

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第42回会合議事録

1. 日時 令和7年9月5日（金） 13:59～17:00

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（ニトラピリン）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)

堀本座長、義澤座長代理、安部専門委員、稲見専門委員、金田専門委員、
佐藤専門委員、野村専門委員、藤本専門委員、安彦専門委員、山折専門委員

(専門参考人)

篠原専門参考人、清家専門参考人、平塚専門参考人、森田専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、頭金委員

(事務局)

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、
藤原専門職、牧野専門職、松元技術参与

5. 配布資料

資料1 ニトラピリン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ニトラピリン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

では、少し早いようですが、皆様おそろいのようなので始めさせていただければと存じます。

ただいまから第42回農薬第二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、Web会議システムを使用して参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員10名、専門参考人4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2名の委員が出席されております。

事務局の人事異動について御報告いたします。

事務局次長であった〇〇が退任いたしまして、7月1日付で後任といたしまして〇〇が着任しております。

それでは、今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、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ニトラピリン）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きましては、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてニトラピリン農薬評価書（案）、資料2として論点整理ペーパー、そのほか、机上配布資料としてニトラピリンに関するものを4点御用意してございます。

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、よろしく申し上げます。

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申し上げます。

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。

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

よろしいですね。

それでは、農薬（ニトラピリン）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、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

では、お手元に資料1を御準備ください。

ニトラピリンは殺菌剤、硝化阻害剤となります。

【事務局より】で記載をしておりますが、今回はインポートトレランス申請（ばれいしょ）の基準値設定要請に係る評価依頼に関して、第2版の評価をお願いするものでございます。

初版審議時は暫定基準が設定されていた農薬であり、国内で登録がないことから評価書評価されましたが、今回インポートトレランス設定の要請により各種試験成績の報告書が提出されたため、評価済みの試験についても改めて報告書の記載を確認して追記・修正等をいたしました。

ADIは設定済みでございます。ARfDの設定について御検討いただければと存じます。

続きまして、5ページを御覧ください。

こちらですが、審議の経緯を記載しております。4行目から第2版について記載しており、2025年2月6日にインポートトレランス設定の要請がございました。また、6月19日に内閣総理大臣から残留基準値設定に係る食品健康影響評価について要請がございました。また、6月24日に第988回食品安全委員会で要請事項の説明がされました。

続きまして、本品目の開発の経緯について簡単に御説明いたします。

11ページを御覧ください。

3行目から開発の経緯を記載しております。ニトラピリンは、ダウケミカル社によって開発された硝化阻害剤であり、亜硝酸生成菌に対して特異的に作用し、アンモニウムイオンから亜硝酸イオンへの硝化を遅らせ、土壌のアンモニウム性窒素の消失を抑制するものでございます。

では、戻っていただきまして、いただいた御指摘等を確認させていただければと思います。

2ページから目次が始まりますが、こちらの目次につきまして、事前にお送りした版にずれがございました。いただいたコメントは4ページの8行目下に記載しております。ページ番号について修正をさせていただいております。また、これから修正等をする関係上ですれていくかと思いますが、随時確認をさせていただければと思います。

続きまして、8ページを御覧ください。

要約となりますが、幾つかの修文をいただいております。18行目のところに糸球体の後に慢性進行性腎炎と記載しております。こちらに関しましては○○から修文をいただい

ておりまして、糸球体を消して「慢性進行性」の追記をしております。

また、同じページの21行目から始まる文について、36行目下に〇〇から、最後のまとめの文章と統一したほうがよいと思いますとコメントをいただいております。こちらは御審議の結果を踏まえて修正させていただきます。

続きまして、14ページを御覧ください。

24行目から4.の植物、家畜等における代謝及び残留試験が始まります。

植物代謝試験の①とうもろこしについて、27行目に「放射能標識」というのを「放射性標識」とした修正を〇〇からいただいております。

また、同じ行にニトラピリンという記載がございますが、こちらにつきましてはコメントを15ページにいただいております。〇〇より[pyr-¹⁴C]ニトラピリンではないでしょうかという御質問をいただいております。こちらに関しましては【事務局より】で記載をしておりますが、本試験はEPAの評価書を基に作成しており、[pyr-¹⁴C]ニトラピリンであることが確認できなかったため、前版の記載そのままとしましたと記載させていただきます。

また、16ページの7行目下に〇〇から、植物代謝試験については確認しました。コメント等はありませんとコメントいただいております。

続きまして、17ページを御覧ください。

15行目下に同じく〇〇より、作物残留試験について確認しました。コメント等はありませんというコメントをいただいております。

同じページ17行目から後作物残留試験がございます。こちらの18行目、「放射能標識した」を「放射性標識した」という修正箇所がございます。植物代謝試験の①の記載箇所御説明いたしました〇〇のコメントから事務局が修正したものでございます。

また、その後のニトラピリンにつきましても、コメントは17ページ下、34行目に記載しております。植物代謝試験の①とうもろこしで〇〇よりいただいたものと同じ御質問でございます。回答のほうは18ページに記載しておりますが、同じ回答でございます。EPAの評価書を基に作成しており、[pyr-¹⁴C]ニトラピリンであることが確認できなかったため、前版の記載のままといたしましたとお伝えしております。

その下に〇〇のコメントを記載しておりますが、コメント等はありませんといただいております。

18ページ2行目から(4)の家畜代謝試験が始まります。

その上に【事務局より】で、家畜代謝試験についてのドシエに記載はありませんが、報告書が提出されたため、それらに基づき今回新たに追加をいたしましたということをお伝えしております。

3行目からヤギの試験が始まります。こちらの試験につきいただいたコメントは19ページ7行目下にございます。〇〇より、乳汁中の最大残留放射能濃度につきまして、投与4日目というのは投与3日目ではないかという御指摘をいただいておりますので、18ページに戻りまして、11行目のところ、投与4日午後というのを投与3日午後に修正しております。

す。

続きまして、19ページ9行目から②のニワトリの試験の記載が始まります。こちらでございしますが、〇〇、〇〇、〇〇から御指摘いただきまして、20ページの4行目の0.034%TARのところですが、0.035%TARに修正しております。

また、20ページの9行目の箇所になりますが、「及び」という箇所がございまして、こちらに関しまして〇〇より「及び/又は」としなくていいでしょうかということで、NDもあるのではということで御指摘いただきましたので、「及び/又は」と記載を改めさせていただきました。

そのほかの御指摘でございしますが、21ページのボックスの中に戻りまして、〇〇よりいただいたコメント、点が3つ続いておりまして、その3番目でございますが、この上に書いてある表9につきまして、報告書に見つけれない数値がございました。表8の濃度から推定すると高過ぎるような気がしますと御指摘をいただいております。

その下ですが、【事務局より】でお答えをしております、試験成績書(参照19)のFigure 31よりニトラピリンと代謝物DCMの縦軸の値を事務局で読み取ったもので、単位がppm又は $\mu\text{g/g}$ ではなく、不適切であるため、表中の値を削除させていただいております。

また、同じボックスの一番下になりますが、〇〇よりコメントをいただいております。表9の下の文、ニトラピリンの主要代謝経路は、トリクロロメチル基の酸化的脱ハロゲン化及び加水分解による6-CPAの生成が正しい表現になるかと思っておりますという御指摘を頂戴しております。実際の修正箇所は9行目となりますが、「酸化的脱ハロゲン化及び」を追記させていただいております。

〇〇からは続いてコメントをいただいておりますドシエ5.1_2の動物体内運命試験(マウス)の32ページに代謝経路図があり、シトクロムP450による酸化的脱ハロゲン化反応から始まり、その後、加水分解によって6-CPAが生成される経路が示されています。なお、植物で同じ反応を介しているかは存じ上げませんとのコメントをいただきました。

続きまして、21ページ13行目から畜産物残留試験が始まります。こちらにつきまして事務局からお伝えしたことが22ページの22行目下に記載されております。前版の乳牛の乳汁中残留試験について報告書が提出され確認し、修正及び追記をいたしました。ニトラピリンではなく、代謝物6-CPAを用いた試験でした。御確認くださいとお伝えしております。〇〇より特にコメント等ございません、〇〇から確認いたしましたとのコメントを頂戴しております。

続きまして、23ページの25行目下を御覧ください。〇〇より畜産物残留試験について確認しました。特段意見はありませんとのコメントをいただきました。

同じく23ページの27行目から動物体内動態試験が始まります。こちらにつきまして、【事務局より】ということで、動物体内動態試験について、試験報告書が提出されたことから、記載全体を見直しましたとお伝えしております。〇〇より、特にコメント等ございませんとお言葉をいただいております。

こちらのラットの動物体内動態試験に関しまして修正がございまして、24ページの箇所となります。いただいたコメントにつきましては25ページに記載がございまして、〇〇より、24ページの27行目の記載になりますが、こちらが84.2%ではなく84.02%が正しい値で、そちらを3桁にした84.0%ということで修正の御指示をいただいております。〇〇コメントに基づき事務局修正という形で修正をさせていただきます。

続いて、29ページを御覧ください。

代謝の試験結果が記載されております。いただいたコメントは15行目下に記載されておりますが、〇〇より、「未変化のニトラピリンは検出されなかった」から「未変化のニトラピリンは高用量群の12hr、24hr尿中では検出されたが、低用量群では検出されなかった」との御指摘をいただきまして、修正箇所には同じページの7行目から始まりまして、「未変化体のニトラピリンは高用量群の0～12時間及び12～24時間を除き、検出されなかった」と修文をいたしました。

続きまして、30ページを御覧ください。

6行目からその他の知見を記載し、13行目にまとめを記載がございまして。

〇〇からいただいたコメントで、ニトラピリンの主要代謝経路はトリクロロメチル基の酸化的脱ハロゲン化及び加水分解による6-CPAの生成が正しいということで、家畜代謝試験のヤギとニワトリのまとめでいただいたコメントと同様ですが、13行目の後ろに酸化的脱ハロゲン化を記載いたしました。

また、同じボックス内、上の記載になりますが、〇〇から「排出」を「排泄」に直すようにという御指摘をいただきまして、15行目を修正いたしました。

〇 〇〇

では、そこまで一旦切って、いただいたコメントに基づいた事務局の修正案の部分を中心に確認していきたいと思っております。

各先生方、その他のところでもし気がついた点やコメント等がありましたら、挙手等していただいて、いつでも発言していただきたいと思っております。

ということで、要約のところに関しては全部済んでから最終的に確認するというので進めたいと思っておりますので、まず試験のところからいきたいと思っております。

14ページの植物代謝試験のところ〇〇よりコメントをいただいておりますが、事務局としては、EPAの評価書では確認できなかったのも、ニトラピリンのままということなのですけれども、〇〇、この修正案に関しましてコメントをお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

確認できないのであれば、この表記のままでよろし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す。

では、そのままということにしたいと思います。

続きまして、17ページのところに関しましても、同じようにニトラピリンのままでいくということですね。

それから、次は家畜代謝試験のところに入りますけれども、家畜代謝の前までのところで、担当の先生方、何か追加とかコメントとかというのはありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、次に進めたいと思います。次は家畜代謝試験のところですが、18ページのところの修正、コメントは19ページですけれども、〇〇より修正をいただいておりますということで、事務局で確認したら、御指摘のとおり、投与3日午後と修正されているということです。

〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

オーケーです。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、次は20ページのニワトリの試験のTARの数字ですけれども、20ページの4行目のところですが、ここに関しましては、0.034を0.035と修正するという御指摘のとおりに従って修正をしたということです。

それから、次に確認しないといけないのが〇〇のポツの3つ目のところの表9の数値が報告書で見つけられなかったということで、事務局からの対応としましては、不適切だということで削除するという修正案が出ております。

これにつきまして、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

私の見方の問題かもしれないのですが、どうしても見つけられなかったことと、書いてあった数値が全体の放射能から考えると大き過ぎたので、削除でいいかと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、削除したいと思います。

それから、次が21ページの9行目のところの表現ですけれども、〇〇から「酸化的脱ハロゲン化及び加水分解による6-CPAの生成」という修文をいただいております。コメントの指示に従った修正になっておりますけれども、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。よろしくをお願いします。

多分この前の水中動態試験とか植物代謝試験のほうで加水分解と書かれていたので、こちらでもそのまま加水分解とだけ書いてあったのかなと思ったのですが、この下に書いてある、マウスの体内動態試験のドシエの資料を見ますと、しっかりとP450によると書かれていたので、ここは表現としては脱ハロゲン化の後に加水分解が起こっているという表現が

適切かなと思いましたが、コメントさせていただきました。ただ、植物の専門家ではないので、こちらが植物のほうでの加水分解というのが正しいかどうかというところについてはコメントできないので、その点だけ御了承ください。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の修正案に関しまして、ほかの先生方、よろしいですか。

○○、よろしいですか。

○ ○○

○○が適切だと思います。結構だと思います。

○ ○○

分かりました。

○○もよろしいですか。

○ ○○

賛成いたします。

○ ○○

では、このところに関しては修正案のとおりということにしたいと思います。

それから次が動物体内動態試験の方に移りたいと思いますけども、24ページの吸収率のところの数値の修正ということで、○○のほうから修正案が出ております。確認したところ、84.0%というのが適切だということで、84.0%に修正されているということです。これも御指摘のとおりなので、このとおり進めたいと思います。

続きまして29ページのマウスの試験の③の7行目から8行目にかけての修正案のところ、○○よりコメントをいただいております。未変化のニトラピリンが検出されなかったというのは、高用量群の12時間、24時間尿中では検出されたが、低用量群では検出されなかったという指摘をいただいております。それに基づいて修正がされております。

この部分の修正につきまして、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

事務局案で結構だと思います。ありがとうございました。

○ ○○

分かりました。いいですね。

では、この修正案のとおりにしたいと思います。

続きまして、30ページのその他の知見というところに関しましての記載の部分で、この部分も先ほどの○○の御指摘に従った形での修正をしているというところ、それと用語の排泄というところですけども、まず○○、これでよろしいですね。

○ ○○

大丈夫です。ありがとうございます。

○ ○○

では、こういう形で。排泄というのはこういう形に適切に修文されているということで、この修正案どおりいきたいと思います。

ということで、急性毒性試験の前までのところを見ましたけれども、今コメントを確認した以外のところでもし何か追加で気がついたとか、コメント等がありましたらお願いいたします。特に追加はよろしいですか。評価書評価から報告書が提出されて、事務局のほうでかなり細かく修正を書きいただいております。そこに関しましても先生方はよく見いただいていると思いますので、特に追加はないかと思います。

では、ないようですので、ここまでは確認したということで、事務局、次は急性毒性試験等のところから説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、31ページ1行目から【事務局より】でお伝えをしている事項がございます。急性毒性試験等について、ラットの急性経口毒性試験の報告書にはマウス、ウサギ及びモルモットの試験成績も含まれていたことから、それらの成績を今回新たに追加いたしました。

初版審議時は暫定基準が設定されていた農薬であり、国内で登録がないことから評価書評価されました。今回、報告書が提出されたため、評価済みの試験についても改めて報告書の記載を確認して追記しています。

また、その下ですが、重ねてのお願いになりますが、ARfDの設定をいただくに当たり、毒性所見の発現時期、用量等を追記した旨を記載いたしました。

こちらに関しまして、○○から承知いたしましたというコメントをいただいております。

では、続きまして32ページの4行目から亜急性毒性試験が始まります。

その上に【事務局より】で簡単にお伝えをしている事項がございます。亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。ただ、試験報告書が提出されたので、全体を見直しましたという旨を記載しております。また、記載整備についても簡単に御連絡をしており、○○、○○から承知した旨のコメントを頂戴しております。

では、試験の内容となりますが、7番の亜急性毒性試験の90日間亜急性毒性試験（ラット）について御確認をお願いいたします。

まず、こちらの文についてなのですが、事務局のほうで1点誤記がございましたので、それについて御説明をさせていただきます。9行目に「40 mg/kg体重/日以上」と記載いたしましたが、こちらにつきましては「以上」は誤記がございましたので、破線を引きました。事務局修正ということで削除しております。

続きまして、事務局よりお伝えしている事項は33ページに記載しております。

1番目につきましては記載整備についてお伝えしております。2番目に関しまして、40 mg/kg体重/日投与群の雌雄の肝絶対及び比重量増加並びに肝細胞肥大について適応性

変化とする案としたことを御説明しています。また、120 mg/kg体重/日投与群の雌雄について、毒性所見とされていた肝絶対及び比重量増加、肝細胞肥大並びに肝細胞空胞化については毒性所見とする案としたことについてお伺いしております。

こちらに関しまして、いただいたコメントは35ページに記載しております。〇〇から、肝細胞空胞化は毒性所見でよいと思いますといただいております。また、〇〇からは同意します、〇〇からは承知いたしましたといただいております。

続きまして、3番目のお伺いですが、34ページの中ほどに記載しております。40 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた腎尿細管の病変等については、以下のとおりですとして、内容も御説明しております。

こちらにつきまして、〇〇からは確認しました。〇〇からも確認いたしました。〇〇からは、雌の40 mg/kg体重/日群の近位尿細管上皮褐色色素沈着が記載されておられませんという御指摘をいただきましたので、同じボックス内の34ページの下の表になりますが、こちらに近位尿細管上皮褐色色素沈着を追記いたしました。併せて御確認のほど、お願いいたします。

また、幾つかの修文をいただいております、32ページから記載されている表19の40 mg/kg体重/日以上以上の雄について、腎尿細管変性の程度増加の「程度増加」という部分に関して〇〇から修文を頂戴しております。

そのほか、〇〇よりコメントを頂戴しております、35ページ、表の下を御覧ください。

1ポツ目といたしまして、こちらは32ページの9行目の部分ですが、肝細胞空胞化でも重量は上がりますので、これを毒性でない判断できますか。他の先生方の御意見をお伺いしたいと思いましたがコメントをいただいております。

また、同様に32ページの11行目の「病理組織学的変化が」というところですが、障害性変化の間違いでしょうか。小葉中心性肝細胞肥大は病理組織学的変化の一つです。肝細胞空胞化は毒性を示唆する変化です。記載に矛盾があると思います。また、T.Bilの増加は肝・胆管障害を示唆する生化学的変化の一つなので、血液生化学的に変化がなかったという記載は矛盾があると思いますとコメントをいただいております。

また、表19の「小葉中心性肝細胞肥大」につきまして、これを適応性変化とするのであればこの記載は要らないですとコメントをいただいております。

ここの部分なのですが、先ほど御説明いたしましたとおり32ページの9行目、40 mg/kg体重/日の「以上」というところは事務局の誤記でしたので取り消させていただきますと、記載内容といたしましては、こちらの40 mg/kg体重/日の毒性所見としないものについての記載になるかと存じます。ですので、こちらの2ポツ目の障害性変化の間違いでしょうかということですが、こちらに関しましては下の表19にも記載がないように、こちらの一連の記載に関しては毒性所見とは扱っておりませんで、肝毒性を示唆する血液生化学的及び病理組織学的変化としては認められないという記載となるかと存じます。こちらについて御検討いただければと思います。

続きまして、35ページ2行目から90日間亜急性毒性試験（マウス）が始まります。

36ページの表21の幾つかの箇所に関しまして、〇〇より修正をいただいております。

まず1番目ですが、雄の400 mg/kg体重/日の髄外造血増加のところの増加を亢進と修正をいただいで、同じく雌でも修正をいただいております。

また、300 mg/kg体重/日以上雄に関しまして、肝細胞壊死について単細胞壊死との追記をいただいております。

また、200 mg/kg体重/日以上に関しまして、汎小葉をび慢性肝細胞肥大、こちらは〇〇のコメントに基づき、事務局のほうで修正させていただきます。

この試験でお伺いしている事項につきましては、37ページを御覧ください。

2番目といたしまして、200 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた肝絶対及び比重量については、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化を伴わない所見ですが、汎小葉性肝細胞肥大も確認されているため、併せて毒性所見としました。御検討くださいとお願いしております。

こちらに関しまして、〇〇からは適応性変化でよいと思います。基本的に薬物代謝によるもので程度が軽いと小葉中心性で、程度が高くなる中心帯や辺縁体へも広がっていくものです。ただ、肝細胞空胞化や単細胞壊死が出てくる300 mg/kg/日投与群以上ではそれらによっても肝重量は上がると思いますとコメントをいただいております。

〇〇からは同意します、〇〇からも承知いたしましたとコメントをいただいております。

続きまして、37ページの4行目を御覧ください。90日間亜急性毒性試験（イヌ）の試験の記載がございます。

こちらに関しまして事務局からお聞きしている事項は、38ページの3行目から記載しております。40 mg/kg体重/日以上雌雄で認められた体重増加抑制（投与1週以降）については、同時に摂餌量減少が起きていることから摂食忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしない案としましたと記載しており、御検討をお願いしております。コメントをいただきました先生方からは、了解、同意した旨のコメントをいただいております。

ここまででよろしいでしょうか。

〇 〇〇

分かりました。

では、急性毒性試験等のところに戻ってコメント及びコメントに対する修正案について確認していきたいと思っております。

31ページから確認します。

急性毒性試験に関する記載については特にコメント等はないということです。

続きまして、亜急性毒性試験のラットの90日間亜急性毒性試験のところですけれども、33ページ、【事務局より】のところを確認していきたいと思っております。毒性影響を表19にまとめ、本文の記載を削除しましたということで、これについてはいずれの先生方も了承ということですので。

それから、②の40 mg/kg体重/日投与群の雌雄の肝絶対及び比重量増加並びに肝細胞肥大については、前版では毒性所見とされていたけれども、特に血液生化学的及び病理組織学的変化がないということから適応変化とし、ただし、120 mg/kg体重/日投与群の所見は毒性所見とするという案にしましたということにつきまして、それぞれの先生方のコメントがあります。特に〇〇のコメントの部分に関しまして、ポツ1のところだと思うのですが、40 mg/kg体重/日以上というところ、40 mg/kg体重/日の所見については適応性変化だということで修正案を出されているということだと思うのですが、〇〇、ここに関しましてコメント等がありましたらお願いします。

〇 〇〇

全ては40 mg/kg体重/日だったのか40 mg/kg体重/日以上なのかによって変わってきただけで、これを正しく事務局のほうで40 mg/kg体重/日以上「以上」を消していただいたら、私はこんなにだらだらとコメントを書くこともなかったかと思うので、いいと思います。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

2番目のところの確認事項は今済んで、次は3番目の確認事項、腎尿細管の病変等についてのところで、34ページ一番下の行の近位尿細管上皮褐色色素沈着というところは最高用量では10例、中間では3例出ているということで、この所見に関しての追記が必要ではないかということをお〇〇からコメントをいただいております。ということで、それを反映させた形で、33ページの表19の40 mg/kg体重/日以上雌で追記されているところです。

〇〇、これにつきまして特によろしいですか。

〇 〇〇

特にコメントはありません。事務局、ありがとうございました。

〇 〇〇

ほかの先生方もよろしいですね。

分かりました。

それともう一点が表19での〇〇の修正案のところですか。腎尿細管変性の程度増加という記載にするというふうに修正されているということで、これにつきましてほかの先生方はよろしいですか。

よろしいですね。分かりました。では、このように修正するという事です。

続きまして、マウスの90日間亜急性毒性試験に行きたいと思います。

ここに関してのコメントとしましては、37ページの①に関しましては特に問題ない。②の200 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた肝絶対及び比重量増加については、汎小葉性肝細胞肥大というのが確認されているために毒性所見としたということですが、この事務局案に対しまして、〇〇は適応性変化でいいのではないかとありますが、〇〇、〇〇は毒性所見ではないかと意見が分かれていますので、ここについて確認したいと思います。

ということで、まずは〇〇のほうから説明をお願いいたします。

〇 〇〇

ここに記載しましたとおり、適応性変化というのは最初の軽い程度のもは小葉中心性なのですけれども、程度がだんだん大きくなってくるとび慢性に全体に広がっていく傾向がありますので、薬剤も用量が高くなるとび慢性だけれども、低いと小葉中心性というところもあるので、同じ現象であろうと。だから、小葉中心性だけのときが適応性で、び慢性はそうではないというのを切り離すことはできないかなと。私は適応性変化でよいかなと思ったのですけれども、ほかの先生、いかがでしょうか。

〇 〇〇

では、〇〇からまずお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇のおっしゃるとおりだと思うので、私もこれは適応性変化の程度の違いだろうと思います。よくこういうのは現れると思うのです。血液生化学的に変化が出たり、ほかの肝細胞壊死とか、そういうのが出たらまた別問題ですけれども、適応性変化だと思います。

〇 〇〇

ということは、適応性変化に変えるということですね。

〇 〇〇

37ページのコメントですよね。適応性変化だと思いますよ。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も〇〇の御意見のとおりかと思います。良く確認せずを書いてしまったのですけれども、おっしゃるとおりだと思います。すみません。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

では、200 mg/kg体重/日の雌雄の重量増加に関しては適応性変化で、毒性所見とはしないということにしたいと思います。よろしいですね。

次がイヌの90日間亜急性毒性試験に関しましての【事務局より】、38ページのところのコメントですけれども、体重増加抑制に関しましては摂食忌避の可能性を考えてARfDのエンドポイントとしないということについては、いずれの先生方も了承ということで、この体重増加抑制はARfDのエンドポイントとしないということにしたいと思います。

それから、表22のところの修正案を確認したいと思いますけれども、ここにつきましては、〇〇のほうから汎小葉というのをび慢性という用語に変えるということですかね。

ここに関しまして、ほかの先生方、いかがですか。

〇〇、いいですか。

〇 〇〇

これでいいと思います。

〇 〇〇

ほかの先生方もよろしいですね。それでは、び漫性にすることにします。

ということで、慢性毒性の前まで確認したということで、特に追加等何かありましたら、お願いします。よろしいですか。

では、亜急性毒性まで確認したということで、事務局、次をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、38ページの5行目から8番の慢性毒性試験及び発がん性試験が始まります。

6行目から1年間慢性毒性試験（イヌ）の記載がございます。

【事務局より】でお伺いしている事項ですが、39ページに記載がございます。表23の肝細胞肥大（小葉中心性及び小葉中間帯、び漫性）及び肝細胞肥大（汎小葉性、び漫性）については、報告書における原語は以下のとおりですということで原語を記載しております。

こちらに関しまして御確認いただいたコメントですが、〇〇より、通常肝臓のゾーン特異的の変化については中心性、中間体、辺縁帯と表し、全てのゾーンにまたがる変化を“Diffuse”とします。この報告書の記載は恐らくそれとは違い、全てのゾーンにまたがる変化を“Panlobular”として、ゾーン特異的な変化であっても全部の小葉に見られるものを“Diffuse”と修飾語をつけているようです。基本的に肥大は全部の小葉に見られる変化です。とても紛らわしいと思いますので、現在の定義に置き換えたほうがよろしいかと思っておりますとコメントをいただいております。

また、〇〇からは、雌の肝細胞肥大（汎小葉性、び漫性）はその下と同じものだと思いますので、削除でお願いしますとコメントをいただいております。

〇〇より、承知いたしました。これでオーケーと思っておりますとコメントをいただいております。

同じページの4行目から始まる表23に関してですが、各専門委員からいただいた修正案をこちらに記載しておりますので、内容の御検討をお願いいたします。

続きまして、40ページをお願いいたします。

2行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）が始まります。

こちらですが、いただいたコメントは21行目下より記載されております。

〇〇より、本文10行目となりますが、ここも上記と同じで矛盾がある表現かと思っております。記載に検討が必要かと思っておりますということでコメントをいただいております、【事務局より】でコメント中の「上記」について補足のために32ページ11行目の記載を再掲しております。

「障害性変化の間違いでしょうか。小葉中心性肝細胞肥大は病理組織学的変化の一つです。肝細胞空胞化は毒性を示唆する変化です。記載に矛盾があると思っております。また、T.Bilの増

加は肝・胆管障害を示唆する生化学的変化の一つなので、血液生化学的に変化がなかったという記載は矛盾があると思います。」といただいたコメントです。

こちらになります。11行目、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理学的変化と記載しておりますが、こちらはいずれも20 mg/kg体重/日投与群の事項に関しまして、病理組織学的変化として認められた事項がございませんでしたので、小葉中心性肝細胞肥大が認められておりますが、そちらのほうは病理組織学的変化として取っていないことより、現在の記載方法について再度御検討いただければと思っております。

続きまして、41ページの3行目下に表24についてコメントをいただいております。

〇〇より、60 mg/kg体重/日投与群雄の「小葉中心性肝細胞肥大」について、これを毒性とするのであれば肝臓重量増加も毒性となりますとコメントをいただいております。

また、同じカラムの中の破線部になります。慢性進行性糸球体腎炎について慢性進行性腎症の重篤化に修正するように御指摘をいただいております。

また、同じカラムの一番下の甲状腺ろ胞囊胞変性に関しまして囊胞状甲状腺ろ胞に修正すること。

また、蛋白質滴状蓄積腎症に関しまして、 α_{2u} -グロブリン腎症ではないのでしょうかというコメントをいただいております。

同じく〇〇からは、慢性進行性糸球体腎炎に関して、慢性進行性腎症ですね。蛋白質滴状蓄積腎症につきまして、近位尿細管の硝子滴沈着でしょうかとのコメントをいただいております。

また、同じページの7行目下、表25についてコメントをいただいております。

蛋白質滴状蓄積腎症に関しまして、〇〇から α_{2u} -グロブリン腎症といただいております。

この試験についての事務局からのお伺いは、42ページの5行目下にボックスを記載しております。御質問の内容といたしましては、③といたしまして、20 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた肝臓の絶対及び比重量増加については、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化を伴わない所見のため、適応性変化としましたと記載させていただきます。

こちらにつきまして、いただいたコメントは、43ページを御覧ください。〇〇からは同意しますということ、〇〇と〇〇からも承知した旨、了承した旨のコメントをいただいております。

ページが戻りまして42ページ、④としてお伺いをしています。60 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた慢性進行性糸球体腎炎及び蛋白質滴状蓄積腎症について、毒性所見とする案といたしましてお伝えしております。ドシエでの詳細な記載を載せておまして、扱いについてお伺いしております。

〇〇からは、ヒトへの外挿性はない変化である旨、説明文を入れてはいかがでしょうかといただいております。その下の【事務局より】に、ヒトへの外挿性はない変化である旨の案文を作成いたしました。同じく〇〇、〇〇からは了承した旨、承知した旨のコメント

を頂戴しております。

続きまして、43ページ2行目から2年間発がん性試験（マウス）①の試験の記載がございます。

事務局からお伺いしている事項は44ページの13行目下から記載しております。

①といたしまして、75 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた腎絶対及び比重量増加並びに同投与群の雌で認められた肝絶対及び比重量増加については、病理組織学的変化を伴わない所見のため毒性所見とせず、肝臓については適応性変化とする案といたしました、御検討をお願いいたしました。

先生方の御意見は、〇〇からは同意しますということと、所見を「肝細胞細胞質均質性の変化」にするようにコメントを頂戴しております。〇〇からは同意する旨、ページが変わりまして45ページ、〇〇からは承知いたしましたコメントを頂戴しております。

44ページに戻りまして、②のお伺いについて御説明いたします。報告書及びドシエでは、十二指腸粘膜の変化について、以下のような考察から検体投与の影響ではないとされていますと記載いたしまして、ドシエでの記載を御紹介した上で扱いについて御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、〇〇からは、この所見だけでは毒性変化とは思いませんといただいております。

また、〇〇からは、ドシエの記載内容の意味がよく分からないですが、検体由来の単純な染色ということであれば、毒性所見から削除してよいかと思っておりますといただいております。

また、〇〇からは、ドシエの考察では色素沈着が何かが全く分からないので、毒性所見として記載しておくべきと考えますといただいております。写真を可能ならば見て確認したいですという御要望がございました。こちらは事務局で確認いたしました、ドシエの考察の色素沈着については、報告書に写真を載せていないようございました。

また、こちらにつきまして、44ページの表27に関しまして〇〇に追記いただいている部分がございます、75 mg/kg体重/日の雄のALT増加について追記をいただいております。

では、ページが変わりまして、45ページの御確認をお願いいたします。

2行目から2年間発がん性試験（マウス）②の試験が始まります。

いただいたコメントは46ページの2行目に記載しておりますが、表28について、〇〇より雌雄ともに肝細胞空胞化を入れてくださいとコメントをいただいております。こちらにつきましては記載を追記させていただいております。

また、前胃角化亢進について、過形成に伴うものなので削除とコメントをいただいております。【事務局より】に雌雄ともに肝細胞空胞化を表28に入れた旨と発現状況の詳細について同じボックス内に表として表しております。

同じ46ページの6行目下を御覧ください。こちらは表29についてのコメントをいただいております。〇〇より、所見の肝細胞腺腫には肝細胞腺腫・癌を入れたほうがよくないで

しょうか。また、所見の前胃乳頭腫には扁平上皮乳頭腫・癌を入れたほうがよくないでしょうか。また、背景の範囲内とされていますがどうしますかということで御検討の要請がございました。

こちらですが、それぞれに関しまして、57ページの上のボックスに記載したとおり、追記を行っております。また、表29の150 mg/kg体重/日の涙腺ハーダー腺の腺腫のところの例数についてですが、こちらのほうは机上配布資料の用意ができておりませんで、背景の範囲内という記載があるのですが、こちらは後ほど御検討いただければと思います。申し訳ございません。

同じく47ページの1行目下から【事務局より】を記載しておりまして、報告書を確認したところ、前版に以下の誤記が認められたため削除・修正しましたということで、本文と表29の修正箇所について明示しておりまして、〇〇からは了解した旨のコメントをいただいております。

神経毒性の前までは以上でございます。

〇 〇〇

では、慢性毒性試験のところを確認していきたいと思います。

慢性毒性試験及び発がん性試験の項で、38ページ以降の確認事項としましては、まずは39ページの【事務局より】というところの確認をしたいと思います。肝細胞肥大のところの「小葉中心性及び小葉中間帯、び漫性」という表現につきましての確認ですが、まずは〇〇のほうから少し説明を加えていただいて、お願いします。

〇 〇〇

このレポートを見ると、小葉のゾーンの変化を「中心性」、「中間帯」、「中間性及び汎小葉性」という言い方をしていると思うのですがけれども、我々、昨今は「中心性」、「中間帯」と言うのですがけれども、それ以上幅が広がると、今度は「び漫性」という言い方をするのが一般的でして、でも、この報告書ではそれを「汎小葉性」という言い方をしています。どのzonalな変化も切片上に全部見られたらそのことを「び漫性」と言っているみたいに、非常にコンフューズする内容になってしまうのかなと思うのです。なので、今の言い方に合わせるのであれば、「汎小葉性」というのを全部「び漫性」という言い方、全部の小葉に見られるというので、切片全体に見られるという意味の「び漫性」は要らないと思います。こういう薬物代謝亢進のときにどこかの小葉だけがフォーカルに肥大したりすることはあまりないので、肥大するなら切片上全部出るとするのが当たり前なので、この年代のレポートの書き方は少し今と合っていないのかなと思っています。

なので、〇〇が削除と書いてある2番目のところに「汎小葉性」が残っているのですがけれども、私もあれ、これは残してしまったかなと思いながら、「汎小葉性」という言い方はやめて、それを意味するものは「び漫性」に変えて、切片全体がび漫性という意味を含むものは全部削除すればいいのかなと思います。

理解できましたか。

○ ○○

ありがとうございます。

ポツの2つ目のところに「汎小葉性」が残っているから変だなと思ったら、そういうことですね。だから、こちらは「び漫性」を残して「汎小葉性」を削除するというのが○○の案だということですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

ほかのところの「び漫性」は削除するという案だということですね。

これにつきまして、○○、どうですか。

○ ○○

ルーチン業務では“Central”と“Midzonal”と“Diffuse”の3つを私もよく使っていました。“Diffuse”を使ったほうが僕もいいと思います。

○○、それでいいですよ。ルーチンではそう使いますものね。

○ ○○

そうですね。このレポートではCentralのDiffuseとかという言い方をしているのです。

CentralがDiffuse、それはちょっとおかしいではないですか。

○ ○○

おかしいです。だから、“Central”と“Midzonal”と“Diffuse”という修飾語を使うということで進めたほうがいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どうですか。

○ ○○

○○です。

意味していることは同じだと思うのですがけれども、結局どういう言葉にしたら良いのか逆に分からなくなってしまいました、○○、最終的にどういう形で書くのが一番いいのかもう一度教えていただけないでしょうか。

以上です。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

分かりました。切片全体かフォーカルという表現の“Diffuse”は使わないということですね。小葉の分布として、中心、中間、Diffuseで、“Central”、“Midzonal”、“Diffuse”という3用語を使えばいいでしょうということになります。なので、ここで書かれている

“Panlobular”というのは“Diffuse”に置き換わるということになります。英語で“Diffuse”と書かれているところは削除していくということになるかと思います。

○ ○○

事務局なのですけれども、表23の雌雄の所見があるのですけれども、それをどう書いたらよろしいか御指示いただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

分かりました。

実際にもう一回元のレポートを見たほうが良いとは思いますが、ちょっと直してもらいたいと思うのが15 mg/kg体重/日の雌のボックスの一番下の「小葉中心性及び小葉中間帯」、「タイ」の字が違いますね。その後の「汎小葉性」というのを「び漫性」に変える。

○ ○○

そうしましたら、15 mg/kg体重/日の雌は○○修正案というところに書かれている「肝細胞肥大（小葉中心性及び小葉中間帯、び漫性）」でよろしいですか。

○ ○○

○○、いいですね。

でも、やはり元のレポートをもう一回見ながら、この日本語がそのまま反映されているかどうか分からないので。

○ ○○

いいですか。○○です。

例えば雄の「小葉中心性及び小葉中間帯、び漫性」というのは、小葉中間帯まであったのだよね。だから、「び漫性」という用語を削るのですよね。雌の15 mg/kg体重/日の「肝細胞肥大（小葉中心性及び小葉中間帯、び漫性）」というのも、「び漫性」は削るのですよね。

○ ○○

「汎小葉性」というのが入っているのであれば、「び漫性」は入れないと駄目ではないですか。

○ ○○

汎小葉性のものは全部消して「び漫性」にするのですよね。

○ ○○

はい。

○ ○○

「汎小葉性」という用語が入っているものは、全て修飾としては「び漫性」になるのですよね。「中心性」とか「中間帯」とかは要らない。全部そこまでで変化が出ているから。ですよね。

○ ○○

はい。

○ ○○

その上の○○の「小葉中心性、小葉中間帯、び漫性」というのは、この用語で言えば中間帯まで出ているのですよね。ごめんなさい。もともとはあれか。小葉中心性。

○ ○○

でも、結局私が言っていることと同じになるので、○○の書き方でいいのだと思います。

○ ○○

「中心性及び中間帯、び漫性」になるのです。

○ ○○

3種類あるということではないですか。中心性のものもあれば、中間帯まであるものもあれば。

○ ○○

というか、個体によって違うという意味か。個体によって違うから、3種類書かなくてはいけないということですね。では、「及び」ではなくて「あるいは」ですね。及びだったら全部重なってくるではないですか。個体によっても違うのだったら「あるいは」が一番いいのかなと思うのですけれども。

○ ○○

確かに元の論文は修飾語によって所見をいちいち分けていたのだと思うのです。

○ ○○

先生方、すみません。今、報告書の記載をすぐお出しできないので、調査会后になるかと思うのですけれども、報告書の記載部分をお示ししたいと思いますので、それを御確認いただいて用語をいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

そうしましょう。

○ ○○

それがいいと思います。

○ ○○

では、このところに関しては報告書に戻って確認をしていただくということにしたいと思います。

ということで、次に進みたいと思います。次がラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験のところ、10行目から11行目にかけてのところですが、ここに関しては**60 mg/kg**体重/日の記載を外して**20 mg/kg**体重/日だけの所見を書いているということと、それから、ここでは「肝毒性を示唆する生化学的パラメータの変化及び肝毒性を示唆する病理組織学的変化」という意味の表現だと思います。ということで、小葉中心性の肝細胞肥大というのは毒性を必ずしも示唆する所見ではないので、ここでいう「肝毒性を示唆する病理組織学的変化がなかったことから」というような記載だと事務局は説明されたのだと

思うのですが、これにつきまして、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

分かりました。肝毒性を示唆するという修飾語がどこまでかかっているかというところだと思うので、願わくは血液生化学的パラメータ及び病理組織学的変化という表現にさせていただいたら分かりやすいかなと思いました。

〇 〇〇

では、事務局、よろしいですね。だから、「パラメータの変化」を切って、「パラメータ及び病理組織学的変化」という形にするということですね。

〇 〇〇

すみません。これは通例使っている言い回しですけれども、修正したほうがよろしいでしょうか。

〇 〇〇

というか、さっきの32ページのところの表現と合わせてはいけないのですか。どちらが汎用されているのですか。

〇 〇〇

大変申し訳ございませんでした。どちらが通例使っているものか確認いたします。

〇 〇〇

合わせていただければいいと思います。

それで、今度は表24に関しまして、41ページのところですがけれども、ここにつきまして〇〇より所見の修正案をいただいているところです。この最初のところも含めて、〇〇、少し説明をお願いできますか。

〇 〇〇

この結果を見ますと、慢性進行性腎症というのはコントロールから出ていますので、それが程度と頻度が悪くなっていくということはもともと老齢ラットでは出得る変化であるので、そういう記載にしたほうがいいのではないかと思いました。

それから、今見て思ったのですけれども、慢性進行性糸球体腎炎は慢性進行性腎症という言い方が普通かなと思います。

あと、甲状腺については、所見がおかしかったので直させていただきました。

それから、〇〇も御指摘いただいていますけれども、蛋白質滴状蓄積腎症というような診断名はあまり聞かないものなので、この報告書、レポート内でも $\alpha_2\mu$ -グロブリン腎症という記載をされていたと思いますので、そちらのほうが誰が見ても分かる。しかも、ラット特有のあの変化というのが分かっていただけではないかと思って提案させていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の修正案に関しまして、〇〇、コメントがあればお願いします。

〇 〇〇

腎臓については慢性進行性腎症の重篤化というのが適切な所見名だと思うのですけれども、試験によっては進行性腎症の重篤化と記載せずに慢性進行性腎症でとどめている報告書もあると思うのです。ただ、正しいのは〇〇の言われた用語だと思います。というので、私は重篤化に賛成します。剤によっては違うと思いますけれどもね。

それから、これは免疫染色で証明していますので、所見名は α_{2u} -グロブリン腎症でいいと思いますし、その場合は脚注に免疫染色で、これは一部の症例だったかな。 α_{2u} -グロブリンの陽性を確認したということを入れておけば問題がないかなと思います。

〇〇、いい。

〇 〇〇

恐れ入ります。事務局です。評価書の通例の整理の仕方を御説明申し上げてもよろしいでしょうか。

まず、 α_{2u} -グロブリンによる腎症であって、それが先生方のほうで判断できて、ヒトへの外挿性が低いと判断される場合には、表24の認められた毒性所見からは抜いていただいて、本文中にこういう所見が認められたけれどもヒトに対する毒性学的意義は低いと書いていただく例があります。

さらに、この試験なのですけれども、 α_{2u} -グロブリンの免疫染色をしているかどうかはただいま事務局で確認中です。

以上の2点です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

もし α_{2u} -グロブリンと断定できたら、また今のとおり、本文中に記載していただく。ヒトへの外挿性は乏しいだろうということですね。

〇 〇〇

その場合に、20 mg/kg体重/日から腎の比重量、60 mg/kg体重/日で腎の絶対重量が増加していますけれども、これと慢性進行性腎症ですか。これは毒性所見のままでもよろしいですか。その点も御教示ください。

〇 〇〇

慢性進行性腎症の重篤化は毒性腎症だと思うのです。20 mg/kg体重/日の腎比重量増加とか、重量に関しても背景にそれがあるかもしれませんが、実際については分からないと思います。ただ、これは所見として挙がっているので、毒性所見と捉えるべきかなと私は思います。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

慢性進行性腎症はたしか表を見ると完全に用量に依存して増えていたと思いますが、重

篤化していたと思うので、影響で構わないと思います。

比重量増加、腎症のときは重量はもちろん上がるのですが、20 mg/kg体重/日の比重量増加のときは組織学的な変化は何もなかったのですか。

○ ○○

ただ、なくても多分関連はあり得るかなと私は感じます。

○ ○○

傾向はここから出ているのかもしれないです。

○ ○○

申し訳ありません。事務局ですけれども、 α_{2u} -グロブリンの免疫染色はしているということだそうです。

そうしますと、 α_{2u} -グロブリン腎症というものと、硝子滴沈着ですか。これを本文中に記載するという事によろしかったでしょうか。

○ ○○

硝子滴沈着というのが α_{2u} -グロブリンなのです。だから、同じものなのですよ。

○ ○○

すみません。間違えました。今、評価書に書いてある蛋白質滴状蓄積腎症を α_{2u} -グロブリン腎症にして本文中に記載するという事ですね。

○ ○○

そういうことです。

○ ○○

失礼いたしました。ありがとうございます。

○ ○○

○○、20 mg/kg体重/日は実重量は増加していないということですよ。比重量だけ。

○ ○○

これは体重の影響もあるかもしれませんが、ちょっと気になるのですが、ただ、やはり上のドーズで腎臓に明らかに変化が来ているので、関連性はあるかなと思ったのですが。

○ ○○

私はなしでもいいかなとちらっと思いました。

○ ○○

腎比重量増加という所見ということですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

それは削除するかどうかということですね。

○ ○○

それをお話ししているのですけれども、比重量だけであるということと、組織学的変化をこの用量では伴っていないということから、この用量では要らないかなと私は考えたのですけれども。

○ ○○

○○、○○ですけれども、いいですか。

御議論ありがとうございます。

今のところなのですけれども、病理の所見が出ている慢性腎症のところでは腎比重量増加が1つ上がると、腎比重量と絶対重量増加が両方とも上がるのです。だから、やはり所見が出ているところで毒性と判断するというのが○○がおっしゃるようなところではよろしいのではないかなと僕は考えました。

以上です。

○ ○○

ということは、削除したほうがいいということですね。

○ ○○

20 mg/kg体重/日はそうですね。これが上に上がると思いますので、腎絶対及び比重量増加ということになると思います。

○ ○○

ありがとうございます。

今、○○から助言をいただきましたけれども、担当の先生方がそれでよろしいですか。同意していただけますか。

分かりました。では、同意していただきました。

そうすると、ここは20 mg/kg体重/日以上のところから腎比重量増加を削除して、上の60 mg/kg体重/日のカラムの腎絶対重量増加を腎絶対及び比重量増加に修正するということですね。

あと、こここのところ確認しなくてはいけないのは、甲状腺ろ胞嚢胞変性というところは、○○の修正はこれでいいということですか。

○ ○○

嚢胞状変性という病態は、多分出ているのは“cystic follicle”という変化なのですけれども、英語では“cystic follicle”と言われているものなので、変性というよりはシスト状に拡張したろ胞という状態を示しているものなので、嚢胞状甲状腺ろ胞のほうが英語から考えると正しいのかなと思います。この元論文では変性と入っていたのかもしれませんが。

○ ○○

そうすると、用語的には嚢胞状甲状腺ろ胞という所見だということですね。こういう記載でほかの先生方もよろしいですね。

○ ○○

それでいいと思います。ラボによって用語が違うので、このラボではこういう取り方をしていたのだけれども、分かりやすいのは〇〇の用語のほうだと思います。

○ 〇〇

分かりました。では、分かりやすいほうの用語で記載したいと思います。ということで、修正をしたいと思います。

あと、〇〇、ここのところで言い残したことは何かありますか。

○ 〇〇

ないです。言い尽くしました。ありがとうございます。

○ 〇〇

事務局も今の修正のところに关しましてはよろしいですか。大丈夫ですか。

○ 〇〇

はい。ありがとうございます。

○ 〇〇

分かりました。

では、次に進めたいと思います。

次が42ページの【事務局より】というところで、③の20 mg/kg体重/日の肝臓の絶対及び比重量増加については適応性変化としたということについては、いずれの先生方もオーケーということですね。

②に関しても、前版では肝肥大としていたところを小葉中心性の肝細胞肥大としましたということについても、いずれの先生方も同意していただいているということです。

それから、④の慢性進行性糸球体腎炎及び蛋白質滴状蓄積腎症を毒性所見にするというところに関しましては、これも先ほどの本文中に入れるということになってくる、関連してくるという理解でよろしいですか。〇〇のヒトへの外挿性のない変化の説明文というところに関しまして。

○ 〇〇

先ほど事務局がおっしゃったように、ヒトの外挿性がない場合は毒性所見にそもそも入れないということでしたら、そもそも入れないになってしまうのかなと思うのですけれども、通例がどうだったかによろしいと思います。

○ 〇〇

事務局、ここは何か。

○ 〇〇

先ほども御説明しましたとおり、今回は $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン腎症という所見名にして、ヒトに対する意義は低いという御判断かと思っておりますので、表24、表25は毒性所見を記載している表ですので、そこからは抜いて、本文中に43ページのボックスで記載しているような文章ですね。所見名は $\alpha_2\text{u}$ -グロブリン腎症という所見名にして、この文章を本文中に挿入する。そういうのが通例の記載ぶりなのですから、それでよろしいでしょうか。

○ ○○

よろしいですか。

○ ○○

はい。了解しました。

○ ○○

これは慢性進行性の腎症でしたか。

○ ○○

用語としましては α_2u -グロブリン腎症と記載するよう御指示いただいたと認識しております。

○ ○○

それは、蛋白質滴状蓄積腎症ではないのですか。

○ ○○

慢性進行性腎症につきましては表中に残すようにという御指示があったかと思えます。

○ ○○

これは別物です。

○ ○○

別物ですよ。分かりました。

ということで、④はそこで解決という形ですね。

それから、次はマウスの2年間発がん性試験①で、44ページの【事務局より】というところで、①に関しましては腎の絶対重量、比重量増加及び雌の肝絶対、比重量について、病理組織学的所見を伴わないので毒性所見とはしない。肝臓については適応性変化とするということに関しましては、いずれの先生方も同意しているということによろしいですね。

それから、②の十二指腸粘膜の変化に関しまして、これは毒性所見ではないとドシエのほうに書いてあるということで、ここに関しましては、○○は毒性所見としたほうがいいのかという理解でしょうか。説明をお願いいたします。

○ ○○

ドシエの記載では何かがよく分からないのです。マウスの発がん性試験②でも十二指腸の空胞化というのが認められて、恐らく関連する変化だと私は思いましたので、毒性学的なことを考えると、一応毒性学的所見として記載しておいたほうがいいのかと思いました。

これは何か分からないのですよね。白いものが残っている。これは脂肪かもしれませんが、脂肪だったら空隙にもいますしね。それから、これは混餌投与なので、被験物質なのかということですが、被験物質がこういうふうに見えるようになるというのはペグくらいしか僕は経験がないのですよ。ペグとか脂肪沈着とかで、だから本当に何か分からないというのが私の感触です。

安全性の観点から、次の試験でもみられている。ドーズは違いますが、みられているので、関連する変化があるかもしれないということで、毒性変化として残しておいたら

どうかなと思いました。

私の意見は以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の先生の意見に対しまして、○○、いかがですか。

○ ○○

私も何だか分からないというものに関しては同じです。でも、何だか分からないけれども、どうも次のマウスの試験では、かなり高用量なのですけれども、十二指腸、空腸粘膜の空胞化、過形成・肥大とあるので、何らかの影響は十二指腸にも及ぼすものであることは確かなのですけれども、この用量ではまだ毒性と言える毒性変化とは捉えられないよねというところで、載せなくていいのかなという判断です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私は判断できない。少なくともここに事務局が抜き出していただいている考察を読んでもよく分からなくて、上皮変化はマウス解剖前に食餌を絶っていなかったため、生理的特性のものと解釈され、検体の有無と関連性があると判断され云々とありますけれども、そもそもどうやって判断したのかとかが全く分からない。分からないのであれば、○○のおっしゃるとおり、やはり取っておかないといけないのかなというのが今の私の判断ですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

これはそこまで確認していませんけれども、多分試験しているラボが違うのではないかなと思うのですよ。それと、モニターがきちんとされていたら、所見統一はするのだろうと思うのですけれども、○○、どう思いますか。

○ ○○

その後の発がん性試験のときはかなり高用量で空胞化が認められるのですよね。このところに絡んでくるのかどうかというと、ちょっと難しいところで、皆さんおっしゃるように考察が何を言っているかよく分からないというところはあるのですよね。変化なのだけれども、毒性としていないというそこだけの意思だと思うのですけれども、この原因というのは納得いかない。絶食したからとか、そのために起こったというのはあまり見たことがないので、こういう変化が起こっているということで毒性と判断するかどうかというところだと思います。それなので、個人的にはここは毒性としなくてもいいのかなとは思

っていて、その後の空胞化、ここでは所見がしっかり出ていますので、ここからにしたほうがいいかなと個人的には考えていました。

ただ、〇〇がおっしゃるように、これは何らかの変化が出ていて、その後に用量が上がればしっかりと変化が出るというのにつながるかどうかというところが懸念されるところなので、所見として取っておいてもいいのかなとも今考えています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、今の各先生方の意見に基づいて、取りあえずこの所見は毒性所見として入れておくということにしたいと思いますが、よろしいですか。

では、ここはこのまま所見として残すということにしたいと思います。

それから、次が45ページの2年間のマウス②の試験です。ここに関しましても、肝細胞の空胞化を入れる、前胃角化亢進については削除というコメントを〇〇よりいただいているということですが、〇〇、これに関しましてお願いいたします。

〇 〇〇

肝細胞空胞化は毒性変化として出ていたので、記載漏れだと思います。

角化亢進はあってもいいのですけれども、前胃粘膜過形成の副所見みたいなもので、わざわざ挙げる必要はないかなと思ったので、削除でいいと思いました。

以上です。

〇 〇〇

そうすると、案としては、角化亢進は削除ということで、空胞化は入れるということですね。では、今の修正案のとおりでいいということですね。

ほかの先生方もよろしいですね。

では、このように修正したいと思います。

それから、次は表29の用語のところですよ。これに関しても「肝細胞腺腫・癌」と「扁平上皮乳頭腫・癌」を入れたほうがよくないでしょうかという御意見が出ていますけれども、これに関しましてどうでしょう。

〇〇、どうですか。

〇 〇〇

〇〇の御意見でいいと思います。非常に分かりやすいようになっていると思いますので、これでいいと思います。

〇 〇〇

ハーダー腺の腺腫について背景データの範囲内とされていますが、どうしますかというのは。

〇 〇〇

背景の範囲内でしょう。腫瘍発生頻度として載せておいて、背景の範囲内ということで、

これは誘発病変ではないという考察になるのではないかなと思うのですけれども、〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

このレポートは背景の範囲内と言っていて、もともとハーダー腺であれば、背景の範囲内であろうと外であろうとヒトにはないので。

〇 〇〇

外挿性はなしですね。

〇 〇〇

いいとは思うのですけれども、ただ、統計学的に有意差がついているものが載っていたので、載せておいて外挿性なしみたいなものにするのか、そもそも外挿がなければ載せないのか、どちらなのでしょう。

〇 〇〇

1997年実施ですね。ただ、これを実施したラボでそれぞれ色々な試験の背景データがあるので、私がこのメーカーさんだったら、そういうデータを取りにいて、これだけばらつきがあるから問題ないのですよというお話をするのですけれども、その辺まではレポートに書いていなかったと思うのです。背景の範囲内ということで、書かないほうがいいかな。そう思いました。

〇 〇〇

取らないということですね。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

ハーダー腺の話ですよ。でも、これは妙に投与群だけがきちんと有意差がついているので、このまま出しておいて意義はないということを入れるのでいいのではないかと思うのですが、いかがでしょう。わざわざ背景の範囲内だから書かないとしなくてもいいのかなと思ったのですけれども、いかがでしょう。

以上です。

〇 〇〇

ということで、そのまま入れておくということですね。

〇 〇〇

入れておいても、やはり誘発病変ではないという理由が必要なので、そこでは背景データの範囲内の変化であって、本剤の誘発病変ではないという考察をしたということはもし入れるのだったら記載すべきだと思うのです。

〇〇、どう。

〇 〇〇

その一言は要と思います。載せておいて、否定をするという方法もありだと思います。

先ほどの α_{2u} ではないですけれども、これまでこういう事例に関してどうされてきたのかを事務局にもお伺いしたいかなと思っています。

○ ○○

ハーダー腺の事例は現在把握できていません。すみません。

色々ある毒性所見の中で、 α_{2u} -グロブリン腎症はその原因となっている α_{2u} が雄のラットにしかないということで、腎症自体の発生のメカニズムが特定されているので、ヒトへ外挿しないということで、ヒトに外挿しないと判断している例として唯一経験があるのですけれども、今御議論いただいていますハーダー腺は、ハーダー腺自体はヒトにはないと思うのですけれども、そこに何か腫瘍が出てくるというメカニズム自体もヒトにハーダー腺がないということで完全に否定してしまっているものなのかどうかとか、過去の事例としては承知していないのですけれども、そこはどう考えたらよろしいでしょうか。

○ ○○

○○、INHANDでどこかであったか覚えている。私が著者なのですけれども、覚えていない。

○ ○○

覚えてはいないですが、今、事務局のおっしゃったようなことであれば、載せておいて、でも、背景の範囲内でもあるし、ヒトに関しては毒性学的意義は低いものと考えられますみたいなことで文章で記載すればいいのかなと思います。○○のお考えですよ。○○の御意見と同じでよいのではないかと。

○ ○○

ということは、45ページの本文中にそれを記載するということですね。

○ ○○

それで、本文で否定をするということですね。

○ ○○

事務局、大丈夫ですか。

○ ○○

ありがとうございます。

今のハーダー腺の腫瘍に関しましては本文中に記載することとして、背景範囲内であることと、ヒトに対する毒性学的意義は少ない、小さいことを記載するという理解でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○ ○○

いいですか。

今ので、具体的には今、45ページに腫瘍の発生の状況というのが書いてあるのですけれども、ここでハーダー腺の、10行目か。これの後に今の事務局の案を加えるといった感じでよろしいですよ。

○ ○○

そうなりますね。

○ ○○

そうなりますよね。ありがとうございます。本文中に入れるということで了解しました。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

それで神経毒性の前までは全部終わったということでよろしいですか。

そのほか、今までのところで何か気がついたこと、追加はありますか。各先生、よろしいですか。

では、慢性毒性まで確認したということにしたいと思います。今、3時55分なので、4時5分から再開ということで10分間の休憩を取りたいと思いますが、よろしいですか。

では、4時5分再開ということで、一旦休憩に入ります。よろしくお願いいたします。

(休憩)

○ ○○

大変お待たせいたしました。再開させていただこうかと存じます。

○ ○○

それでは、時間となりましたので、事務局、神経毒性のところから説明をお願いいたします。

○ ○○

では、説明をさせていただきます。

47ページ3行目から神経毒性試験が始まります。

(1)の急性神経毒性試験(ラット)に関して、最初に1点お伝えしたい事項がございます。こちらの急性神経毒性試験とその後の亜急性神経毒性試験に関しまして、認められる毒性所見といたしまして総運動機能低下という記載がございますが、こちらに関しまして再度報告書を確認したところ、“motor activity”という記載がございます。通常、「自発運動量」という日本語を使っているところかと存じます。こちらに関しまして用語の変更をさせていただければと存じます。こちらの自発運動量、motor activityに関しましては、試験に用いる装置等が報告書に記載してありまして、状況が確認できましたので、変更をお願いいたします。

では、内容を御説明いたします。

急性毒性神経試験につきまして、事務局よりお伺いしている事項は48ページに記載がございます。

①といたしまして、400 mg/kg体重/日投与群の雌雄及び80 mg/kg体重/日投与群の雌における、自発運動量は、統計検定において有意差は認められませんでした。試験実施機関の背景データより低いことから、検体投与の影響としましたとお伺いしております。

こちらに関しまして、49ページに先生方からいただいたコメントを記載しておりますが、

〇〇からは同意します。〇〇からは、明らかな影響がみられますので、検体投与の影響とすることに同意いたします。〇〇からは事務局の御提案に賛成ですと御見解をいただいております。

48ページの②といたしまして、お伺いは、表30のとおり毒性所見が認められました。本剤の急性神経毒性の有無について御検討ください。また、急性神経毒性があると御判断される場合には、併せて発達神経毒性についてどのように判断したらよろしいか御検討くださいと記載しております。

この下にEPAの2021年の評価書について抜き書きをしております。関連する文章ですが、大まかな内容といたしましては、神経毒性については影響がみられるが、明確なNOAEL、LOAELがあり、顕著な病理学的又は神経病理学的所見がなく、他のデータベース内の研究でも神経毒性の証拠がなく、懸念は低いとされております。

また、発達神経毒性については、ラット又はウサギの発達毒性試験や2世代繁殖試験において質的又は量的な感受性の証拠はないとしております。明確なNOAEL、LOAELがあり、裏づけのある病理学的又は神経病理学的所見がなく、他のデータベース内の研究でも神経毒性の証拠がなく、懸念は低い旨、記載がされておりました。

こちらの②につきましましていただいたコメントは49ページに記載がございます。

〇〇からは、振戦、総運動機能低下、こちらは自発運動量ですが、歩行協調運動障害のいずれも統計学的に有意差がなく、神経病理組織学的検査で毒性影響が認められなかったこと等から、急性神経毒性があるとまでは言えない旨、コメントを頂戴しております。

また、〇〇からは急性神経毒性はありと判断しますといただいております。

〇〇からいただいたコメントにつきましては、こちらは発達神経毒性についてかと思いますが、2世代繁殖試験の報告書には、児動物の行動や神経系の病理所見の記載自体がないので、判断が難しく思います。当日議論させていただければと思いますといただいております。

また、〇〇から本文中、確認ということでコメントをいただきまして、47ページの9行目ですが、誤記載、削除漏れがございましたので、その旨を〇〇、〇〇、〇〇から御指摘いただきまして、修正を加えております。

続きまして、49ページ2行目、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）の試験を記載しております。

事務局からお伺いしている事項は50ページ13行目から記載しており、①といたしまして、本剤の亜急性神経毒性の有無について御検討ください。また、亜急性神経毒性があると判断される場合には、併せて発達神経毒性についてどのように判断したらよろしいか御検討くださいとお伺いしております。

こちらに関しましては、51ページにいただいたコメントを載せております。

〇〇からは、着地開脚幅増加は統計学的に有意差が認められないとのことですが、こちらに書いてあるレポートを見ますと有意差があるようです。これを踏まえると、亜急性神

経毒性がないとは言えないように思います。

発達神経毒性については、EPAの判断は妥当と思われ、また、本重急性神経毒性において神経病理組織学的検査において検体投与による毒性影響は認められなかったこと、発生毒性試験においても神経系に関わる毒性が認められていないようですので、なしでよいと思いますとコメントをいただいております。

〇〇からは、有意差のないこの程度の増加を毒性影響と取るべきか疑問ですといただいております。

〇〇からは、急性亜急性神経毒性はありと判断します。発達神経毒性に関しては、ラット又はウサギの発達毒性試験又は2世代生殖毒性試験の結果からしか分かりませんが、陰性と判断するべきかもしれませんということで、専門の先生の御意見をお聞かせくださいとしております。

少し前後いたしますが、1番目に御紹介いたしました〇〇からいただいたレポート、着地開脚幅増加に関する資料に関しましては机上配布資料3として提供しております。御議論いただく際には、こちらを参考として御確認いただければと存じます。

続きまして、2番目のお伺いがございます。50ページに戻りまして、120 mg/kg体重/日投与群の雄の投与13週及び雌の投与8週及び13週において、着地開脚幅増加は統計学的に有意差が認められないものの、対照群より121%~136%増加していることから、検体投与の影響と考え、毒性所見とする案としましたとお伺いしております。

〇〇からは同意する旨、〇〇からは有意差のないこの程度の増加を毒性所見と取るかは疑問、〇〇からは事務局の御提案に賛成ですという御意見をいただいております。

同じ試験で3番目のお伺いは51ページ上のほうに記載しておりますが、120 mg/kg体重/日投与群の雄の投与8週及び13週並びに雌の投与13週において、自発運動量ですが、こちらは統計学的に有意差が認められないものの、対照群より107%~123%増加していることから、検体投与の影響と考え、毒性所見とする案としましたと御検討をお願いいたしました。

〇〇からは同意しますという旨、〇〇はこちらも有意差のないこの程度の増加を毒性影響と取るべきかどうか疑問ですといただいております。また、〇〇からは事務局の御提案に賛成ですといただいております。

〇 〇〇

ここで一旦確認しましょう。

では、神経毒性試験のまずは急性神経毒性試験のところ、48ページの【事務局より】というところですが、総運動機能というのを、自発運動量とよく通常使われる用語に修正するというですけれども、それに関しまして、①の400 mg/kg体重の雌雄と80 mg/kg体重投与群の雌の自発運動量の低下に関しましては、背景データより低いことから検体投与の影響としましたということにつきましては、〇〇、〇〇は同意ということで、検体投与による影響だということの問題ないかと思いますが、ほかの先生方もよろしいですか。

それから、②につきましては、今度は急性毒性の有無についてということで、急性神経毒性があるとした場合には併せて発達神経毒性についてということになりますが、ここににつきまして、急性神経毒性というところに関しては、〇〇からは振戦、自発運動量、協調運動等の低下とか運動障害というものについては、統計学的な有意差がないということと、神経病理組織学的検査でも影響がないということ、それから、8日と15日後には自発運動量の低下が認められたことから、急性毒性等はあるとまでは言えないということです。

ほかの先生方は急性毒性があると意見が分かれているところだと思いますけれども、まず〇〇のほうから少し補足説明も含めてこの辺のところの説明をお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。ありがとうございます。

これを見たときには、まず急性神経毒性ありとまで言えないのではないかなと思ったのです。有意差がないからということと、振戦も軽微だということ、あと、病理学的にも影響はないということだったので、そうかなと思ったのですけれども、資料が届いて先生方の御意見を見て、もう一回元の資料を見たりしたのですけれども、先ほど亜急性のほうで机上配布資料3というのをいただいたと思うのですが、これはありがとうございます。もう一回急性神経毒性の報告書を見返してみますと、これもやはり有意差があるという記述があったのです。全611ページ中の39ページのところになるのですけれども、そうすると、この方々の統計のやり方が少し恣意的に見えるところがあって、あの場では有意差があるのだけれども、Post-hoc testをやってどこどこに有意差があるのかということを中心にきちんと書いていない感じがしました。見たつもりなのですから、もしかしら見落としがあるかもしれないのですが、だから、今、事務局のほうでここは非常に減っているところ、有意差はないけれども書きましたと書いていただいていますけれども、実際はこれは有意差があるのではないかなと思われま。少なくとも群間で検定したときには影響があるというp値は出ていますので、これは全く影響はないということはないのではないかと。自発運動量についてですね。

それを考えると、自発運動量が恐らく有意に低下していて、振戦があるということを考えて、運動量低下だけだと中枢の神経毒性かということところは難しいなと思うのですが、少し振戦が出ている。振戦の評価の仕方も出ていない、出ていない、出ていない、それがちょっと出たとかということで、統計学的な処理をやっていないので分からないのですが、それも併せて考えると、急性神経毒性はないとは言えないなと今考え直しているところです。

コメントのところ8日と15日後にということを書きましたけれども、これは急性毒性を考える上では関係ないことでしたので、取り消したいと思います。

急性の今の部分に関しては以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、今のところでいくと、急性毒性はありと判断したほうが妥当だろうという理解でいいということによろしいですね。

○ ○○

ないとは言えないということです。

○ ○○

ほかの先生方、いかがでしょうか。今、○○の説明を受けて、何かコメントがありましたら。

○○、ありとはっきり書いていますけれども、どうでしょうか。

○ ○○

自発運動量の低下も明らかで、有意差がないと言われてはいますが、私も軽度でも振戦があった場合は脳に影響が出ているとは思いますが、急性神経毒性のときは病理変化は出ないことが多いのですよね。だから、病理変化は当てにならない。こんなことを病理の僕が言うのもなんなのですが、私はこれは急性毒性があるのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○、いかがですか。

ありがとうございます。そうすると、急性神経毒性はありというところでの同意ということで、そういう意味では、急性神経毒性があるだろうと判断したほうがいいという見解でいいのかなと思います。

そうすると、それに合わせて発達神経毒性というところの評価になると思うのですが、これについて、事務局、私は忘れてしまったので確認ですけれども、申請者側としては発達神経毒性に関しての評価というか見解というのはどのように書いてあったのでしょうか。

○ ○○

申し訳ございません。今すぐに御用意ができないので、後ほどまた確認します。

○ ○○

分かりました。

では、そののところに関連して○○はコメントを出されているのだと思うのですが、○○、コメントをお願いいたします。

○ ○○

○○です。

次のボックスのところでコメントするべきだったのかもしれませんが、次の亜急性神経毒性のほうでも発達神経毒性をどう判断するかということが質問されていますので、そちらで書くべきだったのかもしれませんが、どういたしましょう。そちらでということであれば、ここではなくて亜急性神経毒性のほうをお話しいただいてから発達神経毒性について

御議論させていただこうかと。

○ ○○

では、後のところでコメントをいただくことにします。

では、先に進んで、亜急性神経毒性のほうに行きたいと思います。49ページの亜急性神経毒性試験のところ、【事務局より】の50ページの①ですけれども、本剤の亜急性毒性の有無についてということで書いてありますが、これに関しましては、先ほど○○のほうから有意差は認めないということで、これは先ほど資料を示したようにあるというようなことのコメントですね。

それから、○○のほうは有意差のないこの程度の増加を毒性と取るべきかどうか疑問ということで、○○ははっきりあると。この辺は意見の差があるようですので、ここのところを確認していきたいと思います。

まず○○、机上配布資料3の説明も含めて、少しコメントをお願いいたします。

○ ○○

○○です。

机上配布資料3は元になる資料なのですけれども、この試験はどういうふうな統計で評価したかというのが表面に記載されています。Rep-ANOVAを使いましたということです。この中に“Landing Foot Splay”というのがある、それを使いましたと。その結果が裏面に記載されていて、“Treatment x Time x Sex”だと有意差はない。だけれども、“Treatment x Time”だと有意差があるというのが2行目にあって、なおかつ40 mg/kg体重/日と120 mg/kg体重/日のところは有意にp値が小さい値が出ていますということです。この評価書を書いている方は統計学的に有意差はないと言っているのですけれども、ここを見るとやはりグループ間には差がある。普通に考えると、というか表を見て考えますと、やはり高用量を使ったもので慢性投与、長いことやっていたものが数値が変わってきていますので、そこのところは恐らく“Post-hoc test”をやったら有意差がついているのではないかなと推測して、そこから考えると急性神経毒性があるのではないかなということ。

ここまでの説明でよろしいでしょうか。

○ ○○

まずはそのところ、ありがとうございます。

そうすると、亜急性神経毒性はあるという形ですけれども、○○、今の○○の補足説明を受けてコメントをお願いいたします。

○ ○○

○○です。

私のコメントはどちらかというと○○、どうなのでしょうかと振っただけなのですけれども、今、有意差もあるということでしたので、それで了解いたしました。ありがとうございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今の説明を受けて、このところは亜急性神経毒性はありというふうに理解するということだと思います。

それから、次が事務局の①のところで、それに関連してということで、亜急性神経毒性があると判断した場合には、併せて発達神経毒性をどのようにということで、EPAの判断を資料提供していただいているところです。

この部分について、○○、続いてお願いいたします。

○ ○○

○○です。

EPAの文章を読みますと、当てにならないということですがけれども、病理組織学的なものに影響がないということと、あとは発達神経毒性のところでも神経系に毒性が出ていないと。私、そこまで細かいデータは確認していませんけれども、文章にはそう書いてありますので、そういうことであれば、病理学的なものがないというところが大きいと思うのですがけれども、亜急性神経毒性でも影響がないと考えていいのではないかなと思いました。

先ほどのものは、急性神経毒性はないと判断したので、そのところはコメントしませんでしたけれども、急性神経毒性がある場合には発達神経毒性のほうも考えてくださいということがありましたので、同じような理由で急性神経毒性のほうでも発達神経毒性のほうには影響があるとは言わなくてもいいのではないかなと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、先ほどコメントをお願いした○○、このところをお願いいたします。

○ ○○

○○です。

急性と亜急性でどちらも神経毒性があり、発達神経毒性の試験というのはされていないということになるかと思しますので、あとは繁殖試験とか発生毒性の試験の中でどういうデータが出ていたかということになるかと思うのですがけれども、繁殖試験の報告書を見ても、FOBというか行動がどうだったかということを見た項目自体がないような感じでしたので、影響がなかったのか、それとも見ていないのか、そのレベルで分からないというところかと思っています。

そうなりますと、EPAの説明のように、この毒性自体の重篤性とかということになるかと思うのですがけれども、きれいなNOAELが取れているということですか、あるいは最終的に選定したエンドポイントがNOAELをカバーしているという説明が妥当かということになるかと思っています。すみません。結局分からないというコメントになってしまいます

けれども、そういったところが判断基準になるかと思しますので、御意見を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。

そして、先ほど事務局にお願いした発達神経毒性試験についての申請者側の見解というところは何かありましたか。

○ ○○

説明としましては、発達神経毒性が極めて低いと考えられたためという説明がされています。

○ ○○

特に試験等のことは何もないということですね。

○ ○○

はい。試験は実施されておりません。

○ ○○

分かりました。

ほかの先生方、発達神経毒性についてよろしいですか。何かコメントはありますでしょうか。

私も2世代繁殖試験の成績を見ても、特に生存率に影響があるとか、出生児、特に親動物に比べて非常に感受性が高いとかというような所見は得られていないということを見ると、特にあえて安全係数の追加というようなことも含めて、このデータからは可能性というのは低いのではないかなと判断しています。それから、みられている所見を考えても、発達神経毒性が危惧されるような所見というのはないのではないかなと考えます。

ということで、非常に限られたデータですけれども、発達神経毒性の可能性は低いということは判断できるのではないかと思います。事務局、ここを何か記載する必要はあるのですか。評価書の中に書く必要はあるのですか。

○ ○○

恐れ入ります。

発達神経毒性についてのコメントを何か書く必要があるかということですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

特段の問題がなければ、通例では記載はしていただいていなくて、何らか懸念があるといった場合に記載いただいているものかなとは思いますが。

○ ○○

分かりました。では、あくまでも見解としては特に記載するような懸念はないと判断し

たいと思います。

次が亜急性神経毒性試験の②の着地開脚幅の増加ということに関しましては、いずれの先生方も毒性所見とするということに関して同意していただいています。

③の自発運動量の増加というところに関しまして、有意差はないけれども毒性所見とするということで、これも各先生方の同意を得られているということで、毒性所見とするということです。

ということで、このところで何か追加のコメント等がありますでしょうか。よろしいですか。

では、神経毒性まで終了ということにしたいと思います。

事務局、続いて生殖発生毒性試験の説明をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、52ページを御覧ください。

生殖発生毒性試験を記載してございます。

2世代繁殖試験（ラット）につきまして、何点か修正をいただいている事項がございます。修正事項は、53ページの1行目下に、○○より、一般毒性の表記を修正するのであれば、こちらも含めた表現にすることということで、戻りまして表33のところですが、肝細胞肥大のところですが、び漫性のところの修正が必要かと思います。

また、戻りましていただいたコメントですが、壊死に伴うものなので削除でいいかと思っておりますといただいております。記載場所は表33の75 mg/kg体重/日の親P、児F₁の雄のところの尿細管内石灰化のところにコメントを頂戴しております。

事務局からお伺いしている事項は、53ページに戻りまして2行目下に記載しております。P世代の親動物5 mg/kg体重/日投与群の雄で認められた肝絶対及び比重量増加については、比重量の増加が5%未満と比較的少ないことから検体投与の影響としませんでしたということでお伺いしております。

いただいたコメントは、○○からは事務局案でよいと思います。○○からは、報告書72ページを確認したところ、病理組織学的所見についても対照群から増加はないようですので、投与影響と取らないことに同意いたしますとコメントを頂戴しております。

続きまして、53ページ4行目から発生毒性試験（ラット）①の試験を記載いたしました。

こちらにつきまして、7行目と11行目、誤記載がございましたので、事務局にて修正をさせていただきます。

続きまして、事務局からお伺いしている事項は54ページ5行目下から記載しております。

①といたしまして、母動物の体重増加抑制を報告書にて確認したところ、50 mg/kg体重/日投与群で体重変化量に有意な増加抑制がみられますが、体重の値では有意差がなく、対照群との差が僅かと考え、前版どおり毒性所見としない案としましたということでお伺いしております。

こちらにつきましていただいたコメントは55ページ、〇〇からは前版の判断を尊重したいと考えます。〇〇からは毒性所見としない案に同意しますといただいております。

同じく54ページ、事務局からのお伺いの②ですが、1点修正をさせていただければと思います。「120 mg/kg体重/日投与群の母動物における体重増加抑制及び摂餌量減少及び」の後の児動物における骨格変異（腰肋）については誤記載でございますので、削除をお願いいたします。こちらの②につきましては、母動物の体重増加抑制等についてARfDのエンドポイントとした旨をお伝えして、御検討をお願いしております。

いただいたコメントは、〇〇から母動物の毒性所見はエンドポイントとしなくてもよいと考えますといただいております。〇〇からは先ほどの誤記について御指摘をいただいております。

続きまして、3番目のお伺いは55ページの上のほうとなりますが、120 mg/kg体重/日投与群の児動物における骨格変異（腰肋）は、母動物に毒性影響がみられる用量での変化のため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということでお伺いしております。

こちらにつきましていただいた御意見は、〇〇からは、母動物でみられる毒性所見は重篤なものとは考えられないので、エンドポイントとしておいたほうがよいと考えますといただいております。〇〇からは、②と③のお伺いの矛盾点について御指摘いただいた上で、連続投与で母動物に毒性影響がみられる用量ではありますが、単回投与で腰肋を生じる薬剤作用機序も存在することから、ARfDエンドポイントと取る案に賛成いたしますといただいております。

4番目のお伺いは、120 mg/kg体重/日投与群の母動物において、肝臓及び腎臓の比重量に有意な増加はみられますが、絶対重量には変化がなく、体重低下に伴い、相対的に比重量が増加したものであると考え、毒性所見としないことについて御検討をお願いしております。

〇〇からは毒性所見としなくてよいと考えます、〇〇からは毒性所見としない案に同意いたしますとコメントをいただいております。

続きましては、56ページを御覧ください。

3行目から発生毒性試験（ウサギ）①の試験を記載しております。

こちらにつきまして事務局からお伺いしている事項は、15行目下に記載いたしました。胎児の舌骨湾曲増加については、恐らく母体毒性による二次的なものであると考えられたとドシエに記載がございまして、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。御検討をくださいということをお願いしております。

こちらに関しましては、〇〇から、舌骨体の湾曲という所見はあまりみられない所見ですが、その発現状況や頻度から、形態的な異常所見ではなく骨化状況に関連した形態所見と考えるのが妥当だとして、エンドポイントとしなくてもよいと考える旨、コメントをいただいております。〇〇からはARfDのエンドポイントとしないことに同意しますとコメントを頂戴しております。

続きまして、57ページ1行目から発生毒性試験（ウサギ）②の試験がございます。

こちらですが、5行目のところに腎臓、肝臓の「臓」の字に誤記ございましたので、〇〇から修文をいただいております。

また、事務局よりのお伺いは10行目下に記載いたしました。本試験は前版から記載されている試験ですが、今回報告書の提出がなく、一群6～7匹で実施された試験でEPAにも記載がありません。扱いについて御検討くださいということをお願いしております。

〇〇からは記載しなくてもよいと考えます。〇〇からは、①の試験で十分にも思えるので記載しないか、参考資料としてもよいように思いますとコメントを頂戴しております。

〇 〇〇

ありがとうございます。一旦ここで切りましょう。

では、生殖発生毒性試験のところを確認したいと思います。

まずは、2世代繁殖試験のところでの〇〇からのコメントは用語の修正というところで、先ほどの一般毒性のところでありましたように小葉中心性の肝細胞空胞化ということで、「び慢性」というのを削除するというのは、先ほどの議論を反映した形で「び慢性」を削除するというコメントであるかと思えますけれども、これは削除するという方向にしたいと思えます。

それから、もう一点、尿細管内石灰化というところの用語につきましては、この辺は記載する箇所、壊死に伴う所見ということなので、もう少し補足いただければ。〇〇、お願いいたします。

〇 〇〇

絶対削除しないといけないわけではございません。ただ、その下に尿細管上皮壊死とありますので、壊死した部分に石灰がついているだけだから、あえて挙げる必要もないかなと思った次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それに関しまして、〇〇、どうでしょうか。

〇 〇〇

特になくてもいいのではないのでしょうか。

〇 〇〇

削除してもよいということで。

〇 〇〇

はい。壊死のほうが重篤な変化なので。

〇 〇〇

では、削除という形で。

〇〇、削除する方向でよろしいですか。

ありがとうございます。同意していただきましたので、石灰化は削除したいと思います。

次が【事務局より】というところでの肝絶対及び比重量増加については検体投与としないという案につきましては、私も〇〇もいずれも同意するということで、特にこのまま毒性所見としないということでもいいと思います。

それから、②の発生毒性試験（ラット）の試験ですけれども、54ページの【事務局より】の①ですけれども、50 mg/kg体重/日投与群での体重変化量に有意な増加抑制がみられるけれども、体重値では有意差はないということ、その差は僅かだということで、毒性所見としないという案につきましては、前版の判断をあえて覆すような明確な根拠もないということも含めて、前版の判断をそのまま尊重するということでもいいかなと思います。〇〇も毒性所見としないということですので、ここは毒性所見としないということにしたいと思います。

それから、②の120 mg/kg体重/日投与群の母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少に関してもARfDのエンドポイントとしないということについて、これも特に異論はないということですので、エンドポイントとしないことにしたいと思います。

それから、③の120 mg/kg体重/日投与群の児動物の骨格変異（腰肋）に関しまして、母動物に影響のみられる用量での変化ということで、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということですが、この辺につきまして、まず〇〇のほうからもしコメントがありましたらお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

母動物で毒性影響がみられるということですが、〇〇もコメントいただいていますように、重篤なものでもないということと、腰肋の発達機構といいますか、形成過程で感受性のある時期というか、ある特定の時期に投与されると腰肋が出るような剤というのはあったと記憶していますので、もしそのようなメカニズムに作用するものだった場合は、単回投与である特定のタイムウィンドウに投与されれば腰肋が出得るということになるかと思います。連続投与では母動物に弱い毒性が出ていますけれども、単回投与であれば母動物への影響もないという推測ができますので、ARfDのポイントと取っておいたほうがよいのではないかと思った次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

私もここに関しては必ずしも母動物の二次的な影響というか、何が影響しているのかということはいきり切れない部分がありますので、この程度の影響で増えるのであれば、ほとんどの剤は腰肋が増えるのかなという論理になってしまうので、ここはARfDのエンドポイントとしておいたほうが良いと判断します。ということで、ARfDのエンドポイントとしたいと思います。

そのほかの先生、何か追加のコメントはありますでしょうか。よろしいですか。

では、③についてはARfDのエンドポイントとするしたいと思います。

それから、④に関しましては、肝臓及び腎臓の比重量の有意な増加については毒性所見とはしないということにつきましては、いずれの先生方も同意ということで、毒性所見とはしないというふうにしたいと思います。

続きまして、ウサギの試験に入りたいと思います。

56ページの【事務局より】というところですが、胎児の舌骨湾曲増加については、報告書及びドシエにて恐らく母体毒性による二次的なものであると考えられたとの考察があり、エンドポイントとしませんでしたというところにつきまして、〇〇はエンドポイントとしないということです。

特に何かコメントがあればお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

特に追加のコメントはございません。

〇 〇〇

分かりました。

私のコメントに書いてあるように、所見として舌骨体の湾曲というのは、malformationの分類に入る所見になってしまうのです。ところが、このデータを見ると、ここの施設で使われているのは恐らく形態的に見た、観察者が見た形をそのまま所見として書いているということで、これは多分骨化の状態が全部が骨化してなくて、湾曲しているような形で骨化しているという所見だろうと判断しています。そういう意味では、骨化の状態を反映させた所見だろうということで、私としてもエンドポイントする必要はないだろうということで、ここに関しては事務局案どおりでいいと思います。

それから、次が57ページのウサギの②の試験ですが、これは先ほどの①の試験の用量設定に当たるような試験ではないかと思うのですが、これについて私は記載しなくてもいいのかなと思ったのですが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

海外評価書を見たところ、ウサギ①の試験の用量設定試験であるようなことが書いてありましたし、そこにもサプリメントデータという記載がありましたので、そうすると、①の試験でデータとしてはカバーされるのかなと思いました。記載しないか、高用量で死んでいるというデータに何か意味があるのであれば、参考資料にするという判断もあるかな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。

通常、もし①の試験で高用量で所見がなければ、その上の少量の情報というのはありますけれども、一応中毒量が30 mg/kg体重/日で取られているので、特にそれ以上の高い用量で死亡するという所見も特に必要ないのかなと私は思っていますので、削除という形にしたいと思います。ということで、この②の試験は削除するということにしたいと思いますけれども、ほかの先生方、よろしいですね。

では、そのようにしたいと思います。

ということで、遺伝毒性の前まで終了したということです。

事務局、そろそろ時間ですけれども、どうでしょうか。

○ ○○

1点念のためにお聞きしてもよろしいでしょうか。少し前の試験になって恐縮ですが、35ページから始まる90日間亜急性毒性試験（マウス）でございますが、表21に記載してある200 mg/kg体重/日以上肝絶対及び比重量増加に関しましては適応性変化とするという御判断をいただいたかと存じますが、念のためにお聞かせいただければと思いますが、その下に書いてあるび慢性肝細胞肥大の記載につきましては残したほうがいいのかという点をお聞きしてもよろしいでしょうか。

○ ○○

今のは表21のところでしたか。

○ ○○

表21のところでございます。こちら適応性変化とさせていただいてもよろしかったでしょうか。

○ ○○

これは両方とも薬物酵素誘導による変化という判断ですよ。だから、適応性変化という判断でいいのではないかなと思うのですが、○○、いかがですか。

○ ○○

そのように結論づけたと思います。なので、ここは中心性汎小葉び慢性というのは肝細胞肥大に対しては全て削除で、肝絶対及び比重量増加も上の部分に移るということになると思います。大丈夫でしょうか。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかよろしいですか。

ほかの先生方も今までのところでもし確認事項等がありましたら、挙手をお願いします。よろしいですか。

では、事務局、今日はここまでという形でよろしいですか。遺伝毒性の前までというところで。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

○ ○○

遺伝毒性のところを確認しておきたいというようなところがあれば。次回までのところで。よろしいですか。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

では、今回は遺伝毒性からということで、農薬評価書案につきましては、本日御指摘があった事項等を踏まえて修正させていただきます。

○ ○○

分かりました。では、そのようにお願いします。

そのほか事務局から何かありますでしょうか。

○ ○○

恐れ入ります。事務局からです。

次回、10月6日ということで、続きから御審議をお願いしたいと思います。よろしくお願ひいたします。

○ ○○

分かりました。続きということで、今日の確認事項も含めて、そのようにお願いいたします。

その他、事務局から何かありますでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

分かりました。

では、これで本日の会議を終了させていただきます。本当に長時間ありがとうございました。

では、また来月よろしく申し上げます。

以上