

# 食品安全委員会農薬第四専門調査会

## 第40回会合議事録

1. 日時 令和7年2月14日（金） 14:00～17:06

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（ベンジルアデニン）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

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

（専門参考人）

小野専門参考人、小林専門参考人、杉原専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、頭金委員

（事務局）

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 ベンジルアデニン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ベンジルアデニン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第40回農薬第四専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

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

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員10名、専門参考人3名に御出席いただいております。

食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

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

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬（ベンジルアデニン）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いいたします。

〇 〇〇

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

お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてベンジルアデニン農薬評価書（案）。資料2として論点整理ペーパー。机上配布資料としてベンジルアデニン参考資料が3点ございます。いずれもラットにおける代謝に関する資料でございまして、1つ目が〇〇より頂戴した資料、2つ目がドシエと農薬抄録の情報をまとめたもの、3つ目がリスク管理機関からの回答でございまして、こちらは、本日午前中に電子ファイルで送付させていただいたものでございます。

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

ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。大丈夫そうですね。

それでは、農薬（ベンジルアデニン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思いますけれども、私、学務で15分から少し中座しなければいけません。このまま進行を続けていると、途中で途切れることになると思いますので、大変申し訳ないですけれども、〇〇に最初のほうの進行をお願いしてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。承知しました。

〇 〇〇

30分程度しましたら戻ります。すみません、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

はい。

そうしましたら、このまま議事のほうを進行していきたいと思います。

それでは、事務局から御説明のほうを、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

事務局でございます。よろしく願いいたします。

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いできればと思います。農薬評価書（案）のベンジルアデニンでございます。

ベンジルアデニンは、植物成長調整剤で、りんご、ぶどう等に使用します。今回、第1版で評価されたものとは異なる原体を用いた試験が別企業から提出されてございまして、りんごへの新規登録申請がなされているといった状況でございます。

表紙の【事務局より】の中に記載してございます試験が、今回新たに提出された試験でございます。これらの試験について御確認いただき、食品健康影響評価に影響が及ぶかどうか、また、急性参照用量の設定についても御検討をお願いいたします。

ページをおめくりいただきまして、4ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。初版は、第1版関係のところに記載してございますけれども、2014年に審議されたものでございまして、今回、農薬第四専門調査会で御審議いただくものというのが、5行目以降に記載してございます。

続きまして、評価対象農薬の概要でございます。10ページをお願いいたします。用途は植物成長調整剤、構造式は10ページの下の方に記載のとおりでございます。

ページをおめくりいただきまして、11ページをお願いいたします。物理的・化学的性状について追記してございます。異なる原体ということで、今回、両者の情報を記載してございます。

4行目以降が開発の経緯でございます。ベンジルアデニンはサイトカイニン類似の植物調整剤で、生体内の核酸に取り込まれ、RNA合成が誘導されることで、タンパク合成促

進効果や成長促進効果が引き起こされると考えられていると記載してございます。

こちらにつきまして、〇〇により、5行目の「サイトカニン類似」というところは、サイトカニンは物質群の名称なので、「サイトカニン類」に修正というコメントを頂戴いたしました。

また、6行目の波線部のところにもコメントを頂戴しまして、サイトカニンの受容体は核ではなく細胞膜に存在します。それに合わせて表現を変えましたということで【事務局より】ボックスの下のほうに「細胞膜の受容体に感知されることで転写が活性化され」という修正案を頂戴いたしました。

こちらの波線部につきましては、〇〇からも修正の御提案をいただいております、波線部の前のほうに「プリン構造を有することにより」と追記してはどうかというところをいただいております。こちらの記載ぶりについて御検討をお願いできればと思います。

続きまして、安全性に係る試験の概要でございます。環境中動態の試験からになります。13ページをお願いいたします。

土壌中動態試験につきまして、今回、追加された試験成績はなく、新しい評価書の標準記載順序に基づいて修正を行っております。〇〇より、修正意見はございませんと頂戴してございます。

続きまして、水中動態試験につきましては、14ページの18行目以降になります。新たに加水分解試験と水中光分解試験がそれぞれ1つずつ提出されてございます。

20ページからが、今回追加された加水分解試験でございます、分解物の分析がなされておらず、半減期が1年以上と記載してございます。特にコメントは頂戴してございません。

それから、15ページの21行目からが追加された水中光分解試験でございます、こちらは認められた分解物として、分解物[9]、[34]、それからCO<sub>2</sub>を記載してございます。特にコメント等は頂戴してございません。

続きまして、17ページが、土壌残留試験でございます、追加された試験成績はなく、以前の記載を新しい様式にしたものでございます。特に御意見は頂戴してございません。

続きまして、18ページからが植物・家畜等における代謝及び残留試験についてでございます。新たに追加された試験は、りんごの植物代謝試験と作物残留試験でございます。

〇〇より、植物代謝試験のりんごについて該当部に確認のコメントを記載しました。内容も確認しましたが、特に修正意見はありませんと頂戴してございます。

20ページをお願いいたします。今回追加されたりんごの植物代謝試験を記載してございまして、3行目に事務局のほうで記載整備をさせていただきました。このりんごの試験で認められた代謝物は、表12に記載してございますが、代謝物[2]、[5]、[26]が、それぞれ10%TRRを超えて認められています。

20行目の下に、〇〇より未同定代謝物についてコメントを頂戴しまして、ここに書かれているのは、M3、M12、M13などの値ですね。いずれも構造が同定されていないので

このように記載されていると理解しましたと頂戴してございます。御指摘のとおりでございます。

それから、21ページの上のほうに、事務局から表12の脚注bについて、報告書を基に酵素処理の結果を追記しましたとしたところ、〇〇より了解しましたといただいています。

22ページをお願いいたします。植物代謝試験では、以前からぶどうの試験が評価資料として記載されておりました。21ページの2行目からのだいで、オナモミ、だいこん、とうもろこしの情報につきましては、参考資料ということで、文献を基にした情報が記載されてございました。今回、りんごの試験が評価資料として追記となったという状況でございます。

22ページの16行目から、ベンジルアデニンの植物における主要代謝経路を追記する案を作成いたしました。評価資料としたぶどうとりんごの情報を基に記載してございます。

これに関しまして、〇〇から、この記載でよいように思いますといただきました。〇〇からは、19行目からの波線部を追記するという案を頂戴してございます。植物におけるサイトカイニンの生合成経路に沿った代謝が行われると考えて表現しましたとコメントを頂戴してございます。

新たに代謝物[20]、[21]、[22]、[23]について追記いただいたというところでございますけれども、これらの代謝物は、21ページの⑥のだいこん、それから22ページの⑦のとうもろこし、いずれも参考資料の情報で認められた代謝物でございます。記載ぶりについてどのようにしたらよろしいか、御検討をお願いできればと考えております。

23ページをお願いいたします。作物残留試験について記載してございまして、今回、りんごの作物残留試験が提出されてございます。代謝物[5]の情報もございましたので、追記しました。〇〇より、追加データについて確認しました。特に修正ありませんといただいています。

動物体内動態試験の前までは、以上でございます。

〇 〇〇

御説明ありがとうございました。

それでは、1つずつ確認していきたいと思います。

まず、最初に11ページ「8. 開発の経緯」の部分、〇〇と〇〇より修正をいただいています。

1つ目が、「サイトカイニン類似」のところ、「サイトカイニン類」と修正ということで、本日、〇〇は御欠席ということで、〇〇、このような記載ぶりでもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。まず、最初のところは「サイトカイニン類似」よりは、〇〇の御指摘どおり「サイトカイニン類」でいいのかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

もう一つ2行目ですね。〇〇からは、「プリン構造を有する生体内の核酸に取り込まれ」という記載を提案していただいておりますが、最初に〇〇より、コメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

「プリン構造を有することにより」と入れたほうが、より分かりやすいかと思って記載することを提案しました。これは、抄録のほうに書いてあるので、それをそのまま入れたという形です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇のほうの修正案は、「細胞膜の受容体に感知されることで転写が活性化され」という修正だと思いますけれども、こちらも〇〇、このような修正案、いかがでしょうか。

〇 〇〇

多分、ベンジルアデニン自体はサイトカニンとほぼ同じ作用をすると理解されていると思うので、生体内の核酸に取り込まれ、RNA合成が誘導されるという書きぶりよりは、単純に細胞膜のサイトカニン受容体に感知されることだというほうがいいように私も思います。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

はい、結構です。

〇 〇〇

そうしたら、この部分ですけれども、〇〇の修正案「細胞膜の受容体に感知されることで転写が活性化され」という文章に修正いただくということで、事務局よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

そうしましたら、次、13ページ、1. 土壤中動態試験のところ、事務局より、今回追加された試験は特にありませんと、あとは書きぶりを修正していただいております。こちらは、〇〇より、特に修正意見はありませんというコメントいただいております。

〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

続いて、14ページの2. 水中動態試験、こちらは新しい試験、加水分解試験と水中光分解試験が追加されております。こちらも〇〇より、特に問題はないというコメントをいただいております。こちらよろしいでしょうか。

○ ○〇

はい、大丈夫かと思えます。

○ ○〇

ありがとうございます。

次が、17ページの3. 土壌残留試験になるかと思えます。こちら事務局に記載ぶりを修正していただいておりますけれども、こちらは特に問題ないということでよろしいかと思えます。

18ページの【事務局より】ボックスで、今回りんごの植物代謝試験と作物残留試験が新たに提出されましたということで、〇〇より、特に修正意見はありませんというコメントをいただいておりますが、20ページ、表12のところですかね、未同定の部分に、M3、M12、M13のことを記載している値ですねということで、〇〇よりコメントをいただいております。

こちらは、〇〇、この内容でよろしいということで。

○ ○〇

はい、少し抄録を確認して、これが何由来だろうということで、多分こうだろうと思って、確認の意味でコメントを入れさせていただいたのみですので、事務局の御回答で、原案どおりでいいと思えます。

以上です。

○ ○〇

ありがとうございます。

あと、もう一つ、注釈bの部分、酵素処理の注釈を事務局に加えていただいておりますけれども、こちらについても、特に問題ないということで、よろしいですかね。

○ ○〇

はい、大丈夫だと思えます。

○ ○〇

ありがとうございます。

そうしましたら、22ページ、下の【事務局より】ボックスで、ぶどう及びりんごを用いた植物代謝試験を基に主要代謝経路を追記しましたということで、その上の16行目からになると思えますけれども、事務局に主要代謝経路をまとめていただいております。

これに対して〇〇から修文をいただいております。ただ、この修文いただいた内容が、参考資料のデータを基に記載していると、これは、通例だと参考資料の内容は、基本的には入れないということで、事務局、よろしかったのですかね。

○ ○○

事務局です。今回、追記する案にしたのですけれども、評価資料のみから作成したいと考えまして、最初このような原案としました。

○ ○○

ですので、もし、食品健康影響評価等に必要であれば、参考資料からのデータも記載に入れるという理解でよろしかったですかね。本日、○○はお休みということで、申し訳ありません、○○に、また御意見を求めてしまうのですけれども、いかがでしょう、○○に修正いただいた内容は入れておいたほうがよろしいですか。

○ ○○

その背景として、こういうのを入れるべきでないということであれば入れなくてもいいと思いますけれども、入れておいてもいいということでしたら、記載内容は、私のほうでも確認して、多分4行目の「9位窒素の5位リン酸化」は、「5'位」というのが正しいと思うのですけれども、あとの記載は、これで大丈夫だろうと思いました。書くべきでないということであれば、これでいいかと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、特に書くべきではないということではないということですかね。

○ ○○

事務局です。

整理論としまして、先ほど事務局から御説明させていただいたとおりなのですが、この基の情報となっている試験が文献ということで、理由は定量的解析がされていないということではあるのですけれども、参考資料とされているので、その内容の確からしさとか、ここに記載してもよろしいような情報であると今回改めて御判断いただけるでしたら、当然書いていただいて構わない内容でして、参考資料だからと事務局が申し上げたのは、事務局のほうでどの程度の確度の情報なのかということのはわかりかねましたので、そのように御説明した次第です。ですので、書いてはいけないということではございません。

○ ○○

ありがとうございました。

○○いかがですか、もう一度、例えば確認したほうがよろしいですかね。

○ ○○

私、いろいろ忙しくて、この部分の確認をできていないのです。多分、抄録の内容だとかを読めば、どれぐらいの確度か、書かれていることはごく普通のこと、そういうことなのだろうと単純に思っただけなので、どういたしますかね。○○に再度確認をいただくのが、本当は一番いいかと。せっかく書いてくれていたので、私としても削除すべきであ

ると強く言うのもどうかと思っているところでございます。

○ ○○

すみません、ありがとうございます。

そうしましたら、事務局、これは一度○○に、今の議論の内容を踏まえて、その確からしさのところを含めて御確認いただくということでよろしいですかね。

では、そのように進めさせていただきます。よろしくをお願いします。

もう一つ、23ページ、(2) 作物残留試験のところ、今回、追加された試験がございますが、こちらも特に修正はないということを○○より、コメントをいただいています。

全体を通して、○○、何か追加でコメント等ございますか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

どうもありがとうございます。

そうしましたら、次の動物体内動態試験ですかね、事務局より御説明をお願いします。

○ ○○

事務局でございます。では、引き続きお願いいたします。評価書案は、23ページの12行目以降になります。

途中で、机上配布資料1、2、3を御紹介させていただく予定ですので、よろしければ、お手元に御準備いただければと思います。

ラットの試験でございます。ラットの試験は、今回3つ記載してございまして、ラット①が新たに追加された試験、ラット②、③が以前からあった別の原体の試験でございます。

では、23ページの14行目から、ラット①の試験について御紹介いたします。

まず、血中濃度推移につきましては、パラメータを24ページの表13に記載してございます。投与量及び性別にかかわらず速やかに吸収され、投与0.4～1時間にC<sub>max</sub>に達した後、減少という内容でございます。T<sub>1/2</sub>、T<sub>max</sub>についても、投与方法による顕著な差は認められなかったという案にしてございます。

続きまして、24ページの7行目から吸収率でございまして、後ほど出てくる胆汁中排泄試験の情報を基に、少なくとも雄で85.7%、雌で73.4%と記載してございます。

また、分布に関しましては、26ページの表14というものにまとめてございます。

この試験、2つの標識体を用いて試験が実施されてございまして、予備試験と本試験がございましたので、それらを書き分けてございます。

こちらの情報を基に、24ページの19行目から波線部のところ、残留放射能の分布に顕著な性差は認められなかったが、プリン環標識したベンジルアデニンでは、フェニル環標識したベンジルアデニンに比べて、投与168時間後の残留放射能濃度がいずれのときにおいても高かったと記載する案としてございました。

こちらに関しまして、○○よりコメントを頂戴してございます。25ページの【事務局

より】ボックスの真ん中のところを御覧ください。

こちらは、24ページの波線部のところに関してですが、168時間での比較可能なデータは、プリン環標識のベンジルアデニンとフェニル環標識のベンジルアデニンの25 mg/kg体重のみですので、試験結果に基づくとそのとおりとなります。

しかし、フェニル環標識のベンジルアデニンの72時間後のデータから、この168時間のデータになるためには、全血中からの消失半減期は12時間程度となります。

一方で、表13、24ページの上のほうの表です。こちらでは、ベンジルアデニンの半減期が100時間程度とありますので、この試験では半減期が大分短くなっているように思います。

表16のとおり、投与後72時間までに、プリン環標識のベンジルアデニンの回収率は、主に尿中排泄量の違いで、フェニル環標識のベンジルアデニンよりも低い値となっています。この結果は、フェニル環標識のベンジルアデニンよりも、プリン環標識のベンジルアデニンのほうが、滞留性が高いとする本試験の結果と方向性は一致しています。

表中の数値に基づいて、臓器濃度比を示す等の定量的議論をしなければ、原文のままでもよいと思います。

しかし、当該予備試験の結果が得られた後、フェニル環標識ベンジルアデニンを、なぜ選択したのかの理由の提示と、プリン環標識のベンジルアデニンの反復投与データの提出については要求してもよいように思います。表19の結果と比較して、単回投与のデータは再現性が高いと思います。

表24、2.5 mg/kg体重のプリン環標識ベンジルアデニン投与の反復投与試験の結果（240時間後）を勘案すると、反復投与により、<sup>14</sup>Cが臓器（肝臓等）に蓄積する可能性と、<sup>14</sup>Cの残留性が長期となる可能性がありますと頂戴してございます。

フェニル環標識のベンジルアデニンを本試験で選択した理由につきましては、26ページの上のほうになりますが、〇〇からも、問い合わせるのがよいと頂戴してございました。

こちらに関しまして、リスク管理機関のほうに問い合わせを行っております。その回答が、昨日参りまして、今朝、皆様にお送りしてございます。机上配布資料3をお手元に御準備いただければと思います。

1ページ目を御覧ください。こちらは動物代謝試験につきまして、リスク管理機関に問い合わせた内容でございます。

まず、①のほうでございまして、予備試験において、プリン環標識ベンジルアデニン投与群では、フェニル環標識のベンジルアデニン投与群に比べて、投与168時間後の残留放射能濃度がいずれの臓器においても高くなっている。本試験において、標識体としてフェニル基のベンジルアデニンのみを選択した理由について説明すること。また、プリン環標識のベンジルアデニンを反復投与して、ラットの組織中の分布を検討したデータがあれば提出することと、確認事項を出しておりました。

回答が、その下のほうに①として記載してございます。今朝お送りしたばかりで、御確

認いただく時間が限られていたことから、すぐにこちらの回答を確認いただいて御意見をいただくということは難しいと思いますけれども、何かお気づきの点がございましたら、お知らせいただければと思います。

では、リスク管理機関からの回答を御紹介いたします。

ドシエの概要及び考察にて、本試験ではフェニル環標識体のみを投与したと記載したが、試験成績を改めて確認したところ、本試験では両標識体を等量ずつ混合したものを投与していた。予備試験の結果から、フェニル環標識の組織中放射能濃度はプリン環標識体の約3%未満であり、フェニル環側の組織残留濃度は極めて少ないものと考えられた。

したがって、本試験の組織中放射能濃度の結果はプリン環標識体の組織中の分布と近似しているものと考えられた。

本試験において両標識体を混合したものを投与した理由は分からないが、予備試験の結果から混合標識体の投与においてもラット体内における吸収、排泄、代謝が推測できるものと考えられたと回答が来しました。

どういうことかと言いますと、26ページの表14を御覧ください。こちらの表では、予備試験は、フェニル環標識したものと、プリン環標識したものの両方とも行っていて、それとは別に、本試験として、フェニル環標識したものを25 mg/kg体重で単回投与、125 mg/kg体重で単回投与、それから25 mg/kg体重で反復経口投与をしたという結果が記載されているのですが、この予備試験と書いていないほうの、本試験のフェニル環標識のベンジルアデニンという標識体は、実はフェニル環標識とプリン環標識を両方とも等量混合した標識体を使っていたということでございます。

こちらの分布だけでなく、24ページの表13、27ページの表15、29ページの表16と表17についても同様のことが言えるという状況でございます。御確認をお願いできればと考えています。

また戻りまして、25ページをお願いいたします。この分布のところ、〇〇からもコメントを頂戴してございますので、御紹介いたします。25ページの下のほうを御覧ください。

プリン環標識ベンジルアデニンを投与した場合、臓器への残留放射能濃度が高い理由は、代謝にその原因があると考えられます。この主体代謝産物は、馬尿酸で、図を26ページの上のほうにいただいています。これは、アデニンに結合したベンジル基が酸化されて、安息香酸に代謝され、これが直ちにグリシン抱合を受けたものです。また、その一方で同時にアデニンが遊離していると考えられます。アデニンは核酸ですから、これが生体に取り込まれ、結果的にプリン環標識のベンジルアデニンを投与した時に高い残留性を示すと考えられます。フェニル環標識したベンジルアデニンを投与した場合の試験では、遊離したアデニンは測定されていません。さらに、プリン環標識のベンジルアデニンを使った以下の試験結果でも残留性が非常に高くなっていますが、このことからそれが原因と考えられます。

そこで、以下の文を加えてはいかがでしょうか、御検討下さいといただいでいて、追記した案は、24ページの22行目と23行目のところに記載しております。分布について記載した文章の最後のところに「この結果から、代謝によって遊離したアデニンが、生体で利用されている可能性が考えられた」と追記する案をいただいでしております。御確認いただければと思います。

続きまして、27ページからになります。先ほど本試験で投与した標識体が、実は混合物であったということで、評価書案の修正が大幅に必要かと思えますけれども、現在の案で御紹介してまいります。27ページの表15に記載してございまして、代謝物につきましては、尿と糞と胆汁について調べられていまして、御覧の代謝物が認められたという状況でございます。28ページのところには、排泄について記載されてございまして、主に尿中に排泄されたという結果を記載してございます。胆汁中排泄につきましても、29ページの表17に記載してございます。代謝と排泄につきましても、特段の御意見を頂戴してございません。

それから、29ページの(2)からは、以前から提出されていたラットの試験の②でございます。

続きまして、33ページにラットの③の試験が記載されてございます。このところで、こちらは以前から記載されていた試験なのですけれども、〇〇よりコメントを頂戴しています。20行目の下を御覧ください。

この動態学的パラメータは、ラット①、②の試験と大きく異なっています。ラット①と②では大きく異なっていません。データも古いので掲載しないか、参考資料でよいかと思えますといただいでございます。

今回、追加された試験成績について御確認いただく重版ということでございまして、食品健康影響評価に影響する内容でございませぬようでしたら、次回以降の再評価の際への申し送り事項とさせていただきますと考えてございませぬが、念のため、削除する範囲は、このラット③の血中濃度推移のみであるか、それともラット③の試験全体であるかといった点を確認させていただければと考えております。

続きまして、35ページでございます。ラットの主要代謝経路につきましても、以前は31ページのラット②のところに記載されていたのですけれども、今回、ラット①の試験が追加されたことを踏まえまして、35ページの7行目に移動させて追記を行いました。

〇〇より、確認しましたといただいでございます。

〇〇より、事務局の案で結構ですが、リスク管理機関にフェニル環標識したベンジルアデニンとプリン環標識したベンジルアデニンを投与した試験結果から導き出される正確な代謝マップの作成を依頼してください。酸化代謝産物は両標識体間の試験で、同じものが検出されないとおかしい。同時に以下のことも問い合わせてください。代謝産物であるアデニンの体内動態、また、ラット①の試験では、代謝産物アラントインは検出されていないが、その理由はということで机上配布資料1を頂戴してございませぬ。

いただいた机上配布資料1に、評価書案中での代謝産物の番号をそのまま追記させていただいたものを、机上配布資料2として、大きな図にして御用意いたしました。

申し訳ございません、正確な代謝マップの作成を依頼するようにといただいたのですが、今回追加された試験はこのドシエの代謝マップのほうでありまして、特定された代謝物についてはいずれも記載されているかと存じます。農薬抄録、以前から出されていた試験のほうは、下のほうに図を記載してございまして、今回のドシエのものよりも代謝産物は少ないけれども、アラントインが認められているといった結果を反映しているものと考えております。正確な代謝マップを求めることにつきまして、御解説をいただければと考えています。

代謝産物であるアデニンの体内動態、また、アラントインが今回ラット①で検査されていない理由につきましては、リスク管理機関のほうに問い合わせを行いました。それに対する回答が提出されておりますので、机上配布資料3を御覧ください。

先方に確認した内容は、1ページ目の確認内容の②、ラットの体内における代謝物アデニンの動態についてアラントインの生成を含めて考察することというものでございまして、回答が2ページ目に記載されてございます。

御紹介いたします。

ラットにおけるアデニンの動態については、文献が報告されているということで、7ページ以降に、その文献を添付してございます。ラットへ静脈投与された<sup>14</sup>C-アデニンは投与後24時間時点で24.94%が尿中、0.52%が糞中へ排泄された。尿中代謝物として主にアラントインが検出され、そのほかに尿酸、尿素等が検出されたことから、ラットへ投与されたアデニンはプリン体の異化代謝経路により尿酸へ変換された後、ウリカーゼによりアラントインへと変換されて尿中へ排泄されると考えられる。また、投与後24時間時点で投与放射能のおよそ40%が残屍体中に残存し、肝臓抽出液の加水分解物として<sup>14</sup>C-アデニンが多く検出されたことなどから、投与したアデニンの多くは組織中に取り込まれ、アデニンヌクレオチドとして生体内でエネルギー代謝やRNA合成に利用されると考えられる。

予備フェーズとして実施したフェニル環標識のベンジルアミノプリン投与試験にて、尿中に馬尿酸が投与量の50%程度生成していることから、ベンジルアミノプリン投与によりアデニンも投与量の50%程度生成していることが推察される。尿中主要代謝物はモノヒドロキシ6-BAであり、そのほかにも複数の代謝物が検出されているものの、いずれも生成量が少量であるため同定されていないが、これら代謝物にはアデニンの下流代謝物であるアラントイン、尿酸、尿素等が含まれていることが推察される。また、投与168時間後に投与した<sup>14</sup>Cのおよそ14%が組織中に残存しており、ベンジルアミノプリンから生成したアデニンがアデニンヌクレオチドとして組織中に取り込まれて生体内で利用されているものと推察され、いずれも前述の文献情報と矛盾しないものと考えるところでございます。御確認をお願いできればと思います。

35ページの主要代謝経路の追記案につきまして、〇〇と〇〇から、それぞれ追記の修

正案を頂戴してございます。

〇〇より、代謝物[28]、[29]、それから[6]と[7]の記載ぶりにつきまして、御指摘をいただいています。

事務局では、ラット①の試験で代謝物[28]と[29]が検出されて、ラット②などの試験で代謝物[6]と[7]が検出されたということで、それぞれ机上配布資料2の「ドシエ ラット代謝マップ」というところを御覧いただければと思うのですが、これらの[28]と[6]、それから[29]と[7]につきましては、ほぼ同じものなのではないかと考えてはいるのですが、[28]と[29]は水酸基の位置が特定されていません。一方で、[6]と[7]は、その下の農薬抄録のラット代謝マップのところの右側になるのですけれども、水酸基の位置が特定されているということで、評価書案上では、それぞれ記号は別物として記載する案としてございました。

これらのことを踏まえまして、ラットの主要代謝経路の修正案につきましては、御検討をいただければと考えております。お願いいたします。

それから、36ページからが、以前から出されていたイヌの体内動態試験でございまして、〇〇から38ページの表29について、ラット①から③で記載されている代謝物名に変更をお願いしますといただきました。

ただ、先ほど御紹介したとおり、イヌとラット②で認められた[6]と[7]につきましては水酸基の位置が特定されていますが、ラット①のほうでは、水酸基の位置が特定されていませんので、異なる表記で記載してございます。

それから、代謝物[8]につきましては、ラット①のほうでは検出されていないといった状況であることも申し添えます。

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した。

〇〇、戻られています。いかがいたしましょうか。

〇 〇〇

戻りましたけれども、途中でしたので、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

分かりました。

そうしましたら、動物体内動態試験のところ、このまま進めさせていただきます。

23ページ、(1)ラット①の試験です。今回、追加された試験ということでいただいています。

この24ページの下【事務局より】ボックスから25ページにわたって記載がありますがけれども、〇〇、〇〇から、このベンジルアデニンの標識体、フェニルの標識体を選択した理由を問い合わせたほうがよいという御意見をいただいて、本日午前中、事務局から机上配布資料の3で回答をいただいております。少し時間がなくて、先生方は御確認する時

間がなかったかもしれないのですけれども、現段階でざっと見ていただいた上で、コメントをいただければと思います。

まず、〇〇いかがでしょうか。

〇 〇〇

拝見させていただきました。まさか両者混合しているとは思っていませんでしたので、両者混合しているのであれば、標識体がフェニル環の位置に入っているものについて、プリン環のほうに入っているものと似ているというのが、至極もつともな結果ではないかというところで、もともとはフェニル環標識体を単回投与して予備試験の結果がほかと違い過ぎるので、このデータを採用するかどうかというところが、私が疑問に思ったところと、あとはフェニル環よりも明らかにプリン環のほうで、蓄積性が高いので、それも反復投与試験がないのはよろしくないのではないかと考えていた2点だったのですけれども、実際のところ予備試験の結果を除いて、現在、フェニル環標識体と書かれているものに関しては、両者の混合物であって、主にプリン環の標識体の結果を反映しているということであれば、そのように評価書を直していただければ、全体としては整合性が取れるのではないかと思いますし、文章についても、もともと記載のとおりかと思えます。

先ほど、〇〇から御指摘のあったところで、標識体が明らかに、体内の残留性が違うということが非常に明確になったということですので、その点は追記いただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

回答を見させていただきまして、いろいろな謎が解けてスッキリしたと思っています。

一番疑問だったのが、予備試験と本試験で尿中に代謝されてくる馬尿酸、代謝物[27]が、予備試験では50% TAR排出されているのが、本試験になると、20% TARぐらいになって半分ぐらいになっているので、何でだろうと、これは聞いたほうがいいのかと思っていたのが、標識体を半々で分けたということなので、納得いきました。

ということで、代謝のほうもアラントインができてくるのが、机上配布資料の1と2と〇〇の書いてくださった、予想の代謝マップというのが少し違っているので、これは、ぜひ、申請者に書き直していただきたいと思えます。

尿酸からアラントインが生成するというのは、本当に当たり前のことなので、ちょっと、うっかりしていたなと思えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇からは、考察を含めて修文もいただいています。〇〇、コメントをお願いいたします

す。

○ ○○

ちょっと話すと長くなるのですが、そもそも最初のアデニンがラベルしたもので実験をしていたというのが過去の実験で、今回、先ほどの話だと混ぜてしまったというのが、非常に驚きですね。

それで、先ほど○○もおっしゃったように、馬尿酸の量が2倍ぐらい違うと、これは何だろうかと僕もコメントしようと思ったのですが、予備試験だから、そんなこともあるかなと思ったのですが、それが1つ、謎が解けました。

結果的に50%ぐらい馬尿酸ができていうこと、半分はアデニンが遊離していることが分かり、そうすると、血中にかなり、体内にかなり吸収されるということが分かると思うのですね。

それで、代謝が尿酸まで行って、さらに代謝されてというのは、普通の代謝経路で、それでいいと思うのです。その辺のところははっきりしていただければ、私としてはいいかと思っていました。

ただ1つ、これは今回の剤だけではなくて、昔からの常々感じていたのですが、こういうラベルを変えると代謝産物が、一方のラベル体しか見なかったのが、もう一個やると、別の代謝産物が見えたと、これは、放射能でピークを追って行って、そのピークをマスで測ったという、そういう手法なのですね。だから、ベンゼン環にラベルされていなければ、ベンゼン環にキャッチできなかつた。過去に私、これは、ちょっとまずいかと思つたことがありました。それで、今後の剤の、こういう代謝に関しては、そこら辺も少し見ていかないといけないのかと感じましたので、ここで、一言コメントさせていただきたいと思つます。

これは、書き方をどうするかですね、今、言ったように、このところにフェニル基とアデニンがラベルしたものを一緒に書き込むということになるのですね。そのときにコメントをつけたほうがいいと思うのです。

要するに、ここで言えば、一番下の予備試験と、上の本試験の代謝物が、今言ったように倍ぐらい違いますね。この理由について、2つのラベル体を入れていたので差があるけれども、馬尿酸の代謝量というのは、半分ぐらいあるというコメントを脚注に入れたほうがいいかなと思つました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、皆さん、同じご意見で、剤が混合物だったという事実を踏まえると、非常に納得できるデータであるという理解だと思つます。

あとは、○○がおっしゃられたのは、アラントインのほうの代謝についても記載をしたほうがいいというお話だったと思つますが、それでよろしかったですか。

○ ○○

はい、○○も代謝マップを書き直してほしいと言われていましたので、実際、アデニンが尿酸のほうに代謝されて、尿酸がアラントインになっていくという経路で書き直していただければと思います。

以上です。

○ ○○

はい、分かりました。

事務局、お願いします。

○ ○○

すみません、そちらの代謝マップについて少し御相談させてください。

今回リスク管理機関から出ている代謝マップは、ドシエからのもので、机上配布資料1の左側、それから机上配布資料2の上側、こちらはいずれも同じものです。

今回提出された試験で認められた代謝物は、一通り記載されているかと思います。それで、アラントインに関する情報は、今回、確認事項を先生方のコメントに基づいて出した確認事項に載ってまして、そちらが机上配布資料3の2ページです。こちらの回答が申請者の考えるアデニン部分の代謝についての記載かと思います。

代謝マップを書き直してほしいというのは、こちらのアデニンの代謝の情報をドシエのほうに反映させてほしいという趣旨でよろしいでしょうか。通常、ドシエの修正までは依頼していないもので、よろしければ、ドシエの情報と、今回得られた机上配布資料3の2ページの回答の情報を基に、評価書案の主要代謝経路の35ページのところに、この24ページの○○にいただいたような情報も含めてアラントインに関する情報を記載するということよろしいか、御確認をいただければと思います。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

後でその話が出てくるかなと思っていましたが、今、その話になりましたので話をしますけれども、私が作った資料として出したものより、事務局で作ってもらった机上配布資料2のほうがきれいで見やすいので、こちらを見させていただきたいと思います。

そもそも、今回追加された試験以外に、過去に1978年、それと1989年に非GLPで2つ出ているのです。最初にされた実験では、同定をどうしたかという、薄層クロマトグラフィーをかけて、分離して、マスで測定して決めたと書いてあります。次の1989年は、TLCから、その代謝産物を同定したとしか書いていないですね。いただいた抄録の中では、それ以上、私は確かめようがなかったので。実は今回出されたものは、HPLCでフラクションを見て、ラジオアイソトープを使ったところのアクティビティが出たピークをマスにかけて、それで同定したというものなのです。

僕もマスのクロマトグラムを見ました。彼らが言っている資料2の中の括弧にかかって

いる水酸基がどこについているか分かりません。でも、予測としては、下の2位から8位にしかないのですね。マスで測っても、どちらについているか分からないですね。彼らは、それ以上のことをやっていなくて、ところが、前のデータは、はっきり8位と、それから2位、8位のジヒドロ体、2つだけ同定している。これを出してきているのです。抄録を見てみると、187ページのところに書いてあるのですが、水酸基が2位か8位かよく分からないと書いてあるのです。だから、彼らも、どうして2位か8位か同定したか、それがちょっと分からない。

最初に戻ると、マスだけで測ったら、おそらくどっちに入っているか分からないと思います。うまくこれで分けられるか、NMRまで行くのはちょっと無理だと思うので、おそらくその辺は標識によってちゃんと同定したか、そこが、私としてはつかめなかったというのがあって、代謝活性としては、今、言ったように、2位か8位、どっちが先ということはないと思うのです。おそらく優先順位はあまり変わらないと思うのですね。

結果的に、ここに書いてあるように、上の括弧で囲ってある水酸基の位置がよく分からないとありますが、少なくとも剤のアデニンのところについていることは間違いのないと思います。これは、マスのフラグメントで僕も確認しました。それ以上、どっちについているか。2つ付けば、2位と8位に入っているのは分かりますけれども、1個の場合どっちに入っているか、これは分からないというのが私の結論です。ということは、前回出た8位のヒドロキシ体と、2位、8位のジヒドロ体、この2つを同定するというのが、ちゃんとしたスタンダードなりをもって同定しているかがよく分からないので、結果的には、一緒にしてもいいのではないかというのが私の意見です。それと、以前はこれだったら、これも相当しますという書きぶりでもいいのかなと思ったのですけれども、後で何度か見直してみたら、そういう考え方でもいいのかなと思います。それは置いておいて、正確なマップをきちんと書いていただきたい。できれば、その8位のヒドロキシ体と、2位、8位のジヒドロキシ体をどのように同定したのか、その理由をきちんとリスク管理機関に聞いていただきたいと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

そうしますと、35ページの文章のところに記載をするのではなくて、改めて同定しているのかも含めて、マップのほうを作成していただくという方向で行くということですかね。

どうぞ。

○ ○○

同定をどのようにやったかということについて、きちんと確認することでしょうか。

代謝マップの修正自体は、申請者が作成している評価資料について、それを直させるこ

と自体が調査会の任務ではなくて、出てきた試験成績に基づいて評価書を書いていただくというところに注力をお願いしたいというのが、まず事務局の願いです。

その上で、リスク管理機関に何を確認すれば、この評価書を仕上げただけなのかという観点でコメントをいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

私が要求したいのは、申請者に、今回出てきた代謝物と、彼らが過去に出した代謝産物に同じなのか違うのか、どのように考えているのか、ここが1点です。

○ ○○

何度か御説明しているのですけれども、過去のデータと今回のデータを作成している者が違ってきます。それぞれの同定方法について、それぞれ確認すれば、先生のほうで異同について御判断いただけるということでしょうか。

○ ○○

試験したメーカーが違うというのは分かります。申請者は違うのですか。

○ ○○

これは、違うと思います。

○ ○○

違うメーカーなのですね。

○ ○○

そうしますと、その確認は難しいということですね。ですので、おそらく、○○がおっしゃられているとおり、新しいほうは質量分析でやられて、これがどこに入っているか特定はできていないのだと思うのですね。

そうすると、この代謝物[28]と[29]がイコール代謝物[6]と[7]なのかというところは、おそらく決定はできないのだと思うのです、今のデータですと。そうすると、記載ぶりとしては、今、事務局が書いていただいている記載ぶりで書いておくのがよろしいのかなと思うのですが、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。書きぶりは、先ほど言いましたように、相当するという書きぶりだと思います。

ただ、できるのであれば、その前のデータを出したところが、どういう根拠のもとに、この2位、8位のジヒドロ体を同定したのか。単純にマスであれば、マスのチャートがあると思うのですよ。その辺りのデータを要求して、最終的にこちらで我々が判断すればいいかと思います。書いている内容は、もうお話しされても仕方ないので、それで結構だと思います。

以上です。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

では、事務局、そちらの確認をよろしくお願いいたします。

そうしたら、次です。ラット①は終わりましたので、29ページ、ラット②があつて、こちらも特に変更はありません。

33ページ、ラット③の試験になります。こちらは、○○より、下の段ですが、少しコメントをいただいております、1978年のnon-GLPの試験については、削除してもいいのではないかとコメントをいただいておりますけれども、先ほど事務局から御説明がありましたので、重版ということで、食品健康影響評価に影響しないのであれば申し送りということ、もし削除する場合は、全体なのか、それともこの血中濃度推移なのか、これを御確認くださいと、○○、コメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

コメントとしては、今言ったパラメータが大きく違うというのを議事録に残してもらって、次回の作業に、もう一回評価していただくということで結構かと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

これは、削除する場合は、全体ということですか、試験全体を削除したほうがいいですか。

○ ○○

いや、実は36ページのところ、排泄が呼気まで書いてあつて、前のものには書いていないのですね。だから、このまま残してもいいかと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

資料を残すかどうかでよろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

私は、事務局の御提案のとおりでよろしいかと思います。

○ ○○

残すと。

○ ○○

はい。

○ ○○

分かりました。

○○、いかがですか。

○ ○○

残留放射能なども、前のラットとあまり変わらないので、残してもいいかと思います。

○ ○○

そのままよろしいということですか、ありがとうございます。

そうしましたら、この試験は、そのまま残すということで、進めさせていただきたいと思います。

次が35ページですね。14行目からの【事務局より】ボックスのところ、主要代謝経路についての記載の部分になります。

○○からは、特にコメントをいただいておりません。

○○より、先ほどのお話ですね、代謝マップと、あと修文案をいただいていますけれども、修文は先ほどの議論のとおり、事務局案で残すというお話だったと思いますので、そのままにしたいと思います。

○○からも修正をいただいておりますが、先生方、どうでしょうか。○○、追加で何かコメントはございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

先ほどもお話ししましたので、特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

アラントインが検出されたのは、ラット②のほうの試験で、一応、ラット①のほうでは検出されていないのですけれども、②で検出されたということで、代謝経路の中に含めるのでいいと思います。

ただ、今の経路の書き方として、農薬抄録の方の代謝マップに基づいて代謝物[7]から[8]ができたみたいな感じで書かれているので、そうではなくて、今回の回答で解説されているように、アデニンの代謝経路で尿酸ができて、それからアラントインができたということが予測されるという経路の書きぶりを変えたほうがいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

すみません、私、その部分を忘れておりました。先ほどのお話で、アデニン側の代謝もこの部分に記載をするべきだという議論がありましたけれども、事務局どうでしょうか、この部分は、作成いただいたほうがよろしいですか、先生方に案をつくっていただいたほうがよろしいですか。

○ ○○

事務局です。

僭越ながら、たたき台をこちらでつくらせていただいて、添削をしていただくということで、お願いできればと思います。

○ ○○

分かりました。それでは、よろしく願いいたします。

続きまして、36ページ（4）イヌの試験です。

進んでいただいて、38ページ、○○より、代謝物名の変更ですね、これも先ほどの議論のところと同じだと思いますので、記載ぶりは元のままでよろしいでしょうか、○○、いかがでしょう。

○ ○○

どうしようかと思っているのですが、これは、先ほど修正した35ページの文章、ここに対応したほうがいいのかと思います。先ほど言ったように、代謝物[28]と[29]は、代謝物[6]と[7]を含むと、そういう表現になっていますので、脚注で、代謝物のパスについては、35ページのここに参照とか、そういうのを入れたらいかがでしょうかというのが私の意見です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしたら、表29にそういった脚注を入れるということで、よろしいでしょうか。事務局、いかがでしょうか。

○ ○○

すみません、確認させてください。代謝物[6]と[7]について脚注を入れるということですが、代謝物[28]と[29]であると考えられるとか、そういった趣旨ということでしょうか。

○ ○○

いや、35ページに修文したように、含むと書いてありますので、要するにどっちか分からないという含みがあるので、ここのところを参照にしてもらおうほうがいいのかなというのが私の意見です。代謝物[6]と[7]については、35ページの、ここの代謝経路を参照とか、そういう書き方ではいかがなのでしょうということなのだと思います。

○ ○○

こちらの試験は、イヌの試験でございまして、今回提出してきたドシエの申請者とは異なる農薬抄録のほうの申請者の試験でございまして。これも同定方法などの詳細は不明なのですが、当時の資料、農薬抄録に沿って記載したものだと思っておりますけれども、この試験の注釈として入れるということによろしいでしょうか。

○ ○○

これは、先ほど代謝物[6]と[7]の水酸化体をどのように確認しているのか、説明を求めるということになっていたと思いますので、その回答をもって、ここをどう記載するか決

定すればいいかと思うのですけれども、いかがですか。

○ ○○

それで結構です。おっしゃるとおりでした。

○ ○○

では、取りあえず今の段階では、脚注は入れないで、その回答を待って、必要であれば、脚注を入れるという方向で進めたいと思います。

これで、動物体内動態試験は以上ですかね。

全体を通じて、何か先生方、追加のコメント等ございますでしょうか。

○ ○○

○○が挙手されています。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

もし、アデニンが体内に取り込まれて、尿酸を経由して排泄されるというのを書かなければ、この剤は、非常に残留性の高い剤だと書かざるを得ないかと思って、私は心配していたのです。それが分かって、実はよかったと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

そうしましたら、次は、急性毒性試験ですね。では、ここで○○に代わりますので、よろしく願いいたします。

○ ○○

○○、ありがとうございました。

○ ○○

失礼いたします。

○ ○○

それでは、事務局、急性毒性試験のほうから説明をよろしく願いいたします。

○ ○○

事務局でございます。では、資料1の40ページをお願いいたします。

今回、新しい試験について追記をしているのと同時に、ARfDについて御検討をお願いしてございます。40ページ、5行目下の【事務局より】を御覧ください。

まず、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みられる場合には、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。

また、毒性試験以降も新しい評価書の標準的記載順序に基づいて、代謝物、原体混在物の試験については、後ろにまとめました。

追加された試験、再度のお示しとなりますが、急性毒性試験、それから、28日間亜急性毒性試験、90日間亜急性毒性試験のラットとイヌが提出されてございます。

〇〇より、了解しました。

〇〇より、いずれも了解しましたといただいております。

では、まず、急性毒性試験でございます。40ページの7行目からになります。

追加された試験は、おめくりいただきまして41ページの上のほうの試験になります。

こちらの試験につきまして、テストガイドラインとの相違点とドシエでの考察が記載されてございまして、41ページの3行目下になりますけれども、飼育温度についての逸脱につきまして、先生方から評価可能といただいております。

事務局からお伺いした点が1点ございまして、Wistarラットを用いた急性毒性試験、それからddYマウスを用いた急性毒性試験は、症状が認められているのですけれども、発現用量が不明ということで、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成しまして、先生方より御同意をいただいております。

続きまして、一般薬理試験、こちらは以前から記載されていた試験でございまして、ARfDのエンドポイントについて、43ページのところで伺っています。

ARfDのエンドポイントにつきましては、ラットを用いた肝機能に対する作用を調べた試験において影響が認められていますが、毒性学的意義が不明と考え、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、先生方から御同意をいただいております。

そのほか、報告書を基に修正した事項につきましては、御了解をいただいております。

続きまして、亜急性毒性試験でございます。43ページの8行目からになりますけれども、まず、28日間ラットの試験が今回追加されてございまして、44ページの12行目に毒性所見を記載してございまして、3,000 ppm以上投与群で体重増加抑制などが認められたということで、無毒性量を1,000 ppmという案で記載してございます。

先生方にお伺いしていた点が、45ページから3点ございました。

まず、3,000 ppm以上投与群の雌雄で副腎、脳、腎臓、肝臓、精巣の比重量の有意な増加が認められていますが、絶対重量が減少又は影響なしであることから、毒性所見としないという案で作成してございます。先生方から御同意をいただいております。

続きまして、②でございます。報告書において、有意に認められた臓器重量の変化は体重増加抑制の二次的影響で検体投与の影響ではないとされていますが、10,000/6,000 ppm投与群雌で有意に認められた卵巣の絶対及び比重量減少について、毒性所見として記載の上、脚注に体重減少、増加抑制及び摂餌量減少に起因すると考えられたと記載する案としまして、先生方から御同意をいただいております。【事務局より】の中の表につきまして、脳の重量の単位が間違っております。〇〇に修正いただいております。

46ページに、③として、ARfDのエンドポイントについてお伺いしてございまして、一番上の投与群の雌雄において、投与1、2週に体重減少が認められてございまして、投与1週に摂餌量減少もございまして、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイント

としないということで、御同意をいただいています。

続きまして、46ページの2行目からが、90日間のラットの試験①でございます。今回追加された試験です。認められた影響は、47ページの13行目に表でお示ししてございまして、1,500 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制、グルコース減少が認められたことから、無毒性量が雌雄とも500 ppmという案で作成してございます。

47ページの17行目下に、テストガイドラインとの相違点とドシエでの考察を記載してございます。網赤血球、HDL、LDL、それから血清中のT<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>、TSHが測定されていない、複数の臓器の重量測定をしていないなどの相違点が記載されてございますが、先生方より評価資料としてよいといただいています。〇〇からは、限定的な評価は可能といただいております。

事務局からお伺いしていた点が、全部で7点ございました。

48ページの下の方の【事務局より】を御覧ください。順番に御紹介いたしますと、まず①、一番上の用量である5,000 ppm投与群で削瘦、円背位、糞の減少が認められておりました、こちらを毒性所見として記載の上、体重減少/増加抑制及び摂餌量減少に起因すると考えられたと注釈に記載する案としまして、先生方から御同意をいただいております。

②ですけれども、同じく、一番上の投与群の雌雄で、トータルビリルビン、コレステロール、ALP、GGT増加が認められてございまして、毒性所見とするということで御同意をいただいております。

③ですけれども、同じく一番上の投与群で臓器重量の変化、副腎、腎臓、肝臓（雄のみ）、精巣、卵巣の比重量の増加が認められていますが、絶対重量は減少、若しくは有意差なしで減少しているということで、体重増加抑制に関連したものと考え、毒性所見としないということで先生方から御同意をいただいております。

続きまして、④です。1,500 ppm以上投与群で、雌で肝臓の比重量増加が認められています。上の用量でも増加傾向にあるということと、血液生化学的検査でトータルビリルビン、それからコレステロール等の増加がみられることから、毒性所見とするということで、御同意をいただいております。

続きまして、49ページになります。

⑤でございますけれども、1,500 ppm投与群で認められたグルコース減少につきまして、回復性に関する記載はなかったのですけれども、回復期間終了後に有意差が認められたのが雄のみであることとその程度から、回復性が認められたという案にしまして、先生方から御同意をいただいております。

続きまして、⑥、1,500 ppm以上投与群の雌雄で認められた体重増加抑制及びグルコース減少、雌において認められた摂餌量減少及び無機リン増加について毒性所見とする案としまして、御同意をいただいております。〇〇からは、50ページのところに記載してございますが、無機リン及びグルコースの変化は、毒性と取ってよいと思います。1,500

ppmの体重増加抑制は摂餌忌避によるものと思いますと頂戴してございます。

最後、⑦が50ページの上のほうに記載してございまして、こちらは、ARfDのエンドポイントについてお伺いしてございます。

1,500 ppm投与群の雄で認められた体重増加抑制について、摂餌量を確認したところ、摂餌忌避の傾向があると考えまして、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成しました。5,000 ppm投与群においては、雌雄ともに、投与1、2週に体重減少が認められていますけれども、こちらも摂餌量が有意に減少しているということで、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してございます。先生方から御同意をいただいています。

続きまして、51ページからが、以前から出されていた90日間のラットの試験②でございまして、記載整備を事務局のほうでさせていただいております。こちらにつきましては、特段コメントは頂戴してございません。

51ページの17行目から、こちらも以前から提出されている試験ですが、90日間のラットの試験③になります。こちらは、ARfDのエンドポイントについてお伺いしてございまして、52ページの上のほうの表を御覧いただければと思いますが、雄の180、雌の135 mg/kg体重/日以上投与群で、運動抑制が投与1、2週に認められてございます。程度が軽度と記載されていますが、より高用量において、雄では投与3から5日に運動抑制、雌では投与初期に同様の症状が認められたと報告書に記載がございましたので、ARfDのエンドポイントとする案としました。先生方から御同意をいただいています。こちらが、今の案の中で2番目に低いARfDのエンドポイントとなります。

続きまして、マウスの90日間試験①が52ページの4行目以降に記載されてございまして、認められた所見は53ページの表42にございます。注釈につきまして、〇〇に修正をいただきまして、追記してございます。

ここで、一番上の用量で、以前、体重増加抑制とのみ記載されていたのですが、報告書を確認の上、体重減少を追記したこと、それから摂餌量につきましても、投与2週から死亡がみられるということで、摂餌量減少を毒性所見として追記したという修正を行って、ARfDのエンドポイントとする案としています。死亡が認められるので、体重減少及び摂餌量減少をARfDのエンドポイントとしたということでございまして、こちらは、死亡が認められる用量であることからエンドポイントとすべき毒性所見について御検討くださいとお伺いしてございました。

54ページに、先生方からのコメントを載せてございますが、〇〇からは、雌雄ともに10,000 ppm群のばく露量(1日)は、単回投与で死亡がみられる用量に近いことから、体重減少及び摂餌量減少は毒性所見及びARfDのエンドポイントとしてよいと思いますといただいています。

〇〇からは、摂餌量減少を毒性所見とすることに同意します。

〇〇からは、死亡はエンドポイントとするべきではないと思いますといただいています。

御検討をお願いできればと思います。

続きまして、54ページの2行目からが90日間試験のマウス②でございまして、こちらでも以前から出されている試験で、ARfDのエンドポイントの検討に当たりまして、発現時期を確認しました。55ページに記載されてございまして、報告書でグラフのみで、明確な数字がなかったのですけれども、本文を基に投与2週からは体重増加抑制を認められたという案にしました。先生方から御同意をいただいています。

続きまして、55ページの2行目からが、イヌの90日間試験①でございまして、こちらは今回追加された試験でございます。認められた所見は、表44に記載してございまして、30 mg/kg体重/日以上で、APTT増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも10 mg/kg体重/日という案で作成してございます。

56ページに、テストガイドラインとの相違点とドシエでの考察が記載されてございまして、自動給水装置の不具合が記載されていますが、先生方からは、評価可能ですといただいています。

事務局からは、全部で3点お伺いしてございました。

①として、PLT、APTT、トータルコレステロール増加が30 mg/kg体重/日以上で雌で認められていて、報告書では毒性としないと考察されていたのですけれども、有意差がありましたので、毒性所見とする案にしまして、先生方から御同意をいただいています。

続きまして、②でございまして、30 mg/kg体重/日以上投与群の雄で、腎臓の病理組織学的所見が認められています。腎臓重量に関しては、同じ投与群で比重量に有意差が認められるのみなのですけれども、4例中1例の腎絶対重量の値が大きいことが影響している可能性を考え、重量については毒性所見としませんでしたということでお伺いしてございました。その下にある【事務局より】の表の中のさらに一番下、57ページの真ん中辺りになりますけれども、一番右側が認められた所見です。腎の絶対重量と比重量が記載されていますが、1頭だけ大きいということで、毒性所見としないという案で、事務局で作成しました。

これに関しては、〇〇から、腎臓重量について毒性所見としてもよいと思いますといただいています。

〇〇、〇〇、〇〇からは、事務局案に同意しますといただいています。御検討いただければと思います。

続きまして、57ページにお戻りいただきまして、③、ARfDのエンドポイントについてお伺いしてございます。表が、ページをまたがっていて大変見にくいのですが、体重減少と摂餌量減少と嘔吐について伺っています。なお、一番上の100 mg/kg体重/日の投与群なのですけれども、最初に100 mg/kg体重/日で投与して、1週間ほど投与したのですけれども、少しイヌの状態が悪かったということで、休薬した後に、60 mg/kg体重/日に用量を変更して再度投与が行われています。

まず、最初の100 mg/kg体重/日の投与期間で、嘔吐と体重減少、摂餌量減少が認めら

れたということで、ARfDのエンドポイントとするという案で作成しました。ただ、弱い皮膚刺激性がこの剤にございますので、嘔吐について扱いを御検討くださいとお伺いしてございます。60 mg/kg体重/日で投与を再開した後は、嘔吐が投与の再開日に認められず、再開翌日に認められたのは、雌雄一例ずつのみであること、それから体重の低値は認められていますが、体重増加の程度が対照群と差が小さいということ。摂餌量減少について、有意差が認められないということで、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成しました。

以上から事務局の案では、今のところ、嘔吐、体重減少、摂餌量減少について無毒性量60 mg/kg体重でARfDのエンドポイントとするという案で作成してございます。

こちらに関しまして、先生方からいただいた御意見ですが、〇〇からは事務局案に同意。

〇〇からは、100 mg/kg体重/日でARfDのエンドポイントでよい、60 mg/kg体重/日は事務局判断に同意といただいています。

〇〇からは、100 mg/kg体重/日で嘔吐は毒性影響と判断します。60 mg/kg体重/日でARfDのエンドポイントとしない事務局案に同意しますといただいています。

〇〇からは、この試験で認められたイヌの嘔吐は神経性のものとは思われないので、ARfDの根拠とすべきでないと思います。体重減少及び摂餌量減少を根拠として、ARfDのエンドポイントに対する無毒性量を60 mg/kg体重/日とする案には同意しますといただいています。

続きまして、60ページの2行目下ですけれども、こちらの新しく提出されたイヌの試験の予備試験で、イヌの14日間亜急性毒性試験が提出されていましたが、動物数が雌雄各1匹ということで、評価書に記載しない案としまして、先生方から御同意いただいています。

続きまして、イヌの90日間試験の②でございます。以前から提出されていた試験でございまして、ARfDの検討について、先生方にお伺いしてございました。

61ページを御覧ください。まず、嘔吐につきまして、一番上の用量で認められていますので、表にいたしました。雄のほうでは、投与1日で認められたのが1例のみ、雌のほうでは投与1日に4例認められたというところで、雌のみARfDのエンドポイントとする案としましたが、先ほどと同様に、弱い皮膚刺激性がみられるので、扱いについて御検討くださいとしてございまして、〇〇、〇〇、〇〇からは、事務局案に同意、毒性影響と判断しますといただいています、〇〇からは、イヌの90日①と同様の理由で、イヌの嘔吐はARfDの根拠とすべきではないといただいています。

続きまして、61ページの【事務局より】の②になりますけれども、前版において、一番上の用量の90 mg/kg体重/日の雄で、体重増加抑制及び摂餌量減少傾向が毒性所見とされており、今回発現時期を記載しましたということでお伺いしてございます。摂餌量減少傾向は、投与1週にみられるのですが、体重増加抑制の傾向は投与2から3週に認められるということで、ARfDのエンドポイントとしないということで、先生方から御同意をい

ただいています。

最後、③になりますけれども、イヌの試験が新しい試験と前からある試験と2本ございまして、嘔吐、体重減少及び摂餌量減少がARfDのエンドポイントとされた場合に、嘔吐については、発現用量が①の試験では100 mg/kg体重/日、②の試験では90 mg/kg体重/日というところになります。次の無毒性量が60 mg/kg体重/日と30 mg/kg体重/日ということで少し差があるということに記載してございます。また、①の試験では雌雄両方とも嘔吐するのですが、②の試験では雌のほうだけ、ARfDのエンドポイントとするという案になっています。

それから、体重減少、体重増加抑制と摂餌量減少につきましても、①の試験では投与初期から認められるといったような状況ですが、②の試験では、投与2週以降に雄のみで認められるということで、こちらも少し差があるというところで、異なる原体の試験結果であることから総合評価の可否についても御検討くださいとお願いしてございました。〇〇からは、総合評価可能と思いますといただいています。

慢性毒性試験の前までは、以上でございます。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。それでは、最初から整理していきたいと思います。

40ページ目を御覧ください。急性毒性試験です。

一部追加試験がございます。41ページの上の表です。SDラットの単回投与ですけれども、1つ追加になっております。事務局ボックスのほうで、問い合わせがあるのですけれども、41ページ目のボックスです。

ガイドラインからの逸脱ですが、温度の逸脱がありましたけれども、いずれの先生も評価可能ということで、御同意いただいております。

また、下のボックスで事務局より、Wistarラットを用いた急性毒性試験及びddYマウスを用いた試験なのですけれども、毒性の発現用量が不明だということから、ARfDの検討を行わなかったということに関しても、いずれの先生方も御同意いただいております。

ここまでですけれども、何か追加ございますか。なければ、次に進みたいと思います。

ありがとうございます。それでは、一般薬理試験です。下のページで42ページ目です。こちらは追加ございません。記載の整備がされております。

43ページを御覧ください。事務局ボックスから、こちらも影響の確認ですけれども、まず①、摘出子宮への影響を検討した試験の結果の概要については、修正しましたと。

また、②ですけれどもラットを用いたBSP排泄機能試験です。こちらはARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、皆さん、先生方から御同意いただいております。次に、亜急性毒性試験に移りたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

移らせていただきます。43ページ目の「7. 亜急性毒性試験」、今回追加されました28日間の亜急性毒性試験のラットです。

こちらですが、事務局ボックスが45ページからになります。御質問が①から③まであ

りますけれども、①重量の変化ですが、絶対重量は減少又は影響していないことから毒性所見としませんでしたということで、いずれの先生からも御了解いただいております。

それから、②ですけれども、体重増加抑制の二次的影響で、臓器異常、いろいろな変化が起こっているということで、脚注に体重減少増加及び摂餌量減少に起因すると考えられたと記載する案ですけれども、こちらはいずれの先生も御同意いただいております。

それから③ですけれども、体重減少が認められています。こちらは、摂餌量忌避の可能性を考えてARfDのエンドポイントとしませんでしたという事務局案に関して、いずれの先生からも御同意をいただいております。

次に進みたいと思います。(2)、46ページですけれども、90日間亜急性毒性試験ラット①です。こちらは今回追加された試験になります。結果等々は47ページに記載しております。

下の部分、事務局ボックスからガイドラインとの相違が挙げられておりますけれども、6項目挙げられて、割と抜けているところがあるのですけれども、評価が可能かということに関して、いずれの先生方も評価は可能であるという判断をいただいておりますので、評価に使いたいと思います。

それから、48ページ目の下のボックス、こちらですが、ドシエ及び報告書によると体重減少/増加抑制及び摂餌量減少に起因するものと考えられたとされている一般毒性の変化、消瘦、円背位、糞の減少ですけれども、毒性所見として記載の上、体重減少/増加抑制及び摂餌量減少に起因すると考えられたという脚注をつけるということに関して、全ての先生で御同意いただいております。

それから、②、トータルビリルビン、コレステロール、ALP、それからGGPの増加、これは毒性としましたということに関して、こちらも全ての先生から、毒性の御同意をいただいております。

③、5,000 ppm投与で認められた副腎、腎臓、肝臓（雄のみ）、精巣及び卵巣の比重量の増加については、体重増加抑制に関連したものと考え、毒性所見としなかったということ、こちらに関しても御同意いただいております。

また、④、5,000 ppmで、体重比が107%と、肝臓の重量が増加したのですけれども、トータルビリルビンとコレステロールの増加が認められることから、毒性所見としたという事務局判断に対して、いずれの先生も、事務局の判断に御同意いただいております。

また、次の49ページ目の⑤です。1,500 ppm以上で認められたグルコースの減少ですけれども、こちらは、回復性に関する言及がなかったのですが、回復性が認められたという記載をすることに関して、皆様から御同意いただいております。

それから⑥、49ページ目の下ですけれども、こちらはグルコースの減少、無機リンの増加、体重増加抑制について、毒性とする事務局案です。グルコース減少、無機リンは、いずれの先生もオーケーと、事務局案に御同意ということで、1つ、体重増加抑制は、摂餌忌避によるものと、多分そういうことだと思いますけれども、〇〇も毒性とすることに

関しては御同意ということで大丈夫ですね。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

次の設問だと思うのですが、⑦、こちらは、ARfDのエンドポイントとしなかったということで、○○の御説明どおりだと思います。摂餌量が減少して体重増加抑制がかかったということで、こちらに関しても皆さん御同意ということで、いいと思います。

それでは、続きまして、次の51ページの(3)90日亜急性毒性試験(ラット)②ですけれども、これは、以前から掲示されていた試験になります。

【事務局より】のボックスが52ページの中ほどにありますけれども、運動抑制に関して、ARfDのエンドポイントとしましたということです。これが、2番目に低いARfDのドーズになるわけですが、いずれの先生も事務局案に同意ということです。

ここまでで、何か追加等々ございますでしょうか、なければ、引き続き進めさせていただきます。

それでは、52ページ目の下、(5)90日間亜急性毒性試験のマウスの試験①になります。

こちらも従来からあった試験ですが、記載整備がなされております。事務局ボックス、53ページの下側にありますけれども、体重増加抑制が毒性所見とされていたのだけれども、摂餌量減少に基づいた毒性ということで、ARfDのエンドポイントとは、するか、しないかということですね。こちらは、死亡が認められる用量なのですね。死亡自体は、ARfDのエンドポイントとは、多分しないと思うのですが、これに関連するから、どうかということで事務局のほうから問い合わせがありました。

○○のほうからは、雌雄ともに1,000 ppm群のばく露量は単回投与で死亡が認められる用量に近いということから、体重減少及び摂餌量減少は毒性所見と捉えて、ARfDのエンドポイントとしてよいと思うということですね。

○○は、死亡はエンドポイントとするべきではないと考えられるということです。

○○からは、摂餌量減少を毒性所見とはしているのですが、ARfDをどうするかについては、ARfDとしてよいのではないかと考えたわけです。

こちらについて、少し意見が分かれていますけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私としては、体重減少と摂餌量減少の両方を毒性所見とするという意見です。

以上です。

○ ○○

毒性試験、エンドポイントとするということですね。

○○、こちらは、いかがでしょうか。

○ ○○

先生は皆エンドポイントとするということであれば、特に強く反対するものではないのですけれども、非常に高用量ですし、死亡が認められるような用量でのこういった影響をARfDのエンドポイントとするのは、あまり僕としては受入れ難いです。

○ ○○

ということですが、ここは多数決ということで、○○、記載してもよろしいでしょうか。

○ ○○

はい、結構です。

○ ○○

ありがとうございます。では、エンドポイントとする毒性所見とするということにしたいと思います。

引き続きまして、54ページです。

○ ○○

事務局です。ちょっと確認してよろしいでしょうか。

○ ○○

はい

○ ○○

今のところは、体重減少と摂餌量減少をARfDのエンドポイントとするということでもよろしかったでしょうか。

○ ○○

そうです。エンドポイントとする場合も、後ろの表に死亡も書いているのですけれども、死亡はARfDのエンドポイントとしないと。

○ ○○

はい、承知しました。

すみません、もう一点確認させていただければと思うのですけれども、雌のほうでは、投与初期に体重減少がみられているのですけれども、雄のほうは、投与1週では体重減少まで至ってなくて、投与2週に減少に至っているのですけれども、雄のほうの体重増加抑制も、雌と一緒にARfDのエンドポイントとするかどうか、念のため確認させていただければと思います。

○ ○○

こちらは、エンドポイントとしていいと思うのですけれども、先生方、御異論ありませんでしょうか。

では、同意をいただきましたので、雄のほうもよろしくお願いします。ほか、何か確認事項ありますでしょうか。なければ、進めさせていただきます。

54ページの(6)90日亜急性毒性試験(マウス)②、non-GLPの試験ですけれども、こちらは、事務局ボックスが次のページの55ページ目の上にあります。

こちらは、体重増抑制が毒性所見とされています。その発現時期は、グラフデータで詳細が不明であるということで、2週目より発育抑制の傾向を示したとの記載に基づいて発現時期を追記したということで、いずれの先生も御同意いただいております。

それから、その下(7)90日間亜急性毒性試験(イヌ)の試験①です。これが今回追加された試験ですけれども、嘔吐がかなり出ている試験でした。こちらは、事務局ボックス、56ページの、まずは上のほうからです。ガイドラインとの相違ですが、いずれの相違も評価可能ということで、先生方から御判断いただいております。

その下、56ページ、①から③までの確認事項があります。まずは、①PLT、APTT及びトータルコレステロールの増加が認められるということで毒性所見としましたということで、いずれの先生も御同意いただいております。

②、30 mg/kg体重/日で、腎臓の病理組織学的所見が認められているのだけれども、比重量でも有意差が認められている。ただ、それが4匹中1匹なので重量は毒性所見としなかったということで、次のページ、57ページの上のほうの左側、30 mg/kg体重/日を御覧ください。動物番号12番の腎臓の重量が66.6 gと、これが一番大きくなっているのですね、これに引っ張られて、重量増加が出ているということです。組織学的変化は肉芽腫とありますけれども、多分これは、アデニン結晶に反応した肉芽腫ができているのかと思うのですけれども、この重量増加を毒性とするかどうかということなのです。

こちらに関しては、皆さん、毒性所見としないという案と、〇〇は、毒性所見としてもよいと思うということなのですけれども、コメントをいただいてよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

すみません、私もこの1個体が毒性影響だとは思っていなかったのですけれども、ただ、毒性が出ている用量で、ただ、重量が大きいのでこの個体がおかしいのではないかと簡単に除いてしまうのはまずいかと思ってコメントを残した次第です。ただ、個体別のデータを見ても、この動物で特に病理変化も出ていませんし、血液とかの変化も出ていないので、その辺、この66.6 gというのが毒性ではないという観点から、重量の増加も毒性と取らないということでよろしいかと思えます。

〇 〇〇

分かりました。

それでは、これは毒性としないということで、事務局案に同意ということですね。よろしく申し上げます。

続きまして、57ページの下の方、③についてです。こちらは、嘔吐、体重減少及び摂餌量減少なのですけれども、ARFDのエンドポイントとするかどうかということですね。皆様からいただいたところで、〇〇から嘔吐に関して、これは神経性のものではないということでコメントをいただいております。先生、コメントをよろしく申し上げます。

〇 〇〇

やはり、皆さん御存じのとおり、イヌは嘔吐しやすい動物なので、イヌの嘔吐についての取扱いは、注意が必要だと思うのですね。神経性のものであるということであれば、ARfDのエンドポイントにするべきということになるのだと思うのですけれども、神経性のものではないと言い切る根拠は何だと言われるとないのですけれども、神経性のものとは思えない、反射的に嘔吐しているような感じに思いましたので、嘔吐は、ARfDのエンドポイントとしない。ただし、摂餌量減少と体重低下は、もちろん嘔吐に伴っている可能性はゼロではないですけれども、そちらをエンドポイントとする分には反対しません、というのが僕のコメントです。

○ ○○

ありがとうございます。

嘔吐の扱いですね。ARfDの用量は全く。

○ ○○

用量は、だから、今の事務局の提案でアグリーです。

○ ○○

ありがとうございます。

ガイドラインのほうですね、テストガイドライン、農薬のほうにもARfDの選択のところで、ガイドラインをお持ちの先生方、下ページが、422ページ目の上のほうの③、消化管に関する影響、ARfDエンドポイントに設定するという場合は、検体の刺激性によるものではないか慎重に検討する必要があるということ、少しでも刺激があると、やはりイヌは吐きやすいという、○○御指摘のとおりなのですけれども、これの用量を見ると、完璧に吐いていますね。性差があるのですね。雄は吐かない用量で、雌は割とセンシティブに吐いているところを見ると、ただ単なる刺激ではないのかなという印象を受けました。

ですので、刺激ではない、何らかの反射で起こっているのかもしれませんが、用量依存性があって、性差が少しみられるということから、これは毒性として取っておいたほうがいかと、私は感じたのですけれども、その辺りのこと、あるいは○○のコメントも踏まえて毒性の先生方からコメントをいただきたいのですけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私は、刺激によるものかどうか、判断がつかなかったもので、一応毒性と取っておくことにいたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私も、すごくこれは悩んだところで、もう一つ考えた点は、もちろんイヌは嘔吐しやすいのですけれども、これはカプセル剤で投与しているということと、刺激性があった場合に、ラット等で、胃とかで病変が出てもおかしくないかと考えていて、その辺が今回ラットの試験ではみられていないということから、それに加えて、先ほど〇〇からお話がありましたけれども、性差と用量相関性があるというところで、もしかすると、これは刺激だけではないのかと考えていたところです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇に、ほかの先生方の御意見を伺っていかがでしょうか。

〇 〇〇

いや、性差はどうか分からないですけれども、カプセル投与は、強制経口に近いですから、ばっちり入ってきてしまいますから、高濃度で入ってきてしまうんですね。だから、刺激があると、やはり吐きやすい動物なので、それで吐いているのではないかと、僕はそう思います。別に嘔吐を毒性と取らないと言っているのではないのですよ、ARfDのエンドポイントには設定しないという話です、僕の意見は。

〇 〇〇

悩ましいところですが、毒性としては記載しておいて、吐く動物、イヌしか使っていないので、これしか情報はないのですけれども、毒性所見としては記載して、摂餌量減少あるいは体重増加抑制という、ほかのARfDのエンドポイントと同じ用量から出ているというところから、嘔吐は、イヌはしやすいということで外すということで、いかがでしょうか。

〇〇と、〇〇、御同意いただければ、〇〇の御意見を軸に記載させていただければと思います。ありがとうございます。

ということで、このエンドポイントは、体重減少及び摂餌量減少のみと、表のほうの嘔吐は外しておいてください。よろしくをお願いします。

ほかにございますでしょうか。なければ、次に進みます。

60ページ目、(8)90日間亜急性毒性試験(イヌ)②、こちらは、従来から記載されていた試験で、記載整備がなされています。こちらも、嘔吐のほうを特出しして、ボックスの中に、61ページ目に書いてあります。これは、雌のほうは、やはり嘔吐はしているということですね。

それで、前の①の試験とクライテリアを合わせて、嘔吐はARfDのエンドポイントとはしないということにしたいと思います。それから、②は、前版において体重増加抑制及び摂餌量減少が毒性所見とされているということです。これに関しても、皆様、同意ですね。

③、90日間の試験ですが、こちらは、総合評価できるかどうかという件です。私は総合評価をしても大丈夫かなと思ったのですけれども、原体が少し異なるということ

ですが、先生方の御判断はいかがでしょうか。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

原体の比較によって、毒性プロファイリングに大きな違いがなければ、総合評価は可能かと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

総合評価可能ということで、よろしいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

総合評価で結構だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、総合評価をされるということでお願いします。嘔吐はエンドポイントとしませんので、体重減少及び増加抑制並びに摂餌量減少を取ると。

〇 〇〇

②の試験は、嘔吐だけではないですか、事務局案で、ARfDの所見として挙げているのは。

〇 〇〇

90 mg/kg体重/日で、体重増加抑制、摂餌量減少があるので、ARfDのエンドポイントと。

〇 〇〇

すみません、事務局です。よろしいでしょうか。

〇 〇〇

お願いします。

〇 〇〇

すみません、総合評価について、どのような方向性になるか分からなかったの、書いていなかったのですが、99ページを御覧いただければと思います。

総合評価について検討をお願いしたのは、もし嘔吐をエンドポイントに取る場合ということで考えてのことですが、まず、イヌの試験①、②ともに御判断いただいたところは、①の試験では、100 mg/kg体重/日の用量で体重減少と摂餌量減少をARfDのエンドポイ

ントととり、60 mg/kg体重/日を無毒性量とする。②の試験のほうでは、嘔吐はエンドポイントと取らなかったため、この試験はARfDのエンドポイントはなしで、ここの行は削除という形になろうかと思えます。

総合評価の点なのですけれども、体重増加抑制の出方が違うということで、総合評価可能かどうかとお伺いしたいところですが、②の試験の90 mg/kg体重/日でARfDのエンドポイントに取るような体重増加抑制が認められないけれども、①の試験で100 mg/kg体重/日の用量で体重減少と摂餌量減少が認められることとなります。無毒性量を①の試験の60 mg/kg体重/日にするか、②の試験の90 mg/kg体重/日にするかというところになるかと思うのですけれども、イヌの試験の①で、100 mg/kg体重/日で毒性が出ているので、さすがに②の試験の90 mg/kg体重/日を総合評価して無毒性量に取るというのは、なかなか難しいかなとは思いますが、①と②の試験の体重増加抑制と摂餌量減少を同じように捉えてよろしいかどうか、御確認をお願いできればと思います。

○ ○○

そうですね、投与1日目の体重増加抑制は当然ないですし、摂餌量の減少は、ほんのわずかに高用量がある程度で、これは、有意差はついていませんね。総合評価は、無理やりしないほうがいいですね。皆さん、先生、そうですね。

○ ○○

そう思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、①のほうでARfDのエンドポイントを取って、②の試験は、ARfDのエンドポイントはなしということでお願いします。ありがとうございました。すみません、御指摘ありがとうございました。

以上、亜急性毒性試験のところまでですけれども、全体を通して何か追加コメントはございますでしょうか。あと、忘れているところはありませんでしょうか。

なければ、引き続き、慢性毒性試験のほうをよろしくお願いします。

○ ○○

事務局でございます。では、引き続きお願いいたします。

62ページの2行目からが慢性毒性試験及び発がん性試験になります。まず(1)イヌの2年間の試験は、以前から出されていた試験で、所見の発現時期を記載しました。

63ページで、ARfDの検討について2点お伺いしてございまして、一般状態の変化は発現時期が不明ということで、ARfDの検討を行わず、体重の増加抑制につきましては、体重増加量で対照群と大きな差がないと考えまして、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。

それから、63ページの12行目からが、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

64ページに【事務局より】で記載してございますが、88ページの2行目の21日間亜急性経皮毒性試験のところ、事務局案で今回追記した部分ですけれども、コリンエステラーゼ活性について記載してございました。このところで、〇〇から、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験でも、コリンエステラーゼ活性が測定されていますとコメントを頂戴いたしまして、確認の上、63ページと64ページの波線部のところに追記を行いました。御確認いただければと思います。なお、影響は認められなかったという記載案でございます。

それから、64ページの10行目、腫瘍の発生頻度のところで、単核球性白血病が認められたと記載されていたのですけれども、〇〇より、WistarラットでLGLが頻発するのは珍しいのではといただいております。

続きまして、64ページの24行目からが認められた所見ですが、所見の発現時期を追記してございます。

65ページの3行目からが、2年間発がん性試験のマウスでございます。こちらも所見の発現時期を記載してございまして、66ページに、事務局から2点お伺いしてございました。①が、400 ppm投与群の雄で、体重増加抑制が記載されていたのですけれども、発現時期としては投与15から20週に、雌では、投与8、13週以降と記載しましたとしておりました。

〇〇より、雌の8週は毒性としなくてよいと思いますと頂戴してございます。

そのほかの先生方からは、了解しましたといったコメントをいただいております。

66ページの②でございましてけれども、一番下の投与群の80 ppm投与群で、雄で投与100から104週、雌で84週以降に有意な体重増加抑制が認められているとなっております。前版までの評価書では、毒性所見とされていない用量でございまして、報告書によると対照群で死亡、切迫と殺例が多く、低体重動物が除外されたことによる結果と考えられる等により、検体投与による影響ではないと考察されていますと記載しました。

その下の体重の変化の表を御覧いただければと思いますが、この一番右側の投与ゼロから104週のところ、一番下の80 ppm投与群で雌雄とも有意差がついているところを、念のため御確認をいただきたいとしたところでございます。〇〇からは、投与による影響は否定できないと思います。

〇〇からは、考察どおりでよいと思います。

〇〇からは、体重のグラフから雄については、その可能性はあるかもしれませんが、雌についてははっきりしません。

〇〇からは、80 ppmは検体等への影響ではないという判断で結構ですといただいております。

続きまして、9. 神経毒性試験が1つございますので御紹介いたします。記載整備と、所見の発現時期を追記いたしました。67ページの16行目下の【事務局より】に記載してございますが、報告書では体重測定と摂餌量測定の時期を記載してございまして、摂餌量

については投与4日のデータがなかったのですけれども、摂餌忌避の可能性があるということで、体重増加抑制を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。

生殖発生毒性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、ページをお戻りください、62ページ目、下のほうです。8. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。

イヌの試験、(1)が、まず、2年間の慢性毒性試験でありまして、63ページ目の中ほどに【事務局より】ボックスが設けられております。こちらには、2点確認事項がございます。

削瘦等の一般状態の変化に関してですけれども、発現時期が不明なため、ARfDのエンドポイントとしなかった。

それから②としては、体重減少ですね、こちらはコントロールに対して大きな差はないと考えて、ARfDのエンドポイントとしなかったということで、いずれの先生からも御同意いただいております。

続きまして、63ページ目の12行目の(2)です。これが併合試験になりますけれども、こちらは、記載整備で、○○のコメントに従いまして、コリンエステラーゼの測定に関して追記されております。こちらは、御指摘ありがとうございました。

○○、こちらのコメントをよろしくお願いします。

○ ○○

いや、この剤は、別にコリンエステラーゼに関わらない剤ですけれども、測定してあって、結果もネガティブという結果が出ているので、それは記載してあってもよいかと思ったので、コメントをさせてもらいました。

○ ○○

ありがとうございます。ほかの先生方から、特に御異論ないですね。

ありがとうございます。それでは、進みたいと思います。

64ページ目中ほどに、私のほうからコメントが出ているのですけれども、これは、ただの感想ですね。単核球性白血病というのは、F344のラットで出てくるLGLと言われているのですけれども、Wistarラットにはほとんど出ないというのが通常の認識ですが、たくさん出ていたので驚きましたということです。他意はございません。

次のページに移りたいと思います。63ページ目の(3) 2年間発がん性試験(マウス)ですね、これは既存の試験です。

こちらにも、事務局からの問い合わせということで、66ページにございます。2つですね。

1つ目は、400 ppmに関して体重増加抑制の発現時期としては、投与15から20週とし

たのですけれども、雌に関しては8、13週以降と記載したということです。これに関して、〇〇のほうは、雌は、8週は毒性としなくてもいいのではないですかということですが、コメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

すみません、これは大したことではないのですけれども、この8週だけが落ちているのですね。9、10、11、12週と対照群と元に戻るのです、これは毒性かと考えると偶発の可能性もあるのかなと思って、一応コメントを入れたのですけれども、ただ、この65ページの書きぶりだと、特に体重増加抑制が認められたポイントを書いているということですので、このままでよろしいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。それでは、このままでよいということで対応させていただきます。

②になります。80 ppm投与群の雄です。これは、最後の週で体重が減少しているような感じ、最低用量で体重が減少しているということですね。雌のほうは逆に体重が増えていて、有意差がついているのですけれども、これは対照群で、死亡、切迫と殺の影響があったから体重が、シーソー現象ですかね、上がってしまったり、あるいは下がってしまったということに起因するのではないかということです。

これに関しては、〇〇のほうからは、雌はそうではないということをおっしゃっていますが、雄のほうの問題だということ。

〇〇からは、80 ppmは検体の影響ではないだろうということです。

〇〇のほうから、投与による影響は否定できないというコメントをいただいていますけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私、多分、〇〇と同じ意見かと思うのですけれども、正直言うと、判定はできない、タラレバの話になってしまうので判定できないのです。ただ、雌が、たしか死亡例が出る前から体重増加抑制が起きているのですね。対照群に比べて低い値が出ていたので、私も雌のほうを見て、対照群の死亡例の影響とは言い切れないかと思ってコメントした次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

でも、積極的に取る毒性ではないということは、いずれの先生も御同意ですね。

〇 〇〇

はい、その辺は、そう思います。

○ ○○

ありがとうございます。では、ここは検体の影響とは、この部分では取らないということの判断でいいかと思えます。

それでは、次の67ページ目、9. 神経毒性試験ですけれども、体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなかったということで、いずれの先生からも御同意いただいております。

以上で、一般毒性のところは、全て終了ですが、先生方のほうから追加コメントはありますでしょうか、あるいは確認事項はありますか。

事務局のほうから、何かありますか。なければ、生殖発生毒性試験のほうの御説明をよろしくお願いします。

○ ○○

事務局でございます。では、69ページからお願いいたします。

こちらでも、事前にいただいたコメントで、リスク管理機関に回答を求める内容がございましたので問い合わせたところ、回答が来ました。机上配布資料3の3から6ページが該当いたします。

時間が残り少なくなってきたのですけれども、その御説明をすることもありますので、お手元に御準備ください。

では、資料1の69ページから、まず、2世代繁殖試験でございます。

①の試験が今回追加された試験でございます。本文のほうを御覧ください。認められた所見は70ページに記載してございますが、750 ppm投与群の親動物及び児動物の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は、雌雄とも400 ppmで設定する案としてございます。○○に修正をいただきました。ありがとうございます。

テストガイドラインとの相違点につきましては、70ページの2行目下に記載してございまして、少し数が多いのですけれども、7点ございます。

まず1点目が、動物の飼育温度が規定範囲から外れていたというところで、○○からは、外れることがどれぐらいあったのでしょうか、背景データと比較して対照群で問題なければ影響ないと考えられますといただいています。

○○と○○からは、受入れ可能といただいています。

2点目ですけれども、児動物の体重を個体ごとではなく、雌雄別にまとめて、同腹児をまとめて測定という点に関しては、○○より、その場合にN数はどのようにしているのでしょうか。群として検定しているのであれば問題ないかと思えますといただきました。

○○からは受入れ可能。

○○からは、それ以降の項目全て一緒ですが、ほかの項目は未実施が多く、ガイドラインを満たしていませんといただいています。

3点目になりますけれども、親動物の病理組織学的検査につきまして、全対照群と高用量群の全動物ではなく、雌雄各10匹を対象としているという点に関しまして、○○より、

無作為に抽出された10匹であるなら問題ないかと思いますが、高用量では病変がみられているのではありませんかといただいています。

〇〇からは受入れ可能。

〇〇からは、ガイドラインを満たしていないといただいています。

続きまして4点目、調製飼料の安定性分析が実施されていない点、それから5点目の黄体数の測定算出が実施されていない点につきましては、〇〇と〇〇からは受入れ可能、同意しますといただいています。

続きまして6点目、摂餌効率及び交尾率が算出されていない点につきましては、〇〇よりコメントを頂戴してございまして、どちらも異常がある1,500 ppm群と、どちらも異常がない400 ppm群は同意しますが、体重減少のみ検出されている750 ppm群では可能であれば摂餌効率を確認するべきかと思っておりますといただいています。

7点目、F<sub>1</sub>離乳児の解剖時最終体重を測定しなかった点につきましては、〇〇と〇〇からは受入れ可能、同意しますといただいています。

〇〇からは、ガイドラインを満たしていない旨、御指摘いただいています。

これらについては、もし、今の考察では評価するに当たり支障があるなどで、リスク管理機関に確認を求めたい事項がございましたら、御指示いただければと思います。

続きまして、事務局からお伺いしていた点が、全部で4点ございました。

まず、1点目でございます、体重増加抑制につきましてお伺いしてございます。

雌ラットの平均体重について表を記載しているのですけれども、投与開始時の時点で、既に有意差がついているということで、この影響で、妊娠7から20日、哺育7から14日につきましては、毒性所見としないという案で作成してございました。

この点に関しては、先生方より御同意をいただいています。

〇〇から、最初から小さな個体なのが気になりますが同意します。

〇〇からは、P世代の初期体重の有意な低値で実験を始めることに問題があると思っておりますが、F<sub>1</sub>世代では変化がみられないことから、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います。

続きまして、2点目、72ページの中ほどになりますけれども、臓器の絶対又は補正重量の変化について、事務局からお伺いしてございました。親動物の雌雄で、肝臓や腎臓に影響がみられていたのですけれども、絶対重量に有意な増加がなく、体重増加抑制がみられているところについては、毒性所見としないという案で作成しています。

一方で、F<sub>1</sub>親動物雌の750 ppm以上投与群で認められた脳の絶対重量減少、それから1,500 ppmで認められた下垂体及び脾臓の絶対重量減少については、補正重量に有意差がありませんが、下垂体と脾臓については、同系統のラットを用いた28日間及び90日間亜急性毒性試験で重量の測定がなされていないということ、哺育18日時点のF<sub>1</sub>児動物の時点で、絶対重量に有意差がないが、親動物として検査された際には有意差が出ていること、P親動物にはなりますが、雌で下垂体及び脾臓の重量減少が有意に認められているこ

とから、毒性所見とする案としてございました。母動物の体重増加抑制の二次的な変化の可能性も含めて、扱いについて御検討くださいとお伺いしてございまして、〇〇からは、同意しますといただいています。F<sub>1</sub>親動物の雌の脳下垂体及び脾絶対重量減少については、親動物としての際に体重減少はありますが、絶対重量及び補正重量も有意に減少しているので同意しますともいただいています。

〇〇からも御同意をいただいています。

〇〇からは、まず、肝臓と腎臓については、体重増加抑制があり、絶対重量が増加していないということは、補正重量が増加していることであり、毒性所見とするか適応性変化とするか検討が必要と思います。病理組織学的変化は認められなければ、適応性変化と捉えることができるかと思っておりますといただいています。また、F<sub>1</sub>親動物の雌の脳下垂体及び脾絶対重量については、同意ですといただいています。

この肝臓と腎臓のところなのですけれども、〇〇から病理組織学的変化についてコメントをいただきましたので、補足いたしました。

【事務局より】の下のほうの②を御覧ください。

肝臓については、全ての雌の親動物について病理組織学的検査が行われていますが、いずれの動物についても所見は認められていません。

親動物、雄の肝臓及び雌雄の腎臓については、病理組織的検査が行われていないといった状況でございます。御確認いただければと思います。

続きまして、72ページのほうにお戻りいただきまして、3点目を御覧ください。肝臓の補正重量増加について、説明が先ほどと重複してしまうのですが、雌では、病理組織学的検査が全投与群に対して行われており、所見は認められていないことから毒性学的意義が限定的で、400 ppmを無毒性量と考えると報告書に記載されています。

本試験では、血液生化学的検査が実施されておらず、同じ原体を被験物質とするラットを用いた28日及び90日間の亜急性毒性試験において、肝毒性を示唆する所見がみられているのは3,000 ppm以上投与群となりますが、70ページの2世代繁殖試験の毒性所見の表の中で、P親動物の750 ppm投与群で甲状腺の重量の変化が認められていることから、F<sub>1</sub>の親動物の雌でも肝重量の変化を750 ppmのところ毒性所見として、400 ppmは毒性所見としないという案で作成してございます。

これに関しましても、〇〇と〇〇からは同意しますといただいでいて、〇〇からは、肝臓の絶対及び補正重量増加が、甲状腺重量増加との関係で400 ppm投与群について適応性変化となる意味が分からなかったので補足をお願いできますでしょうかといただきましたので、その下の【事務局より】の③のところに記載してございます。

お手元に、農薬テストガイドラインの白い冊子がある方は、併せてお開きいただければと思います。

白い冊子の405ページからが、これから御紹介する部分になります。

肝重量増加のことを肝肥大と呼ばせていただきますが、こちらの所見の取扱いについて、

農薬専門調査会決定がなされています。そちらの範囲で御紹介いたしますと、肝肥大につきましては、生体の恒常性が維持されている範囲での肝肥大は適応性変化とすること、肝障害に関連する指標の変化が認められる場合には、肝肥大が有害影響である可能性を考えると記載されてございまして、肝障害の指標のうちの1つに、甲状腺について述べている部分がございます。それが409ページの(5)になります。

それで、F<sub>1</sub>の親動物の雌の400 ppm投与群では、肝重量の変化だけだったのですけれども、P世代の雌にはなりませんけれども、750 ppmになると、甲状腺の重量変化が認められるということで、750 ppmでは肝障害に至る可能性もあるのではないかと考えて、肝重量の変化を毒性とする案で記載してございます。御確認いただければと思います。

それで、72ページに戻りますけれども、事務局からお伺いしていた4点目は、用量設定試験の扱いについてでございますが、動物数が少なく、高用量で実施されたということで記載しない案としました。

〇〇、〇〇からは同意しますといただいています、〇〇からは、参考文献として載せたほうがよい場合は、掲載を検討くださいといただいています。御確認いただければと思います。

73ページの2行目からが2世代繁殖試験のラット②でございまして、こちらは、所見の発現時期の記載整備を行ってございます。

繁殖試験までは、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

少しボリュームが、ここだけでも多いですね。時間がないので、なるべく早く行きます。まずは、69ページ目を御覧ください。

10. 生殖発生毒性試験、今回追加された(1)2世代繁殖試験の①です。こちらは、事務局ボックスが70ページ目から設けられております。

ここは、7点、ガイドラインからの相違がありますけれども、それについて先生方のサイエンティフィックなジャッジメントができるかどうかというところをお聞きしております。

1番目、これは湿度の変動ですけれども、〇〇及び〇〇からは、それほど問題ないという判断をいただいております。〇〇も受け入れられるということで、ここは異論がないところかと思えます。

次に、2)体重の測定なのですけれども、同腹児をまとめて測っているということです。これに関して、〇〇、N数はどのようにしているかということで、群として検定しているのであれば問題ないと。〇〇は、大丈夫でしょうということで、〇〇のほうからは、ガイドラインを満たしていないのですけれども、どうですかという質問に対して、ガイドラインを満たしていないということです。

この点ですけれども、〇〇、いかがでしょうか。ここは、特にリスク管理機関から回答

が事前にはいただいているところですね。

○ ○○

問い合わせしていません。

○ ○○

○○、これは、問い合わせたほうがいいですか。この試験は、いろいろあると思うのですけれども。

○ ○○

おそらく結果に影響はないと思うので、結果に支障がなければ、そのまま問題ありません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○のほう、いかがでしょうか。これがなければ、もうこの試験は駄目でしょうか。

○ ○○

いいえ、同腹児で、ユニットごとで算出しているということなので、受入れ可能です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

この場合のN数は、腹数だと思います。母動物数になっているので、問題ないかと思えます。

以上です。

○ ○○

補足説明、ありがとうございました。多分これは問題ないということですね。

それから、3) 親動物の病理検査についてですけれども、全動物ではなくて雌雄10匹でやられているということですね。

こちらに関して、○○からは、無作為に抽出された10匹であるなら問題はないだろうということで、○○のほうからは、受入れ可能と、○○のほうからは、説明はないですけれども、コメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

○○です。

コメントを書かずに、すみません。検査した10例が、○○のおっしゃるように、全部で24匹中の10例を選抜したのですかね。その選抜法が、ドシエを見ても分からなかったもので、分かるようであれば、○○がおっしゃるように、無作為なのか、どのような選び方をしたのかというのが、ドシエになかったので、気になりました。

以上です。

○ ○○

もし、何か確認事項があったら、ついでに確認してみるのがいいと思うのですが、多分、毒性がなさそうなものを選ぶということは、到底難しいと思うので、無作為に当然やられているとは、想像はつきます。

次に進めさせていただきます。

70ページ目の4)です。調製飼料の安定性の分析が行われていなかったのですが、これに関して、皆さん、これは受入れ可能ということですね。ありがとうございます。

それから、5)黄体数の測定算出が実施されていないということで、こちらも、皆さん御同意ということだと思います。ありがとうございます。

そして、6)摂餌効率及び交尾率が算出されていないということです。こちらは、○○のほうから、750 ppmはできれば確認すべきだろうというコメントをいただいていますけれども、こちらは、少し御説明いただければよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

400 ppmと1,500 ppmのほうはいいかと思うのですが、750 ppmのほうで可能であれば、摂餌効率が確認できて、そちらも影響がないということが分かればいいかという程度です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。では、全体を通して相違点があるのですが、評価としては使えるということで御同意いただけますね。ありがとうございます。

それでは、特にリスク管理機関に確認することなく、この資料で判断していただこうと思います。

それから、71ページの事務局からの問い合わせの①、体重増加抑制ですが、投与ゼロ週の時点でも偶発的に低値を示したことによって、影響を受けていることから、毒性所見としなかったということで、いずれの先生からも御同意をいただいているところだと思います。

それから、次の72ページの②、臓器の絶対又は補正重量に関する変化です。

これは、親動物とF<sub>1</sub>の動物でみられているのですが、絶対重量に有意な増加がなくて体重増加抑制がみられていることから毒性所見としなかったということです。これについては、○○、○○から御同意いただいています。○○のほうからいただいたコメントで、組織検査をやっていて変化がなければ大丈夫でしょうということで、事務局から追加の説明があって、これは全例ではないのですが、検査したところでは変化がなかったということでした。事務局提案でよろしいかと思っておりますけれども、ありがとうございます。御同意いただきました。

それから、下垂体及び脾臓の絶対重量の変化ですが、こちらは毒性とする案とさ

れております。これに関して、〇〇、〇〇は御同意されているのですね。〇〇も御同意ですね、ここは、事務局の案でよろしいということですね。ありがとうございます。

続きまして、③、F<sub>1</sub>動物です。肝臓の絶対重量及び補正重量、こちらですけれども、400 ppmは無毒性量と考えてよろしいでしょうかということだと思います。あとは、親動物の750 ppm以上で甲状腺の重量が増加していることから、400 ppmについて適応性変化としましたということです。

こちらに関して、〇〇、〇〇からは、御同意いただいております。

〇〇のほうからは、補足説明をお願いしますということで、事務局のほうから先ほどガイダンスにのっかって説明がされましたけれども、これで、大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

ということで、事務局案に御同意ということだと思います。

引き続きまして、④、72ページ目の下のほうですけれども、本試験の用量設定試験としてデータがあるのですけれども、評価書案に記載しなかったということで、こちらも〇〇、〇〇から御同意いただいております。

〇〇からは、参考資料として載せたほうがよい場合は、掲載を検討してくださいということで、掲載をするかどうかと聞かれていたのですけれども、どうでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

これは、用量設定試験で4,000 ppmとか2,000 ppmでやった試験があって、それを参考資料として載せたほうがいいかどうかを御検討くださいと言ったのですけれども、本試験で十分な試験をやられているということと、4,000 ppmでの用量設定試験では、最高用量とか、2,000 ppmところで、動物が死んでいたりするようかなり高い濃度だと思います。ここでコメントはしましたけれども、掲載しなくて結構です。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

それでは、事務局案に御同意ということで、評価書案には記載しないということですね。ありがとうございました。

それでは、次の試験に行きたいと思います。73ページ目の(2)ですね、2世代繁殖試験の②で、こちらは従来の試験ですけれども、記載整備がされております。先生方のほうから、この記載整備に関して何かコメントありますでしょうか。事務局案でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、次に進みたいと思います。

〇 〇〇

お願いします。

では、先ほど御紹介いただきましたが、74ページの20行目からが、ラットの発生毒性

試験でございます。今回追加された試験でございますして、認められた所見が75ページの上のほうに記載されてございます。

こちらガイドラインとの相違点が多くて、かつ先生方からコメントをいただいているところもございますので、順番に御紹介いたします。

まず、1)の投与期間についての御指摘でございます。投与期間が着床から帝王切開日の前日まででなく、妊娠6日から15日であったというところで、ドシエでは催奇形性物質への感受性が高い器官形成期を通して被験物質を投与しているので、妥当性は損なわれないとの考察が記載されていましたが、〇〇からは、器官形成期より前の妊娠初期（着床時）の影響を無視することはできません。考察が必要かと思えますといただきました。

〇〇からは、器官形成期以降の妊娠末期の胎児の発達成長について考察が必要でございました。

〇〇からは、未実施が多くてガイドラインを満たしていませんといただいています。

それで、考察が必要というコメントを頂戴いたしましたので、リスク管理機関のほうに確認事項を出しておりました。

机上配布資料3の3ページを御覧いただければと思います。

発生毒性試験のラットについて、投与期間が不足している点について、着床から器官形成期の妊娠初期、器官形成期以降の妊娠末期のばく露されていない期間における胎児への発達・成長への影響について考察することとリスク管理機関に求めたところ、回答がありました。その下にある「① 投与期間が短い」のところを御覧いただければと思います。

こちら今朝お送りした資料でございますして、御確認いただくのに時間がなかったかと思いますが、もし、お気づきの点がございましたら、追加でリスク管理機関に回答を求めますので、お知らせいただければと思います。

では、リスク管理機関からの回答を読み上げます。

最新のテストガイドラインで求めている被験物質の投与期間（着床～予定帝王切開（妊娠20日）の前日まで）と比べると当該試験の投与期間（着床～妊娠15日）は短いですが、ラットの器官形成期（妊娠6～15日）は被験物質が投与されている。その結果、母動物に一般状態、体重および摂餌量等の毒性影響を認める高用量175 mg/kg体重/日においても、胎児に被験物質投与に関連した発生異常は認められず、催奇形性はないと判断された。

また、器官形成期後（妊娠16日以降）の投与継続により胎児において毒性影響が顕在化するとされている生殖器と脳については、当該試験の関連指標を確認したところ、生殖器関連指標である生存胎児の性比および外部生殖器／生殖腺の胎児検査（外表／内臓）のいずれにおいても被験物質投与に関連した異常は認められず、生殖器に対する毒性影響の徴候は認められなかった。また、脳関連指標である頭部外表／脳の胎児検査（外表／内臓）においても被験物質投与に関連した異常は認められず、脳に対する毒性影響の徴候も認められなかった。当該化合物の発生に対する無影響を裏付けるように、雌親の1日あたりの被験物質摂取量が当該試験とほぼ同量であるラット二世世代繁殖毒性試験では、次世代動物

の一般状態および生殖器に異常はなく、繁殖成績も良好であった。なお、交配前から妊娠、分娩及び哺育を経た長期間の投与でも母動物の一般状態が悪化することはなかった。

以上のことから、妊娠16日以降の投与を継続した場合でも、母動物及び胎児に対して新たな毒性影響が発現する可能性は低いことが推察され、当該試験における投与期間の不足が母動物及び胎児に対する毒性評価の妥当性に影響を与える懸念は無いと考えるとの内容でした。御確認をいただければと思います。

続きまして、評価書案の75ページにお戻りください。

テストガイドラインとの相違点の2点目ですが、動物飼育環境について、照明の時間と湿度が規定の範囲外となることがあった点につきましては、〇〇より背景データで対照群に影響がみられなければ同意しますといただいています。

〇〇からは、受入れ可能ですといただいています。

3)、馴化期間の不足並びに妊娠0日の母動物の体重及び妊娠0から6日の摂餌量を測定していないという点に関しましては、〇〇より、馴化期間は、潜在的な異常の検出とともに環境に慣れさせる意図があるかと思えます。背景データで影響がなければ同意しますといただきました。

〇〇からは、おそらく、妊娠1から5日の妊娠動物を購入したと思われれます。投与開始後の明らかな異常を示す動物は認められなかったとの考察は適切ではないので、馴化期間の一般状態のみで判断するしかないと思えます。

また、ウサギ発生毒性試験①においても妊娠動物を購入しているので、馴化期間が不足していると思えますといただきました。

4)、生存胎児について、肛門・生殖結節間距離 (AGD) を測定していないという点に関しましては、〇〇と〇〇から、同意します、受入れ可能ですといただいています。

5)、母動物の甲状腺の重量測定及び病理組織学的検査並びに甲状腺ホルモン、甲状腺刺激ホルモンの測定を行っていないという点に関しましては、〇〇からは2世代繁殖試験で表現型がみられていませんので同意します。

〇〇からは、胎児発生における母動物の妊娠期の甲状腺機能の重要性について考察が必要です。一般毒性試験の雌は妊娠動物ではないので、結果を引用するのは適切ではないと思えますといただきました。

5)に関しましても、〇〇より、テストガイドラインのイントロダクションの改訂の目的の説明を踏まえた考察が必要といただきましたので、リスク管理機関のほうに問い合わせています。

その回答が、机上配布資料3の4ページの②のところに記載されてございまして、少し量が多いのですが、基本的には、これまで出された試験でドシエに記載されてある事項を整理し直したものと思えます。

甲状腺の重量測定、病理組織学的検査、甲状腺ホルモンと甲状腺刺激ホルモンの測定について、どのような実施状況であったかということ、肝臓の重量及び病理組織学的検査に

ついて、どういう結果であったかということ、児動物の体重及び一般状態についての説明が記載されています。甲状腺の結果のまとめは、5ページの真ん中辺りに記載されてございまして、ベンジルアデニンの投与による血液中の甲状腺ホルモンの低下を疑うような変化は各試験で観察されていない。肝臓における薬物代謝酵素誘導に伴う甲状腺ホルモンの代謝亢進、甲状腺刺激ホルモンの分泌亢進、甲状腺の重量増加・濾胞細胞肥大といった反応が起きている可能性は低いと考えられる。また、胎生期に被験物質ばく露を受けた動物において発育や行動が正常であったことから、妊娠雌動物においても、血液中の甲状腺ホルモン濃度に影響がなかったことが示唆された。よって、妊娠雌動物の甲状腺ホルモンに関連する検査項目の不足が当該被験物質の毒性評価の妥当性に影響を与える懸念はないと考えたとまとめられてございます。

胎児のAGD測定につきましては、2世代繁殖試験の結果を基に、生殖器等に影響がなかった旨が説明されており、まとめとして、AGDが変動し得るような関連変化は観察されておらず、測定不足が毒性評価の妥当性に影響を与える懸念はないと考えたとされてございます。

すみません、残り5分となってしまいました。テストガイドラインとの相違点は、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

テストガイドライン逸脱のところまで確認したいと思います。

74ページ目の(3)の試験ですね、今回追加されたものです。確認事項、まず、①ですけれども、着床から帝王切開までの前日までではなくて、妊娠6から15日までであったということで、○○からは、妊娠前の影響も考察してください。

○○のほうからは、器官形成期以降のほうを考察してくださいということで、リスク管理機関から机上資料の3の3ページに考察が追加されて記載されておりました。

この考察について、受入れ可能かどうか、この試験が評価可能かどうかということになると思うのですけれども、○○、コメントをよろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

すみません、ちゃんと資料をまだ確認できていないのですけれども、先ほど読んでいたもので、おおむね可能かと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

(1)と(5)の回答については、この書いていただいた根拠以上の内容はないと思いますので、受入れは可能なのですけれども、私が5番の2文目に書いた一般毒性試験の雌を引用するのは、ちょっと違うと思いますので、そのところは考えていただきたいと思います。実験条件が異なっていて、妊娠動物でないことから生理状態が違うということと、投与経路も混餌投与と強制経口投与で違うので、そのところも考慮していただきたいかっ

たと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○としては、少し受け入れられない部分もあるけれども、全体的にはこれでよしとするという判断だだと思います。ありがとうございます。

○○のほうから何かございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

投与期間がやや短いということですが、受入れ可能だと思います。

○○のおっしゃった甲状腺の件ですが、妊娠動物というのは高感受性期にあるので、いわゆる非妊娠動物の生理状態と、同様に考えられるかといったら、簡単に適用できないところではあります。本当はその説明があったら良いと思いましたが、受入れは可能です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

続きまして、2)です。照明時間の12時間サイクルではなくて14時間、暗期が10時間ですね、ちょっと人間ぽいという感じですか、これは背景データからコントロールに影響がなければ、受入れ可能だということで、○○、それから○○もオーケーということで、○○もオーケーですね。ありがとうございます。

それでは、3)馴化期間なので、この不足(1から5日)、これに関しては、○○からは、受入れは大丈夫だろうということですね。

それから、○○のほうからは、この動物購入に起因して起こっているのだろうということで、少し不足しているし、明らかな異常を示すという表現は適切ではないけれども、受入れは可能ということでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

投与開始後のというのが少し引っかけまして、投与を開始しているのであれば、馴化期間とは全然違うのではないかと思います、これは必要ないと思いましたが、

以上です。

○ ○○

でも、試験としては、このデザインでも大丈夫だろうということで間違いないでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○のほうから何かございますか。

○ ○○

妊娠動物をブリーダーから購入しているので、妊娠初期の0日からのデータがないということだと思いますので、受入れは可能です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

次、4) ですね、AGD、先ほど考察のほうは、甲状腺の後に出てきましたけれども、こちらに関しては、全て先生が受入れ可能ということで、大丈夫だと思いますね。

5) です。甲状腺の重量及び病理組織学的検査あるいは甲状腺ホルモンの測定です。

こちらは、○○のほうからもコメントをいただきましたけれども、考察は受入れ可能だということだったと思いますけれども、先生方のほうから、何かここで追加はございますか。ありがとうございます。

○○のほうから何か、大丈夫ですね。

○ ○○

○○、時間がないところ申し訳ないのですが、ここに、今、2世代繁殖試験で甲状腺の重量に影響が認められなかったと回答があるのですが、2世代繁殖試験は、先ほど議論していた試験ですね。甲状腺重量増加とか言っていなかったですか。

○ ○○

ありましたか。

○ ○○

僕は、データは見ていないのですが、これは、話が矛盾していますね。

○ ○○

事務局、お願いします。

○ ○○

2世代繁殖試験①のデータは、70ページのところに記載してございます。

今回提出されたドシエを基に、基本的には毒性所見としているものを評価書案に記載するように心がけたのですが、毒性所見としないという考察が多く、事務局でも検討がつか

ずきまして、いろいろ考えて、ここに記載したのは、事務局案ということになります。ですので、甲状腺重量の変化は、ドシエでは毒性所見としていないが、事務局案では毒性所見として、先ほど御審議いただいたという状況になります。

○ ○○

ありがとうございます。甲状腺絶対及び補正重量減少か、そうですね。

このデータも踏まえて、先生方、生殖発生毒性試験を御担当の先生方、オーケーということでしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

甲状腺については、レポートとドシエでは、Pでは増加したが、F<sub>1</sub>では変化がみられなかったもので、毒性ではないと書いてあったのですけれども、病理組織も実施されておられませんので、これは毒性所見と取ったほうがいいと私は思いまして、ここにはコメントはしませんでした。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

70ページ目の毒性所見として残してよいだろうということですね。考察は受入れ可能ということで、よろしいかと思えますけれども、○○、何かコメントはございますか。

○ ○○

いや、話が矛盾しているなと思って質問したので、先生方が、特に問題ないということであれば、それ以上はいいです。

○ ○○

ありがとうございます。御指摘ありがとうございました。

ここまですけれども、何かございますでしょうか。

なければ、事務局のほうに、今後の予定について、説明いただきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

本日御指摘いただきました点につきましては、評価書案を修正させていただきます。

それから、ラットの体内動態試験のほうですね、代謝物[6]と[7]の水酸基の置換位置について、どのように同定したかを確認するということで御意見いただきましたので、リスク管理機関のほうに確認事項を出したいと思えます。

こちらの回答が参りましたら、併せて再度本調査会にて御審議いただく予定としたいと思えます。

○ ○○

恐れ入ります、事務局です。

次回3月の調査会を御予定に入れていただいています、そちらについては、この剤と別の剤も1剤御審議いただきたいと考えているところをごさいます、本剤についても続きの御審議をお願いしたいと考えております。

先ほどのラットの体内動態の回答については、調査会までに、できるだけ間に合うように準備をさせていただきますが、間に合わない場合は、そこを抜きで続きの未審議の部分を、引き続き御審議いただくということをお願いしたいと思います。すみません、よろしくお願いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

その他、事務局から何かごさいますでしょうか。

○ ○○

先ほどの次回の3月の日程でございます、3月12日水曜日午後の開催を予定してございます。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

本日は、少し超過しまして、また、途中中座しまして申し訳ございませでした。○○、ありがとうございました。

それでは、本日は、この会議を終了したいと思います。お疲れさまでした。

以上