

# 食品安全委員会農薬第二専門調査会

## 第45回会合議事録

1. 日時 令和7年12月15日（月） 14:00～17:02

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室（Web会議システム併用）

3. 議事

- (1) 農薬（フェンメゾジチアズ）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、  
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、祖父江委員、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、橋本係長、鈴木係長、山守係長、  
貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、石井技術参与

5. 配布資料

資料1 フェンメゾジチアズ農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

そういたしましたら、定刻となりましたので、ただいまから第45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まして、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、当庁又はWebに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9名、専門参考人4名に御参加いただく予定です。

〇〇、〇〇より少し遅れて御参加予定、〇〇より途中で御退席予定との御連絡をいただいております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事次第に沿って議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フェンメゾジチアズ）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。

事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

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

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてフェンメゾジチアズ農薬評価書（案）、資料2として論点整理ペーパー、以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

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

〇 〇〇

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について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

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。

ないようですので、それでは農薬（フェンメゾジチアズ）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。

○ ○○

お願いします。

フェンメゾジチアズは殺虫剤で、今回、稲及び稲（箱育苗）への新規登録申請と畜産物への基準値設定の要請がなされているものでございます。

では、資料1の評価書案を御用意いただけますと幸いです。

3ページ、審議の経緯でございますが、本年10月に要請事項説明のあったものでして、今回農薬第二専門調査会にて御審議をお願いいたします。

ページをおめくりいただいて、5ページでございます。

評価対象農薬の概要ですが、用途は殺虫剤でございます。

構造式は6. に示すとおりでございます。

6ページの6行目、開発の経緯に記載しておりますが、本剤はメソイオン系殺虫剤であり、昆虫の中樞神経に存在するニコチン性アセチルコリン受容体と結合することによりイオンチャンネルを不活性化し、神経伝達を遮断することによって殺虫効果を示すと考えられているものでございます。

続いて、7ページから安全性に係る試験の概要をまとめております。

11行目、土壌中動態試験の結果が記載されておりました、好氣的湛水土壌、好氣的、嫌氣的土壌試験と土壌吸着試験の結果を記載しております。特段御意見は頂戴しておりません。分解物はいずれの試験でも幾つか認められているという結果でございます。

続いて9ページの2行目、水中動態試験の結果がでございます。加水分解試験、水中光分解試験が行われており、こちらも特段御意見はいただいております。

9ページの23行目あたりからの修正なのですが、本剤の評価書全体を通して「フェンメゾジチアズ」と記載すべきところ、「フェンメゾチアズ」と書いてしまっていた箇所が幾つかございましたので、○○より修文をいただいております。

続いて10ページの5行目、土壌残留試験の結果を記載しております。

表7に関しまして、○○より脚注について御指摘をいただきました。水田から検出されたのは田面水からM12とM14だけ、畑地からはM2とM14だけではないですかという御意見を頂戴しましたので、御指摘のとおり修正をいたしました。御確認をお願いいたします。

続いて、10ページ23行目から植物代謝試験の結果をまとめておりました、水稻の茎葉処理と土壌処理で2つ試験が行われております。

ページをおめくりいただきまして、結果の表8に関して【事務局より】を作成しております。17行目でございます。1点目、代謝物M14について、報告書の記載に基づいて脚注aを追記している点。2点目、報告書とドシエで値が異なるデータがございまして、報告書の合算が誤りと考え、ドシエの値を記載しているという点について2点御確認をお願いしておりました。

〇〇より確認しましたといただいでいて、〇〇より、1点目について、代謝物M14は植物代謝試験時においても生成されている可能性も否定できませんので、以下の注釈でいかがでしょうかと脚注の修正案をいただいでいておりまして、〇〇コメントに基づいて事務局にて脚注aを修正しております。2点目について、確認しました。M2も修正値ですねと御意見をいただいでいております。〇〇より、1点目、2点目とも了解しました。問題ありませんといただいでいております。

その下に記載しております【事務局より】については、次の項目に関連するため、先に②の試験を御説明させていただきます。

12ページの2行目から土壌処理の試験結果をまとめておりまして、〇〇より本文の修文をいただいでいております。

ページをおめくりいただきまして、13ページの4行目を御確認ください。〇〇より2点御意見を頂戴しておりまして、1点目、D-グルコースについて、抽出残渣からの検出なので、抽出区分のカラムに書かず、抽出残渣のほうに分けて書いたほうがよいですとD-グルコースの記載の位置について御指摘をいただきました。

2点目、二重下線を抽出残渣のところに引いているのですけれども、ここの数値はドシエの34ページの表の値のほうが適切ではないかという御意見をいただきましたので、そのように修正しております。御確認をお願いいたします。

こちらの2点の御指摘に関して、先ほどの11ページの表8に関しても同様の状況かと思いますので、記載位置や表の値の修正を行っております。御確認をお願いいたします。

13ページの6行目から植物代謝試験の主要代謝経路に関する記載があるのですが、6行目の「ピリジン環」について、〇〇より「ピリミジン環」ではと御指摘を頂戴しましたので修文いたしました。

続いて、14ページに作物残留試験の結果をまとめております。フェンメゾジチアズ並びに代謝物M2及びM12について作物残留試験の結果を記載しておりまして、親化合物と代謝物M2は可食部で定量限界未満、代謝物M12は玄米で0.05 mg/kg認められているという結果でございます。

続いて、14ページの13行目から家畜代謝試験の結果をまとめておりまして、ヤギとニワトリの試験の結果でございます。

まず、ヤギについては、27～28行目にかけて本文中の値の修正を〇〇よりいただいでしております。

ページをおめくりいただきまして、こちらの表10に関して、〇〇より2点御指摘をいただいでしております。

1点目は血液の値についてですが、ドシエに濃度の数値の記載を見つけられませんでしたという御指摘ございました。

2点目は、血液の下に胆汁の結果をまとめているのですけれども、こちらについても報告書のTable 5の値と少し違うのではないかという御指摘を頂戴しております。

また、〇〇からも胆汁の値について修正を頂戴しております。

まず1点目の血液の値についてですが、こちらはプール試料で測定されていないため、報告書の値を基に、2頭の平均値を事務局にて計算し、記載をしていたところでございます。参考にそれぞれの個体値を記載しておりますが、取扱いについて御検討をお願いいたします。

また、2点目、胆汁の値については、血液同様に報告書の値を基に事務局にて計算値を記載していたのですが、〇〇からの御指摘もありまして、報告書のTable等の値を基に修正をしております。御確認をお願いいたします。

続いて、17ページの9行目からニワトリの結果をまとめておりまして、20行目の値について、〇〇、〇〇より修正をいただいております。

ページをおめくりいただいて、18ページの7行目を御覧ください。〇〇より御指摘があった点について、表13の排泄物、ケージ洗浄液及びケージリンスの値について記載場所が見つけれませんでしたという御指摘を頂戴しておりました。

その下、【事務局より】に書いておりますが、排泄物の値は報告書のTable 13、14より、ケージ洗浄液とケージリンスの値はTable 6、7より引用しております。改めて確認しまして、ケージ洗浄液とケージリンスは10羽の平均値であったため、脚注cを追記しております。御確認をお願いいたします。

続いて、19ページの9行目をお願いします。表15に関しまして、フェニル標識体のフェンメゾジチアズの肝臓の代謝物M14の値が報告書とドシエで少し記載が異なっております。報告書の値を記載したことについて御確認をお願いしておりました。

〇〇より確認しました、〇〇、〇〇より了解しましたという御意見を頂戴しております。

〇〇より、代謝物M14について、HPLCの移動相にアセトニトリル/水系を使用していますが、植物代謝試験のように人工生成である可能性については、M14が検出されていないサンプルのほうが多いことから否定できると思います。したがって、植物代謝試験においてもM14の全てが人工生成とみなすのは適切ではないように思われますと御意見をいただいております。

20ページの2行目から家畜代謝試験における主要代謝経路の記載をまとめています。まず、2行目の「フェニル環3位」というところを〇〇より「4位」と修正いただきました。また、先ほどの植物代謝試験のところと同様で、3行目の「ピリジン環」については「ピリミジン環」であると思われるため、修正しております。

続いて20ページの8行目、畜産物残留試験の結果をまとめております。本文については特段御意見はありませんでしたが、80ページの別紙4について少し修正がございますので、御説明させていただきます。

80ページをお開きください。

こちらの表について、〇〇よりドシエの表に基づき数値の修正をいただきました。改めて確認しましたところ、無脂肪乳及び乳脂肪の最大値の数値は3頭の平均ではなく、脚注

に誤りがありました。表全体に付していた、「数値は3頭の平均値」という脚注について、全乳のみ該当する脚注でしたので、脚注bとして修正しております。この脚注を追記し、値としては元の値とすることによろしいか御確認をお願いいたします。

動物体内動態試験の前まで御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、戻って確認していきたいと思います。

まずは、誤記に関する修正がありますが、その部分に関しましては細かく見ませんけれども、まずは10ページの土壌残留試験の表7のところでも○○からの御指摘に従った形で修正案が出ております。○○、これでよろしいですか。

○ ○○

○○ですけれども、修正はこれでよろしいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、次は11ページの表8の中で、まずは御指摘のところ、○○のコメント、①、②のところ、少し説明も含めてお願いいたします。

○ ○○

○○です。

①ですけれども、M14は全てが人工生成物のような注釈でしたので、それは植物代謝試験において生成している可能性も否定できませんので、「含む」と。人工生成物として出てきたのではないかとということを含むということで、注釈はそのような書き方が正しいのではないかと修正にしております。

②は事務局の修正について確認で、M2のほうも修正が入ったというのが私からのコメントですけれども、これは修正は済んでいるところです。

○ ○○

ありがとうございます。

今、①のところの修正は○○の修正案の形で事務局に出してもらっていたのですけれども、ほかの先生方はこの修正でよろしいですか。

お願いします。

○ ○○

○○です。

先ほど事務局のほうから19ページに類似のM14の話というのが、○○からも御意見が出ているのですけれども、結局、人工生成である可能性は捨て切れない部分もあるけれども、19ページのほうはそんなにないという話です。それも加味して、11ページの①というのは「含む」というような○○のコメントに私も同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、この修正案で行きたいと思います。

それから、次が12ページの修文いただいているところで、次の13ページの表8、9について、D-グルコースの位置を変えた投与群に関しましては、○○、これでよろしいですか。

○ ○○

このような書き方のほうが正しいと思います。最初の事務局の案ではD-グルコースが抽出画分のほうに書いてあったのですが、これは抽出残渣から抽出されたD-グルコースですので、抽出残渣にまとめて書いたほうが正しいだろうと。

あと、抽出残渣は当初の数値はD-グルコースを抽出した後の最終残渣のTRRの数値を書いてあったのですが、これも抽出前の抽出残渣の数値を記入したほうが正しいだろうということで、全体のTRRとの関係もそのほうが分かりやすいので、このような修正をして、そのまま事務局は修正を取り入れているというところだと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

今の○○のコメントは○○はよろしいですね。

○ ○○

今回の修正案で問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、この修正案のとおり進めたいと思います。

それから、用語の修正で、13ページは「ピリミジン環」に修正したというところですね。

次が14ページの家畜代謝試験のヤギのところから○○からの御指摘のとおり修正がされているということです。15ページの5行目からの事務局からのところから○○からの御指摘の①に関しましては、事務局のほうで計算をしたという値につきまして、まずは○○、いかがでしょうか。

○ ○○

平均値であるということで了解いたしました。ありがとうございます。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私も結構だと思います。

以上です。

○ ○○

そうすると、計算値で表したということですね。

それから、②の胆汁に関しましては、御指摘のとおり、報告書のTable 5の値に修正したということですが、これに関しまして、○○、よろしいですか。

○ ○○

結構です。

以上です。

○ ○○

では、事務局の修正案のとおりに進めたいと思います。

それから、17ページのニワトリに関しましての数値も○○からの御指摘で修正されているということです。

それから、18ページの表13の脚注のところですが、これに関しまして○○からコメントをいただいておりますけれども、計算値ということを追記したという脚注の修正案も含めて、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局の説明で了解いたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

では、この修正案のとおりに進めたいと思います。

あと、19ページの9行目のところでのコメントですが、これに関しましての○○のコメントを少し説明を加えてお願いいたします。

○ ○○

○○です。

代謝物M14が、先ほど○○からもありましたように、HPLCで植物代謝試験のときは生成したということ、それだけではなくて代謝試験からも検出されているのではないかと可能性を、こちらの家畜のほうの代謝試験を見てみましても、もし人工生成物であれば、家畜代謝試験のほうも同じHPLCの移動相としてアセトニトリル/水系を使っていますので、アセトニトリル/水系でHPLCで生成したのではないかと。それが家畜代謝試験のほうのドシエで書いてあることなのですが、それであれば、家畜代謝試験のほうも全てM14が検出されてもいいはずなのですが、M14が検出されないようなサンプルが複数存在していますので、M14というのは人工生成物だけではなくて、こういった代謝試験の中でもできてきているものが多いので、多いというか、そのほうが考え方としては正しいのではないかとコメントですね。植物代謝試験のほうでできているものは人工産物も含んでいるのではないかと家畜代謝試験のほうから推測しているという私からのコメントです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、表15に関しては特に問題ないということによろしいですか。

○ ○○

特に植物代謝試験のほうの考察に利用したというか、その関係をコメントとして述べただけです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続きまして20ページの2行目、3行目に関しましては修正案どおり、このように修正するということで行きます。

それから、次が畜産物残留試験で、先ほど事務局から説明がありました別紙4、80ページのところを確認したいと思いますが、こここのところで○○からのコメント、事務局はこのようにコメントしておりますけれども、○○、コメントをお願いいたします。

○ ○○

脚注の修正については了解いたしました。

それで、元の数値とすることでよいか確認くださいというコメントをいただいているのですが、元の数値というのは消してあるところかと思うのですが、この数値とすることでよろしいかというふうに受け取ったのですが、この元の数値がいただいたドシエの中では認められなかったのかと、どこから出てきているのかと。それについて御説明いただければということで、お願いいたします。よろしいですか。

○ ○○

すみません。報告書の記載位置を今確認しますので、少々お待ちください。

○ ○○

恐れ入ります。少し時間がかかりそうですので、先に進めてください。

○ ○○

では、今、事務局のほうで確認していただけますので、後ほどまたコメントをいただくということによろしいですね。

こここのところに関しましては、この値がいいのかどうかというところに関しましては、○○、現時点で何か考えはあるのですか。それとも確認してからでよろしいですか。

○ ○○

数字を事務局のほうで見て確認していただければ、事務局案に同意いたしますということによろしいでしょうか。

以上です。

○ ○○

分かりました。では、後でまた確認したところでコメントしていただきたいと思います。

一応畜産物残留試験まで終了ということによろしいですか。

では、事務局、続けてお願いします。

○ ○○

続きまして、20ページの28行目から動物体内動態試験の結果をまとめております。ラットの試験が提出されております。

ページをおめくりいただきまして、血漿中の薬物動態学的パラメータにつきましては表16、17のとおりでございます。

21ページの20行目に○○より修文をいただいております。

また、22ページの表17に関しまして、○○、○○より150 mg/kg体重投与群の雌のC<sub>max</sub>の値について御指摘を頂戴しまして、修正をいただいております。

吸収率については8行目以降に記載をまとめております。10行目から11行目にかけて「吸収率は少なくとも」と書いていたのですけれども、こちらは「少なくとも」は不要でしたので、事務局にて修文しております。

分布に関しては、次の23ページ以降の表18に結果をまとめております。

続いて、25ページの9行目から代謝についてまとめております。

こちらは○○より修文をいただいております。25ページの18～19行目の記載を削除し、次のページの6～7行目の記載位置をこちらに移動するような修正案をいただいております。

また、26ページの8行目以降に関して、先ほどのフェニル環の「3位」というところを「4位」に修文いただいております。

続いて、27ページの3行目から排泄の結果をまとめておまして、28ページの4行目を御確認ください。

○○より3点御意見をいただいております。1点目は、フェニル標識体のカーカスの値についてカーカスの値が大きいような気がしますという御意見。

2点目は、ジヒドロチアゾール環の標識体のカーカスの値について、このカーカスの値は組織の値と同一ですが、よろしいでしょうかとの御意見をいただいております。

まず1点目と2点目に関して、【事務局より】に記載しておりますが、ドシエと報告書を改めて確認しまして、ドシエにおける組織の値にはカーカスの値が含まれていたため、表20のカーカスの行を削除し、組織のところカーカスを含む旨の脚注を追記しております。御確認をお願いします。

また、○○から、29ページの胆汁中排泄試験の結果をまとめた表21についても、組織とカーカスの値について御指摘をいただいております。こちらのカーカスの値については報告書の値から作成しております。

3点目は表20の消化管の値について修正の御意見をいただいております。○○からも同じ箇所修正をいただいております。御指摘のとおり修正しております。

短いですが、動物体内動態試験については以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、動物体内動態試験のところを確認したいと思います。

ページでいきますと、21ページに関しましては○○より修文、「やや」を削除するところ。それから、数値に関しましても、先生方はよく確認していただいでいて、表17の数値も修正しているところなんです。

それから、吸収率については「少なくとも」という用語を削除。

それから、先ほどありました25ページから26ページにかけての修文、要するに記載場所の移動というところになると思いますけれども、そこに関しまして○○からの修文というところですかね。

ここに関しまして、○○、よろしいですね。

○ ○○

特にありません。これで結構です。ありがとうございました。

○ ○○

○○もこの修文でよろしいですね。

○ ○○

結構です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、次が28ページの○○からのコメント、③に関しては修正をされたということですね。

それから、①、②について、御指摘のとおり、表の修正となっていますけれども、○○、この修正案についてコメントをお願いします。

○ ○○

整理されましたので納得いたしました。ありがとうございます。

○ ○○

では、この修文案どおりに進めるということにしたいと思います。

ということで、一応ここまでのところに関しまして、今までのところを通して何か追加のコメントとか気がついたことがありましたら。よろしいですか。

先ほどのあれはどうなりましたか。

○ ○○

先ほどのページは121、122ページなのですが、確認にお時間がかかるかと思しますので、御審議のほうは先に進めていただけますでしょうか。

○ ○○

分かりました。

では、次は29ページからの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。

それでは、29ページの7行目からお願いします。急性毒性試験の結果を表22にまとめております。

30ページの【事務局より】ですが、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について御確認をいただきまして、○○、○○、○○より同意します、評価可能と判断します、推奨されている用量から大きく異なっておらず、急性毒性試験として記載いただくのでよいと思いますという御意見を頂戴しております。

30ページの6行目から亜急性毒性試験の結果をまとめております。

まず(1)ラットの28日間亜急性毒性試験でございます。

32ページに【事務局より】にて4点をお伺いしていた事項がございました。

1点目ですが、本試験は90日間亜急性毒性試験の用量設定試験として実施され、ドシエに記載はありませんが、報告書が提出されており、アセチルコリンエステラーゼ活性が測定されていることから評価書に記載し、取扱いについて御検討をお願いしておりました。

また、関連しまして、2点目として、雌の6,000 ppm以上投与群で血清アセチルコリンエステラーゼ活性阻害が認められ、毒性所見としましたが、血清試料の測定値であることから扱いについて御検討をお願いしておりました。

○○より、こちらについて、血清アセチルコリンエステラーゼ活性の測定値なので、毒性評価の対象としないという御意見。○○より、血清中コリンエステラーゼ活性阻害には毒性学的意味はないということでしたが、ここではmodified Ellman法で血清中アセチルコリンエステラーゼ活性が測定されています。この場合、血清サンプルであっても活性阻害に意味があるかと思うか、御専門の先生に教えていただければと思いますという御意見を頂戴しております。

○○より、1点目、2点目に関して、事務局案に賛成で記載してよいという御意見を頂戴しました。

また、3点目ですが、1,500 ppm投与群の雄及び1,500 ppm以上投与群の雌で認められた結腸及び直腸壁肥厚並びに6,000 ppm以上投与群の雌で認められた結腸拡張及び内容物充満について、毒性所見として記載する案としましたが、肉眼所見のため扱いについて御検討をお願いしておりました。

○○より、毒性所見でよいと思います。ニコチン性アセチルコリン受容体阻害剤なので消化管にも抑制的影響があると思われましてといただいております、○○より同意します、○○より事務局の御提案に賛成ですと御意見をいただいております。

4点目として、12,000 ppm投与群の雌で認められた直腸内容物充満について、1例でのみ認められ、肥厚を伴っていないことから毒性所見としないことについて御確認をお願いしており、○○より、6,000 ppmで結腸で書いているので、同じことなので書くべきだと思います。○○より、内容物充満については低用量からの関連性のある影響ですので、所見

として入れておいてもよいのではないのでしょうか。〇〇より、結腸の内容物充満がみられている動物ならば記載してもよいと思いますと御意見をいただいております。御確認をお願いします。

また、〇〇より幾つか御意見を頂戴しております。御意見は32ページの下ボックスに書いておきまして、関連する毒性所見については31ページの表25に記載しております。

まず波線部として、1,500 ppm以上投与群の雌の被毛の汚れについて、1例のみの鼻部の毛の汚れ、相当する組織所見がない。あえて毒性所見として載せる必要はないと思いますといただいております。

また、同じところの破線部ですが、1,500 ppm以上投与群の雌の腹部膨満について、一般状態観察所見で、組織学的に結腸・直腸の肥厚や拡張・内容物貯留などが原因なので、組織で書かれているためこれを毒性所見としてあえて取り上げる必要はないと思いますとコメントをいただきました。御確認をお願いします。

また、1つ上の用量群に二重下線を引いておきまして、3,000 ppm以上投与群の雌の小葉中心性肝細胞肥大について、適応性変化ではという御意見をいただきました。

これについて、33ページにお進みいただきまして、上の【事務局より】に記載しておりますが、小葉中心性肝細胞肥大については、同投与群で胆汁酸増加等が認められることから毒性所見としました。一方、御指摘を踏まえて改めて確認したところ、1,500 ppm投与群の雌雄で認められた肝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が認められないことから、適応性変化とする案としております。

31ページの3行目から5行目にかけて、〇〇のコメントに基づき事務局で追記をしております。御確認をお願いいたします。

もう一点、32ページにお戻りいただきまして、下のボックスの一番下に書いております〇〇からのコメントで、脚注の§について、肉眼所見及び組織所見は通常統計処理は行いませんので、このような注釈は必要ありませんと御意見をいただいております。ほかの試験についても同様のコメントを幾つか頂戴しているところがございますが、こちら33ページの【事務局より】に記載しておりますように、脚注の§については、多くの試験成績で病理組織所見に対して統計検定が実施されていることから、統計検定が実施されているかどうか分かるように記載することとしております。

続きまして、33ページの2行目からラットの90日間亜急性毒性試験の結果をまとめております。

まず、34ページの9行目以降に〇〇修文案を記載しているのですが、「適応性変化であると考えられた」というところの文章について、14行目、「肝毒性を示唆する」というところを「肝障害を示唆する」、また、「血液生化学的パラメータの変化及び病理組織学的変化が」というところの「パラメータの変化」を削除する修文案をいただいているのですが、ほかの評価書でもこのような記載をしておりますので、元の文章のままとさせ

ていただければと思います。

ページをおめぐりいただきまして、35ページにこちらの試験に関して4点お伺いしていた事項を記載しております。

1点目、1,200 ppm以上投与群の雌雄で認められた結腸及び直腸内容物充満/拡張について、毒性所見として記載する案としましたが、肉眼所見のため取扱いをお伺いしております。36ページに先生方の御意見をまとめておりますが、〇〇より毒性所見でよい、〇〇、〇〇より事務局案に同意という旨のコメントを頂戴しております。

2点目、1,200 ppm投与群の雄及び3,000 ppm投与群の雌で投与初期に認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が認められることから摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませませんでした。いずれの先生からも了解しました、同意しますという御意見をいただいております。

3点目、300 ppm以上投与群の雄及び1,200 ppm以上投与群の雌で認められた小葉中心性肝細胞肥大について適応性変化とする案としておまして、〇〇より、適応性変化とすることに同意します。そうすると、前の28日間投与試験も同様に肝重量増加や小葉中心性肝細胞肥大も適応性変化ということで毒性からは除外しないと整合性を取れないと思えますという御意見をいただいております。〇〇、〇〇より事務局案に御同意の旨、御意見をいただいております。

4点目でございますが、120 ppm以上投与群の雄で認められた膵腺房細胞萎縮について、例数を表にまとめておまして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の雄ではいずれの投与群でも認められず、90日間亜急性神経毒性試験の120 ppm投与群の雄でも認められておりませんが、毒性所見とするか御検討をお願いしておりました。

〇〇より、所見が取られてしまっているのが除外しようがないと思います。〇〇より、雄の120 ppmは軽微で1例のみですが、用量応答のある変化ですので、毒性と取るべきではないでしょうか。しかし、1例ですし、確かに長期の雄では全く出ていないですという御意見でございました。〇〇より、2年間慢性毒性/発がん性併合試験の120 ppmでは観察されていないことから、この試験での1例のみの変化は毒性所見としないことでよいと思えますと御意見をいただいております。御確認をお願いします。

また、36ページの下ボックスでございますが、〇〇より所見名について御指摘をいただいております。該当するのが34ページの表28の1,200 ppm投与群の雄ですとか、次の35ページの1,200 ppm以上投与群の雌に認められております腹部硬化について、触診であり、何が起きているのかが分かりにくいので、ほかの試験とも合わせて糞便うっ滞に変更をお勧めしますという御意見をいただいております。御確認をお願いします。

続いて、36ページの2行目からマウスの90日間亜急性毒性試験の結果をまとめております。37ページから38ページにかけて本試験のOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を記載しておまして、いずれの先生からも問題ない、評価可能と御意見をいただいております。

こちらの試験に関しても4点お伺いしておりました。38ページの下の【事務局より】を御確認ください。

1点目、本試験の予備試験としてマウスを用いた28日間亜急性毒性試験が実施されておりますが、本試験で認められた用量、所見と概ね同様であることから、予備試験を評価書案に記載しないこととしておりました。〇〇より、ラットは載せているのでマウスでも評価書案に載せてもよいと思いましたが、大した所見が出ていないということであれば事務局案のままでよいと御意見がございました。39ページに進んでいただいて、〇〇より本試験のデータで十分で予備試験を示す必要はないという御意見、〇〇より事務局案の提案に賛成と御意見をいただいております。

38ページに戻っていただいて、2点目でございます。2,200 ppm投与群の雌雄で認められた結腸拡張及び同投与群の雄のみで認められた直腸拡張について毒性所見として記載する案としておまして、〇〇、〇〇より記載する案で同意という旨、御意見をいただいております。

3点目、2,200 ppm投与群の雌で認められた副腎絶対及び比重量減少について、病理組織学的検査で変化が認められないことから毒性所見としなかったことについて、〇〇より、副腎重量の低下については組織学的変化がなく、意義が不明であることから毒性所見としないことに賛成ですといただいており、〇〇より高用量での機能的な変化の結果の可能性もあるとして毒性所見とする、〇〇よりストレス性の変化と判断しますと御意見をいただいております。御確認をお願いします。

4点目でございます。2,200 ppm投与群の雄で認められたALT及びAST増加、雌で認められたALT増加について、統計学的に有意な差が認められており毒性所見としましたが、背景データの範囲内であることから取扱いについてお伺いしておりました。

〇〇より、個別別データを見ますと、確かに全体的に数値が高い動物が多いので、何らかの影響を受けている可能性は否定できませんが、多くが背景データ範囲内で雌雄とも1例だけ背景を超えているものがあるようです。組織学的に肝臓障害性変化も取られていないことから、毒性所見としなくてよいのではと思いますが、ほかの先生方の御意見にお任せしますといただいております。

〇〇より、背景データ・正常値的な考え方でいくのがよいかどうか分からないところですが、用量応答もあるように見えるので、毒性「兆候」として毒性所見としてもよいかと思いますといただいております。

また、〇〇より、事務局案の御提案に賛成しますと御意見をいただいております。

ページを少し戻っていただきまして、37ページの表31に関して、先ほど御説明した「腹部硬化」について「糞便うっ滞」とするような修正をしているのですけれども、もう一つ、500 ppm以上投与群の「糞の大型化」というところも「糞便うっ滞」に修正しております。47ページをお開きいただきまして、47ページの上のボックスに〇〇からのコメントをまとめているのですけれども、こちらは別の試験で認められている糞の大型化についての御意

見で、これまでの記載で糞の大型化の脚注に糞のうっ滞によるものと書かれているものと書かれていないものがあり、糞の大型化はすなわち蠕動運動抑制による糞便うっ滞に起因しているので、全てを糞便うっ滞で統一してはいかがでしょうかという御意見を頂戴しましたので、こちらの37ページの表31でもこのように修正をしております。この毒性所見について記載を統一してよろしいかという観点からも御確認をいただければと考えております。

また、37ページの500 ppm以上投与群の雌で認められている胸腺星空像増加について、一般の人には分かりづらいので変更ということで修正をいただいております。

続きまして、39ページの2行目からイヌの90日間亜急性毒性試験の結果をまとめております。

40ページの【事務局より】にて2点お伺いをしていたしました。

1点目、本試験の用量設定試験として2試験が実施されているのですが、認められた所見がいずれも本試験の範囲内であることから、評価書案に記載しないこととしておりました。いずれの先生方からも了解です、同意しますという御意見をいただいております。

2点目、200 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた瞬膜腫脹について、投与1～11日で認められておりますが、一過性の影響であると考え毒性所見とせず、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。こちらについてもいずれの先生方からも御同意いただいております。〇〇より、剤の影響であることは間違いなくと思いますが、消失する変化であり毒性学的意義は低いと考えます。イヌは瞬膜が肥厚しがちですといただいております。〇〇より、ヒトで外挿性はないと考えますといただいております。

また、こちらのイヌの試験に関しまして、40ページの4行目に〇〇より修文をいただいております。御確認をお願いします。

慢性毒性試験及び発がん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す。

それでは、急性毒性試験から戻って確認していきたいと思えます。

29ページのところですけれども、30ページの【事務局より】というところでOECDテストガイドラインとの相違点についてはあるけれども、いずれの先生方も評価可能ということですので、このままこの評価書に載せた形で評価したいと思えます。

それから、次が亜急性毒性試験のところ、32ページの【事務局より】というところのコメントが4点出ております。まず1点目は、28日間の亜急性毒性試験は90日間の毒性試験の用量設定試験で実施されているということで、アセチルコリンエステラーゼの活性が測定されていることから評価書案に記載しましたということにつきまして、〇〇からは毒性評価の対象としないということです。また、〇〇も事務局案でいいということですが、〇〇のほうからコメントをいただいております。このコメントも含めて少し先生のほうから説明をお願いいたします。

○ ○○

○○です。

私も分からないというコメントなのですが、今までの判断では、血中のコリンエステラーゼ活性はブチリルコリンエステラーゼによる活性が多分メインなので考えないということだったのですが、ここでは報告書を見るとmodified Ellman法だとアセチルコリンエステラーゼは一応区別して測定できているようなので、そういう場合には変化に意味があると考えてもいいような、それは状況次第というような以前の決定があったので、そこをどう判断するのか分からなくなりました、もしそこを少し取ってもいい、毒性影響として少し考えてもいいということであれば、事務局案どおりでよいかと思いましたが、そこはよく分からないというコメントです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ここに関しまして、どなたか、今の○○の疑問に対しましてコメントをいただける先生方はおられますでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

血清の末梢のところはあまり詳しくないので、あまりコメントできません。申し訳ありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、これまでにこのような経験とかは何かありますでしょうか。

お願いします。

○ ○○

○○です。

逆にお聞きしたいのですが、血清のアセチルコリンエステラーゼ活性の阻害に関しては、今まで毒性所見として取った試験はありますか。血清の場合は違うという判断をしていたような気がするのですが、いかがでしょうか。○○。

○ ○○

ありがとうございます。

今回○○が指摘されているのは、方法論はというところに引っかかっているかというコメントが出ているのかと思っているのですが、今まで方法論まで細かく見ていた記憶はないのですが、これまでの経験で何か。

○○、コメントに書かれているのはそういうことですね。

○ ○○

○○です。

そうです。つまり、コリンエステラーゼ活性という形で測ってある場合には、もちろん血清の値における変化というのは全く毒性的意義がないということで今まで判断してきたと思うのですけれども、ここで明示的にアセチルコリンエステラーゼだけを測ったような形で書いてあって、その場合は血清中でもブチリルコリンエステラーゼときちんと区別できているので、その変化というのが少しは意味があるのかどうかと思ってコメントさせていただきました。でも、確かに今までそういう判断をしたことはないようにも思いますので、そのとき方法論は明確に見ていなかったかもしれないのですけれども、なので、今、○○がおっしゃったように、取らないということのほうがいいのかもしいかなと今お話を伺っていて思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、取らないとなるとこれは変わってくるのですかね。記載削除という形になるということかしら。

取りあえずまずはこの取扱い、評価書に記載するというところに関しましては、本日欠席の○○は毒性評価の対象にしないということですが、試験自体を評価書に記載するという点に関してはいいという意味でしょうかね。

○ ○○

私は逆に記載する必要はないと思うのですけれども、ほかの先生方、いかがなのでしょうかね。

○ ○○

そうすると、○○は事務局案に賛成というのは変えるということですか。

○ ○○

そうですね。記載する必要はあるのかということも議論していただければと思います。

○ ○○

この試験自体の結果を全てということですよ。結局、ほかのところカバーできるかということで、アセチルコリンエステラーゼ活性の結果を毒性としないというのであれば、特段取り立てて書く必要はないだろうという判断だと。

○ ○○

そうかと思いましたが、先生方、御議論していただければと思います。

○ ○○

○○です。よろしいですか。

確かにこの試験をわざわざ書くことにした理由というのは、アセチルコリンエステラーゼ活性の測定があるということが理由で、それ以外は特段この予備試験を入れる必然性は

なかったわけで、その値自体が血清しか測っていないということなので、それが今のお話のように意味がもともとないということであれば、そもそもこの予備試験を出す必要はないという論理になるかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、今の議論を整理すると、この試験に関しては評価書に記載しないという方向で先生方の意見がまとまっているかと思いますがけれども、それに関しまして反対の先生方はおられますか。よろしいですか。

では、この試験に関しては記載しないということにしたいと思います。よろしいですね。

続きまして、次が34ページ、90日間のラットの亜急性毒性試験。

○ ○○

すみません。32ページの下の方に○○のコメントが幾つかあるのですが、これはどうでしょうか。1,500 ppm以上の被毛の汚れについて云々というのは、毒性所見として載せる必要はないと思いますというのはこれでよろしいですね。32ページの下の方です。何行目なのだろう。

○ ○○

事務局です。

申し訳ありません。いま一度確認なのですが、この28日間の亜急性毒性試験の結果自体を削除するという御議論であったか、毒性所見に関して血清アセチルコリンエステラーゼ活性阻害という所見のみを削除して、試験自体を残すかというところをもう一度御確認いただけますでしょうか。

○ ○○

試験削除ではないのですか。

○ ○○

試験削除なのですか。

○ ○○

○○です。

○○、そういうふうに私も理解して発言したのです。

○ ○○

この試験自体が削除なのですか。

○ ○○

今、そう言っていないでしたか。

○ ○○

そうなのですか。これはGLP試験なので、そのまま残すのかと思って、ごめんなさい。

○ ○○

いえ、もし必要という判断であればと。要は先ほどの〇〇のコメントも必要ないと理解していたのだけれども、この所見だけ記載する必要はないということなのですか。

〇 〇〇

私はそう思ったのですけれども、ごめんなさいね。理解が。GLP試験なので、これは残すべきかと私は思っていたのですけれども、先生方は残す必要はないという御判断なのですね。

〇 〇〇

というか、もともとここに書くのはアセチルコリンエステラーゼ活性の結果が測定されているところに意義があるのでということで記載するという事になっていると思うのですけれども、それに対して、これが所見としてないのであれば、あえてここでこの試験結果を書く必要はないのではないかという判断をして、必要ないとしたのですけれども、そういう意味ではなかったということですか。

〇 〇〇

そういうことですか。承知しました。この試験自体は、削除するという事ですね。

〇 〇〇

というふうに理解したのですが、それでも引っかかることがあれば、〇〇、コメントをしていただいて結構ですよ。

〇 〇〇

いえ、特に新たな所見がなければ、削除しても構わないと思います。承知しました。すみません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、進めたいと思います。よろしいですね。

ただ、ちょっと引っかかっているのは、先ほどの〇〇からの用語のコメントに関しては、ほかの試験とも関係してくる部分もあるかもしれないので、もしそれがあればまた確認したいと思います。まずは先に進めていきたいと思います。

次は90日間のラットの亜急性毒性試験ですけれども、ここに関しまして、〇〇はおられないということですが、修文案を書いていただいているのですけれども、事務局の説明では従来どおりの書き方ということで、修正しないという方向にしたいということなんです。

それから、次は35ページの5行目からの【事務局より】というところの4点について確認していきたいと思います。

まずは1点目の直腸内容物充満/拡張という肉眼所見に関してですけれども、これに関して毒性所見とするという案に関しましては、いずれの先生方も毒性所見でよいということですので、この記載にしたいと思います。

それから、2点目に関しまして、投与初期に認められた体重増加抑制については、ARfDのエンドポイントとしないということにつきましても、いずれの先生方も同意して

いただいておりますので、ARfDのエンドポイントとしない。

それから、③小葉中心性の肝細胞肥大を適応性変化とするということにつきましても、いずれの先生方も同意していただいておりますので、適応性変化とするということにしたいと思えます。

それから、④の膵腺房細胞萎縮につきまして毒性所見とするかというところですがけれども、これにつきまして、まず専門的なところの〇〇からこの所見についての意義的なものも含めて少し説明をお願いできますでしょうか。

〇 〇〇

膵腺房細胞萎縮というのはよく毒性所見で見られるのですけれども、普通コントロールでも10例中の1例ぐらいはみられるのですよね。今回の試験ではみられていないのですけれども、私ならば、雄の120 ppmの1例は影響とは取らない。雌の300 ppm 6例からは影響と取ると判断します。

この理由は、私、どこかに書いてあったと思うのですけれども、2年間慢性毒性/発がん性試験の120 ppmでは観察されていませんよね。こういう所見は投与期間が長くなればなるほど発現例数は多くなりますし、それから、程度もひどくなるという傾向がありますので、今回のこの試験では120 ppmの雄の1例は毒性所見としては取らないほうが良いと判断しました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の〇〇のコメントを踏まえた上で、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

了解です。確かに長期にわたってみても増えていないというか、全くみえていないというのは、これを毒性と判断しなくていいという非常に大きい理由にはなると思えます。

〇〇に聞きたいのは、今日はいらっしゃらないですけれども、ここでは所見が取られてしまって除外しようがないと書かれていて、あと、長期の試験のほうでは50例中1～2例あってもそんなのはよくあることだと書かれているのは、どちらが本当なのですかと伺いたいところはありますけれども、今、〇〇がおっしゃるとおりで、ここは取らないという判断に賛同いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、雄の120 ppmは取らない、雌の300 ppmの6例は取るというところで、ここで線引きをするということにしたいと思えます。

〇 〇〇

念のため確認なのですけれども、今御審議いただいた120 ppmで毒性所見と取らないところ、そうすると、その次の上の用量の300 ppm以上の毒性所見とするということでもよろしかったでしょうか。

○ ○○

そう考えます。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、36ページの○○からの「腹部硬化」については「糞便うっ滞」に変更してはどうかというコメントにつきまして、このところ、○○、コメントをお願いします。

○ ○○

これは触診ですよ。触診でお腹のところがぼこぼこしている。その原因は便がうっ滞しているからということだと思えるのですけれども、どうなのですかね。僕はオリジナルをそのまま置いておいたほうが良いような気がするのですけれども、○○は全ての試験の「腹部硬化」から「糞便うっ滞」に変えてという指摘をされていたと思うのですけれども、どうだろうな。

○ ○○

「糞の大型化」もと言っていましたよね。

○ ○○

「糞の大型化」は一般状態で出てきた糞が大きかったというのだから、これは一緒にしないほうが良いと思います。

だから、今回のこの「腹部硬化」、触診でぼこぼこしているというのを「糞便うっ滞」という所見に変えるというのはアグリーという気がします。

○ ○○

アグリーなのですか。

○ ○○

どうなのだろう。

やはりオリジナルに置いておきましょう。オリジナルに置いておいたほうがいいわ。

「腹部硬化」で、恐らく糞便うっ滞によるものだろうというコメントを脚注に入れる。それが分かりやすいと思います。

○ ○○

折衷案ですよ。

○ ○○

折衷案です。

○ ○○

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も、どうしても触診でそうだろうとは思うのですが、それはspeculationなので、今、〇〇がおっしゃったとおりで、こちらがspeculationしたところをそのまま書くのはちょっと抵抗があるかと。全部書いてしまうのはですね。なので、〇〇がおっしゃるように、それはそうだろうなと思うので、確かに脚注か何かでコメントを入れておいてもいいのかと思いました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、どうですか。どう思いますか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

結局、この剤のメカニズムから考えると、蠕動運動が抑制されて糞がうっ滞するといったことが全部この所見のもとになると思うのです。ですから、結局それが表せる「糞便うっ滞」というのが一番適切な用語だとは思いますが、それに「腹部膨満」とかというのは残すのであれば脚注というのも賛成なのですが、〇〇がおっしゃるように、メカニズムから考えたらこのような用語にすっきり統一するというのも一つの案かとは思いますが。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、どうしますか。

〇 〇〇

どうしましょうね。今言われているのはすごくよく分かるのですが、あまり原文をいじってしまうと、報告書から取っている所見をいじってしまうとどこまでいじるのかということになって、際限がなくなってしまうのではという危惧があって、このところは、できれば原文に従った形で。あまりspeculationが入った形で所見を書いてしまうと際限がなくなってしまう部分があるので、心配な部分はあるかなというのが私の考えです。

〇 〇〇

所見はオリジナルのを残しておいて。

〇 〇〇

だから、あくまでも原文の表中のところの所見としては、原文で今言ったように当然入るのであれば脚注に入れるというのがいいのかと考えます。以上です。

〇 〇〇

私もそのほうが分かりやすいような気がします。変えるのはちょっとと思いました。

〇〇、それでいいですか。

○ ○○

もちろん先生方が理解しやすい方向でまとめていただければいいと思います。ただ、あまり雑多になってしまわないほうがいいかというので、今、私なりの考えを言いましたけれども、触診というものと病理、それから、肉眼所見がごっちゃになっているのです。そういうところでやはりコメントを作るなりして、同じメカニズムから来ていますよというのが表せるような方向にはしておきたいなと思います。

以上です。

○ ○○

脚注で処理をしたいという形でまとめていきましょう。その辺、文章もどこまで書くかに関してはまた案を作ってくださいということで、取りあえずは脚注で対応したいと思います。

次が37ページのところですよね。ここも「糞の大型化」というところを「糞便うっ滞」に変えていますけれども、「糞の大型化」は残すという形で脚注での処理にしたいと思います。

それから、37ページ下の【事務局より】というところですが、OECDテストガイドラインとの相違点については、いずれの先生方も許容できる、評価可能と判断されているということで、評価資料とするということにしたいと思います。

それから、次が38ページのところで、まず①マウスを用いた28日間の亜急性毒性試験については評価書に記載しないということにつきましては、先生方は同意ということなので、そのようにしたいと思います。

それから、②に関しましては、結腸拡張から直腸拡張についての肉眼所見ですが、毒性所見として記載するということにつきましては、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進めたいと思います。

それから、③につきましては、副腎絶対及び比重量減少については、病理組織学的所見がない、変化がないということなので、毒性所見としないということにつきましては、○ ○は毒性所見としない。それから、○○は、高用量での機能的な変化の結果の可能性もあるとして、毒性所見とすると。それから、○○はストレス性の変化ということで、○○、説明をお願いします。

○ ○○

すみません。私、これはコメントを間違えています。3番目は副腎の絶対重量、比重量の減少ですよね。これは一般的に毒性学的に意義はないという変化と判断されると思いますので、毒性所見とはしないという意見にアグリーです。

すみません。私が間違っていました。

○ ○○

分かりました。

○○、今のコメントを受けていかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

これは減少なのですね。

○ ○○

減少です。

○ ○○

分かりました。

取らないということで、今、○○がおっしゃったとおりでよろしいかと思ひます。

以上です。

○ ○○

分かりました。

では、取らないという事務局案どおりということにしたいと思ひます。

それから、④に関しまして、ALT、ASTの増加については背景データの範囲内だということ、毒性所見とするかしないかということなのですが、○○は毒性所見としなくてよいのではないかと思ひますけれども、ほかの先生方の御意見にお任せしますということですが、○○は毒性所見としてもよいと。○○は事務局案ということ、毒性所見とするということですが、もし何か補足の説明があれば。○○、よろしいですか。

○ ○○

病理組織学的な変化は認められていませんけれども、パラメータが動いているので、やはり影響と判断すべきかと思ひました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も毒性所見とするということ、よろしいですか。

○ ○○

○○です。

書いたとおりで、うーんというところですが、コントロールに対して有意差がついていて、ただし、平均値はいわゆる正常値というか背景データの範囲内ということなのですが、かなり値が動いていますし、○○もコメントいただいているように、1匹だけは背景を超えているということですので、取っておいてもいいかと思ひました。

以上です。

○ ○○

では、毒性所見とするという事務局案のとおりにしたいと思ひます。

それから、次が39ページの○○からのコメントに関しましても、先ほどの対応と同じようにしたいと思ひます。

それから、胸腺の細胞壊死増加というところに関しまして、○○、修正案はよろしいで

すか。

○ ○○

“starry sky appearance”という所見なのですけれども、一般的に「星屑像」と言うのですけれども、一般の人が見たら分かりにくいというのはもちろんなのです。毒性をやっている人には分かるのですけれども、「細胞壊死増加」でいいのでしょうか。胸腺のT細胞が死んでいて、それをマクロファージが食べている像のことを言っているのですけれども、分かりますか。胸腺の皮質の細胞が死んで、マクロファージが食べている像を“starry sky appearance”と言うのです。「星空像」と言うのですけれども、「星屑像」でも間違いはないのですよ。一般に日本語ではこういうふうに訳すのです。こちらのほうが分かりやすいと思うので、これで行きましょう。

○ ○○

修正案で行くということですね。分かりました。

○ ○○

ちょっといいですか。

○ ○○

physiologistですから、御意見をください。

○ ○○

多分訳としては、“starry”なので「星屑像」ですけれども、括弧してこれを記載しておくというのも一つの案だと思います。今までも特に古い毒性試験の場合は、今の病理所見と異なる所見を使うことがあります。それを今の解釈として括弧づけて、原文はこうだけれども今はこういうふうに解釈しているという書き方をしていますので、「星屑像」というのを完全に消してしまうのではなくて、括弧して、その意味としては、「細胞壊死像」ですか。又は「食食増加」、まあ「細胞壊死像」でもいいと思うのですけれども、そういった記載というのはいかがでしょうか。

○ ○○

では、細胞壊死というのをコメントを入れておいたほうがいいのかということですか。

○ ○○

コメントでも、意味として括弧内に書いてもというのはよくやっていますよね。

○ ○○

どういうふうにするのだろうな。「星屑像（細胞壊死）」とすればいいのですか。

○ ○○

そんな感じでもいいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

そのほうが分かりやすいですかね。では、それでいければと思うのですけれども、事務局、そういう記載はある。

○ ○○

はい。かしこまりました。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、次に進みたいと思います。

次は39ページのところに関しましては修文をいただいているということで、このとおり進めます。

次は40ページの【事務局より】ですけれども、①に関しましては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よろしいですね。記載しないということにしたいと思います。

それから、②の瞬膜腫脹に関しては毒性所見とせず、ARfDのエンドポイントとしない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、事務局案のとおり進めるということにしたいと思います。

ということで、一応41ページまで終了ということです。

○ ○○

では、続きまして、41ページの7行目から慢性毒性試験及び発がん性試験の結果をまとめております。

まず(1)としてラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果でございます。42ページから43ページにかけて表34にそれぞれ認められた所見をまとめているのですけれども、先ほど御議論いただきました腹部硬化ですとか糞の大型化については御議論いただいたように修正をいたします。

また、○○より、900 ppm投与群の雌雄で認められております「前胃扁平上皮過形成及びびらん/潰瘍」を、「前胃びらん/潰瘍及び扁平上皮過形成」に修正いただいております。

ページをおめくりいただいて、43ページの4行目の【事務局より】でございます。2点お伺い事項がございました。

1点目、900 ppm投与群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大について適応性変化とする案について、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

2点目、膵腺房細胞び慢性萎縮について、発がん性群における雌雄の例数を表にまとめております。450 ppm以上投与群の雌において有意差が認められていることから毒性所見としましたが、90日間亜急性毒性試験、90日間亜急性神経毒性試験における発生状況も踏まえて御検討をお願いしておりました。

○○より、がん原性試験では様々な要因で膵臓腺房細胞は萎縮する可能性があります。150 ppmは50例中の2例なので考慮に入れる必要はないかと思っておりますといただいております。

○○より、有意差のない雌150 ppm群も毒性影響に含めるべきかと思っておりますというところ

ろで、表34-2についても修正をいただいています。

〇〇より、事務局の御提案に賛成しますといただいております。御確認をお願いします。

続いて、44ページからマウス18か月間発がん性試験の結果をまとめております。

まず、11行目から18行目にかけて、〇〇、〇〇より追記案をいただいております。こちらは腫瘍性病変に関する記載の追記案でございます。〇〇より、わざわざ表37として別に設けているので、文章での記載があったほうがよいという御意見、〇〇より、1,800 ppm投与群の雌の十二指腸の腫瘍性病変に影響としなかった理由を記載すべきですというコメントをいただいております。

腫瘍性病変に関しては、45ページの表37に結果をまとめていたところでございます。こちらに関しまして、検体投与の影響かどうかというところも御確認いただければと考えております。

45ページにお進みいただきまして、9行目の【事務局より】でOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察をお伺いしておりました。いずれの先生方からも問題ないと思いますといただいております。

46ページにお進みください。

2点お伺いしていたことがございまして、1点目は、100 ppm投与群の雄で認められた体重増加抑制について、対照群の体重に対しては10%未満の変化であることから毒性所見としない案としましたが、投与21日以降に有意な低下がみられていることから、取扱いについて御検討をお願いしておりました。〇〇より、影響は確かにあるようですが、100 ppmでは毒性と言えるほどの顕著な減少ではない。〇〇、〇〇より事務局の提案に賛成といただいております。

2点目ですが、1,800 ppm投与群の雌で認められた空腸拡張及び結腸内容物充満/拡張について毒性所見として記載する案としてございまして、〇〇、〇〇、〇〇より御提案に賛成しますといただいております。

続いて、47ページの2行目から神経毒性試験の結果をまとめてございまして、3行目、(1)ラットの急性神経毒性試験の結果でございます。表38の100 mg/kg体重以上投与群の雄で認められた立ち上がり回数減少につきまして、事務局にて改めて確認したところ、雄においては立ち上がり回数の減少は認められておりませんでしたので、表から削除する案としております。

こちらの試験に関してお伺いしていた事項が3点ございまして、48ページに記載しております。

1点目、投与0日のinterval 6において300 mg/kg体重投与群の雄で認められた自発運動量の増加、投与14日のinterval 4及び6において30及び100 mg/kg体重投与群の雌で認められた自発運動量の増加について、統計学的有意差はありますが、偶発的なものと考え毒性所見とせませんでした。こちらについて、〇〇、〇〇より事務局の提案に賛成という御意見をいただいております。

2点目、投与0日のinterval 1において雌で認められた自発運動量の減少について、30及び100 mg/kg体重投与群ではinterval 2に以降に同様の傾向がみられないものの、100 mg/kg体重投与群でオープンフィールド観察での探索行動減少がみられることから、100 mg/kg体重以上投与群の毒性所見としました。一方、用量相関性が明確でなく、毒性所見としない案としましたが、30 mg/kg体重以上投与群で投与当日の立ち上がり回数の減少がみられることから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

49ページに進んでいただきまして、先生方の御意見をまとめております。

〇〇より、同意します。30 mg/kg体重群のほうが100 mg/kg体重群よりも立ち上がり回数の減少の程度が大きいため、100 mg/kg体重以上群で毒性影響と判断するのであれば、30 mg/kg体重群も毒性影響ありと判断するのが妥当なように思います。一方で、立ち上がり回数の減少をどの程度重大な神経毒性と捉えるべきなのかは難しいところだとも感じます。立ち上がり行動は探索行動と密接に関連すると考えられます。100 mg/kg体重以上群では自発運動量減少及び探索行動減少がみられますが、30 mg/kg体重群ではそれらを伴わないことから、30 mg/kg体重群での立ち上がり回数減少のみをもって毒性所見とはしないと考えることもできるかもしれません。ほかの先生方の御意見を伺いたいと思いますと頂戴しております。〇〇より、事務局案に賛成で、投与当日の立ち上がり回数の減少に関して専門の先生の御意見を伺いたいですと御意見をいただきました。

3点目としては、100 mg/kg体重投与群の雌雄で認められた毒性所見についてARfDのエンドポイントとする案としておりまして、〇〇より事務局案に賛成と御意見をいただいております。御確認をお願いします。

続いて、49ページの2行目からラットの90日間亜急性神経毒性試験の結果をまとめております。

50ページの14行目の【事務局より】を御確認ください。

1点目、600 ppm投与群の雄で認められた体重増加抑制については、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。〇〇、〇〇より御同意の旨、御意見をいただいております。

2点目、30 ppm以上投与群の雄で認められた腺胃におけるびらん/潰瘍及び出血について毒性所見としない案としておりますが、2世代繁殖試験の200 ppm以上投与群においても腺胃びらん/潰瘍が認められておりますので、取扱いについて御検討をお願いしておりました。

51ページに先生方の御意見をまとめているのですけれども、〇〇より、体重増加抑制もあることからストレス起因も考えられます。対照群にもみられていることから、本試験では影響としないでしょうと思っておりますといただいております。〇〇より、600 ppmを影響と判断してはいかがでしょうかと御意見をいただいております。御確認をお願いします。

3点目でございます。51ページの上に記載しておりますが、雌の膵腺房細胞萎縮について120 ppm以上投与群の毒性所見とする案としておりまして、〇〇より、この剤ではほか

の試験でもたびたび発現しているのので、所見と取るしかありません。120 ppm以上投与群の毒性所見でよいと思いますといただいております。〇〇より事務局案に御同意といただいております。

続きまして、51ページの2行目、ラットの発達神経毒性試験の結果をまとめております。

52ページの【事務局より】を御確認ください。

1点目として、本試験の用量設定に関する試験として乳汁及び血漿中の被験物質濃度分析予備試験が提出されているのですが、被験物質投与に関する情報が不足しているため、本試験の用量設定に関する補足として脚注に結果を記載する案としたことについて、〇〇より事務局案の御提案に賛成しますといただいております。

2点目、脳の形態計測において、生後70日の雌の児動物の左側前頭皮質で統計学的に有意な低値が認められておりますが、ドシエにおいてほかの測定値には全く変化はみられず、現象は偶発的なものとされており、評価書案でも毒性所見としない案としたことについて、〇〇、〇〇より事務局案に御同意の旨をいただいている、〇〇より、低値がみられたが、偶発的なものと考えられたと記載するのも一案ではないかと考えますが、当日御意見を伺えれば幸いですと御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

生殖発生毒性試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性試験に戻って確認していきたいと思います。

43ページの【事務局より】の確認事項2点から確認したいと思います。

まず、1点目の小葉中心性の肝細胞肥大については適応性変化とするということにつきましては、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、適応性変化にしたいと思います。

それから、②の膵腺房細胞び慢性萎縮については毒性所見とするということにつきましては、まず〇〇のほうから説明をお願いできますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

雌の150 ppmの2例についてだと思っておりますけれども、50分の2で微妙なところと思うのですが、軽度な例も出ているのですけれども、特に影響と取らなくてもいいかと私は思いました。だから、この試験では450 ppmの雌で影響と判断すべきだと思っております。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今のコメントを受けて、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇の御意見、それから、〇〇も50分の2例なのでということを書かれていて、そうなのだろうという感じもするのですけれども、この試験に関して言えば、ほかの0 ppmとか50 ppmのところは全然出ていなくて、450 ppm、900 ppmのドーズレスポンスをみて、ドーズレスポンスを取って一応出てきて、この剤の影響であるとして150 ppmのところでも出ているように見えるので、このように書いたのですけれども、正直、150 ppmのところだけ見て2例だったら、先ほど〇〇がおっしゃったようにコントロールでもあるよねということになるところなので、お二方の先生がそのようにおっしゃっているので、やはり統計的な差の出るところから取るということで、150 ppmですか。これはどこから取るか分からなくなってしまった。

〇 〇〇

150 ppmからです。

〇 〇〇

150 ppmから取る。

〇 〇〇

450 ppmではないのですか。

〇 〇〇

450 ppmですよ。

〇 〇〇

ごめんなさい。450 ppmです。

〇 〇〇

だから、150 ppmは有意差がないということで、私的にはちょっと怪しいと。影響ではあるのではないかという気はするのですけれども、有意差のあるところから取るという〇〇、〇〇の御意見に賛同いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

あと、やはり個別に見れば、餌の食べ方によって外分泌細胞の形態がみていて変わってくるのですよね。その辺まで追えていないので何とも言えません。個体の食べ方によって違います。これは個人的な意見です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の意見をまとめると、150 ppmの2例については有意差がついていないということも含めて450 ppmから取るということにしたいということによろしいですね。

では、続いて44ページのところで、18か月間の発がん性、マウスの試験ですけれども、腺腫に関しまして、これは表37に関わるところの記載に関しまして、明確に毒性影響はないと書くかどうかというところですが、ここを含めて、〇〇、説明をお願いします。

○ ○○

十二指腸の発がん性があるかどうかというのは、判断は非常に難しいところだと思っています。45ページの表37を見ていただくと、腺腫と腺癌、それから、過形成の表を作っています。雌の1,800 ppmに関しては腺腫と腺癌が発生していますけれども、実は腺癌、腺腫ともにコントロール群0 ppm、30 ppm群も1例ずついるわけです。過形成につきましては明らかに600 ppmから上がっているわけです。これをどういうふうにかがが一番重要になってくると思います。

十二指腸の腫瘍に関しては過形成、腺腫、腺癌という流れがあると一般に考えられます。それを考えると、疑わしいというのは考えられると思います。それと、1,800 ppmの頻度ですね。頻度というか、6.4%、2.1%、これは背景データをオーバーしています。これまでのコントロールの背景データをオーバーしています。これを考えると、これは誘発していると考えべきというのも一つの考えなのではけれども、ここは本当に判断が難しいところです。僅か47分の3例や1例で誘発しているかどうか考えるべきなのかというところでございます。はっきり言って、迷っています。私はこれは否定的なコメントをしました。私は追記案としては毒性影響ではないと判断したというコメントをしたのですけれども、本当に迷っています。恐らく○○も迷っている書き方をしています。

○○、お聞きしていいですか。本当に迷っているのです。

○ ○○

ありがとうございます。○○です。

これは難しい判断だと思いますけれども、やはり一つの。

○ ○○

安全という面から言えば、これは疑わしいとすべきだと私は思っているのです。

○ ○○

過形成から上がっているのも、それは疑わしいと思う人は多いと思います。その上で、例数的に考えて、それから、統計学的な有意差というのは重要な評価の観点だと思うのです。これで発がん性ありという判定ができるかどうか。そうすると、やはり○○、○○が44ページの修文で追記案で書いていただいたように、判断として統計学的有意差がない。腫瘍として腺腫が3例ですよ。しかも、悪性になって腺癌になると、対照群にもあるのですよ。同じ数なのです。だから、そこで並べて考えてあえて発がん性が上がっているとするかどうかのところでは、個人的にはしなくていいかとは思っているところです。難しい判断というのは分かるのですけれども、つまり、対照群でもあるっていうのがこの場合には非常に大きな評価のポイントになると思いますので、この部分をどう判断するかということだと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。すごく後押しをしていただきました。

やはりコントロールで腺がんが出ているというのが判断基準の非常に大きなところだと思います。

エキスパートジャッジとしては、コントロール群でも癌が認められている。それから、頻度的にも、私の書いているコメントですね。これの理由で、この剤に関しては十二指腸の腫瘍性病変については影響ではないと判断したさせていただきます。

〇〇、いいですか。

〇 〇〇

確認ですけれども、最後の腫瘍性病変は毒性影響ではないというのは、全部含めてという意味ですか。

〇 〇〇

そう。誘発病変も。

〇 〇〇

過形成も。

〇 〇〇

ごめんなさい。過形成は誘発病変です。腫瘍誘発に関しては影響ではないと。過形成病変は明らかに誘発されていますのでね。

〇 〇〇

すみません。何点か確認をお願いしてもよろしいでしょうか。

まず、過形成について、表の中に「十二指腸上皮過形成」という用語で入っているのですけれども、表37は「粘膜過形成」にしてしまっていて、用語をどちらかに合わせたほうがよろしいですか。

〇 〇〇

文章が「上皮過形成」になっているのでしょうか。

〇 〇〇

45ページの雌の600 ppmの所見で「十二指腸上皮過形成」という用語で入れてしまったのですけれども。

〇 〇〇

「粘膜過形成」にしてください。

〇 〇〇

ありがとうございます。

次に、毒性所見としないという御判断ということで、44ページにお戻りいただいて、まず腺腫ですね。腺腫が増加し、過形成病変の増加がみられるものの、統計学的有意差はなく、発生頻度は背景データを僅かに超える程度であり、腺癌は対照群でも観察されたことから、1,800 ppm投与群の雌の十二指腸腺腫及び腺癌については検体投与の影響ではないと判断したという記載ぶりに整えるということによろしいでしょうか。

〇 〇〇

それをお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

すみません。これは判断が非常に難しいところだと思います。

○ ○○

そうですね。○○、判断材料の一つとして、雌では前胃の扁平上皮過形成も認められているのですよ。だから、前胃も含め、消化管の運動が抑えられますよね。そういったことで、発がん性というよりも、この場合には過形成は刺激によるものというようなものも考えられると思うので、発がん性の場合には良性、悪性の腫瘍だけで判断しますから、今の結論でいいのではないかというのはまた追加のコメントとして感想を言いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

前胃の件もそうですね。○○、コメントありがとうございます。

○ ○○

いえ、とんでもないです。

だから、結論としては、腫瘍に関しては発がん性という観点ではないだろうという結論でよろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

では、今のところはそういう形でまとめるということにしたいと思います。

それから、次は45ページのOECDテストガイドラインとの相違点については、いずれも評価可能ということにしたいと思います。

46ページの【事務局より】というところで、①の体重増加抑制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していただいているということですね。

それから、②の空腸拡張及び結腸内容物充満/拡張について毒性所見として記載するというについても各委員は同意していただいているということで、記載するというにしたいと思います。

取りあえず神経毒性の前までというところで終わりましたということで、今、このところまでやりますか。毒性までやってしまいますか。

では、説明が終わっているので進めたいと思います。急性神経毒性のところでは少し意見

が分かれているところがあるということなので、確認したいと思います。

まずは、48ページの①の自発運動量の増加については偶発的なものと考えて、毒性所見としませませんでしたということにつきましては、先生方は同意していただいているということです。

それから、②の自発運動量の減少について、100 mg/kg以上で毒性所見とするということ。これは探索行動減少がみられているというところから毒性所見とするということですが、一方で、立ち上がり回数の減少については用量相関性が明確ではないということで、毒性所見とはしないということにつきまして、〇〇のほうから少し説明も加えてお願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

コメントに書かせていただいたとおりなのですが、このコメントの上のところ立ち上がりの回数の表を載せていただいていると思うのですが、これの0日のところで有意差がついているというところですよ。0 mg/kg体重だと16で、30 mg/kg体重で6、100 mg/kg体重で9、300 mg/kg体重で6ということで、それで用量依存性がないということなのですが、この数字をもって100のところは毒性があるとするのであれば、16から9に下がっているよりも16から30 mg/kg体重のほうで6に下がっていますので、こちらも毒性とすべきではないのかというところが前半のコメントです。

ただ、そのところで、これだけではなくて、100 mg/kg体重以上だと探索行動と自発運動量も減少しているということですので、それとセットで考えると、やはり100 mg/kg体重以上だと毒性所見と考えると思うのですが、30 mg/kg体重のところだと、ここには資料がありませんけれども、自発運動量の減少とか探索行動というのがみられていないので、この立ち上がり行動だけ、30 mg/kg体重のこの減少だけをもって毒性所見とすることまでしなくてもいいのかというのが私の考えでした。

説明は以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。非常によく分かりました。

ということで、今のところだと100 mg/kg体重以上ということですが、今の〇〇のコメントを受けた上で、〇〇、いかがでしょうか。

では、もう一遍フォローしますけれども、今、〇〇のほうから、48ページの②のところですが、立ち上がり回数の減少というところに関しては、49ページの表でいくと30 mg/kg体重から有意差がついているけれども、立ち上がり回数の減少だけではなくて自発運動量の減少、それから、探索行動の減少は30 mg/kg体重では認められていないということで、100 mg/kg体重からということなので、総合的に考えた上で100 mg/kg体重のところ線引きをしたいというのが〇〇の説明だったと思います。

〇 〇〇

御提案ですね。それでいいと思います。

○ ○○

分かりました。

では、私もこのところで線を引くのが妥当と考えるので、100 mg/kg体重のところ  
で線引きをしたいと思います。

それから、③の毒性所見、ARfDのエンドポイントとするというところに関しましては、  
先生方は同意されているということで、エンドポイントにしたいと思います。

次が90日間の亜急性の神経毒性のところですが、50ページの①の体重増加抑制に  
ついてはARfDのエンドポイントとしないということにつきましては、各先生方に同意し  
ていただいているということで、しないということにしたいと思います。

それから、②の腺胃におけるびらん/潰瘍及び出血についてのところですが、ここ  
については毒性所見としないという案となっていますけれども、51ページのところですか。  
○○、ここは600 ppmを影響とするという判断ですよ。

○ ○○

これはストレスの影響だと思うのですが、これまでストレスの影響というのは入  
れていませんでしたか。事務局、いかがですか。

○ ○○

一概には言えないかと思うのですが、同じ飼育条件のコントロール群と比べて、  
ストレスはどういうストレスかにもよるかと思うのですが。

○ ○○

ごめんなさい。②は腺胃のびらんだよね。ストレスの可能性はあるけれども、今まで入  
れていたのではないかというような気がするのですが、いかがでしょうか。これで  
大きくADI、ARfDは変わりますか。

○ ○○

○○、確認ですが、②のところに関しては、びらん/潰瘍と出血で600 ppmだと各  
5例出ているということ、120 ppmだと4例と2例、30 ppmだと1例と1例、コントロー  
ルだと2例と2例出ているというところで、600 ppmで線を引きたいというコメントでい  
いですか。

○ ○○

そうです。120 ppmも怪しいですけれどもね。

○ ○○

根拠がいまいちよく分からないと思って。

○ ○○

120 ppmからでしょうか。これは90日間試験でしょう。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

○○、0 ppmのところも2例出ていますので、先生が最初におっしゃったように600 ppmのところだけ取るので。確かに二次的な結果という可能性は非常にあると思うのですけれども、一応変化があるところということで、先生がおっしゃるように600 ppmのところの5例は取らざるを得ないのではないかと思います。いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

そう思います。普通、刺激性の物質以外は混餌投与でびらんは出てこないと思うのですよね。何かの影響かという気はします。ふだん、私も混餌投与の試験をやっていますけれども、びらんをみることはめったにありません。これは個人的な意見です。

○ ○○

分かりました。

それでは、今の意見で、表の600 ppmのところにはびらん、出血、潰瘍を入れるということでもいいですね。

それから、③に関しては、雌の膵腺房細胞萎縮に関して、120 ppm以上で毒性所見としたということに関しては、ここで線引きをするということですね。

○○もこれでよろしいですね。

○ ○○

さっきからこれは何ともいうところなのですから、ここは10分の2ですので、取るのでしょうかということです。

以上です。

○ ○○

ということで、ここで。

発達神経毒性試験のところですが、52ページのところに関しては、被験物質濃度分析予備試験に関しては補足として脚注に記載するという案については、このとおり記載するということにしたいと思います。

それから、②の脳の形態計測については、毒性所見とはしないということに関しては特にないのでしょうかけれども、○○のほうからは偶発的なものということで、結果を書いて一応判断も記載したほうがいいのかという意見が出ていますけれども、これに関しては、○○、いかがですか。

○ ○○

○○の考えにアグリーします。形態計測は本当に難しいのですよね。ものすごいばらつくと私は感じています。極端に影響がない限りは影響と言えないなと思います。○○のお考えの偶発的なものというのは当然あり得る。この程度の剤だとあり得るように思っています。

以上です。

○ ○○

では、今、○○が提案されているように、一応結果は書いて、そこでは偶発的なものと判断したというようなコメントを記載する方向で行きたいと思います。ということでよろしいですね。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

○○、よろしいですね。

○ ○○

○○です。

ありがとうございます。そのとおりにお願いいたします。

○ ○○

ということで52ページまで終了ということですが、生殖の前までですが、一旦ここで休憩を取ってよろしいですかね。

では、今4時8分ですので、4時15分から再開したいと思います。少し休憩を入れたいと思います。よろしくお願いします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、時間となりましたので、会議を再開したいと思います。

では、53ページの生殖発生毒性試験のところから説明をお願いします。

○ ○○

お願いします。

2行目からラットの2世代繁殖試験の結果をまとめております。

まず、表43の毒性所見に関しまして、54ページのF<sub>2</sub>児動物の雄で認められた所見名を○より修正いただいております。

本試験に関して、54ページの3行目からの【事務局より】にて4点お伺いしていた事項がございました。

1点目、60 ppm投与群のP親動物の雌で認められた糞の大型化並びに200 ppm投与群のF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児動物で認められた直腸宿便について、ドシエにおいてほかの指標に変化がみられず、対応する病理所見が認められなかったことから毒性所見とは判断されなかったとしており、評価書でも毒性所見としない案としておりました。

○○より、ほかの指標あるなしは毒性にするしないの理由にはならないと思いますが、生殖発生毒性は専門ではないのでお任せしますといただいております、○○より事務局案でいいと考えますと御意見をいただきました。○○より、ほかの指標、対応する病理所見が試験成績概要及び報告書から読み取れませんでした。60 ppm群の所見を毒性所見と取

らない根拠が薄いように思われます。なお、哺育期間中の雌は投与量が半分にされており、糞の大型化は哺育中と明記されていることから、無毒性量も半分の値になるのではないのでしょうか。当日御意見を伺えれば幸いですと御意見をいただいております。御確認をお願いします。

2点目でございます。600 ppm投与群のF<sub>1</sub>及びF<sub>2</sub>児動物の雌雄で認められた直腸宿便について、剖検所見ですが、親動物で消化管に対する毒性が認められていることから毒性所見として記載する案としました。〇〇より毒性所見として記載する必要はないかと考えますと御意見をいただいております、〇〇より事務局案に同意しますと御意見を頂戴しております。

3点目、200 ppm以上投与群のF<sub>1</sub>児動物の雄で有意な包皮分離遅延が認められておりますが、200 ppm投与群は背景データの範囲内であることから毒性所見としませんでした。600 ppm投与群では僅かに背景対照値を上回っていることから毒性所見としましたが、ドシエにおいては毒性影響とは判断されなかったとされていることから、取扱いについて御検討をお願いしておりました。また、こちらについては体重増加抑制によるものと考え、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。〇〇、〇〇より事務局案に御同意の旨、御意見をいただいております。

4点目、600 ppm投与群のF<sub>1</sub>児動物の雌で認められた膈開口遅延について、背景データの範囲内ですが、ドシエにおいて投与による体重増加抑制では説明できなかったとの記載もされていることから毒性所見とし、ARfDのエンドポイントとする案としておりました。

〇〇より、毒性所見とすることは問題ないと考えますが、背景データ範囲内程度の遅延であること、ほかの性成熟に関する指標や繁殖成績等にも検体投与による影響が認められていないことから、エンドポイントにする必要はないのではと考えますと御意見をいただいております、〇〇より事務局案に同意しますと御意見を頂戴しております。

また、55ページの下ボックスに記載しておりますが、このお伺い事項以外に、〇〇より、腹部硬化や糞の大型化、直腸宿便を毒性所見とするかは疑問ですと御意見を頂戴しております。

続いて、55ページの2行目からラットの発生毒性試験の結果をまとめておりました、6行目に〇〇より修文をいただきました。

OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察については、〇〇、〇〇より評価可能、試験結果の妥当性に問題はないと考えますと御意見をいただいております。

56ページの下【事務局より】にて3点お伺い事項がございまして、1点目については、胎児で認められた骨格変異について、それぞれ有意差の認められた所見を表にまとめておりました、このうち、胸骨分節形態異常及び片側骨化の発生頻度は背景データの範囲内であることから、毒性所見としない案としておりました。

次の57ページに先生方の御意見をまとめておりますが、〇〇より、胸骨分節に関する所見は、骨化遅延の程度の差が反映されているものと考えられます。したがって、30 mg/kg

体重/日群についてはいずれも毒性所見とするのが適切と御意見をいただきました。〇〇より事務局案に同意と御意見を頂戴しております。

2点目でございますが、30 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた胸骨分節二分骨化について、母動物で体重増加抑制及び摂餌量減少の認められる用量における所見であることから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。〇〇、〇〇より事務局案に御同意いただいております。

3点目、30 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとする案としておまして、こちらも先生方から御同意いただいております。

続きまして57ページの2行目、ウサギの発生毒性試験の結果でございます。

まず、58ページの4行目からの【事務局より】でございますが、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察については、〇〇、〇〇より評価可能と御意見を頂戴しております。

58ページの下【事務局より】で3点お伺いしていた事項がございまして、1点目、胎児で認められた骨格変異について、こちらも背景データの範囲内であるものについて毒性所見としない案としておりました。

60ページに先生方の御意見をまとめております。〇〇より、有意差もあり、胎児に骨化遅延が発現していることは明らかなので、毒性所見とするのが妥当との御意見、〇〇より事務局案に同意と御意見を頂戴しております。御確認をお願いします。

2点目のお伺いですが、59ページに記載しております。24 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた吸収胚数及び着床後胚損失率増加並びに骨格変異については、母動物で毒性が認められる用量での所見であることからARfDのエンドポイントとしていないことについて、〇〇より母動物毒性との関連が明確でないのでエンドポイントとすべき、〇〇より事務局案に同意と御意見をいただいております。御確認をお願いします。

3点目につきまして、12 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた摂餌量減少については毒性所見とする案としましたが、体重には有意な変化がみられないことから扱いについて御検討をお願いしておりました。また、摂餌量減少は投与2週以降に認められていることからARfDのエンドポイントとはせず、24 mg/kg体重/日投与群で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少をARfDのエンドポイントとしておりました。こちらについてはいずれの先生方も事務局案に同意と御意見を頂戴しております。

また、〇〇よりお伺い事項以外に御意見を頂戴している箇所がございます。60ページの下ボックスに記載しておりますが、母動物で認められた糞の大型化について、毒性所見かという御意見を頂戴しておりました。

また、同じく母動物で認められた体重増加抑制については、ラットと同様の記載になるのではと御意見を頂戴しましたので、「体重減少/増加抑制」と修正しております。

太下線部でございますが、胎児で認められた生存胎児数の減少というところを〇〇より

追記いただいております。こちらについて【事務局より】で記載しておりますが、生存胎児数等の結果については表のとおりでございます。生存胎児数の平均割合が有意に低いことから生存胎児数の割合減少とする案としていたのですけれども、どの所見を毒性として記載するのがよろしいか御確認をお願いいたします。

遺伝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す。

それでは、生殖発生毒性試験のところから確認していきたいと思います。

まずは54ページの【事務局より】の確認事項4点の①ですけれども、60 ppmの糞の大型化というところ、それから、F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub>の直腸宿便についてというところですが、ここについて毒性影響とは判断しないという案につきまして、○○のほうからコメントが出ていますので、説明も含めてコメントをお願いします。

○ ○○

○○です。

○○もお書きになっておられますけれども、まずそもそもほかの病理所見がないということで影響がないと言ってしまっているものかどうかということが一つと、私のそもそものコメントとしましては、ほかの指標ですとか対応する病理所見が何なのかということが報告書から読み取れなかったということがありましたので、60 ppmの所見を毒性所見と取らないという根拠は報告書からは読み取れないなということで意見を申し上げました。

それから、ページ数などを記載していなくて恐縮なのですが、哺育期間中にこの実験では投与量を半分にしたということが記載されておまして、糞の大型化は哺育中のことであるということが明記されておりましたので、その場合の毒性影響がみられた用量というのが60 ppmでいいのか、これは半分ということなのではないのかと思ったので、その場合、書き方の問題かもしれませんが、御意見をいただければと思います。

以上です。

○ ○○

そのところに関しましては、○○、確認ですけれども、60 ppmも毒性所見として入れるという案と理解してよろしいですか。そうすると、無毒性量なしという形ということですかね。

○ ○○

○○です。

60 ppm群というか、その群での毒性所見ということになりますので、その場合はこの表ですとどういう書き方になるのか。60 ppm以上という枠の中に直腸宿便、腸、糞に関する所見を入れて、60 ppm以上という記載を、60 ppmでいいのか、それとも所見がみられた30 ppmということになるのか、文章の書き方の問題かとも思いますので、その辺りは私は判断できないというところです。

以上です。

○ ○○

そうすると、先生の考えは無毒性量は60 ppm以下になるという理解でよろしいですか。

○ ○○

そのとおりです。そうなります。

○ ○○

○○、○○です。意見を言っていていいでしょうか。

糞の大型化という所見なのですけれども、これは出てきた糞が大きいということなのですよね。一般状態での観察ということでしょうか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

この所見に関しては、ほかの毒性試験でも同じように検出されているかどうかというか、ちゃんと検出されているかどうかというのがやはり疑問があるという気がするのです。どうなのでしょう。ほかの毒性試験で。

○ ○○

ちゃんと観察されているかと。

○ ○○

そう。ほかの毒性試験で便が大きいかどうかというのは観察されているかどうかというのは疑問があるような気がするのです。そういうふうに私は感じました。

これは毒性。糞詰まりで、詰まったら毒性ですよ。どうなのですかね。便が出なくて、宿便があって大きくなったというのが現れているのだと思いますけれども、これが生体にどれだけ影響しているかどうかというのもやはり考えなくてはいけないという気がしています。

○○、どう思いますか。

○ ○○

○○です。

さっきの宿便ということについては毒性影響として取ってきたわけで、それとの関連という意味では、少なくとも先ほどの毒性影響では、○○が消してしまったりしていますけれども、便の大型化というのも表の中にずっと取ってきているので、それと考え方を合わせれば、ここも取るのかと私は思ったのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

私、今まで医薬品の毒性試験でずっとやっていたけれども、この所見は取ったこと

がありません。生体にどれだけ影響があるかどうか分からない。あると思うのですけれどもね。個体に影響した結果でこういうふうなのが出てきているのだと思うけれども、どうなのだろう。

○ ○○

○○です。

これだけを取るとなると確かに躊躇するところはあると思うのですけれども、今回の剤は、全体としては、最終的な結果として宿便があって糞の大型化につながったというストーリーは見えてきますよね。なのですが、糞の大型化を取れるか。

○ ○○

糞が大きいのが毒性。

○ ○○

というところではありますが、関連性は何かあるのかとは思いますが。

先生、そうすると、今まで毒性のところですか慢性毒性のところでもずっと書いてあった糞の大型化を書くのかどうかというところに戻ってしまうところもあるので、今までは書いていますから。

○ ○○

ただ、書いていますというよりも、ここでエキスパートの判断を入れてもいいと思うのですけれども、先ほど言ったように当然薬理作用から出てくる作用でしょうけれども、これは無影響量と無毒性量の線引きの考え方みたいな部分はあると思うのですよ。影響は出ているのだろうけれども、先ほどの毒性所見とするかどうかということに関してはエキスパートジャッジで、私のコメントの疑問ですというのはそういう意味で、所見はそうだけれども、それを毒性所見とするのかどうかというのは別ではないかと。毒性所見で線引きをするのであれば、恐らくほかの何か病理組織学的な所見でも出ているような影響というのであれば、そこがやはり線引きで、この糞の大型化なんて特に主観的な部分があって、どこからどこまでが大型化という所見を取るのか、客観的な判断は非常に難しいと思います。やはり用量的なADIとかに関わってくる所見になってくると、もう少し客観的で明確な毒性所見というところで線を引く必要があると考えるのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

私もそう思います。私自身はこれは毒性だとは考えません。ほかの先生方、どうでしょう。これまでずっと毒性試験をやっていますけれども、便が大きいというのは毒性と判断した覚えがありません。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

糞の大型化という文言を所見とするかどうかということになると、そういった議論もあ

るかと思うのですけれども、これまで一般毒性等のこの剤での記載において、腸の蠕動に対する影響があるだろうということはみえていて、その中での糞の大型化ということであれば、程度の問題はあるにしても、腸に対する影響というのが反映されているという考え方はできるのではないかと私は思っていて、ここでだけ糞の大型化という文言を取らないという判断は難しいというのが私の考えです。

以上です。

○ ○○

○○は今の糞の大型化のところに関しては、一般毒性のほうの所見はそのままという考えですか。それとも、今、○○が言われたようにこの試験だけという考えなのでしょうか。

○ ○○

○○、逆に聞くのですけれども、国立医薬品食品衛生研究所で一般状態の所見集を出していますよね。そこでそういうふうな所見名は出していますか。dictionaryを出しているはずなのですよ。

○ ○○

○○、大変恐縮ですけれども、これまで国立医薬品食品衛生研究所のほうで作っていた所見集の中に糞の大型化ということが厳密にあったかということをおのほうで即答できません。申し訳ありません。

ですが、今回のこの剤に関して、これまでの試験結果の中で腸の蠕動運動に影響があるであろうと思われる所見が出てきていて、ここでも同じように出ているということですので、ここで糞の大型化という所見がそういうふうに書かれているからということで除外するという判断はできないのではないかとというのが私の意見です。

○ ○○

分かりました。

○○、どうしますか。

○ ○○

○○に確認して、今まで○○のほうでこれまで薬理作用的なところでの影響、検体の影響なのでしょうかけれども、それを全部毒性所見という形で取ってきているのでしょうか。

○ ○○

今までの記憶には特にないのですけれども、うっ滞した場合に腸管に影響が出ているとか、そういったところで取ってきているかもしれないですけれども、これは薬ではないので、薬理作用というか、この剤の作用として腸の蠕動運動が抑制されるであろうというメカニズムはありますよね。それで糞便がうっ滞するということは生理的反応なのか、毒性的に判断するのかということと、程度もあると思うのですけれども、今までは糞便がうっ滞するというだけでは、それほど毒性とは取っていないかもしれません。やはり基質的な変化があったところで決めています。ただ、たまたまこの剤というのは高用量投与してもそこまで腸管の組織に変化を起こすようなところまでいっていないのですよね。だから、

そこが判断の難しさを示していると思うのですけれども、ただ、明らかに全ての所見からするとガスがたまる。そして、糞便がうっ滞する。そういったところでメカニズムからして腸管の蠕動運動が抑制される場所から来ているだろうと。それを毒性所見として、一般毒性は今まで取っていましたね。その程度にもよると思うのですけれども、どこが毒性と取るかとかというのも一つの判断材料にはなると思います。

○ ○○

○○、○○です。

こういう剤に関しては、腸管の蠕動運動のデータというのは本当に重要になってくると思うのですよ。そう思いませんか。

○ ○○

そう思います。

○ ○○

医薬品の場合は必ずそんなのを求めますけれども、今回はそういうふうなデータを求めるということはできるのですか。

○ ○○

つまり、どういうことですか。一般薬理的な。

○ ○○

簡単ですよ。墨汁を飲ませて、腸管の蠕動運動がどうなるかというのを。

○ ○○

これは一般薬理のデータはないのですよね。

○ ○○

全くない。

○ ○○

全くないのですよ。今、ガイドラインでも求められていないというのものもあるのですけれども、だから、推測できる場所では、あと、剤のメカニズムとしても当然予想できる内容なのですよね。

○ ○○

これは私たちが剤のメカニズムとして予想できると判断するのか、申請者にちょっと考えてと言うのはできるのかどうか。ごめんなさい。私、簡単に言っていますけれども。

○ ○○

申請者にこの毒性の重要性を判断させるということですか。重要性はここで判断しないといけないと思うのですけれども。

○ ○○

私たちがしなきゃいけないですね。

○ ○○

さらに重要性を判断できるだけのコメントや追加データを求めるということは可能かと

思います。

今、この時点で触診でも分かるぐらい一般毒性では糞がたまっているわけですよね。その部分から毒性とするとか、そこまでいかない部分では毒性としないとか、その辺の判断は非常に難しいと思うのですけれども、いずれにしろ、今、基質的な変化が出ていないので、病理組織学的な変化とか。

○ ○○

大したことないですよ。

○ ○○

そうなのですよ。だから、そこがうっ滞するということを出てくる変化よりも、ほかの顎下腺とか膵臓の腺房細胞の萎縮とかで今取っているところ。それから、便がうっ滞していると、その用量では体重増加抑制とか摂餌量減少みたいな影響も出ているのですよね。だから、そこまでいくと、それと併せて毒性と判断するとか、そういった考え方もできると思うのですよ。単純にまだそこまでいかない、剤の薬理作用という言い方はしたくないのですけれども、メカニズムからして、便が出にくくなるというのはあるけれども、それが一因となった体重増加抑制とかはそこまで出ていないというところでは、まだ毒性としないという判断もできるかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

今まで見てきた中で一番高用量というのは一般状態としてもやはり色々な症状が出ていますので、それで糞便うっ滞というのが原因となった腹部硬化ですとか便の大型化というのはやはり毒性所見としては捉えてもいいのではとは考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。すごく分かりやすかったです。

○○、まとめてください。

○ ○○

それでは、今、○○が言われたコメントは非常に私も納得する部分がありますので、そういう意味では、特に生殖の場合には病理組織的な部分は限られますので、今言ったように体重増加抑制とか摂餌量というところで明確な影響が母動物に出ているというところの線引きというのが一つ重要かと考えます。そういう意味では、少なくとも糞の大型化に関しては毒性所見とはしないという方向にしたいと考えます。一般毒性のところも含めてその辺の考え方を整理する必要があると思うのですけれども、一般毒性の先生方、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

先ほどもちょっと述べたように、〇〇がおっしゃったように、一般毒性のところでは確かに糞の大型化というのを表にずっと載せていたので、そこは実際にどうするかももう少し考え直さなくてはいけないと思いました。〇〇が提案されたように、それらも含めて、腹部の硬化も含めて全部うっ滞と書いてししまうというのも一つの案で、それだとすごく分かりやすいのですが、現実にはそれはspeculationが入ってしまうという先ほどの議論がありましたので、そうすると、糞の大型化という文言をどうするかというのは少し考え直さなくてはいけないのかと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、要するに私としては所見の単独だけの用量の部分に関しては毒性所見とはしないけれども、総合的なほかの毒性所見もみられているような場合の影響というのは毒性所見とするということで少し線引きをした整理を一般毒性も含めた形でしてみたほうがいいのではないかと考えていますけれども、そういう形でよろしいですか。

では、現時点ではそういう形で整理をするということにしたいと思います。

ということで、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

ほかの毒性も含めて総合的な判断にするということについては同意いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、そういう形で整理をするということで進めたいと思います。

それから、次が②の硬便、これに関しても同じように毒性所見と記載するということになりましたけれども、もう一度整理したいと思います。

③の包皮分離遅延というところに関しましては、200 ppmは毒性影響とはしないということですね。600 ppmでは背景データを上回っているので影響とすると。体重増加抑制によるものと考えるということで毒性所見とするけれども、ARfDのエンドポイントとはしないということに関しましては同意していただいているということですね。

それから、次は④です。膣開口遅延のところに関しましては、体重増加抑制が起こっていないので毒性所見とするということで、なおかつARfDのエンドポイントとするという案ですが、〇〇は事務局案で同意ということですが、私としてはきれいに体重増加のデータとパラレルということに関しては、多くの場合はパラレルに出てくるのでしょうけれども、影響が軽かったり微妙なところでの若干の遅延というのはあったりするのかなと考えています。背景データの範囲内の程度の遅延で、なおかつほかの性成熟等を含めた繁殖のデータにも全く影響がない程度のものであるということに関しては、ARfDのエ

ドポイントにまではする必要はないのではないかと考えています。これにつきまして、○  
○、いかがでしょうか。

○ ○○

このデータにつきまして、報告書のほうでもかなり詳細な検討がされていて、④で挙げ  
ていただいた膈開口遅延については体重増加抑制では説明できなかったということがかな  
り詳細に考察をされていまして、私もそれについては納得をしたところですので、そうす  
ると、単回投与で出るかどうかという判断が難しいところかと思いますので、ARfDのエン  
ドポイントと取るという事務局案どおりの解釈がよいのではないかと考えたところです。

以上です。

○ ○○

私の意見について、それを踏まえた上でのお考えはいかがですか。

○ ○○

生殖能ですとかほかの指標に対する影響を総合して判断するというので、そういった  
判断が生殖発生毒性の試験として適切ということであれば、そういった書き方になるかと。  
これまでの記載の方法ですとかデータの取り方、書き方の問題になってくるかと思いま  
すので、そこに関しては、私としましては、方針がそのようであればそれに従うという考  
えです。

以上です。

○ ○○

ARfDのエンドポイントとしなくてもいいという理解でよろしいでしょうか。それとも、  
やはりしたほうがいいのでしょうか。

○ ○○

○○です。

ARfDのエンドポイントと取るかどうかということも含めまして、総合的な毒性影響と  
して考えた場合にどう取るのが適切かというあたり、これまでの従来の書き方を踏まえて  
ということになると思いますので、そこは○○の御判断ということがあるのであれば、そ  
れに従います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

要するに、ARfDのエンドポイントとするかどうかというのは、基本的には単回で与えた  
ときにどう影響が出るかというところの判断になると思うのですけれども、本当に再現性  
があり明確に出るというのであれば、もっとほかの影響も含めたぐらいの影響が出るの  
ではないかと思えます。この場合、非常に軽度な遅延というところですので、そういう意味  
では、本当に背景データの範囲内でもあるということであれば、毒性まではというところ  
もあるのですけれども、少し譲歩した形で、毒性所見としても非常に軽いのではないかと

いうことから、ARfDのエンドポイントにしなくていいと判断したいと思います。よろしいですか。

○ ○○

分かりました。

以上です。

○ ○○

では、55ページの下のところのOECDテストガイドラインとの相違点ですけれども、これにつきましても、いずれの先生方も評価可能と判断しているということで、評価資料にしたいと思います。

それから、次は56ページの【事務局より】の3点につきまして確認したいと思います。胸骨分節の形態異常、片側骨化の発現頻度というところで、背景データ内なので毒性所見としないということなのですが、私からのコメントは、あくまでも背景データというのは要するに単独で出たような頻度であって、こういう形で相関しているような所見が出ている場合を細切れにして発現頻度を出しても、背景データとの比較というのはあまり意味がないのではないかと考えています。そういう意味では、胸骨分節の骨化に関してはかなり遅延が起こっている所見だろうという見方ができるのではないかと考えています。それを考えたときに、30 mg/kg体重/日投与群に関してはいずれも有意差が出ているということを見ると、これは毒性所見とするのが妥当ではないかと考えました。

これにつきまして、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

伺ってしまして、相互に関連のある表現系について、背景データの考え方というところまで私は考えが及んでいなかったところがありますので、ここについては単純に事務局案に同意としておりましたけれども、○○の御意見に同意と変えさせていただこうかと思えます。

以上です。

○ ○○

ここは毒性所見としたいと思います。

それから、②のところですが、ここに関しましても結局骨化の遅延での所見ですので、ARfDのエンドポイントとしないということにつきましてはいずれも同意という形にしておりますので、そのようにしたいと思います。

③の体重増加抑制につきましてはARfDのエンドポイントとしましたということにつきましては、いずれの先生方も同意していただいておりますので、ARfDのエンドポイントとしたいと思います。

次がウサギの発生毒性試験のところ、まずはOECDテストガイドラインとの相違点につきましても評価可能と判断したということできたいと思います。

それから、58ページの【事務局より】に関しまして、これも仙椎弓不完全骨化の発生頻度は背景データの範囲内であるということで毒性所見としないとしているのですけれども、これも胎児の骨化遅延というのでは、先ほどの説明と同様に、総合的に考えて明らかに骨化遅延が起こっているということで、これらの所見はいずれも毒性所見としたいと思いません。〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

これにつきましても先ほどのコメントと同様で、骨化遅延ということが起きているということには変わりはないということで、特定の表現系だけを取って除外するという理由はないように思いますので、〇〇のコメントに賛同いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、2点目ですけれども、吸収胚数、着床後胚損失率増加というところに関しましてはARfDのエンドポイントとしないということですが、吸収胚数と着床後胚損失率の増加と骨格変異というのは切り離して考えて、吸収胚数及び着床後胚損失率増加に関しては、私は必ずしも母動物毒性との関連というのはこのデータからでは明確ではないのでエンドポイントとしておくのがよいかと思うのですけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

これにつきましても、母動物でこの程度の体重増加抑制があったときに、必ずこの表現系、吸収胚の増加とかがこの程度みられるかという、それは確かに分からないと思いませんので、私も〇〇の御意見に賛同いたします。母動物毒性との関連が明確ではないということで、エンドポイントとしたほうがよいのではないかと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、③につきましては、母動物の摂餌量の減少というのを毒性所見とするということにつきまして、毒性所見と認められているので、ARfDのエンドポイントとしたということですが、ここにつきましては、〇〇、コメント、説明をお願いします。

〇 〇〇

私のコメントとしましては、これは長くコメントしておりましたけれども、コメントに書きましたように、妊娠の16～19日に増加量が大きなマイナスになっておりますので、ここに注目して私は毒性所見とするのがいいのではないかと考えたところです。事務局案との違いについてはそこかと思えます。

以上です。

○ ○○

ただ、今のところでいくと、一応事務局案に同意という形でいいですか。

○ ○○

失礼しました。事務局案では毒性所見とするという案になっていますので、それに同意ということで事務局案とは違わないです。事務局案に同意です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、いずれも③は事務局案で同意ということにしたいと思います。

それから、次が60ページですけれども、これは先ほどのところでいいと思います。これは修正していただいています。

生存胎児数の減少という表に私は修正を入れたのですけれども、統計学的有意差があるのは割合のほうだということだったので、生存胎児数については恐らく統計学的な有意差はないということなので、あえてここは追記する必要はないかと。恐らく吸収胚数と着床後胚死亡率の増加というところが毒性所見としては重要な所見ということなので、これが入っていれば少なくとも生存胎児数の減少というのはあえて入れる必要はないのかと思いますので、ここは削除しておいていいのかと思います。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○子です。

その方針で私も同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

もう時間を過ぎていました。遺伝毒性の前まで終了ということにしたいと思います。

では、事務局、お願いします。

○ ○○

次回の資料の御準備についてなのですけれども、糞の所見なのですけれども、再度一般毒性のほうも確認するというような御意見もありましたので、今回は一旦糞の大型化ですとかそういった所見については、御審議でもございましたが、報告書で使っている用語をそのまま使って、糞のうっ滞によるものであると考えられたというような形で脚注をつけるようにして整理をします。その上で、糞の大型化などこういった形で出ているか、再度次回御確認いただくことが可能かと思いますので、そのように準備させていただければと思います。

まずその点はよろしいですか。

○ ○○

はい。それでお願いします。

それでは、今日はもう時間となりましたので、ここで終了したいと思いますけれども、よろしいですか。

本日の審議を踏まえ、確認事項を後ほど事務局で整理してもらおうという形になるのですか。

○ ○○

恐れ入ります。

今後の進め方でございますが、次回以降、引き続きフェンメゾジチアズについて御審議いただく予定でございます。

農薬評価書案につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえて修正をさせていただきます。次回御審議をお願いできればと思います。

○ ○○

ありがとうございます。では、そのようにお願いします。

そのほか何か事務局からありますでしょうか。

○ ○○

恐れ入ります。

そうしましたら、今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回、来年になりますけれども、1月29日木曜日午後の開催を予定しております。

○ ○○

その他、事務局から何かございましょうか。

○ ○○

恐れ入ります。特にございません。

○ ○○

では、ないようですので、本日の会議をこれで終了させていただきます。ありがとうございました。

以上