

# 食品安全委員会農薬第五専門調査会

## 第35回会合議事録

1. 日時 令和7年2月6日(木) 13:57~17:10

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(スピロピジオン)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)

本間座長、美谷島座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、籠橋専門委員、川口専門委員、久米専門委員、古濱専門委員、松下専門委員、與語専門委員

(専門参考人)

加藤専門参考人

(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、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 スピロピジオン農薬評価書(案) (非公表)

資料2 論点整理ペーパー (非公表)

参考資料1 ばく露量算出結果の報告について

机上配布資料 スピロピジオン参考資料 (非公表)

6. 議事内容

○ ○○

それでは、ただいまから第35回農薬第五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、農薬第五専門調査会の専門委員10名、専門参考人1名に御出席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いたします。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（スピロピジオン）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、よろしく申し上げます。

事務局より資料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。

お手元に議事次第、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、スピロピジオン農薬評価書（案）、資料2として、論点整理ペーパー、参考資料1として、ばく露量算出結果の報告について、また机上配布資料1、2が確認事項に対するリスク管理機関からの回答、3がJMPRの評価書の抜粋でございます。

以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

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の報告をお願いします。

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

〇 〇〇

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ね。

ありがとうございます。

それでは、農薬（スピロピジオン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて事務局より説明をお願いします。

○ ○○

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いいたします。

スピロピジオンの農薬評価書（案）となります。新規の化合物となります。

まず初めに、審議の経緯について御説明いたします。

4ページ目の1行目から「審議の経緯」について記載がございます。本剤は、今年の12月3日に要請事項説明を受け、本日御審議をいただくものとなっております。

続いて、評価対象農薬の概要について説明いたします。

6ページ目をお願いいたします。本剤用途は殺虫剤となっており、化学名、構造式等は記載のとおりとなっております。

7ページ目に「開発の経緯」の記載がございます。スピロピジオンは、昆虫のアセチルCoAカルボキシラーゼを阻害することによって、殺虫活性を示すものと考えられているものでございます。

8ページ目から「安全性に係る試験の概要」の記載がございます。

まず初めに8ページ目の11行目から、1. 土壌中動態試験の記載がございます。その下、12行目から（1）として好氣的土壌中動態試験の記載がございます。結果は表1のとおりとなっております。

その下、20行目の下から次のページにかけて【事務局より】のボックスを設けております。こちらの内容を説明いたしますと、好氣的土壌中動態試験の報告書の中では未同定だった代謝物があるのですが、その代謝物が別の試験において同定されているという状況になっておりました。評価書（案）のほうでは、その同定された内容に基づいて記載したということをご専門委員の皆様にお伺いをしておりました。こちらについて、○○、○○より御同意をいただいております。

また、こちらの試験に限らず、ほかの試験においても同様の状況となっており、そちらについても同様の対応をしており、そちらの部分についても御同意が得られているという状況でございます。

次の試験の説明に移ります。

9ページ目の2行目をお願いいたします。こちらに（2）として嫌氣的土壌中動態試験の記載がございます。結果は表2にまとめたとおりとなっております。こちらの表に関して○○よりコメントをいただいております。いただいたコメントは10ページ目に記載をしております。

10ページ目の上のほうにボックスが3つありますが、真ん中のボックスをお願いいたします。いただいたコメントとしましては、0.1%TAR未満と思いますので、表3下の脚注cのような表記がいいと思いましたがといただいております。

表3下の脚注cについて説明いたします。こちらは次の11ページ目の4行目をお願いい

たします。こちらに脚注cとして「 $^{14}\text{CO}_2$ の発生量は0.1%TAR未満」といった記載がございます。こちらは表3に付していた脚注ですが、このような表記を表2のほうでも追記してはいかがかといった旨のコメントをいただいているところです。

また9ページ目をお願いいたします。このコメントを受けまして、事務局にて状況を確認し、表の一番上の行のフェニル環標識体のシルト質埴土のところが発生量が0.1%TAR未満であることを確認しましたため、こちらに脚注をつけ、表の下にもその説明を記載するといった対応をさせていただきました。御確認いただければ幸いです。

また、その下、10ページ目の上のボックスの3つ目をお願いいたします。まず、表3と記載しておりますが、こちらは表2の誤りです。脚注bのインキュベート時間についてと記載がございますが、こちらの内容について御説明いたします。こちらの内容は、前の9ページ目の表2の脚注b、11行目から12行目に記載されている部分の内容となります。こちらに脚注bとして「好氣的条件下でインキュベート」ということで、その後それぞれの土壌におけるインキュベート時間を記載しておりますが、こちらのインキュベート時間の記載が報告書とドシエとで差があったということを確認いたしました。そして、こちらの表の脚注bでは、報告書の内容に基づいて記載をしております。

こちらの【事務局より】のボックス、事前に専門委員の皆様へ評価書（案）を御確認いただいた際には記載していなかったのですが、今回初めて記載をさせていただきました。記載した経緯としましては、こちらの表の脚注bの時間について、〇〇から修正をいただいたのですが、こちらについておそらくドシエに基づいて修正してくださったのだと思われませんが、改めて事務局で確認したところ、報告書とドシエとで差があったということで、報告書に基づいて記載したということの説明のためにこのボックスは記載をいたしました。こちらについても御確認いただければ幸いです。

そのボックスの下、10ページ目の2行目からスピロピジオンの土壌における主要分解経路を記載しております。こちらについては、特段修正等はいただいている状況でございません。

次の試験の説明に移ります。その下、7行目から(3)として土壌表面光分解試験の記載がございます。結果は表3のとおりとなっております。表3で〇〇から幾つか修正等をいただいております。いただいた箇所は、次の11ページ目に記載がございます。

11ページ目の一番上をお願いいたします。表の続きの部分です。右から2番目の列、分解物の記載の列ですが、こちらについて分解物Mを削除するといった修正を〇〇よりいただいております。

また、もう一か所コメントをいただいております。こちらについては、同じボックスの波線を引いている箇所です。前のページにも同様の箇所がございます。「G/P」の箇所です。こちらに関して〇〇より、「G/P」ではなく「P」のみなのではないかといった旨の修正をいただいたところですが、報告書を確認したところ、「G/P」と読み取れる記載がございましたので、こちらを【事務局より】として報告させていただきます。こ

ちらについても御確認いただければ幸いです。

続いて11ページ目の7行目から、(4)として土壌吸脱着試験の記載がございます。結果は表4にまとめたとおりとなっております。

続いてその下、15行目から2. 水中動態試験の記載がございます。その下から(1)として加水分解試験の記載がございます。結果は次のページの表5のとおりとなっており、分解物としてはBが認められたといった結果となっております。

その下、8行目から(2)として水中光分解試験(緩衝液及び自然水)の記載がございます。結果は表6にまとめたとおりとなっております。

こちらの表6に関して、〇〇、〇〇より修正をいただいております。修正箇所は、表の一番右の列の推定半減期の部分です。御覧いただくと幾つか修正箇所がございますが、修正内容としましては、一番左の列の標識体の上から2番目のスピロ環標識体と上から3番目のフェニル環標識体の推定半減期の記載が逆になっていましたので、その修正をいただいたというものとなっております。

次のページの8行目の上には、今、御説明した部分の関連のコメントを〇〇よりいただいております、そのコメントについて記載をしております。

次の試験の説明に移ります。続いて13ページ目の9行目をお願いいたします。こちらに3. 土壌残留試験の記載がございます。結果は表7にまとめたとおりとなっております。

こちらの表7に関して、〇〇より修正をいただいております。修正箇所は、左から2番目の列の濃度の数値の部分です。もともと「209 g ai/ha」と記載してあった場所を修正いただきました。報告書では、こちらの数値については、「209.3 g ai/10a」といった記載がございました。評価書のほうでは「/ha」で記載しなければいけないので、値を10倍しなければいけないという状況だったのですが、その対応ができておりませんでした。そこを御指摘いただいたものとなっております。評価書のほうでは、有効数字3桁で書く観点から、「2,093 g ai/ha」ではなく「2,090 g ai/ha」とさせていただいております。

次の試験の説明に移ります。14ページ目の1行目から4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験の記載がございます。その下から(1)として植物代謝試験の記載がございます。植物代謝試験は全部で3報提出されております。

まず1報目として、3行目からトマトの植物代謝試験の記載がございます。こちらの結果は表8にまとめたとおりとなっており、10%TRRを超えて認められた代謝物としてはBとDが認められたといった結果となっております。

15ページ目に、本試験に関して【事務局より】のボックスを設けております。こちらは事務局から2点ほどお伺いしていた内容を記載している部分となります。

1点目に関しては、本試験において、ほかにも幾つかの条件の記載があったのですが、分析が実施されていなかったため評価書(案)のほうには記載しなかったということについて伺ったもの。

2点目は、報告書の中でも同じものを表しているにもかかわらず、数値が異なる部分が

ございました。そちらについては一番初めに登場する数値を評価書（案）に記載した旨についてお伺いをしており、これら2点について、〇〇、〇〇より御同意をいただいております。

続いて次の試験、8行目からばれいしょの植物代謝試験の記載がございます。結果は次のページの表9にまとめたとおりとなっております。こちらの試験については、本文のところで〇〇より修文をいただいております。修文いただいた箇所は15ページ目の16行目の部分となります。波線を引いている箇所ですが、もともと「茎葉で2.86~23.1 mg/kg」と記載していたところ、2.86という数値を13.3と修文いただいております。

関連のコメントを次のページに記載をしております。16ページ目の2行目の下の部分です。コメントを紹介させていただきますと、未成熟茎葉は含まないのでこの値（13.3）にしましたといただいております。こちらの文章、茎葉における濃度を記載している部分ですが、2.86というのは未成熟茎葉における値となっていました。そちらを記載しないということで、成熟茎葉における数値である13.3に修文いただいたというものでございます。

もう一か所、表9でも〇〇からコメントをいただいております。場所としましては、表9の上のフェニル環標識体の上から2番目の行の代謝物の列、未同定<sup>b</sup>[1.7(0.042)]の部分です。

こちらに関するコメントを16ページ目の8行目の下に記載をしております。いただいたコメントとしましては、最大残留値の言及がありませんでしたので、削除でいいのではないのでしょうかといただいております。

こちらに関して、その下に【事務局より】として回答を記載しておりますが、こちらについては報告書において最大残留値の内容が読み取れる記載がございましたので、御確認くださいとしております。

続いて次の試験の説明に移ります。17ページ目の1行目から、わたの植物代謝試験の記載がございます。結果は表10にまとめたとおりであり、10%TRRを超えて認められた代謝物としては、BとHが認められたといった結果となっております。

こちらの試験に関しても【事務局より】のボックスを設けております。17ページ目の一番下から次のページにかけて記載をしております。内容としましては、先ほど登場したものと同じようなものですが、評価書（案）への記載については、分析が実施された条件のみを記載しましたということについて伺っていて、〇〇、〇〇より御同意をいただいております。

その下、18ページ目の2行目からスピロピジオンの植物における主要代謝経路を記載していて、こちらについては特段修正等はいただいないところでございます。

続いてその下、7行目から（2）として作物残留試験の記載がございます。今回、スピロピジオン並びに代謝物B、C、D、F、Hを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されております。詳細については、後ろの別紙3に記載をしております。ここでは最大残留

値のみ御報告させていただきますが、スピロピジオンの最大残留値は、最終散布7日後に収穫されたみかん（果皮）の**6.96 mg/kg**、また、それぞれの代謝物の残留値についても記載をしております。主に茶において最大残留値が認められたといった結果となっております。

続いてその下、20行目をお願いいたします。（3）として家畜代謝試験の記載がございます。まず初めにヤギの代謝試験の記載がございます。こちらの試験については、結果は表11と12にまとめたとおりとなっております、**10%TRR**を超えて認められた代謝物としては、代謝物B、DとBのグルクロン酸抱合体が認められたといった結果となっております。

次の試験の説明に移ります。20ページ目の13行目をお願いいたします。こちらにニワトリの家畜代謝試験の記載がございます。結果は次のページの表13から表15にまとめたとおりとなっております。こちらの試験については幾つかコメント等をいただいております。

まず、21ページ目の14行目をお願いいたします。「単一成分では卵白において最大で**13.0%TRR**」検出されたの部分の「**13.0%TRR**」に関しては、関連の内容を18行目の下に記載をしております。**13.0**という数値についてですが、〇〇より、こちらは**13.0**ではなく**12.5**だといった修正をいただきました。**13.0**と**12.5**という数値は表15に登場するものです。今回標識体として2つ用いられておりますが、片方の標識体の卵白の結果では**12.5%TRR**という値が算出されており、もう片方の標識体では**13.0%TRR**といった数値が算出されております。〇〇から修正いただいた意図としましては、表15にそれぞれの**%TRR**だけではなく、**μg/g**で換算した値についても記載しているのですが、その換算を行うと**12.5%TRR**の値のほうが数値としては大きくなるといった状況にあります。このようなこともありまして修正くださったものと考えておりますが、こちらの本文に関しては、**%TRR**で表した際に数値の大きいものを記載することと考えておりますので、そのことを【事務局より】として記載しております。こちらについても御確認いただければ幸いです。

本試験について、ほかにも修正いただいている箇所がございます。22ページ目の表14となります。卵中の残留放射能濃度を記載している部分ですが、こちらにおいて〇〇、〇〇より修正をいただいております。修正箇所は右のスピロ環標識体の数値の脚注に関するです。具体的には投与8日から10日の部分について、表の下に内容を記載しておりますが、残留放射能濃度を測定した際の動物数を脚注で記載しております。こちらの脚注をつける位置が1行ずれていましたので、そこを御指摘いただいたものとなっております。こちらの修正に関しては、〇〇から関連のコメントをいただいている、そちらを8行目の下に記載しております。

23ページ目をお願いいたします。10行目から、スピロピジオンの畜産動物における主要代謝経路を記載しており、こちらについては特段修正等はいただいております。

その下、14行目をお願いいたします。（4）として畜産物残留試験の記載がございま

す。ウシの残留試験が提出されております。詳細は後ろの別紙4に記載しておりますが、結果としては、スピロピジオンはいずれの組織においても定量限界未満であった。また、代謝物としてB、D、Nを分析対象化合物としていますが、そちらについての最大残留値も記載のとおりとなっております。

動物体内動態試験の前までは以上となります。

○ ○○

説明ありがとうございました。

記載整備がほとんどで特に議論は必要ないかと思えますけれども、指摘されたところを確認したいと思えます。

9ページの上のボックスです。こちらに関しては、事務局案どおり、○○、○○より、確認しましたということです。

14行目からのボックスに関しては、最初のボックスに関しては、両専門委員よりも問題なしということで、10ページ目の2番目のボックスです。○○より、0.1%TAR未満というような脚注が表3に載っているのですけれども、同様の脚注を表2にもということですので。これもよろしいですね。

一番下の【事務局より】のボックスです。表2の脚注bのインキュベート時間についてですけれども、こちらも特に問題ないと思えますが、○○、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

問題ありません。

以上です。

○ ○○

○○もよろしいですね。

○ ○○

○○です。

問題ありません。

以上です。

○ ○○

11ページの5行目からの【事務局より】のボックスです。

その前に、表3の11ページの上の部分の表記です。Mを削除ということで、もう一つ、○○よりはPのみということの指摘がありましたけれども、報告書をみたところ「G/P」ということですが、○○、これでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

私も確認しまして、間違いだと気づきました。事務局案でよろしいと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そこは問題なくて、12ページの表6に関しては、○○、○○より修正いただきました。ありがとうございます。入れ替わっただけですね。

13ページ目の【事務局より】のボックスに関しては、今の部分です。問題ないですね。

13ページ目、表7の記載、○○のコメントについて、事務局が修正したということで、こちら単位が変わっただけですので、特に問題ないと思います。

15ページ6行目からのボックスです。事務局から、最初の①は、分析が実施されていませんので記載しないということ。②が転記ミスだということで、こちらに関しても○○、○○より了承されたということだと思います。

15ページ、②のばれいしょに関しては、○○から16行目で修正いただいております。ありがとうございます。

16ページ目8行目のボックスに関しては、○○より、表9の2段落目の未同定の部分の二重下線部、削除でいいのではないのでしょうかということですが、事務局としては、記載があるのでこのまま残したいということですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私も確認しまして、記載しておくべきだと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ここは問題なくて、次に17ページの一番下の【事務局より】のボックスです。こちらに関しても、記載しないということに関して、○○、○○より同意したということです。ありがとうございます。

次にずっと開いていただいて、21ページ18行目のボックス、○○より、12.5%TRRということですが、こちらは事務局のほうでは13.0%TRRということですが、○○、これでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

22ページ目、表14に関しても、脚注の記号がずれていたということです。こちらに関しても、○○、○○より修正いただきました。ありがとうございます。

あとは特に問題ないですね。

次に、動物体内動態試験をお願いします。

○ ○○

それでは、24ページ目をお願いいたします。1行目から5. 動物体内動態試験の記載がございます。

○○より、評価書全体を通してですが、特にコメントはありませんでしたといただいております。

まず初めの試験として、2行目からラットの1つ目の試験を記載しています。4行目から血中濃度推移を記載しています。結果は表16にまとめたとおりとなっており、低用量投与群では投与1～2.22時間後、高用量投与群では、○○から修文いただいておりますが、投与2～6時間後に $C_{max}$ に達した、また、 $T_{1/2}$ は11.2～49.4時間と算出された等の結果が得られております。

続いて、次のページをお願いいたします。2行目から吸収率の記載をしております。結果として、単回経口投与後168時間の吸収率は、低用量投与群で64.0%～72.6%、高用量投与群で41.0%～67.0%算出されたといった結果となっております。

その下、7行目から②として代謝の記載がございます。結果は表17にまとめたとおりとなっており、結果として、主な代謝物としてはBとDが認められた等の結果が得られております。

続いて26ページ目の4行目から、③として排泄の記載がございます。結果は表18にまとめたとおりとなっており、標識体及び性別による顕著な差は認められず、いずれの投与群においても投与後168時間で95% $TAR$ 以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。呼気中への排泄はほとんど認められなかったといった結果となっております。

次のページをお願いいたします。27ページ目の8行目から、ラットの2つ目の試験を記載しています。9行目から①吸収、10行目から血中濃度推移を記載しています。結果は表19にまとめたとおりとなっており、低用量投与群では投与1～2時間後に、高用量投与群では投与1～4時間後に $C_{max}$ に達した、 $T_{1/2}$ は9.98～74.7時間と算出された等の結果が得られております。

次のページをお願いいたします。28ページ目の5行目から吸収率の記載がございます。投与後72時間の吸収率は、低用量投与群で82.3%～83.0%、高用量投与群で66.9%～80.7%と算出されたといった結果となっております。

その下、10行目から②として②分布の記載がございます。結果は表20にまとめたとおりとなっております。結果として、肝臓及び腎臓に高く認められた等といった結果となっております。

次のページをお願いいたします。29ページ目の7行目から、③として排泄の記載がございます。その下、8行目から尿及び糞中排泄の記載がございます。結果は表21にまとめたとおりとなっており、経口投与群では投与後168時間の尿中に、低用量投与群で57% $TAR$ ～61% $TAR$ 、高用量投与群では49% $TAR$ ～53% $TAR$ 、また、糞に関しては、低用量投与群で29% $TAR$ ～36% $TAR$ 、高用量投与群では45% $TAR$ ～47% $TAR$ などといった

結果が得られております。

次のページをお願いいたします。30ページ目の1行目から胆汁中排泄の記載がございます。結果は表22にまとめたとおりとなっております。結果として、主に尿中に排泄され、投与後72時間の尿中排泄率は45%TAR～66%TAR、また、胆汁中排泄率は、低用量で5.7%TAR～11%TAR、高用量投与群では13%TAR～14%TAR等といった結果が得られております。

その下、15行目をお願いいたします。こちらからラットの3つ目の試験を記載しております。その下、22行目から①代謝の記載がございます。結果は次のページの表23にまとめたとおりとなっております。尿や胆汁や血漿中等でそれぞれ記載の代謝物が認められたといった結果となっております。

31ページ目の2行目から、スピロピジオンのラットにおける主要代謝経路を記載しております。こちらについては特段修正等はいただいているところではございません。

31ページ目の13行目をお願いいたします。②として排泄の記載がございます。結果は表24にまとめたとおりとなっております。16行目のところ、〇〇に修正いただいておりますが、投与後96時間の尿中排泄率は54%TARで、高用量群では尿及び糞にほぼ均等に排泄されたといった結果が得られております。

次のページをお願いいたします。32ページ目の9行目から、(4)としてラットの全身オートラジオグラフィーの結果を記載しております。結果は表25にまとめたとおりとなっております。肝臓、腎臓及び膀胱壁において、比較的高濃度の放射能が認められたといった結果となっております。こちらの表25の部分で、〇〇より追記いただいた箇所がございます。33ページ目の一番下の部分となります。結果の列が全部で3つありますが、そのうちの真ん中の列の一番下のところで、「小腸壁(30.5)」のところの下線が引いてありますが、こちらを〇〇が追記くださったといったものとなっております。

続いて34ページ目の6行目をお願いいたします。(5)として肝ミクロソームを用いた*in vitro*比較代謝試験を記載しております。結果は表26のとおりとなっております。標識位置の違いによる大きな差は認められず、60分間反応後のスピロピジオン残留量はヒト肝ミクロソームで5.6%～6.3%、ラット肝ミクロソームでは定量限界未満～1.1%等の結果が得られています。表26のところ〇〇よりコメントをいただいております。いただいたコメントは、35ページ目の3行目下に記載しております。

コメントを紹介させていただきます。表中の上付bとcは何かを記載しようとしたのでしょうか。必要な場合は削除していただきたくていただいております。こちらのbとcというのは、前の34ページ目の表の一番上の列とその下の列に記載があったものとなっております。削除しておりますが、こちらについては、事務局での評価書(案)の作成の段階においては、脚注bとcといったものをつけていて、内容を記載するといった案としていたのですが、最終的にはその内容は削除するといったものとしておりました。ただ、表のほうにbとcが削除せずに残ったままになっておりましたので、御指摘いただいたというも

のになっております。こちらは削除が正しいので、削除させていただいております。

急性毒性試験等の前までは以上となります。

○ ○○

ありがとうございました。

こちら○から○の修文及び修正が全てだと思っております。場所を確認しますと、24ページの13行目と、31ページの16行目と、33ページの表25の一番最後、小腸壁という部分、そして34ページの今説明があった脚注bとcの削除ということです。○○、どうもありがとうございました。

以上でよろしいですね。

次、急性毒性試験をお願いします。

○ ○○

それでは、35ページ目をお願いいたします。5行目から急性毒性試験等を記載しております。

その下、6行目から経口投与の急性毒性試験を記載しております。結果は表27にまとめたとおりとなっております。ラットの試験が2報提出されており、いずれの試験においてもLD<sub>50</sub>は2,000 mg/kg体重を超えるといった結果となっております。

35ページ目の表の右下のほうですが、そちらに観察された症状として肺虚脱という記載がございます。こちらの肺虚脱の部分で○○よりコメントをいただいております。

36ページ目の2行目の下に記載をしております。いただいたコメントとしましては、肺虚脱というのは無気肺と同じ意味でしょうかといった御質問のコメントをいただいております。

報告書では、肺虚脱については”collapsed lung”といった記載となっております。こちらについては、どなたか御存じの専門委員の方がいらっしゃいましたら、御解説いただければ幸いです。

急性毒性試験等は以上となりまして、次の説明に移ります。

続いて36ページ目の3行目の下のボックスをお願いいたします。ARfDのエンドポイントに関する説明ですが、混餌投与による毒性試験で投与初期に認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が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せんでしたということについて伺っていて、いずれの専門委員からも御同意が得られております。

その下、4行目から7. 亜急性毒性試験の記載がございます。

その下、5行目からラットの28日間亜急性毒性試験の記載がございます。今回、この試験においては、全血中薬物動態学的パラメータの算出がされていまして、そちらについては表で記載をしております。同様の測定が行われている試験はほかにもありまして、その試験についても同じような記載をしているところです。本試験の毒性所見については、37ページ目の一番下の表30にまとめたとおりとなっております。

表30で〇〇よりコメントをいただいております。コメントいただいた箇所は、3,000 ppm投与群の雌で認められた摂餌量減少の部分です。もともと投与1日以降と記載していましたが、そちらについてコメントをいただいております。

いただいたコメントは、次の38ページ目に記載をしております。内容としましては、雌では投与11日までと報告書に記載がございましたといただいております。

その下、【事務局より】として回答を記載しておりますが、こちらに報告書の該当部分の抜粋を記載していて、〇〇よりいただいたコメントの内容どおりでしたので、表のほうも修正をさせていただいております。

また、本試験に関しては、無毒性量は雌雄とも500 ppm未満であると考えられたといった案としております。無毒性量は得られていないものとなります。

続いて38ページ目の4行目の下のボックスをお願いいたします。こちらに本試験に関して事務局から4点ほどお伺いしていた内容について記載をしております。

先にどのような内容であったかについて簡単に御紹介させていただきますと、1点目については、本試験、28日間試験は、次のところに記載しているラットの90日間亜急性毒性試験の用量設定試験なのですが、28日間試験を評価書に記載するのかどうかについて伺ったもの。

2点目としましては、摂餌量減少について、こちらを毒性所見としたことについて伺ったもの。

3点目が、500 ppm以上投与群の雌雄において認められたT.CholとTGの減少について、毒性所見としたことについて、その扱いについて伺ったもの。

4点目が、3,000 ppm投与群の雄で副腎と腎臓及び肝臓の絶対重量の減少がみられましたが、こちらを毒性所見としなかったこと。

これら4点についてお伺いをしており、専門委員の皆様からコメントをいただいております。

これら4点のうち、2点目と4点目については、いずれの専門委員からも御同意が得られております。1点目と3点目では幾つかコメント等をいただいておりますので、御紹介いたします。

まず1点目、28日間試験を評価書に記載するのかどうかの部分ですが、〇〇よりコメントをいただいております。いただいたコメント、38ページ目の下のほうに記載をしております。内容としましては、記載は残したほうがいいと思いますが、投与量の設定が高用量で、NOAELが明らかでないことより、参考資料として記載を残すことを当日審議でお願いしますといただいております。

そのほかの専門委員の皆様からは、記載してよいといった旨のコメントをいただいております。

このようなコメントをいただきましたので、28日間試験について、参考資料とするかどうか、その扱いについて御議論いただければ幸いです。

また、3点目について紹介させていただきます。3点目の内容としましては、T.CholとTGの減少を所見とするか否かについて伺ったものですが、こちらについては〇〇、〇〇、〇〇よりコメントをいただいておりますので紹介させていただきます。

いただいたコメント、39ページ目に記載をしております。まず〇〇からのコメントですが、どちらも有意差はありませんが、用量依存的に低下しており、個別表からも500 ppmは対照群とは異なると思いますといただいております、雄のTGと雌のT.Cholの値についてもコメントとしていただいております。

こちらのコメントに関して、関連の内容を【事務局より】として記載していますが、39ページ目の1行目の上の部分となります。ボックスの一番最後の部分です。こちらに事務局にて確認した雌雄それぞれのT.CholとTGの対照群と500 ppm投与群における値について記載をしております。こちらも御確認いただき、御判断いただければ幸いです。

また、〇〇からいただいたコメントですが、毒性所見として扱ってもよいかと思いますが、T.Cholは他のラット試験と整合性を取るべきと考えますといただいております。

また、〇〇からは、低用量で関連する変化がなく毒性とはしない为好と考えますといただいております。

〇〇、〇〇からは、事務局案に同意、毒性所見としてよい旨のコメントをいただいております。

こちらの内容に関しては、御意見が分かれている部分がございますので、御確認いただければ幸いです。

続いて、次の試験の説明に移ります。39ページ目の2行目をお願いいたします。こちらにラットの90日間亜急性毒性試験の記載をしております。結果は40ページ目の一番下から始まる表33のとおりとなっております、無毒性量としては雌雄とも100 ppmであると考えられたとする案としております。

41ページ目の3行目の下のボックスをお願いいたします。こちらに本試験に関して事務局から5点ほどお伺いしていた内容を記載しています。

内容を簡単に御紹介させていただきますが、1点目が500 ppm以上投与群の雌雄で認められたT.Chol及び同投与群の雌で認められたTGの減少について、こちらを毒性所見とする案としたことについて伺ったもの。あわせて、こちらの扱いについて伺ったもの。

2点目が、500 ppm以上投与群の雄で認められた副腎及び脾臓の絶対及び補正重量減少について、毒性所見としない案としたこと。

3点目が、2,500 ppm投与群の雄で認められた着地開脚幅及び後肢握力の減少、1,500 ppm投与群の雌で認められた着地開脚幅の減少について毒性所見としたこと。また、これについて、報告書においては体重の低値に起因するものと記載してあったことから、その旨を脚注として記載したことについて伺ったもの。

4点目が、2,500 ppm投与群の雄及び500 ppm以上投与群の雌で認められたALTの増加について毒性所見としたこと。

5点目が、100 ppm以上投与群の雄で認められた無機リンの増加について、毒性所見としない案としたこと。

これらについてお伺いしていて、いずれの内容についても専門委員の皆様からコメントをいただいております。

これらについては、まず2点目と3点目については、いずれの専門委員からも御同意が得られております。1点目、4点目、5点目に関して、それぞれコメント等いただいておりますので、御紹介させていただきます。

まず1点目、T.CholとTGの扱いについて伺ったものですが、こちらに関して〇〇、〇〇からは、事務局案に同意といただいております。

〇〇のコメントを紹介させていただきます。43ページ目の上のほうから記載をしております。いただいたコメントとしましては、現状の案に同意いたしますが、T.Cholについては他のラット試験との整合性を取るべきと考えますといただいております。先ほど御説明した28日間試験と同様の旨のコメントをいただいているところです。

また、〇〇からは、関連する変化がなく毒性学的意義も低いと考えられることから、毒性とはしないでよいと考えますといただいております。

こちらに関しても、御意見が分かれている部分がありますことから、御確認いただければ幸いです。

続いて、事務局からお伺いの4点目について紹介させていただきます。ALTの増加を毒性所見としたことに関しては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇からは、事務局案に同意といった旨のコメントをいただいております。

〇〇からのコメントを紹介させていただきます。43ページ目に記載しております。ALTの増加に伴う組織所見もないこと、さらに上の用量1,500 ppmでも肝毒性を示唆する組織変化もないこと、背景データの範囲内でもあることから毒性学的意義は低く、毒性とはしないでよいと考えますといただいております。

こちらの扱いについても御確認いただければ幸いです。

続いて、事務局からのお伺いの5点目、無機リンの増加について毒性所見としなかったことに関して紹介させていただきます。こちらに関しては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇からは御同意の旨のコメントをいただいております。

〇〇からのコメントを紹介させていただきます。43ページ目に記載がございます。用量相関性もあり上昇幅も大きいことから一考の余地ありと考えますが、2年間慢性毒性/発がん性併合試験にて高用量の500 ppm群ではみられていない変化であるため、少なくともこの用量までは毒性所見としなくてよいと思っておりますといただいております。

こちらの扱いについても御確認いただければ幸いです。

次の試験の説明に移ります。43ページ目の2行目をお願いいたします。こちらからマウスの28日間亜急性毒性試験の記載がございます。結果は次の44ページ目の一番上の表35のとおりであり、無毒性量としては雌雄とも700 ppmであると考えられたとする案と

しております。

表の下のボックスをお願いいたします。こちらに事務局から4点ほどお伺いしていた内容について記載しています。

内容を簡単に紹介させていただきますが、まず1点目は、この28日間試験というのは、次に記載している90日間試験の用量設定試験なのですが、この28日間試験を評価書（案）に記載するのかどうかについて伺ったもの。

2点目が、雌の摂餌量減少について、統計学的有意差はなく、技術的エラーにより記録がなされなかったケージもあります。報告書の内容に基づき投与17日まで認められなかったという記載案としたことについて伺ったもの。

3点目が、2,500 ppm投与群の雌で認められたALT及びT.Bilの増加について、こちらを毒性所見としたこと。

4点目が、700 ppm投与群の雌で認められた無機リンの増加について、こちらを毒性所見としない案としたこと。

これら4点についてお伺いをしており、専門委員の皆様からコメントをいただいております。

1点目と2点目に関しては、いずれの専門委員からも同意の旨のコメントをいただいております。

3点目と4点目についてそれぞれコメント等いただいておりますので、紹介させていただきます。

まず3点目、ALTとT.Bilの増加について所見としたことについてですが、こちらに関しては〇〇、〇〇、〇〇からは、御同意の旨のコメントをいただいております。

〇〇のコメントをまず紹介させていただきます。いただいたコメント、45ページ目の一番上に記載をしております。内容としましては、2匹での結果で有意差検定を実施しており、データの信用性は欠きますので、このデータからは判断できないと考えますといただいております。

こちらのコメントに関しては、前の44ページ目のボックス内の表を御確認いただければと思います。こちらにALTとT.Bilの結果を記載するとともに、それぞれの検査動物数についても記載しています。こちらを御覧いただくと、0 ppmから700 ppmについては5匹で実施しておりますが、最高用量の2,500 ppmについては2匹での実施となっております。これに基づいてコメントをいただいたものとなっております。

また、〇〇からいただいたコメントを紹介させていただきます。〇〇からは、毒性所見としなくてもよいかと思いますといただいております。事務局の案としては、毒性所見とする案としております。

こちらに関しても、扱いも含め御確認いただければ幸いです。

また、事務局から伺っていた4点目、無機リンの増加を毒性所見としないことについてですが、こちらについても〇〇、〇〇、〇〇からは御同意が得られております。

〇〇のコメントをまず紹介させていただきます。45ページ目の一番上です。全ての投与量で検査動物数が少ないので、判断ができないと考えますといただいております。こちら前ページの表を御覧いただければと思いますが、無機リンに関しては、まず0 ppmから700 ppmに関しては、検査動物数が1匹若しくは2匹で、最高用量に関しては測定をしていないという状況になっています。これに基づきコメントをいただいているものとなっております。

また、〇〇からいただいたコメントを紹介させていただきます。ラットの90日間試験の雄でもみられている変化ですので一考の余地ありかと思っております。マウスの90日間試験では無機リンについては触れられていませんが、おそらくサンプル不足のため無機リンとカルシウム、グルコースの測定ができていないようですといただいております。

こちらに関しても、扱いも含め御確認いただければ幸いです。

続いて45ページ目の2行目から、マウスの90日間亜急性毒性試験を記載しております。結果は次の46ページ目の13行目からの表38にまとめたとおりとなっております。無毒性量としては雌雄とも700 ppmであると考えられたとする案としております。

続いて14行目の下から始まるボックスをお願いいたします。こちらに事務局から4点ほどお伺いしていた内容について記載しております。

それぞれ簡単に紹介させていただきますと、まず1点目が、Alb及びA/G比の減少について、その下に表を載せていますが、雄では対照群の1匹が高値を示していることから、毒性所見としない案としたことについて伺ったもの。

次のページに移りますが、2点目、その下に記載している表を報告書に載せるかどうかについて伺ったものですが、現状、本試験に関しては、代謝物Bの血中薬物動態学的パラメータについては既に記載をしているところですが、その親化合物であるスピロピジオンのデータについても載せるかどうか、この扱いについて伺ったもの。

3点目が、1,500 ppm投与群の雌で認められた血小板数の有意な減少について、こちらを毒性所見としない案としたこと。

4点目が、1,500 ppm投与群の雌で認められた腎臓の絶対及び補正重量と心臓の絶対重量の減少について、こちらを毒性所見としない案としたこと。

これら4点についてお伺いしていて、いずれの内容についても専門委員の皆様からコメントをいただいております。

こちらに関しては、3点目に関しては、いずれの専門委員からも御同意が得られております。

まず1点目に関してコメントいただいている箇所がございますので、紹介させていただきます。AlbとA/G比の減少の雄における扱いについて伺ったものですが、〇〇よりコメントをいただいております。47ページ目の下のほうに記載しております。

こちらに関しては、案として2つ挙げていただいております。まず1つ目の案ですが、この雄1匹の高値が背景データ内の範囲であれば、雌と同じく、Alb及びA/G比の減少を毒

性所見とするほうがいいと思います。

案の2つ目ですが、慢性炎症やストレスではグロブリンが上昇します（A/G比の減少）。よって、グロブリンの変化を確認できないでしょうかといただいております。

こちらのコメントを受けまして、事務局にて、そのコメントに対する回答を記載しております。記載場所は、48ページ目の真ん中から下の部分となります。まず初めに〇〇からいただいたコメントとして、背景データ内の値であればといただいたところなので、そちらの背景データの内容が報告書のほうに記載があるかを確認しましたが、報告書のほうでは背景データの記載はありませんでしたということをご報告として記載しております。

また、グロブリンの変化を確認できないでしょうかといただいたことから、もともとの表ではAlbとA/G比の値のみ記載していましたが、それに加えてグロブリンの値も記載した表を作成し、記載しております。それぞれの動物における値が分かるような形で記載をさせていただきました。

こちらの内容も、どのように本所見を扱うかについて御確認いただければ幸いです。

続いて、事務局から伺った2点目の内容に移ります。スピロピジオンの血中薬物動態学的パラメータの扱いについて伺ったものですが、こちらに関して、〇〇と〇〇からコメントをいただいております。

いただいたコメントを48ページ目に記載しておりますが、〇〇からは、Appendix12から、250 ppmはほぼno data若しくはnot reportedですが、1,500 ppmでもNRがありますので、注釈した上で記載するのはいかがでしょうかといただいております。

また、〇〇からは、記載しない为好と考えます。一応、動態の先生方の御意見を伺えればと思いますといただいております。

このようなコメントをいただいたこともありまして、こちらに関しては、動物体内動態の専門委員の皆様の御意見も踏まえ、こちらの評価書（案）のほうに記載するかどうか、その扱いについて御確認いただければ幸いです。

また、事務局から伺った4点目、臓器重量のものですが、こちらに関してはいずれの専門委員からも御同意は得られておりますが、それ以外のコメントを〇〇よりいただいておりますので紹介させていただきます。

48ページ目の上のほうに記載しています。同意いたしますが、腎臓については無機リンとの関連が少し気になりますといただいております。

こちらの扱いについても御確認いただければ幸いです。

続いて、次のページをお願いいたします。49ページ目の2行目から、（5）としてイヌの28日間亜急性毒性試験を記載しております。こちらの試験が一般の集団のARfDの設定根拠試験の一つとなっております。結果は本文のみで記載しておりますが、無毒性量としては雌雄とも30 mg/kg体重/日であると考えられるとする案としております。

こちらに関しても事務局からお伺いをしている部分がございます。次の50ページ目のボックスをお願いいたします。こちらの試験に関しては、事務局から3点ほどお伺いをし

ておりました。

内容を簡単に紹介させていただきますが、1点目、こちらの28日間亜急性毒性試験は次のところに記載している90日間試験の用量設定試験として実施されたものですが、こちらについて評価書（案）のほうに記載したこと。

2点目が、10 ppm以上投与群の雌において血小板数の増加が認められますが、個々の動物における値等から、投与による影響とはしなかったことについて伺ったもの。

3点目が、100/65 mg/kg体重/日投与群、本試験の最高用量は途中で用量を変更した部分がございますが、その投与群での切迫と殺動物で認められた所見が投与1日又は2日にみられていることから、ARfDのエンドポイントとしたこと。また、本試験に関して、用量を下げた後の65 mg/kg体重/日の投与群においても症状がみられていることから、単回投与の投与2日目に所見がみられたことから、単回投与に係る無毒性量を30 mg/kg体重/日とする案としたこと。

これら3点についてお伺いをしておりました。

こちらについては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇からは、いずれのものについても事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。

また、〇〇からは、これら3点全部を通じたコメントをいただいております。

コメントを紹介する前に、本試験の状況について紹介させていただきますが、こちらの28日間亜急性毒性試験については、動物数が3匹で実施された試験となっております。通常、イヌの試験は4匹で実施するものとなっております。それを受けて〇〇からはコメントをいただいております。

いただいたコメントとしては、N=3の試験をどのように扱うべきかのコンセンサスがあるなら、それに従って評価すべきですが、あまり重視はできないと考えますといただいております。

こちらの試験の扱いも含めて、これら伺ったものについて御確認いただければ幸いです。

続いて、50ページ目の2行目をお願いいたします。こちらにイヌの90日間亜急性毒性試験を記載しております。結果は次の51ページ目の下の表41にまとめたとおりとなっていて、無毒性量としては、雄では最高用量の30 mg/kg体重/日、雌では15 mg/kg体重/日であると考えられたとする案としております。

表の下のボックスをお願いいたします。こちらに本試験に関して事務局から5点ほどお伺いしていた内容について記載しています。

内容を簡単に紹介させていただきますが、まず1点目については、30 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた網状赤血球数と網状赤血球比率の有意な増加に関して、こちらを毒性所見としなかったこと。

2点目が、15 mg/kg体重/日以上投与群の雌で投与6週にT.Cholの有意な減少がみられましたが、13週では認められないことから、毒性所見としなかったこと。

3点目が、5 mg/kg体重/日以上投与群の雌で認められたカリウム及び30 mg/kg体重/日

投与群の雌で認められた無機リンの有意な減少について、こちらを毒性所見としなかったこと。

4点目が、30 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた副腎の絶対及び補正重量の増加について、こちらをドシエの考察から毒性所見としなかったこと。

5点目が、30 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた所見について、発現が投与13日であったことから、ARfDのエンドポイントとしなかったこと。

これら5点についてお伺いをしており、コメントをいただいております。

1点目、3点目、5点目については、いずれの専門委員からも御同意が得られております。

2点目、4点目でコメントをいただいておりますので紹介させていただきます。

まず2点目、T.Cholの有意な減少を所見としなかったことに関して、〇〇からコメントをいただいております。ラットではT.Chol減少がみられており、本剤の特徴に関連すると考えられます。イヌという種差も考えられますが、毒性所見とする方向も議論したほうが良いと思いますといただいております。

ほかの専門委員の皆様からは、事務局案に同意、毒性所見としなくてよいといった旨のコメントをいただいております。

こちらの扱いについて御確認いただければ幸いです。

また、4点目、副腎の絶対及び補正重量の増加を毒性所見としなかったことに関して、〇〇よりコメントをいただいております。最高用量での変化であり、背景病変を基に毒性所見ではないと否定するのは難しいと考えますといただいております。こちらの背景病変というのは、ドシエの考察において登場するものです。

ほかの専門委員の皆様からは、事務局案に同意、毒性所見としなくてよいといった旨のコメントをいただいております。

こちらについても、扱いについて御確認いただければ幸いです。

また、52ページ目の2行目から、＜反復投与試験におけるスピロピジオン及び代謝物Bの血中濃度について＞を記載しております。亜急性毒性試験の最初のところでも御説明しましたが、亜急性毒性試験の幾つかの試験では血中薬物動態学的パラメータが測定されていることから、そのまとめとして記載しているものです。こちらについては特段御意見等はいただいております。

慢性毒性試験及び発がん性試験の前までは以上となります。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。

結構いっぱいありますね。急性毒性試験、35ページ目からいきたいと思います。

まず36ページ目の2行目の〇〇からのボックスですけれども、肺虚脱です。ほかの毒性の先生、肺虚脱ということで何か御説明できる先生はいますか。〇〇、まず発言いただけますか。

○ ○○

○○です。

肺虚脱という所見があるのは知っているのですが、一般的に無気肺とかという所見の取り方のほうが多いのかという個人的な印象を持ってまして、ほかの先生方の意見を聞きたいと思ったところです。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

確かに無気肺のほうがよく聞くような気がします。最初に書類を読んだときは気づかなかったのですが、○○の御意見をいただいてそう思っています。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

今の肺虚脱というのは、めったに使わない用語のような気は確かにするのですが、レポートの原文で“collapse”というのは書いてあるから、訳としては忠実に訳してくれている用語の使い方かと認識しましたので、特段私は無気肺に直す必要はないかと考えます。

以上です。

○ ○○

○○、何か御意見ありますか。

○ ○○

ありがとうございます。

“collapse”ですね。肺虚脱のほうは無気肺になる過程を臨床上言うようなケースが多いようで、毒性病理の最終所見としては無気肺というのが一般的に使われると思いますので、使ってもいいと思いますけれども、○○がおっしゃったように、原文に忠実ですと肺虚脱、意味としては同じように考えていいかと個人的に思います。ですから、議論してどちらかに決めていただければと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

今の意見をまとめると、原文どおり肺虚脱でよろしいのではないかと思います。何か議事録に記載して、次に議論したことが分かるようにしていただければと思うのですが、よろしいですか。

○ ○○

議事録には残りますので、あとは原語を括弧で肺虚脱の後ろに記載するというようなこともありますけれども、原語に忠実に記載したのが分かりにくいということですので、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

このままの肺虚脱でいいと思います。

○ ○○

では、そのままで行きたいと思います。よろしく申し上げます。

次の3行目からの【事務局より】のボックス、体重増加抑制に関しては、ARfDのエンドポイントとしないということに関しては、全員から了承を得ております。

次は、28日間の亜急性毒性試験（ラット）です。表30の部分の修正に関しては、○○より修正いただきまして、ありがとうございます。

あとは38ページ目4行目からの【事務局より】のボックスです。さっき説明がありましたけれども、事務局より4点ありましたけれども、②と④に関しては全ての先生が事務局案どおりで同意するという事です。

①に関して、評価書（案）に記載したということですが、○○のほうからは、投与量の設定が高用量でNOAELが明らかでないということで、当日審議でお願いいたしますということですが、この辺、○○、疑問点を説明していただけますか。

○ ○○

○○です。

過去の色々な経緯で、NOAELとかが明らかになっていなかった場合は参考資料とするというような経緯があったような気がして、もしそういう経緯があるのであれば、そのルールにのっとって参考資料にしたほうがいいのかという印象を持った次第です。

以上です。

○ ○○

ほかの先生、いかがですか。

○○、いかがですか。

○ ○○

確認させていただきたいのですが、これを普通に載せた場合と参考資料として載せた場合の違いというか、その辺りを教えていただきたいのです。

○ ○○

事務局、このような場合はどのような扱いでしたか。

○ ○○

食品健康影響評価のADIとかARfDの設定に使わないものであるものの、毒性のプロファイルを知る上で記載しておいたほうがよいと判断されたものについては、参考資料として記載するというように判断いただいているというものかと思います。

○ ○○

では、参考資料とするということでもいいし、このままでもいいということですか。

○ ○○

はい。質的に問題なければ評価資料にさせていただいて結構ですし、何らか問題があってADIの設定には使えないという場合は参考資料にさせていただくということで、御判断いただくということだと思います。

○ ○○

○○だけが疑問を持っているのですけれども、何か。

○ ○○

○○です。

今の事務局の説明で納得しましたので、特に参考資料ではなく、このまま記載でいいかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

①に関しては事務局案どおりにしたいと思います。

次に意見が分かれたのが③T.CholとTGの減少について、事務局としては毒性所見とするということですね。

それに関して、○○、○○、○○からは少し色々意見がある。○○は今日いませんので、○○は毒性所見としてもいいということですよ。

○ ○○

両方とも毒性所見としてもいいかと思えますけれども、血清のパラメータに変動があって病理がないというのをどう考えるかというところで、90日間試験でも出ていると思いますので、そこと併せて考えるべきということで、スタンスとしては毒性所見として考えるべきという考えです。

○ ○○

ラットの試験との整合性というのと、次の。

○ ○○

90日間試験と併せて考えるべきかと。

○ ○○

後で説明をまた聞きますけれども、90日間試験ともし整合性を取るとしたら、問題があったのですか。

○ ○○

同じく、血清だけ下がっていて、病理所見がないという形です。

○ ○○

それはまたそのとき確認しましょう。

意見が違うのは○○です。低用量で関連する変化がなく毒性とはしないでよいと考える

ということですがけれども、〇〇、その答えに間違いはないですか。

〇 〇〇

自分の意見としてはこう書かせていただきました。つまり、もちろん血液生化学的パラメータが動いているのは重々承知していますし、ほかのより長期の試験でも出ているので、別に影響ではないと言っているわけではないのです。ただ、毒性学的な意義がどこまであるのかというところで、一応コメントはさせていただきました。なので、ほかの先生がやはり毒性だというのがコンセンサスであれば、もちろんその意見は受け入れます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。それでは、こちら事務局長案どおりにしたいと思います。

次、39ページ、(2)の90日間の亜急性毒性試験のラットですがけれども、こちら41ページの3行目から【事務局より】のボックス、5点出ていますがけれども、そのうち②と③については全ての先生が事務局案どおりにということです。①、④、⑤に関しては微妙に意見があるようですがけれども、まず①TGの有意な減少について、これを毒性所見とすると書いてありましたけれども、これに関しては、〇〇がさっきの意見でよろしいですね。取るということでいいですね。もう一人は、〇〇も同じですね。こちらはさっきと同じ考えで、事務局案どおりでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

そちらで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

4番目の2,500 ppmのALTの増加について毒性所見としましたということに関しては、〇〇が、しないということでもよろしいのではないかとということです。〇〇、こちらについても御意見をお願いします。

〇 〇〇

こちら一緒なのですがけれども、血液生化学的には上がっていると。肝毒性を示唆するような所見かなと捉えなければいけないと思うのですが、そのさらに上の用量においても特段肝臓への障害性変化が出ていないということで、これも同じ意見なのですがけれども、影響としては分かるけれども、それを毒性と言っているのかというところにコメントを申し上げた次第です。

以上です。

〇 〇〇

ほかの先生の意見に同意するということがよろしいですね。

〇 〇〇

結果的にほかの先生が毒性と取るべきではないというのがそうであれば、それに抗う必要はないかという感じですが。

○ ○○

ありがとうございます。

⑤100 ppm以上の無機リンの増加について毒性所見としないということで、○○はしなくてもいいという意見だと思うのですけれども、何かコメントをお願いします。

○ ○○

この後も無機リンがいくつか出てくるので気になっているというところもあって、色々書かせていただいたというのはあるのですが、ここに書いているとおり、用量相関性もありますし、結構上がり幅がありますので、何か影響があるのかとは思いますが、より長期の慢性毒性/発がん性併合試験の500 ppmではないので、取りあえずこの試験のこの用量では取らなくていいかと。色々書いていますけれども、結論としては取らなくていいという判断です。

○ ○○

ありがとうございます。では、こちらも事務局案に同意するというにしたいと思えます。

次に(3)28日間亜急性毒性試験(マウス)で、44ページ目3行目からの【事務局より】のボックスです。こちらに関しては4点事務局から質問が来ていますけれども、①と②に関しては全ての先生が事務局案どおり同意するということです。

③に関しては、ALT及びT.Bilの増加について毒性所見としたということに関しては、○○と○○、似たような意見ではないかと思えます。

○○、御意見いただけますか。

○ ○○

○○です。

44ページの表をみさせてもらうと、2例で有意差検定をしているという理解でよろしいのですね。測定値が2匹で65のところとか、2.2のところには有意差マークがついているかと思うのですけれども、そうだとするとこの有意差検定自体がしっかりされているとはちょっと思えないのですが、それも含めまして、この2例の結果をどう判断するのかということについては、後ほどの3例のものもそうなのですけれども、これまでのデータのところでどういうふうに判断されているかを教えていただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も同じ、2例のことが気になったということでしょうか。

○ ○○

2例もそうですし、さっきの話と矛盾してしまうかもしれないのですけれども、病理の変化もないということと、【事務局より】ボックスに書いている高用量だから取るという取り方はしなくていいのかなという意見もあります。

○ ○○

事務局、2例のデータで有意差検定が出ているというデータはどのようなのですか。

○ ○○

確かに2例で有意差検定という例はあまりないかと思います。

○ ○○

○○、どう思いますか。

○ ○○

○○です。

やはり2例で有意差検定はあり得ないと思うので、これは記載は残さないと思いますけれども、毒性所見として一応取っておいたほうが良いとは思いますが、例えば言い切っているのか分からないですけれども、有意差はないけれどもみたいな脚注を入れるとか、それはいかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

○○、どうですか。

○ ○○

私は残しておいていいかと思っているのですが、一応GLP試験でやられているということと、死亡動物が出るような非常に高いところの用量なので、割とこういうものが付随して出てしまうのもありかとは思っておりまして、あえて消す必要もないのかと思ったのが本音です。

以上です。

○ ○○

分かりました。

いずれにせよ、2匹ということによく分かりませんが、事務局案どおり残すということにしましょう。

○ ○○

恐れ入ります。

そうしましたら、ALTとT.Bilのところには2匹の検査結果というのを脚注でつけることでよろしいでしょうか。

○ ○○

よろしいかと思います。ほかの先生もその記載ぶりでよろしいですね。では、脚注として2匹の結果という形を入れていただければと思います。

4番目の無機リンの増加は毒性所見としないということですが、こちらも○○と○○から少し判断が難しいのではないかと。○○はさっきも無機リンのことを少し気にされていますけれども、○○の御意見は先ほどと同じ意見ではないかと思いますが、○○はやはりこの部分が。

○ ○○

結論としては、毒性としないというところでいいと思いますけれども、ラットでもそれっぽいデータが出ているので少し引っかかったのでコメントさせていただいたというところでは。

○ ○○

ありがとうございました。

では、基本的にはこちらは事務局案どおりということにしたいと思います。ありがとうございます。

45ページ目（4）の90日間の亜急性毒性試験（マウス）です。46ページの14行目からの【事務局より】のボックス、こちらも事務局から4点出ていますけれども、③に関しては全ての先生が同意するという事です。

①について○○からの御意見ですけれども、事務局から48ページのボックスの下のほうにAlb、グロブリン、A/G比についてのデータが出されていますけれども、これを見て○○、御意見いただけますか。

○ ○○

○○です。

表の作成ありがとうございました。

この表ではっきりと各群にグロブリンの上昇がみられているような傾向はないので、当初の事務局案の毒性所見としない案に同意します。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これは問題ないと。

②の血中濃度が検出限界未満となって、評価書には記載しないということに関しては、○○はいない。○○からは、記載しないでもいいと思いますけれども、一応動態の先生の御意見はということですが、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

特に記載し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。

○○、いかがですか。

○ ○○

結構かと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

④に関しては、1,500 ppm投与分での雌でみられた腎臓の絶対及び補正重量並びに心臓の絶対重量の減少については毒性所見としないということで、御意見があったのは〇〇ですね。さっきと同じ意見ですね。基本的には同意ということによろしいでしょうか。

〇 〇〇

しつこくてすみませんが、無機リンがちょっと気になっているという、ただそれだけです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

こちらも事務局案どおりにしたいと思います。

あとはページを開いていただいて、49ページ（5）28日間亜急性毒性試験（イヌ）ということで、49ページ下から50ページにかけての【事務局より】のボックスですけれども、基本的には、〇〇から意見があったN=3の扱いをどうするかということだと思いたしますが、〇〇としては、例えば参考資料にすべきではないかといった意見でしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

そういう意見というよりは、N=3であるという試験が、特にN=4でしっかりやっているものと違いがないという判断をしても問題ないということであれば、ほかの先生方の意見に同意したいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ほかの先生、どうでしょうか。私もイヌの試験は詳しくないのですけれども、3というのは特に珍しくないですか。珍しいですか。

〇〇、お願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

別にN=3でも、先ほど事務局から説明がありましたが、これが評価書に残す十分な内容を備えているかということを考えると、後の90日間試験につながる重要な試験だと思うので、このまま参考資料とせず残したほうが良いと思います。

以上です。

〇 〇〇

GLP試験ですし、ほかの先生もこのまま残すということによろしいですね。

ありがとうございます。

この【事務局より】の内容に関しては、ほかの先生、特に大きな問題はないということと同意していますので、このまま事務局案どおり残すということにしたいと思います。ありがとうございます。

次に、50ページ2行目、90日間亜急性毒性試験（イヌ）です。51ページ22行目からのボックス、【事務局より】が5点あるところ、①、③、⑤に関しては全ての先生が事務局案どおりということです。

②雌の投与6週のT.Cholの有意な減少については毒性所見としないということに関しては、〇〇は、少し議論が必要ではないかということですが、御意見いただけますか。

〇 〇〇

先ほどラットのときにお聞きすればよかったかと思うのですが、戻りまして38ページです。【事務局より】のボックスの下のほうの私のコメントのところ、本剤はコレステロール代謝にも作用するのではないかという病理発生機序が考えられると個人的に思ったのですが、まず、そのような考えをしても大丈夫なのか。この剤の特徴について、代謝の先生方に御意見を伺えたらと思います。

以上です。

〇 〇〇

今の御質問に関して、〇〇、御意見いただけますか。

〇 〇〇

ちょっと難しいのですが、一過性の変化であるというところで、私は毒性所見としないという案に同意しますとお答えをしたのですが、薬効のところは僕も観点が抜けていましたので、念のために確認をさせていただければありがたいと思っています。

〇 〇〇

この剤の特徴として、コレステロールに作用するような病理機序を考えていいのかと。個人的にはそう考えたのですが、色々な先生方の意見が聞ければと思ったのです。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

すみません、メカニズムのことまでは私、言及できていなくて、ただ、色々な動物種でコレステロールが動いているのは事実だと思いますので、背景にはそういった薬理作用が絡んでいるのかなというのはあるかと思っています。

その上で、影響として取るかというか、もちろん変化は出ていると思うのです。今回のイヌの場合も一旦はそういう所見が出たのですが、投与を継続したところでより顕在化したわけでもない、そういう作用は考え得るかもしれないけれども、毒性とはしなくていいのではないかなという考えを持っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

今の〇〇の御意見に同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、今のほかの先生の御意見はどうでしょうか。

〇 〇〇

イヌに関しては一過性で、次の13週で出ていないので、そこまで毒性としなくてもいいというのは考えますけれども、後ほどでも結構ですので、アセチルCoAカルボキシラーゼがコレステロールの生成を阻害するというような機序のところ詳しい方がいらっしゃったら、また教えていただきたいと思います。

以上です。

〇 〇〇

〇〇です。

アセチルCoAカルボキシラーゼというのは、動物にも植物にもある酵素ですが、基本的には脂肪酸生合成の一番初めのところの話です。だから、最後まで行けば影響するかもしれないけれども、非常に最初のところなので、直接コレステロールと結びつけるのはどうかと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

どうも貴重な意見をありがとうございました。

では、これはこのまま事務局案どおりにしたいと思います。

④に関しては、副腎の絶対及び補正重量の増加に関して毒性所見としないということに関して、〇〇のほうからは毒性所見ではないと否定するのは難しいと考えていますということですが、ほかの先生は特に大きな問題はないと考えていますし、〇〇は今日いませんので、このまま事務局案どおりでいきたいと思いますが、よろしいですね。ありがとうございます。

これで亜急性毒性試験まで終了しましたけれども、今日は長くなりそうなので、少しここで休憩を入れますか。あの時計で40分まで休憩しましょう。よろしくお願ひします。

(休 憩)

〇 〇〇

それでは、再開します。

53ページの慢性毒性試験及び発がん性試験からお願いします。

○ ○○

では、8行目をお願いいたします。こちらから8. 慢性毒性試験及び発がん性試験の記載がございます。

その下、9行目から、まず(1)としてイヌの1年間慢性毒性試験の記載がございます。結果はその下の表42のとおりであり、無毒性量としては雌雄とも10 mg/kg体重/日であると考えられたとする案としております。

その表の下のボックスをお願いいたします。こちらに事務局から5点ほどお伺いしていた内容を記載しています。

それぞれの内容を簡単に紹介させていただきますが、まず1点目、3及び10 mg/kg体重/日投与群の雌で累積体重増加量の有意な減少が認められましたが、これを毒性所見としなかったこと。

2点目、次のページに移りますが、10 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた摂餌量の有意な減少について、こちらを毒性所見としなかったこと。

3点目、10 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた白血球及び好中球数の増加について、こちらを毒性所見としなかったこと。

4点目について、10 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた胸腺の絶対及び補正重量の増加について、こちらを毒性所見としなかったこと。また、その旨を本文中に記載したこと。

5点目、30 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた症状について、投与14日又は7日にみられたことから、ARfDのエンドポイントとしなかったこと。

これら5点についてお伺いをしており、コメントをいただいております。

これらについて、3点目から5点目については、いずれの専門委員からも御同意が得られております。

1点目、2点目について、○○よりコメントをいただいておりますので紹介いたします。

まず1点目、雌の累積体重増加量の減少を毒性所見としなかったことですが、いただいたコメントを54ページ目に記載しております。体重増加量と平均体重は独立ではありませんが、異なる指標なので毒性所見としていいと考えますといただいております。

また、2点目、摂餌量減少を所見としなかったことですが、こちらも○○からのコメントですが、体重増加量との関係からは、毒性所見としてよいと考えますといただいております。

そのほかの専門委員の皆様からは、事務局案どおりで毒性所見としなくてよい旨のコメントをいただいております。

これらの扱いについて御確認いただければ幸いです。

次の試験の説明に移ります。55ページ目をお願いいたします。1行目からラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験を記載しております。こちらの試験をADIの設定根拠試験とするという案としております。結果は、2つありますが、その下の表44にまとめた

とおりであり、無毒性量は雄で100 ppm、雌で最高用量の300 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったとする案としております。

この雄の無毒性量の100 ppm、4.7 mg/kg体重/日をADIの設定根拠とする案としております。

こちらの試験についても4点ほどお伺いしております。

56ページ目をお願いいたします。4点の内容を紹介いたしますが、まず1点目が、100 ppm以上投与群の雄及び300 ppm投与群の雌で認められたAlbの有意な減少について、こちらを毒性所見としなかったこと。

2点目が、500 ppm投与群の雄で認められたフィブリノーゲンの有意な増加について、こちらを毒性所見としたものの、他の凝固系パラメータに変化がみられないことから、扱いについて伺っていたもの。

3点目ですが、100 ppm以上投与群の雄で認められた精巣間細胞腺腫について、その下に表を示していて、一番右の列にJMPRにおける背景データを示していますが、こちらについてはJMPRの評価書に記載してあった背景データの範囲内であり、また、精巣の所見がほかにみられないことから毒性所見としない案としましたが、一方で、JMPRにおいては、本所見について“equivocal increases”としています。こちらの所見の扱いについて伺ったものとなっています。

その後、なお書きで記載していますが、背景データについてリスク管理機関に問い合わせていますとしていました。下の表にはJMPRにおける背景データを記載していましたが、もともと提出されていた資料の中には背景データの記載がなかったことから、こちらについてリスク管理機関に問合せを行ったものです。専門委員の皆様はこちらの内容を御確認いただいた段階では、背景データの提出はなかったのですが、その後提出されまして、机上配布資料として用意しておりますので、後ほど御紹介させていただきます。

先に【事務局より】の4点目を紹介させていただきます。脳の悪性上皮細胞腫について、500 ppm投与群の雄の途中死亡・切迫安楽死動物で2例認められ、報告書では増加した腫瘍としては触れられていないものの、JMPRの評価書中では“equivocal increases”とされています。こちらの扱いについて伺ったものとなっております。こちらに関しても背景データの提出を求め、提出がされております。

机上配布資料の説明に入る前に、先にいただいたコメントを紹介させていただきます。

これら4点のうち、1点目については、いずれの専門委員からも御同意が得られております。

2点目に関して、御意見が分かれているところがございます。2点目の内容は、フィブリノーゲンの増加について所見としたものの、その扱いについて伺ったものですが、〇〇より、56ページ目の一番下になりますが、他の凝固系パラメータに変化がみられないことから毒性所見としない。当日審議でお願いいたしますといただいております。

また、〇〇からは、毒性学的意義は低く、毒性とはしないでよいと考えますといただい

ております。

また、〇〇、〇〇からは、毒性所見としてよい旨のコメントをいただいております。

こちらは御意見が分かれている部分がございますので、扱いについて御確認いただければ幸いです。

3点目、精巣間細胞腺腫の扱いについては、背景データの提出がある前にいただいたコメントですが、〇〇、〇〇、〇〇からは、毒性所見としなくてよい旨のコメントをいただいております。〇〇からは、背景データの詳細をもって考察したいと考えますといただいております。

4点目の脳の悪性上皮細胞腫、こちら背景データの提出がある前にいただいたコメントですが、こちらについては御意見が分かれている部分がございます。〇〇からは、毒性所見としなくてよい旨をいただいております。〇〇からは、毒性所見としてよい旨をいただいております。〇〇、〇〇からは、背景データの内容をみて判断したい旨のコメントをいただいております。

先ほども紹介いたしました、精巣間細胞腺腫と脳の悪性上皮細胞腫に関する背景データに関して、机上配布資料として用意しておりますので、そちらについて御紹介いたします。

全部で3つ、机上配布資料1～3として用意しておりますので、それぞれ御準備いただきますようお願いいたします。

資料を順に御紹介いたします。

まず、机上配布資料1ですが、こちらはリスク管理機関から提出された回答で、こちらに申請者の考えが記載されている部分がございますので、資料として用意いたしました。

この資料の一番下をお願いいたします。「認められた所見は」の部分ですが、意見としては、認められた所見については、対照群と同等の発生率であること、背景データの範囲内であること、統計学的に有意でないこと、用量相関性がないこと、又は、片性に認められたことなどから、偶発的なものであり被験物質の投与とは無関係であると考えられたといった旨の回答が来ているところです。

続いて背景データの中身について紹介いたします。机上配布資料2をお願いいたします。

先ほどの【事務局より】では、精巣間細胞腺腫と脳の悪性上皮細胞腫について紹介しましたが、提出いただいた資料については、ほかの所見も含めて背景データについて提出をいただいております。

まず【事務局より】で記載した脳と精巣に関して紹介いたしますが、7ページ目をお願いいたします。こちらにそれぞれの所見の内容について記載しておりますが、脳のものについては下のほうに記載があります。Brainの部分です。この表の見方としましては、一番上の行にMalesとFemalesがありますが、2年間の試験におけるデータが記載されています。一番右の列、HCDの部分が背景データとなっています。

脳の部分を御覧いただきたいのですが、脳の悪性上皮細胞腫、ependymoma、脳の上

から3番目の行になりますが、2年間の試験の雄の最高用量においては2例認められていて、ほかの用量では認められていないという結果になっています。

一方、背景データを見ると、雌雄ともにいずれも症状が出ていない、0例であるといった結果となっております。

続いて精巣のほうを紹介させていただきます。11ページ目の真ん中辺りに雄の結果と背景データの記載がそれぞれあるといった結果となっております。

また、背景データの詳細についても後ろのほうに記載がありますので、紹介させていただきます。脳と精巣それぞれ紹介させていただきます。

まず、脳については20ページ目に記載がございます。20ページ目の一番下と次のページにかけて記載がありますが、背景データとしては全部で7つありまして、それぞれの値が記載されています。雌雄分かれて記載があります。そして一番右の列にTotalsとして各背景データの合計が計算されたものが記載されているといった表となっております。

また、精巣のほうは26ページ目に記載がございます。26ページ目の下のほうにそれぞれの背景データの記載がございます。ここで評価書（案）の記載との間に差がある部分がありましたので紹介させていただきます。

評価書（案）の56ページ目を開いていただきますようお願いいたします。違いがある部分というのが、【事務局より】のボックス、表が2つありますが、下の精巣間細胞腺腫の表のJMPRの背景データとして記載していた部分です。JMPRの評価書だと合計が1.5%と記載してあったのですが、リスク管理機関から提出された資料を見ると、この合計は1.7%と記載されてありましたので、御報告させていただきます。一方、範囲についてはJMPRと一致しておりました。

これらの内容も御確認いただいて判断いただければと思いますが、もう一つ、机上配布資料3をお願いいたします。こちらは脳に関する話となっております。机上配布資料3は、JMPRの評価書でのラットの2年間試験の抜粋となっております。お話をさせていただきたいのは真ん中辺りの部分となります。ポツが2つありますが、下のほうのポツ、“An increased”から始まる部分について紹介させていただきたいと思います。

JMPRにおける評価の仕方に関して記載してある部分となります。紹介させていただきます。一番最初に書いてあるのが、500 ppmの雄の2匹で脳の悪性上衣細胞腫の発生率の増加が報告されている。その後状況の記載がありますが、ラットの神経外胚葉性新生物を区別できる適切な判断基準はないため、分化の混合パターンが明らかなこの症例では、神経外胚葉性腫瘍を組み合わせることが適切であると考えられた。その後の記載になりますが、机上配布資料2の7ページもお開きいただきながらお聞きいただければと思います。JMPRでは悪性の星細胞腫、astrocytomaと上衣腫、ependymomaを合計するということをして、それぞれ対照群50 ppm、100 ppm、500 ppmでそれぞれ1例、0例、1例、2例ということが記載されています。机上配布資料2の7ページ目を御覧いただくと、こちらでも星細胞腫と上衣腫が並んで記載されていますが、その合計がこちらのJMPRの

ところでも記載されています。そのような形の評価を行っています。ただ、最終的には、こちらの判断は明確でない、equivocalであるといった記載がされております。

JMPRではこのような形での評価がされているということで紹介させていただきましたが、脳の腫瘍に関してどのような形で評価を行うのかについても併せて御議論いただいて、こちらの所見についてどのように扱うかについて御確認いただければ幸いです。

ラットの2年間試験の説明は以上となりまして、次の説明に移ります。また評価書（案）のほうにお戻りいただきますようお願いいたします。

続いて57ページ目の2行目をお願いいたします。マウスの80週間発がん性試験を記載しています。結果は次のページの表46にまとめたとおりとなっており、無毒性量としては雌雄とも50 ppmであると考えられたとする案としております。

続いて表の下の58ページ目の5行目の下のボックスをお願いいたします。事務局から3点ほどお伺いしていた内容について記載をしております。内容を簡単に紹介させていただきますが、まず1点目については、50 ppm以上投与群の雄と250 ppm以上投与群の雌で認められた腸間膜リンパ節赤血球貪食について、こちらを毒性所見としなかったこと。

2点目が、雌雄で認められた胆嚢結石について、こちらを毒性所見とする案としておりますが、この扱いについて伺ったもの。

3点目、次のページに移りますが、卵巣の重量増加について、こちらを毒性所見としなかったこと。

これらについてお伺いをしており、コメントをいただいております。

これら3点のうち、1点目については、いずれの専門委員からも御同意が得られております。

2点目についてコメントを紹介させていただきます。2点目、胆嚢結石の扱いについて伺ったものですが、〇〇、〇〇からは、毒性所見とする旨のコメントをいただいております。

〇〇からは、あくまで本試験の動物で起きていることに基づいて判断した場合ですが、胆嚢結石は上皮の障害や閉塞に至る程度の強い変化ではないため、有害影響ではないと判断する考え方もあるかと思えます。ただ、その場合、本試験では血清生化学的検査が行われていない点が少し気になりますといただいております。

また、〇〇からは、毒性としない为好いと思えますといただいております。

こちらについて、扱いについて御確認いただければ幸いです。

続いて事務局から伺った3点目、卵巣の重量増加ですが、こちらを毒性所見としなかったことについて、いずれの専門委員からも御同意はいただいているところですが、〇〇からはさらにコメントをいただいておりますので紹介させていただきます。重量増加の原因は気になりますが、毒性所見としないことに同意いたしますといただいております。御確認いただければ幸いです。

59ページ目の2行目から9. 神経毒性試験の記載がございます。

その下、3行目から(1)としてラットの急性神経毒性試験を記載しております。結果は次のページの表47にまとめたとおりとなっていて、結果として無毒性量は雌雄とも150 mg/kg体重と考えられた。急性神経毒性は認められなかったとする案としております。

こちら事務局から何点かお伺いをしており、そちらを60ページ目の9行目の下から記載しております。先に訂正の箇所を紹介させていただきますが、3点目と4点目、単位が誤っておりました。mg/kg体重が正しいところ、ppmと記載しているところがありましたので、そこは修正をさせていただきます。こちらは〇〇からいただいたコメントに基づいた修正です。

内容について紹介させていただきます。まず1点目については、こちらの試験について、別に予備試験が提出されていますが、そちらを評価書(案)に記載しなかったこと。

2点目が、500 mg/kg体重投与群の雄で区画移動数及び立ち上がり回数の増加が認められましたが、こちらを毒性所見としなかったこと。

3点目が、150 mg/kg体重投与群の雌において着地開脚幅の増加が認められましたが、この扱いについて伺ったもの。

4点目が、50 mg/kg体重の雌において立ち上がり回数の有意な減少が認められましたが、こちらを毒性所見としなかったこと。

これら4点についてお伺いして、コメントをいただいているところです。

いずれの専門委員からも事務局案に同意の旨をいただいているところですが、〇〇からいただいたコメント、ppmはmg/kg体重の誤記でしょうか。そう理解すると、ドシエの記載どおりで問題ないと思いますといただいている、こちらは御指摘のとおり単位の記載ミスでしたので、それを踏まえると、〇〇からのコメントは事務局案に同意の旨としてよいかと考えております。

急性神経毒性試験は以上で、次のページのボックスをお願いいたします。61ページ目から62ページ目にかけてのボックスがございしますが、今回、このスピロピジオンは、今紹介した急性神経毒性試験以外の神経毒性試験については、それぞれこちらの【事務局より】の記載の理由をもって試験が実施されていないという状態になっております。この試験が実施されていないことの妥当性について伺ったものとなっております。

こちらに関して、〇〇、〇〇からは、この考察は妥当である。他の神経毒性試験の実施は特段求めなくてよい旨のコメントをいただいております。

一方、〇〇からは、別のコメントをいただいております。62ページ目の上のほうに記載していますが、イヌ90日間試験の30 mg/kg体重/日投与群の雌で振戦、後脚協調運動障害等がみられ、最終的に切迫と殺されています。この所見を考慮すると、何らかの神経毒性試験を実施する必要があるように考えますが、いかががでしょうかといただいております。

このようなコメントもいただいているところですので、このスピロピジオンについて、他の神経毒性試験を求めるかどうかについて御確認いただければ幸いです。

生殖発生毒性試験の前までは以上となります。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、53ページの慢性毒性試験及び発がん性試験の（1）の1年間慢性毒性試験（イヌ）ですけれども、53ページ23行目からのボックスの中にあるとおりで、こちらに関しては5点事務局から御意見を求められています。

○○を除く全ての専門委員の先生からは事務局案どおりということですが、○○からは、①に関しては、体重増加量と平均体重は独立ではありませんが、異なる指標なので毒性所見としてよいと。②としては、体重増加量との関係から、毒性所見としてよいということですが、○○の御意見ですけれども、新しく表3が出されていますが、私としては特に事務局案どおりでよろしいと思いますけれども、皆さんどうですか。ほかの先生は全て同意されているということで、こちらは事務局案どおりにしたいと思います。

55ページ（2）の2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）ですけれども、こちらは事務局から説明がありましたように、ADIの根拠となる試験結果であります。14行目にありますように、無毒性量は雄の100 ppm、4.7 mg/kg体重/日ということにしたいという案です。

【事務局より】に関して、56ページの1行目から4点ほど意見を求められていますけれども、①に関しては特に問題ないと。

②に関しては、フィブリノーゲンの統計学的有意な増加については毒性所見としましたということに関して、○○は毒性所見としないほうがよい。当日審議でお願いしますということですが、○○も、毒性学的意義は低く、毒性とはしなくてよいと考えているということですが、まず○○、御意見をお願いします。

○ ○○

フィブリノーゲンの増加だけで、それを示唆するようなほかの所見、胆管の炎症は若干ありますけれども、シビアな所見はないと思うので、これは毒性学的意義は低いのではないかと判断しました。

以上です。

○ ○○

○○も同じ御意見でしょうか。

○ ○○

そうですね。増加のほうなので、意義は低いかと考えた次第です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

大変申し訳ありません。私も毒性学的意義なしというつもりで書いたのですが、記載を

間違えたので、私も意義なしでお願いします。

○ ○○

分かりました。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

皆さんの御意見に同意いたします。

以上です。

○ ○○

事務局案としては、毒性所見としたということですが、毒性の先生全ての方が毒性所見としないほうがよろしいということですので、こちらは毒性所見としないということで進めていただければと思います。よろしくをお願いします。

③と④に関しては、背景データが不明だということで、“equivocal increases”ということで、おそらくこれに関しては毒性所見としないということですのでほとんどの先生から意見があったと思うのですが、今回このような背景データを出されていますが、③と④に関して、やはりこれは毒性影響としたほうが良いという先生はいらっしゃいますか。よろしいですか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

ちなみに発がん性試験の場合は、increased、equivocal increases、なし、という3段階の評価と理解してよろしいですか。

○ ○○

これはどうやって最終的に評価書に書くのですか。

○ ○○

基本的にはあるかないかで通例は判断していただいています。JMPRもequivocalと記載されているのですが、あまり例としては見たことがないという印象です。

○ ○○

ありがとうございます。

私の意見ですが、③の精巢の腫瘍は特に毒性としなくていいかと思うのですが、脳の腫瘍は、今回背景データが1例も出ていないということに加えて、一般的にもかなり珍しい腫瘍だと思うのです。なので、そういう腫瘍の取扱いについては、有意差があるのではなくて、2例出たということはちょっと気をつけなければいけないのかなと思ひまして、もしequivocalというのが許されるのであれば、それをつけてもいいのではないかなと思ひました次第でございます。

ほかの先生方の御意見をお伺いできたらと思います。

○ ○○

分けて考えましょう。精巢のほうに関しては毒性所見としないということで、ほかの先生方はそれでよろしいですか。分かりました。

では、脳のほうについて少し議論しましょう。

○○、お願いします。

○ ○○

○○が言うのもごもっともだと思うのですが、64例中2例で、しかも雄だけしかみられていないということからかなり頻度が低く、毒性と考えるには無理があるのではないかなという意見です。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私も実は○○と同じことを考えて、悪性上皮細胞腫はほぼない、珍しいなと思うのですが、この試験系で確認すると、途中死亡動物だけで出ているような記載があって、投与期間が最後までなし得た動物に1例も出ていないというところもちょっと引かかった次第でして、そうするとこれをもって発がん性ありとも言えないし、統計学的な差もあるから、あえて陽性とは言えないのではないかみたいな総合的な判断をしたらどうかと思った次第です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私も、難しいところですが、64例中2例ということで、あえて取らなくてもいいのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

これは特にADIの設定には影響を与えませんね。

それでは、多くの意見としては特に取らなくてもいいということになったようですので、今言ったようにADIの設定には影響を与えないということですので、毒性所見としないということでどうですか。

○ ○○

○○です。

御議論ありがとうございます。

毒性所見としないということには個人的には賛成なのですが、先ほど○○もおっしゃったように珍しい腫瘍なのです。JMPRの判断を見ると、その上のastrocytomaと合わせた数の試算をしているのです。ですから、しっかりと発生機序的に分類できないと

かいったことで、この所見の1、0、1、それから2といったものを使ってディスカッションしているということもありますので、分類の仕方に関して御意見を伺えればと思うのです。中枢系の分類というのは難しいところがあるので、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

JMPRがやっている一緒に考えるというやり方は、一つの方法だと理解はできます。ただ、いつもそれをやっているかというのと、別個に考えているのが一般的だと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしたら、先ほどの結論ということでよろしいでしょうか。ありがとうございました。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、結論としては、こちらに関しては毒性所見としないという案にしたいと思います。よろしくをお願いします。

〇 〇〇

恐れ入ります。

先生方から、かなり珍しい所見というような御意見もあったのですが、今回、毒性所見としなかったという理由のようなものを評価書に記載する必要はございますか。

〇 〇〇

〇〇、よろしくをお願いします。

〇 〇〇

先ほど〇〇からおっしゃっていただいたように、最終段階での発生はない。途中経過であるということでもう十分かなと思いますけれども、いかがでしょうか。珍しいけれども毒性所見としない、決定打がないという理由というものがそれ以外に挙げられれば、また加えていただければと思います。よろしくをお願いします。

〇 〇〇

何か特記する必要があるかお願いしたいのですが、特にないですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

質問の意図というか、整理したいのですが、珍しい腫瘍だということを記録に残したほうがいいのかという考え方が一つあると思うのですが、その方向で行くなら、今、〇〇がおっしゃったような理由で記載を残しておく、腫瘍の名前は残るとなると思うのですが、その方向でよろしいのでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

所見として捉えているので、残さざるを得ないと思います。この判断として、2例で有意差がないから毒性所見としないという判断もありますし、そうではなくて、やはり珍しいというのがディスカッションの中で出てきています。ただ、その発生の場合に、最終と殺例、評価する群で腫瘍が出ていないというのが〇〇がおっしゃったように重要なポイントだと思いますので、そういった点があったので、この腫瘍に関しては珍しいけれどもというディスカッションでいいと思うのです。文章に残さなくていいと思いますので、最終的には発がん性陰性、腫瘍は有意に認められなかったということでいかがでしょうか。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

私、議事録といったところにもこのディスカッションが残ればいいかとは思いますが、本文に残らなくてもいいとは考えます。

以上です。

〇 〇〇

本文には、発がん性は認められなかったと書いてありますので、それをどうやって書き込むかですけれども、特に書き込む必要はないですか。ほかの先生もよろしいですか。珍しい腫瘍であるということですからけれども、議事録に残す程度でよろしいですか。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

では、そうしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、(3) 80週間発がん性試験(マウス)です。こちらに関しては、58ページ5行目からの【事務局より】のボックスで3点意見が求められています。

1点目は事務局案どおりでよろしいということです。

2点目は少し意見が交錯しているようですがけれども、胆嚢結石は、事務局としては毒性所見としましたということですがけれども、意見を聞くと多くの先生はしなくてもよいということですね。〇〇は、毒性所見としない理由が明言できない。色々書いてありますけれども、〇〇、いかがですか。しないということのほうがよろしいですか。

〇 〇〇

脂質代謝とどうしても関連して話をしようとしていたところがありまして、先ほど質問させていただいたのですけれども、この剤の特徴が脂質と色々関連しているのかなど。先ほど色々お話をしてクリアになりましたので、結論としましては皆さんと一緒に、毒性所見としないでもいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生もよろしいですね。こちらはしないということで、事務局、2番目に関しての胆嚢結石については、毒性所見としないということで進めていただきたいと思います。よろしくお願ひします。

3番目の雌において認められた卵巣の重量増加については毒性所見としないということに関しては、〇〇は基本的にはしないでよいということですが、少し意見があるようですので、御説明をお願いできますか。

〇 〇〇

こういった変化がある場合、組織学的には例えば嚢胞ができたりとか、加齢性病変として何かあればそういった意味が通じると思うということか、意義のある変化なのかということを考えなければいけないと思うのですが、特段そういった所見もないことから、重量だけ重いということについて毒性とする必要はないのではないかという考えでございませう。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

③に関しても事務局案どおりにしたいと思ひます。ありがとうございます。

59ページの2行目からの神経毒性試験の(1)急性神経毒性試験(ラット)です。こちらに関しては、60ページ9行目からのボックスに4点ありますけれども、基本的には〇〇のほうで【事務局より】の求められたコメントに関しての修正があっただけで、ほかの先生、全て事務局案どおりでよろしいということですが、〇〇、それでよろしいですね。

〇 〇〇

それで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ページを開いていただいて61ページ目に関しては、神経毒性試験が発達神経毒性試験等は実施されないけれども、それはする必要があるかどうかということですが、ほかの先生はおそらくこのような説明でよろしいのではないかとのことですが、〇〇のほうからは、何らか神経毒性試験を実施する必要があるように考えるということの意見をいただいています。この意見に関しては、〇〇のほうでもう一度説明をお願いできますか。

〇 〇〇

61ページの妥当性のほうを読ませていただくと、今回の結果からすると未実施でもいかとは思ひました。

〇〇が指摘されていますように、確かに90日間の試験だったり、あと慢性試験のところでも比較的早い段階で出ているものが確かにあるかとは思ひのですが、それもそれぞれ1例ということで、それほど重要ではないのではないかと私は理解しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの毒性試験の先生も、今の○○の御意見でよろしいですね。

○○もよろしいですね。

○ ○○

同意いたします。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、ここまで終了しました。

62ページの10. 生殖発生毒性をお願いします。

○ ○○

では、62ページ目の2行目をお願いいたします。こちらから10. 生殖発生毒性試験の記載がございます。その下、3行目からラットの2世代繁殖試験の記載がございます。結果は62ページ目の一番下から次のページにかけての表49のとおりとなっており、無毒性量としては、親動物の雄では最高用量の500 ppm、雌では100 ppm、児動物では、雄では500 ppm、雌では300 ppmであると考えられた。また、繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

こちらについては、特設事務局からのお伺いはしておらず、また、修正等もいただいていないところです。

続いて63ページ目をお願いいたします。4行目からラットの発生毒性試験を記載しています。こちらの試験が一般の集団のARfDの設定根拠試験の2つ目のものとなります。結果は下の表50にまとめたとおりとなっており、無毒性量としては、母動物、胎児ともに30 mg/kg体重であると考えられた。催奇形性は認められなかったとする案としております。

表の下、15行目下のボックスをお願いいたします。事務局から4点ほどお伺いしていたものを記載している部分となります。

内容を簡単に紹介させていただきます。まず1点目ですが、こちらの試験の予備試験についても提出されていたのですが、そちらを評価書（案）に記載しなかったこと。

2点目が、100 mg/kg体重/日投与群の投与初期から認められた体重減少/増加抑制と摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとする案としたこと。

3点目、次のページに移りますが、100 mg/kg体重/日投与群の胎児において認められた軽度異常である肝副葉の増加について、こちらをドシエでは毒性影響ではない旨の考察がされていますが、背景データの範囲を超えていることから、毒性所見とする案としたことについて伺ったもの。一方、海外では毒性所見とはされていないものとなっているので、その報告を記載しています。

また、4点目について、30 mg/kg体重/日投与群の胎児において認められた変異である剣状軟骨分岐の増加、100 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた変異である第5胸骨分節不完全骨化、前肢指骨骨化及び剣状軟骨中央部孔の増加について、こちらを毒性所見としなかったことについてお伺いしております。

これら4点について、専門委員の皆様からコメントをいただいています。

65ページ目のほうに記載していますが、〇〇、〇〇より、これら4点について、いずれも事務局案に同意の旨のコメントをいただいています、もう少しコメントを紹介させていただきます。

事務局から伺った3点目、肝副葉の増加に関して、〇〇からいただいたコメントですが、肝副葉はヒトではまれに茎捻転を起こすことが知られていますので、軽度の形態異常ではありますが、その増加は毒性所見と取ってもよいかと考えます。

また、〇〇からは、胎児での発現頻度は、100 mg/kg体重/日投与群で有意差があり、背景データの範囲を超えているため、毒性所見とする案に同意いたしますといただいております。

次の試験の説明に移ります。65ページ目の2行目からウサギの発生毒性試験を記載しています。こちらは一般の集団のARfDの設定根拠の3つ目であるとともに、今回のスピロピジオンに関しては、ARfDを一般の集団と妊婦等とで別々に設定する案としておりますが、妊婦等のARfDの設定根拠試験ともなっております。結果は表51に示したとおりのものとなっていて、無毒性量としては、母動物で30mg/kg体重/日、胎児で10 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったとする案としております。

こちらについても事務局からお伺いをしている部分がございます。66ページ目から記載をしております。こちらに事務局から6点ほどお伺いしていた内容を記載しています。内容を簡単に紹介させていただきます。まず1点目、66ページ目の一番上に記載していますが、本試験の予備試験に当たるものについて、評価書（案）に記載しなかったこと。

2点目が、30 mg/kg体重/日投与群で投与初期から認められた体重減少について、こちらをARfDのエンドポイントとしなかったことについて伺っています。

3点目が、胎児の体重について、有意差はみられていませんが、60 mg/kg体重/日の投与群で低下傾向がみられたため、毒性所見としたこと。

4点目が、30 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた変異である胸骨剣状突起軟骨不完全及び第2頸椎軟骨性背板不完全の有意な増加について、こちらを所見としていますが、ドシエでは所見としない旨を考察されていて、この扱いについて伺ったもの。

5点目が、60 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた軽度異常である大泉門及び小泉門拡大並びに変異である恥骨未骨化、肋軟骨分裂及び肋軟骨を伴う第13肋骨過剰の増加について、こちらを所見とする案としましたが、ドシエではこちらについて所見としない旨の考察がされていました。それを受け、催奇形性の有無も含め、この扱いについて伺ったもの。

6点目が、30 mg/kg体重/日投与群で認められた胸骨剣状突起軟骨不完全及び第2頸椎軟骨性背板不完全、こちらを所見とする案としており、かつ当該用量では母動物において毒性所見がみられなかったことから、こちらを妊婦等のARfDのエンドポイントとする案としましたが、一方、ドシエにおいては所見としない旨を考察されていることから、ARfDのエンドポイントとするかどうかの扱いについて伺ったものとしております。一方、これらについては海外、JMPR及びEPAではエンドポイントとされていないものとなっております。

これら6点について伺っていて、専門委員の皆様からコメントをいただいております。

67ページ目にいただいたコメントを記載しております。これら6点のうち1点目、2点目、4点目、6点目については同意をいただいているところです。

3点目と5点目について、コメントを紹介させていただきます。

3点目、60 mg/kg体重/日の投与群の胎児体重を毒性所見としたことについてですが、67ページ目ですが、〇〇より、確かに60 mg/kg体重/日では胎児体重の低下傾向がみられます。しかしながら、統計学的に有意な差ではないこと、投与期間を通じた母動物の摂餌量も減少していることから、母動物における摂餌量の減少の二次的影響の可能性も考えられるため、体重の低下傾向を毒性所見としなくてもよいのではないかと考えますといただいております。

また、〇〇からは、胎児体重は軽度の低値であるという表現に留めてもよいのではないかと考えますといただいております。

また、事務局から伺った5点目ですが、大泉門、小泉門拡大、恥骨未骨化、肋軟骨分裂、肋軟骨を伴う第13肋骨過剰の増加、こちらを所見としたことについての扱いについて伺ったものですが、〇〇よりいただいたコメントですが、第13肋骨はウサギによくみられ背景データの範囲内ですので毒性所見にしなくてもよいかと思えます。大泉門及び小泉門拡大、恥骨未骨化、肋軟骨分裂は胎児体重の低下傾向に示されるように発達の軽微な遅れに関連するものとも考えられるため、毒性の影響としなくてもよいかと思われれます。いずれの所見に関しても、所見としなくてよい旨をいただいております。

また、〇〇からは、大泉門及び小泉門拡大並びに変異である恥骨未骨化などの発生は背景データの範囲を超えていることから、毒性所見としての記載とする案に同意します。所見の扱いについて、当日審議でお願いいたしますといただいております。

事務局から伺った5点目に関しては、御意見が分かれている部分がございますので、それぞれの所見の扱いについて御確認いただければ幸いです。

続いて11. 遺伝毒性試験のほうに移ります。67ページ目の2行目をお願いいたします。まず〇〇からは、全体的に特にコメントはありませんといただいております。

こちらに関して、先に結果について紹介いたしますが、遺伝毒性の結果は、68ページ目から始まる表52にまとめたとおりとなっております。

下に各試験の結果を記載していますが、*in vitro*の染色体異常試験において陽性が認め

られていますけれども、それ以外の試験では陰性という結果となっています。

最終的な結果を68ページ目の6行目から記載していますが、*in vitro*染色体異常試験において陽性であったが、*in vivo*小核試験及び染色体異常試験において陰性であったことから、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたとする案としております。最終的な結果の部分に関しては、特段コメント等はいただいております。

こちらの遺伝毒性に関しては、〇〇から幾つか修文等をいただいております。順に御説明いたします。

まず本文の68ページ目の1行目から3行目の部分です。表の修正と関連する部分ですが、表の69ページ目の真ん中辺りの部分ですが、そちらにもともと「染色体異常試験」と書いていたところを、「遺伝子突然変異試験」とするといった修正を〇〇よりいただいております。この修正を受け、本文のほうも修正をいただいているところです。

本文の修正箇所は以上のとおりで、表のところでも〇〇から幾つか修正をいただいております。また、それぞれの修正に関してコメントもいただいておりますので、そのコメントは70ページ目の10行目の下にまとめて記載をさせていただいております。

修正箇所としましては、まず初めに68ページ目の表52の一番下をお願いいたします。*in vitro*の染色体異常試験のところですが、右から3番目の列、処理濃度・投与量のところで、もともと「培養」と表現していたところがあるのですが、「回復」と修正をいただいております。

こちらのコメントを紹介させていただきますが、フェリムゾンのときには「培養」ではなく、「回復」を使っておりましたといったコメントをいただいております。このフェリムゾンというのは、以前、本調査会にて御審議いただいた剤となります。

こちらの修正に関して、事務局のほうで、過去どの程度「培養」であるとか、「回復」であるとかといった表現を用いられているかを確認したのですが、過去例を確認したところ、「回復」ではなく「培養」のほうが記載例としては多いということを確認しました。一方、「培養」の部分が報告書でどのように記載されているかを確認したのですが、報告書だと“recovery”という書き方をされていました。そういったこともありますので、「培養」と記載するのか、「回復」と記載するのかについては御確認いただければと考えております。

また、表に関してほかにも幾つか修正をいただいております。69ページ目の一番上の*in vitro*小核試験の処理濃度・投与量のところ、①、②とありますが、それぞれもともと40時間培養と記載していたところを、①のほうは「16時間回復サイトカラシンB処理後20時間培養」と修正いただいております。②のほうは「サイトカラシンB処理後20時間培養」と修正をいただいております。

その下、69ページ目の真ん中辺りをお願いいたします。まず、試験名のタイトル、先ほど紹介したところですが、こちらでも〇〇より修正をいただいております。

また、対象の部分、チャイニーズハムスター肺由来細胞のところには遺伝子名を追記する

といったところをいただいております。

本試験に関しては、処理濃度・投与量に関する修正コメントをいただいております。コメントを紹介させていただきます。70ページ目のボックスの真ん中辺り、参照66の部分ですが、試験IBの用量は不要でしょうか。また、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞の遺伝子突然変異試験などと同様に、評価した用量のみを記載するならば、試験IAの-S9記載なし、+S9が25~100、IBの-S9が5~40、+S9が50~100 µg/mLになりますといただいております。こちらに関しては、事務局でも確認の上、修正をさせていただきます。表のところ、①、②と記載しましたが、①が試験IA、②が試験IBとなります。

また、この表の脚注のところでも幾つか修文をいただいております。場所としては70ページ目に移ります。

まず70ページ目の2行目、もともと「投与2時間後に」と記載していたところに「立毛が試料採取前に」というのを追記いただいております。

また、5行目から9行目の部分も、〇〇からのコメントに基づき追記等を行っております。これらについて御確認いただければ幸いです。

続いて70ページ目の12行目をお願いいたします。こちらから12. 経皮投与、吸入ばく露等試験について記載をしております。その下、13行目から(1)として急性毒性試験(経皮投与及び吸入ばく露)を記載しております。結果は一番下から次のページに続く表53にまとめたとおりとなっております。経皮毒性に関しては、雌雄ともにLD<sub>50</sub>が5,000 mg/kg体重を超える、吸入毒性に関しては、次のページにまたがる形となりますが、LC<sub>50</sub>に関して1.12 mg/kg体重を超えるといった結果となっております。特段修正等はいただいております。

続いて71ページ目の4行目をお願いいたします。こちらから(2)眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験を記載しております。結果として眼刺激性試験に関しては軽度の刺激性、皮膚刺激性試験に関しては刺激性なしといった結果となっております。

また、皮膚感作性試験に関しては、LLNA法が実施されていて、皮膚感作性ありといった結果となっております。特段修正等はいただいております。

続いてその下、11行目をお願いいたします。こちらに(3)としてラットの28日間亜急性経皮毒性試験を記載しております。結果は表54のとおりとなっております。無毒性量は雌雄とも100 mg/kg 体重/日であると考えられたとする案としております。

表の下のボックスをお願いいたします。事務局から6点ほどお伺いしていた内容を記載しています。

それぞれ内容を簡単に紹介いたします。まず1つ目が、300 mg/kg体重/日以上投与群の雄において認められたPTの延長について、こちらを毒性所見としなかったこと。

2点目が、100 mg/kg体重/日投与群の雄で認められたT.Cholの減少について、こちらを背景データの範囲内であったことから毒性所見としなかったこと。

3点目が、300 mg/kg体重/日以上投与群の雄において認められたAlbの有意な減少について、こちらを毒性所見としなかったこと。

4点目が、100 mg/kg体重/日及び300 mg/kg体重/日投与群の雌において認められたA/G比の減少について、こちらをドシエでの考察に基づき、1,000 mg/kg体重/日のみ毒性所見としたこと。

5点目が、100 mg/kg体重/日投与群の雄において認められた肝臓の絶対重量の増加に関して、こちらを背景データの範囲内であったことから毒性所見としなかったこと。

6点目が、300 mg/kg体重/日以上投与群の雄及び1,000 mg/kg体重/日投与群の雌において認められた心臓絶対及び補正重量の統計学的有意な減少について、こちらを背景データの範囲内であったことから毒性所見としなかったこと。

これら6点についてお伺いしており、それぞれについて御意見をいただいております。

これらのうち1点目、3点目、5点目、6点目については、いずれの専門委員からも御同意が得られております。

2点目と4点目に関してコメントをいただいているところがありますので、御紹介いたします。まず2点目、このT.Cholの減少を所見としなかったことに関して、〇〇からコメントをいただいております。先ほどまでに説明したラットの28日間試験や90日間試験と同様のようなコメントかと考えておりますが、ラットの経口投与試験と併せて考えたほうがよいと思います。300 mg/kg体重/日以上T.Chol減少を毒性と取るのであれば、100 mg/kg体重/日も有意差をもって毒性所見としてもいいかと思っておりますといただいております。

ほかの専門委員の皆様からは、事務局案に同意、毒性所見としなくてよい旨をいただいております。

また、事務局から伺った4点目、A/G比の減少について、1,000 mg/kg体重/日の投与量のみ所見としたことに関して、〇〇からは、毒性所見としない、1,000 mg/kg体重/日についても所見としないでいい旨をいただいております。

また、〇〇からは、有意差がついていますので、100 mg/kg体重/日と300 mg/kg体重/日の用量のみを毒性所見としないことは少し説明が難しいと思っておりますといただいております。

ほかの専門委員の皆様からは、事務局案に同意、1,000 mg/kg体重/日のみ毒性所見とすればよい旨をいただいております。

これらの扱いについて御確認いただければ幸いです。

続いてその下、72ページ目の2行目をお願いいたします。こちらから13. その他の試験について記載しております。

その他の試験については2つあり、まず(1)として甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響に関する試験(ラット)について記載しております。Wistar Hannoverの雄ラットから調製した甲状腺ミクロソームに対して、スピロピジョンと代謝物Bを投与して、甲状

腺ペルオキシダーゼ活性に対する影響が検討されたものとなっています。73ページ目に記載していますが、結果として、検体投与による影響は認められなかったといったといった案としております。特段修正等はいただいております。

9行目から(2)として肝ミクロソームUDPGTへの影響に関する試験(ラット)について記載しております。ラットの90日間試験の雌雄ラットの肝臓サンプルを用いて、T<sub>4</sub>を基質とした肝ミクロソームUDPGT活性への影響について検討されたものとなっています。結果として、T<sub>4</sub>グルクロン酸抱合が2,500 ppm投与群の雄で2.5倍、1,500 ppm投与群の雌で2倍増加し、両群ともに、UDPGT活性の増加が認められたといった結果となっております。こちらに関しても特段修正等はいただいております。

続いて74ページ目をお願いいたします。こちらに代謝物を用いた試験について記載しております。まず、1. 急性毒性試験等ですが、(1)として急性毒性試験(経口投与)について記載しております。今回、代謝物Cを用いた試験が提出されております。結果としては、表55に記載しているとおり、LD<sub>50</sub>は2,000 mg/kg体重を超えるといった結果となっております。

また、11行目から2. 定量的構造活性相関(QSAR)による毒性評価について記載しています。文章で記載していますが、最終的な結果として、食品健康影響評価の観点において、スピロピジオン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した案としていて、本文自体には特段修正等はいただいております。

また、こちらのQSARに関して、13行目のDerek Nexusの部分に関して、〇〇からコメントいただいております。メモとしていただいております。QSAR自体は全て陰性予測で2物質のDerek NexusでContains misclassified featuresが存在するといいただいております。

また、こちらのQSARに関しては事務局から2点ほどお伺いをしてまいりました。19行目の下から記載しています。まず1点目については、DerekとSarahのバージョンです。今、評価書の本文では、Derek Nexusのバージョンは6.0.1、Sarah Nexusについては3.1.0と記載していますが、報告書等で場所によってバージョンの数字が違うというものがありましたため、こちらについては、ドシエにも記載されているものを記載しましたということについて伺っていました。

2点目としては、12行目から、どのような代謝物を用いてQSARが行われたのかについて記載していますが、今、評価書(案)のほうには12行目から13行目に記載しているものについて記載していますが、実際の報告書のほうにはそれ以外の代謝物についても記載がありました。そちらをこの【事務局より】のボックス内に記載していますが、計3つの代謝物についてもQSARの報告書のほうには記載があったのですが、それぞれこちらに記載している内容から評価書(案)のほうには記載しなかったものとしています。また、これら3つの代謝物については、特段記号等も割り振られていないものとなります。

記載しなかった理由としては、わたの植物代謝試験において、同定されているものの、

定量されていないであるとか、現在のGAPにおいて、食品として利用される部位では検出されない代謝物であり、今回提出されている植物代謝試験では認められていない等の結果をもって、評価書（案）に記載しないということとしておりました。

こちらの2点に関して、〇〇からコメントをいただいております。75ページ目に記載しております。

まず1点目、バージョンの記載に関してですが、DerekはドシエとSummary Tableの6.1.0が誤記だと推測されます。理由は、Appendix 1のレポートは、全て6.1.0の出力であるからです。SarahはAppendix 2のレポートは3.1.0のため、問題ないと推測されますといただいております。

2点目、代謝物を記載しなかったことに関しては、承知いたしましたといただいております。

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した。

それでは、62ページの生殖発生毒性試験から見直したいと思います。

まず（1）2世代繁殖試験（ラット）ですが、こちらは特に問題ないと。

63ページの（2）発生毒性試験（ラット）は、2つ目のARfDの根拠となっている試験であります。63ページ15行目から、【事務局より】のボックスで4点コメントを求められています。こちらに関しては、〇〇及び〇〇より、ほとんどが事務局案に同意することですけれども、③の軽度異常である肝副葉の増加については少しコメントがあるようですけれども、〇〇、御意見をお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

ヒトでは肝副葉のうち、茎でつながっているタイプのものは茎捻転を起こすことが知られているようですので、軽度の形態異常ですけれども、肝副葉が増えるのは事務局案どおり毒性所見と扱ってよいかと思っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇、今のことでいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

先ほど〇〇から、ヒトではまれに起こすということで伺いましたので、同意いたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

③に関しては、2人とも事務局案どおり毒性所見とするということをお願いしたいと思

います。

お願いします。

○ ○○

恐れ入ります。事務局です。

今御判断いただきました肝副葉の増加ですけれども、これに関連しまして評価書の63ページの11行目、催奇形性は認められなかったと案として記載したのですけれども、この判断はどのようにしたらよろしいかお願いいたします。

○ ○○

○○からお願いします。

○ ○○

ヒトでも奇形と取り扱われておらず、変異として取り扱われていますので、変異で結構かと思います。

○ ○○

文章はこのままでということですね。

○○も同じ御意見でよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

同意します。

○ ○○

では、そういう形でお願いします。よろしいですね。

65ページ(3)発生毒性試験(ウサギ)で、こちらも3つ目のARfDの根拠となっている試験です。65ページ一番下からの【事務局より】のボックスで、6点コメントを求められていると思います。①、②、④、⑥に関しては、事務局案どおりでよろしいとお二人の御意見だと思えますけれども、③に関しては、胎児体重を毒性所見としたということですが、私が見る限り、お二人ともしなくてもいいという感じですが、まずは○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

胎児体重に有意差がもともとありません。確かに体重の低下傾向はあるのですけれども、有意差がないということが1つ。

もう一つは、母動物の摂餌量が減少し、その際、胎児の体重も低下傾向にありますので、摂餌量減少の二次的な影響とも考えられます。ここで積極的に毒性所見と取る必要はないのではと考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

〇〇も積極的に取るようにはみえないのですけれども、同意見でしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

同意見です。

〇 〇〇

分かりました。

③に関しては、毒性所見としないということでもよろしくお願いします。

⑤に関しては、第13肋骨過剰の増加を毒性所見として記載しましたということですが、〇〇は毒性の影響としなくてもよい、〇〇はするという感じですがけれども、〇〇、まず御意見をお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。

ウサギの場合には、第13肋骨というのはよくみられます。本試験では31.5%となっていますが、これを超える値を報告している過去の研究もあります。また、背景データの範囲内であることから、毒性所見にしなくてもよいかと思っております。

もう一つ、骨格の変異のところですが、胎児の発生が遅れると骨格の発生遅延がみられてきます。毒性の結果のAppendix 9をみると、胎児の体重が少ないほうが種々の骨格発生遅延が多く認められることから、骨格の変異については母動物の摂餌量減少の二次的な影響とも考えられ、積極的に毒性所見とするほどではないと考えております。ただし、30 mg/kg体重/日以上でみられている所見につきましては毒性所見と言えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

第13肋骨過剰につきましては、ウサギによくみられるということをお聞きしたのと、もとより背景データの範囲内であるということから、毒性所見としてはどうかと思っておりましたので、当日審議でとお書きしております。

ただ、そのほかにつきましては、背景データの範囲を超えているということで、毒性所見としての記載に同意すると判断したのですけれども、先ほどの〇〇のお話を聞いていますと、発生の遅れに関連するものということも考慮の必要があるかなと考えております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

これは毒性所見としないでもいいのか。第13肋骨過剰の増加ということは、どこをみれ

ばいいだろうか。これは毒性所見としなくていいということで、よろしいですか。

両先生、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

結構です。

○ ○○

では、その部分は毒性所見としない方向でお願いします。

○ ○○

今の第13肋骨過剰は削除で、大泉門及び小泉門拡大はいかがいたしましょうか。

○ ○○

今の話だと、これは残していいのですよね。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

判断が難しいところであり、母動物の摂餌量減少の二次的影響が考えられるため毒性所見と取らなくても良いとしていましたが、これら2つの骨格発生遅延に関して背景データを超える発生率が認められますので、○○のおっしゃるように、ここでは毒性所見と書いておいても良いかと今は考えております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○も同意見ですね。

○ ○○

○○です。

はい。

○ ○○

分かりました。では、「及び第13肋骨過剰」だけを削除ということでよろしいですか。

○ ○○

そうしましたら、今御意見いただいた大泉門及び小泉門拡大ですとか、骨格変異の恥骨未骨化、肋軟骨分裂については、胎児の低体重に関連した変化と考えられたというようなコメントを脚注に記載するようなことでよろしいでしょうか。

○ ○○

お二人の先生、それでよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

結構です。

○ ○○

では、それでよろしくをお願いします。

○ ○○

事務局です。

30 mg/kg体重/日の骨格変異については、体重の影響という脚注はいかがしたらよろしいですか。念のためお願いします。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

毒性所見と取りますので、大泉門及び小泉門拡大などの所見は、低体重の影響とは書かなくてもよろしいのではと思います。

以上です。

○ ○○

特に脚注は要らないということですか。

○ ○○

体重の影響と考えられる可能性もありますが、毒性所見と取るのでしたら低体重の影響という脚注をつける必要はないのではと思われまじけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

毒性所見ということでしたら書かないで、60 mg/kg体重/日で書くということですので、30 mg/kg体重/日でも書くというようなことになろうかとも思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局の質問がよくありませんでした。申し訳ございません。

30 mg/kg体重/日は胎児の低体重が所見とは取られていなくて、骨格変異が30 mg/kg体重/日から60 mg/kg体重/日までみられていましたのでどうしたらよいかと思いついた次第なのですが、今、いずれにしても毒性所見と取るということで、脚注等必要ないということで御解説いただきましたので、そのようにすればよろしいということであれば、そのようにいたします。

また、低体重に関連した発育の遅れということであると、催奇形性はなしという判断でよろしいかどうかの確認をお願いできればと思います。

○ ○○

催奇形性は認められないということでもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

それで結構です。

○ ○○

○○もよろしいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

では、そういうことでお願いします。

事務局、よろしいですか。

○ ○○

事務局でございます。

もう一点お伺いしたいことがございまして、②のところ、66ページの上のほうでございすけれども、表のほうで0、10、30、60 mg/kg体重/日と投与群を書いているところですが、②の冒頭で30 mg/kg体重/日以上投与群だと記載させていただいておりますが、60 mg/kg体重/日を含んでお伺いしているかどうか少し分かりづらいところがございましたので、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたというところが、60 mg/kg体重/日も含めてしないということによろしいか、念のため御確認をお願いいたします。

○ ○○

60 mg/kg体重/日を含めてARfDのエンドポイントとしないということの確認ですけれども、○○、よろしいですか。

○ ○○

僅かな変化ですので、それで結構です。

○ ○○

○○もよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

それでよろしいかと思えます。

○ ○○

事務局、よろしいですか。ありがとうございます。

遺伝毒性試験に関しては、事務局から説明がありましたけれども、○○より幾つか修文をいただきました。私としては、この修文どおりで特に問題ないと思えますけれども、○、何か追加で御意見があればよろしくお願いします。

○ ○○

追加はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、このまま○○のコメントに基づいた事務局の修正でいきたいと思いますので、よろしくをお願いします。

70ページからの12. 経皮投与、吸入ばく露に関しては特にずっとなくて、71ページ目、28日間亜急性経皮毒性試験（ラット）です。こちらは23行目、【事務局より】のボックスから4点ほどコメントが求められています。①から⑥ですけれども、まずは②です。T.Cholの減少が背景データの範囲であったことから、毒性所見としないということに関しては、○○だけが100 mg/kg体重/日の有意差をもって毒性所見としていいかと思いませんということですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

有意差のついたところを消すという根拠として、背景データだけでいいのかと思うので、ちょっと引っかけたのでコメントさせていただいたのですが、ほかの先生方の御意見を踏まえて、特に毒性所見としなくていいという意見でもよろしいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

ただ、4番目に関しては、A/G比の減少を毒性所見としたということに対して、しないという意見が○○、あとは○○からも少し疑問が残るということですが、○○はどうでしょうか。

○ ○○

これも先ほどと一緒なのですが、有意差のついた項目を値の変動が僅かであるというところで消すのがちょっと引っかけたのでコメントさせていただいたのですが、これも所見としないということでもよろしいかと思えます。

○ ○○

○○です。

私も毒性所見としなくて結構です。

○ ○○

これは毒性所見とするのですよね。

○ ○○

毒性所見とするで結構です。

○ ○○

事務局案どおりでよろしいということですね。分かりました。

では、これは全て事務局案どおりということにしたいと思います。

ここまで来て、その他の試験も特になく、74ページ、代謝物の安全性に係る試験の概要ということで、ボックスがあったのは2. のQSARによる毒性評価ということです。こちらに関しては、18行目からのボックスで○○より、あと事務局からのボックスで意見

が求められていますけれども、〇〇は、こちらの回答ということで特に問題ないですか。

○ ○○

1点だけ、Derekのバージョンは結局どちらで記載することになるのでしょうか。Appendixにレポートが記載されておりますが、そちらでのバージョンは6.0.1になっていたので、レポートのバージョンに合わせたほうがよいのではないのでしょうか。

以上です。

○ ○○

記載は問題ないということですか。

○ ○○

質問されていたバージョンが、ただよいですかと書かれていたのですが、よくはないのではないかというのが私のコメントです。

○ ○○

事務局から伺っていたところとしては、6.0.1と記載するか、6.1.0と記載するかの2択なのですけれども。

○ ○○

6.1.0です。

○ ○○

申し訳ございません。専門委員からいただいたコメントのところを事務局のほうが読み間違えましたので、こちらは修正させていただきます。

○ ○○

6.1.0ですね。

○ ○○

承知いたしました。申し訳ございません。こちらが間違えていました。

○ ○○

こちらは今の〇〇からの指摘のほうに記載を改めていただければと思います。

今日、色々皆様から意見があって、私も頭が交錯している部分もあるので、一回仕切り直して整理してから食品健康影響評価に行きたいと思いますので、今日はここまでにしたいと思います。

今後の予定について、事務局のほうから説明をお願いしますか。

○ ○○

スピロピジオンにつきましては、本日いただいた御意見を踏まえて修正しまして、また次回御審議いただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

その他のばく露算出結果の報告をお願いします。

○ ○○

それでは、参考資料1の御準備をお願いいたします。「ばく露量算出結果の報告について」というものでございます。

本件につきましては、スピロテトラマト、以前本調査会で審議いただいたものですが、こちらの評価結果について、ばく露量については、本評価結果の報告を求め確認することとされたことから、当時は厚生労働省でしたが、消費者庁にばく露評価算出結果の報告を求め、今般提出されたものでございます。

参考資料1の上の表においては、各集団におけます推定摂取量のADIに対する比率、下の表ではARfDに対する比率の最大値を示しております。

上の表、ADI比につきましては、幼小児の21.2%等となっていることの報告が来ております。

また、下の表に関しては、対ARfD比は20%以下となっていることの報告が来ております。

もし問題等がございましたら、消費者庁に対して意見を連絡いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

今のことについて何か御質問等ありますか。よろしいですか。

では、今日の審議はこれまでとして、次の予定について少しお願いできますか。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

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、当初3月を予定しておりましたが、そちらはお休みとさせていただきまして、次回は4月18日金曜日、午後の開催を予定しております。

○ ○○

以上でよろしいでしょうか。

何もございませんでしたら、以上をもって第35回農薬第五専門調査会を閉会いたします。

長い時間ありがとうございました。

以上