異なる所見かどうか、同じ所見かどうかという趣旨でコメントを頂戴しています。

それから、⑤といたしまして、腎尿細管腔リポフスチン沈着につきまして、こちらも先ほどと同様、腔が不要ではないかというコメントを頂戴してございます。

③の脾臓と⑤の腎につきましては、報告書内の記載とともに御紹介してございまして、②の鼻腔血栓につきましては、英語での記載が37ページの【事務局より】の下から2行目の②のところに報告書での記載ぶりを記載してございます。御検討をお願いできればと思います。

それから、子宮の記載につきましては、38ページの上から2行目、④のところに報告書での記載とともに、どの例数認められたかというのを表にしてございます。いずれも内膜腺と書いてあるところは“gland”という報告書の記載がございまして、認められた所見を英語とともに記載してございますので、御確認をいただければと思います。

なお、組織の写真は、報告書のページ数がかなり多いのですけれども、1,994ページ以降に記載されてございますので、御参考いただければと思います。

事務局からお伺いしていた点は、1行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。全部で7点お伺いしてございました。

まず①としまして、ARfDのエンドポイント検討のために、体重増加抑制と摂餌量減少のそれぞれの認められた時期をまとめて表にしてございまして、問題になるのが2,000 ppm投与群の雄、慢性毒性群のところになるかと思いますが。体重増加抑制がゼロから1週に認められているけれども、摂餌量減少が投与6週に認められているといったところになります。投与6週に認められているのですけれども、投与1週の摂餌量につきまして確認した

ところ、対照群に対し93%といったところをごさいます、体重増加抑制の程度が88%ですので、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成いたしました。先生方から御同意をいただいております。

続きまして、39ページの2番目の事務局からお伺いしていた点は、ビリルビンの減少についてでございます。こちら毒性所見としないという案でお伺いしまして、先生方から御同意をいただいております。〇〇から、毒性学的に意義はないと思いますともいただいております。

続きまして、③が尿の色に関するお問い合わせございまして、雌雄で有意差の認められた尿色の変化を毒性所見としましたということで、〇〇、〇〇から御同意をいただいております。〇〇からは、尿が着色された理由は分かりませんが、有意差がありますので毒性所見に同意しますといただいております。〇〇からは、褐色尿はポルフィリン尿だと思いますといただいております。

続きまして、【事務局より】の④でございまして、肝臓の所見と肝重量の変化につきましては、血液生化学的所見が認められた6,000 ppm以上投与群を毒性所見としましたということでお伺いしております、先生方から御同意をいただいております。

続きまして、⑤腫瘍の件になりまして、雄で認められた精巣間細胞腫につきまして、2,000 ppm投与群では有意差なしなのですが、背景データの範囲を超えるということで検体投与の影響とする案で、続きまして、【事務局より】でお伺いした⑥で、雌の子宮角腺癌につきましても、統計学的有意差が2,000 ppmでは認められていないけれども、背景データの範囲を上回っているので投与の影響とする案でお伺いしまして、先生方から御同意をいただいております。

最後、7番目ですけれども、膵島細胞腺腫/腺癌の発生頻度が2,000 ppm以上投与群の雄で上がっています。いずれの投与群においても有意差はなしなのですが、背景データの範囲を上回っているのと、あと2,000 ppm以上投与群で非腫瘍性病変のほうで膵島細胞過形成の発生頻度の増加が認められていることから検体投与の影響とするという案で作成いたしました。先生方から御同意をいただいております。

続きまして、40ページの2行目からがマウスの発がん性試験でございます。認められた腫瘍は、雄で肝細胞腺腫が認められているので記載してございます。700 ppm以上投与群で毒性所見が認められていますので、無毒性量は70 ppmという案で作成いたしました。

42ページ、先生方からいただいた御意見を紹介いたします。認められた所見は41ページの表27にあるのですけれども、〇〇から、二重下線部のところ、こちらは先ほどと同じ腎臓の尿細管腔に関するコメントをいただいております。

それから、点線のところ、腎マクロファージリポフスチン沈着という所見がありましたので、評価書案に記載しました。こちらにつきましても、腎の浸潤マクロファージでしょうかというコメントを頂戴してございます。

こちらの腎マクロファージリポフスチン沈着と事務局で書いたところは、報告書では、

ちょっと単語の羅列になっているのですけれども、“deposition”、“brown pigment”、“macrophage”と記載がありましたので、こちらを御確認いただければと思います。

事務局からお問い合わせしていた点は1点のみでございまして、単球増加につきまして、白血球の変化がなく、3倍未満の増加であることから、毒性所見としないという案で作成いたしました。先生方から御同意のコメントをいただいています。あわせて、毒性所見の表にこの記載が残ってしまっていたので、〇〇から削除の修正をいただいています。

最後、神経毒性試験の省略理由が報告書のフォルダーにありましたので記載いたしました。43ページに先生方に御確認いただいたコメントを載せていまして、〇〇、〇〇より、受入れ可能といただきました。〇〇からは、ラットの試験では認められていませんが、イヌの試験でも認められた大脳神経網及び白質空胞化との関連においても、申請者は神経毒性試験を省略する理由を説明する必要があると思いますといただいています。

生殖発生毒性試験の前までは以上でございまして。

〇 〇〇

ありがとうございます。

この最後の神経毒性試験の省略理由のところ〇〇から頂戴したところがちょうど8の慢性毒性試験の(1)1年間慢性毒性試験(イヌ)の所見が出ていて、これに対してのコメントということかと思えます。これを含めて、先ほどの〇〇の御意見もありましたけれども、嘔吐に対して毒性と取るか取らないかといったようなディスカッションをさせていただければなと思うのですが、まず〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

特に先ほどの嘔吐の点ですよね。

〇 〇〇

まず神経毒性との関係ということで。

〇 〇〇

神経毒性については、大脳の白質と神経網の辺りに出たということで、写真もあったので確認はしました。実際、軸索と神経細胞そのものは障害を受けていないということも書かれていますし、その所見も確認しました。ですから、もしこれが何か神経行動学的な異常があるとすれば、髄鞘ですので、振戦というような震えみたいなものが出る可能性はあるかなと思うのですけれども、ただ、部位からすると、延髄ではないので、嘔吐中枢がある延髄は障害を受けていないと思いますので、それは嘔吐とはつながらないかなとは思っています。

ということで、慢性のほうのイヌの試験の嘔吐も、やはりイヌは嘔吐しやすいということを考えれば、僕は偶発所見というか、毒性として取らなくてもいいかなと思っています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、改めていかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

イヌの経験がちょっと浅いものですから、〇〇の意見を参考にさせていただきたいと思って今回臨んだのですけれども、偶発的な嘔吐であるという御意見をいただきましたので、そういうものなんだということをまず知ったということと、それから、〇〇の説明していただいたとおりに、延髄ではなくて大脳のほうに空胞化があるということと、急性所見とはあまり関係がないのではないかという考察をいただきまして、そのとおりだと思いました。ですから、最初はARfDのエンドポイントにしなくていいということで意見をさしあげて、その後、〇〇の意見を見て、もしかしたら急性神経毒性の可能性もあるかもしれないと、可能性を考えたのですけれども、総合的に考えて、ARfDのエンドポイントにしなくてもいいと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、お戻りいただきまして、90日間亜急性毒性試験のイヌの試験で4,000 ppmの嘔吐があったのは、これは偶発所見ということで、ARfDのポイントにしないということで、〇〇はいらっしゃらないけれども、よろしゅうございますでしょうか。

まずそこがよければ、その次に慢性試験のほうに行くわけですが、3,000 ppmもARfDのエンドポイントにしないというところで、〇〇はこういう御意見ではございましたが、ここではARfDのエンドポイントとしないということに決めさせていただきたいと思います。

それから、コレステロールの値については、有意差がついてはいないものの、850から取りましょうという事務局案に対して先生方は御同意を頂戴しているところでございますので、これは事務局案どおりとさせていただきますが、何かお気づきの点はありますでしょうか。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうしますと、その次が、2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの試験でございます。表がすごく長いのですが、所見の書きぶりが少しよく分からないところがあって、〇〇から色々コメントを頂戴しているところでございます。褐色色素あるいは脾臓については、先ほどお話ししたとおりでございまして、マクロファージだろうということではございますが、これはこのままと。どの細胞に沈着しているか分かりづらいけれども、脾臓というところでよいというふうに頂戴したかと思ひますし、それから、腎尿細管腔の腔は、やはりこのまま腔でいいだろうということかと思ひますが、それ以外について、先生、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、ありがとうございます。

37ページのところに所見のコメントを書かせていただいていますけれども、1つは鼻腔血栓という言葉ですね。これは確かに鼻腔といたら鼻の穴になるので、そこに血栓ができるわけないと私は思ってコメントしたのですけれども、これも組織が載っていました。確認したら、鼻腔の中隔、鼻中隔というところにある血管が血栓をつくっていましたね。そういう意味では、では鼻中隔血栓にするかというのもどうかと思いますので、所見から見れば判断できますので、鼻腔血栓をそのまま残しておいていただいてもいいかなと思います。

あと、子宮に関する様々な表現があるのですけれども、これはそれぞれの所見の意味合いがあるのかどうかというのは分かりづらいところがありますけれども、基本的にはこの所見は、確かに英語表現等を見るとこういう形になっていますので、このまま残しておいてもいいかなと思います。

あとは、脾臓と腎臓はこれで、先ほどコメントしましたので、いいかなと思います。

以上です。何か抜けていたらよろしくお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。大丈夫だと思います。事務局案どおりということで整理させていただければと思います。

〇 〇〇

よろしくお願いします。

〇 〇〇

何か事務局からありますか。お願いします。

〇 〇〇

すみません。事務局から御紹介するのが漏れておりました。大変失礼いたしました。皆様に評価書案を御確認いただいて、子宮の所見について確認した際に漏れがあったと気づきまして、1つ所見を追記してございます。所見としては、38ページの【事務局より】ボックスの表の中、一番上、子宮角腺腔拡張という所見でございます。全動物では有意差なしなのですけれども、104週と殺群で6,000 ppm投与群のみ有意差ありで認められたということで、子宮角腺腔拡張について所見を追記いたしました。腫瘍がありましたので、この所見を入れたほうがよろしいかと思って追記したのですけれども、御確認をいただければと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

38ページの【事務局より】ボックスの中の表でございます。その一番上に“Dilatation, luminal, gland”と書いてあるところでございますが、この所見を足したほうがいいかどうかというところなのですが、〇〇、いかがでしょう。

○ ○○

○○です。

この所見が前腫瘍段階であるかどうかですよね。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

人間で言うところの“simple hyperplasia”に近い状態であるのならば、シーケンシャルな腫瘍性病変と考えられるのかもしれませんが、高濃度で出ていないので、ちょっと悩ましいと思いますが、ちょっと考えさせてください。すみません。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

子宮における腺腔拡張とか子宮角の内腺過形成とか限局性というのも分けていますし、内膜の上皮過形成とか、あえて言えば非常に細かい所見を細かく分けて取られているのですけれども、どうもこれはドシエなどを見ると、子宮の腺に関する病変、拡張であっても、過形成であっても、一部分であっても、何か意図として所見を取られているような印象をちょっと受けます。そういう意味では、このまま残して評価するほうがいいかなと私は今思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

子宮だから、○○、コメントいただけますか。

○ ○○

残しておいてよろしいかと思えます。

○ ○○

あえて消す必要はなくて、取りあえず入れておくということですが、毒性学的な意義があまりはっきりしないと言われれば、はっきりしないというようなところかと思えますけれども、○○、決まりましたでしょうか。

○ ○○

○○です。決まりました。

総合的にがんが増えていくという過程も考え併せますと、採用して、こういった病態がこの濃度に存在するというを示しておい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。きれいにまとめていただきましたので、子宮の変化というところ

ろで、こういうことも観察されましたよというところを残すということにさせていただきたいと思います。

事務局、よろしゅうございますか。お願いします。

そうすると、38ページの【事務局より】ボックスの①から。

〇〇からのコメントは終わって、マクロファージの話、子宮角の所見について終わったから、いいですね。

事務局から、①から⑦まで項目が挙がっていますが、基本的にはいずれも先生方、御同意ということになっています。尿の着色についてはポルフィリン尿だろうというような考察も〇〇からいただいています、それを確認したわけでもない、そこは書けないし、でも、色がついたということはきちんと書いておいたほうがいいだろうというところで、事務局案どおりとさせていただければいいと思いますが、先生方、何かお気づきの点はございますか。よろしゅうございますか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、結局リポフスチンとヘモジデリンが、通常は尿細管の細胞質にみられるのですけれども、この毒性所見としては尿細管腔にあるというのが組織所見で確認されて、しかも、見ると管腔かなり広がってたまったりしているのですね。そういう意味では、ポルフィリンの代謝異常があるとは思いますが、そういった色素も尿の色として反映されているのかなという印象を受けました。これはコメントです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そういうことだろうということで、これはコメントです。

そうすると、その次が(3)の78週間発がん性試験(マウス)でございます。

尿細管腔リポフスチンのことについては既に議論済みでございますので、これはよいとして、その次が単球の増加についてですね。白血球数、総数の変化はないし、3倍未満の増加であるというところから毒性所見としなかったという案につきましては、先生方から同意いただいて、〇〇は表からも削除ということをさせていただいております。これについては、先生方、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

ここで神経毒性試験省略理由、以下のとおりというふうにかかれていまして、改めて、〇〇、イヌの試験で認められたことについて、神経毒性試験を省略する理由の説明、やはり求めましょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

ちょっとその前に、42ページのところで②の〇〇のところですが、腎マクロファージのリポフスチンについて、これは浸潤マクロファージでしょうかと書いているのです

けれども、ちょっとそれについてコメントさせてもらっていいでしょうか。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

これも組織を見ると尿細管がちょっと拡張して、リポスチンが腔の中にたまって、その周りのマクロファージが確かに陽性になっていましたので、この所見はこのままでいいかなと思います。ちょっと私、腎臓にあるマクロファージという意味では、肝臓のクッパー細胞のような組織特有のマクロファージがあるのかなというようなイメージでこの所見を取られているのかと思って、それだったらきちんと確認しないといけないかと思ってコメントしたまでです。

これは以上になります。

続いて、神経系なのですけれども、どうなのですかね。これは確かにイヌですけれども、その程度を見ると、軸索はそんなにやられていない。神経細胞もやられていない。ただ、オリゴデンドロサイトから伸びている髄鞘がちょっとほぐれているという所見なのですね。申請者のほうは髄鞘水腫という表現を使っていて、この髄鞘水腫というのは非常に判断が難しいところがあって、薬物によって起きたとしても、場合によっては回復することもありますし、脳の変化としてはそれほど強くない変化だと私は理解しているのですけれども、ただ、その一方で、髄鞘がほぐれる場合は、やはり神経細胞同士の伝達、電気伝達が悪くなって震えとか何らかの脳の不規則な行動が出るかなという印象がないとも言えない。私自身はこの程度ならば神経症状は出ないと思うのですけれども、ないとは言えないということで、申請者がそれをあえて意識してこの所見に基づく神経症状はなかったですよと。それに対してこの所見はこうであったという考察があればいいのかなと思ったもので、こういう意見を書かせていただきました。

私は以上です。

それで、最後、問いかけるかどうかということについては、○○の御意見も含めて検討していただければと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

申請者が説明をしているのはラットの状況とか、ラットが多いのですかね。ラットの試験では、特にそういった神経症状が認められなかったからというようなところかと思いますが、一方で、髄鞘の所見がみられたのはラットではなくてイヌなので。

○ ○○

すみません、○○、私は53ページの私のコメントも含めて今説明をさせていただきました。53ページに脳の空胞についての詳細な検討をされたところがあるのですけれども、そこに私がコメントを書いているのですが、何らかの神経症状は現れているのか否か。あるかないか。なかったらなかったという理由づけの考察が欲しいかなということ併せて今、

コメントさせていただきました。

以上です。

○ ○○

所見を一生懸命書いてあるけれども、ここでイヌがどうだったかというのは記載がないみたいですが、事務局、いかがなのですか。

○ ○○

今、○○より御紹介のあった53ページのその他の試験は、イヌの90日間試験において4,000 ppm以上投与群で脳の病理組織学的変化、大脳神経網及び白質空胞化が認められたので、その病理組織学的変化に関して検討が行われたというものなので、90日間試験の毒性所見自体は29ページに表の記載がございます。

○ ○○

そうすると、ここで一般毒性について、行動とかそういったことは見られていて、所見がなかったということでもよろしいのでしょうか。90日間試験されているのだから。

○ ○○

○○、すみません。私のほうの発言で議論がちょっとばらばらになって申し訳ないです。あくまでも43ページのラットの試験の発達神経毒性試験のことは、これはラットで行われる試験ですが、その一方で、イヌでこういう神経系の組織に空胞があったという所見があるので、私としては、では、イヌでの髄鞘内水腫という所見による神経学的な異常があったのか、なかったのか。それがなかったのであればどういう理由なのかということも踏まえて、ラットの発達神経毒性試験をやる必要がないということもちょっと明確にしてほしいなということです。

すみません。きちんとした意見を述べていなかったのが、今付け加えさせていただきました。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

まず、イヌの90日間試験で髄鞘水腫が認められた試験で、イヌの行動とか一般毒性に対して何か所見はなかったのですよね。見られていて、なかったということ。

○ ○○

イヌの90日間の試験では、一般観察のほかに詳細な一般状態の観察が週1回行われていますが、何ら所見は認められなかったという結果になっています。この詳細な観察というのが何を指すかということ、ホームケージ内及びオープンフィールドの観察とのことでございます。

○ ○○

というところからすると、神経毒性を疑わせるような所見がイヌの場合に少なくとも認められなかったということで、それを踏まえて、ラットについても特段神経毒性を示唆する所見がないということから、やらないというような省略理由になっているかと思うので

すが、改めて、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

そのところは私もイヌは症状が出ていないというのは確認しているのですが、逆の言い方をすれば、これだけ髄鞘内水腫があって、逆にそれがなかった。ただ、形態学的にはちょっと異常があったと。では、なかったならなかったという考察があればいいかと。それがあつた上で、ラットではないから、神経毒性学的な試験は必要ないですよというような流れになれば、非常に分かりやすいかなというところですよ。

ですから、今の議論で言えば、ラットやイヌでの神経学的な行動がないという前提で、ラットには脳の病変がないという前提で議論が進んでいますので、ラットでの発達神経毒性試験を行わなかったということについては、私のほうは了解です。

〇 〇〇

それをあえて言わせたいですか。

問合せをするかしないかというところなので。

〇 〇〇

ラットの試験云々というよりも、イヌでの試験で、これだけの形態変化があるのに症状がなかったというところの考察はちょっと気になるなというところですよ。ただ、私の個人の意見ですので、〇〇に御判断、意見をいただいて、問いかける必要がないということでしたら、私もそれ以上のことは求めません。

以上です。

〇 〇〇

90日間亜急性毒性試験のところではそれだけ一般毒性をみているということは、何かしら申請者は感じて書いたのだと思うのですが、そこは考察になかったですかね。

〇 〇〇

〇〇ですが、私が見る限りではそういう考察はなかったですね。形態学的にこうこうで、それを電子顕微鏡を含めて調べたらこうこうであった。軸索、神経細胞体には異常がなかったというところまでとどまっていますね。ですから、その向こうには、これでは症状がなかったから大丈夫ですよというのがあるのかもしれませんが。その一言が要るか要らないかというだけだと思います。〇〇の御意見もお聞きできればと思います。すみません。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょう。

〇 〇〇

不思議な剤だなどは感じておりますが、まず、ラットに関しては、神経毒性試験をしなかったという申請者の意見は納得できますし、これに関してはこのままでいいと思います。

確かにメカニズムがよく分からないので、どうして軸索の水腫が起こるのかとか、どこかの用量だったら急性神経毒性と関わるのかというのにはちょっと疑問に思いますが、どう質

問していいかというのは、申請者に何を聞いていいか分からないというか、うまくまとまらないのですが、あえて何か聞くかと言われたら、あまり私のほうからは聞くことがないというか、そんな感じです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、改めていかがでしょう。

○ ○○

分かりました。私の若干懸念するところは、先ほどの形態学的な変化があったと、それに伴って何らかの神経症状がなかったというのも、そこまでは事実ですので、では、あれだけの形態変化でなかったというその考察が欲しいなと思ったところですが、神経症状がなければそのままないということで評価できますので、あえて問いかける必要はないということで了解しました。

○ ○○

ありがとうございます。評価ができるというところをいただきましたので、そうさせていたきたいと思います。

○ ○○

どうもありがとうございました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、ここまでで毒性が終わったので、次に生殖発生毒性試験の説明をお願いします。

○ ○○

事務局でございます。

すみません。ちょっと1点戻ってよろしいですか。念のため確認させていただければと思うのですが、2年間慢性毒性/発がん性試験のところ、○○から37ページ、①腭島の過形成と腫瘍性病変の増加に関し、申請者は考察が必要だと思いますといただいています。これは後ろのほうでも67ページ、食品健康影響評価のほうでもメカニズム試験があるかどうかということでコメントを頂戴しているのですが、ここではなく、後の食品健康影響評価のところでもまとめて御審議いただくことでよろしいですか。

○ ○○

そうですね。今ここで。○○から37ページのコメントの中の①腭島の過形成と腫瘍性病変の増加に関して、申請者は考察が必要だと思いますというコメントを頂戴していますが、○○、御説明をお願いできますか。

○ ○○

○○です。

脾臓の腫瘍の発生が増えるということでは、これがコメント試験をちゃんと行われて、遺伝毒性はないというデータがありますけれども、メカニズム試験ということで、ほかの肝臓とか肝細胞腫、子宮などについてはメカニズム試験で行われているのが載っているのですけれども、この脾臓の試験については、そういうメカニズム試験というところに載っていなかったので、申請者のほうのコメントが欲しいなということで書かせていただきました。どうでしょうか。議論していただいて、コメント試験を含めた評価ができていますので、メカニズム試験として捉えていいということでしたら、私のほうはそれで了解です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしましたら、その他試験のところでもう一度戻りましょうかね。

では、先に生殖発生毒性試験に行きましょう。

○ ○○

それをお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、生殖発生毒性試験をお願いいたします。43ページ、2行目からになります。

まず、2世代繁殖試験でございます。認められた所見が表30にありまして、児動物で500 ppm投与群で低体重が認められたのみとなっておりますので、親動物で無毒性量は500 ppm、児動物では250 ppmという案で作成しています。また、繁殖能に対する影響は認められなかったとしてございます。

事務局からお伺いしていた点が予備試験についてでございます。1世代繁殖試験が予備試験として実施されており、母動物で認められた所見がありまして、通常、ガイドラインでは、最高用量は毒性を生じさせるが、死亡や重度の苦痛を引き起こさない用量が求められていますので、この予備試験はいかがいしましょうかということでお伺いしています。今の案としては、45ページの脚注に、本試験における最高用量の設定理由として認められた所見を含めて予備試験を記載してございます。

○○からは、2世代繁殖試験の成績だけで毒性の評価は可能と考えます。1世代繁殖試験の結果を記載してもよいと思いますが、参考資料としての取扱いがいいと思いますといういただきました。

○○からは、原案どおり、注釈記載にとどめる方針でよいと考えますといただいています。

続きまして、発生毒性試験のラットでございます。認められた所見は、母動物では毒性影響なし、胎児では15 mg/kg体重/日以上投与群で低体重ということですので、無毒性量は母動物が50 mg/kg体重/日、胎児が6 mg/kg体重/日という案で記載してございます。

テストガイドラインからの相違点がございまして、そちらにつきましては先生方から評価可能と考えますといただいています。

なお、この胎児の低体重を最小毒性量での所見とした無毒性量6 mg/kg体重/日が今のところADIの設定案となっております。

事務局からお伺いしていた点が46ページの下のほうに2点記載してございます。まず1点目が、胎児の低体重は発育遅延の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成しました。先生方から御同意をいただいています。

続きまして、②本試験の用量設定試験につきまして、先ほどの繁殖試験と同様、脚注に記載してございます。扱いについてお伺いしたところ、〇〇より、用量設定試験がなくても毒性評価は可能と判断します。用量設定試験については、記載するのであれば参考資料としての取扱いがいいと思いますといただきました。

〇〇より、原案どおり注釈記載にとどめる方針でよいと考えますといただいています。

続きまして、発生毒性試験のウサギでございます。認められた所見を表31に記載してございまして、親動物、児動物ともに12 mg/kg体重/日を無毒性量とする案としてございます。

事務局からお伺いしていた点は4点ございます。まず1点目、母動物の体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとするかどうかについてお伺いしてございまして、認められたのが60 mg/kg体重/日の用量ですけれども、対照群と投与6日から9日の体重増加量の差が大きいということで、ARfDのエンドポイントとしない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います。

続きまして、②でございます。胎児の所見について2点お伺いしてございます。まず、低い用量のほう、骨格変異（過剰肋骨）とある点につきまして、毒性所見及びARfDのエンドポイントとする案で作成しましたが、ウサギでは過剰肋骨が自然発生するとの御意見があるところ、扱いについて御検討をお願いしてございました。

〇〇より、毒性所見として取ってよいと思いますといただきました。〇〇からは、ウサギの肋骨に正常であればつきがあります。ロットによっては半数が過剰肋骨の場合もあります。そのような背景ではありますが、対照群と比較して増えたという事実は毒性プロファイルとして記載は残してよいと考えます。一方、上記背景から、ARfDにはしなくてよいと考えます。事務局案に同意しますといただきました。

また、もう一点のほう、内臓変異（肺副葉欠損）の所見につきまして、母動物で流産が認められる用量で認められたことから、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成しまして、〇〇より事務局案に同意しますといただいています。

続きまして、③一番上の用量で、表31には記載していませんが、奇形胎児を有する母動物数の有意な増加が認められています。特定の奇形の出現頻度に有意な増加が認められていないことから毒性所見とせず、催奇形性なしの案にいたしました。

報告書では、胎児への影響は母動物毒性がみられる用量でのみ観察され、特定の奇形が有意に増えていないといった理由で催奇形性が陰性との考察がなされています。本所見の扱い及び催奇形性の有無について御検討をお願いしてございました。〇〇からは、催奇形

性は陰性とすることに同意しますといただきました。

〇〇からは、催奇形性の有無でいえば、なしと考えますが、形態異常胎児の発現頻度が増えているのは事実ですので、毒性としての記載は残すべきです。本文中に形態異常発現頻度が有意に増えた用量は母動物毒性が顕著であった群のみであった旨の記載をしておいたほうがよいと考えますといただきました。

下のほうに【事務局より】で今回追記とあるところを御覧ください。300 mg/kg体重/日で認められた奇形胎児を有する母動物数の有意な増加を毒性所見とする修正案を作成いたしました。こちら、本文への追記と表への追記、結論は催奇形性は認められなかったと変更していない案で作成いたしました。御確認をお願いできればと思います。

それから、事務局からお伺いしていた4点目は用量設定試験についてでございます、この用量設定試験は血液学的検査も実施されています。扱いについてお伺いしたところ、先生方から評価書への記載は不要といただきました。

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、43ページにお戻りいただきまして、2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。

【事務局より】のお問合せに対して、〇〇も〇〇も基本的には事務局案どおりということかと思えます。〇〇は参考資料としての取扱いがよいということも書かれていますが、〇〇は原案どおりということで、注釈記載にとどめる方針でよいということで、これは基本的にこれでいいかと思えますが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

これまで用量設定試験、特に特別なことがない限り本文中に記載しなかったかと思うので、注釈で試験内容からも十分ではないかと考えています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、そのように、事務局案どおりとさせていただきます。

それから、その次の発生毒性試験、ラットの試験については、逸脱については評価可能と〇〇、〇〇からいただいたところです。

それから、事務局より2点お問合せがありますが、いずれも先ほどと同じように同意ということで、これも原案どおり注釈記載というところで用量設定の話はまとめるということで、〇〇、それでよろしいですね。

〇 〇〇

はい。お願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局案どおりとさせていただきます。

その次がウサギの試験でございます。ウサギの試験は全部で4点お問合せがありまして、まず、体重増加抑制についてはARfDのエンドポイントとしないというのは、お二方とも同意というところで、それから、②の過剰肋骨については、コントロールに比較して多いというところから毒性所見として扱ってよいというところで、お二方とも意見が一致ということでございますが、内臓変異については、○○は事務局案どおりということで、○○、何か書き漏らされたようなのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

事務局案に同意します。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、③については、○○はこれでよいということではございましたが、記載としては○○が詳細に直していただきまして、事務局の修正案で○○はよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

はい。よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、④については記載しないというところで、お二人とも同意ですね。

というところですが、ほかに何かお気づきの点はありますか、○○。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

恐れ入ります。事務局ですけれども、1つ御教示をいただきたいのですが、③に関連しまして、修正案として、形態異常胎児を有する母動物数に今回有意な増加が認められたのですけれども、母動物毒性が顕著に認められる用量でのみ観察されたという文案で御了解いただいたところでございますが、催奇形性の判断は、催奇形性は認められなかったでよろしいということでしょうか。母動物毒性が認められる用量であれば、こういう判断をするというのは常識的なものなのかとか、ここの記載、そういった観点で十分書けているかというところを改めて御意見などいただければと思ったのですけれども、お願いいたします。

○ ○○

○○です。

ここはまず事務局の御質問から、奇形胎児を有する母動物数が有意に増加している、これは毒性として記載をしたほうが良いと私は考えました。ただ、一方で、胎児からみると、高用量、300 mg/kg体重/日投与群の胎児における形態異常の発現頻度は差がないということは、49ページの事務局の修正案では、300 mg/kg体重/日投与群では形態異常を有する母動物数に有意な増加が認められたが、胎児の奇形の発現頻度にはいずれも有意差はなかったというふうにすれば矛盾がないと思います。

事務局の御指摘のように、このままだと300 mg/kg体重/日投与群の胎児の奇形の発現頻度に何か影響があったのかという誤解を招くと思うので、300で奇形を持つ母動物数は確かに増えた。だけれども、胎児の側からリッター単位で算出した発現率にはいずれの群にも差がなかった。したがって、催奇形性はなかったというふうに記載をするとよろしいのではないかと思います、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。そうしたら、そのように修正をさせていただきます。その際は、母動物毒性が顕著に認められる用量で形態異常胎児を有する母動物数に有意な増加が認められたが、胎児における発生頻度には影響がなかったのだというような文章になるということによろしいですか。

○ ○○

はい。丁寧に書けばそのとおりですし、事務局からの御質問のように、母動物毒性が強いときに胎児に形態異常がある腹数が増えるのが一般的かという御質問に対しては、一般的かといえばよくあり得ることだと思いますけれども、では絶対そうかというところでもない、先ほどの修正案でよろしいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、そういうことによろしゅうございますか。

では、続いて、遺伝毒性試験の説明をお願いします。

○ ○○

たびたび申し訳ありません。1点よろしいでしょうか。御質問が漏れておりました。当日の検討のお願いで恐縮なのですが、ウサギの発生毒性試験の①で60 mg/kg体重/日投与群の体重増加抑制については、対照群と大きな差がないということで、ARfDのエンドポイントとしないということで御判断いただきましたが、その上の用量の300 mg/kg体重/日投与群の摂餌量減少と体重増加抑制につきましてお伺いさせていただければと思います。

摂餌量減少と体重増加抑制を同時にみられているのですけれども、強制経口投与の試験

ですので、両方エンドポイントと取るかということになるかと思えます。300 mg/kg体重/日投与群での体重増加抑制の程度は投与6日から9日の時点で、対照群がプラス39gに対してマイナス54gとなっております。6日から12日は少し緩和して、対照群94gに対してマイナス29gといったところになります。こちらにつきまして、ARfDのエンドポイントと取る案でよろしいかどうか、御確認をいただければと思います。当日の検討のお願いで申し訳ございません。

○ ○○

○○、フォローできましたか。

○ ○○

フォローしました。今の数字を伺っただけだと、300 mg/kg体重/日投与群もARfDにしなくていいと思います。6日から9日、6日から12日も。9日から12日というのはあるのでしたっけ。

○ ○○

9日から12日は、手計算で出せばあります。ちょっとお待ちいただいてよろしいですか。まず、300 mg/kg体重/日投与群でいきますと、9日から12日の増加量はプラス25gです。対して、対照群の増加量はプラス54gです。両方ともプラスです。9日から12日にかけては、対照群も300 mg/kg体重/日投与群ともに順調に増えています。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。ということは、6日から9日は300 mg/kg体重/日投与群も体重も摂餌量も減っていたけれども、それ以降、9日以降はそれをキャッチアップするかのように、減少することなく増えているということですね。その状況で300 mg/kg体重/日投与群をARfDにするかという判断は、ウサギの3 kgの体重でマイナス54gでしようと思ってしまうので、ARfDにはしなくていいかなと思うのです。すみません。ここは生データを確認させていただければと思うのです。このぐらいの減少だったらばARfDにしなくてもいいのかなと、誤差じゃないのというぐらいに思うのです。ほかにARfDってありますよね。

○ ○○

事務局です。

もしお手元に報告書がございましたら開いていただければと思います。報告書のフォルダーの中の5.6.3というタイトルから始まる報告書になりまして、145ページ中の36ページが増加量のページになります。

○ ○○

ありがとうございます。大丈夫です。すみません。大変申し訳ないのですけれども、今手元になくて、今すぐ決めなきゃ駄目なのですよね。

○ ○○

御確認いただく間、遺伝毒性のほうをやっていますけれども、それでお願いできますか。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

お願いします。

では、事務局、お願いします。

○ ○○

申し訳ございません。では、引き続き遺伝毒性のほうをお願いいたします。

評価書案の49ページの1行目下になります。○○からは、追加のコメント等はございませんといただいています。

遺伝毒性試験の結果は表32にまとめてございまして、全て陰性という結果でございます。

表の中に関しまして、○○よりコメントを頂戴してございます。50ページの1行目下になります。上付きa、bについて御教示いただければと存じますといただきましたが、こちらは事務局の作成途中で削除漏れでしたので、表から削除するとさせていただければと思います。

小核試験につきましては、テストガイドラインからの逸脱とその考察がドシエに記載ございました。○○より、評価可能と考えますといただいています。

遺伝毒性試験につきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今の事務局の説明でよろしゅうございますか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、○○も追加のコメントはございませんということなので、事務局案どおりとさせていただきます。

では、その次、経皮投与ですかね。説明をお願いします。

○ ○○

では、ページをおめくりいただきまして51ページからお願いいたします。経皮投与、吸入ばく露等試験でございます。

急性毒性試験につきましては、表33の結果のとおりでございます。テストガイドラインからの逸脱につきまして、経皮投与試験で記載がございましたけれども、先生方から考察について受入れ可能、評価可能といったコメントを頂戴してございます。

続きまして、52ページの2行目からが眼、皮膚の刺激性及び皮膚感作性試験でございます。予備試験についてお伺いしてございまして、非GLP試験であること、結果について本試験以上の情報がないことから、記載しない案としましたとしまして、先生方より御同意

をいただいています。

経皮投与、吸入ばく露等試験につきましては、特段コメントを頂戴していないということで、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方から特段のコメントを頂戴していないところでございますが、何かお気づきの点はございますでしょうか。

○○。

○ ○○

○○です。

特にありません。

以上です。

○ ○○

○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

○○ですけれども、私のほうからもありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、その他試験の説明をお願いします。

○ ○○

その他試験につきましては、52ページの9行目からになります。まず、イヌの脳病理組織学的変化に関する検討試験でございまして、先ほども御紹介いたしましたけれども、90日間の試験で大脳神経網及び白質空胞化が認められたことから試験が行われてございます。8,000 ppmを投与しています。

結果としましては、53ページの12行目、14行目にまとめてございますが、希突起膠細胞の髓鞘がほぐれることにより形成された髓鞘内水腫と考えられた、神経細胞の変性及び壊死は伴っていなかったというまとめにしております。

先ほど○○からのコメントを御紹介いただきましたけれども、そのほかには特段御意見は頂戴してございません。

それから、53ページの18行目からがラットの甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、精巣間細胞腫、子宮角腺癌に関する検討試験でございます。90日間のラットの試験と2年間のラットの試験で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大と精巣間細胞腫、子宮角腺癌の所見が認められたことに関して、機序解明のために行われた13週間の試験でございます。臓器重量測定、病理組織学的所見の観察、それから血中のホルモンの測定などが行われてございます。結果は表36に記載してございます。

ここで、〇〇から子宮角内膜過形成という所見に対してコメントを頂戴いたしました。報告書を確認いたしまして、“gland”という用語がございましたので、内膜腺過形成という所見に修正してございます。

表37、表38は、それぞれ臓器重量、血清ホルモン濃度の詳細を記載したものでございます。

56ページに【事務局より】で記載しているのですがけれども、こちらは評価書案だと臓器重量などに実数が載っておりませんので、御参考のために載せたものでございます。

続きまして、57ページからが(3)子宮肥大試験(エストロゲン作用)の確認をした試験でございます。結果につきましては、子宮の内容物を含む重量及び内容物を除去した重量並びに肉眼的病理検査における検体投与の影響は認められなかったとなっております。陽性対照のほうでは子宮の重量増加が認められたというところでございます。結果としましては、シクロピラニルは、卵巣摘出ラット子宮に対してエストロゲン作用を示さなかったと記載してございます。記載整備の修正を先生方からいただいています。

続きまして、17行目からがHershberger試験でございます。抗アンドロゲン作用について確認した試験でございます。表39に臓器重量の結果が示されてございます。結論といたしましては、シクロピラニルの投与群のうち1,000 mg/kg体重/日投与群において前立腺及び精囊の絶対重量減少及び肛門挙筋・球海綿体筋、カウパー腺及び陰茎亀頭の絶対重量減少傾向が認められたということで、弱いながら抗アンドロゲン作用を有すると考えられたと記載してございます。

脚注に関して、〇〇より、脚注誤記の修正をいただいております。

続きまして、58ページの6行目からが2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の雌ラットの血清中ホルモン測定の結果でございます。

本文中、〇〇より修正をいただいております。こちらは報告書の記載やほかの試験との記載と併せて修正をさせていただければと考えております。表40の中は〇〇より誤記の修正をいただいております。

59ページに事務局から追記しているのですがけれども、血清中ホルモンが測定された動物というのが2年間の試験の動物の中から幾つか選択されてございまして、その選択された動物の所見と表41における検査対象の対比表をつくってございます。こちらは御参考です。

60ページに参りまして、精巣間細胞腫、それから子宮角腺癌について幾つかメカニズム試験が提出されてございますので、まとめの記載をいたしました。〇〇より、子宮の過形成につきまして修正をいただいております。

60ページの24行目からは、マウスで肝臓の肝細胞腺腫の発生頻度増加が認められたことに関して薬物代謝酵素誘導試験が実施されておりますので、そちらの結果を記載してございます。

認められた影響は表43に記載してございます。表の中身は、〇〇、〇〇から誤記の修正をいただいております。

それから、事務局で確認したところ、脚注の抜けが1点ございましたので、そちらを追記してございます。

本文につきましては、〇〇から1行目に、シクロピラニルは、「基本的に」は削除して、肝薬物代謝酵素誘導剤であると考えられたと修正をいただいています。

最後のまとめのところ、5行目から7行目に関して、〇〇からコメントをいただいています。マウスでみられた肝腫瘍の増加にはポルフィリンと疑われる褐色色素の沈着及び肝細胞傷害が少なからず影響しており、フェノバルビタール様作用だけではないと考えます。修文を御提案いただきまして、マウスを用いた78週間発がん性試験における肝細胞腺腫の発生頻度増加には、シクロピラニル原体による肝薬物代謝酵素誘導作用が影響していると考えられたとしてはどうかといただいています。御検討いただければと思います。

それから、62ページに参りまして8行目からが胚子への影響試験でございます。こちらはラットの発生毒性試験の予備試験に関連した試験でございます。45ページの下の方の脚注6で、胎児で生存胎児数の減少及び胚・胎児死亡率の増加が認められたことについてメカニズム解明を目的として行われたものでございます。シクロピラニル投与群と分解物M7を投与する群に分けまして、強制経口投与で試験が行われてございます。シクロピラニル投与群では胚子への影響が認められたとなっておりますが、分解物M7の投与群では検体投与による影響は認められなかったとなっております。*in vitro*試験も実施され、シクロピラニルには1 nmol/L以上の濃度で用量依存的な活性阻害作用が認められたと記載してございます。

まとめが27行目からになりますけれども、シクロピラニル原体は、ラット胚子のPPO活性を阻害し、造血機能を低下させることにより胚子の血液循環を低下及び貧血を誘発し、発育遅延及び死亡を惹起させることが示唆された。一方、分解物M7については、胚子死亡への関与はないものと考えられたとしてございます。

特段コメントは頂戴してございません。

その他の試験につきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、52ページにお戻りいただきます。この脳病理組織学的変化に関する検討試験につきましては、既に討議済みというところでございますが、〇〇、それでよろしかったですか。

○ ○○

53ページの私のコメントのところですよ。先ほど議論していただきましたので、その方向で結構です。特に問いかけをしないということで了解しました。

○ ○○

それから、甲状腺ろ胞上皮細胞肥大、精巣間細胞腫及び子宮角腺癌に関する検討試験が行われています。これについては〇〇のコメントに従って事務局が修正していますが、○

○、これでよろしかったですか。

○ ○○

これで結構です。先ほど議論していただきましたけれども、子宮の腺、あるいは子宮粘膜、内膜の過形成とか色々表現がされていて統一性がないなと思ったのですけれども、やはり子宮腺癌との関連で、この微妙な変化はそれぞれ意義を持って所見を取られているのかなという印象を受けましたので、この方向で結構です。所見はそのままで結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、子宮肥大試験、Hershberger試験。子宮肥大試験のほうは修正していただきました。ありがとうございます。Hershberger試験については、事務局が削除したのがあって、それから、○○に大事な減少か増加かという間違いのところを修正していただきました。それから、2年間慢性毒性/発がん性併合試験における雌ラットの血清中のホルモン測定というのがなされていて、これについても修正を○○、事務局修正ということでしていただいて、あと○○からも直していただいたところがございますが、そこまでよろしゅうございますか。

それで、60ページに○○、内膜腺過形成ではというコメントがございますが、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

これは元の所見が確かこうなっているということですので、修正していただいたものでいいのかなと思います。

○ ○○

事務局から説明があるようです。お待ちください。

○ ○○

すみません。説明を割愛してしまって申し訳ありません。59ページの表41を御覧ください。この試験に用いた動物番号で認められた所見をそれぞれ英語のまま抜き出しました。ちょっと悩ましいのが、実は、内膜上皮過形成が大半でございまして、一番下の548番の動物だけが内膜腺過形成でございまして、もしよろしければ、58ページの13行目から14行目のところ、今、内膜腺過形成となっているのですけれども、スラッシュが2回続いて恐縮ですが、内膜上皮/腺過形成とさせていただくと、取りこぼしがないかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

より正確だと思いますので、いいです。

○ ○○

〇〇もよろしゅうございますか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、そのようにお願いします。

そうしたら、その次が、肝薬物代謝酵素誘導試験、マウスの試験で、ここについては〇〇から「基本的に」というのは要らないだろうということですが、〇〇、よろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

同意します。

〇 〇〇

〇〇もいいですか。

〇 〇〇

同意します。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇からの修文に対しては、これは直していただいたのでしたか。まだ直っていないのか。

〇 〇〇

これはまだ直していません。

〇 〇〇

これは〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

毒性に関する議論の中で出てきたことだと思いますが、少し薬物代謝酵素の中のPB様作用というのに限局しない広い書き方になっていると思うのですが、私はそれで結構かと思えます。

以上です。

〇 〇〇

〇〇もよろしゅうございますか。

〇 〇〇

同じです。

〇 〇〇

では、〇〇の御提案どおりにこの文章を書き換えていただければと思いますが、事務局、よろしゅうございますか。

〇 〇〇

念のため確認させてください。61ページの1行目からの流れで、本試験において陽性対照のフェノバルビタール投与群と類似した所見が認められたことから、シクロピラニルは肝薬物代謝酵素誘導剤であると考えられた。4行目から、マウスの発がん性試験における肝細胞腺腫の発生頻度増加は、シクロピラニルによる肝薬物代謝酵素誘導作用が影響していると考えられたというふうにつないでよろしいかどうか。

これは2行目の「であると考えられた」のところも少し弱めた言いぶりにしたほうがよろしいかどうかという点で、ちょっと御確認いただければと思います。

○ ○○

ごめんなさい。今の2行目ですか。

○ ○○

2行目です。2行目のところは、試験結果からフェノバルビタールと同じで肝薬物代謝酵素誘導剤であると考えられたとしていて、最後、誘導作用が影響していると考えられたとつなぐことでよろしいかどうか。

○ ○○

最初のところ、2行目のところは、このシクロピラニルの肝薬物代謝酵素に対する作用について言っているのです、これはこのままでよくて、最後のところが発がん性のメカニズムを含めて述べていることなので、○○のコメントを入れていただければと思います。それでいいですか。お願いします。

○ ○○

かしこまりました。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、あと○○から、あるいは○○から表のところを直していただいています、これはこれでよかったですか、○○。

○ ○○

遺伝子表記なので、この表記で。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

ごめんなさい。あと1点いいですか。表43の○○からコメントいただいた2,800 ppm以上の「以上」はなくていいのですか。

○ ○○

説明が漏れており失礼いたしました。

表43のシクロピラニル投与群の2,800 ppm以上と書いてある二重下線部のところについて、○○より、ここに以上があるのはなぜでしょうかといただいております、2,800 ppm投与群で認められた所見は7,000 ppm投与群においても認められていることから、そ

のような記載にしているということでございます。

○ ○○

なるほど。2,800 ppmで書かれていることが、7,000 ppmでも同じことが言えるということですか。

○ ○○

おっしゃるとおりでございます。例えば2,800 ppm以上投与群の3日のところを縦に御覧ください。投与日数3日のところで、2,800 ppmではCyp2b10 mRNA増加と書いてあるのですけれども、これは7,000 ppmでもCyp2b10 mRNA増加がみられていますという趣旨でございます。

○ ○○

分かりました。あと、7,000 ppmになると、2b10に加えて、1a2、3a11が出てくるという意味ですね。

○ ○○

おっしゃるとおりでございます。

○ ○○

分かりました。では、それでよろしいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、そういうことでして、その次が胚子への影響。これは何もなかった。特にないですね。

○ ○○

○○ですけれども、よろしいですか。

今、62ページの(7)胚子への影響試験なのですけれども、読んでいてさっき気がついたので、27行目、シクロピラニル原体は、ラット胎子の胎齢11日以降と、ここだけ胎子なのかなと思いました。そうやって読んでいくと、“embryo”か“fetus”かで胚と胎子に分けて一般的に日本語にしているのですけれども、この27行目は、シクロピラニル原体は、ラット胎齢11日以降の胚子のPPO活性を阻害しのほうが読みやすいのかなと思ったのですけれども、いかがでしょうか。

まずは27行目のラット胎子は、胚子の間違いなのかなと思って読むと、何となくその1行が変で、ラット胎子だと胎齢11日というのが今まで9行目からの胚、“embryo”と“fetus”を分けている意味がちょっと違ってくるので、そうするとより読みやすくするには、ラットの胎齢11日以降の“embryo”ではこういうことが認められたと記載したほうがよろしいのかなと思ってコメントをしましたが、フォローしていただけましたか。

○ ○○

27行目の「胎子」を削除でよろしいですか。

○ ○○

「胎子の」を削除です。「の」まで削除。

○ ○○

ラット胎齢11日ということですね。ありがとうございます。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

それでよろしゅうございますか。ほかは大丈夫。

そうしたら、先ほどのARfDにするかしないかというところは。

ごめんなさい。○○。

○ ○○

ちょっと戻ってもよろしいでしょうか。先ほどの○○からの御指摘がありました61ページの四角の枠に書かれている最後の文章でして、シクロピラニル原体による肝薬物代謝酵素誘導能が肝細胞腺腫の発生増加に影響しているという文章なのですが、これはちょっと取り方によっては、代謝酵素が誘導されることによって、代謝物がたくさんできて、その代謝物が発がん作用に影響を与えるというふうにも読み取れてしまうので、やはり原文のまま。これは核内受容体のCARを活性化させたということが発がんの原因のメカニズムだというふうに言っているものだと思いますので、原文、最初のフェノバルビタール様作用により発現したものであるのほうがよろしいのではないかと、もう一回読み直して考えたのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

代謝の先生方がそうおっしゃるのであれば、そのほうが正確ではないでしょうか。○○は、PB様作用というのに限局するのをちょっとヘジテートされたようではあるのですがけれども、そうはいっても、今、○○が御指摘のとおり、薬物代謝酵素が誘導されてしまうと、何か得体の知れないではなくて、悪さをするような代謝物が出てきて、それが原因でというふうに読み取れてしまう危険性があるって、それはこちらの意図ではないので、となると原文のほうがよかろうというところで、これが議事録に残りますし、改めてこのままにするということにしたいと思いますが、○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

それでお願いします。

○ ○○

はい。

○○、ありがとうございました。

○ ○○

○○ですけれども、ちょっとよろしいでしょうか。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

今、○○とか○○から指摘していただいたように、CARによる発がんのメカニズムはげっ歯類に特有なのですね。なので、その辺が分かるような表現のほうがいいのかなと思ったのですが、○○、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局でございます。よろしいですか。

○○と今の○○の御解説によると、ポルフィリンの影響というのも排除できないという御判断でございましたら、原文の5行目からのシクロピラニル原体のフェノバルビタール様作用が関連している可能性が考えられたぐらいの記載でいかがかと思って伺っていたのですが、御確認をお願いします。

○ ○○

○○。

○ ○○

○○です。

そのようにちょっと弱めるというか、可能性としてということで、先ほどの御提案のほうが私もよろしいかと思いました。ありがとうございます。

○ ○○

○○。

○ ○○

同意します。ありがとうございます。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

それで私は結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、そこのところを弱めるということで、事務局、お願いします。ありがとうございます。

そうすると、その他試験まで終わったので、改めて○○、さっきの宿題はいかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

47ページの発生毒性のウサギのARfDの件ですけれども、経口投与であること、体重増加抑制は軽度ではあるけれども摂餌量も同時に減少していること、また、このドーズは母毒性もあるということから、投与初期の変動ということで、ARfDにしてよいのではないかと考えています。

ただ、そのときは、47ページの表31の300 mg/kg体重/日のカラムに体重増加抑制6から9日というのが追加されることになるかと思います。いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、いかがですか。

○ ○○

体重増加抑制は60 mg/kg体重/日以上ということですので、6から9日の体重減少を追記でよろしいでしょうか。

○ ○○

そうですね。増加抑制ではなくて減少なので、減少というふうに追記していただければと思います。

○ ○○

ありがとうございます。承知しました。

○ ○○

それで、ここをARfDのエンドポイントにすると。

そうすると、ここまで終わったところで、先ほどの○○からの御指摘の腓臓のお話がメカニズムとして何も触れられていないのに対してどうするかというところかと思うのですが、改めて、○○、いかがですか。

○ ○○

最後の食品健康影響評価のところにもメカニズム試験ということで、腓臓の話も確かここに書いてあったので、気になってメカニズム試験が行われているそのほかの試験を見ると、53ページなどには幾つかの腫瘍のメカニズム試験が行われているのですが、腓臓に関してはなかったもので、その点どうなのかなということでコメントをしたのですが、あえていえば、申請者のほうは腓臓の腫瘍に関してはコメント試験を行い、遺伝毒性がないということが分かったので、遺伝毒性に基づく発がんではないというようなことをどこかに書いておいてもらえればよかったのかなと思います。

ですから、私としては、ここで議論していただいたということでいいかなと思います。それも含めてメカニズム試験だということを理解していいのかなと思います。

そういう意味では、遺伝毒性の先生に腓臓を用いたコメント試験でメカニズム試験の一つとして判断していいですかというのをコメントいただければいいかなと思います。よろしいですか。

○ ○○

○○、いらっしゃいますよね。いかがでしょうか。

○ ○○

メカニズム試験としてコメント試験がというわけにはいかないと思うのですが、確かに遺伝毒性がターゲット臓器におけるコメント試験でやられていてということは意義

のあることですから、それをそのように記述するということはいかがでしょうか。メカニズム試験とか。文章が長くなってしまいますかね。

○ ○○

ただ、それは、この66ページの33行目のところに「メカニズム試験及び遺伝毒性試験の結果から」ということが書かれているので、含まれているというふうに考えられませんかしょうか。

○ ○○

そのように考えてよければ、これでいいのかなと。だから、それこそ先ほどちょっとお話がありましたけれども、ちゃんと一度議論をしたということで議事録に残るということでしょうか。ちゃんとこれで腓臓というか、メカニズムではなくてこちらのほうで確認したということによいのかなとも思いました。

○ ○○

事務局ですが、よろしいでしょうか。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

すみません。事務局の記載ぶりがあまりよくなかったのではないかと今考えているのですが、ここにメカニズム試験及びと記載しましたのは、腓臓以外の腫瘍に関してメカニズム試験が実施されているものがありまして、その意味でメカニズム試験というふうに記載したのですけれども、確かに腓臓についてはそういったものがございませんので、少しそこが分かるようにしてはいかがかと思えます。

基本的には遺伝毒性試験の結果が陰性でしたら閾値は取れると判断いただけるようでしたら、あえてメカニズム試験の結果についてここに記載する必要もないのかなというのもありまして、ほかの剤のまとめ方なども確認して、少し整理させていただくことでいかがでしょうか。

○ ○○

でありますので、66ページの33行目のメカニズム試験というのが、今御議論を引き起こしたきっかけになりましたし、正確ではなかったというようなこともありますので、事務局のほうで先例も含めて整理をし直していただくということになりました。評価書案が出来上がったところで、先生方、御確認いただければと思います。それでよろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうすると、あと残っているのが安全性に係る試験の概要ですか。代謝物、これはまだでしたよね。お願いします。

○ ○○

では、最後、64ページのⅢ．安全性に係る試験の概要の代謝物及び分解物についてでご

ざいます。

急性毒性試験が行われておりまして、表44の結果のとおりでございます。遺伝毒性試験につきましても、代謝物と分解物について行われておりまして、結果は全て陰性という結果でございます。

〇〇より、分解物M7についての処理濃度、投与量の欄につきまして、①、②と書き分けていたのですけれども、同じようです、まとめてよければまとめるとコメントいただきました。確認の上、こちらはまとめた記載とさせていただきます。

65ページの4行目からがQSARによる毒性評価の結果でございます。こちらは食品健康影響評価の観点において、いずれの代謝物もシクロピラニルと比べて特段の懸念を示す可能性は低いと考えられたという記載にしております。特にコメントは頂戴してございません。

代謝物及び分解物につきましては、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、〇〇、この表の取りまとめでよろしゅうございましたか。

〇 〇〇

結構です。①、②が同じ内容でやっていたので、しかもこの記載に相違があったので、そういうコメントをいたしました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、ここまでおしまい、事務局、どうしますか。行きますか。

では、行きましょう。

〇 〇〇

では、最後、食品健康影響評価でございます。66ページからになります。

4行目から植物代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてM2が認められたと記載しております。こちらは可食部における残留は微量、飼料として利用される部位において、10%TRRを超えるものがM2と記載しております。

それから、7行目から作物残留試験の結果を記載してございまして、いずれにおいてもシクロピラニル及び代謝物M1は定量限界未満であったとさせていただきます。

10行目は魚介類に関する記載、11行目からは動物体内動態試験の結果について記載してございます。吸収率、それから排泄がどのようであったか、それから組織や臓器への残留の程度、あと認められた代謝物について記載をしてございます。

24行目からが各種毒性試験の結果で認められた毒性影響について記載してございまして、体重増加抑制、肝臓の重量増加と肝細胞肥大、それから腎臓の尿細管腔リポフスチン沈着等と記載してございまして、最後、イヌで大脳空胞化等が認められたというような記載にしております。繁殖能、催奇形性、遺伝毒性は認められなかったとの記載にしてご

ざいます。

こちらは〇〇より、尿細管腔でなく尿細管の表現が適切ではないでしょうか。

あと、〇〇から、褐色色素としたほうがよいと思いますという、これまでもいただいた御意見を頂戴してございます。

30行目からは、先ほど御議論いただいたとおりでございますので、こちらはほかの剤のまとめ方も確認の上、整理させていただければと考えています。

67ページ、4行目からがばく露評価対象物質についての記載でございます。10%TRRを超える代謝物として代謝物M2が植物代謝試験で認められたが、代謝物M2はM1の配糖体であり、M1はラットにおいても検出されていることから、ばく露評価対象物質を農産物中及び魚介類中でシクロピラニルのみと設定したという案にしてございます。

8行目からがADI、ARfD設定に関するものでございまして、表は後ろの69ページから70ページにかけてがADIの設定に関わる無毒性量の一覧でございます。今回、無毒性量の一番小さいものはラットの発生毒性試験で得られた胎児の6 mg/kg体重/日でございます。なお、ラットの2年が一番投与期間としては長くなるのですけれども、その無毒性量は8.22と10.1でございまして、認められた所見は2,000 ppm投与群の体重増加抑制と、それから同じ投与群で腫瘍といった状況になります。

ARfDの設定に関しては、71ページの表47を御覧ください。本日御審議いただきましたので、今、ウサギの発生毒性試験のところには取消し線を引いてあるのですけれども、こちらは母動物で認められた体重減少と摂餌量減少をエンドポイントで取っていただきました。流産につきましても、投与14日から認められているのですけれども、こちらにもエンドポイントに入れるべきかどうか御指示いただければと思うのですが、母動物の300 mg/kg体重/日で認められているので、母動物の60 mg/kg体重/日が新たにこの表に追加されることとなりまして、設定根拠もそちらの60 mg/kg体重/日という数字が一番小さくなるかと思えます。

これを踏まえまして、ADI、ARfDをどのようにするか御検討いただければと考えています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、66ページにお戻りいただきまして、毒性についての所見につきましては、〇〇からのコメント、〇〇からのコメント、これまでの繰り返しになりますので、このままでよろしいかと思えます。

それから、33行目のところの記載につきましては、先ほど討論したとおりでございますので、事務局が修文をするということになっています。

それから、67ページの4行目からで、ばく露評価対象物質等と書かれていますが、〇〇、これで特に問題はないですか。

○ ○○

これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それで、今御審議いただいたとおりでございまして、毒性影響に対する無毒性量のうち最小用量はイヌを用いた90日間亜急性毒性で、ARfDが母動物を使った300 mg/kg体重/日が評価値だから、60 mg/kg体重/日になって、それを100で除した0.6 mg/kg体重を急性参照用量と設定したというような文章になろうかと思いますが、先生方、いかがでしょうか。何か御意見ございませんでしょうか。よろしゅうございますか。

もしよろしければ、評価書案の修正については、少し幾つかあったかと思いますが、それは後ほど確認していただくということにいたしまして。

お願いします。

○ ○○

事務局です。

お時間のない中申し訳ございませんが、1点だけ御確認をお願いしたい点がありまして、ADIの設定根拠ですけれども、先ほど説明申し上げましたとおり、今回、ラットの発生毒性試験のNOAELである6が一番小さい数字ということで、こちらが今、根拠の案となっております。一方、長期の試験、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量が8となっております。2年間慢性毒性/発がん性併合試験はこのままですと設定根拠にならないのですけれども、本試験におけるエンドポイントとなる所見が腫瘍性の病変ということで、37ページにお戻りいただきますと、表25を御覧いただくと分かりやすいかと思うのですけれども、投与量2,000 ppmで、有意差はありませんが、こちらも2,000 ppmから影響と御判断いただいています。

安全係数を御検討いただく際に、エンドポイントの重篤性というのも御考慮いただくこととなっております。こちらは設定根拠ではないのですけれども、ADIの値と比較的近いこともありまして、無毒性量は取れているのですけれども、念のため安全係数100の案を出していますけれども、問題ないかの御確認をお願いしたいと思います。最後になってしまいましたが、申し訳ございません。

○ ○○

8.22 mg/kg体重/日というのが200 ppmなのですよね。ただ、これは閾値が設定できるという発がん性であるということがございます。だから閾値が設定できて、ADIが設定できるわけですけれども、それに対して安全係数をさらに幾つか掛けるかという御質問かと思いますが、先生方、いかがでしょうか。

まずは○○ですかね。

○ ○○

安全係数、幾つを掛けるか、必要かどうかという話ですね。

○ ○○

はい。これまではどうなのですか。

○ ○○

その所見の発現用量からの距離を考えていただきます。今回の場合は2,000 ppmで出ていますので、無毒性量まで10倍ぐらい距離があるのですかね。そういった点を御考慮いただいて、御判断いただいています。こういった例で安全係数を追加したというような前例はなかったかなと思っております。

○ ○○

あと、2,000 ppmは検体投与の影響と判断しましたが、統計学的有意差はないということもあって、だから、この2,000 ppmを取ったこと自体がかなり安全側には立っているということですよ。更に10分の1を評価値にしたので、かなりマージンは取れているだろうというふうに考えますけれども、これに更に追加が必要かということです。○○。

○ ○○

ありがとうございます。

何か誘導されたみたいですが、では、必要ないかなと思います。

○ ○○

すみません。ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私もこの発生毒性試験の胎児の6 mg/kg体重/日と2年間慢性/発がん性試験の雄の8.22 mg/kg体重/日ですね。これが非常に近いということと、2年間ということで、場合によってはこの8.22 mg/kg体重/日でもいいのかなと思っていました。ただ、胎児の低体重ということも非常に重い所見なので、どちらを取るかという意味では、胎児の6 mg/kg体重/日を取るのがいいのかなと、これが1点と、もう一つは、2年間慢性毒性/発がん性試験の幾つかの腫瘍が出ていますけれども、これは非遺伝毒性による閾値が設定できます。有意差はないですけれども、腫瘍の発生ということで、しかもこの200 ppmの上が2,000 ppmになりますので、かなりの差があると、公比が非常に大きいということを考えれば、私はもうこのまま発生毒性試験の6 mg/kg体重/日で、安全係数100で除するで、いいかなと思います。追加係数は要らないという意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

御議論ありがとうございます。

先生方がおっしゃるとおりで、出ている所見のヒトへの外挿性も少ないものが多いですし、それから、先ほど来言われたように、安全側を取って有意差がないところで増加ということで、あえて毒性としているというところも含めまして、十分なマージンが取れていると個人的にも思います。先生方の御決断に従いたいと思います。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、それでよろしゅうございますか。はい。

お願いします。

○ ○○

○○です。

71ページ、先ほど事務局のほうから表47のARfDのところはウサギの発生毒性で60 mg/kg体重/日に決まったのだけれども、流産を入れるか入れないかということをお質問いただいたと思うのですが、今回は入れなくてよろしいかと思えます。理由としては、体重増加抑制も割と弱いので、あと流産、もう少し普通は後ろのほうで起こって、今回早いので若干気にはなるのですが、流産はワンショットであったらもっと重篤な所見が出てくるのかなというふうにも考えられますので、この表47には流産は入れなくていいと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、いいですか。はい。

それでは、本日の審議を踏まえ、シクロピラニルの許容一日摂取量（ADI）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験の無毒性量である6 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI=0.06 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の母動物のほうの無毒性量であるところの60 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD=0.6 mg/kg体重/日としたいと思えますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございました。

では、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

本日の審議結果を踏まえまして、評価書案を修正し、先生方に御確認をお願いいたします。その後、評価書案を食品安全委員会に報告する予定でございます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いいたします。

そのほか事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は来年1月17日金曜日、午前の開催を予定しております。

○ ○○

以上でよろしゅうございますか。ほかに事務局から何かありませんか。

○ ○○

ございません。

○ ○○

そうでしたら、少し早いのですが、先生方、良いお年をお迎えくださいませ。

本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上