

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第13回会合議事録

1. 日時 令和4年2月16日（水） 14:00～17:05

2. 場所 食品安全委員会中会議室 （Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（パラコート）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)

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、楠原専門委員、小林専門委員、杉原専門委員、高木専門委員、永田専門委員、中山専門委員、藤井専門委員、本多専門委員、安井専門委員

(専門参考人)

祖父江専門参考人、納屋専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、近藤評価第一課長、高山評価調整官、栗山課長補佐、横山課長補佐、中井専門官、糸井専門官、藤井専門官、町野専門職、高橋専門職、原田係長、三枝係員、宮木係員、倉田技術参与、大林技術参与

5. 配布資料

資料1 パラコート評価書（案）（非公表）

資料2 パラコート論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

机上配布資料 パラコート参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第13回農薬第四専門調査会を開催いたします。
先生方には、お忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましてはWeb会議システムを利用して行います。

本日は農薬第四専門調査会の専門委員の先生方12名に御参加いただく予定です。また、専門参考人として〇〇と〇〇に御参加いただいております。

また、〇〇と〇〇にも御意見を頂戴しておりますが、今回は御出席はかないませんでした。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

すみません。申し遅れましたが、〇〇と〇〇におかれましては、少し遅れて御参加されると御連絡をいただいております。

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

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（パラコート）の食品健康影響評価についてです。

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

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○ 〇〇

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得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、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、パラコート評価書（案）たたき台。

資料2として、パラコート論点整理ペーパー。

参考資料1として、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について。

また、机上配布資料を5点御用意いたしました。

机上配布1が確認事項に対する回答。

机上配布資料2も同様です。

机上配布資料3が公表文献に関する参考資料。

机上配布資料4が前回12月に御審議いただきました評価の進め方を再度お配りしてまいります。

机上配布資料5は遺伝毒性に関する追加コメントを頂戴しておりますので、そちらをまとめたものとなります。

机上配布資料5につきましては、昨日と本日お送りしていきまして、本日は差替え分、

最終分をお昼前くらいにメールでお送りしております。こちらの机上配布資料5は電子媒体のみでのお送りとなってしまいましたので、申し訳ございませんが、御確認をお願いいたします。

資料については以上でございますが、よろしいでしょうか。何かございましたら、事務局までお申し付けいただければと思います。

また、本日はWeb会議形式で会議を行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、発言時の内容ですが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。こちらの青色のほうも適宜審議の過程で御利用いただければと思います。映像機能が途中で機能なくなるなどの障害がございましたら、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。また、御発言の際ですけれども、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始していただいて、御発言の最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフとする形の御対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時につきましては、音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、ビデオの表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックいただくとオン・オフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からないような状態が続くようでしたら、チャット機能を使用するなどして事務局に状況を御連絡ください。また、予期せず切断されてしまった場合には、再度入室をお試しく下さい。お願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくをお願いいたします。

○ ○○

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。

○ ○○

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、確認書を確認しましたところ、農薬パラコートに関連して、平成15年10月2日委員会決定2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に○○が該当しており、○○から既に確認書が提出されています。

それ以外につきましては、本日の議事について、同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、農薬（パラコート）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて、事務局から説明をお願いいたします。

○ ○○

座長、1つよろしいでしょうか。本日、専門参考人として、特に疫学分野について御知見を頂戴したいということで御参加いただいている○○なのですけれども、1時間ほどで退室しなければならないと御連絡いただいております、できれば15分ヒトにおける知見等の部分から御審議をお願いできればと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

○ ○○

結構です。それでよろしくをお願いいたします。先生方もよろしいですよ。

では、お願いします。

○ ○○

そうしましたら、経緯に続きまして、ヒトにおける知見等のところを説明させていただきます。

○ ○○

よろしく申し上げます。

○ ○○

そうしましたら、資料1、農薬評価書案を御覧ください。本剤の審議の経緯につきましては、5ページに記載のとおりでございます。前回12月に一度御審議をいただいて、引き続き御審議をいただくということになっております。

本剤の概要につきましては、11ページに記載のとおりでございます。内容等につきましては、12月の調査会の際に御説明をしたときから変わったものはございません。

評価書の中身につきまして、ヒトにおける知見の部分を先に御意見をいただいておりますのでそちらの紹介と、また、次回に向けて追記等に関しまして追加のコメント等もいただけますと幸いですので、171ページまで飛んでいただいてよろしいでしょうか。171ページの2行目からヒトにおける知見等といたしまして、今回、全体的に事務局のほうで追記をしたところがございます。

簡単にその上のボックスを御紹介いたします。農薬抄録（安全性の考察）に引用されております疫学研究に係る公表文献につきましては、他の専門調査会における記載例も参考にいたしまして、評価書案に記載をまとめたところがございます。また、各文献の概要につきましては、机上配布資料3、A3の横長の紙3枚つづりになっておりますが、こちらにガイダンスに沿って事務局でまとめたものを御用意しております。また、海外評価書のみ記載がされております研究については、個別の研究結果の記載は行わずに、各海外評価書での評価、判断を最終的な評価結果につきまして中心にこの評価書の中にも記載を整

理したところでございます。

〇〇から、事務局対応に同意する旨、コメントいただいております。

また、〇〇から、進め方については特にコメントありませんといただいております。評価書を御覧いただきまして、1点コメントいただいております。ヒトにおける知見の各研究の記載の際に、オッズ比の基準になる群の定義をそれぞれ書いたほうが理解しやすいと思いましたがというコメントを頂戴しております。

また、ヒトにおける知見等の各疫学研究の記載については、評価書に今記載のとおりでございますが、171ページの11行目から12行目にかけて、〇〇から記載の修文をいただいております。

また、ちょっとページが飛びますけれども、178ページ、こちらは前のページから海外評価機関における疫学研究に対する評価ということで、JMPR、EPAと順次まとめているところがございますが、178ページの9行目の部分を網かけにしておりますが、〇〇から記載の修文をいただいております。こちらは事務局のほうで原語を書かせていただきまして、現時点では〇〇からいただいた修文案に基づいて記載の整理をさせていただいております。

また、中身については、次回、改めて御審議をいただきたいところではあるのですが、この場を借りて事務局から〇〇のほうにお伺いをしたいといえますか、教えていただきたいと思っております。冒頭コメントを御紹介いたしましたとおり、オッズ比の基準になる群の定義をということで、例えば171ページの4行目から記載をしております①のAHSコホート研究で言いますと、今、10行目から14行目にかけて、この事例ですと、コホート登録時にパーキンソン病の診断歴を有する83例を有病ケースとして、追跡調査期間中にパーキンソン病の診断を受けた78例を発症ケースという形で、農薬の使用頻度であるとか使用歴の有無との関連が検証されたということでございます。

具体的なオッズ比については、その下、15行目から21行目にかけて記載をしているところがございますが、例えば16行目から発症ケースについて、農薬累積使用日数に係るオッズ比はということで2.3、95%信頼区間が1.2~4.5という形で今書かせていただいております。こちらのオッズ比については脚注66をつけておりまして、具体的に第一四分位と第四四分位を比べたオッズ比というふうに事務局で理解をしたところなのですが、いただいたコメントですと、ここにさらに各ばく露に関するn数あたりをもう少し書き込んだほうがよいということによろしいでしょうか。事務局のほうでもこれまで疫学研究については記載をしたことがなくて、知見もないところなので、教えていただければと思います。

〇 〇〇

〇〇です。ここはいいのです。脚注にこのように第一四分位に対する第四四分位のオッズ比と書いてあるので、これは明確なわけです。これ以上書く必要はないと思います。ほかの研究についてです。例えば②のところですね。172ページの19から20行目、調整を

行ったオッズ比は、パラコートの使用歴を有する場合は2.5、この場合の基準は何かということ。恐らくパラコート使用歴がない場合に比べてということなのでしょうけれども、それを明確にしてくれたら分かりやすいですという意味です。

○ ○○

分かりました。パラコートの使用歴がない群に対するオッズ比であればそう記載するし、さらに、使用歴がどの程度とかそういう情報があればそれも記載するという感じでしょうか。

○ ○○

いや、基準が何かというのを記載してもらったら分かると思います。この場合だったら、前の例だったら第一四分位（64日以下）に対する、これがないと分からないということ。です。

○ ○○

承知いたしました。ありがとうございます。

○ ○○

事務局、よろしいでしょうか。比なので、何々に対するというのが必ずあるべきだということですね、○○。

○ ○○

そのとおりです。

○ ○○

御指摘いただいた点の記載ぶりについては承知いたしました。修正いたします。

ほかに、今評価書を御覧いただいて気になっている点などがもしありましたら、御教示いただけますとありがたいのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

あまり詳しく見ていないので、子細は分かりませんが、よかったですと思います。

○ ○○

これは最初のほうの話だと、詳細は次回みたいな説明をしていましたが、そういうことでよろしいのですか、事務局。

○ ○○

詳細の御議論につきましては、次回以降でお願いしたいと考えておりますが、次回の御審議までにこの資料を修正しておくとか、何か追加しておくような情報がございましたら御教示いただけますと、できる限りの修正などをさせていただければと思いましたが、お伺いさせていただいた次第です。現状のまとめ方で、先ほどの御指摘の部分は修正したもので、次回御議論いただけるようなものになっているという理解でよろしいでしょうか。色々申し上げて申し訳ございません。

○ ○○

ということですが、○○、何かありましたらお願いします。

○ ○○

あまりよく見ていないというのが正直なところなのですが、気づいた点はあまりなかったように思います。

○ ○○

本日、○○はいらっしゃらないですけども、178ページの農業様式、農業慣行、最初は慣行と書いてあったのですかね。この辺はどうなのですか。

○ ○○

こちらは中身の議論になりますので、そうしましたら、次回やっていただくことに。

○ ○○

では、次回、○○がいらっしゃるときにして、分かりました。

それでは、中身の詳細については次回ということですので、実際にこの疫学の結果からどういう結論になるのかも含めて次回御議論いただければと思いますので、よろしく願いいたします。

では、疫学の部分で今回聞いておきたい部分はこれでよろしいですか、事務局。

○ ○○

ありがとうございます。大丈夫です。

○ ○○

では、そういうことにして、途中まで議論を進めていますが、次回以降、事務局のほうで修正した部分なども含めて、最初から説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、評価書案ですが、お戻りいただきまして、13ページから御説明をさしあげます。12行目から動物体内運命試験でございます。こちらは前回、一通り御審議をいただいているところでございます。その上の11行目からボックスがございますが、○○から前回審議時に、パラコートイオン換算値で書かれていないものがありますというコメントをいただきまして、今回、報告書を確認できましたので、事務局のほうでラット④の試験についてはイオン換算値であることを確認しております。

○○、○○から、今回追加のコメント等はいただいております。

若干事務局のほうで追記をしたところ、また、御確認いただきたいところがございますので御紹介をいたします。評価書の20ページを御確認ください。20ページの33行目から、こちらはその前のページからの一連のラットを用いた代謝試験のまとめのような形でございます。前回審議時にこちらは○○から、記載が分かりづらいところがあって修文というコメントをいただきましたので、事務局で前回の御審議を踏まえて、今記載のとおり、34行目から38行目にかけて修文をしているところでございます。こちらは追加のコメント等はいただいておりますが、御確認をいただければと思います。

続きまして、22ページ、21行目からのラット⑥、こちらは単回静脈内投与の試験でございます。抄録に記載がされておりましたが、報告書を確認いたしまして、事務局で詳細

な情報を含めて追記を行っているところがございます。結果につきましては、22ページから23ページにかけて記載のとおりでございます。

こちらは〇〇から原著を御確認いただきまして、若干記載漏れ等がございましたので御修文をいただいているところでございます。1点、〇〇から22ページの26行目の部分、「投与後1日の血漿中のみに」の後、「未変化のパラコートが認められた」という部分につきまして、この未変化のというのを削除してはどうかという御修文案をいただいております。こちらは通常、標識体を投与した動物体内運命試験等で認められた未変化体につきましては、従来、「未変化の～」という形でおまとめいただいているところがございますので、よろしければ今の記載案のままとさせていただければと考えているところがございます。

また、27ページを御覧いただきよろしいでしょうか。こちらは前のページからのウサギの①の試験のものでございます。21行目から病理組織学的検査等の結果について記載がございます。この中で23行目の部分、〇〇から、この評価書全体的なのですが、浮腫と水腫が表現として混在がありましたので整理いただいております。皮下の水腫を浮腫との記述が獣医病理学総論にあるということをいただいております。肺の場合につきましては、水腫に統一しました。以下の試験についても同じというところがございます。こちらでも御確認をいただければと思います。

そのほかに動物体内運命試験につきまして、追加のコメントはいただいております。若干事務局で報告書に基づきまして追記等を行った部分はございます。

37ページの10行目から植物体内運命試験、また、残留の部分までも前回御審議をいただきましたが、今回、〇〇、〇〇から、特に追加の意見はない旨、コメントを頂戴しております。

毒性の前まで、御説明は以上となります。よろしくお願いたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

前回議論済みの部分ですが、若干修正があった部分を説明いただきました。恐らく〇〇からコメントいただいた部分を確認しないといけないと思うのですが、後ほど参加されるということですので、戻ってきてから確認するという形でよろしいですか。20ページの記載と、未変化のという部分は、通例、未変化のと書いているということで御納得いただく形かと思いますが、そういう形でいいですか、事務局。

〇 〇〇

〇〇、〇〇から特に追加のコメントがあれば、その旨、〇〇にお伝えします。

〇 〇〇

ということで、〇〇のコメントいただいた部分について、コメントいただいてもいいですが、それ以外の部分で〇〇と〇〇から追加でもしコメントございましたら、よろしくお願いいたします。よろしいですか。

○ ○○

○○です。別にコメントありません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいですか。ありがとうございます。了解いたしました。

それから、植物代謝のほうは、○○、今回特にコメントいただいているということですが、よろしいでしょうか。

○ ○○

はい。大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はまだ御参加いただけていないのですが、特にコメントいただけていないようですので、よろしいかと思えます。

それでは、先に進みたいと思います。毒性の部分ですね。説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、評価書案54ページを御確認ください。2行目から一般薬理試験について記載をしておりますが、その上にボックスがございますので、そちらを御説明いたします。【事務局より】というところで、前回審議時にも記載をしておりましたが、こちらは各毒性試験に用いられている原体につきまして、リスク管理機関を通じて2点確認をしておりました。①は原体規格値に比べて純度の高いもの、また低いものが用いられている理由についてでございます。②は投与量等についてイオン換算値が示されていないものが幾つかございましたので、そちらについても確認をいたしました。

以上2点について回答が提出されております。本日、机上配布資料1でお配りしているところでございます。回答の概要でございますが、①については、●●●によると考えられるという回答でございます。②につきましては、全てイオン換算値で回答いただきまして、評価書中に記載をしております各試験につきましても回答に基づいてイオン換算値に修正し、また、記載も反映したものとしております。御確認いただければと思います。

2行目から一般薬理試験ですが、結果は表40に記載のとおりでございます。

また、55ページ、5行目から急性毒性試験でございます。まず(1)急性毒性試験ですけれども、原体を用いた試験について、結果は表41のとおりでございます。海外評価書なんかも参照しておりますので、記載が多くなってはおりますが、56ページ、経口のLD₅₀についてはラットで100前後というような値となっております。

また、こちらの表41の中ですが、○○から、所見の記載について御修正いただいております。具体的には、60ページの腹腔内投与でのラットの試験、滲出という漢字が滲出と浸出の両方ありましたので修正をいただいております。

また、61ページ、静脈内投与のラットの試験について、こちらは先ほど同様に水腫と

浮腫の使い分けについて整理をいただいております。

また、62ページの19行目からは、代謝物/分解物Dと原体混在物を用いた急性毒性試験の結果について、表42のとおりまとめているところでございます。

その次、63ページの8行目からラットの急性神経毒性試験でございます。毒性所見は表43のとおりでございます。

まず、64ページのボックス内を御覧いただければと思います。事務局から3点お伺いをしておりまして、①、②につきましては、それぞれ雌又は雄の自発運動量減少についてでございます。いずれも毒性所見としない案で御提案をしておりまして、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の旨、コメントをいただいております。また、〇〇からも、対照群の運動量が多かったことについて確認をいただきまして、ただ、ほかのインターバルの値を見ると少なくとも雄の最高用量群の低下傾向があるように思われましたというコメントも頂戴しているところでございます。

また、【事務局より】③でございます。こちらは64ページの1行目、2行目でございます。前回評価書案を御覧いただいた際に、本試験の死亡動物で認められた立毛について、EPAの判断、つまり神経毒性を示す所見ではないという旨を脚注に記載しておりましたが、海外評価書のみに基づき記載をした試験ではございませんので、一旦注釈を削除しております。本試験の結果から、急性神経毒性試験は認められなかったとする案でよろしいかというところを御確認いただきたいということで書かせていただきました。こちら毒性の先生方から事務局案に御同意の旨、いただいております。また、〇〇から、死亡例で認められた所見は瀕死によると判断した旨を記載したほうがよいと思いますとコメントをいただきましたので、64ページの3行目、4行目の部分に若干同じような記載にはなっておりますが、神経毒性を示す所見ではないと考えられたというところを追記させていただいております。記載案、また記載の場所について、このような形でよろしいか御確認をいただければと思います。

65ページ、2行目からは眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の結果を記載しております。原体については、眼刺激性試験では中等度の刺激性、また、皮膚においても軽微から中等度の刺激性が認められたというものでございます。皮膚感作性試験については陰性であったという記載案としております。

亜急性の前まで、以上となります。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

一般薬理試験、急性神経毒性試験については、若干用語の修正を〇〇にさせていただいております。それから、事務局のほうで追記等をしていただいております。特にコメントはいただけていないのですが、先生方で何かコメントのある方がいたらお願いします。よろしいでしょうか。

〇〇。

○ ○○

○○、御指摘ありがとうございます。肺の水腫はオーケーなのですが、ちょっと遡って27ページに行くと、胃壁粘膜下水腫は浮腫でよろしいのではないかと。つまり、管腔の周囲の胃粘膜は浮腫という表現で残しておいていいのかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。ありがとうございます。一応、病理学のほうで教えている規定になりますと、浮腫という言葉は皮下の結合組織に起こった水腫のことを特に指すということを獣医学のほうでは規定しております、それにのっとれば、胃粘膜の粘膜下組織の水腫になるかと思えます。

○ ○○

あと、急性毒性のところでの所見、肺の血管周囲というのも浮腫というほうが一般的かと思ったのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

臨床のほうでは多分血管浮腫とか使われていると思うのですが、厳密に病理学的に説明すると、限局性水腫の病理発生を示した言葉で、血管性浮腫ということになると思えます。これは血管の透過性が亢進して漏出したものが皮下に水腫を起こしたものを示すもので、血管周囲の水腫を示したものではないので、血管周囲の水腫はあくまでも水腫ということだと思えます。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。では、評価書としては水腫という形で統一させていただきたいと思えます。

それから、急性神経毒性試験のところでは、事務局から、自発運動量の減少について雌と雄、毒性所見としませんでしたということについては、各先生方、いずれも御同意いただいています。○○から雄の運動量、最高用量群では低下傾向があるように思いましたというコメントをいただいています。これは○○、ちょっと御説明いただけますか。

○ ○○

数値を見ると最高用量で若干低い傾向があるように感じたのですが、有意差は特にないので、影響なしということで結構です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。では、これについては毒性所見とはしないという形にさせてい

たきます。

それから、【事務局より】の③ですね。死亡動物で認められた所見については、瀕死によるものと思われませんが、神経毒性とはしないということで、先生方、いずれも御同意いただいていると思います。脚注には、最初はEPAではと書いてあったのですが、やはりどういう判断がされたかというのは書いたほうがいいと僕のほうでコメントさせていただきまして、脚注を追加していただきました。これでよろしいかと思うのですが、先生方、何か追加でコメントは。

ありがとうございます。では、先生方、御同意いただいたようですので、今の事務局案でよろしいかと思えます。

眼・皮膚の刺激性・感作性は特にコメントをいただいておりますので、先に進みたいと思います。

それでは、この先の説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、評価書案の65ページ、20行目からの【事務局より】を御覧ください。その後、亜急性の試験等が続いておりますが、【事務局より】①、②ともに海外評価書で記載があります試験について、評価書案に記載する、しない、また、評価書案の記載場所の整理に関するところをお伺いさせていただいております。○○、○○、○○、いずれも御確認をいただいたというところでコメントを頂戴しております。

そうしましたら、66ページの1行目から亜急性毒性試験でございます。以降も先ほど御説明したとおり、○○から適宜、水腫、浮腫の記載の修正についていただいております。

66ページの2行目から(1)としてラットの28日間亜急性毒性試験、こちらは豪州の評価書から記載をしているものでございます。肺への影響が特に認められたというところかと思えます。

その下、17行目から(2)マウスの28日間亜急性毒性試験でございます。病理検査は実施されていないということで、参考資料とする扱いにしております。尿中のパラコート濃度は表44に記載のとおりでございます。用量相関性を伴う濃度の増加が認められております。

ページをおめくりいただいて、67ページ、4行目から(3)ラットの90日間亜急性毒性試験でございます。毒性所見は表46のとおりでございます。最高用量投与群の雌の肺の重量増加について、○○から御追記いただいております。こちら、無毒性量は雌雄とも67.6 ppmであると考えられたという記載案でございます。

その下、23行目から(4)マウスの90日間亜急性毒性試験でございます。毒性所見は次のページの表48のとおりでございます。こちらは無毒性量は雌雄とも67.6 ppmであると考えられたという記載案としております。

68ページ、15行目から(5)イヌの6週間亜急性毒性試験でございます。こちらにつ

いて、毒性所見は次のページ、表50に記載のとおりでございますが、69ページの11行目から【事務局より】でお伺いしているところがございますので、そちらを御覧ください。まず【事務局より】①でございます。こちらの試験について、抄録では結果の比較のためにイヌを用いたこの後の90日間亜急性毒性試験における対照群、また20 ppm投与群が併用されたという記載がございますが、投与期間が異なりまして、本試験の投与期間6週間に対応した対照群は設定されておりませんで、用量設定も3段階に満たないということから、参考資料とする扱いとしました。こちらは〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意いただいております。

また、その下の【事務局より】②につきましては、眼の変化についてでございます。35 ppm投与群の雌1例と90 ppm投与群の雌2例で、網膜の充血であるとか血管明瞭化が認められております。抄録ではイヌの1年間の試験なども含めまして、偶発的であるとか関連が不明、毒性学的意義がないという考察がされておりますが、豪州の評価書では、後ほど出てきますが、ラットで白内障が認められていることとの関連、眼の異常について推測がされておりました。また、本試験の用量設定試験においても、網膜血管の明瞭化が認められておりまして、投与との関連を否定できないと考えまして、毒性所見とする案としてお伺いしております。こちらにも毒性の先生方から事務局案に御同意の旨でコメントを頂戴しているところでございます。

その次、70ページ、2行目からのイヌの90日間亜急性毒性試験でございます。尿中のパラコート濃度については表52、毒性所見は表53に記載のとおりでございます。無毒性量は雌雄とも20 ppmという記載案としております。

71ページを御覧いただければと思います。16行目からの【事務局より】としまして、雌雄での腎皮質尿細管拡張の所見の扱いについてお伺いしておりました。毒性所見とする案でお伺いをしておりまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の旨、コメントを頂戴しております。

その次、72ページ、1行目からがラットの90日間亜急性神経毒性試験でございます。こちらは神経病理組織学的検査において検体投与による影響は認められなかったとしておりまして、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量の150 ppmであると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかったという記載案としております。

その下、16行目からウサギの21日間亜急性経皮毒性試験でございます。毒性所見は表55に記載のとおりでございます。

73ページをおめぐりいただいて、5行目からはラットの8週間亜急性経皮毒性試験、その下、20行目からは同じくラットの4週間亜急性経皮毒性試験について、それぞれ参考資料という形で記載を海外評価書に基づきましてまとめているところでございます。いずれの試験も肺への影響が顕著に認められたというところかと思っております。

73ページ、33行目からはラットの3週間亜急性吸入毒性試験の①でございます。こちらは、試験としましては75ページまで続いておりますが、肺の中のパラコート濃度は表

57、毒性所見は表58に記載のとおりでございます。

75ページの19行目からのボックスで事務局から1点、本試験での体重増加抑制と摂餌量減少につきまして扱いをお伺いしております、投与による影響の程度であるとか、この後に確認の意味合いで再試験が実施されておりますが、そちらで体重であるとか摂餌量減少への影響が認められていないことから、偶発的であるという考察に基づきまして、毒性所見としない案でお伺いをしてございました。こちらでも毒性の先生方から事務局案に御同意の旨でコメントをいただいております。

その再試験といいますか、76ページ、2行目からが3週間亜急性吸入毒性試験②ということで、体重への影響を、再現性を確認するというを目的として実施されたものでございます。

76ページ、20行目からは、代謝物/分解物Dを用いた21日間亜急性毒性試験について記載をしております。

亜急性毒性試験につきまして、御説明は以上となります。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、コメントいただいたところを中心に見ていきたいと思いますが、67ページは○○から所見の追加をいただいておりますが、これでよろしいかと思っております。ありがとうございました。

69ページの【事務局より】は①と②とありますが、先生方からいずれも事務局の案に御同意ということで、②の網膜の充血、眼の所見については、抄録では偶発所見とされているようですが、毒性所見とするということで御同意いただいておりますので、よろしいかと思っております。

それから、70ページ、71ページのほうも、これは事務局で追記がされていまして、71ページに【事務局より】ということで、腎臓の所見を毒性所見としましたということについて、先生方からいずれも御同意いただいておりますので、よろしいかと思っております。

それ以外、75ページにも【事務局より】がございますが、こちらは体重、摂餌量について毒性所見としませんでしたということについて、先生方、いずれも御同意いただいております。

ということで、それ以外、先生方からコメントいただけないようですが、亜急性の部分全体を通して追加でコメントのある先生がいましたら、よろしく申し上げます。いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

特にないようですので、では、先に進みたいと思っております。

慢性、発がん性の部分ですね。説明を引き続きお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、77ページを御覧ください。2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験について記載をしております。その上に【事務局より】がございますので、そちらを御

説明します。抄録であるとか豪州の評価書では、マウスを用いた80週間発がん性試験、1972年の記載がございますが、こちらは投与期間中に呼吸器疾患であるとか闘争による死亡が認められておりまして、発がん性の評価が困難と考察されております。また、より新しい長期の試験も実施されております。また、当該試験については製剤が用いられているという回答もございました。それらを踏まえまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から、事務局案に同意ということで、評価書案には記載をしないということをご確認いただいているところでございます。

3行目からのイヌの1年間慢性毒性試験でございます。尿であるとか試料中、臓器組織中のパラコート濃度は表60、毒性所見は表61に記載のとおりでございます。各試料中のパラコート濃度ですが、尿であるとか肺では15 ppm以上投与群から認められたという形かと思えます。こちらは無毒性量は雌雄とも15 ppmであると考えられたという記載案にしておりまして、やはり所見としましては、肺への影響が顕著に認められているところかと思えます。

78ページの表61、17行目からのところですが、〇〇から、雄の30 ppm以上投与群の気管支リンパ節赤血球貪食増加のところ、注釈が誤っておりまして、修正をいただいております。

こちらは1点、所見の扱いについて、79ページの4行目から【事務局より】でお伺いしておりました。50 ppm投与群の雌雄での脾臓の重量増加について毒性所見としましたというところですが、〇〇から、影響ではあるが、毒性とまでは言えないのではないかとコメントをいただいております。一方、〇〇から、毒性学的意義は不明なため、所見とするか悩みますが、雌雄で認められており、投与による影響と考えます。また、雄では有意差がありませんが、対照群の1.5倍であることを考慮すると毒性所見としてもよいように思えますといただいております。

また、〇〇、〇〇からも、毒性所見とすることでよいと思えますとコメントを頂戴しております。

その下、79ページの6行目からラットの2年間慢性毒性試験でございます。こちらは投与で認められた所見について、毒性所見は表63、肺の腫瘍性病変の発生頻度については表64に記載をまとめております。初めに、81ページをおめぐりいただいて2行目の下のボックスを御覧いただければと思えます。事務局から3点お伺いをしておりました。①は300 ppm投与群の雄での腎限局性尿細管萎縮でございます。こちらは毒性所見としないという案で御提案をしております。いずれの先生方からもこちらは御同意の旨、コメントを頂戴しております。

また、【事務局より】②につきましては、同じく300 ppm投与群の雄での精巣精子細胞多核巨細胞化でございます。こちらは抄録では自然発生性に認められる所見であり、対照群の発生頻度が低かったことに起因して有意差が認められなかったという考察がございまして、毒性所見としない案でお伺いをしておりました。

こちらにつきまして、〇〇から、前回審議時に背景データの確認を希望しますというコメントを頂戴いたしまして、確認をいたしまして、机上配布資料2のとおり回答が提出されております。81ページのボックスの中にも回答をそのまま記載しております。本試験に用いられたFischerラットの特徴として、精巣管細胞腫が頻発するということと、精巣管萎縮も精巣管細胞種に伴ってよく生じることが知られているということ、そういった知見を基に記載が整理されたということ。さらに、Wistarラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験、この次に記載をしておりますが、その試験においてはこういった所見が認められていないことから、投与による影響ではないと考えられたという回答でございます。こちらの回答につきましても、今回改めて御確認をいただいて、〇〇から確認しましたとコメントをいただいておりますし、〇〇、〇〇、〇〇からも御了解の旨、いただいております。

【事務局より】③、300 ppm投与群の雌での肺腺腫の発生頻度増加でございます。こちらは7/80例ということで、抄録では本試験に用いられた系統のラットにおける発生頻度、2%程度は超えているものの、試験実施施設での背景データの最大値、5/80例と同程度であって、投与による影響ではないという考察がされているところでございます。こちらの扱いについてお伺いをしていたしました。背景データの詳細については、机上配布資料2の中で回答が提出されておりますので、そちらも併せて御覧いただければと思います。表64の中にも数値については入れているところでございます。

こちらは〇〇から事務局案に同意ということで、事務局のほうでは今、こちらは検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったというまとめ方でお伺いをしていたところでございます。〇〇から御同意の旨、コメントをいただいております。〇〇からも、偶発と考えますが、背景データと同程度と考察してよいか判断しかねていますというコメントをいただいております。〇〇から、前回審議時に報告書の結果を確認後にコメントいたしますといただきまして、今回御確認をいただいて、総合評価ではなしとなるかと思いますが、雌の肺腺腫は背景値より高い発生頻度を示したとするのはいかがでしょうかという御提案もいただいているところでございます。こちらの扱いについて御検討いただければと思います。

続きまして、82ページ、2行目からのラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の①でございます。毒性所見は表66に記載のとおりでございます。こちらの試験は検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったという記載案にしております。

83ページの8行目からの【事務局より】ボックスを御覧ください。①については、最高用量投与群の雌雄での死亡率増加傾向について、海外評価書では投与による影響とされているものもありましたので扱いについてお伺いをしてはしましたが、いずれの先生方からも、毒性所見としないという事務局案に御同意をいただいております。

【事務局より】②については、213 ppm投与群の雄の途中死亡動物で認められた肺膠原線維増加についても扱いをお伺いしていたところでございます。〇〇から、途中死亡動

物で増加していることから毒性影響と考えますとコメントいただいております。一方、〇〇からは、肺炎との関連も疑われますが、用量相関性はなく、ごく軽度であることから毒性所見としなくていいと思いますというコメントをいただいております。また、〇〇、〇〇からも、毒性所見としなくてよいのではないかとこのところでコメントいただいております。

84ページのボックス内に事務局のほうで抄録から数値等を記載させていただきましたので、こちらについても扱いについて御確認をいただければと思います。

84ページ、2行目から、同じくラットの2年間併合試験の②でございます。こちらについては、この試験の中でピアレビューが3回行われているというようなところかと思えます。

85ページ、3行目から記載をしておりますが、各試料中のパラコート濃度は表68、毒性所見は表69、肺の腫瘍性病変であるとか増殖性病変の発生頻度は表70に記載のとおりでございます。

試験については87ページを御覧いただいてよろしいでしょうか。【事務局より】としまして①から③がございます。①については、この試験、白内障に関連した眼球病変が顕著に認められておりまして、過去の評価事例に合わせまして眼科学的検査と病理組織学的検査結果を併記する形で記載案をまとめております。こちらはいずれの先生方からも御同意、御確認をいただいております。

【事務局より】②については、同じく眼の変化ですが、25 ppm投与群の扱いについてでございます。こちらは投与103週時点の眼科学的検査において白内障様変化が認められていないこと、また、本試験に用いられたラットの系統は白内障が加齢性変化の一つとして顕著であるという考察に基づきまして、25 ppm投与群は毒性所見としない案で御提案をしておりました。こちらはいずれの先生方からも御同意の旨、コメントを頂戴しておりますが、〇〇から、前回審議時に眼科学的検査で見落とされた微細な変化が病理変化として捉えられた可能性があるのではないのでしょうかということ、もう少しこちらは丁寧な状況を記載してはどうかという御提案かと思いましたので、事務局のほうで86ページの表の注釈、6行目から10行目にかけて追記をいたしました。今回、そちらを〇〇に御確認いただいているところでございます。また、この点について〇〇から、具体的な病理の所見名を入れてはどうかという御提案をいただきましたので、追記を行っているところでございます。

最後に【事務局より】③でございます。肺における増殖性病変についてでございます。こちらは各ピアレビューにおける診断基準と所見名が異なっておりまして、各ピアレビューにおける所見の発生頻度を表70にまとめております。表69での毒性所見名は抄録に基づきまして肺胞上皮増殖性病変と整理をしております。また、本試験における発がん性評価についても、ピアレビュー結果から発がん性は認められなかったということで、具体的には評価書案85ページの9行目から22行目にかけて、肺の病理変化について、各ピアレ

ビューでの評価結果を記載した上で、19行目から22行目にかけて、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められないと判断したという記載案にまとめているところがございます。こちらを御確認いただきまして、いずれの毒性の先生方からも、事務局案に同意の旨、コメントを頂戴しております。

87ページから次のページにかけての表70でございますが、ピアレビューが3回されているということで、上から試験実施者とピアレビュー①、②、③という形になっております。試験実施者とピアレビュー①というのは同一の試験実施施設でございますが、こちらの所見名として今、「肺胞上皮形成」と記載をしているところがございます。こちらは〇〇から「肺胞上皮過形成」ではないでしょうかというコメントを頂戴しました。今、こちらの所見名については抄録に記載がされているとおりの事務局で入れているところがございますが、報告書の原語はそのボックス内に記載のとおりのものでございます。一応、抄録の中には肺胞上皮形成という形で所見の診断基準も記載がございました。口頭にはなりますが御説明をさせていただきます。こちらの診断基準としましては、通常の肺胞構造は維持されており、炎症性反応を伴う位相の増殖細胞が見られる。また、細気管支上皮のような立方円柱細胞の非腫瘍性増殖を示す。実際はⅡ型肺胞上皮細胞、扁平上皮活性を含むというような形になっております。こちらは所見名の記載をどのようにすればよいか、御意見をいただけますと幸いです。

次は、88ページの4行目からマウスの2年間の併合試験でございますが、毒性所見は次のページの表72のとおりでございます。こちらの試験も発がん性は認められなかったという記載案にしているところがございます。

89ページの19行目から【事務局より】のボックスがございます。①については本試験の死亡率の扱いでございます。EPAの評価書では最高用量投与群の雌について、投与による死亡率増加という評価がされておりましたので、お伺いしておりましたが、いずれの先生方からも、投与による影響はないということでよいとコメントを頂戴しております。

90ページの上に記載しております【事務局より】②については、最高用量投与群での複数の臓器でのアミロイド変性でございます。こちらは用量相関性が明確でないということも踏まえて、毒性所見としない案で御提案をしております。

さらに、【事務局より】③については、胸腺の萎縮と卵巣の萎縮でございます。こちらも用量相関性が不明確というようなこと、また、臓器重量の変化も認められないということで、抄録の考察に基づきまして毒性所見としない案でお伺いをしておりまして、②、③ともに毒性の先生方から事務局案に御同意いただいております。

最後、90ページの2行目からマウスの99週間発がん性試験でございます。結果については、91ページに記載をしております。各試料中のパラコート濃度が表74、毒性所見については表75のとおりでございます。こちらの無毒性量は雌雄とも12.5 ppmであると考えられたということで、発がん性は認められなかったという記載案にしているところがございます。

慢性毒性/発がん性試験につきまして、御説明は以上となります。よろしくお願ひいたします。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、1つずつ見ていきたいと思ひます。

まず初めに、(1)のイヌの1年間の試験です。事務局から色々修正がありますが、79ページに事務局からのボックスがありまして、雌雄における脾臓の重量増加について、○○と○○と私は事務局案に同意で、毒性所見とすることでよいという回答でしたが、○○からは、影響ではあるけれどもというコメントをいただひていますが、ちょっと説明をお願ひできますか。

○ ○○

病理で特に変化がないので、毒性とまでは言えないかなと思ひたのですけれども、1.5倍ぐらい出ているということからすると、毒性と取ってもよいと思ひます。

以上です。

○ ○○

では、影響として捉えるという形でよろしいですね。

では、先生方、今の事務局案で御同意いただひたということで、影響とすることにしたいと思ひます。

それから、(2)の2年間のラットの試験ですが、こちら81ページ、82ページのボックスのほうに事務局よりという形で質問がありまして、①の腎臓の所見については毒性所見としませんでしたというのは、いずれの先生方も御同意いただひています。

②についても、前回審議に○○から背景データの確認をしたいということでしたが、今回確認いただひて、御同意いただひたということでよろしいかと思ひます。

③については、肺腺腫の発生頻度の増加について、現在の評価書案では、もっと細かく書いてありますが、背景データと同程度であることから検体投与による影響ではないという形の記載ぶりで、僕は事務局案に同意しますと回答しましたが、○○、○○からは、検体投与の影響ではないということについては御同意いただひていますが、背景データと同程度と記載してよいかどうかというのがちょっとというようなコメントだと思ひますが、ちょっと説明いただけますか。まず○○、お願ひします。

○ ○○

○○です。そのままなのですけれども、どこまでを背景データと同程度と言うかというところだと思うのです。データの恐らく記載のあるとおり偶発だと思ひます。たまたま高用量群にちょっと多く偏ってしまっているというところもあるので、判断としては偶発という判断でよろしいかと思ひますけれども、○○が記載していただひたように、背景値よりも高いけれどもというような記載のほうがいいのかなと感じました。

以上です。

○ ○○

〇〇もコメントをちょっとお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。背景データが5/80例で今回は7例出ていますので、やはりこれは高いかなと思います。肺の変化なので、ターゲットが肺なので、もう少し丁寧に事実を書くということで、背景データよりも高頻度に出たということは書いておいて、同程度であることから影響ではないというのは、ここでは何も書かないということではないかなと思います。次の試験のほうでピアレビューをやっているところで否定していますので、総合的には否定されるという形がいいのではないかと個人的に思っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、この試験のここには検体投与の影響かどうかという結論は書かないでおくという意見と考えていいですね。ありがとうございます。

ということで、実際にそうですね。その次の次の試験で肺について詳しくピアレビューがされていて、所見としては肺の腫瘍性の変化がないというのは総合評価としてはそれでよろしいのではないかというコメントだったと思いますが、事務局、そういった整理はできますか。この試験単体の評価結果としては背景値より高い頻度だったというところまで止めて、腫瘍性の変化の有無に関しては、後ろの試験と併せて食安委のコメントという形で評価として書くという扱いだと思いますが。

〇 〇〇

そうしましたら、その後ろの試験のさらに後ろに、ラットで認められた肺腫瘍についてのまとめみたいなものを記載するというところでよろしいですか。

〇 〇〇

そういう整理だと思います。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

ほかの先生方もそういう形でいいですかね。そのほうが非常にクリアカットというか、分かりやすくてよろしいかと僕は思いますので、そのような形で整理し直していただければと思います。

では、この試験についてはよろしいですね。今度、(3)の2年間の併合試験のほうですが、こちらは83ページに【事務局より】がありまして、死亡率の増加について、EPAとAPVMAでは影響とされていますがということですが、事務局案としては影響とはしていないことについて、先生方、いずれも御同意いただいていますので、よろしいかと思えます。

②の肺膠原線維増加についても、統計学的有意差が認められない所見ですということも

あって、扱いについて御検討くださいという事務局からの質問ですが、〇〇は毒性影響という形で、〇〇と〇〇と私は特に毒性影響としなくてよいというコメントかと思いますが、〇〇、説明をお願いできますか。

〇 〇〇

最初は途中死亡で有意だったので毒性影響と考えたのですけれども、中身の程度とかを見るとごく軽度ということと、それから、用量相関がはっきりしないということで、偶発的という結論で結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、ほかの先生もそのような意見だと思しますので、こちらは用量相関性もないですし、最終と殺群では特に影響を認められていませんので、毒性影響ではないという判断でよろしいかと思えます。

ほかの先生方もそれでよろしいですね。

では、今度、(4)の試験については、87ページに【事務局より】というボックスがありまして、①の眼の所見についての記載は、いずれの先生方も確認いたしましたということだと思えます。

②の眼の病理所見、こちら〇〇、〇〇、私は特にコメントがなくて、〇〇のほうから、病理の表を掲載したほうがよいと考えますというコメントでした。事務局のほうでそれに対応する形にさせていただいたのだと思えますが、〇〇、こちらはいかがでしょう。

〇 〇〇

これで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

僕のほうでは、〇〇のコメントで脚注に追加された文章中の眼の病理組織学的所見と書いてあったので、何か具体的に1つぐらい書いたほうがよろしいのではないのでしょうかとコメントさせていただいて、括弧書きを追記いただきましたので、これでよろしいかと思えます。

③について、これは肺の変化ですね。いずれの先生方も御同意いただいたということだと思えますので、よろしいかと思えます。

88ページの真ん中、2行目からのボックスに、〇〇から、所見名について、現在、「肺胞上皮形成」という所見になっていますが、腫瘍性の変化の検査をしたものですから、これは過形成ではないのかというコメントをいただきましたが、事務局から、原語は“**alveolar epithelialization**”ということで、そのまま訳すと上皮化ということになるのかもしれないのですけれども、この辺、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

最初は単純に書き間違えたのかなと思ったのですけれども、原著が

“epithelialization”ということなので、上皮形成ということで、先ほど〇〇さんから御説明いただいたら過形成の病変だということなので、最初は無理やり直したほうがいいのではないかなと考えたのですが、ピアレビューでほかの先生方は肺腺腫症とか限局性の腺腫瘍過形成と診断していますので、これはコンマをつけて、原語をつけて、括弧して過形成病変と書いておけばいいかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ということですが、事務局、よろしいでしょうか。

○ ○○

評価書の所見の記載としてはこのままで、括弧の中に原語と、すみません、増殖性病変と書くのでしたっけ。

○ ○○

過形成。

○ ○○

過形成病変という注釈も入れておくということですね。ありがとうございます。

○ ○○

では、そのような形でお願いいたします。

その次の（５）の試験は２年間のマウスの併合試験ですが、こちらは89ページ、90ページに【事務局より】のボックスがあって、こちらも死亡率の増加がEPAの評価書では影響とされているということですが、有意差もございませんし、先生方からいずれも、特に影響としなくてよいだろうということです。

それから、②、③についても、いずれも事務局案に御同意ということですね。毒性所見としませんでしたということですが、アミロイド変性、胸腺腫ですね。いずれの先生方も事務局案に御同意いただいていますので、今の事務局案で結構だと思います。

（６）99週間のマウスの発がん性試験については、表の追記が事務局のほうでされていますが、先生方からいずれもコメントいただいていませんので、これでよろしいかと思えますが、全体を通して慢性、発がん性の部分、何か追加でコメントのある先生がいましたら、よろしくお願ひします。

特によろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、特に追加のコメント等はないようですので、慢性、発がん性の部分についても今の形で最終案をまとめていただけたらと思います。

では、先に進みたいと思います。93ページから生殖発生毒性の部分、説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、評価書案の93ページをお願いいたします。生殖の部分につきましても、1行目の下に【事務局より】ボックスがございます。こちらも亜急性のところと同様

でして、①、②については、特に豪州の評価書に記載がございます試験につきまして、評価書中に書く、書かない、また、記載場所の整理に関するお伺いがございます。こちらは〇〇から、確認しましたというところで今回コメントを頂戴しております。

また、【事務局より】③でございます。こちらはウサギの発生毒性試験についての扱いを踏まえた本剤の催奇形性の評価に関するところでございます。前回12月にもこちらは御説明をして、その際の御意見をお伺いしたところでございます。内容については、この評価書のボックスの中に記載のとおりでございますので、改めての説明は割愛をさせていただきます。また後ほどウサギの試験のところでも再度簡単に触れさせていただきたいと考えております。

93ページ、3行目から各試験でございます。まず(1)ラットの2世代繁殖試験①でございます。こちらの所見については95ページにかけての表77、78に記載のとおりでございます。繁殖能に対する影響は認められなかったという形の記載案としております。

こちらの試験、96ページの3行目からのボックスで1点お伺いをしておりまして、286 ppm投与群のF₁とF₂児動物での膈開口遅延についてでございます。体重に投与による影響は認められておりませんが、発育遅延による二次的な影響と考えてよいかというお伺いでもございました。〇〇、〇〇、〇〇ともに、体重への影響も認められていないので、二次的な影響とは考えられないというコメントをいただいております。また、〇〇から、ただし、次世代の生殖能力には影響はないというコメントも併せて頂戴しているところがございます。

その下、96ページの5行目から(2)ラットの2世代繁殖試験の②でございます。毒性所見は次のページの表80に記載のとおりでございます。こちらの試験につきましても、現在、繁殖能に対する影響は認められなかったという形の記載案としていただいております。

98ページの2行目からの【事務局より】を御覧いただいでよいでしょうか。事前に事務局から1点お伺いをしておりまして、142 ppm投与群での骨格検査の結果でございます。こちらの所見の扱いについてお伺いをしていただきました。〇〇、〇〇、〇〇、いずれも毒性所見としなくてよいと、偶発所見ではないかというところでコメントを頂戴していただきまして、表80の胎児と書いたところの所見ですが、御修正いただいております。

また、97ページの12行目から16行目にかけての注釈のところですが、〇〇から記載の修文をいただいております。

98ページ、4行目を御覧ください。(3)ラットの3世代繁殖試験①でございます。結果については、次のページの表82、83に記載のとおりでございます。繁殖能に対する影響は認められなかったという記載案としております。

こちら【事務局より】がでございます。100ページの8行目からのボックスを御覧ください。事前に3点お伺いをしていただきました。①が親動物の体重増加抑制と摂餌量減少についてでございます。150 ppm投与群で有意差の認められたP世代の雌動物とF₁雄の親動

物において毒性所見としましたというところでございます。【事務局より】②については、F_{2b}親動物における肺胞組織球増殖とF_{1b}児動物の150 ppm投与群の雌での肺血管周囲炎症細胞浸潤について、いずれも毒性所見としましたというところでございます。最後に③については、死亡動物における肺への影響について、JMPR評価書を参照して記載をいたしましたというところでございます。いずれも生殖の先生方から御確認の旨、コメントを頂戴しております。

その下、10行目からラットの3世代繁殖試験の②でございます。こちらは101ページをおめぐりいただいて、11行目からのボックスで【事務局より】①、②というところを御覧ください。①でございますが、本試験につきましては、2用量で実施された試験であることから参考資料としましたというところでございます。また、各毒性試験に用いられている原体の確認の結果、本試験に用いられた検体の純度が低いということで、●●●であるという回答が得られておりますが、評価書案に記載すべきかどうかというところをお伺いしておりました。○○、○○、○○ともに、参考資料でよいということと、評価書案にも記載は残したままでよいのではないかといただいております。

【事務局より】②については、児動物での腎水腫の記載についてでございます。こちらはJMPR評価書を参考に100 ppm投与群の毒性所見としましたというところ、こちらもいずれの先生方からも事務局案に御同意の旨でコメントを頂戴しております。

102ページをお願いいたします。2行目からマウスの2世代繁殖試験でございます。こちらは【事務局より】としまして、結果、不明確な部分もありまして、参考資料とするところをお伺いしておりました。こちらもいずれの先生方からも御同意いただいております。脚注、102ページが一番下の部分、○○から御修正いただいております。

ラットの発生毒性試験①については、次のページにかけて記載のとおりでございます。【事務局より】として、103ページ、3行目からのボックスで、8 mg/kg体重/日投与群の胎児での尿管拡張を毒性所見としませんでしたというところと、②としましては、同じく8 mg/kg体重/日投与群の母動物での投与初期の体重減少について、程度が僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたというところ、御確認をお願いしておきまして、2点とも、いずれの先生方からも御同意いただいております。

そうしましたら、103ページ、5行目からラットの発生毒性試験②でございます。毒性所見はその次のページ、表86に記載のとおりでございます。催奇形性は認められなかったという記載案としているところでございます。

【事務局より】が104ページから106ページにかけて続いておりますので、順番に御説明をいたします。104ページ、12行目からのボックスの【事務局より】①でございます。こちらは検体投与による母動物の死亡の扱いについてお伺いしたものでございます。抄録では最高用量10 mgの投与群でのみ認められたという記載がされておりますが、豪州評価書やEPAの評価書では、その下の5 mgの投与群でも1例又は2例の死亡又は流産が認められたという記載がございまして、今回報告書を御確認いただいて、そちらの扱いについ

てお伺いをしていたところでございます。

同じく【事務局より】②でございますが、母動物の最高用量投与群10 mgで認められた死亡についてでございます。こちらは投与1週にも認められておりまして、急性毒性試験等から本剤投与による死亡が投与数日後に認められていることから、EPAでの評価同様に単回投与による影響を否定できないと考えまして、ARfDのエンドポイントとするという御提案をいたしました。

以上、①、②につきまして、先生方からいただいたコメントですが、105ページを御覧いただければと思います。まず、〇〇から①のところでございます。報告書では1例、個体No.71が膣からの多量の出血により切迫と殺（死亡）したという記載がされており、剖検で子宮内血液貯留の所見が流産の徴候を示しているので、記載してもよいと思いますとコメントいただいております。個体No.70については、誤投与によるものではないかというところで、毒性影響としなくてよいというコメントをいただいております。〇〇からも、報告書を御確認いただきまして、記載してよいと思いますといただいております。〇〇からも、5 mgの死亡例については記載してよいといただいております。

こちらは事務局のほうで、いただいたコメントに基づきまして、5 mg/kg体重/日投与群の個体No.71の1例の死亡について、切迫と殺という形で表の中に記載をいたしました。具体的には104ページの表の中に記載のとおりでございます。

また、10 mg/kg体重/日投与群の母動物の死亡につきましても、報告書を再度確認いたしまして、当初は死亡とのみ記載をしておりましたが、切迫と殺例も確認をいたしましたので、そちらは〇〇から御修文をいただいたとおりであることを確認いたしております。

関連しまして、105ページの2段目の真ん中よりちょっと下の区切られているボックス内でございます。〇〇から、この母動物の10 mg/kg体重/日投与群での死亡例について報告書を御確認いただいて、死亡例と切迫と殺例の内訳についての旨コメントいただきました。事務局で改めてこの投与群での死亡又は切迫と殺動物の確認をいたしまして、内訳としては、ボックス内に記載をしているとおりにかと思っております。こちらは御確認いただければと思います。

あと、【事務局より】③については、報告書を確認して、母動物の所見を追記したというところで、こちらは各先生方から御同意いただいております。

また、【事務局より】④については、先ほど急性神経毒性試験のところ御確認をいただいたとおり、この試験でも立毛であるとか円背位等が認められておりますが、本剤の経口投与による神経毒性の有無の観点から、神経毒性を示す所見ではないと考えてよいかというところでお伺いをしておりまして、いずれの先生方からも、先ほどの急性神経毒性試験の結果も御覧いただいた上で、神経毒性を示す所見ではないというコメントを頂戴しております。よろしければ、先ほどの急性神経毒性試験と同様の注釈を表の下に入れさせていただきますとさせていただきます。

あと、この試験は〇〇からもう一点コメントを頂戴しております。ちょっとページが行

ったり来たりで申しわけないですが、104ページの表86の胎児の所見です。二重下線を引いていますが、総吸収胚数増加でございます。こちらは抄録を御確認いただいて、増加していないと思いますというコメントをいただいております。通常の対象動物のデータの範囲内、10%以下ではないかというコメントでございます。また、それに関連しまして、10 mg/kg体重/日投与群の母動物の所見、生存胎児数、着床数比の低下というのを記載しておりますが、それが総吸収胚数増加と逆の変化をする項目ですので、同時に御検討くださいというコメントを頂戴しております。

こちらは事務局のほうで抄録に基づきまして今の所見のとおり記載をしているところでございますが、抄録から各関連する所見も含めまして、数値については今、106ページのボックス内に記載を入れさせていただきましたので、御確認、御検討いただければと思います。

あと、表86の中について、〇〇から、胎児の所見について注釈の記載を整理いただいているところでございます。

続きまして、106ページ、2行目をお願いいたします。ラットの発生毒性試験③でございます。こちらは参考資料とする扱いとしております。その点、〇〇からも、参考資料でよいと思いますというコメントをいただいております。脚注29についても御修文をいただいております。

この下、9行目からマウスの発生毒性試験の①でございます。毒性所見は次のページの表87のとおりでございます。催奇形性は認められなかったという記載案にしております。

こちら107ページ、13行目からのボックスがございしますが、先ほどと同様でして、立毛であるとか円背位について神経毒性を示す所見でないと考えてよいかというところ、繰り返しではありますがお伺いをしまして、いずれの先生方からも、先ほどと同様に神経毒性を示す所見ではないと考えるというコメントをいただきました。こちらについても表の注釈のところに、急性神経毒性試験と同様の記載を事務局のほうで入れさせていただければと考えております。

108ページをお願いいたします。1行目からマウスの発生毒性試験②でございます。所見は表88のとおりで、催奇形性は認められなかったという記載案としております。

その下、18行目からマウスの発生毒性試験③でございます。こちらについては海外評価書に基づき記載をしておりますが、参考資料とする扱いでお伺いをしておりました。

また、投与期間について、妊娠0日を起算日として整理したところでございます。〇〇、〇〇、〇〇、いずれも事務局案に御同意いただいております。

109ページをお願いいたします。2行目からウサギの発生毒性試験でございます。まず①といたしまして、毒性所見は表89のとおりでございます。

〇〇から、12行目の注釈が抜けておりましたので、御追記いただいております。

こちら前回軽く御確認をいただきましたが、【事務局より】として①から③のとおり

お伺いしております。①については、この後のウサギの発生毒性試験②とも関係をいたしますが、母動物数が少なく、豪州の評価書では本試験結果の評価が困難であるとされております。参考資料とする扱いでお伺いをしておりまして、御同意いただいているところでございます。

【事務局より】②については、投与期間の記載について、こちらも妊娠0日を起算日として評価書内の記載を修正しております。この後の次の試験も同様でございます。こちらでも御確認をいただいております。

【事務局より】③は、1 mgまた2 mg/kg体重/日投与群での妊娠子宮重量減少、生存胎児数及び同腹児重量減少でございます。こちらは着床前及び着床後胚死亡率増加に起因するものと記載がされておりましたが、詳細が不明であることと、次の試験では1.0 mg/kg体重/日以上投与群で着床前胚死亡率増加が認められているということで、毒性所見としない案で御提案をしておりまして、こちらも先生方から御同意いただいております。

〇〇から、今回、報告書も御覧いただいて、個別別データが添付されていないということで、やはり根拠となるような情報は不明のままですとコメントいただいております。

110ページのボックス下半分でございますが、〇〇から、表89に記載をした胎児の着床後胚死亡率増加の所見について、用量相関性が見られないので、1 mgの投与群は毒性を否定してよいのではないかと御提案をいただいております。こちら、事務局のほうで報告書に基づいて改めて数値等を入れさせていただきましたので、御確認をいただければと思います。報告書では用量相関性が明確でなかったものの、投与の影響を排除することもできないというような考察の記載がございました。

ウサギの発生毒性試験については、本文のほうですが、109ページにお戻りいただいて、7行目、8行目のところです。評価に十分な胎児数が得られなかったことから、本試験での催奇形性について結論は得られなかったというような追記案としております。

最後、111ページの2行目からウサギの発生毒性試験②でございます。こちらでも毒性所見は表90のとおりでございます。こちらについても【事務局より】で試験の扱いについて112ページ、4行目からのボックスの部分です。やはり剖検時に十分な母動物が得られていないということも踏まえて、参考資料とする扱いでお伺いをしておりまして。この点、〇〇、〇〇、〇〇から、参考資料でよいというコメントを頂戴しております。

〇〇から、表90の中の各所見が認められた時期が1日ずれているのではないかとということで、事務局のほうで妊娠0日を起算日とするというところの確認が漏れておりましたので、今回いただいたコメントを踏まえて改めて確認をいたしまして、修正しているところでございます。

112ページ、6行目から催奇形性に関する評価ということで、前回審議時にウサギを用いた発生毒性試験2試験を参考資料扱いとした上で本剤の催奇形性については評価可能ではないかと御意見いただきましたことを踏まえて、こちらの記載案を整理したところでございます。こちらは〇〇から、事務局案に同意しますということで、事務局案のとおりウ

サギにおいても母動物毒性が強いことから、胎児の影響に関してラット、マウスと同様に母動物の二次的影響によるものと考えて差し支えないと思われますと。催奇形性の評価は可能と考えてよいと思ひますといたひておひります。なお、肺への影響は一般毒性なので、催奇形性の評価と直接関係ないのではと思ひますと。こちらは抄録に書かれていた考察に関するところかと思ひますが、コメントをいたひておひります。

〇〇からも、ウサギの2試験、発生毒性試験で十分な胎児を得られなかったのは強い母毒性によることは明らかであると思ひます。事務局案に同意しますといたひておひります。〇〇からも、事務局案に同意しますとコメントをいたひておひらるところでございます。

ちょっと長くなりましたが、生殖発生毒性試験について、御説明は以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、ちょっとたくさんありますが、1つずつ見ていきたいと思ひます。

まず初めに（1）のラットの2世代繁殖試験については、【事務局より】で膈開口遅延は二次的な影響であろうかどうかという質問がありました、いずれの先生方からも、これは二次的な影響ではないと思ひますということで回答いたひておひりますが、よろしいですかね。所見の表のほうにも入っていますので。こちらはよろしいかと思ひます。

次の試験、（2）のラットの2世代繁殖試験②です。こちらにも【事務局より】のボックスが98ページにございまして、骨格検査で認められた水尿管について、事務局案では毒性所見としましたということですが、いずれの先生方からも、これは毒性所見ではない、偶発所見であるというコメントをいたひておひります。この辺、〇〇、説明を追加でお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。2世代繁殖試験というのは世代を繰り返すわけですね。ですから、そこでF₁とかF₂で同じ所見が確認できるのであれば、まさに化合物の影響だということが十分確認できるわけですが、そうではないたまたま出てきているものは再現性がございませぬので、そういった観点から、これは偶発所見でしょうというふうに判断いたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。ということで、非常に分かりやすいコメントだったと思ひます。こちらは偶発所見ということで、表80からも削除されておひります。

次の試験、（3）の3世代繁殖試験については、100ページに【事務局より】というボックスがありまして、①、②、③と3つほど質問がありますが、いずれも先生方、御同意ということですので、事務局案でよろしいかと思ひます。

（4）はラットの3世代繁殖試験ですが、用量が少ないことから参考資料としましたが、どうするかということで事務局から質問がありますが、いずれの先生方も、参考資料でよ

いということでした。101ページのボックス、①は参考資料でよいと。

②について、腎水腫の扱いについて質問がありまして、先生方、こちらについてはいずれも毒性所見であると。先ほど〇〇から御説明がありましたように、2世代にわたって認められていることから、明らかに所見であるということだと思います。

それから、102ページ、(5)の2世代繁殖試験については、【事務局より】のボックスにその他の試験に記載しましたということで、こちらは参考資料でよいということで、先生方からいずれもコメントをいただいています。

(6)のラットの発生毒性試験①、103ページに【事務局より】のボックスがありまして、①と②と質問がございますが、①は胎児で認められた尿管拡張について毒性所見としませんでしたということです。それから、②のほうでは体重減少についてARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、先生方からいずれも事務局案でよいという意見をいただいていますので、よろしいかと思えます。

(7)はラットの発生毒性試験②です。こちらは事務局から幾つか質問がありますが、特に①で5 mg/kg体重での死亡について所見として記載すべきかどうかということで、先生方、いずれも記載してよいというコメントで、〇〇からちょっと詳しくコメントをいただいていますので、〇〇、説明をお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。原著報告書の病理の表を見たところ、No.71がここに書きました大量の出血で切迫と殺。これは本文と表が違って、と殺なのか死亡なのか分からなかったのですけれども、子宮内に血液が大量に貯留しており、胎児は見られなかったので、流産の徴候と思われました。No.70のほうは、病理の所見では子宮内に血液はあったのですが、生存胎児が見られたと書いてありましたので、流産ではないのかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今、説明がございましたNo.71の1例が、事務局の修正案として表86に記載されているということかと思いますが、先生方、このような形でよろしいですかね。

ありがとうございます。

〇〇、追加で105ページのボックスの2つ目のボックスのほうに、事務局に御確認くださいというコメントをいただきまして、事務局から回答がございましたが、これはこの回答でよろしいですか。お願いします。

〇 〇〇

この試験の報告書なのですが、本文と表が整合していないところが多く、判断が非常に難しかったのですけれども、動物番号114番の病理所見の報告書のページが118ページなのですが、“cause of death”の欄に“paraquat poisoning”と記載されておりまして、もう一つ、121ページに動物番号93と101番が“intubation accident”とされていたの

で、誤投与は93と101なのかなと私は読み取ったのですが、どうでしょうか。御確認いただいてよろしいでしょうか。

以上です。

○ ○○

事務局、今確認できますか。その下の【事務局より】には、93は切迫と殺で、114が誤投与と考えられるとなっていますが。

○ ○○

大変失礼しました。確認いたしますので、少しお時間をいただければと思います。先に進んでおいていただければと思います。

○ ○○

では、○○からもう一点コメントいただいていますので、そちらもちょっと御説明いただけますか。総吸収胚数増加についてだと思えますが。

○ ○○

表を作っていただきありがとうございます。この表でいきますと、総吸収胚数のところはパーセンテージを書いていないですけれども、10 mgは8.1%、5 mg投与群は8.0%、コントロールが4.5%で、いずれも私の経験的なWistarラットの背景データの範囲内に入っているかなと考えまして、コメントいたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

106ページに【事務局より】で表になっていますが、ほかの先生方はいかがですか。○ ○、いかがですか。

○ ○○

○○です。5 mgと10 mgの胎児死亡については、取ってもいいし、取らなくてもいい微妙なところなので、○○が気になさるように着床数と生存数の比率を見ると90%程度であれば普通は取らないと思います。○○のおっしゃるとおりだと思います。なので、私は、取ってもいいし取らなくてもいいといういいかげんな中途半端なところですが、対照群があまりにも胎児死亡が少な過ぎるので、それで5 mgと10 mgは胎児死亡が増えているかのように見えるのです。これは対照群が5 mgや10 mgと同じぐらいの程度であることもよくあるので、そういう観点からいくと、○○がおっしゃるようには取らなくてもいいのかなという気はいたします。すごくいいかげんですけれども、取らなくてもいいよというほうにだんだんと傾いております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○はいかがですか。

○ ○○

事務局がまとめていただいた表ですけれども、私も抄録のデータを見ましたけれども、私は毒性所見と取るというふうにはちょっと言い切れないかなというぐらいの印象を持っています。

以上です。

○ ○○

取らなくていいということですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

106ページのまとめてくれた表は、統計検定はされているのですよね。有意差はないという判断でいいのですね、事務局。

○ ○○

そうですね。有意差があるところは下向きの矢印で。

○ ○○

ありますね。だから、今対象になっている総吸収胚数とかは、特に有意差があるわけでもないわけですね。数値的にも先生方は取らなくていいレベルではないかという話でしたので、こちらは○○のコメントを、ほかの先生方の御意見に従って削除と、取らないという形にしてはどうかと思いますが、そういう形でよろしいでしょうか、先生方。

御同意いただきましたので、総吸収胚数増加については、脚注もついていますけれども、それもセットで削除という形にさせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

さっきの死亡の1個前のコメントに関しては、何か確認できましたか。

○ ○○

【事務局より】で書かせていただいていた日数ですとか、こちらの情報はサマリーから取ってきた情報とのことで、○○は個別別も丁寧に御覧いただきまして、ありがとうございました。情報が食い違っているということですので、○○の御意見のとおりであるかどうか、念のため確認だけ、調査会終了後確認させていただくことでよろしいでしょうか。すみません。ちょっと時間もかかるかと思いますが。

○ ○○

○○、それでよろしいですか。

○ ○○

○○です。動物の御確認はお願いいたします。

私のちょっと気になったところを1つ申し上げたいのですが、【事務局より】の②の1行目の投与1週の括弧内に妊娠11～15日とあって、脚注にもあるのですが、妊娠6日から投与を開始するので、投与1週は13日までだと思ひまして、EPAの評価書の③の80ページに妊娠11～13日という記載がございますので、こちらも御確認いただいでよろしい

でしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。確認いたします。

○ ○○

それでは、そちらも併せて確認していただくということで、今すぐはちょっと難しいと思いますので、後でお願いいたします。

では、この試験については、コメントいただいた部分は以上だと思しますので、次の試験に行きたいと思えます。

(8) のラットの発生毒性試験は1群しかないのですかね。参考資料ということで、先生方、特にコメントをいただけていないのですが、○○から参考資料でよろしいのではないかとコメントいただけています。

(9) マウスの発生毒性試験ですね。こちらは107ページの【事務局より】というボックスの中で、死亡例というか瀕死動物で立毛とか円背位の所見が認められていますが、こちらについては急性神経毒性試験と同じ扱いで、神経毒性ではないだろうと。瀕死に伴うような影響であるということで、先生方、いずれも御同意いただけていまして、今、消えたままになっていますが、脚注にその旨記載するという形にしたいと事務局からコメントがありましたが、そのような形にさせていただきたいと思えます。先生方、よろしいですね。

次に、108ページの(10) のマウスの発生毒性試験については、特に先生方からはコメント等はいただけておりません。(11) のマウスの発生毒性試験は2用量しかない試験で参考資料という形ですが、【事務局より】で質問がございまして、これは妊娠日の取扱いですね。投与期間の記載については、いずれも先生方から御同意いただけていますので、今の事務局案でよろしいかと思えます。

(12) はウサギの発生毒性試験、こちらも匹数が少ないということで参考資料扱いですが、100ページから110ページにかけて【事務局より】という質問がありまして、①、②、③とありますが、いずれも先生方からは御同意いただいたということでよろしいかと思えます。

○○から、110ページの下側のボックスです。1.0 mg/kg体重で今、着床後胚死亡率増加というのが109ページの表89に記載されていますが、これは用量相関性も認められないことから、毒性を否定してもよい、毒性ではないという扱いでもよいのではないかとコメントですが、○○、追加で説明いただけますか。よろしく申し上げます。

○ ○○

○○です。事務局の方には表を作ってお手数をおかけしました。これはよく見ましたら参考資料で、評価ができないので結論は得られなかったという判断をされている試験なので、ついコメントをしてしまいました。これは判断できないということでコ

メントを変えたいと思います。よろしく願いいたします。

以上です。

○ ○○

分かりました。今の事務局案のままでよろしいということですね。ありがとうございます。なかなか数字的に難しいかなと。例数がもともと少ないので、評価が難しい部分かもしれませんが、ほかの先生方もこのままでよろしいですね。では、御同意いただきましたので、こちらについては現在の事務局案のままということにさせていただきたいと思います。

それから、次の試験です。111ページ、(13)の発生毒性試験、こちらも参考資料扱いということになりますが、112ページに【事務局より】というボックスがありまして、こちらについても、これは参考資料でよろしいかという質問について、先生方はいずれも参考資料でよろしいのではないのでしょうかという回答をいただいています。

○○から、所見の確認時期がずれているのではないかと御指摘をいただきまして、事務局から修正しましたということで、○○、これは事務局の修正でよろしいですか。

ありがとうございます。では、今の修正された事務局案でよろしいかと思います。

最後に【事務局より】追記ということで、催奇形性の評価について、ウサギの試験がないわけではないですけれども、いずれも匹数が少ないなど参考資料扱いの試験しかないという状況で、評価についてのまとめを記載いただきました。先生方からは、いずれも基本は事務局案に御同意いただいたということだと思いますが、ちょっとコメントをいただけますでしょうか。○○。

○ ○○

ウサギの2つの試験があって、(12)で胎児が十分取れなかったから(13)を追加してやっているのですが、これは非常に不誠実な試験なのですよ。用量をもうちょっと下げれば胎児が取れたじゃないかと私は思っています。これは個人的な見解です。そういうことで、本当はもうちょっと下げれば十分胎児が取れて、しかも、催奇性の有無まで評価できたのだらうと思うのです。ですから、この化合物について、再評価がかかるときにはぜひともウサギの試験でこれよりももっと低い用量で胎児に対する影響を見てほしいというのが個人的な希望です。

結果として、ウサギでは十分な胎児の観察ができなかったけれども、マウスとラットで催奇性の評価が十分できているので、この剤に関しては催奇性の評価はそれでいいのではないかなと、ここに催奇性の評価に関する追記をしてくださっているのは、まあ妥当だろうと思います。

ただ、1つ気になるのは、112ページの8行のウサギを用いた試験において、妊娠母動物数が少なかったことと書いてあるけれども、これはもうちょっと丁寧に書いて、妊娠末期に開腹した母動物が少なかったことと書いたほうがより親切かなということです。

私のコメントは以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということなので、ちょっと事務局のほうで今のコメントのとおり追加いただけたらよろしいのかと思います。

ほかの先生方もコメントいただきたいと思いますが、○○はいかがでしょうか。

○ ○○

○○がおっしゃってくださった部分もあって重複してしまうかもしれませんが、112ページの8行目に○○がおっしゃってくださったように、妊娠母動物が少なかったことということですが、妊娠初期のところではそこそこ多かったというのが(13)の試験であったりもするので、○○がおっしゃったように、もう少し厳密というか細かく書くのでしたら、前半のほうでは妊娠しているけれども、後半のほうで少なくなったというような細かいニュアンスが伝わるとありがたいなと思いました。

私はその点だけです。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もコメントいただけますか。

○ ○○

○○です。ウサギの催奇形性試験ですが、投与量についての○○の御意見に賛同いたします。ぜひとも評価してほしいかと思います。

あと、私はちょっとパラコート投与による毒性プロファイルという記載のところ、肺への毒性かなと思うのですが、ウサギでは肺への影響はないとされているのではないかなと思いました。ラット、マウスについては肺への影響というふうに区別されてはどうかかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

事務局、この「毒性プロファイルも踏まえて」というのは、何を意図しているのですか。

○ ○○

海外の評価書も参考にして、今まさに○○に御指摘いただいたところなのですが、本剤の最も鋭敏な毒性が肺毒性なので、ウサギの試験を更にやらなくてもというようなEPAの評価の内容を参考にして記載してしまったもので、修正したほうがよろしければ、もちろんそのように御意見を頂戴できればと思います。

○ ○○

もし書くのだったらもうちょっと具体的に毒性プロファイルとは何を指しているのかを書かないと、何を指しているのかが分からない気が、今、○○のコメントを聞いていて思ったのですが、なくすならなくしてもいいような気もしました。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

今まさに〇〇がおっしゃったとおり、ここはむしろ苦し紛れに書いているような気がするので、なければなくてもいいかなと思います。特にウサギの血中動態とかをやっているわけではないので、あまりほかの動物種とそのようなことでのプロファイルだとかを比較するのはできないでしょうから、むしろないほうが、ないけれども、ラットとマウスがあるから催奇性はないというふうにしたよとしたほうがいいのではないかと思います。

〇 〇〇

ラットとマウスと、試験として成立していないとはいえウサギの試験も一応はあるという状況で、それを総合的に判断してということであれば、別に毒性プロファイル云々ではなくてという気がするのですが、そういう形でいかがですか。ほかの先生方もいいですか。

ありがとうございます。毒性プロファイルという言葉を使いたかったのかなと勝手に思ったのですけれども、そういう形でお願いします。

僕から質問なのですけれども、112ページの脚注にウサギを用いた発生毒性試験は要求されておらずと書いてあるのですけれども、EPAは要求していないのですか。

〇 〇〇

すみません。ちょっと言葉足らずで、EPAは、ないけれどもいいと言っているという意味で、データ要求のパッケージとしては、ウサギはもちろん入っています。

〇 〇〇

あるのですね。この記載だと、EPAは要求していないみたいに読めたので、ちょっと直していただければと思いました。

〇 〇〇

ありがとうございます。直します。

事務局からこの修文に当たって念のため御教示いただきたいのが、このウサギの試験を仮に用量を下げてやったときに、急に催奇形性が認められるような結果が出てくるということは心配しなくていいのかなと思って、この評価書のまとめのところを書いたのですけれども、そこはいかがなのかなだけ、さっき〇〇から再試験を求めますというような御意見があったので、念のため御教示いただければと思うのですけれども、お願いいたします。

〇 〇〇

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

やってみなければ分かりませんが、恐らく催奇性はないと思います。1 mg/kg体重/日までやっていて胎児が十分に得られないということが分かった上で、繰り返して1 mgしかやっていないので、誠意ある対応ではないなというふうに、これは生殖をやっている人間から見ればすぐ感じてしまうのですよね。0.5とか0.25ぐらいまで下げただけならば十分胎児が確保できると思いますし、そういう状況で入念な胎児検査、外部異常ですとか

骨格異常、骨格変異とか色々丹念に観察していただければ、催奇性に関わるような所見は出てこないのではないかなと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。2回やるのだったらちゃんとやれということですね。

ということで、一応、生殖発生部分は結論まで至りましたので、今のコメントを踏まえた修正をしていただけたらと思います。

次に、遺伝毒性のパートなのですが、○○が入ってきたので、動物代謝のところの○○にコメントいただいたところに戻る形ではいかがかと思うのですが、どうでしょうか。

○ ○○

承知いたしました。そうしましたら、コメントいただいた場所を御説明させていただきます。

○ ○○

お願いします。

○ ○○

そうしましたら、評価書案ですが、先ほど一度御説明をさせていただきましたが、20ページの33行目から、こちらは前回審議時に若干修文をとということでしたので、事務局のほうで修文をしたものでございます。

また、22ページの21行目からの今回追記した単回静脈内投与の試験、こちらは○○から御修文いただいておりますが、1点、22ページの26行目の未変化のパラコートというところにつきましては、これまでの記載のまとめ方に沿って未変化のという部分は残す形で記載をまとめていただければと事務局で考えている次第でございます。こちらを御確認いただければと思います。よろしく願いいたします。

○ ○○

ということで、特に確認いただきたいのは、20ページの事務局での修文がこれでよろしいかどうか、御確認いただけますでしょうか、○○。

○ ○○

内容はこちらで結構です。20ページのところは結構です。

○ ○○

御同意いただいたということですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

22ページのほうは、未変化のというのを削除というコメントをいただいたようですが、これは通常書いているということなので。

○ ○○

原著論文にパラコートと書いてあったので、未変化のパラコートとラジオアクティビティとしてのパラコートというのはなかなか判別がつきづらい論文であったなと思います。こちらについても未変化を残すということで承知しました。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、御確認いただきましたので、動物代謝の部分はこれでよろしいかと思えます。ありがとうございました。

では、またちょっと戻りまして、次に遺伝毒性の部分です。こちらもちょうとたくさんあったりするのですが、事務局から取りあえず説明をお願いいたします。

○ ○○

恐れ入ります。○○から挙手をいただいております。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。すみません。さっきちょっと忘れてしまったのですが、108ページの(11)の24行目ですが、参考資料であることから、「催奇形性は認められなかった」という記載は必要ないのではないかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。参考資料の場合は書いていないのでしたっけ。

○ ○○

通常は書いていないのですけれども、参考資料にした理由によっては書いていただく場合もありまして、この試験の場合は、海外評価書でこういう記載があったのでそのまま書いたというものなので、ルールだけではない要素もあるにはあるのですけれども、この試験からでは判断できないと先生方が御判断いただくのであれば、削除いたします。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

削除するのが普通かもしれませんが、今、事務局からおっしゃったことを考慮いたしますと、投与量が非常に高く強制経口投与しているのと、もう一つは、非常に過酷な条件である腹腔内投与をしています。腹腔内投与ですと、通常、経口投与では催奇性が出なくても腹腔内投与では出るということはよくありますので、非常に過激な条件だけれども、催奇性がなかったというのは情報としては有益ではないかなと思いますので、参考資料ではありますが、催奇性がないということをマウスという動物種ではより強固にしているという意味からは、残してもいいとは思いますが、そういった意味で、もう一度○○に考えて

いただきたいなと思います。いかがでしょうか。

○ ○○

○○、お願いできますか。

○ ○○

○○です。私は、慣例に従って参考資料だからと思ってしまっていたので。御説明ありがとうございました。これでいいかと思います。

○ ○○

では、御同意いただきましたので、この試験に関しては記載を残すという形にさせていただきます。

○○、お願いします。御同意いただいたのですね。ありがとうございます。

ということで、ほかに追加で何かコメントのある先生がいたら。大丈夫ですか。よろしいですかね。では、先に進みたいと思います。

遺伝毒性の部分の説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、評価書案ですけれども、遺伝毒性試験、本文は114ページの1行目からでございますが、その前のページから【事務局より】の記載がボックスで入っておりますので、御覧いただければと思います。

113ページのボックス内、前回審議時と記載をしておりますが、若干前回は御確認をいただきましたが、遺伝毒性試験、海外評価書で多数文献引用のものがございまして、記載する、しないという整理について①に記載をしております。

また、②については、パラコートの遺伝毒性に関して、海外評価書では、特にフリーラジカルに起因するような考察がございましたので、そちらの扱いについてお伺いしていたところでございます。

114ページのボックス内の上から2つ目の【事務局より】というところを御覧ください。前回御審議いただいた際に*in vivo*のDNA損傷試験についてはその他の試験に記載場所を変えてはどうかといただきましたので、こちらは事務局で対応を行っております。

また、【事務局より】②です。*in vitro*のコメント試験でございます。前回、○○のほうから記載しなくてもよいのではないかというコメントをいただきまして、過去の記載事例も確認をすることとされました。過去に書いているものもございましたが、そういったところを踏まえまして、今回改めて○○から、やはり十分にバリデートされた試験ではないので、記載不要というコメントをいただいております。○○からも、○○に同意というところでコメントをいただきましたので、表91の中、118ページから119ページにかけての*in vitro*のコメント試験については削除の修正をしております。また、それに併せて遺伝毒性試験の本文につきましても関連する部分については記載の整備を行っているところでございます。

先に表91の中を御説明します。○○から若干の記載の整理をいただいております。マ

ウスリンフォーマTK試験について、処理時間ではなく発現時間ということをお確認いただきまして、修正いただきました。また、表の注釈についても2点御修正をいただいております。

遺伝毒性試験の本文の記載ですけれども、115ページ、1行目からのところでございます。この中で4行目から11行目にかけて、海外評価書での考察を記載しておりました。こちらは今回、前回もいただいておりますが、〇〇から、やはりこちらはエビデンスが不明確な部分もあるというところで、網かけ部を削除するというコメントをいただいております。

〇〇からいただいた御意見でございますが、115ページ、12行目からの最後のまとめのところでございます。生体において問題となる遺伝毒性はないものと判断したという記載に係る部分でございますが、こちらの1試験、*in vivo*の小核試験、1998年でJMPR評価書から参照したもので経口投与のものなのですが、陽性の試験がございます。こちらもあることから、経口投与であることのほかにGLPに準拠したという理由づけをしてはどうかというところで修文をいただいております。本日、〇〇は御都合により御出席いただいておりますので、この遺伝毒性試験に関してコメントいただいた後に事務局のほうで追加のコメントについてお伺いさせていただいております。そちらは机上配布資料5、本日、差替えということでお昼前にお送りさせていただきましたが、こちらに〇〇からいただいている追加の御意見をおまとめしておりますので、御覧いただければと思います。

両面ございますが、1ページのまず上のボックスでございます。扱いをお伺いした*in vivo*の小核試験、1例陽性の結果があるということについて、こちらはどのように扱ったらよいかということでお伺いをしましたところ、原著を入手できればそれを見た上で考えたいというところをいただきまして、事務局のほうで入手を試みたのですが、電子媒体、紙媒体ともに入手が困難という状況でして、アブストラクトについては机上配布資料の中に記載のとおりでございます。

〇〇からは、アブストラクトも含めて御確認いただいたということで、この試験は大きな小核誘発ではないようですということ、1用量であることであるとか、陽性対照もないということでコメントいただいております。

このパラコートの遺伝毒性の考察、海外評価書での考察に関して先ほど御説明したとおり記載を削除と御説明しました。こちらについても改めて3点理由をいただいております。1ページから2ページにかけてのところでございます。JMPRではということで、*in vivo*の小核試験における投与量が高くという記載がございますが、こちらは実際には高くないのではないかと、陽性を示した試験の中には低いものもあるといただいておりますし、活性酸素種による染色体異常誘発性には閾値があると考えられるというところも意味がよく分からないということと、活性酸素種による染色体異常とそれ以外の染色体異常の区別がつくとは思わないという御意見でございます。

また、豪州がフリーラジカルによる損傷に起因するものと考えられるというようなことを考察しておりますが、こちらにもエビデンスがないということから、やはり記載を削除してはという御趣旨の御意見でございます。

2 ページのボックス内、②のパラコートの遺伝毒性に対する評価でございます。〇〇から「GLPに準拠した」という記載を追記した部分について、過去例はございますでしょうかという趣旨でいただきまして、事務局で確認をいたしまして、過去にGLPで実施した試験という表現を使っているものはあるにはあるのですけれども、ちょっと今回の状況と同じものではないというところでございます。そちらを〇〇に御確認いただきまして、やはり同じ状況ではないということをお理解いただいたということで、ボックス内、真ん中の辺りですが、115ページの1行目から15行目にかけて、本文の記載の修正案をいただいております。この修正案ですけれども、上から3行目から4行目にかけて、これら試験は規制評価に必要な試験法の基準を満たしておらず、その信頼性は低いということで、陽性の結果が得られた試験について、信頼性が低いという部分を御追記、御修正いただいております。

また、その下、「農薬第四専門調査会は」の後ですが、GLPに準拠したという記載は削除して、経口投与で実施された評価可能なマウスを用いたというような表現ではどうかと御提案をいただいております。

規制評価に必要な試験法の基準を満たしておらずというところは、もともと豪州の評価書の中で、“low regulatory standard of the evaluated studies” というような表現を用いて、陽性の結果が認められた部分についてはそういった側面から評価の妥当性としては弱くなるといった記載がございまして、そちらも踏まえて御修正をいただいているところかと存じます。

この修正案につきまして、〇〇にも御確認をいただきまして、GLPで実施されているか、OECDテストガイドラインで実施されているかを重視していますが、今回その問題となっている論文はどちらも当てはまらないため、〇〇が修正されたようなところで同意いたしますというコメントを頂戴しております。

ちょっと説明が分かりづらかったかもしれませんが、遺伝毒性試験につきましては、いただいているコメント等は以上となります。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

前回の議論を踏まえて*in vitro*のコメント試験については削除する方針だということです。ほかに特に結論に至る部分、*in vivo*の小核試験で陽性の結果が得られていることに関して、今の机上配布資料5での説明がありましたが、今日、〇〇は御参加いただけないので、〇〇、御説明を、先生の御意見でよろしいのですけれども、いただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。私は、〇〇のご意見と全部が同意見ではないのですけれども、ほぼ同じ意見

です。私自身は、GLP試験というのはどれほど皆さんが苦勞してやっているかというのは十分よく分かっているつもりで、こういう *in vitro* とか *in vivo* で陽性、陰性が混在しているときこそGLP試験を重要視して、OECDガイドラインどおりにやられているのをやはり優先すべきことではないかなと思っています。

今回用意された利用可能な資料を拝見しまして、農薬の用途として適正に利用することに関しては、生体に対しては遺伝毒性がないのではないかなと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。机上配布資料5に記載された○○からの記載案はいかがですか。こんな感じでよろしいですか。

○ ○○

机上配布資料5に関しては、いいと思います。

○○とちょっと意見が食い違うなというのは、机上配布資料5の1ページの理由です。海外評価書をなぜ削除するかというのはa、b、cの3つ理由があるのですがけれども、染色体異常試験では原理的に見られない部分についても考えることも必要であるのかなと思うところはあります。私自身は、この文章を残してあってもいいのかなという感じがしているところです。

○ ○○

このJMPRではという文章をわざわざ削除しなくてもよいというコメントですか。

○ ○○

農薬第四専門調査会ではこういう結論ですと書いた後にこの文章を書くとか、ほかの海外評価書ではこうですよというふうに書いてもいいかなという気はしますけれども、これについては、○○は残したくなさそうなので、もう一回聞いたほうがいいのかもしいです。

○ ○○

分かりました。先生が言いたいことは非常によく分かりました。ここに書いてあるのは別に、食安委はこう考えたという話ではなくて、海外の評価書にそう書いてあるという話だから、○○がこの意見には同意しなかったとしても、別に問題ないわけですね。JMPRとかAPVMAがそう言っているだけで、○○はそれは同意できないから記載を削除というコメントでしたけれども、別に。

○ ○○

同意できないというか、海外評価書による活性酸素種の染色体異常誘発性の評価を理解できないとおっしゃっているのだと思います。

○ ○○

なるほど。分かりました。

○ ○○

この辺は〇〇に決めていただいてもいいかもしれないですけども。

〇 〇〇

いや、ちょっと今日は〇〇がいないところで決めかねる部分があるので、ここは今回は最終化までしなくてもよいということだと思っています。

〇 〇〇

そうですね。よろしくお願いします。

〇 〇〇

よろしいですかね。

あと、僕から質問なのでですけども、これは〇〇の案なので、〇〇が必ずしもどう思っているのかよく分からないですけども、〇〇の評価書の修文案のほうで、「農薬第四専門調査会は、経口投与で実施された評価可能なマウスを用いた*in vivo*小核試験」と記載する案を提案していますけれども、評価可能かどうかは何をもってどう判断したのかというのと、それから、評価可能ではないものも表に載せているのかという疑問が出てくる気がするのです。評価可能ではないならそもそも表に載せるなよという気がしなくもないのですけれども、この辺、先生はどう思いますか。

〇 〇〇

私としては、GLP試験だけを載せておいたほうがいいのかと個人的には思うのですが、食品安全委員会としては、それ以外のものを載せておかないとほかの人から情報が漏れているのではないかというふうに言われることがあるから、非GLPの試験も載せてあるのだろうと思っているのですけれども、その辺は、そういう理解でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

農薬のデータでGLPでないデータも先生方、よく御覧いただくと思うのですけれども、そういった場合にGLPかどうかということだけではなくて、中身を見てふだん判断していただいているというところもありまして、事務局のほうで御提案する場合は全部記載させていただいています。GLPかどうかという観点だけではなくて、これは評価に使えないというものについては評価書から落としていくであるとか、理由を明記して参考資料にさせていただくというような御判断をいただけてきてまして、それに合わせた整理とされているところになります。まずは状況だけ御説明すると、そのようになります。

〇 〇〇

すみません。〇〇が挙手されておられます。

〇 〇〇

では、〇〇、コメントをお願いします。

〇 〇〇

専門外から口を挟んで恐縮なのですが、私はこの評価書案の115ページの12行にGLPに準拠したというのを書いてくださって大変感激していたのです。〇〇もおっしゃったよ

うに、GLP試験であることや、OECDのテストガイドラインに従ってやった試験のほう
が、より信頼性が担保されているのですね。このことは食品安全委員会の農薬第一専門調
査会でしたか、公表論文に関する取扱いについてというのを出していただいております、
その中でもおっしゃっていますね。そういったことをどこかの評価書に書いていただくの
が非常にいいのではないかと常々思っていました。まさに今回それが一番適した題材がこ
こに出てきたなと思って大変喜んでいたので。

ところが、〇〇、ここはGLPを消しちゃえというような案を出してきたので、それは
ちょっともったいないよねと思って、今、横から口を挟ませていただきました。すなわち
特に遺伝毒性試験に関しましては、陽性という結果を出してやろうといっぱい色々な実験
をやって、陽性だとおっしゃる人が結構いますので、そういったパブリケーションバイア
スをきっちり分類評価するためにも、GLPで行っているとか、OECDの国際的に皆さん
が認めたテストガイドライン、試験手法で行った実験はいかに信頼性が担保されているか
ということをやはりどこかで強調すべきだと思っていますので、そういったことをここに
書き込んでいただきたいなという思いがあって、ちょっと発言をさせていただきました。
よろしく御検討いただければ幸いです。

以上です。

○ ○○

〇〇、ありがとうございます。私も全く同感です。

〇〇、お願いします。

○ ○○

色々御議論いただいてありがとうございます。確かに実際に陽性と出ている、非GLP
でやっていて評価に使わなかったという試験も、海外評価書では載っていたりしますし、
又は公表されているようなものもありますので、そういったものを含めて全て、我々が目
にするものを全て評価できるものでしっかりしましたよというメッセージが必要だと思
うのです。ですから、ここでこれもあるけれども、GLP準拠というのを、しっかりと書い
た上で、我々が各毒性試験できちんと評価できる、そういったものを使って最終的に評価
しましたよという専門調査会の結論が必要だと思いますので、ぜひこれを残してもらいた
いなと思います。

以上です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。僕も、〇〇がGLPに準拠したというところを消した理由が知
りたかった部分があるのですけれども、単に評価可能かどうかと書かれると、さっき僕が
言ったように、何ををもって評価可能と判断したのかというのが読んでいる人は分から
ない。でも、GLPに準拠したと書かれると、もう途端に分かると思うのです。だから、こ
こは残したらいいのかなというのと、もう一つ、その上にある、これはももとの海外の評
価書を翻訳したからこうなっていると事務局から聞きましたけれども、「これらの試験は規

制評価に必要な試験法の基準を満たしておらず」と回りくどいことが書いてありますけれども、「ガイドラインを満たしておらず」と書けばいいのではないかと思ったのです。ガイドラインと書いてはいけない理由があるなら別なのですけれども、結論的には次回、〇〇に直接聞く形にしたいと思います。これから農薬の再評価とかが始まってくる段階では、古い試験でガイドラインに即していないものはやり直せぐらいの勢いで言っているわけですから、やはりガイドラインに即してGLPで実施されたものを最も信頼性が高いものとして扱うというのは当然のことだと思いますので、その辺を記載してもいいのではないかと思います。

〇 〇〇

事務局ですけれども、〇〇に御意見を聞くにしても、今日の御議論を踏まえた修正案みたいなものを御提示いただくほうがいいかと思ひまして、そうしましたら、GLPに準拠して、ガイドラインに即した方法で実施された試験で再現性が得られていないのかという内容であればよろしいということでしょうか。

〇 〇〇

そうですね。再現性が得られていないというか、それらの試験はいずれも陰性であったということですね。

〇 〇〇

なので、問題ないと思ったという文章にすればよろしいということですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

承知いたしました。

〇 〇〇

ということで、最終的には次回になるかと思いますが、ほかは特にはよろしいですか。全体を通して先生方、何か追加でコメント等がございましたら。

ないですかね。それでは、まだ積み残し部分があって、食品健康影響評価の説明はさすがに今日はやらないですよ。ということで、残っている部分がちょっとありますけれども、もともとの進め方に従って、次回、疫学の部分のもうちょっと詳しい議論と、遺伝毒性のところの最終的な判定をする形になろうかと思ひます。

今後の進め方について、事務局から説明をいただけますか。

〇 〇〇

今日はここで終わりということですね。

〇 〇〇

何かほかにやることがあれば、まだ多分時間的には。

〇 〇〇

その他の試験が全く未実施なのですけれども。

○ ○○

そうか。確かにその他の試験があった。ごめんなさい。では、その他の試験をやりませんか。15分でいけますか。

○ ○○

あと10分だけやらせてください。

○ ○○

はい。大変申し訳ございませんでした。すっかり忘れていました。

実は、その他の試験がたくさんありまして、説明を事務局からお願いいたします。

○ ○○

そうしたら、122ページからのその他の試験でございます。分量も多いですし、時間も限られておりますので、今日はできる範囲で簡潔にポイントとなるところを中心に御説明します。もし追加の御説明等が必要でしたら、また次回、改めてその部分だけしたいと思いますので、リクエストいただければと思います。

122ページ、2行目から（1）ウサギの3日間亜急性毒性試験、また、その下の17行目から（2）ウサギの10日間亜急性毒性試験について、海外評価書から記載をしております。やはり腎臓等への影響が認められております。あまり肺への影響についてはウサギでは認められていないというような感じでございます。

123ページ、31行目から（3）マウスの28日間亜急性毒性試験。こちらは純品と原体の毒性影響の違いについて検討されておりますが、顕著な差は認められておらず、やはり肺の所見が認められたというようなところかと思えます。

124ページ、17行目から（4）イヌの皮下投与での28日間亜急性毒性試験でございます。結果は表95に記載のとおりでございます。

その後、125ページ、8行目から（5）肺への影響検討試験でございます。以下は各臓器への影響検討試験について、特に海外評価書を中心に記載を整理しているところがございます。肺への影響検討試験については、その下、9行目から①で肺の病理組織学的研究の結果を幾つか記載しております。いずれも結果については評価書案に記載のとおりでございますので、御覧いただければと考えております。

128ページ、3行目から動物種差に関する検討というような情報もございましたので、記載をしておりますが、肺への影響はマウス、ラット、イヌ等において同等であるというような記載が海外評価書でもございました。

その下、128ページ、16行目からは、胚細胞による取り込みのメカニズムに関する記載でございます。ポリアミン取り込み系を介した肺への蓄積が認められたというようなことをまとめているところがございます。

129ページ、14行目から③肺における脂質過酸化との関係を見た試験が幾つかございましたので、いずれも海外評価書に基づきまして、JMPRを中心にして記載をまとめているところがございます。

131ページ、13行目から④3週間亜急性吸入毒性試験、こちらは肺への蓄積性を検討した試験でございます。パラコート濃度であるとか肺の重量は表98に記載のとおりでございます。

その後、132ページ、8行目からは肺の水分含量等を検討した試験でございます。

133ページ、10行目から⑥で、これはマウスを用いた母動物と児動物に対する影響検討試験でございます。やはり海外評価書から記載整理しているところでございます。

134ページをお願いいたします。1行目から今度は肝臓への影響検討試験でございます。やはり海外評価書に基づいて記載整理を行っております。134ページの17行目からラットの肝機能影響検討試験について記載をしておりますが、ページをおめくりいただいて、表100でございます。〇〇から、P450分子種、CYPの関係で記載を修正いただいております。

また、135ページ、11行目から細胞呼吸に対する影響検討試験を記載しておりますが、こちら136ページ、4行目の記載に誤記がございまして、〇〇から御修正いただいております。

結果については、表101に記載のとおりでございます。

この下、20行目から⑤肝グリコーゲン濃度等に対する影響検討試験でございます。こちら肝グリコーゲン濃度に対する影響と、その次のページ、血糖に対する影響の結果を記載しております。138ページに事務局ボックスがございます。一部パラコート投与による影響の結果が明示されていない部分がございますので、そちらについては評価書案に記載をしておらず、〇〇、〇〇から御了解いただいております。

その下、13行目から腎臓への影響検討試験についてです。やはり海外評価書から幾つか試験についてまとめております。また、141ページ、18行目から(8)血液系への影響検討試験、こちら豪州の評価書から記載を整理しております。

142ページ、26行目から(9)消化管への影響検討試験ということで、やはり豪州評価書から記載をしております。表104のとおりでございます。

143ページ、4行目から(10)でマウスの胚発生に対する影響検討試験ということで、やはり豪州の評価書から情報を整理しております。

144ページ、16行目から脳への分布検討試験でございます。このうち17行目からの試験①については、経口又は飲水投与で表105に記載のとおり試験条件で行われております。

結果は145ページ、2行目から記載のとおりで、自発運動量であるとか運動協調性等への影響は認められておらず、また、脳神経病理組織学的変化も認められなかったというような結果でございます。

脳への分布検討試験については、ほかに経口投与を含めて皮下投与であるとか静脈内投与、また、149ページにはカニクイザルを用いた試験も記載しているとおりでございます。

分布につきましては、血液脳関門の外側であるとか、その脳関門が備わっていない領域

への分布が比較的高く認められているというようなところかと思えます。

149ページの【事務局より】につきましては、150ページからの脳神経等への影響検討試験の記載の整理について、記載をしたものでございます。こちらは抄録に参照されている文献のほか、海外評価書に記載のある試験のうち経口投与試験を中心に個別に試験結果を整理したところでございます。

海外評価書で記載のある皮下投与、腹腔内投与、脳内投与試験等につきましては、後ほど試験条件と結果の概要を表の形で整理しております。

【事務局より】②については、EPAの評価書で最終的にリスク評価に用いられたものが*in vivo*の試験のみでしたので、そちらを踏まえて*in vitro*の試験結果については参照しなかったということでございます。

また、【事務局より】④については、JMPR評価書の中で記載のある文献がございましたが、こちらは米国で資金援助された試験ということで、一部データの改ざんがあったということがございました。それを踏まえて豪州の評価書でも信頼性不透明であって評価に使われていないということがございましたので、記載をしないという整理にしております。先生方から御同意をいただいております。

脳神経等への影響検討試験については、それぞれ今、評価書の中に記載をしているとおりでございます。150ページの脚注47、〇〇から「神経」というところを御修正いただいております。

また、151ページから13週間混餌投与での試験結果について記載をしておりますが、特にドーパミン関係であるとか脳の神経、病理組織学的所見に関しては、投与の影響は認められなかったというようなところがございます。

152ページの21行目からのボックスについては、海外評価書との整理の観点でお伺いしたところで、先生方から御同意をいただいております。

153ページの28行目から⑥として3週間腹腔内投与試験を記載しております。試験①と試験②とございまして、試験①、②ともに抄録に記載が引用されておりますものでございます。こちらは抄録に記載がございましたので、提出された原著に基づいて評価書案に記載をしたということでございます。

この試験①のほうですが、先ほど御紹介した研究の不正に関係しまして豪州の評価書では、試験①の共著者が不正研究に関係しているということで、信頼性不透明という評価がされておりました。〇〇から、先ほどの文献との扱いの違いについてコメントをいただきましたが、事務局のほうでは、こちらは原著を提出されておりましたので、豪州の判断は判断として脚注に入れた上で、この後の試験②との関係もありまして、一応情報は記載をしたというような整理にしているところでございます。

試験②については、①の結果を踏まえて、申請者のほうで検討したというようなところですが、①のほうでは投与の影響を認められていたのですが、再現性については、試験②のほうでは全く再現性が認められなかったというような概要かと思えます。

158ページ、2行目からの⑦は、経口投与以外の投与経路での結果について表111のとおり整理しているところでございます。

ちょっと飛びまして、163ページ、29行目からの8週間反復投与による雄の生殖器官への影響検討試験でございます。こちらはEPAの評価書から記載をしたところなのですが、ちょっと事務局のほうで整理がよろしくなくて、〇〇から脳神経への影響ではないのでということで御意見いただきまして、記載場所はその後、事務局のほうで再整理したいと考えております。

また、165ページ、5行目から⑩として新生児ばく露による行動であるとか線条体ドーパミン濃度への影響検討試験というものがマウスでございます。試験①が1993年、試験②が2003年ということで、①のほうで活動であるとか線条体のドーパミン濃度の減少が認められたのですが、試験②のほうで再現性がなかったということで、こちらはARFDのエンドポイントとしないという御提案にしております、〇〇、〇〇、〇〇から御同意いただいているところでございます。

167ページ、9行目から、メカニズム試験のような形で海外評価書からドーパミン輸送体等との相互作用検討試験について整理をしましたが、167ページ、12行目からの2行について、〇〇から、「誘導システム」というような表現が分からないということと、引用されている文献が学会の要旨集なので記載をしないほうがというコメントをいただきまして、よろしければこちらの記載は削除することでいかがかと考えております。

あと、168ページの神経毒性のメカニズムに関するようなところ、海外評価書から記載を入れております。御確認をいただいているとおりにかと思えます。

ここまでで、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

でも、あと2ページぐらいしかない気がするのですが。

〇 〇〇

すみません。169ページは(13)が〇〇からのコメントを踏まえて修正した部分で、その次が免疫毒性試験なので、次回でもいいかなと思ったのですが。

〇 〇〇

そういう整理でしたか。分かりました。

全体を通して、修正いただいた部分はよろしいかと思えます。コメントをいただいた部分、【事務局より】というボックスで質問いただいた部分については、先生方はいずれも御同意だったと思えますので、よろしいかと思えます。

僕が2点ほど、1点は研究不正があって豪州のほうで不採用となった論文が、1本は不採用にして、1本は掲載されている扱いの違いはなぜですかと質問をさせていただいたところ、試験①、②というシリーズと言っていいのかどうか分からないですけれども、セットになっているということで、それであればよろしいかと思えますが、もし何なら①のほうの記載を削除まで要らないですけれども、①の試験については豪州ではこういう理由で

不採用にしてあるということを脚注に入れたらどうかと思うのです。もし残すにしても、それは事実ですから。

○ ○○

今まさに御指摘いただいた点については、事務局のほうでも入れたほうがよいかなと思っております、154ページの脚注53を御覧いただければと思います。こちらに、豪州の評価書では評価対象とされていないと記載をさせていただきました。

○ ○○

オーケーです。了解しました。では、よろしいです。

あともう一点は、167ページに誘導システムと書いてあって、これは個人的に本当に、誘導システムって何という、分かる人がいたら教えてほしいのですけれども、何だと思って調べたところ、学会の要旨集だったので、結局分からなかったのですけれども、そんなレベルの内容ですので、削除したほうがよろしいかと思っておりますので、削除いただければと思います。

それ以外、先生方から特にコメントはいただいていると思うのですけれども、全体を通して、今説明いただいたその他の試験について、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。よろしいですか。

では、特にコメントがないということですので、その他の試験についても、今の内容で進めることにしたいと思います。

それでは、先ほど一度、終わりの挨拶に向けて御挨拶っぽくしてしまいましたけれども、今後の進め方について、事務局から説明をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。引き続き、御審議をお願いしたいと思います。

それで、先生方にちょっとお願いなのですけれども、次回の日程が3月9日水曜日となっております。まずお願いの1点目なのですけれども、3月9日は現時点で御出席ができないという御連絡をいただいている先生がいらっしゃいまして、念のため、全員の先生方の次回の御都合と、あと、仮に代替日を設けるとした場合の代替日の御都合を含めて、すみませんが、今週中に一度連絡をさせてください。そこで場合によっては若干の日程の変更をお願いさせてくかもしれません。

次のお願いですが、3月9日を今予定していただいているところで、3月9日にそのまま会議を開催していただく場合、通常資料送付日が明日になります。ということもありまして、先生方、不都合がなければ、一旦評価資料はそのままお手元に置いていただければと思います。もし手元に置いておきたくないという場合は一度送り返してください。そうしましたら、非臨床のところは既に終わっていますので、次回の会議に間に合うレベルで送り返せばよろしいようでしたら、かなり日程が迫ってから送るであるとか、個別に対応させていただきます。

評価書のほうは、既に疫学のほうで追記をしなければいけない部分が出ていますので、

若干の修正をしたものを、早くても来週ですかね。少し時間を頂戴して、来週お送りさせていただければと思います。本日までに御審議いただいた部分は反映したものが準備できると思っておりますが、仮にちょっと時間的に厳しい場合は、どのようにしたらよろしいか、またメールで御相談させていただきます。

すみません。長々と時間を超過してしまって申し訳ありませんが、いずれにしてもそういった状況ですので、メールで御連絡させていただきますので、御多忙のところ申し訳ございませんが、よろしくお願いいたします。

事務局からは以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、次回の予定について改めて事務局から連絡があるということですので、先生方、御対応のほどよろしくお願いいたします。

事務局、それ以外に何かございますでしょうか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

先生方、何かございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、ちょっと超過してしまい、申し訳ございません。以上で本日の調査会は終了させていただきますと思います。ありがとうございました。

以上