

# 食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

## 第67回会合議事録

1. 日時 平成29年9月1日（金） 14：00～16：37
2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）
3. 議事
  - （1）農薬（フルキサメタミド）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）  
三枝座長、小野座長代理、納屋座長代理、高木専門委員、根岸専門委員、  
美谷島専門委員、義澤専門委員
  - （専門参考人）  
松本専門参考人
  - （食品安全委員会）  
吉田委員
  - （事務局）  
川島事務局長、吉田評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、諧係長、  
高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、薩摩技術参与
5. 配布資料
  - 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
  - 資料2 フルキサメタミド農薬評価書（案）（非公表）
  - 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
  - 資料4 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について
  - 机上配布資料1 フルキサメタミド参考資料1（非公表）
  - 机上配布資料2 フルキサメタミド参考資料2（非公表）
  - 机上配布資料3 フルキサメタミド参考資料3（非公表）
  - 机上配布資料4 フルキサメタミド参考資料4（非公表）

## 6. 議事内容

### ○横山課長補佐

それでは、お時間ですので、ただいまから第67回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方7名に御出席いただいております。

専門参考人として松本先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは1名の委員が出席でございます。

また、本日、三枝座長の御都合により、以後の進行を小野座長代理にお願いしたいと思います。

### ○小野座長代理

本日は、私が進行を務めさせていただきます。

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬（フルキサメタミド）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より、資料の確認をお願いします。

### ○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2、フルキサメタミド農薬評価書（案）（非公開）、

資料3、論点整理ペーパー（非公開）、

資料4、評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について、

ということで、免疫毒性試験の記載ぶりについて、幹事会で検討された内容について御報告申し上げます。

また、机上配布資料が4点ございまして、1と2が回答資料、3がイヌの試験のコレステロールの変化について、4が納屋先生から頂戴しましたOECDの急性参照用量の設定に関するガイダンスを御用意しております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけいただければと思います。

### ○小野座長代理

先生方、資料はございましたでしょうか。

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。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査、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ましたところ、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。

○小野座長代理

先生方、御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。

それでは、農薬フルキサメタミド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。

○岩船係長

資料2をお願いいたします。フルキサメタミドの農薬評価書（案）でございます。

3ページをお願いいたします。審議の経緯でございまして、本年3月に厚生労働大臣から食品健康影響評価の要請を受けております。

6ページの30行目に6. 構造式が記載されておりまして、その下の7. 開発の経緯でございまして、本剤はイソオキサゾリン骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）で、GABAの伝達を非競合的に阻害し、神経を攪乱させて、殺虫活性を示すと考えられている剤でございます。本剤は、海外での登録はなされておられません。

8ページの11行目からが、1. 動物体内運命試験でございます。その上のボックスの中に、永田先生と杉原先生から、特段コメントはございませんという意見をいただいております。杉原先生からは、動物代謝から見て、本来は入りにくく出にくい剤と言えますというコメントもいただいております。

12行目からが（1）ラット①（単回投与）の動物体内運命試験でございます。

25行目の表1に薬物動態学的パラメータが記載されております。血漿中で、 $T_{max}$ は4時間から最大24時間程度、 $T_{1/2}$ は47時間から最大で182時間。全血ですと、 $T_{max}$ は4時間から48時間で、 $T_{1/2}$ は40時間から282時間となっております。

9ページの2行目はb. 吸収率でございます。本剤の吸収率でございますが、低用量投与群で17.6%～27.4%、高用量投与群では2.7%～12.2%と算出されております。

その下、7行目のボックスの中に【事務局より】といたしまして、概要書及び報告書では吸収率を「胆汁＋尿＋肝臓＋カーカス」と定義しています。ケージ洗浄液は除外されていますが、他の評価書と同様にケージ洗浄液の値も吸収率に加えましたということを御検討お願いしておりました。先生方から御同意をいただいております。

9行目からが②分布でございます。主要臓器、組織中における残留放射濃度は、19行目からの表2に示されております。雌雄ともに、主に脂肪、副腎、肝臓などに分布しておりまして、雄では精巣上体、雌では卵巣などに分布しております。

11ページの3行目が③代謝でございまして、12ページ目の5行目に表3、糞及び胆汁中

の代謝物、また、12ページの11行目に表4、肝臓、脂肪及び血漿中の代謝物が示されております。

糞中の主要成分としましては、未変化のフルキサメタミドでして、ほかに代謝物が幾つか認められております。

また、胆汁中におきましては、フルキサメタミドは認められず、代謝物が数種類認められております。

肝臓におきましては、未変化のフルキサメタミドに加えまして、主要代謝物E、Gが認められ、ほかに種々の代謝物が認められている状況でございます。

14～16行目にかけては、中島美紀先生から御修文をいただいております。

21行目からが、ラットの主要代謝経路について、12ページの1行目にかけて記載されております。

14ページの3行目からが④排泄でございます。

まず、a. 尿及び糞中排泄物につきましては、15行目の表5に示されております。80%TAR以上が投与後48時間で速やかに排出されております。

18行目からがb. 胆汁中排泄でございます。低用量投与群、高用量投与群の胆汁排泄率は0.7%TAR～11.2%TARとなっております。

15ページの3行目からが、(2)ラット②(反復投与)の動物体内運命試験でございます。

12行目の表7におきまして、薬物動態学的パラメータが記載されております。こちらにつきましても、血球への移行は少ないと考えられております。

また、②分布につきましては15行目から記載されておきまして、16ページの6行目に表8としまして主要臓器及び組織中における残留放射能濃度について記載されております。こちらにつきまして、単回投与と同じような傾向でして、雌雄ともに脂肪、肝臓、副腎などに分布が認められております。

16ページの9行目からが、③代謝でございます。代謝物におかれましても単回投与の試験と同様で、雌雄差は認められなかったという結果が得られております。

17ページの6行目からが、④排泄でございます。こちらも単回投与による試験と同様でして、主に糞中に排泄されているという結果となっております。

19行目からが、(3)ラット③(静脈内投与)の動物体内運命試験でございます。

18ページの7行目に表11、血漿及び全血中薬物動態学的パラメータが記載されております。T<sub>max</sub>が初回採血時間となっておりますので、追記させていただきました。

動物体内運命試験までは以上でございます。よろしくお願いたします。

○小野座長代理

ありがとうございました。

本日は、代謝の関係の先生方がいずれも御欠席なので、先に進みたいと思います。

御同意いただいているようなので特に大丈夫だと思いますけれども、1点質問していい

ですか。最後のところの $T_{max}$ が初回採血時間というのはどういうことなのですか。それは $T_{max}$ ではないですね。

○瀧砂課長補佐

こちらは静脈内に投与したものでして、投与した直後に測ったのが一番高くて、後はなだらかにおりていったという意味で書いていて、要は、何か計算方法とかがあれば、どういった方法で算出したとかがあったのですが、今回は、ただ単にデータをプロットして高かったという意味で脚注を入れさせていただきました。

○小野座長代理

了解です。

○吉田委員

私が申し上げることではないのですけれども、珍しく結構長い間、なぜか精巢ではなく精巢上体に分布していますね。そういうことも、後から先生方に少し気にしていただけると。

○小野座長代理

ほかに何かコメントはございますか。

それでは、先に進んでください。

○岩船係長

続きまして、18ページの10行目からが2. 植物体内運命試験でございます。

植物体内運命試験につきましては、18ページから21ページまで記載されておりまして、こちらでは3つの作物、サラダ菜、いちご、なすで試験がされております。いずれの試験におきましても代謝物はB、C、Dなどが検出されておりまして、いずれも10%TRR未満となっております。

植物体内での主要代謝経路の記載につきましては、20ページの23、24行目に記載されておりまして、主要代謝経路はメチルベンゼン環側鎖の加水分解と考えられております。

続きまして、21ページの3行目からが3. 土壌中運命試験でございます。(1)から(4)まで土壌中運命試験が行われておりまして、それぞれのDT50は短いもので3.6日、長いもので、(4)好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験で498日という値となっております。

25ページの4行目は(5)土壌表面光分解試験でございます。こちらでの推定半減期は41.9日と算出されております。

18行目からが(6)土壌吸脱着試験で、親化合物の土壌吸脱着試験が行われております。また、同じページの29行目に(7)土壌吸脱着試験(分解物C)が記載されておりまして、結果はそれぞれ表18及び表19に記載されております。

26ページの4行目からが4. 水中運命試験でございます。5行目が(1)加水分解試験でございまして、加水分解の推定半減期は14.3日と算出されております。

同じページの20行目の(2)水中光分解試験①(緩衝液)、34行目の(3)水中光分解試験②(自然水)におきまして、推定半減期はいずれにおいても8.5日、5.6日と、10日以

内という値が算出されております。

27ページの12行目からが5. 土壌残留試験でございます。こちらにおきまして、親化合物又は親化合物と分解物を入れた推定半減期が算出されておきまして、いずれにおいても100日以内という値となっております。

21行目からが6. 作物残留試験でございます。

提出された試験成績のうち、最大残留値は最終散布3日後に収穫したリーフレタス（茎葉）で認められた5.23 mg/kgという値となっております。

同じく27ページの29行目からが（2）推定摂取量でございます。作物残留試験の試験成績を用いて推定摂取量が計算されておきまして、そちらが28ページの3行目の表21に推定摂取量が記載されております。

その下の4行目のボックスの中に、腰岡先生と中山先生から同様の意見をいただいております。推定摂取量について、別紙4に推定摂取量の作物別リストがありますが、カリフラワーについては別紙3及び概要書にもデータが見当たりません。御確認くださいということでございます。その下に【事務局より】としまして、農薬のテストガイドラインの中にある課長通知「農薬の登録申請に係る試験成績について」の中での試験供試農作物というカリフラワーの条件なのですけれども、こちらはカリフラワー、ただしブロッコリーの試験成績を3例以上提出する場合は、代替できますよということに記載されておきまして、今回はブロッコリーの試験成績が3例提出されておりましたので、71ページの別紙4の9行目に「『カリフラワー』については、ブロッコリーの値を用いた」と脚注に追記させていただきました。御確認いただければと思います。

推定摂取量までは以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

こちらも本日、腰岡先生、中山先生のいずれも御欠席ですが、最後のカリフラワーの値に関して以外は特にコメントいただいているようですので、このカリフラワーの推定摂取量のデータに関してはお二人にお伝えください。

それ以外の部分については、特に修正もコメントもないということで、ほかの先生方も特に何か御意見はございませんか。

それでは、特に問題ないと思いますので先に進んでください。

○岩船係長

28ページの6行目からが、7. 一般薬理試験でございます。

11行目の表22にその概要が記載されておきまして、最大無作用量はいずれにおいても2,000 mg/kg体重という値をとっております。

29ページの2行目からが8. 急性毒性試験でして、8行目の表23に親化合物の試験概要、同じく21行目の表24に代謝物/原体混在物の試験概要が30ページまで記載されております。代謝物の中で、LD<sub>50</sub>が一つ300 mg/kg体重というものがございまして、そのほか親化合物

と代謝物でおおむね2,000 mg/kg体重超という値となっております。

30ページの5行目からが(2)急性神経毒性試験(ラット)でございます。こちらについてですが、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は最高用量の2,000 mg/kg体重であると考えられております。急性神経毒性は認められなかったとなっております。

その下、12行目のボックスの中に【事務局より】といたしまして、概要書において病理組織学的検査における500 mg/kg体重以上投与群の雌で認められた各神経の軸索変性について、500 mg/kg体重投与群の坐骨神経(大腿部、3/5例)及び脛骨神経(腓骨筋、4/5例)の軸索変性は軽微であり、背景データの範囲内であったこと、2,000 mg/kg体重投与群における坐骨神経一切痕(軽微3/5例、中程度1/5例)、坐骨神経－大腿部(軽微2/5例、軽度1/5例)、脛骨神経－腓骨筋(軽微1/5例、軽度1/5例)で認められた軽度又は中程度の軸索変性は、背景データはないものの、ほかに関連する所見が認められなかったことから毒学的意義に乏しいとされておりました、評価書案においても検体投与の影響としませませんでしたということについて御検討をさせていただきました。

先生方から御同意いただいております、松本先生の御意見が31ページでして、雌の2,000 mg/kg体重の1例[軽度]の病理像を念のために確認する必要はありませんかという御意見をいただいております、こちらは申請者より回答がございました。

机上配布資料1の3ページ、4ページでございます。3ページに、軸索変性の程度についての判断基準が記載されておまして、4ページの写真1、3、5がそれぞれの所見の対照群の病理像でございます。右側の写真2、4、6がそれぞれの所見の2,000 mg/kg体重の病理像でございます。御確認いただければと思います。

評価書にお戻りいただきまして、31ページの2行目からが9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼及び皮膚刺激性につきまして、ウサギの眼に対してごく軽度の刺激性が認められましたが、24時間後には全て消失しており、皮膚に対する刺激性は認められておりませんでした。

また、皮膚感作性試験におきましては、陰性という結果でございました。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございました。

急性毒性に関しては、特にコメントいただけていないようです。全般的に急性毒性は高くはないようです。

急性神経毒性で認められていた軸索変性に関して、松本先生から病理像の確認はということで、申請者から写真が提出されておりますが、松本先生いかがでしょうか。

○松本専門参考人

像はあまりよくわかりません。

用量が随分高いですが、神経系なので見ておいたらどうかなと思いましたが、私からは特にコメントはございません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ほかの先生方は、コメントは特にないですか。これは毒性としては取り上げる必要はないということによろしいですね。

では、御同意いただきましたので、この軸索変性については毒性としては取り上げないことにします。

それから、刺激性に関してもほとんどないということです。

先に進んでください。

○岩船係長

31ページの10行目からが10. 亜急性毒性試験でございます、まず(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。

毒性所見が32ページの1行目に表26として記載されております。脚注でございますが、空腸上皮細胞空胞化についてPAS染色、オイルレッドO染色が行われているのですけれども、そちらのそれぞれ陰性、陽性というところを事務局修正させていただきました。

表の下の6行目のボックスの中に【事務局より】といたしまして、20,000 ppm投与群雄及び2,000 ppm以上投与群雌で認められた肝比重量増加について、肝毒性を示唆する血液生化学的影響及び病理組織学的変化が認められないことから、適応性変化と考え、毒性所見としませんでしたということについて御検討をお願いさせていただきました。

こちらにつきまして、先生方から御同意をいただいております、高木先生からはASTの増加が気になりますという御意見をいただいております。

その下に【事務局より】といたしまして、ASTについて、雌雄で用量相関性が認められず、ASTの検査結果でございますが、背景データの上限95%範囲は雄で96 U/L、雌で105 U/L、99%の上限範囲は雄で133 U/L、雌で153 U/Lと記載されておりました。

33ページをお願いいたします。同じくボックスの中に、義澤先生から御質問をいただいております。

①としまして、肉眼的病理検査で観察された2,000 ppm以上雌雄群の十二指腸・空腸の異常内容物(淡色)は何でしょうかということ。十二指腸・空腸の異常色(淡色)は、粘膜上皮細胞の空胞化(脂肪)に起因した変化でしょうかということ。

②として、空腸上皮空胞化(脂肪滴)と肺泡マクロファージ集簇のメカニズムはどのように考察しているのでしょうか。申請者に確認したいと思いましたがということにつきまして、申請者より回答がございました。

まず、①についてですけれども、机上配布資料1の1ページ、回答1を御覧ください。異常内容物(淡色)についてですけれども、1ページの表の下の記載でございます、その可能性の一つとして、基礎飼料に高濃度に類白色被験物質が混入したことによる飼料の

淡色化が示唆されたという回答をいただいております。

下から6行目、異常色（淡色）につきましては、腸上皮細胞に脂質が蓄積したことに起因し、異常内容物（淡色）については、脂質を蓄積した腸上皮細胞がターンオーバーで管腔内に剝離し、それらが腸内容物と混合したため、淡色を呈した可能性も考えられたということ。

また、その飼料の淡色化の可能性とあわせて、腸上皮細胞空胞化という病変の関係性については明らかにすることはできなかったという回答をいただいております。御確認いただければと思います。

続いて、②の空腸上皮空胞化（脂肪滴）と肺胞マクロファージ集簇のメカニズムでございますが、机上配布資料2の1ページから3ページ、回答1になります。机上配布資料2の1ページ目、まず小腸病変でございますが、下から3行目に、発生メカニズムについて本試験においては不明ではあるが、被験物質によって腸上皮内の脂質合成ないし脂質の輸送異常などが生じたことで脂質が蓄積した可能性が推察されたということ。

また、肺病変につきまして、こちらの発生メカニズムは不明であるが、肺胞上皮の脂質代謝異常や肺胞内老廃物や異物が増加しクリアランス機能の限界を超えたなどの事象が生じた結果、本病変が誘発された可能性が推察されたと回答されております。

また、2ページでございます。総合考察としまして、両病変につきましては、毒性発現メカニズムの可能性の一つとして、被験物質による脂質代謝異常の誘発は考えられてはいるのですけれども、同一個体において必ずしも両病変が同時に発生するのではなく、また同時に発生する個体においても両病変の程度に明らかな相関性は認められなかったというデータは3ページの表に記載されておまして、両病変が同じ機序によって発生したものと考えるに欠けたという回答をいただいております。御確認いただければと思います。

評価書案の33ページにお戻りいただきまして、2行目からが（2）90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。

まず、17行目のボックスの中に【事務局より】といたしまして、本試験は後述にあるマウス18か月間発がん性試験の予備試験で、病理組織学的検査は実施されていませんが、同発がん性試験では肝肥大などが認められておまして、血液生化学的パラメータが測定された本予備試験結果は同所見の適応性変化を判断する際、参考となると考えられまして、参考資料とさせていただきますということについて、御検討をお願いさせていただきました。

先生方から御同意をいただいております。また、義澤先生からは、ASTの増加について8,000 ppm投与群の雄のみの変化で、背景データ内の値でしたというコメントを踏まえまして、33ページの11行目について御修文をいただいております。

また、本試験では病理組織学的検査を行っていないことから、12行目におきまして、事務局修文させていただきます。大変申しわけございませんでした。

34ページの2行目からが（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。本試験に

においては、いずれの投与群でも検体投与の影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量1,000 mg/kg体重/日であると考えられていました。

10行目からが（４）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。

毒性所見は、表30としまして次のページに記載されております。空腸上皮細胞空胞化の染色の結果につきまして、事務局修正させていただきました。表の下のボックスの中に【事務局より】といたしまして4点、御検討をお願いさせていただきました。

①としまして、1,600 ppm以上投与群雌の投与0～2週に認められた体重増加抑制について、一過性であり同時に摂餌量が僅かに減少していることから忌避によるものと考え、毒性所見としませんでした。

②としまして、1,600 ppm以上投与群雌で認められた着地開脚幅減少、16,000 ppm投与群雌で認められた前肢握力低下について、用量相関性が明瞭でないこと、程度が僅かであることから、検体投与の影響としませんでした。

③としまして、160 ppm以上投与群雌雄で認められました自発運動量減少について、用量相関性が認められず、一時的なものであることから、検体投与の影響としませんでした。

④としまして、1,600 ppm投与群の雌雄で認められました空腸上皮細胞空胞化につきましては、160及び1,600 ppm投与群で検査されていませんでしたが、ラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験でも同様な所見が認められていましたことから、検体投与の影響とさせていただいたことについて御検討をお願いしました。

義澤先生、三枝先生、松本先生、美谷島先生から御同意いただいております。美谷島先生の④の空腸上皮細胞空胞化のメカニズムについては、先ほどの申請者からの回答でございました。

また、小野先生からの御意見といたしまして、①の体重増加抑制につきまして、後述の発がん性試験では、雌でのみ20,000 ppm投与群で0～52週の累積体重増加量の抑制が認められています。この試験でも有意差のあった雌16,000 ppm投与群については、毒性としてもよいように思いますという御意見をいただいております。

高木先生からは、②の着地開脚幅減少と前肢握力低下について、背景データを下回っていることから影響の可能性があると考えますという御意見と、③の自発運動量減少について、雌8週16,000 ppm投与群の0～60分では低及び高ビームスコアの有意な低下が見られていますという御意見をいただいているところでございます。

36ページの2行目からが（５）21日間亜急性経皮毒性試験（ラット）でございます。本試験につきましては、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも最高用量の1,000 mg/kg体重/日であると考えられております。

亜急性毒性試験までは以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。それでは、一つずつ行きたいと思います。

初めに（１）90日間亜急性毒性試験（ラット）について、事務局より20,000 ppm雄及び

2,000 ppm以上雌雄で認められた肝比重量増加については、適応性の変化であることについて御検討くださいということで、おおよその先生方は事務局案に賛成ということです。

高木先生はASTの増加が気になりますということですが、事務局から32ページに示されているように、ASTの増加については用量相関性が特に明確でないということです。

高木先生どうでしょうか。御意見をいただければと思います。

○高木専門委員

そこに背景データが示されていて、その中に入っているということで、特に毒性としなくてよいと思います。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生にも御同意いただきましたので、現在の事務局案のままとしたいと思います。

それから、義澤先生から、肉眼所見ですが2,000 ppm以上の雌雄で認められた十二指腸・空腸の異常内容物、異常色等について、粘膜上皮細胞の空胞化に起因した変化でしょうかということに関して、申請者より回答が出されておりますが、先生いかがでしょうか。

○義澤専門委員

今あるデータから考察するには、申請者の回答にならざるを得ないと思います。

まさか餌に起因した色の変化とは思っていませんでした。

○小野座長代理

確かにそのとおりですね。

それから、空腸上皮空胞化と肺胞マクロファージ集簇のメカニズム等についても申請者から回答が得られていますが、こちらはいかがでしょうか。

○義澤専門委員

これも妥当な回答だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

回答は妥当なものということで、先に進みます。

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)に関してですが、このマウスの試験は参考資料として、マウスの発がん性試験のほうでは血液生化学的検査が行われていないので、こちらの資料を参考として掲載してはどうかということです。

ASTの増加は、毒性は弱いと判断する参考になりますというのは、三枝先生、とりあえず書いておいていいということでしょうか。

○三枝座長

はい。

○小野座長代理

私が事務局案に同意しますと書いたのは、これを載せることについて同意しますという

意味です。

ほかの先生からも、特に反対の意見は出されておられませんので、事務局案のとおりに掲載ということでよろしいかと思えます。

(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)については、いずれの先生方からもコメントはいただいております。

(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)に関しましては、事務局より体重増加抑制、着地開脚幅減少、自発運動量減少、空腸上皮細胞空胞化については所見としてとるといった案が出されておまして、義澤先生、三枝先生、松本先生、美谷島先生はいずれも同意ということでした。

美谷島先生、空腸上皮細胞空胞化のメカニズムに関しましては、申請者の回答のとおりでよろしいということでしょうか。

○美谷島専門委員

先ほど前項でありましたので重複しましたが、これでいいと思えます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それから、体重増加抑制は非常に高用量で特に取り上げる必要はないと思うのですが、発がん性試験でも20,000 ppm、この試験で16,000 ppmと、おおよそパラレルな用量で、雌のほうだけ体重抑制が出ていたので、雌のほうは体重はその影響が出やすいのかなと思って、書いてはどうかという案で書かせていただきましたが、いずれの先生方も特に取り上げる必要はないという意見のようですので、これは取り上げる必要はないということで、記載なしでよろしいです。

高木先生からは、②の着地開脚幅減少、前肢握力低下について、背景データを下回っていることで影響の可能性があると考えますということですが、御意見いただけたらと思えます。

○高木専門委員

背景データを下回っているということで、そこに書いたのですけれども、値としてはそれほどものではないので、あえてとらなくてもよいかと思っています。

○小野座長代理

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

伺いたいのですが、開脚幅が広がったときに神経毒性なのですね。だから、減少というよりむしろ毒性学的に意義があるのは開いたときですね。

○小野座長代理

ありがとうございます。御指摘のとおりです。

③の自発運動量減少で、低及び高ビームスコアの有意な低下が認められておりますとい

うことですが、こちらについては高木先生いかがでしょうか。

○瀧砂課長補佐

概要書で言いますと、5の毒性の256ページです。

○高木専門委員

256ページの表の一番右下、雌の8週齢の最高用量の16,000 ppmのところ、コントロールが820に対して、低ビームのほうでは500、高のほうでは300が221と、3分の2ぐらい高も低も一致して減っているので、ここは影響ではないかなと思った次第です。

以上です。

○吉田委員

この自発運動量の見方なのですけれども、確かに有意差はついているのですが、例えば今回の場合、一番低い用量でも一部ついていますね。投与量としては100倍違いますね。これは用量相関性があると見るのか、どうなのでしょうということを考えながら、本当に投与の影響かどうかを見ていただくとありがたいのかなと思います。

○小野座長代理

あと何か御意見のある先生がいたら、よろしくお願いします。

義澤先生、どうぞ。

○義澤専門委員

吉田先生が言われたとおり、一番下と100倍違うので、本当に神経毒性があるのだったら、もっとはっきり用量相関性を持ったデータになると思いました。

○小野座長代理

美谷島先生、コメントをいただけたらと思います。

○美谷島専門委員

確かに片性の0～60分で見ると、全体的に全ドーズとして有意差がついてしまっているのですけれども、その意義ということで考えてみると、積算した感じでこのように見えているだけであって、ちゃんとした毒性と捉えるのは難しいのかなと感じました。

○小野座長代理

三枝先生はどうでしょうか。

○三枝座長

毒性としなくていいと思います。

○小野座長代理

松本先生もコメントいただけますか。

○松本専門参考人

用量差もそうですし、これはコントロールがただ高いだけなのではないかという気もするのですけれども、それほどシビアな影響のある数値ではないのではないかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

こうした器械による測定は、ほかの試験ではもちろん行われてはいないですけれども、自発運動だとかに対する影響は、ほかの試験で認められてはおりませんので、ここは検体投与の影響というのはいかがでしょうかと思うのですが、高木先生どうでしょうか。

○高木専門委員

用量相関性がはっきりしないということで、検体投与の影響としないということで結構です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、これらの所見については検体投与の影響とは判断しづらいということで、記載しないということで、事務局案どおりとしたいと思います。

(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)に関しては、特に毒性は認められず、先生方からも意見をいただいておりますので、このままとします。

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験の説明をお願いいたします。

○岩船係長

36ページの11行目から(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

20行目の表31に毒性所見が記載されております。こちらにつきまして、表の下、25行目のボックスの中に小野先生から、尿pH低下について1,000 mg/kg体重/日の雄の所見でございますが、尿中排泄された被験物質もしくは代謝物のせいではという御意見をいただいております。このコメントに基づいて削除させていただいたのですが、こちらは代謝の先生に伺いたいという御意見でしたので、代謝の先生に後日伺うという御意見でしょうか。申しわけございませんでした。

その下に【事務局より】といたしまして、26行目のボックスの中でございます。まず、①としまして、10 mg/kg体重/日以上投与群雄において認められたT.Chol減少について、用量相関性がありましたが、100及び10 mg/kg体重/日投与群では背景データの範囲内であったため、1,000 mg/kg体重/日投与群のみを検体投与の影響としました。

②については、37ページの表の下でございます。1,000 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた卵巣絶対及び比重量減少について、概要書では卵巣における病理組織学的変化は認められず、成熟度の違いによるものであり検体投与の影響ではないとされておまして、評価書案でも毒性所見としませんでした。

③につきまして、100 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄において認められた軽度以上の胸腺短縮/萎縮について、一般的に認められる変化であり、用量相関性が不明瞭とされておりますが、雌で胸腺重量減少が認められ、中程度の症状が認められた1,000 mg/kg体重/日投与群のみを雌雄とも検体投与の影響としたことにつきまして、御検討をお願いさせていただきました。

こちらにつきまして、小野先生からは、①につきまして同意します。10及び100 mg/kg体重/日投与群に影響としない理由を記載する必要はないでしょうかという御意見です。

②につきましては同意します。

③につきましては、1,000 mg/kg体重/日投与群を影響とすることには同意しますが、ストレスによるものと思いますので、本文中の無毒性量の根拠は、体重増加抑制やT.Cholのほうがよいと思いますという御意見をいただきました。

①のコメントを踏まえまして、36ページの表31の下の脚注aについて、御意見に基づきまして追記させていただきました。

また、③のコメントに基づきまして、同じく36ページの本文の15行目につきまして、修正させていただきました。御確認いただければと思います。

高木先生と松本先生から御同意いただいております。また、美谷島先生からも御同意いただいております。

義澤先生からは、①について御同意いただいております。個別別におまとめいただいたデータをいただいております。机上配布資料3でございます。こちらがT.Cholの減少に関しておまとめいただきまして、括弧内の数値が試験開始前に測定された値と、その雌雄で測定された値の比が記載されておまして、網かけの部分が、その比が60%以下という表記になっております。60%以下になった個体が、1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄で各2で、雄ですと、動物番号で言いますと網かけされている867と871、雌ですと866と870です。これは明らかに影響だと思っておりますという御意見をいただいております。雌も1,000 mg/kg体重/日からという御意見を踏まえまして、前のページの表31の雌の1,000 mg/kg体重/日のT.Chol減少というところを追記させていただきました。御確認いただければと思います。

②につきまして、御同意いただいております。③の胸腺退縮/萎縮につきましては、胸腺の変化に関しては、副腎の空胞化と同様にストレスに起因する変化の可能性が高いと思っておりますという御意見をいただいております。

三枝先生からは、③につきまして、胸腺退縮/萎縮の中程度の症状とは何を意味しますか。検体投与の影響としなくてもよいと考えますと御意見いただいております。

こちらにつきまして、申請者より回答がございました。机上配布資料1を御覧いただきまして、2ページ目の回答2でございます。まず、胸腺退縮/萎縮の判断基準が示されておまして、中程度ですと細胞密度減少並びに皮髄境界部消失の程度のさらなる増加という判断基準となっております。

その下に、病理像が示されておまして、対照群と1,000 mg/kg体重の病理像が示されております。御確認いただければと思います。

評価書案に戻りまして、38ページ2行目の(2)2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験(ラット)は、ADIの設定根拠試験となっております。12~19行目にかけて、腫瘍性病変につきましての記載でして、表34が、ページを飛びまして41ページに腫瘍性病変の発生頻度が記載されております。雌雄の甲状腺ろ胞細胞腺腫については、雄では傾向検定で有意差が認められまして、2,000 ppm以上投与群雄及び20,000 ppm投与群の雌での発生頻

度は背景データの範囲内を超えて認められ、検体投与の影響と考えられております。

また、20,000 ppm投与群の雄の精巣間細胞腫及び雌の子宮内膜腺がんについては、傾向検定で有意差は認められておりませんが、発生頻度は背景データの範囲内を超えて認められたため、検体投与の影響と考えられております。

41ページの表34の下でございますが、義澤先生から、表34中の甲状腺のろ胞細胞腺腫と腺腫+腺癌の合計の表記位置でございます。御訂正いただきましたが、これまでの評価書では、対照群にこのアスタリスクが付されております。こちらについては、マウスの発がん性試験の表37につきましても、同じような御意見をいただいております。御確認いただければと思います。

また、腫瘍性病変につきまして、38ページの17行目からの子宮内膜腺癌につきましての記載でございますが、こちらは親委員の先生から腺腫と腺癌について、表については合計の値が掲載されているのですけれども、足してよいものなのかどうかの御意見をいただいております。

腫瘍性病変の表につきましては、まず、2年間の慢性毒性発がん性併合試験群で認められた所見は38～39ページにまたがって記載されております。また、表33-2としまして、40ページに1年間の慢性毒性試験群の毒性所見の非腫瘍性病変が記載されております。

39ページの脚注の下のボックスの中に、義澤先生と小野先生から御意見をいただいております。義澤先生の1つ目の御意見としまして、雌の20,000 ppm投与群で認められた膵臓の腺房細胞空胞化もオイルレッドO染色により、空胞は脂肪滴と考えられますという御意見をいただきまして、脚注を追記させていただいております。

また、所見につきましてですが、義澤先生と小野先生からそれぞれ甲状腺ろ胞上皮細胞嚢胞状の過形成と、小野先生からは、腎比重量増加について修正及び追記をいただいております。

また、義澤先生の②の御意見、小野先生の御意見は同じ御意見をいただいております。毒性所見の内容が2年とほぼ同じですので、表33-2は必要ないと思いますという御意見をいただいております。小野先生からも、取りまとめてもいいのではないかと思いますという御意見をいただいております。

続きまして、40ページでございます。三枝先生から表の下に、用量相関性なしということなのですが、表を取りまとめることで、こちらは用量相関性なしという御意見でしたが、次に進ませていただきます。

【事務局より】といたしまして、6行目のボックスの中でございます。1つ目としまして、概要書で背景データから検体投与の影響とされる各所見(肺気管支・肺胞上皮過形成、肺血管周囲炎症性細胞浸潤等)について、用量相関性があり有意差もついていることから、毒性所見としました。

2つ目として、200 ppm以上投与群での小葉中心性幹細胞空胞化について、概要書では酵素誘導に伴う変化であると考察していますが、脂質代謝への影響と考え、毒性所見とし

ました。同様に、200 ppm以上投与群雌での門脈周囲性肝細胞空胞化についても毒性所見としましたことについて、御検討をお願いさせていただきました。

こちらについて、先生方から御同意いただいております。

義澤先生からは、②の中の御意見の一つとして、概要書の記載間違いが2か所ありまして、概要書の5の105ページと134ページについて、腎臓ではなく肝臓ではないかという御意見をいただいております、こちらは申請者にお伝えさせていただきます。ありがとうございます。

○濱砂課長補佐

もう一点だけ、先ほど親委員の先生より、併合試験の表33-1の中の雌の2,000 ppm以上投与群の最後の所見の「セルトリ細胞様過形成」なのですが、よりわかりやすくなるということで、「卵巣」というのを初めに入れて、「卵巣セルトリ細胞」にしてはどうかと御意見をいただきましたので、そちらも御検討いただければと思います。

よろしく願いいたします。

○岩船係長

続きまして、41ページの6行目からが(3)18か月間発がん性試験(マウス)でございます。

こちらは、42ページの7～12行目にかけて腫瘍性病変の記載がございまして、腫瘍性病変の発生頻度につきましては、23行目の表37に記載されております。

雄の肝細胞腺腫並びに肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計について、傾向検定で有意差が認められまして、8,000 ppm投与群の雄で肝細胞腺腫、肝細胞癌の発生頻度は背景データの範囲内でしたが、肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計の発生頻度は背景データを上回っていたことから、検体投与の影響と考えられました。

また、非腫瘍性病変につきまして、毒性所見は19行目の表36に記載されております。こちらにつきまして、43ページの3行目からのボックスの中に【事務局より】といたしまして、2つ御検討をお願いさせていただいております。

①としまして、8,000 ppm投与群雌雄での副腎重量増加、雌の心臓重量増加について、概要書では病理組織学的変化が認められていないため毒性影響とされていませんが、用量相関性があり有意差がついているため、毒性所見といたしました。

②としまして、肝細胞肥大及び肝重量増加については、雄では100 ppm以上投与群で幹細胞空胞化も認められていることから毒性所見とし、雌では予備試験の90日間亜急性毒性試験(マウス)において、8,000 ppm投与群でも肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの変化が認められなかったことから、び漫性の肝細胞肥大が認められた1,000 ppm以上投与群を毒性所見としましたことにつきまして、御検討をお願いさせていただきました。

義澤先生の御意見としまして、①につきましては毒性所見として取り上げるべきか疑問ですということ、②については表には記載しないのではないのでしょうかということ。

松本先生からは、①につきまして毒性所見としないほうがいいのでは。

美谷島先生からも、①につきましては取り上げなくてもいいのではと考えますと御意見をいただいております。②につきましては、雄のほうについては、事務局案に同意して、雌のほうは表から削除してもいいのではないのでしょうかという御意見です。

小野先生からは、①の重量増加につきましては、心臓は少なくとも必要ないと思います。ほかの試験で関連すると思われる影響は認められていないためという御意見をいただいております。②につきましては、肝細胞肥大重量増加については、事務局案に同意という御意見でございます。

高木先生からは、①につきましては、また違う御意見なのですけれども、雄8,000 ppm投与群で心房血栓が見られています。背景データでの頻度はどれぐらいでしょうかということにつきまして、その下の【事務局より】といたしまして、心房血栓の背景データを確認しましたところ、報告書で確認したところ、8,000 ppm投与群の雄では、心房血栓のデータが背景データを超過して認められておりましたということについて、御検討いただければと考えております。

また、②につきましては、事務局案に同意しますという御意見をいただいております。

三枝先生からの御意見としまして、①の重量増加については御同意いただいております。②につきましては、用量相関性があるとの理由でしょうかという御意見をいただいております。

慢性毒性試験までは以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

順番に行きたいと思います。

初めに、36ページの(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)です。表31の尿pH低下について、尿中排泄された被験物質のせいではと私が書いたのは、被験物質のせいだと言いたかったのではなくて、被験物質が尿中に排泄された場合にpHが低下するのかを代謝の先生に聞いたかったということです。

この物質は尿中排泄が少ないのです。もしかしたら、代謝物がという可能性がないかどうかとか、その辺も聞いたかったのですけれども、今日は代謝の先生がいないので、後日、聞いてもらえたらと思います。現時点では、ここを消すかどうかはペンディングということをお願いします。

事務局からということで、コレステロールの減少について1,000 ppm投与群のみを影響としましたという部分です。それから、②としては、卵巣の絶対及び比重量の減少については、毒性所見とはしませんでした。③として、胸腺退縮/萎縮に関して、1,000 ppm投与群のみ検体投与の影響としましたということに関しまして、私からは、基本的に事務局案に同意という形で、①のコレステロールの減少については100及び10で認められている部分については、検体投与の影響としなかったという部分を、表の下に記載していただきましたので、これでよろしいかと思っております。

無毒性量の根拠が、事務局案では胸腺退縮/萎縮がなっていたのですが、これはストレス性の変化だと思いますので、むしろコレステロールの減少のような、薬物の影響と思われるほうを記載していただいたほうが良いという意見で、そのように修正いただきましたので、それでよろしいかと思えます。

高木先生からは、事務局案に同意しますということです。

松本先生からも、基本、事務局案に同意です。③については、特にコメントはいただけていないようですが、松本先生、どうでしょうか。

○松本専門参考人

基本的には、事務局案でいいとは思っています。

○小野座長代理

ありがとうございます。では、事務局案に同意ということで。

美谷島先生からも、事務局案に同意ということです。

義澤先生からは、コレステロールのデータについてまとめたテーブルを作成いただきまして、それが机上配布資料3という形で配布されております。そもそも事務局案では、雄の1,000 mg/kg体重/日のみが記載されていたものが、義澤先生にまとめていただいたデータから、雌の1,000 mg/kg体重/日群も同様に影響だろうということがはっきり見てとれると思いますので、事務局のほうで表に追加していただいておりますが、これでよろしいのではないかと思います。

義澤先生、どうでしょうか。

○義澤専門委員

ぶれ値がちょっと気になったので、調べてみました。そうしたら、同じように雌も減っている例があるので、何らかの影響だと判断しました。

松本先生に教えていただきたいのですが、コレステロールの減少の毒性学的意義というのは、どのように考えたらいいのでしょうか。

○松本専門参考人

難しい問題です。

これを毒性とするには、肝臓への影響というのが一番のターゲットで、あと代謝の話が出てきます。その2つを加味しながら、これを読むというところかなと思っています。

ちょっと低下は難しい。

○吉田委員

今日はいらっしゃいませんが、代謝御専門の先生から、これはスペキュレーションだけれども、非常に空胞化が出たりするのも、吸収阻害みたいなものもあるのではないかみたいな話は出ていました。ですから、血中のコレステロールが下がっているということもあるのではないかみたいなことはあったので、今回の場合、普通、コレステロールの減少だと毒性ととらないときもあるのかもしれないのですけれども、先生方に、今回のコレステロールの減少については肝毒性の指標というよりも、メカニズムが明らかになっていない

ことから、毒性とされたという御判断をされるかどうかについてだと思っております。それは先生方の御判断ですけれども、そういったコメントが出ました。

お知らせまで。

○小野座長代理

ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

三枝先生からは、了解ということで、中程度の症状とは何を意味しますかということで、机上配布資料1の回答2で、申請者からの回答が出されておりますが、どうでしょうか。

○三枝座長

写真を見てよくわかりますけれども、結構バリエーションがあるので、この程度だったらどうかなのというのが私の意見です。

しかし、皆さんおっしゃっているように、ストレスの影響が何らかあるのではないかとすることは、私も反対はしません。どちらでも結構です。

○小野座長代理

1,000 mg/kg体重/日という非常に高用量での所見ですので、かなりストレスも高かっただろうなということで、記載しておいてよろしいのではないかとと思いますが、先生方、どうでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、事務局案どおりということで先に進めさせていただきます。

(2) 2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験(ラット)ですが、表の細かい修文等がされておりますが、まず初めに、義澤先生と私から、2つの表がありますが、おおよそ所見としては同じなので、まとめてよいのではないかとありますが、よろしいでしょうか。

○三枝座長

それで結構だと思います。

○小野座長代理

表は1つにまとめるということにしたいと思います。

どうぞ。

○松本専門参考人

慢性というか発がん性の2年のときに、所見を1年までとで分けるとかいうのはなかったでしたか。それはどうでしたか。

○吉田委員

ケース・バイ・ケースです。

○小野座長代理

ケース・バイ・ケースで、認められている所見が大きく違うとか、1年のところにスペシフィックだったりとか、非常に1年と慢性のほうで、例えば同じ所見が出るのだけれども、出てくる所見のドーズが大きく変わっているとか、そういうのが、2つ表があったほうがわかりやすいようなケースでは両方記載すると。

○松本専門参考人

わかりました。

○小野座長代理

今回の場合は、ほぼ同じドーズに同じ所見が書いてあるような状態ですので、まとめていいのではないかとということです。

40ページのほうに、三枝先生から網かけ部分について用量相関性がないというコメントがあります。こちらの表は削除となりますので、ここは省略させていただきます。

事務局からは、概要書で背景データから検体投与の影響でないと言われる所見について、ここに書いてある肺胞上皮過形成、肺血管周囲炎症性細胞浸潤などについて、用量相関性もあって、有意差もついているということで、毒性所見としました。

それから、200 ppm以上の群で小葉中心性肝細胞空胞化について、この剤で脂質代謝への影響があるらしい。ほかの試験でも脂質系の影響が出ていますが、そういった観点から、門脈周囲性肝細胞空胞化についても毒性所見としましたということで、義澤先生からは賛成と。概要書の記載が間違っているのではないかと指摘がありますが、概要書の話ですので、これは事務局から申請者にお伝えください。

三枝先生からは、了解ということで、①のように用量相関性を根拠にしている判断とは矛盾するという話は、表の下に書いてあったコメントと同義だと思いますので、この表は削除されますので、特に問題はないと思います。

それ以外の先生は、基本、同意ということですので、この試験に関しては、表をまとめて事務局案どおりとしたいと思います。

表34、先ほど親委員の先生からコメントがあった部分ですが、これは子宮腺腫と腺癌は合計の記載は要らないというコメントですね。

○吉田委員

いえ、一つは、むやみに腺腫と腺癌を足さない。というのは、一つがうんと増えていると、一つを足しても結局足したら同じ数ですね。なので、そこはちゃんと見極めて、どちらが投与によって増えているのかと見ていただきたいのが一つ。

あと、子宮に関しては、以前、ラットの子宮癌を扱っていたこともあり、普通の腫瘍は多段階なので、過形成を経て腺腫、腺癌と進むのですけれども、子宮は違うのです。下に潜り込むのが子宮の腺癌の特徴なので、腺腫を経ないのです。それはヒトも同じですしラットも同じなので、腺腫と腺癌を足すのは、病理学的に正しくないのです。消したほうがいいのではないかと御提案です。

もう一点気になるのは、今回、ライディッヒ腫瘍が、この系統はF344などと違って、あまり背景的に増えないWistarなので、増えないのですけれども、一応、この最高用量が増えたとみなしていただいているのですが、普通、こういうときは、限局性や過形成は増えますよね。ライディッヒ腫瘍は多分、過形成と腺腫の病理的なというのがほぼ同じだねというような、ただもう大ききで分けようよというのが、精細管異常3つがadenomaで、3

つ以下はhyperplasiaというわけのわからないクライテリアで分けているのですけれども、そういうものが増えてないのです。

そういうことも、先生方に、今回、発がん性はラット、マウスと出てきますので、まず、腺腫と腺癌を簡単にコンバインしないと評価できないときは記載すべきだと思うのですが、記載したほうがいいのかどうかということと、これはディスカッションですけれども、ライディツヒ腫瘍をやはり投与の影響とするかどうかということをもう一度、御議論いただければありがたいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

子宮に関しては、腺腫と腺癌は別ものだということで、足して記載する意味はないという意見だと思いますが、先生方、いかがでしょうか。御同意ということによろしいですか。

松本先生も御同意ということで。

○松本専門参考人

わかりました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

では、子宮に関して腺腫と腺癌を合計している行は、削除としてください。

それから、精巣のライディツヒ細胞腫は、事務局案では発生頻度が背景データを超えているということで、検体投与の影響としておりますが、どうでしょうか。

○義澤専門委員

吉田先生が言われたように、hyperplasiaが増えてくるはずです。それがないということは、これが化合物の影響ではない可能性が高いような気がします。コントロールで1例出ますね。20,000で4例。本当に影響だったら、もうちょっと増えるような気がします。

○小野座長代理

美谷島先生はどうでしょうか。

○美谷島専門委員

私も、ライディツヒセルというのは、系統によっては普通に出るのです。ではHannoverだと低いというのもわかるのですが、50例中4例でも低いというか、そんなに影響ととるほどの変化ではないのかなと、このデータだけを見ると考えている次第です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

私はとらないでいいと思います。傾向検定も有意差はないし、フィッシャーも有意差がないということもあります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生。

○三枝座長

私も、とらなくていいと思います。

フィッシャーほど多くないけれども、ないわけではないので、この程度だったら影響ととらなくていいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生。

○松本専門参考人

統計学的有意差はないので、いいとは思いますが。

○小野座長代理

ありがとうございます。

全ての先生が御同意というか、これは影響ではないだろうという意見ですので、ライディツヒ腫瘍に関しては、本文のほうからも記載を削除、表からも削除という形にしたいと思います。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員

本文から理由をつけずに、もうこれは有意差がないので削除という。

○小野座長代理

特に触れなくてよろしいかと思えます。

○吉田委員

わかりました。

○小野座長代理

特に理由をつけて削除ではなくて、本文で触れないという形にしたいと思います。事務局はよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長代理

どうぞ。

○吉田委員

そうすると、子宮も有意差がないと書いてありますね。だから、どうなのでしょう。もし、子宮で、もうこれはエキスパートジャッジなので、有意差とか背景データの問題ではないのですけれども、もしこれで子宮をとるとするならば、ちょっと書き込んでいかなければいけないと思うのです。

ちなみに、子宮内膜過形成も増えていなかったように思います。同じ取り扱いですね。

○小野座長代理

どうでしょうか。子宮に関しても、状況としては同じということで。

義澤先生。

○義澤専門委員

状況としては同じなので、同じ扱いにしたほうが良いと思います。

○小野座長代理

美谷島先生、コメントいただけますか。

○美谷島専門委員

先ほどのライディッヒセルと同じ発生頻度なのです。積極的に取り上げるというのも、もちろん組織像とか、子宮のほうはある意味、ライディッヒセルと性質が違うのですけれども、多分、明らかな増加がないというところで、とらなくていいのかなと考えます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

私もとらなくていいのではないかと思います。

○小野座長代理

三枝先生。

○三枝座長

私も同じ意見です。

○小野座長代理

松本先生、いかがでしょうか。

○松本専門参考人

先ほど、精巣のライディッヒ細胞腫のときは、背景というか、これぐらい出るのではないかというコメントがあったのですけれども、子宮腺癌も、これぐらいの頻度はあり得るのでしょうか。

○義澤専門委員

吉田先生が御専門なので、御意見をお願いします。

○吉田委員

私の記憶によりますと、ここの試験施設の背景データがある意味では一番意味があると思うのですが、**Hannover**自体は比較的子宮の内臓腺癌が多かったように思うのです。

だから、これが低いのかもしれないのですけれども、ただ、一点私が気になっているのは、子宮ではなくて精巣で、実を言うと、ラットのこの2年までの20,000もしていても何も精巣は影響がないのに、この次に2世代の繁殖試験等で精巣への影響が出てきたり、またマウスで少し出てきたりして、それも用量が100分の1ぐらい違うので、もし本当に精巣への影響があるのだったら20,000で出てきてもよさそうなのに、不思議な剤だな。

これは単なるインフォメーションだけですけれども、私はたしか申請者の背景データの全体を聞いてもいいかもしれないのですけれども、Wistar Hannoverは毒性病理学会の組織学の最近出た改訂版で頻度は出ていませんでしたか。もしそうしたら、そういった文献情報もあわせて、私、先生方が議論を進めてくれている間に本をとってきますので、それで御判断いただいてもいいかと思います。

○小野座長代理

わかりました。それであれば、この試験はとりあえずペンディングにして、先に進みたいと思います。

(3) 18か月間発がん性試験(マウス)に関してです。

事務局より、8,000 ppmでの副腎の重量の増加、雌の心臓重量増加について、事務局案では毒性所見としておりますが、義澤先生、松本先生、美谷島先生、私は心臓は必要ないと思いますと書きましたが、基本的に、どの先生方も必要はないとコメントいただいているようですので、削除ということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

三枝先生もよろしいですか。

それでは、心臓及び副腎の重量の変化に関しては、削除としたい。

今は重量の話で、高木先生からは、重量の話ではなくて、雄の8,000 ppmの投与群で心房血栓が見られていると。背景データはどれぐらいですかというコメントがありまして、事務局から、心房血栓の背景データは報告書から、0.0%~4.0%。8,000 ppmの雄の心房血栓の発生は、51分の6例(11.8%)で、そのうち4例はmarkedに分類されていますということで、御検討くださいと今、事務局からありますが、どうでしょうか。この心房血栓51分の6例は影響としたほうがよろしいでしょうか。

○義澤専門委員

心房血栓が見られているのは、全部、死んだ例ですか。死んだ例によくあります。

私がNTPにいたときに、NTPの500以上の試験の心房内血栓症の発現を調べて、レビューを書きました。死亡例に多いという傾向があります。

NTPのものはB6C3F1なので、その背景データは使えないのですが、少し気になると思います。

個人的にはこれは影響ではないと思っています。

○三枝座長

先生に伺いたいのは、頻度はどのぐらいですか。

経験的に、結構頻繁にあるような気がするのですけれども。

○義澤専門委員

NTPの背景データは雌雄ともに2年間で0.7%です。

○三枝座長

このデータからすると、ちょっと多いのではないかと思うのです。

○義澤専門委員

だから、死んでいる例かどうかが気になりました。

○三枝座長

ただ、トータルとして1割を超えているというのは、かなり多い気がするのです。

○小野座長代理

事務局、データはすぐに出せますか。

○濱砂課長補佐

確認に時間がかかりますので、すみませんが次のほかのところを進めていただければ。

○小野座長代理

わかりました。

では、心房血栓に関して、もうちょっとデータを確認できてからということにしたいと思います。

そうすると、この試験はこれ以上はコメントがないと思います。この試験についても、確認ができてからということ。

コメントがないので、先に進みたいと思います。生殖発生毒性の部分について、説明をお願いします。

○濱砂課長補佐

先ほどの雌の肝肥大のほうで、事務局が聞き逃していたら申しわけないのですけれども、マウスの発がん性試験で1,000 ppm以上の肝肥大の扱いについて、とらなくてもいいのではないかという先生と、とってもいいのではないかという先生がいらしゃいますので、そのところだけお願いいたします。

○小野座長代理

了解です。

【事務局より】の②ですね。肝細胞肥大、肝重量増加について、雄では100以上で肝細胞空胞化も認められているのに対して、雌では、現在の事務局案では1,000 ppm以上で、肝臓の重量増加と肝細胞肥大のみで記載されています。

これに関して、義澤先生からは、これは雌の場合は適応性変化だろうと。

松本先生は、特にコメントいただいていません。

美谷島先生からも、雌のほうは表から削除という御意見です。

私はちゃんとコメントを読んでいなかったもので、事務局に同意と回答しています。

高木先生も同意ということ。

三枝先生は、用量相関性があるとの理由ですかというコメントですが、三枝先生どうでしょうか。

○三枝座長

これは用量相関的に増えているとか、程度が勝っているかどうかを私は聞いたかったです。

○小野座長代理

事務局、どうですか。

○岩船係長

抄録の151ページをお願いいたします。

真ん中あたりですが、肝細胞肥大と小葉中心性、び漫性のところなのですから、雌ですと、対照群からは100 ppmまでは従来と同じぐらいなのですから、1,000 ppmや8,000 ppmが増加傾向にあるというような形になっております。22例、31例となっております。

○吉田委員

重量は。

○小野座長代理

重量は148ページを見ると、用量に従って増えているという形ですね。

結構な重量の増加も見られていますので、これは1,000以上でとってもいいのではないかなとは思いますが、先生方、どうでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員

その場合は、理由を記載していただきたくて、例えばここでび漫性と事務局案で書いていますけれども、び漫性の場合、例えば中心性が小葉にいっぱいになれば、それはび漫性と書きます。そのパターンもあるし、例えばPPARのような形でも。でも、両方とも今、特に肝障害がない場合は、これは適応性変化で毒性影響ではないとしているので、ある程度記載して、先生方のどのようなエキスパートジャッジで。今回は、例えば肥大が非常に、50%以上ですね。8,000は倍ぐらいになっていますね。なので、ある論文等では、例えば何パーセント以上重量が上がったら、これは適応を超えているかもねと書かれているような論文もあります。私は8,000なり1,000を先生方がとられることはいいのですけれども、理由を書いていただかないと、血液をしていないからわからないとかいうだけのことをおっしゃる先生もいらっしゃるので、エキスパートジャッジをされた判断基準をぜひ脚注に記載していただけるとありがたいと思います。

多分、今回の場合は重量が著しく増加しているので、適応の範囲を超えている可能性があることから毒性影響としてみたいなことが御提案としてはあるのですが、いかがでしょうか。

○小野座長代理

ありがとうございます。

基本的に、重量の変化の程度からということになるのだと思うのですが、それが何倍以上だからという基準は決めたくない部分でもありますし、では、非常に増加しているからと書いたときに、非常にというのはどういう基準なのだとか誰かに問われたときにどうするのかというのを今、思ったのです。

先生方、どうでしょうか。

美谷島先生、どうですか。

○美谷島専門委員

この場合は、例えば肉眼的所見も伴っていて、149ページでも明らかに組織学的な変化がある。通常だったら、適応変化ととるところが、より明らかであることは確かなのです。なので、そこを影響ととることには異存はないです。なので、それだけ明らかだったということは、このデータから読み取れるのかなと思います。

○小野座長代理

三枝先生は。

○三枝座長

表現の問題だと思うのです。

ここで50%以上の増加があったなどと言うとよくない。ただ、著しい増加があったと言ったら、どのくらいかと聞かれるので、非常に難しいのですけれども、著しい増加のほうがいいですか。数字はひとり歩きするので。

○小野座長代理

数字はよくない。

○三枝座長

だから、重量増加、相対的な数値、比重量も著しく増加してということではいかがでしょうか。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、そのような形で、表の脚注ということではよろしいですね。本文中ですか。

○三枝座長

ただ、雌ではここからとることになると、本文中に書かないといけない。

○横山課長補佐

本文の4～5行目に記載がありますので、そこに肝重量の増加の程度も含め、総合的に判断してとかですか。

○小野座長代理

そうですね。では、4行目の文章を修文する形で、今は適応性変化であるとしたという文章になっていますけれども、100 ppm投与群の雌では著しい肝重量の増加が認められたことからみたいな。

すみません。1,000ですね。だから、100は認められたから適応性変化でいいのです。1,000 ppmの雌では、著しい肝重量の増加が認められたのでという形ですか。

○横山課長補佐

今、データを拝見しましたら、100では、実重量には有意差がなくて、1,000で有意差がついているので、そこを書けば、あまり数字とかは出さなくてもいいのかなと思うのですけれども、1,000以上では、実重量よりも。

○小野座長代理

今の事務局案で、もうそうなっているのではないですか。

4行目は、100 ppmは比重量だけが認められたけれども、適応性変化であると。13行目に、1,000 ppm以上の雌で、絶対重量、比重量の増加等が認められたのでと、もう既になっ  
ていますね。

○吉田委員

今回、肝肥大で、先生方に見直していただく背景として、実重量と相対重量が上がった  
ら、すなわち毒性だということの呪縛がずっとありまして、それで今回の肝肥大のガイダ  
ンスを先生方におまとめいただいたので、実重量とか相対重量は体重にも影響してきます  
ので、あまりこれを書くと、実重量は、比重量が上がったら毒性ではないかと次にとられ  
ないような工夫をしていただけるとありがたいと思います。前からいる先生は御存じだと  
思いますけれども、その長い呪縛がありました。

○義澤専門委員

先ほど、美谷島先生も言われたのですが、解剖所見で著しい腫大が見られているという  
所見がとられているのです。それを追加したらどうですか。

肉眼的にも、著しい腫大が認められたと。あまりそういう表現はこれまで見たことがな  
いので、逆に利用できるかなという気がしたのです。

○小野座長代理

どうでしょうか。肉眼的にもという話を入れますか。

そうであれば、4行目の文章は今のまま残して問題ないと思います。100 ppmの雌の話  
です。13行目からの文章に、雄に関しては、空胞化を伴っているのです。毒性というこ  
とでよろしいと思うのですけれども、1,000 ppm以上群の雌の記載について、肉眼的にも  
著しい腫大を伴う絶対比重量の増加等が認められたのでという形にさせていただくとい  
うことで、どうでしょうか。

では、そのような形をお願いします。

では、この試験に関しては、以上で結構だと思います。

○濱砂課長補佐

先ほどの①のほうの6例認めた心房血栓について、データを確認しまして、途中でと殺  
された動物とかで認められたのが3例、最終と殺でも3例、合わせて6例といったデー  
タでした。

○小野座長代理

それは死亡動物ではないということですね。

○濱砂課長補佐

死亡動物で3例、最終的にと殺されたものでまた3例ということで、合計6例。

○三枝座長

死亡例は何例ですか。

○横山課長補佐

死亡又はと殺群というのがあって、そこで3例です。

○瀧砂課長補佐

16分の3です。

○三枝座長

多いですね。

○吉田委員

マウスの発がん性試験をされたことはよくわかると思うのですが、マウスは心房血栓が多いですね。

○義澤専門委員

吉田先生がおられなかったときに、NTPのお話をしたのです。私はNTPのデータを全部調べて、2005年に心房内血栓症のレビューを書いているのです。その話をして、NTPはB6C3F1なので背景データで使えないのですが、印象的には、死亡例に多いという印象があるのです。

だから、私は個人的には、これは影響ではないのではと思います。

○小野座長代理

どうでしょうか。

高木先生、今の議論を聞いて。

○高木専門委員

影響かどうか、私も判断はつかないところがあります。

一つ、心房血栓があるということで、一般的な話で、例えば不整脈とかをこの剤が起こして、血栓ができた可能性はないかなということで、もしかしたら心臓重量も上がったのかなというようなスペキュレーションをして、こう書いた経緯があります。

以上です。

○吉田委員

この系は、凝固系には影響が特にはないですね。もし、心臓循環器系にあったら、多分、より感受性の高いイヌで何らかのことも出る可能性もあるし、恐らく、これも推測ですが、まず凝固系に異常がないというのはエビデンスですね。なので、恐らく不整脈とかの可能性が否定できるのであれば、あまり取り立ててということも思いますし、いかがでしょうか。恐らく、心臓重量にはね返っている所見ではないですね。

○小野座長代理

恐らく、この心臓重量とも関係がないと思いますし、これはマウスの試験で、マウスの試験は限られているので、マウス特異的とか言われると何とも言えないですが、ほかの試験では特に心臓への影響は認められていないということからして、特にターゲットではないのではないかと思います。あえて記載しなくてもよろしいかなと考えますが、高木先生、どうでしょうか。

○高木専門委員

そう言われると、あえて記載しなくてもいいかなとは思いますが。

○小野座長代理

あえて記載したいという先生方がいらっしゃいましたら。

では、ちょっと気になる部分ではありますが、確定的なことは、この得られているデータからだけでは言えないので、よくある所見でもあるということで、記載しないことにしたいと思います。

ありがとうございました。

それでは、今、お手元に資料が配られたと思いますが、これは吉田先生、説明をお願いしますか。

○吉田委員

手前みそなのですが、日本毒性病理学会というところが去年か今年でしたか出したところに、背景病変が最後のCHAPTERでありまして、そこに記載されている内容です。

これはWistar Hannoverの背景データです。

切れているのですけれども、オーガンの“adenocarcinoma”は“uterus”が続いたところなのですけれども、レンジが0～11%、レートとしては大体2.8%だから、若干今回は高いのかもしれないのですけれども、この程度は認められるといった病変です。

義澤先生、何か追記していただけるのなら。

○義澤専門委員

特にはないです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

今、吉田先生からお配りいただいた背景データも参考として、もう一度、表34の子宮内膜腺癌の4例というのが、検体投与の影響とすべきかどうかをお聞きしたいと思います。

美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

この発生頻度並びに結果としての4例ですね。50例中4例ということで、また統計学的な有意差はないということからすると、あえととらなくていいのかなと私は考えます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

高木先生、どうでしょうか。

○高木専門委員

私も同じ意見です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

義澤先生。

○義澤専門委員

私も同じ扱いをするべきだと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生。

○三枝座長

とらなくていいと思います。

それで、今、分けていただいたもので、“Endometrial adenocarcinoma”が、レンジが0～11と、場合によってはかなり高い場合もあるということが想像されますので、こういうことを勘案するととらなくていいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生、お願いします。

○松本専門参考人

皆さんの意見で結構です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、全ての先生方が御同意ということで、これは背景データの範囲と考えてよろしいだろうということで、子宮の腫瘍性病変の所見に関しても、検体投与の影響としないことにしたいと思います。よって、表34は甲状腺のみという形で、本文中にも記載しないことにしたいと思います。

よろしいでしょうか。

それでは、慢性・発がん性の部分は、全て終了したと思いますので、生殖発生の部分について、説明をお願いします。

○岩船係長

44ページの2行目からが12. 生殖発生毒性試験でございます。

その上のボックスの中に福井先生から、特段のコメントはありませんという御意見をいただいております。

3行目からが(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。11～16行目にかけて、親動物と児動物の所見が記載されておまして、親動物では200 ppm投与群のF<sub>1</sub>世代の雄で異常形態精子割合の上昇と精巢上体管内変性精子形成細胞が認められております。

また、児動物につきましては、200 ppm投与群のF<sub>1</sub>世代の5例で腹部膨満、また、同投与群のF<sub>1</sub>世代、F<sub>2</sub>世代の雄で包皮分離遅延、また、200 ppm投与群のF<sub>2</sub>世代の雌雄で肛門生殖突起間距離の短縮が認められております。

24行目のボックスの中に【事務局より】といたしまして、まず、①でございますが、児動物の200 ppm投与群及び60 ppm投与群F<sub>2</sub>雄での包皮分離遅延について、概要書では繁殖

成績や病理組織学的検査において影響がないことから、毒性影響でないとしていますが、統計学的有意差があり、背景データを超えていたこと、49日齢以前に包皮分離が完了した個体が他群と比較して減少したことから、毒性所見としました。

②としまして、児動物の200 ppm投与群のF<sub>2</sub>雌雄での肛門生殖突起間距離の短縮について、概要書では生存率、成育、一般状態及び肉眼的病理検査では異常が認められず、性比にも影響が認められないことから、毒性影響でないとしておりますが、対照群と比べて有意な低値を示したことから、毒性所見としました。

③としまして、親動物の200 ppm投与群F<sub>1</sub>雄での異常形態精子割合の上昇について、概要書では精子の運動性と精子数で毒性影響が認められなかったとされていますが、背景データを超えていたこと、病理学的組織検査において精巣上体管内変性精子形成細胞が認められたことから、病理所見も含めて毒性所見としましたということ。

④としまして、①～③の所見は認められるものの、繁殖成績には影響が認められなかったことから、繁殖能に対する影響は認められなかった案とさせていただきました。

⑤としまして、肛門生殖突起間距離の短縮について、F<sub>2</sub>世代児動物の結果であるものの、後述のその他の試験のHershberger試験などで、ホルモン作用が認められていないため、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。取り扱いについて御検討くださいということをお願いさせていただいています。

先生方から、①から⑤まで御同意いただいております。

45ページの2行目からが(2)発生毒性試験(ラット)でございます。

13行目に、表39としまして毒性所見が記載されておりました。46ページのボックスの中に【事務局より】といたしまして、2つ御検討をお願いさせていただきました。

①としまして、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物での摂餌量減少について、僅かな変化であり、体重増加抑制を伴っていないことから、毒性所見としませんでしたこと。

②としまして、胎児の300 mg/kg体重/日以上投与群で認められた腰椎仙椎化につきまして、母動物に重篤な影響が認められない用量での変化であるため、念のためARfDのエンドポイントとさせていただきますことについて、念のため取り扱いについて御検討くださいということをお願いさせていただきました。

①につきましては御同意いただいております。②のARfDのエンドポイントの検討につきましては、納屋先生からは、腰椎仙椎化は骨格変異なので、ARfDのエンドポイントにする必要はないと考えますということ。

参照としまして、机上配布資料4としまして、OECDのドキュメントを御用意させていただきました。

また、八田先生からは②につきましてはARfDのエンドポイントの設定は必要ないと考えますと御意見いただいております。

46ページの2行目の(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。13行目の表40に毒性所見が記載されておりました。47ページの3行目から、中島先生からの御意見としまして、

母動物への毒性ですが、300 mg/kg体重/日で13日以降に摂餌量の減少があると考えます。P値はあくまでも参考と考えます。概要書では226ページに記載されているものでございます。

その下のボックスの中に【事務局より】といたしまして、胎児の1,000 mg/kg体重/日投与群で認められた内臓変異及び骨格変異について、同用量の母動物で死亡、流産などの重篤な毒性所見が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、先生方から御同意をいただいております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。よろしく申し上げます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

一つずつ行きたいと思います。

1つ目は（1）2世代繁殖試験（ラット）ですが、事務局から①から⑤まで御検討くださいという質問がありまして、いずれの先生方も、いずれも事務局案で同意ということですので、これに関しては事務局案で結構だということにさせていただきます。

それから（2）発生毒性試験（ラット）です。

①としまして、母動物での摂餌量減少については胎児増加抑制を伴っていないので、毒性所見としないことについて、いずれの先生方も了解ということですので、事務局案どおりとしたいと思います。

②として、300 mg/kg体重/日以上で認められた腰椎仙椎化について、ARfDのエンドポイントとしましたという事務局案ですが、これに関しては、納屋先生、八田先生からは、これは変異であり、ARfDのエンドポイントとして設定する必要はないということです。

参考資料としてOECDの急性参照用量のガイダンスが配付されていますが、これを見ると75ページはないのです。このガイダンスは45ページしかないように思ったのですが、何ページなのですか。

よろしく申し上げます。

○納屋座長代理

間違いです。

29ページにH.というものがありまして、ここの74が正しい。私は74と書こうとして、75と書いて、その前にPをつけた。2つも間違えた。お許してください。

ついでですから説明しますと、このOECDの急性参照用量に関する解説の中で、骨格異常や内臓異常などは、対象とする一般集団ではなくて、特定な集団とかでも気をつけなければいけないよということが記載してあるだけなのです。奇形に関するコメントは、OECDの文章ではここにしかありません。それから、JMPRやEPAやWHOの中には、一切この手の記載がないです。唯一、ここに奇形をどのように急性参照用量の中で考えるかということが書いてあったので、ここを御紹介しましたが、いずれにしましても問題としているのはアブノマリーでして、骨格変異というのは対象外だということを申し上げたかったとい

うことでございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そういうことで、ここは変異ですので、急性参照用量にしないということです。今日は生殖の先生は納屋先生しかいないですが、それでよろしいかと思えます。

どうぞ。

○吉田委員

このOECDのテストガイドラインは、JMPRのローランド・ソレスキさんを中心として、EPAにいらしたビッキー・デランゴさんとか、彼らが2009年の秋にJMPRの前日にこの草案を作って、多分、それでその翌年、2009年の草案だから2010年にこれが入っているのかなと思うので、かなりローランド・ソレスキさんの思いが入っているようです。

イヌのローカルエフェクトなども、ちゃんとここにはきちんと記載されているので、ありがとうございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方、ほかの部分も参考になさっていただければと思います。

(3) 発生毒性試験(ウサギ)は、事務局からの質問については、皆同意ということですが、中島裕司先生から、母動物の毒性ですが300 mg/kg体重/日で、13日以降摂餌量の減少があると考えますと書いているのですが、見ると有意差もありませんし、体重増加とかほかの所見があるわけではないということで、毒性所見とはしないのが通例だと思いますので、そのようにお伝えください。

中島裕司先生は、その前の試験では同意しているのです。そういうことです。

生殖の部分はこれで終了でよろしいかと思えますので、先に進みたいと思います。

どうぞ。

○吉田委員

納屋先生にお伺いしたほうがいいかもしれないのですけれども、この最高用量というのは、2年間の発がん性試験の100分の1なのですね。事務局に聞いたら、どうもその予備試験でそういった影響が出たのでということを一言書かなくていいのかどうかということです。

普通、確かに繁殖試験は若干、慢性毒性でも低い用量で、例えば動物が慢性毒性でものすごく体重増加抑制があつて、MTDを越すような場合はたしかあつたと思うのですが、今回、あまりそうでもない。100違つたら、大体安全係数に行ってしまうぐらいの差なので、そこを一言、予備試験の結果からこういう用量にしましたということを書き込む必要がないかということが一点。

もう一つは、肛門生殖突起間の距離なのですから、事務局のボックス内を見ると、1 mg以下で、0.4 mgとかですね。それで繁殖試験ですから、ぴよこぴよこ動いていますね。

麻酔とかをかけて測ったものではないことにおいて、本当に影響としてもいいのかなどかというのは、プロシミドンのときに、逆さまで、繁殖試験のところはとって、生殖試験では1段高いところからしか出なかったということがありますので、いかがなのかなと思って、そこを納屋先生にお伺いしたいと思います。

○納屋座長代理

とてもいい質問をしていただきまして、どうもありがとうございます。

まずは49ページを御覧いただけますでしょうか。2世代試験の最高用量が低い理由をここに書いたのです。やはり2世代試験のところにも書いておかなければいけなかったなと思いました。

これは予備試験をやって、400 ppm以上だと子供がとれなかったということがあったので、それで交叉哺育の試験をやったのです。2世代試験そのもののところにも、2世代の予備試験を行った400 ppmでは子供が死ぬから、本試験の用量を200 ppmを最高用量としたということを一言書いておいたほうがいいだろうと思います。ただ、申請資料そのものにはそのようなことは何も書いていないので、我々の評価書で、我々の責任において書いたということであればよろしいのではないかと思います。

200 ppmで精子に異常が出ることを、吉田先生は非常に懸念されていらっしゃると思いますが、その程度であっても繁殖能力には影響ないという結果になっているのです。

予備試験を色々行いながら、それで本試験の用量をこのようにとったことになりまして、以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

投与量設定が、予備試験の結果に基づくものだという記載は、ぜひ入れていただくというところで。

○吉田委員

だから、繁殖障害がないとして、最後に食品健康影響評価での記載がいいのかなというのが私の中で少しあったのです。それで、あえて納屋先生に伺ったということもあります。非常にこの剤は不思議で、どうしてかなと思っていたものですから、もちろん残していただいていいです。

○納屋座長代理

400 ppmで予備試験を行って、そこでは子供が死んでいるという事実はあるのです。

200 ppmまでだったら、何もありませんよという事実と、もっと上げたら何か出る可能性が非常に高いですよということです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

これ以上はいたし方ない部分もあろうかということですので、遺伝毒性試験の部分に進みたいと思います。よろしくをお願いします。

○岩船係長

47ページの6行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

その上のボックスの中に本間先生と根岸先生から、特段コメントはございませんという御意見をいただいております。根岸先生からは、表41の親化合物の遺伝毒性試験概要の一部の試験について、処理濃度を本試験に使用された濃度に修正しましたという御意見を踏まえまして、根岸先生から御修正をいただいております。

また、表42が48ページでございます。こちらは代謝物と原体混在物の遺伝毒性試験の概要でございます。こちらにつきましても、根岸先生から実施年につきまして御修正をいただいております。

47ページの11～12行目でございますが、親化合物に関して全て陰性でして、フルキサメタミドに遺伝毒性はないものと考えられております。

また、同様に、次の48ページの6行目につきまして、代謝物は全て陰性でございます。遺伝毒性試験は以上でございます。よろしくお願いたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

親化合物、代謝物ともに陰性ということで、何点か修正いただいておりますが、根岸先生、コメントがありましたらお願いします。

○根岸専門委員

遺伝毒性がないということは間違いのないと思います。

表の中の数値をデータが記載されている数値に直しました。それがないと評価ができないと思いますので、試験は幾らから幾らまでとここに書いてある数字でされているのですが、データがこの数値しかなかったため、遺伝子突然変異試験と染色体異常試験の数値をこのように変えたので、それでいいかどうかを事務局で御判断いただきたいと思います。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございました。

事務局、よろしくお願いします。

どうぞ。

○納屋座長代理

2世代試験で、吉田先生からお尋ねいただいたことにまだ1項目お答えしていないのに気がつきました。

AGD、肛門生殖突起間距離は本当に毒性なのですかというお尋ねに対してお答えしていません。私は、個人的にはこれは毒性ではないだろうとも思っています。このぐらいの変化ですとね。そう思っているのですが、だから削除して下さってもいいとは思いますが、すけれども、とてもきれいな実験をして下さったところの誠意を感じれば。通常の最高用量に、慢毒と同じように20,000 ppmでこういうことがあったのだったら消すと思うので

すけれども、200 ppmという非常に考え抜かれた実験デザインですから、あってもいいし、残してもいいし、どちらでも構いません。吉田先生のお心のままになさったらいいのではないかと思います。

○吉田委員

気になるのはドーズのことですね。これが本当に1,000 mg/kgぐらいの用量で行われていれば、高いし、こんな用量は暴露しないし、なぜか一般毒性では全然出てこずに、F<sub>1</sub>なりF<sub>2</sub>の子供で出てきてとなると、コレステロールが減少しているから、ステロイドのもととなるのが吸収されないのだということもあるのかもしれないのですけれども、ちょっと気にかかるものはありますね。ステロイドの合成系はどうだったのだろうか、1回、そういったことも調べていただいた剤もたしかあったと思いますので、私は納屋先生の御判断がよいのかなと、今、納屋先生の御解説を伺いながら思っております。

以上です。

○納屋座長代理

削除しましょうか。残していいですか。

それでは、残すということで。ありがとうございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

残すということにしたいと思います。

それでは、その他の試験の部分の説明をお願いします。

○岩船係長

49ページの6行目からが14. その他の試験でございます。

その1つ目として、7行目が(1)交叉哺育による児動物への影響試験(ラット)でございます。8~10行目にかけて、納屋先生から2世代繁殖試験の予備試験において、400 ppm以上の用量での児動物の生存率が低下したため、妊娠期間中及び授乳期間中の暴露による影響を確認するために、以下の試験を実施したことについて、御追記いただいております。

授乳期暴露、乳汁搾取による児動物への影響についての検討が本試験で行われました。50ページの4行目からですが、血漿及び胃の内容物の中のフルキサメタミド及び代謝物C及びDの濃度は、18行目の表44に示されております。

投与群において、母動物では体重増加抑制、摂餌量減少が認められまして、児動物におきましては、C/T及びT/T群の雌雄で体重増加抑制が認められています。

母動物のフルキサメタミド代謝物の血漿中濃度は、経時的に減少しまして、児動物の血漿中濃度はフルキサメタミド、代謝物ともC/T及びT/T群で高い結果となっております。

また、児動物の胃内容物の濃度は、母動物の血漿中濃度と比較して顕著に高い結果となっております。

以上のことから、フルキサメタミドの乳汁移行性は高く、授乳期暴露により児動物の体

重増加抑制が引き起こされたものだと考えられました。

51ページの4行目からが(2)甲状腺腫瘍発生メカニズム試験(ラット)でございます。前述のラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、雄で甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められたことから、本試験が実施されています。

0、20、20,000 ppmで行われておりますが、各投与群で認められた影響は16行目の表45に記載されております。

20,000 ppm投与によって、肝UGTを誘導し、血漿中T<sub>4</sub>を減少させると考えられています。表45の下に、義澤先生からコメントをいただいております。下垂体及び甲状腺絶対重量減少は、体重増加抑制の影響と考えられるので、表に記載する必要はないと思いますという御意見をいただいております。

こちらの表には、試験でみられた全ての影響を記載しております。取扱いについてどのようにすればよいか御検討いただければと思います。

同じページの19行目からが(3)精巣毒性メカニズム試験(マウス)でございます。こちらは、マウスの18か月間発がん性試験の雄において、精巣精細管変性及び精巣上体管腔内の細胞残渣が認められたことから、本試験が実施されています。

毒性所見は、52ページの22行目の表46に示されております。投与群においてLH及びFSHに変化は認められませんでした。また、テストステロン産生に関するLHの変化及び間細胞に病理組織学的影響が認められなかったことから、毒性学的意義はないと考えられました。

8～12行目と15～19行目にかけて、まとめの部分につきまして、義澤先生と三枝先生から修正案をいただいております。病理組織学的に精巣では精子遺残と精上皮の空胞化が、精巣上体では管腔内細胞残渣と精子の減少が認められました。精上皮の空胞化は、セルトリ細胞への障害が関与した可能性があり、精巣上体の変化は精巣の変化に起因した二次的な変化と考えられました。精巣及び精巣上体での変化には回復性が認められました。

こちらの中の記事のセルトリ細胞への障害が関与したということなのですが、親委員の先生から御意見をいただいております。障害を起こしているのは、セルトリ細胞ですので、「セルトリ細胞への」の「へ」を削除してはどうでしょうかという御意見をいただいております。御検討いただければと思います。

表46の下の23行目のボックスの中に、三枝先生から御質問をいただいております。精巣の所見の精子遺残でございます。こちらはどのような所見ですか。写真を拝見したいという御質問をいただいております。

こちらは申請者から回答がございまして、机上配布資料2の4、5ページの回答にございます。回答の中の本文に精子遺残が記載されてございまして、引用文献2の精子遊離障害と同義の変化ですという回答をいただいております。そして、具体的な病理像でございますが、写真1は引用文献1の写真でございまして、写真2が本試験での投与群の写真。写真3が本試験での対照群の写真となっております。御確認いただければと思います。

評価書52ページにお戻りいただきまして、25行目からが(4)Hershberger試験(アン

ドロゲン作用)の確認の試験でございます。アンドロゲン作用を確認するため、こちらの試験が実施されております。

53ページでございますが、結論といたしましては、アンドロゲン作用を有しないという結論が得られております。

また、(5)におきましては抗アンドロゲン作用が実施されておまして、こちらにつきましても抗アンドロゲン作用を確認するため、試験が実施されています。結論といたしましては、抗アンドロゲン作用は本剤につきましては有しないという結論が導かれております。

こちらにつきまして、まず、(4)の本文中の53ページの1行目の副生殖器において検体投与の影響は認められなかったというところと、(5)の14行目の同じく副生殖器において検体投与の影響は認められなかったというところなのですが、いずれの試験におきましても、重量と肉眼所見の検査しか行われておりませんので、親委員の先生からこちらが副生殖器の重量において検体投与の影響は認められなかったという記載にしてはどうかという御意見をいただいております。御検討いただければと思います。

また、(5)につきまして、16行目のボックスの中に小野先生から、もとの文章ですとフルキサメタミドを10回投与した後にテストステロンプロピオネートを投与したように読めてしまいますのでということで、7～8行目に御修文をいただいております。

18行目は(6)子宮肥大試験で、エストロゲン作用を確認するための子宮肥大試験でございます。結論といたしまして、24～25行目に記載されておまして、子宮重量の増加は認められておりませんので、本剤はエストロゲン作用を有しないという結論が導かれております。

また、28行目におきましても、抗エストロゲン作用の確認のために子宮肥大試験が実施されておまして、結論としましては、抗エストロゲン作用をフルキサメタミドは有しないという結論が導かれております。

こちらにつきましても、(7)につきまして54ページの2行目に小野先生から御意見をいただいております。もとの文章ですとフルキサメタミドを3回投与した後にエチニルエストラジオールを投与したように読めてしまいますということで、30～35行目に御修文いただいております。

そのほかの試験は以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございました。

一つずつ行きたいと思います。

1つ目の交叉哺育の試験ですが、先ほど出たように、2世代試験の予備試験で云々かんぬんと。これがあつたほうがわかりやすいですね。非常に乳汁移行性が高いということが示されております。

(2)甲状腺腫瘍発生メカニズム試験(ラット)は、義澤先生から下垂体及び甲状腺の

絶対重量減少は、特に表に記載する必要はないと思いますとコメントいただいておりますが、先生、コメントをいただければ。

○義澤専門委員

ここに書いたとおりなのですが、メカニズム試験なので、別に残しておいても構わないと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

メカニズム試験なので、このままにしたいと思います。

(3) 精巣毒性メカニズム試験(マウス)ですが、ここは義澤先生と三枝先生からそれぞれ修正案をいただいておりますが、どちらがいいですか。

○三枝座長

お好みでどうぞ。

○小野座長代理

お二人が修正したかったことは、同じ意味だと思うので、文章の順番だけの話だと思うのですが、どちらがよろしいかは私が決めてしまっているのですか。

特にこだわりがあるわけではないですが、義澤先生の案を採用させていただきたいと思います。

それから、事務局からコメントがありましたように「セルトリ細胞への障害」というところを、「セルトリ細胞の障害」という案が出されていましたが、その部分はどうしますか。よろしいですか。

では、そのようにさせていただきます。

精巣毒性の精巣で認められた精子遺残についての所見です。写真が申請者より提出されておりますが、これに関しては三枝先生、よろしいでしょうか。

○三枝座長

古い人間で、言葉の問題で、精子の不全という印象をずっと持っているので、遺残という言葉に引っかかったので、写真で確認できてよかったです。どうもありがとうございます。

○小野座長代理

ありがとうございました。

そういうことで、このとおり。

(4)、(5)のHershberger試験です。副生殖器において、検体投与の影響は認められなかったと記載されていますが、実際、この試験は重量を量るだけですので、副生殖器重量においてと、子宮肥大試験のように重量という言葉を入れてはどうかというコメントだと思います。入れていただくのがよろしいと思いますので、入れてください。

(5)、(7)の試験、抗アンドロゲン、抗エストロゲン作用の場合は、それぞれアンドロゲンもしくはエストロゲン作用のある物質を併用投与するのですが、もとの事務局案

だと最終日だけ投与したみたいに見えたので、ちょっと記載を修正させていただきました。ここは特に問題ないと思いますので、これでよろしいでしょうか。

先生方、ほかにコメントがないようでしたら、先に進みたいと思います。

納屋先生、どうぞ。

○納屋座長代理

(1)の交叉哺育の試験の文章の最後のところです。50ページの14～15行目に、「乳汁移行性は高く」と書いてございます。恐らくそうだろうと思うのですが、乳汁移行性が高いということを証明した実験事実がないのです。薬物代謝のところ、脂肪への残留が高いことから、乳汁移行が高いことは十分に想像できるのですが、この試験で乳汁中の濃度を測ったわけでもないのに、「高いことが予想され」という文章であればいいのですけれども、あたかも高かったような誤解を与えるような表現はいかがかなと思います。

代謝の先生にお知恵を借りようと思っていたのですが、残念ながら今日はいらっしゃいませんので、皆さん、知恵を出していただけないでしょうか。

○小野座長代理

そういうことですが、文章の問題だと思うのです。先生方、何かいい案がありましたらお願いします。

○納屋座長代理

自分で言っておいて何なのですが、「乳汁移行性は高く」を削除するか、残すとしたら、「高いものと予想され」のどちらかではないかなと思うので、どちらか選んでくださいませんか。いかがでしょうか。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方、どうでしょうか。乳汁移行性自体を記載としては削除するのか、高いことが示唆されたとしても書くのかみたいな。

美谷島先生。

○美谷島専門委員

この分布も、脂肪組織への分布が高いというのは明らかにデータがありますので、そういう意味からすると、それを反映して、納屋先生が後のほうで言われた示唆されるというのは、メカニズム実験なので、その意味を入れておいたほうがいいのかと私は考えます。

○小野座長代理

高木先生はどうでしょうか。

○高木専門委員

私も、示唆されるというのをに入れておいたほうが良いと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生は。

○三枝座長

同じで結構です。

○小野座長代理

義澤先生、松本先生もそれでよろしいですか。

○松本専門参考人

結局、調べていないので、それを書くのはどうかなというだけなのです。

○小野座長代理

乳汁は調べていない。

○義澤専門委員

赤ちゃんには、ミルクからしか暴露されないのです。だから、乳汁移行性が考えられる。高いかどうかは、測ってみなければわからないので、書くのであればそのような感じかなと。

○吉田委員

胃内はどのようなのですか。胃内になるのは、乳汁ではないのですか。

○小野座長代理

乳汁移行性の話は書かずに、見ると、すごく思ったのは、血中濃度が母動物の血中濃度より高くなるのです。だから、授乳期暴露により児動物の血中濃度は母動物より高くなったというか、どうですか。明らかにたくさん授乳期暴露で、たくさん行っているというのは、文章的に。

○納屋座長代理

私は、小野先生の御提案に従います。

○小野座長代理

よろしいですか。

このあたりが、先ほどもちょっと議論になっていた単なる慢性毒性では、非常に高用量まで実験できるけれども、2世代の試験はこの辺で打ち止めみたいなのが原因なのだと思うのです。その辺が、単に乳汁移行性が高いというよりも、児動物の血中濃度が高くなることを記載するほうが、かえってインパクトがあるのかなとちょっと思った次第です。

先生方に御同意いただければ、そのような形で、事務局に文章化してもらいます。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員

吉田です。よくわからなくて、教えてください。

表の44なのですけれども、C/T群とT/T群の胃内は、恐らく乳汁ですね。生まれて14日ですから授乳中で、多分、これ以降は餌を食べるけれども、これで248というのは、高いとみるのですか。そこを教えてください。

○小野座長代理

胃内の話は、高いか低いかわからないので、私が言っているのは、その上の血漿中の濃度の話で、母動物が0.7とか0.17というときに、C/T群とかT/T群は4とか3ですね。ということは、10倍以上でしょう。要するに、児動物で親動物の血漿中濃度の10倍以上の血漿中濃度になるわけですね。

○吉田委員

というのは、乳汁が介しているということ。この胃内が介しているということではないのですか。

○小野座長代理

もちろんです。

だから、その乳汁を介した暴露だと思うのですけれども、乳汁自体の濃度を測っていないから、乳汁移行云々という文章を書くよりは、事実として、児動物の血漿中濃度がこれだけ高くなるのが記載されたほうがよいのではないかという話です。

事務局はそういう感じでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

児動物の血漿中濃度が母動物より高くなったというメッセージと、それが乳汁を介した暴露によるものであると考えられたというようなどころを作ってみます。

ありがとうございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、その他の試験に関しては、これ以上は特によろしいでしょうか。

追加のコメントとかがないようでしたら、先に進みたいと思います。

先生どうぞ。

○根岸専門委員

今、吉田先生の御指摘で、遺伝毒性のところ、表の中と文章中に不一致がありましたので、訂正させていただきます。

47ページの9行目です。文章中に「ラットの甲状腺及び卵巣並びにマウスの肝臓」と書いてありますが、実際に試験を行ったのは子宮でしたので、表の中は子宮と書いてあるのですけれども、文章のところ、コメント試験を子宮に直していただきます。

概要書のページ数を書いていただくのなら、179～184が2種類のコメントの試験が書いてある部分でしたので、それも追加でよろしくお願いします。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

事務局、修正のほどよろしくお願ひいたします。

先に進んでよろしいでしょうか。

では、食品健康影響評価の部分をよろしくお願ひします。

○岩船係長

55ページからⅢ. 食品健康影響評価でございます。

4～9行目にかけて、ラットを用いた動物体内運命試験の結果が記載されております。

また、10～12行目にかけて、植物体内運命試験の結果が記載されておまして、代謝物10%TRRを超える代謝物は認められておりませんでした。

13～14行目が作物残留試験の結果でございます、最大残留値はリーフレタスの5.22 mg/kgとなっております。

また、15～18行目にかけて、各種毒性試験結果からフルキサメタミド投与による影響は、主に肺（肺泡マクロファージ集簇等）、小腸（上皮細胞の空胞化）及び肝臓（肝細胞空胞化）などに認められました。

神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められませんでした。16行目の小腸の上皮細胞空胞化につきまして、義澤先生から御修文いただいております。

19～23行目におきまして、甲状腺ろ胞細胞腺腫などについて記載されておりますが、先ほどの御議論を踏まえまして、子宮内膜腺癌と精巣間の細胞腺腫につきましては、削除させていただきたいと思っております。

24～25行目にかけて、暴露評価対象物質として、こちらは植物代謝試験の結果を踏まえまして、親化合物のみと設定させていただいております。

28～31行目にかけて、ADIについての記載でございます、設定根拠試験がラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性併合試験でございます、これを根拠として0.0085 mg/kg体重/日をADIと設定させていただいております。

また、ARfDにつきましては、先ほどの御議論を踏まえまして、56ページの4行目から記載しております案2を採用させていただきまして、フルキサメタミドの単回経口投与などにより生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfDの設定は必要ないと御提案させていただきます。

また、10行目の案1につきましては、議論を踏まえまして削除させていただきます。

食品健康影響評価は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ただいまの説明に、何かコメントのある先生がいらっしゃいましたらお願いします。

特によろしいでしょうか。

納屋先生、何かコメントありますか。

○納屋座長代理

ないです。

○小野座長代理

どうぞ。

○吉田委員

55ページの17行目は、よろしいのですね。繁殖能のところはよろしいのですね。

○納屋座長代理

200 ppm以下で行うと、繁殖能に対する影響はないということになってしまったでしょう。F<sub>1</sub>とかF<sub>2</sub>に色々所見は出ているけれども、親動物の繁殖能力の指標に関しては、影響がなかったというまとめ方になっていたので、しようがないと思いつつ見ております。何か御不満がありますか。

○吉田委員

そうすると、先ほどの交叉哺育試験であったものすごく高い用量のものを10倍ぐらい高いから、それによって、子供が死ぬようなことがあって、それで子供がとれなかったのも、子供がとれる200 ppmで試験をされたという認識でよろしいのですか。

○納屋座長代理

おっしゃるとおりでよろしいかと思えます。

400 ppmで行ったときに、親動物側の要因で子供がとれなかったら繁殖毒性になりますが、そうではなくて、親側に影響がなくて、生まれてきた子供が死ぬということであれば、発生毒性のほうになるのです。子供側の毒性になってしまうので、私は両方あわせて生殖発生毒性としてしまえばいいのではないかと思います。これまで農薬の評価では、繁殖毒性と発生毒性を分けてきていますので、やむを得ないかなと思っております。

○吉田委員

しつこいですが、それで新生児の影響がでない量が今回のADIの設定根拠となっているものよりも上だから、今回は全部カバーしているという考え方ということです。

ありがとうございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

これ以上は記載ができないという難しい部分がありますが、現在の事務局案で行かせていただきたいと思えます。

急性参照用量に関しては、設定の必要がないという案2の形にしたいと思えます。よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえ、フルキサメタミドの一日摂許容量（ADI）につきましてはラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.85 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.0085 mg/kg体重/日としたいと思えます。

急性参照用量につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性参照用量は認められなかったため、設定の必要はなしとしたいと思えます。

それでは、事務局より今後の進め方について説明をお願いいたします。

○濱砂課長補佐

何点か記載を修正しないといけないのと、先ほどイヌのpHの低下の部分とか、代謝の先

生のほうにも伺いたいと思いますので、整えまして、先生方に確認したいと思います。ありがとうございました。

○横山課長補佐

続いて、あと数分お時間いただいてよろしいですか。

資料4をお願いいたします。

評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についてということで、これは以前、本部会で免疫毒性試験の記載ぶりについて御議論いただいた際に、幹事会のほうで検討してもらうことになった案件について確認したものでございます。

内容といたしましては、免疫毒性試験、検査項目が少ない中で、一般毒性の無毒性量と免疫毒性の無毒性量を書き分けていたということで、本当に一般毒性に関する無毒性量を設定する必要があるのかということで、御疑問をいただきまして、幹事会で検討をしたものでございます。

審議結果といたしまして、やはり検査項目が少ないので、一般毒性、それと免疫毒性についても、試験場結果で得られる情報は十分ではないということで、無毒性量自体は書かない。ただ、認められた所見ですとか、検査項目と出てきた所見にあわせて、認められた内容をエキスパートジャッジでその都度、御判断いただき、記載いただくことで御議論いただきました。

記載例のところに、その記載例がございまして、いずれも一般毒性で認められた影響、または免疫毒性の観点から認められた影響を記載してはどうかということで御議論いただいたものでございます。

御説明は以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

先生方、よろしいでしょうか。免疫毒性試験は、基本的に無毒性量の記載はしないという形になりました。

日程をよろしく申し上げます。

○横山課長補佐

本部会は、次回は9月25日月曜日、幹事会は10月12日木曜日の開催を予定しております。

どうぞよろしくをお願いいたします。

○小野座長代理

ほかに何かございませんでしょうか。

ないようでしたら、本日の会議はこれで終了にさせていただきます。

どうもありがとうございました。

以上