

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第22回会合議事録

1. 日時 令和5年10月23日（月） 14：00～17：07

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（フェンプロピジン）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

平林座長、義澤座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、栗形専門委員、
小嶋専門委員、古武専門委員、八田専門委員、安彦専門委員、山手専門委員、
渡邊（栄）専門委員

(専門参考人)

杉山専門参考人、中島専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員

(事務局)

中事務局長、及川事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、原田係長
山守係長、藤原専門職、松元技術参与

5. 配布資料

資料1 フェンプロピジン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第22回農薬第三専門調査会を開催いたします。

先生方にはお忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

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

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員11名、専門参考人2名に御出席いただく予定です。

〇〇におかれましては、御都合により遅れて出席すると御連絡いただいております。

食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

専門委員の改選について、事務局より御報告いたします。

農薬に関する専門調査会のほとんどの専門委員の任期は来年3月31日までとなっておりますが、食品安全委員会の多くの専門調査会では、10月1日付で専門委員の改正がございました。

農薬第三専門調査会の関係では、これまで専門委員として御出席いただいております〇〇に引き続き専門参考人として御出席いただくこととなりました。

続きまして、事務局の人事異動について御報告いたします。

事務局長であった〇〇が退任しまして、7月4日付で後任として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

7月1日より事務局長を担当させていただいております、〇〇と申します。どうぞよろしく願いいたします。

〇 〇〇

また、〇〇の後任の事務局次長として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

次長の〇〇でございます。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

それから、7月1日付で評価専門職であった〇〇が異動しまして、新たに〇〇が着任しております。

〇 〇〇

〇〇と申します。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

どうぞよろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を〇〇をお願いしたいと思います。

〇 〇〇

先生方、お久しぶりでございます。どうぞよろしく願いいたします。

議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（フェンプロピジン）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料の確認をお願いします。

○ ○○

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

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、フェンプロピジン農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

以上でございます。不足等がございましたら事務局までお申しつけください。

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

○ ○○

それでは、本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告いたします。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（フェンプロピジン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

よろしくをお願いいたします。

フェンプロピジンは殺菌剤で、日本国内で農薬登録がされておられません。

今回、インポートトレランス設定（バナナ）の要請がされています。

では、評価書案を御覧ください。

3ページ、審議の経緯でございます。

本剤は、本年9月の食品安全委員会で要請事項説明がございまして、本日、第22回第三専門調査会で御審議いただくものとなっております。

評価対象農薬の概要については、5ページにございます。構造式等は記載のとおりでございます。

開発の経緯が6ページ2行目からございます。御覧ください。

本剤はピペリジン系殺菌剤で、細胞膜のステロール生合成阻害作用を示すと考えられております。国内では農薬登録されておらず、海外では欧州で登録されています。

安全性に係る試験の概要は7ページからです。

今回、環境に関する試験の提出はございません。

18行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験をお願いいたします。

まず(1)植物代謝試験です。

小麦-1です。結果は次のページの表1に概要をお示ししております。結果としまして、主要成分はいずれも未変化のフェンプロピジンでありまして、代謝物としてMF-1及びMF-3が認められましたが、いずれも10%TRR未満であったという結果でございました。

続いて、小麦-2の試験が8ページの12行目からでございます。

本試験につきまして、まず13行目にBBCHとあるのですけれども、こちらについて先生から修正をいただいておりますので、御紹介します。

71ページを御覧ください。

別紙2に検査値等略称があるのですけれども、このBBCHの名称につきまして、〇〇から修正をいただいております。

こちらですが、もともとの事務局案のほうの記載でこれまでの評価書も全てそのように記載をしていたところでした、今回改めて修正をすべきかどうかというのを御検討いただきたく思います。

なぜ評価書はこれまで事務局案のように記載していたかというのは、恐らくは前半部分は機関の名前で固有名詞であるということでドイツ語のままとして、後半部分は一般的な用語ということで英語に訳してということで、そのような記載にしていたのではなかろうかと思うのですけれども、今回以降修正すべきなのかどうかというのを御検討いただきたく思います。

8ページにお戻りいただきまして、小麦-2の試験の結果の概要については表2にございます。結果としまして、茎葉と麦わらでは未変化のフェンプロピジンが認められました。また、未成熟茎葉では代謝物MF-19が10%TRRを超えて認められました。他の代謝物としまして、MF-1、3、18及び26が認められましたが、いずれも10%TRR未満でした。

麦わらでは未変化のフェンプロピジンが認められたほか、未成熟茎葉と同様の代謝物が認められましたが、いずれも10%TRR未満でした。

また、玄麦では未変化のフェンプロピジンは認められず、複数の未同定代謝物が認められたのですけれども、いずれも10%TRR未満であったといった結果でございました。

続いて、9ページ19行目からはてんさいの試験でございます。概要は表3にお示ししております。茎葉部の主要成分は未変化のフェンプロピジンでした。

根部の主要成分も1回目処理直後及び2回目処理直後は未変化のフェンプロピジンだったのですけれども、2回目処理60日以降の主要成分は水溶性物質であり、多くの放射能が

糖に取り込まれたと考えられました。

代謝物としては、茎葉部及び根部でMF-1、2、3、4及び9が、茎葉部でMF-8及び15が認められましたが、いずれも10%TRR未満でした。

続いて、11ページの1行目からはぶどうの試験になります。葉部及び果実における主要成分は未変化のフェンプロピジンでした。代謝物としてMF-1、2、3、5、8及び9が認められましたが、いずれも10%TRR未満でした。

続いて、12ページ3行目からがバナナの結果となっております。表5に概要をお示ししておりますが、葉部、果皮及び果肉における主要成分は未変化のフェンプロピジンでした。代謝物としてMF-1及びMF-3が認められまして、MF-3は果皮及び成熟果実全体で10%TRRを超えて認められました。

続いて、植物体内における主要代謝経路については、13ページの1行目から11行目にまとめて記載をしております。

植物代謝試験につきましては、先ほどのBBCHについて以外は特段コメントはいたしておりません。

続いて、13ページ13行目からが作物残留試験です。

作物残留試験は、海外においてバナナを用いてフェンプロピジンを分析対象化合物として行われております。結果としまして、フェンプロピジンの最大残留値は、バナナの果実で7.0 mg/kgといった結果でございました。

続いて家畜代謝試験、13ページの21行目からです。

まず、ヤギの試験につきまして、こちらは結果の概要を表6と表7にお示ししております。結果としましては、投与放射能は主に尿中に排泄されておりました。また、臓器及び組織中の残留放射能濃度は、肝臓及び腎臓で高く、筋肉及び脂肪で低いという結果となっております。

主要成分は代謝物MF-2、6、21、24、25というのが10%TRRを超えて認められました。そのほかに未変化のフェンプロピジンや幾つかの代謝物が認められましたが、いずれも10%TRR未満でした。

本試験につきまして、〇〇からコメントをいただいております。14ページの11行目の下のボックスを御覧ください。

表6、乳汁中の残留放射能の表についてです。御確認をお願いしますとこのことで、31時間から48時間の17時間の間に0.171 µg/g、一方、48時間から55時間の7時間の間に0.279 µg/gと投与開始からの時間が経過するにつれてg乳汁当たりの回収量の数値が増え、その後、55時間から72時間では減っています。分泌乳汁量が書かれていないので絶対量は分かりませんが、少し奇異に感じます。また、%TARとの関係も併せて御確認くださいとのことでした。

その下から【事務局より】がございました。本試験では1日1回、4日間被験物質をカプセル経口投与してございまして、乳汁の採取は1日2回、被験物質投与直前と被験物質投与

7時間後に行われています。そのため、採取時点によって残留放射能濃度が変動したものと考えられます。また、採取時点によって採取された乳汁量に差がありまして、例えば31～48時間と比較して44～55時間のほうが乳汁中の残留放射能濃度（ $\mu\text{g/g}$ ）は高いものの、乳汁量が少ないため、%TARの値は低くなっております。御確認いただければと思います。

続いてニワトリの試験が15ページの2行目からでございます。

投与放射能は排泄物中に90%TAR前後が排泄されました。臓器及び組織中の残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高く、筋肉及び脂肪では低かったという結果でございました。

また、主要成分は代謝物MF-2でありまして、10%TRRを超えて認められました。ほかに未変化のフェンプロピジンと代謝物MF-1、6、11、13、14が認められましたが、いずれも10%TRR未満でした。なお、肝臓で1種類の未同定代謝物が22.9%TRR（0.117 $\mu\text{g/g}$ ）を示すものが1つだけございました。

結果の概要は表8から10にお示ししております。

畜産動物における主要代謝経路については、17ページの4行目から10行目に記載しております。

この畜産動物における主要代謝経路について、1点事務局からお伺いをしておりまして、11行目の下のボックスを御覧ください。

代謝物MF-11はヤギでは検出されていなかったのですが、MF-14の生成過程で生成し得ると考えまして、ヤギ及びニワトリに共通する代謝経路としてMF-2からMF-11を経てMF-14が生成するという経路を記載する案としておりました。

これにつきまして、〇〇から、基本的に事務局案に同意します。ただ、代謝物MF-14はヤギとニワトリともに10%TRR未満であるため、MF-2からMF-11を経由してMF-14に至るルート为主要代謝経路と位置づけなくてもよいと考えます。ヤギの抱合反応は主要代謝経路として考えるのが妥当だと思いますといただいております。

〇〇からは確認しましたといただいております。

動物体内動態試験の前までは以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、お戻りいただきまして、植物代謝試験でございます。

ここの部分につきましては、71ページの植物成長の段階を表す用語について修正がございました。

〇〇、コメントはございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

説明ありがとうございます。

ドイツ語と英語が混ざっており、違和感があったので修正させていただいただけなのですが、過去の評価書をきちんと確認しておけばよかったのですが、これまでこうい

う記載方法で示されているのであれば、これまでの記載方法を踏襲していただければいいかなと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

では、それでよろしゅうございますか。

植物代謝試験については特に御意見がなかったということですが、それでよろしゅうございますでしょうか。

それで、植物残留試験についても特段御意見がなく、それから、家畜代謝試験について、○○、【事務局より】のお返事で、これでいかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

数字だけ見てあれっと思ったものですから、質問させていただいたのですけれども、説明いただいてよく分かりましたので、これでよろしいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、ずっとお進みいただきまして、その次が主要代謝経路についてでございますが、○○、これはどうでしょうか。主要代謝経路として考えるのは抱合反応のほうだというような御意見ですが、修文は必要でしょうか。

○ ○○

基本的には事務局案に同意しますけれども、ただ、細かいところで恐縮なのですが、この代謝物MF-14というのは、ヤギとニワトリともにそんなに多くの量が出ているわけではないので、このMF-14ができる代謝経路というのは、そこまで主要なルートとして考えなくてもいいのかなと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、いかがでしょうか。

○ ○○

修正の必要がございましたら、御指示いただきましたら修正いたします。

○ ○○

個人的な見解ですがけれども、特にあくまで、どちらかの動物でたしか推定だったのですよね。だから、推定なので、確定的なところは言えない部分があるので、この経路に関してはこの文面から削ってしまってもいいのではないかなと私は考えております。

以上です。

○ ○○

〇〇は今のお話はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇のおっしゃることは、確かに。記述があってもいいかということですよね。一つの案としては、「主要」を取りますか。代謝経路の一つとしてこの説明を書くというのが一つかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

先生のおっしゃる表記でよろしいのではないかと私は思います。

〇 〇〇

では、事務局、「主要」を取るというところでよろしゅうございますか。それでもどうか。

〇 〇〇

失礼いたしました。

こちら、主要代謝経路を記載するというのでふだんは記載していますので、御意見を伺っておりまして、③の代謝経路についての御指摘かと思うのですが、MF-11とMF-14は特段に生成量が多いということでもございませんので、削除がよろしいという御意見でしたら、削除させていただきます。

〇 〇〇

そうすると、先生方の御意見としては、わざわざ書くことでもないだろうというようなことでもありましたので、削除でよろしゅうございますか。

〇 〇〇

〇〇は大丈夫です。削除をお願いします。

〇 〇〇

〇〇も大丈夫ですか。

〇 〇〇

はい。よろしく願いいたします。

〇 〇〇

では、そのようをお願いします。

そうすると、動物体内動態試験はこれからですね。お願いします。

〇 〇〇

それでは、動物体内動態試験、17ページの13行目からお願いいたします。

こちら、〇〇から特段コメントはありませんといただいております。

まず、吸収についてですけれども、15行目からでございます。フェンプロピジンは経口投与後速やかに吸収され、血漿中放射能濃度は低用量投与群では投与0.5時間後に、高用量投与群では投与1～2時間後にC_{max}に達しました。いずれのパラメーターも低用量投与群では性差はほとんど認められなかったのですが、高用量投与群では性差が認められております。

パラメーターについては表11にお示ししております。

続いて、吸収率が18ページの7行目からでございます。低用量単回投与後48時間の吸収率は、少なくとも92.8%と算出されました。

続いて、分布についてがその下でございます。臓器及び組織中の残留放射能濃度は、 T_{max} 付近では主に肝臓及び腎臓で高く、次いで脾臓又は肺が続きました。投与168時間後では残留放射能濃度は顕著に減少しましたが、高用量投与群では脂肪及び肝臓で比較的高かったといった結果でございました。また、高用量投与群及び反復経口投与群では、雄に比べて雌の残留放射能濃度が高い傾向にありました。

続いて、代謝については19ページ6行目からでございます。主要成分は尿では代謝物MF-2、糞ではMF-2及び21、胆汁ではMF-21といった結果となっております。

続いて、21ページ6行目から排泄です。いずれの投与群においても、投与放射能は主に尿中に排泄されたという結果となっております。

ラットにおける主要代謝経路につきましては、22ページの4行目から8行目にまとめて記載しております。こちらも先生方から特段御意見はございませんでした。

急性毒性試験の前までは以上になります。

○ ○○

ありがとうございました。

動物体内動態試験につきましては、○○からは特段コメントはございませんということでしたが、○○、いかがですか。

○ ○○

私からも特段コメントはありません。

以上です。

○ ○○

そうしますと、このまま事務局案どおりでよいということでもよろしいかと思えます。

では、次の説明をお願いします。

○ ○○

では、6. 急性毒性試験等です。22ページの12行目からになります。

その前に【事務局より】ボックスで2点ほどございました。

まず①としまして、複数の毒性試験において、本剤の刺激性によると思われる所見が散見されたことから、眼及び皮膚刺激性試験の提出が可能か、リスク管理機関に確認中としておりました。

こちら、先生方に御確認いただいた後に試験結果の提出がございまして、記載としては評価書案の最後のほうになるのですけれども、結果としては眼及び皮膚刺激性がありといった結果で提出がされております。

続いて、②ですが、毒性試験全般に関しまして、混餌投与の試験で投与初期に認められた体重増加抑制について、摂餌量減少が同時にみられる場合は、摂餌忌避の可能性を考え、

ARfDのエンドポイントとしませんでした。

この2点につきまして、先生方から御同意をいただいているところです。

では、急性毒性試験は、結果の概要は23ページ表15にお示ししております。

2試験ありますけれども、【事務局より】で1点お伺いしています。24ページのボックスを御覧ください。

両試験について、最新のOECDガイドラインからの相違点があることから、ドシエにおいてその結果の妥当性について考察されておりました。相違点の内容としましては、投与量の設定がガイドラインと異なっていたことですか、一般状態観察の回数が少ないなどございましたけれども、先生方からはいずれもこの試験については評価可能と考えますといただいております。

1点、〇〇からこの所見について御質問がございました。23ページの表15の上のほうの試験なのですけれども、2,401 mg/kg体重の所見で二重下線部を引いております。肺の多形細胞というもので、この組織所見が分かりません。調査会で意見交換をお願いしますといただいております。

この所見につきまして、〇〇から、記載について報告書の英語ではどのようになっているかというのをお示しいただいております。24ページの【〇〇より】というところを御覧いただければと思います。御確認のほど、よろしく願いいたします。

続いて、亜急性毒性試験が24ページの3行目からです。

まず、ラットの28日間亜急性毒性試験です。結果は、事務局案としましては無毒性量は雌雄とも50 ppmとする案としておりまして、毒性所見の概要は表17にございます。

本試験について、25ページ5行目下の【事務局より】ボックスで幾つかお伺いしております。

まず、本試験は90日間亜急性毒性試験（ラット）①の予備試験でありまして、ドシエには掲載されていませんが、報告書が提出されています。欧州における2021年の評価書のドラフト、こちらはまだ最終的な評価というのは出ていないのですけれども、その評価書のドラフトにおいて、ARfDの設定根拠とされているということ、また、最新のOECDテストガイドラインで求められている検査項目をおおむね満たしていると考えられることから、評価資料とする案としております。

本試験を評価資料とすることについて、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

本試験で認められた所見について事務局から伺っておりますのが、26ページのボックスの中でございます。200 ppm以上投与群の雄で認められた食道上皮角化亢進について、欧州の評価書案では、本剤の刺激性に係る所見は急性の影響と考えられており、本試験をARfDのエンドポイントとされています。本所見の扱い（ARfDのエンドポイントとするかどうか）について御検討をお願いしておりました。

先生方からいただいたコメントです。

〇〇から、まず、単回投与試験3,652 mg/kg体重で、刺激性を示唆する前胃及び腺胃の障害が観察されています。これ以下の投与量では胃の病理検査が実施されていないようです。今回の28日間の200、1,000及び2,000 ppmの単回投与で、本剤の刺激性による胃の障害が誘発されるかどうかは不明です。これまでに評価した剤で、このような場合にARfDの根拠にした事例があるか確認させてくださいといただいております。

これまでの評価の剤について御質問がございましたので、それについて【事務局より】で記載しております。

26ページのボックス内の下のほうです。【事務局より】のところを御覧ください。

まず、胃や食道への刺激を根拠としてARfDを設定した事例というのは見つけられていません。ただ、「農薬の急性参照用量設定における基本的考え方（平成26年2月14日農薬専門調査会決定）」では、「消化管に対する影響をARfDエンドポイントに選定しようとする場合は、検体の刺激性によるものではないか慎重に検討する」とされています。

また、反復投与試験の結果を根拠としてARfDを設定した事例としては、2点お示ししております。それが、27ページのほうに移りますが、パラコートの肺への影響についてです。これは急性毒性試験でも認められたのですが、反復投与試験よりも高用量の結果であったということで、どのように扱うかという議論がされておりました。肺への影響は全ての試験動物種で認められたということと、経時的に病態が増悪するということから、反復投与試験で認められた所見が単回ばく露により生ずる可能性を否定できないということで、反復投与試験の結果を根拠としてARfDを設定されておりました。

また、もう一点がフルベンジアミドの眼への影響についての例なのですが、発生機序が不明であり、単回投与による影響か断定はできないが、それを否定する根拠もないということから、ARfDの設定根拠とされております。

先生方からのコメントに戻らせていただきます。26ページ、【〇〇より】のところを御覧ください。

食道上皮角化亢進の所見をARfDの根拠とするには、投与後早期に食道上皮に障害が生じているのか否かを確認する必要があると思います。確認できればARfDの根拠になると思いますといただいております。

また、〇〇からは、単回投与で生じる可能性を否定はできませんが、ARfDのエンドポイントとすべきかどうかの正確な判断は難しいと思います。

〇〇から、急性毒性試験で前胃及び腺胃の障害の記載がありますが、食道については記載がありません。起こり得る所見と考えられるものの、ARfDのエンドポイントとする場合でも、200 ppmをとるかは検討の余地があるように感じます。

〇〇からは、単回投与で生じるか分かりませんが、可能性を否定はできませんといただいております。

御検討をお願いいたします。

また、他の所見についてですが、〇〇からコメントをいただいております。25ページの

表17では二重下線を引いているのですけれども、雌雄ともに2,000 ppmで膀胱上皮過形成が認められております。この所見につきまして、他の試験でも認められており、過形成の形成機序を議論する必要があります。食道や前胃の過形成が剤の刺激によるものであるならば、移行上皮の過形成も腎から排泄される代謝物による刺激が関わっている可能性があるのか否か、あるいは他の機序が存在するのか。検討願いますとのことでした。

御検討をお願いいたします。

続きまして、27ページ2行目からがラット90日間亜急性毒性試験①です。事務局案としましては、無毒性量は雌雄ともに150 ppmとする案としております。毒性所見については表19にお示ししております。

28ページ2行目下の【事務局より】で幾つかお伺いしております。

まず①です。1,500 ppm投与群の雄で認められた赤血球数、ヘモグロビン及びプロトロンビン時間の増加、また、1,500 ppm投与群の雌で認められたMCHC、白血球、リンパ球及びメトヘモグロビンの増加についてです。これらはいずれも毒性所見としない案としていたところでした、先生方にこのような取扱いでいいか御検討をお願いしておりました。

こちらにつきまして、先生方からは事務局案で毒性所見としなくてもよいと思っておりますといった御意見を多くいただきましたけれども、〇〇から御意見をいただいております。30ページのボックスの【〇〇より】の①を御覧ください。

1,500 ppmにおける白血球及びリンパ球の増加は、同用量で炎症像が認められることを考慮し、毒性所見としてもよいように思います。他の所見については毒性所見としない案に異論はありませんといただいておりますので、白血球とリンパ球の増加についての取扱いを中心に御検討いただければと思います。

続いて、【事務局より】に戻りまして、28ページの下②を御覧ください。

1,500 ppm投与群の雄で認められた無機リン増加、雌で認められたクロール増加、カルシウム減少、クレアチニン増加について、毒性所見とする案としていたところなのですが、この扱いについても御検討をお願いしておりました。

これにつきまして、まず〇〇と〇〇からは、クロール増加とカルシウム減少は程度が僅かであることから、投与の影響としないことでよいのではないかといただいた御意見をいただいております。

その他の先生方からは、事務局案に御同意をいただいております。

コメントとしまして、〇〇からは、これらの生化学的な所見は、本剤に特に腎毒性があるわけではないので、毒性所見としなくてもよいと思っておりますといただいております。

あと、〇〇からも、クロールとカルシウムの変化が僅かですので、毒性としなくてよいと思っておりますとの御意見をいただいております。

こちら、クロールとカルシウムの扱いを含めまして、御検討のほど、お願いいたします。

続いて、事務局からお伺いしている3点目が29ページの真ん中あたりにあります。③です。150 ppm以上投与群に認められた雄の血糖値の減少についてですが、こちらは毒性所

見としない案としておりましたが、こちらについては先生方から御同意をいただいております。

続いて、④です。150 ppm以上投与群の雌雄で認められた食道及び胃の角化亢進について、ドシエにおいて150 ppm群では発生数は少なく程度も弱かったことから、被験物質投与による毒性学的有意性はないとの考察がありまして、事務局案としても1,500 ppm投与群のみ毒性所見とする案としておりました。ただ、150 ppm投与群でも最大10分の4例に認められていることもありまして、本所見の扱いについて御検討をお願いしておりました。

先生方からの御意見を紹介します。

まず、〇〇からは、雌雄ともに150 ppm以上で本剤の刺激性による変化だと判断します。強制経口投与の試験の場合、ゾンデによる刺激で前胃などに物理的刺激性による変化がみられることがあります。今回の試験は混餌投与試験ですので、本剤の直接的な刺激性による変化だと思われました。

〇〇から、本剤の毒性は刺激性の観点で評価されていますので、150 ppmの雄の食道と前胃の角化亢進と150 ppmの雌の前胃角化亢進の程度は毒性として記載しておくのがよいかと思えます。ただ、調査会で議論してください。

〇〇からは、150 ppm投与群も被験物質による変化だと考えられます。毒性所見と思えます。

〇〇からは、剤の性質として一貫して観察されている所見ですので、食道の角化亢進については雌雄とも150 ppmまで毒性所見としてもよいと思えます。胃の角化亢進については、雄は毒性所見としてもよいと思えますが、雌は対照群と差がないようですので、1,500 ppmのみを毒性所見とする原案どおりでよいと思えます。

〇〇からは、150 ppm投与群も被験物質による毒性所見と思えます。ただし、雌の前胃上皮角化亢進は150 ppmでの頻度は対照群と同じですので、1,500 ppm投与群のみ毒性所見のままでよいかと思えますといただいております。

先生方の御意見としましては、食道については雌雄とも150 ppm以上の所見として、前胃上皮角化亢進止については、雄は150 ppm以上の所見とすることで先生方に御同意いただきまして、一部の先生からは雌については1,500 ppmのままでいいのではないかとの御意見でした。御検討をお願いいたします。

続きまして、事務局から伺っている5点目が、肺胞泡沫細胞についてです。全投与群において認められ、用量相関性が明確でないものの、グレードが1,500 ppm投与群で高くなっていることから、1,500 ppmにおける毒性所見としました。

こちらについては、先生方から御同意をいただいております。

〇〇からコメントをいただいております。他の試験でも認められており、剤を吸引することで刺激されて生じている可能性があると思えます。記載内容に同意します。ただ、本剤の揮発性の刺激であることを記載しておく必要はないでしょうかといただいております。

事務局からお伺いしていたのは以上の5点なのですが、他の部分につきまして〇〇からコメントをいただいております。表19では波線部と二重下線部に当たるところなのですが、先生からのコメントとしましては30ページの真ん中のところを御覧ください。

まず表中の波線部ですが、眼球混濁や末梢神経の脱髄(イヌの試験でもみられています)の所見について、重篤な所見であり、その発生機序を議論する必要性を感じます。調査会での検討をよろしくお願いします。

また、二重下線部ですが、上記コメントと同様に、膀胱上皮過形成ですが、過形成の形成機序を議論する必要があります。食道や前胃の過形成が本剤の刺激によるものであるならば、移行上皮の過形成も腎から排泄される代謝物による刺激が関わっている可能性があるのか否か、あるいは他の機序が存在するのか検討願いますといただきました。

こちらにつきまして、31ページのボックスの後半部分の【事務局より】で追記をしております。

まず、眼球混濁や末梢神経の脱髄についてですが、オーストラリアの評価書ではステロイド代謝阻害作用によるものである可能性について言及がされております。

また、膀胱上皮過形成については、ドシエでは「これらは被験物質若しくは代謝物の刺激性によるものと考えられた」といった記載がございましたので、御参考として記載しているところがございます。

御確認のほど、よろしく願いいたします。

引き続きまして、90日間亜急性毒性試験(ラット)②が31ページの2行目からです。

事務局案としましては、無毒性量は雄で20 mg/kg体重/日未満、雌で20 mg/kg体重/日であるとしているところです。

認められた毒性所見は次のページの表21にまとめております。

その下、【事務局より】で幾つか伺っております。

本試験について、最新のOECDテストガイドラインからの相違がありまして、食道の病理組織学的検査が実施されていないですとか、その他の検査も一部やっていないものがあったということなのですが、ドシエの考察では、90日間亜急性毒性試験(ラット)①で補完可能と考えるとの考察がされております。

こちらにつきまして、先生方から、まず〇〇より、①のほうの試験で補完可能と判断しますとのこと。

〇〇からは、許容できる考察と思いますが、他の試験で毒性所見が出ている臓器を中心に、食道や膀胱など幾つかの臓器の組織検査が実施されていないがといったことを記載しておく必要はないでしょうかと御意見をいただいております。

〇〇からも、①のほうの試験で補完されると思いますとのこと。

〇〇からは、記載を残すことには異論はありませんが、①の試験に対する参考的な位置づけになるかどうかと思いますといただいております。

また、〇〇から、補完可能と思いますので、記載を残すことに異論はありませんとのこ

とでした。

所見につきまして、その次、事務局より①～④でお伺いをしています。

まず①ですが、20 mg/kg体重/日以上投与群の雄で認められた被毛状態の悪化、攻撃性及び呼吸困難について、20及び60 mg/kg体重/日投与群における例数は各々1～3例であったものの、ドシエでは被験物質の刺激性に関連したものと考えられたとされていまして、事務局案で20 mg/kg体重/日以上投与群の毒性所見とする案としておりました。

この案につきまして、先生方から御同意をいただいておりますが、併せていただいたコメントを御紹介します。

〇〇から、本剤投与による状態の悪化に関連した変化だと思しますので、毒性所見と判断します。攻撃性や呼吸困難が本剤の刺激性に関連した変化かどうかは不明ですとのことです。

〇〇からは、了解します。ただ、被毛悪化や呼吸困難は本剤の直接的な、揮発性によるということかと思いますが、刺激と考えますといただいております。

〇〇から、被験物質投与による変化と考えられますので、毒性とする案に賛成いたします。

〇〇、〇〇から事務局案に御同意といただいております。

続いて、事務局から伺っている2点目です。20 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた体重増加抑制についてですが、雄では20 mg/kg体重/日以上投与群、雌では60 mg/kg以上投与群における毒性所見とする案としておりました。こちらについては、先生方から御同意をいただいております。

続いて、③雌雄で認められたALT及びASTの増加についてですが、120 mg/kg体重/日投与群のみの毒性所見とする案としておりました。こちらも先生方から御同意いただいております。

続いて、④ですが、雌雄で投与初期から認められた体重増加抑制についてです。投与1週では有意差はないのですが、摂餌量減少が認められたことから、摂餌忌避の可能性を考え、ARFDのエンドポイントとしない案としておりました。こちらについても先生方から御同意をいただいております。

〇〇から、このほかについてコメントをいただいております。

まず、表21、32ページの毒性所見の表ですが、二重下線を引いております。限局性間質性炎症性細胞浸潤についてですが、「肺の」を入れたほうが分かりやすいと思いますといただきまして、表も修正しております。

また、先ほど①のところでお紹介し忘れてしまったのですが、攻撃性の行動の毒性学的意義について、本剤の刺激性とされていまして、調査会で意見交換が少し必要かと思っておりますといただいております。表21では波線部のところになります。御検討をお願いいたします。

続いて、34ページ2行目からがマウスの90日間亜急性毒性試験です。こちらは、事務局

案としては、無毒性量は雄で625 ppm、雌で625 ppm未満とする案としておりまして、認められた所見としては表23に記載しております。

伺っている内容としては、35ページからのボックスです。

まず、OECDテストガイドラインからの相違点についてです。食道の病理組織学的検査が実施されていないなどの相違点があるといったものだったのですけれども、まず先生方からの御意見ですが、〇〇より、評価可能と判断します。

〇〇より、ラットの試験と同様に許容できる考察と思いますが、他の試験で毒性所見が出ている臓器を中心に、食道など幾つかの臓器の組織検査が実施されていないがというのを追記しておく必要はないでしょうかとのこと。

〇〇からは、評価可能と考えますといただいています。

〇〇からは、ほかにマウスによる亜急性毒性試験結果はないことから、記載を残すことに異論ありませんが、用量も高く、雌はNOAELがとれていないことなど、最新のガイドラインからの相違点に留まらず、十分な評価がなされている試験とは言い難いように思いますといただいています。

〇〇からは評価可能と考えますといただきました。

また、〇〇からは、所見について1点御質問をいただいています、リングテイル様傷害とはどのような状態でしょうか。あまり聞きなれない用語ですとコメントがございました。

これにつきまして、35ページのボックスの下のほうの【事務局より】で調べた内容を参考にお示ししております。

リングテイルは、恐らく尾部の皮膚がリング状に収縮するようなものなのかなと思われました。御参考としてお示ししております。

続いて、その次の36ページの【事務局より】で所見について幾つかお伺いをしています。

まず①ですが、雌で認められた体重増加抑制についてです。625 ppm以上投与群の毒性所見としておりましたけれども、それについては先生方から御同意いただいております。

②としまして、1,250 ppm以上投与群の雌で投与初期から認められた体重増加抑制についてです。一般状態観察や病理検査では消化管への影響を示唆する所見は認められなかったのですが、皮膚症状が認められたことから、本剤の刺激性によるものである可能性を考えまして、ARfDのエンドポイントとしませませんでした。

この所見の扱いについて御検討をお願いしておりまして、先生方からはARfDのエンドポイントとしないということで御同意をいただいております。

〇〇からは、皮膚への影響は本剤の直接的な刺激としますので、ARfDのエンドポイントとしなくてよいと思いますといただいております。

続いて、③としまして、5,000 ppm投与群の雌雄で認められた自発運動低下について、投与1週から雌雄のほとんどの動物に認められるため、ARfDのエンドポイントとしましたが、具体的な発現日が不明であったことから、扱いについて御検討をお願いしてござい

した。

先生方からはARfDのエンドポイントにするということで御同意をいただいております。

コメントとしまして、まず〇〇からは、投与1週を考慮すれば、ARfDのエンドポイントとして許容できるかと思えますとのこと。

また、〇〇からは、急性毒性試験でも観察されている所見ですので、ARfDのエンドポイントとすることには異論はありませんとのコメントも併せていただいております。

続いて、37ページ2行目からがイヌの26週間亜急性毒性試験です。無毒性量は雌雄とも2 mg/kg体重/日とする案としております。毒性所見は表24にございます。

事務局から2点お伺いしております。

表24の下からなのですけれども、雌雄で認められた嘔吐について、こちらを5 mg/kg体重/日以上投与群における毒性所見としたことについて、先生方から御同意をいただいております。

また、②としまして、この嘔吐と12 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた体重増加抑制について、いずれも本剤の刺激性によるものである可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらについても、先生方から御同意をいただいております。

そのほか、〇〇からいただいているコメントがございます。38ページの【〇〇より】のコメントの最後のほうの部分なのですが、死亡した雄1例の可能性のある死因の議論を含め、評価書での扱いについて一応議論する必要はないでしょうか。主要な剖検所見（中等度の肝臓と消化管の炎症）を記載しておく必要などといただいております。御検討をお願いいたします。

亜急性の試験については以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、22ページにお戻りいただきまして、急性毒性試験等について、まず事務局より、複数の毒性試験について刺激性によると思われる所見が散見されたというところで、先生方から御確認いただいた後に試験結果が提出されておまして、眼刺激及び皮膚刺激性が認められたということがございました。後ほど御確認いただきたいと思えます。

それから、途中でちょくちょく出てきましたけれども、混餌投与の試験で摂餌忌避の可能性がある場合にはARfDのエンドポイントとしないというところにつきましては、先生方から御同意をいただいております。

まず、急性毒性試験でございますが、表15について、事務局からいただいた意見については先生方から御同意いただいていると思えますけれども、何かここで補足の説明とか御質問とかはございますでしょうか。よろしゅうございますか。

よろしいようでしたら、急性毒性試験のほうに移りたいと思えます。

○ ○○

〇〇ですけれども、すみません。

先生、ここの多形細胞のところ、細かいコメントで申し訳ないのですが、私自身は多形細胞という、多形という言葉が出ると、やはり腫瘍性の形態異常の細胞をイメージするのですが、ここで英語で提示されている“polymorpheous cells”ということであれば、この“cell”が本当は“leukocyte”であれば好中球、指摘するのだと思います。これをそのまま多形と残すよりも、“Focus of densely”と書いてあるので、好中球がちょっと浸潤したという意味では、他の臓器にもありますように、軽度と言ってしまうのはあれなのかな。炎症細胞の集簇か何かにしておくほうが無難かなという気がします。ちょっと議論してください。もしもこのままでいいというのであれば、特にそれは推しません。

以上です。

○ ○○

すみません。私が見落とししました。

多形細胞については、原文で“Focus of densely packed polymorpheous cells”と書いてありまして、○○の今の御指摘のとおり、炎症細胞だろうと思われまので、これは多形細胞という記載よりは炎症細胞集簇像とか白血球の集簇像といった形で修正されたほうがいいかなと私も思います。

他の先生方、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○の御意見に賛成ですが、1,872 mg/kgの雄で肺炎と言っていますよね。それとひっくるめたらどうでしょう。それは言い過ぎですか。2,401の肺の多形細胞を削って。

○○、いかがですか。

○ ○○

先生の御意見は、肺炎とするということですか。

○ ○○

はい。もうひっくるめたら。

○ ○○

どうしましょかね。肺炎は肺炎で結構シビアなイメージがあるのですが、○○が提案された英語で表現すれば、炎症細胞の集簇のほうがそんなに飛躍はしないかなと思うのですが、以上です。

○ ○○

他の先生方、いかがですか。

○○。

○ ○○

○○です。

多分“packed”と書いてあるのでぎっちり感というか、肺胞の中にいっぱい入った感じがあって、恐らく組織球とかさっき言った白血球がいっぱい入っているのだろうと思う

のですけれども、肺炎という言い方に少し違和感を感じられる方が見えるみたいなので、炎症細胞集簇でいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

私も肺炎というよりは、炎症細胞の集簇のほうがよろしいのではないかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、炎症細胞集簇像というところで記載を改めさせていただきたいと思いますが、それでよろしゅうございますか。

では、お願いします。

では、亜急性毒性試験に移りたいと思います。

まず、28日間亜急性毒性試験、ラットの試験でございます。

これが最新のガイドラインから少し逸脱しているというようなことでございましたけれども、評価には使えるというところで先生方から御同意を頂戴しております。

中身についてでございますが、まず食道上皮の角化亢進について、ARfDのエンドポイントとされているというところがございましたので、その辺りの扱いについて御質問をさせていただいているところでございます。

まず、○○、事務局からの説明で先生の御質問はいかがでしょうか。

○ ○○

化学物質の刺激性による変化は、毒性は毒性ですけれども、それをARfDの根拠に使った例が過去にあったかどうかというのを知りたかったのです。そういう質問をさせていただきました。一応事例は見つからなかったということです。

ガイドラインでは、「消化管に対する影響をARfDエンドポイントに選定しようとする場合は、検体の刺激性によるものではないか慎重に検討する」ということが書かれていて、どちらでも考えられるかなと思ったのですけれども、今回の場合は刺激性が強いと思うのです。皮膚も目の刺激性も、眼なんか角膜で虹彩炎とか、かなり強い。1回の点眼でそんなことが起こるので、かなり強い刺激性かなと思いました。ARfDの根拠には使わないほうがいいかなと思っているのですが、他の先生方の御意見を聞きたいです。

○ ○○

ありがとうございます。

大体難しいなという御意見が皆さん方の御意見かなと思いますけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

今、○○が言われた御意見にほぼ近いというか同じなのですけれども、食道上皮の角化が出るのがいつのポイントになるかというのがこの試験だけでは判断できないので、私もARfDの根拠にするのは避けておくほうがいいのかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

○○の意見に賛成ですので、ARfDのポイントにしないということでもいいと思います。

以上です。

○ ○○

○○はいかがでしょう。

○ ○○

○○です。

検体の刺激性か否かを慎重に検討するというので私も難しいと思っていたところですが、先生方の御説明をお伺いして、ARfDのポイントにしないということによろしいかと思っています。

○ ○○

ありがとうございます。

少なくともこの試験についてはARfDの根拠にはするのは難しいなというような御意見が皆様方の総意と判断されますので、これはそういった扱いをしないということにさせていただきます。

食道の角化は以上で、膀胱の上皮の関係性につきましては、○○からコメントをいただいています。31ページに事務局から説明があったかと思いますが、膀胱上皮の過形成及び炎症細胞浸潤については、ドシエでは被験物質若しくは代謝物の刺激性によるものと考えられたという記載がございます。

これについては、○○、少し説明をお願いできますか。

○ ○○

恐らく代謝物の刺激というところでとどまるのだと思いますけれども、皮膚における刺激は皮膚がただれる。今回、給餌投与すると、食道と胃が恐らく傷害されて角化亢進が起こる。その一方で、この剤が体の中をぐるぐる回って、腎臓を通過して尿に出ていく。そうすると、これは代謝物MF-2でしたか。これがどういう刺激があるのかというところが一番問題になるのかなと。その辺り、代謝の先生にMF-2が刺激性があるなしというのは難しいですけれども、どのように考えられるのかなというのを一つ聞きたい。

もう一つ、代謝物が腎臓を経て出た場合の刺激というのは、代表的なのはメラミンなどがありますけれども、印象として結晶を作るケースが多いと思うのですよね。その結晶物が腎臓の尿細管をちっちゃなものであってもごろごろ転がって、移行上皮に過形成を起こすという可能性があるのかなと思います。そういう意味で、この剤が結晶を作るという記載がないので、本当に刺激としていいのかなと。

その一方、刺激というのが非常に曖昧な表現かなという気がして、例えば強酸とか強塩基みたいに組織を腐食させるような刺激あるいはタンパク成分でそれを溶かすような刺激、そういうのは確かに障害を起こします。その一方で、この過形成というのは、一つは腫瘍性の病変というイメージも浮かんできますので、そういう意味では、膀胱移行上皮の増殖活性を促すような影響がないのかなと。遺伝毒性はないので心配は要らないと思うのですが、そこら辺、先生方、何か御意見がありましたら、代謝物が本当に刺激があるのかという点と、あるいは代謝物が結晶化して刺激をしているのか、あるいはひょっとしたら細胞増殖を促しているのか、この3つのあたりで御意見をお伺いしたいなということです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

○○、この剤は主な排泄経路が尿中排泄です。だから、その原体が尿中に排泄されて、刺激性を示したという可能性も考えました。毒性試験で経験するのは、尿のpHが変わって、膀胱の過形成を起こす事も知られています。しかし、この剤の毒性試験では尿のpHも含めて尿検査は全く異常がないので、その可能性は否定できるかなと思っています。やはり私も○○と同じようにこのメカニズムというのは気になるところです。

○ ○○

おっしゃるとおり、色々な刺激があると思うのですが、そこで代謝物の先生、MF-2が主に出てくると書いてあるのですが、何か御意見をいただければなというところなのですが、振るようですみません。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、御指名ですので、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

一番最初に考えたのは、MF-2が尿中にどのくらい出ているのだろうということなのですよ。それと同時に、MF-2自体の刺激性は、今、構造式を見るしか手がかりはないので、どうかなと思って見ていたのですが、これだけではやはり分からないので、申請者に聞くのはどうですか。この点だけは、MF-2自体の尿中排泄量が多いのだけれども、MF-

2の腎排泄経路の中での影響はどうかみたいな趣旨の質問を出すといいのではないかなと思って拝聴していました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

MF-2の構造を見ると、カルボン酸がついているのです。カルボン酸がグルクロン酸抱合されてアシルグルクロナイドになると、MF-23というのがそれに近いと思うのですが、アシルグルクロナイドは不安定な代謝物で毒性に関わるという話はあるのですが、アシルグルクロナイドの毒性を実験的に捉えるということもなかなか難しく、ヤギでアシルグルクロナイドは認められているのですが、恐らく僅かで、これが本当に毒性に関わっているかどうかは分かりません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

でも、これは事業者に聞いても返事が返ってくるとは思えないのですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

返事は返ってこないかもしれませんが、どうしますかね。

○ ○○

今の○○の御意見を踏まえていかがですか。

○ ○○

大変いい御意見をいただいたと思うのですが、それを踏まえてどうするかということですね。

○ ○○

○○。

○ ○○

○○です。

私は、今色々議論されたという観点で、メーカーのほうに聞くということまではいいかなと思います。今、○○が言われたpHとか、あるいは代謝物の関係で、それがどの程度刺激されるかというのは、それ自身の試験がないので分からないとか、そういうのを議論されたので、私のほうはそれで結構かなと思います。

○ ○○

よろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、今の内容は議事録に残りますので、そういった形でこの所見についても

どういったことが考えられるかということ先生方に御議論いただいたというところで、事業者に聞くまでもないということにさせていただきたいと思いますが、それでよろしゅうございますか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

すみません。もう一点の大事なポイントで、一応変異原性がないということだけ、専門の先生方にも見ていただいていると思いますけれども、そこだけ入れておいていただければと。

○ ○○

過形成ですので、遺伝毒性がないというところは重要だという御指摘ですよ。

○ ○○

はい。

○ ○○

承知いたしました。

ここまでよろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、(1)が終わって、(2)の90日間亜急性毒性試験(ラット)の①ですかね。これにつきましては、少し生化学とか異常値がみられているわけですが、その扱いについて事務局から御質問がありました。赤血球数、ヘモグロビン数、プロトロンビンの増加、それから、MCHC、白血球、リンパ球、メトヘモグロビンの増加等とありました。いずれも軽微な変化であったことから、あるいは用量相関性がちゃんとみられないというようなところから毒性所見としない案ということになっていまして、先生方からはおおむねそれで御同意いただいているところでございますが、白血球数とリンパ球数については、所見として炎症像が捉えられているというところからして、最高用量については毒性として残してもいいのかなと考えましたが、先生方、いかがでしょうか。

○○。

○ ○○

○○です。

○○の御意見に賛成いたします。見落とししていました。

○ ○○

ありがとうございます。

他の先生方、いかがでしょうか。

ありがとうございます。

では、①については、白血球数とリンパ球数については毒性として残す。それ以外につ

いては事務局案どおりということによいと思います。

それから、次は②です。1,500 ppm投与群の雄で認められた無機リン増加、雌で認められたクロール増加、カルシウム減少、クレアチニン増加等について、これについてはどうしましょうかという御提案でございますが、たしかクロールとカルシウムについては僅かな変化で毒性所見でないという御意見が多かったかと思いますが、クレアチニンについては変化ととるかとらないかというような御意見だったかと思います。

ここにつきましては、まず〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

クレアチニンは雌がコントロールが63で72と増加しているのですが、〇〇が言われるように腎臓に何も変化がないということで、あえて毒性試験としてとらなくてもいいかなと考えを変更します。

〇 〇〇

そうしますと、他の先生方はたしか特に毒性ととらないという御意見で御同意だったと思いますので、そこはよろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、その次が、グルコースの減少については先生方は所見としないという案で御同意をいただいているところでございます。

それから、④の食道上皮角化と前胃の上皮の角化亢進について、どこから毒性とするかという事務局の御質問でございまして、食道については先生方は150まで全部とるということで御同意いただいていると思います。

前胃について、雌の150をどうするかというところですが、まず〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私、両方ともひっくるめて書いてしまったのですが、前胃の雌は10分の1例なので、対照群と変わらないということで、これは影響と考えないほうがいいと思います。

〇 〇〇

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

私は、150 ppmの雌の前胃上皮角化亢進は毒性とすべきだと書いてあるのですね。これはちょっとこんがらがっていたかもしれません。私は前胃の角化亢進の150の雌は入れなくていいかなと思います。対照群20 ppm群で1例ずつ出ていますので、含めないということで進めてください。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

僕も雑な返事をしてしまってすみません。入れないほうがいいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇は私と同じで、雌の150はとらないという御意見だったかと思います。ですので、食道上皮については雌雄とも150までとる。前胃の上皮については、雌は1,500から、雄は150からということにさせていただきたいと思います。

それから、⑤の肺胞泡沫細胞については1,500 ppmにおける毒性所見としましたというところで、先生方から全て御同意をいただいているところでございます。

それから、波線のところですよ。脊髄と脳神経根と脊髄神経根及び近位末梢神経の脱髄というところの所見について、〇〇からコメントを頂戴していたかと思います。

〇〇、追加をお願いします。

〇 〇〇

その前に、申し訳ない。⑤のところで肺の泡沫細胞の件で揮発性の刺激というのをどこかに書く必要はないですかというのを入れたのですけれども、いかがでしょうか。表の肺の泡沫細胞のところのアスタリスクか何かをつけて、あるいは番号をつけて、脚注のところに本剤の揮発性の刺激ということも書いてあったので、入れておいたほうがいいのかということ。脱髄については、これを議論していただいた後にお話しさせていただきます。

〇 〇〇

ありがとうございます。すみません。

確かに常温で液体ではあるものの、揮発性が多少あるというような記載がどこかに書いてあって、そこも踏まえますと、揮発性の刺激であるというところを書いたほうがいいのではないかというのが〇〇の御意見でございます。

いかがですか。

まずは、〇〇。

〇 〇〇

この剤に揮発性があるということになると、その安定性はどうかかなと思ってしまったのです。検体を吸い込んでしまうことで肺の泡沫細胞浸潤を引き起こすというのは、混餌試験ではたまに見ることなので、本剤の揮発性が関連しているかどうかは明確ではないと思います。可能性はあると思います。

〇 〇〇

粉を少し吸ったというようなこともあり得るだろうというようなことですよ。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

揮発性かどうか自信を持って言えないので、入れたほうがいいのかどうかという点では分からないということでしょうか。

〇 〇〇

〇〇。

○ ○○

今議論していただいて、入れないほうがいいなと思いましたが、揮発性もあるし、混餌の粉末の吸引もありますので、入れる必要はないということで、私のほうは議論は止めてもらっても結構です。すみませんでした。

○ ○○

承知しました。

では、脱髓のほうですね。

○ ○○

これは、どこでしたか。事務局のほうからもこういう記載がありますよというのを書いていただいていますけれども。

○ ○○

表19ですかね。

○ ○○

そうですね。【事務局より】というところですかね。確かにステロール代謝阻害剤ではあるということは、過去の剤も含めて、いわゆる“segmental demyelination”というものですかね。脱髓があるというのは言われています。

今回のまず脱髓については、そういう意味では、やはりコレステロールの膜成分として多い髓鞘にこの用量になると脱髓まで起こすのだなというのは私も認識したというか、それを議論しておくべきかなということです。通常の細胞よりもミエリンはコレステロールの成分がかなり多いので、影響を受けたのかなという気がいたします。そういう議論を他の先生も含めてしていただきたい。

あと、眼球の混濁ですよ。要するに、これは白内障、カタラクトのような状態になるのかなと思うのですが、これが一つは剤の揮発性であったり、混餌であってもそれが眼について起きたという可能性、もう一つは、コレステロール代謝という意味では、いわゆるステロイドによる白内障はある。これは○○のほうが専門かもしれませんが、あるので、やはりコレステロール代謝による異常ということも眼の混濁、カタラクト、白内障プラス脱髓が起りやすいところで起きたのかなと。そういう議論を皆様方で意見交換していただければということです。

長くなりました。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局からも補足の説明が英文で豪州のほうから出ているものが記載されていますところですが、○○、いかがですか。

○ ○○

眼の白内障に関してはイヌの毒性試験でも出ていますので、恐らくこのメカニズムなのだと思うのですが、一つ疑問なのは、ステロイド阻害だったら副腎変化が来るような気

がするのですが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

副腎に何も出ていないというのは、奇異と言えば奇異ですね。副腎の皮質の肥大とか、副腎重量の増加とか、阻害剤なのであれですけども、逆に萎縮するのかもしれませんが、副腎の所見がないというのは気になるところです。報告がないのでこれ以上議論できませんけれども、眼の混濁と脱髄はコレステロールの代謝異常が絡んでいるかなというところまでは言えるかなという気がします。

以上です。

〇 〇〇

副腎に変化がなかったということだけ議事録に書いておいてください。それで結構です。

〇 〇〇

評価書については特段変更なしで、そういった議論があったというところだけ議事録に残していただくということによろしゅうございますか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

先生方、ありがとうございました。

そうしますと、ここはここまでかな。

そうすると、(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)の②の試験でございます。用量がちょっと高いとか色々あって、OECDのガイドラインからの相違点がございますが、一応先生方、皆さんの①の試験の補完というところで御同意いただいています。

それで、まず、【事務局より】の①ですね。被毛の状態の悪化とか攻撃性、呼吸困難について毒性所見としたというところにつきましては、先生方から御同意いただいています。

〇〇からは、被毛悪化とか呼吸困難は本剤の直接的な刺激と考えますというコメントを頂戴したところです。

〇〇、何か追加のコメントはありますか。

〇 〇〇

私は33ページのところに書いてあるのですけれども、所見として「肺の」というのをに入れてくださいということです。

〇 〇〇

それは「肺の」というのをに入れていただきましたね。

〇 〇〇

あとは、攻撃性というのが、恐らく体重が減っているし、変な刺激のあるものを食わされている、混餌投与されているということであらうして攻撃性を起こしているのか、あ

るいは、ちょっと気になるのは、脳の何らかの成分の分泌が悪くなって、攻撃性が高まったのか。この攻撃性というところを動物の異常行動と関連して何か可能性のある議論をしておいていただければということなのですからけれども、私はそれ以上分かりません。

以上です。

○ ○○

なかなか難しいですね。攻撃性。

○○、何かありますか。

○ ○○

この剤は脳にはあまり移行しないみたいなので、脳に器質的变化が起こっていないということで、脳への直接影響で攻撃性が高まっているのではないと思っています。多分、すごく状態悪化でネズミが敏感になっているのではないのでしょうか。ちょっと触るとしてもがぶっと咬みにくるということはしばしばあると思うので、そういう状況かなと思いました。

以上です。

○ ○○

○○です。

補足しますが、後半で出てきますけれども、発達神経毒性は特にビヘイビアへの影響はございません。一応追加情報としてお伝えしておきます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、○○、ここはそんなところでよろしゅうございますか。

○ ○○

意見交換をしていただいて、私もそういう御意見に納得しましたので、これ以上は結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、②の体重増加抑制については毒性所見としなかった。

それから、③のALTとASTの増加についても、20と60についてはあまり明らかではないというところで、120だけ毒性所見としたこと。

それから、④については、初期から認められた体重増加抑制については、摂餌忌避の可能性を考えてARfDのエンドポイントにしなかったということにつきましては、先生方皆さん御同意いただいておりますので、それでいいかと思いますが、ここまでのラットの試験で何か追加のコメントはございますか。よろしゅうございますか。

そうしましたら、(4)90日間亜急性毒性試験、マウスの試験でございます。これについても、OECDのテストガイドラインからの相違点があるというようなことでございますけれども、先生方は皆さん評価可能と判断していただいております。

それで、リングテイルについては事務局の説明がございましたが、〇〇、これでもよろしゅうございますか。

○ 〇〇

ありがとうございます。知らない所見だったので、勉強になりました。

以上です。

○ 〇〇

それから、〇〇から、評価は可能だけれども、他の試験で毒性所見が出ている臓器を中心に、食道など幾つかの臓器の組織検査が実施されていないがというようなことを追記しておく必要はないでしょうかというようなコメントを頂戴しております。これについてはどうでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

他の試験で食道の角化上皮があるのだとか、胃の前胃の角化上皮の亢進があるのだなど見ている段階でこの試験を見ると、その所見はこれはないんだとか、そういう見方をしていきますので、逆にそこは見ていなかったよと書くほうが丁寧かなというのが私の意見です。

○ 〇〇

マウスでは出ない所見と誤解されるかどうかということですよ。

○ 〇〇

そういうことです。過去の剤の評価書でそういうことを記載していたかどうかということも含めて、していないというのだったらこれで結構ですけども、書いておくほうが丁寧かなというところです。

以上です。

○ 〇〇

事務局、いかがでしょうか。

○ 〇〇

まず、評価には使ってよろしいということでもよろしいですか。

選択肢としましては、こういった病理ですとか一部の検査をやっていないので、評価の参考程度ということでしたら、参考資料にするという選択肢もございます。

一方、この試験自体は評価に使えるけれども、一部検査していない項目があることを明記するのみでよろしいということでしたら、その旨、本文の最初のほう、試験条件のところですとか脚注に記載した事例があるかと思しますので、そういった前例に沿って記載します。

いずれがよろしいか、御指示いただければと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇の御意見からしても、後ろのほうの試験としては使うけれども、一部ちゃんと評価がされていないというようなことを追記していただくのがよろしいかと思えますけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。それをお願いします。

〇 〇〇

では、そういうことをお願いします。

それで、中身でございます。①の体重増加抑制について、ドシエでは僅かだとしてありましたが、対照群と比較して10%以上の変動が認められるという625 ppm以上は毒性所見としたという事務局案については御同意いただいています。

それから、1,250 ppm以上の投与群の雌で投与初期から認められた体重抑制については、エンドポイントにしていません。これは刺激性による可能性が考えられる、皮膚症状が認められる等といったことからしていませんというところがございます、これについても先生方から御同意を頂戴しているところがございます。

それから、自発運動の低下については投与1週目からみられまして、具体的な発現日は不明ではございますが、ARfDのエンドポイントとしたというところについても先生方から御同意を頂戴しているところがございます。

何か補足あるいは御質問、御意見はございますでしょうか。よろしゅうございますか。ありがとうございます。

では、マウスはそこまで、(5) 26週間亜急性毒性試験のイヌの試験でございます。

まず、事務局から、①で雌雄に認められた嘔吐についてです。5 mg/kg体重/日以上以上の投与群において毒性所見としたということ。それから、5 mg/kg体重/日以上以上の投与群の雌雄で認められた嘔吐と12 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた体重増加抑制については、ARfDのエンドポイントとしなかったというところにつきましては、先生方からほぼ御同意いただいています、②のARfDのエンドポイントにしなかったというところまでは大丈夫ですが、〇〇から、さらに死亡した例についてもうちょっと記載をする必要があるのではないかというようなコメントを頂戴しています。

まず、事務局、今までそういった記載はどのようにしていましたか。26週間の途中の死亡の所見はわざわざ書いていましたか。

〇 〇〇

死因ですが、評価に必要な情報ということであれば、1例の所見であっても、イヌは特に4匹の試験ということもありますので、死亡例において認められた所見ということで記載していただいている例はあるかと思えます。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

これは薬剤性による死亡が否定できませんので、それは書いておいたほうがいいと思います。ドシエのほうでもこれは否定はしていませんよね。詳しい所見を書いていないのですが。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇が言われたように、実は肝臓の炎症性の変化というのは、投与との関連が否定できないというか、投与との関連がむしろあるような感じの記載になっていますね。肝臓での炎症というのが。消化管についてはあれなのですけれども、ドシエを見ると色々書いてあるのですが、少なくとも肝臓と消化管の炎症についてはあったというのは書いておいたほうがいいかなとは思いました。それで提案させてもらったところです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、先生、何が必要かということの文案をお作りいただくことは可能でしょうか。

〇 〇〇

38ページに書いてあるのですけれども、主要な剖検所見として死亡例、アスタリスクか番号をつけて脚注に書く。中等度の肝臓と消化管の炎症という形になるのかなと思うのですけれども。

〇 〇〇

事務局、それでよろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、そのように。

〇 〇〇

それで、ドシエを読んでいるとちょっと問題があって、事務局のほうだけで結構です。見てもらうと、27ページのところは“moderate”の“hepatitis inflammatory change”。

“moderate”の“enteritis inflammatory change”ということで、まさに中等度の肝臓と消化管の炎症という記載で僕はいいかなと思うのですけれども、これをずっと見ていくと33ページになるのですけれども、ここは実は書いてある所見が“slight to moderate change in the liver and small intestines”みたいになっているのです。細かいですけれども、こちら側は“slight”という表現を使っているのですよね。ですから、どちらを採用するかということによりますけれども、中等度の炎症変化でとどめておいていいかなと思います。

もしあれば事務局で見ていただいて、意見を求めてもらえば、私のほうで何か提案してもいいかなと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の御意見をまとめると、中等度の肝臓と消化管の炎症というような記載でよろしいかということで、ただ、事務局が一応確認をしてくださいねということかと思しますので、よろしく願いいたします。

それでよろしゅうございますか。

○ ○○

はい。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございました。

そうすると、ここまですかね。亜急性は終わりましたね。

では、慢性のほうの説明をお願いします。

○ ○○

では、評価書案38ページの2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験です。

まず、イヌの1年間慢性毒性試験です。無毒性量は雌雄とも5 mg/kg体重/日とする案としております。所見については次のページの表25にございます。

お伺いしていた点は、その下のボックスの中です。

まず①としまして、雄で認められた肝臓の重量増加についてです。こちらは5 mg/kg体重/日投与群については適応性変化としまして、また、20 mg投与群については毒性所見とする案としておりました。こちらについて、先生方から御同意をいただいております。

続いて、②ですが、20 mg/kg体重/日投与群の雌で投与初期に認められた嘔吐、体重増加抑制及び摂餌量減少について、本剤の刺激性によるものである可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらについても、先生方から御同意をいただいております。

また、○○から、脱髓の神経組織への影響や膀胱上皮過形成などの所見については、本剤の毒性病理の観点で、その発生機序について議論する必要性を感じますとのことで、先ほど御議論いただいておりますが、そのコメントをいただいております。

続いて、40ページ2行目からラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験です。

こちらについては、まず表26に平均検体摂取量を記載していきまして、また、脚注も記載しているのですがけれども、こちらはまず最初、7週間投与したところ、皮膚障害や体重増加抑制などが認められたことから、8週以降の用量を下げて投与されております。また、最高用量の投与群と1個下の投与量の投与群は、用量を下げる前に4週間の回復期間が設けられたというものになっております。

本剤につきまして、19行目から発がん性群の625/250 ppmの投与群の雄で膵臓の島細胞腺腫の増加が認められたのですが、同系統のラットにおける試験実施施設における背景データの範囲内であることから、検体投与の影響ではないと考えられたとする案としております。無毒性量は雌雄とも50 ppm、発がん性は認められなかったとする案としてお

ろでございます。

認められた非腫瘍性病変については、その次、41ページにかけて表27にございます。

事務局からお伺いしているのがその下のボックスになります。

まず、125/50 ppm投与群の雄において、125 ppmの用量で投与していた投与7週までのみに統計学的有意差のある体重増加抑制が認められていたのですけれども、毒性所見としなかったという点について、こちらは毒性所見としない案で先生方から御同意をいただいております。

続いて、②が臓器重量の変化についてです。こちらに記載の脳、心臓、甲状腺の重量変化について、いずれも毒性所見としないという案で先生方から御同意をいただいております。

続いて、③が雄の赤血球、ヘマトクリット、ヘモグロビンの増加が認められたということについてですが、これらの変化は毒性所見としないということで先生方から御同意をいただいております。

続いて、④ですが、250 ppm投与群の雌雄で認められたカリウム増加についてです。投与終了時に有意差が認められることから毒性所見としました。雄では50 ppm投与群でも投与52週のみ有意差が認められますが、103週では認められないため、250 ppm投与群のみ毒性所見としました。ただ、ドシエでは毒性学的意義のない変化と考えられたとされていることから、この所見の扱いについて御検討いただきたくお願いをしておりました。

こちらにつきまして、先生方からのコメントですが、まず、多くの先生方からこの事務局案に同意いただいておりますが、〇〇からのコメント、43ページの【〇〇より】の④を御覧ください。

カリウム増加については雌雄ともに有意差があり、採用してもよいと思いますが、毒性的な意義はないと思います。調査会で議論していただき、不要との御意見が多ければ採用しなくてよいと思いますといただいております。こちら、御議論をお願いいたします。

続いて、事務局からお伺いしている⑤、5点目ですが、発がん性群の625/250 ppm投与群の雄で認められた膵臓の島細胞腺腫の増加について、発生頻度が背景データの範囲内であることから、検体投与の影響ではないとする案としました。EPAでは検体投与の影響とされているということもありまして、扱いについて御検討をお願いしておりました。

先生方からのコメントを御紹介します。

まとめると、先生方は検体投与の影響としないという案で御同意をいただいているところなのですが、コメントとしまして、まず〇〇からは、背景データの範囲内の発生頻度であること、雄のみの頻度増加であること、腺腫の前段階である過形成病変の増加がないことから、検体投与の影響ではないと判断しますとのことでした。

〇〇から、膵臓の島細胞腺腫の評価は、過形成から腺腫と移行するとされることから、双方の所見を一覧し判断する必要があります。恐らく過形成を含めて腺腫と診断している可能性があります。長期飼育したラットにはよくみられる一般的な所見ですので、背景デ

一タ内であれば毒性所見としなくてよいと思いますとのことです。

〇〇から、背景データの範囲内であることと、腭島を標的とするメカニズムが不明であることから、本剤の影響としない案に賛成です。

〇〇から、事務局案に同意します。

〇〇から、事務局案に同意しますといただいています。

コメントの中にありました過形成についてですが、【〇〇より】の下の【事務局より】⑤で記載していますが、腺房細胞過形成に関する記載はあったのですが、こちらはあまり関係のないものかなと思いますが、御参考までにお示ししております。

続いて、⑥についてですが、625/250 ppm投与群の雌雄で認められた口の周囲、前肢、後肢及び尾の病変について、ドシエ及び海外評価書では、本剤の刺激性に起因するものと考えられており、本剤の経口投与による影響ではなく、直接触れたことによるものである可能性が考えられまして、これらの所見をADI、ARfDのエンドポイントとすべきか否か、扱いについて御検討をお願いしておりました。

いただいた御意見については、まず〇〇から、口の周囲、前肢、後肢及び尾の病変は、本剤の直接的な刺激性が関与する可能性が高いと思いますが、なぜ胃、食道の変化が増加しなかったのでしょうか。過去に審議した剤で刺激性による変化を基にADI、ARfDのエンドポイントとした剤はありますでしょうか。以前に評価した剤で吸入試験の鼻腔の変化が刺激性に起因するとの判断がありました。その際に、NOAELの判断には使用するが、ADI、ARfDのエンドポイントとしなかった記憶がありますといただいています。

こちらにつきまして、44ページの下の方の【事務局より】の⑥を御覧ください。

過去の事例なのですけれども、皮膚や尾への直接的な刺激による影響を根拠としてARfDを設定した事例は見つかりません。なお、刺激性に起因した所見について、無毒性量の検討には含めないものの、評価書本文中で言及されている事例がありました。1,3-ジクロロプロペンの亜急性吸入毒性試験の記載なのですけれども、一次刺激と考えられる鼻腔上皮細胞の変化が認められたという記載をしつつ、また、無毒性量についてはその次の文章で述べるということで、無毒性量の記載とは分けて一次刺激と考えられる所見についても本文中に記載しているという事例がありましたので、御参考にお示ししております。

続いて、先生方のコメントの続きですけれども、〇〇からいただいたコメントです。食道や前胃の角化亢進は経口投与により生じた本剤の刺激性による毒性所見とするならば、皮膚や尾に生じる傷害病変は、APVMAの記載を脚注につけた上で、直接刺激による毒性所見として扱ってもよいかと思います。調査会で議論願いますといただいています。

APVMAの記載というのが、42ページの真ん中あたりのAPVMA 11ページというところに記載しているものだと思いますが、内容としましては、皮膚刺激、消化管刺激・異形成、摂餌量減少による体重増加抑制、肺胞泡沫細胞、呼吸器刺激といった所見は、全身性の毒性刺激というよりも局所作用によるものと考えられる。フェンプロピジンは揮発性であり、混餌飼料への直接の接触による皮膚へのばく露や吸入によるばく露が生じ得るというよう

な記載が豪州の評価書にあったものでして、それを〇〇はおっしゃっていただいております。

また、このAPVMAの記載の中の異形成というところですが、この所見は前腫瘍性病変として受け取られる可能性があるので、慎重に使用する必要がありますといただいております。

続いて、〇〇からのコメントです。所見からは接触による変化が疑われます。ヒトへの外挿ということを考えますと、強い変化を与えるのでなければ、皮膚刺激性をADI、ARfDのエンドポイントとしなくてもよいのではないかと思います。

〇〇からは、経口投与による影響ではない可能性から、ADI、ARfDのエンドポイントにはならないと考えます。なお、表のそれぞれの所見には、注釈として経口投与による影響ではない可能性について記載してはいかがでしょうか。

続いて、〇〇から、所見からは被験物質の刺激性が関与する可能性が高いと思われるので、ADI、ARfDのエンドポイントとしなくてもよいのではないかと思いますといただいております。

御検討をお願いいたします。

続きまして、事務局から最後に7点目で伺っておりますのが、625/250 ppm投与群の雌で認められた、肝臓小葉中心性脂肪と直訳して記載していた所見について、ドシエ及び報告書の本文では本所見について言及はありませんが、下に記載の表のとおり認められております。毒性所見とすべきか御検討くださいとお願いをしておりました。

先生方からは毒性所見とするということで御意見をいただいております。

具体的には、〇〇からは、毒性学的な意義ははっきりしませんが、明らかに頻度・程度が増加していますので、本剤による影響と判断してよいと思います。

〇〇からは、脂質系に影響を与える剤ですので、毒性所見としておくほうがよいと思います。

〇〇より、肝毒性を示唆する他の所見に乏しいようですが、病理組織学的変化の発生率が増加していますので、有害影響と考えます。

〇〇より、毒性所見とすることでよいと考えます。

〇〇より、頻度、程度が増加していますので、被験物質の影響としてよいと思いますといただきました。

いただいた御意見を踏まえまして、41ページの表27、雌の625/250 ppm投与群の所見に追記する案としております。所見名としては小葉中心性肝細胞脂肪変性という記載内容にしているのですがけれども、このような所見名で問題ないかどうかについても御検討いただきますようお願いいたします。

続いて、45ページ1行目からがマウスの80週間慢性毒性/発がん性併合試験です。試験の結果としまして、発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。また、無毒性量は雌雄とも30 ppmとする案としております。非腫瘍性病変は表29にまとめております。

こちら、1点お伺いしております。【事務局より】です。

雌雄で認められた食道角化亢進についてですが、100 ppm以上投与群の毒性所見とすることについて、先生方から御同意いただいております。

慢性と発がん性については以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、38ページまでお戻りいただきたいと思います。

まず、1年間の慢性毒性試験、イヌの試験でございますが、これについては、事務局からの①、②の御質問について先生方から御同意をいただいております。

それから、○○から、頸髄、胸髄及び腰髄の脱髄などの神経組織への影響、あるいは膀胱上皮過形成の所見といったことについての発生機序について議論する必要性ということをごコメントいただいておりますが、これはこれまでの議論でよろしいかと思っておりますけれども、それでよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかに追加の御意見等はございませんか。よろしゅうございますか。

そうしましたら、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験、ラットの試験でございます。

これにつきましては、まず事務局から全部で7つ御質問がございます。

①の体重増加抑制については、途中でドーズを変えているわけですがけれども、非常に高いところでのドーズでは抑制があったけれども、その後落としたりなくなったということでは毒性とはしませんでしたということについては、先生方から御同意をいただいております。

それから、②投与52週において臓器重量の統計学的な有意差が認められたけれども、104週の検査時には影響が認められなかったことなどから毒性影響とはしませんでしたということにつきましても、先生方から御同意を頂戴したところでは。

それから、③試験終了時の検査において赤血球数、ヘマトクリット、ヘモグロビンの増加あるいはMCHCの減少等が認められましたが、関連する病理組織学的所見が認められないということから、偶発的な変化と考えたと考察されていることを踏まえて、毒性所見としなかったということについても、先生方から御同意を頂戴したところでございます。

④のカリウムの増加については、250 ppmの投与群のみ毒性所見としておりますけれども、ドシエのほうでは毒性学的意義がない変化と考えられたとされているということで、御検討くださいということでございました。ただ、事務局案としては毒性所見ととっているわけでありまして、先生方からはおおむね同意をいただいているのですけれども、○○から

は対応しなくてもいいかなというような御意見を頂戴しているところでございますが、○
○、いかがでしょうか。

○ ○○

いえ、採用しなくてもいいというよりも、事務局と同じように同意して採用してもいい
ですよというほうがむしろ強い意見です。

○ ○○

そうすると、このままでよろしゅうございますか。

○ ○○

はい。そういうことです。

○ ○○

ありがとうございます。

④までは終わって、その次、⑤が発がん性群の625/250 ppm投与群の雄で認められた腩
臓の島細胞腺腫の増加についてです。これが、これまでの背景データの範囲内だし、どう
しましょうかというような御質問だったと思いますが、先生方からはおおむねよいのでは
ないかというようなことだったかとは思いますが、まず、○○ですかね。

○ ○○

○○です。

これは44ページの【事務局より】ということで、⑤に書かれていることの確認なので
けれども、これは腩臓過形成ということで、これは腺房細胞過形成という所見があったと
いうことですよ。

○ ○○

そのとおりでございます。だから、外分泌と内分泌なので、事務局の説明のときにもそ
ういう説明があったかと思いますが、直接の関係がないということはあったかと思
います。

○ ○○

ということは、ラットの場合は、私が書きましたように、腩臓の腩島は過形成という所
見は結構みられるのですよね。それに加えてちょっと大きくなったものを腺腫と診断して、
本当はそれぞれクライテリアがあるのですけれども、そこら辺は恐らくあまり意識しな
いで、過形成と腺腫を含めて診断されているのかなという印象を受けました。これが一点と、
ラットでよく見る、特に雄ラットではよく見る一般的な加齢性病変ですので、背景デー
タ範囲内ということですので、採用する必要はないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○と全く同意見で、この試験は1980年後半に行われている試験なので、今みたいな明

確なクライテリアがないと思うので、過形成と腺腫が一緒になっている可能性はあります。

以上です。

○ ○○

○○、よろしゅうございますか。

○ ○○

○○です。

同じで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、これについては本剤の影響としない案ということで、事務局案どおりとさせていただきます。

それから、⑥口の周囲だとか前肢、後肢、尾っぽの病変について、本剤の刺激性に起因するものとドシエでは扱われているということで、これらの所見をADIあるいはARfDのエンドポイントとするかどうかというところの取扱いについて検討していただきたいというのが事務局からの御希望でございまして、それにつきましては、まず○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

かなりひどい刺激性で多分これは動物も痛かったと思うのですよね。ただ、こういう刺激性のものはARfDとかADIには使用しないほうが良いと私は思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

明確にしておかないといけないのは、あくまでも農薬専門調査会での最終的な評価は経口的に入ったもの、それによって体にどういう負の影響があるかというのが大事なポイントだと思います。そういう意味では、混餌によってそれがつくことによって皮膚に色々な刺激による病変がある。それと、食べたことによる食道と前胃の過形成ですね。これは、やはり同じ刺激性と言いつつも分けておかないといけないと思います。

そういう意味で、ここに書きましたけれども、一つはAPVMAの所見にある皮膚の刺激は直接的なものですよということを前提に、まず議論しないとイケないかなと思います。

私自身は入れなくて、どこかに書いていたかな。ごめんなさい。書いていないかな。

○ ○○

毒性所見とはするけれども、直接刺激と書いたほうが良いという御意見ですか。

○ ○○

そういうことです。ありがとうございます。

以上です。

○ ○○

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

意見は同じで、局所の刺激はARfDのエンドポイントにはなり得ないと思いますので、あくまで経口で摂取したものの評価ということを重視したいと思います。

以上です。

○ ○○

○○も同意見かと思いますが、いかがでしょうか。

○ ○○

皆様の御意見と同様です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、この所見はADIあるいはARfDのエンドポイントとはしないというところは皆さん合意をいただきました。

これらの所見が直接刺激であるということを付記したほうがいかどうかというところで、○○からも御提案をいただきましたし、私も提案をさせていただいているところですが、その点についてはいかがでしょうか。

○○。

○ ○○

○○の御意見に同意します。書いたほうが良いと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、それでよろしゅうございますか。

○ ○○

検体の接触による刺激ということで、口から入ったものでないことが分かるように脚注をつけるということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

かしこまりました。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、最後が⑦の小葉中心性肝細胞脂肪で直訳すると書いてあったところを脂肪変性と病理学的な用語に変更していただきまして、これについては、先生方からまず毒性

とすることについてはオーケーが出ていて、それで、用語についてこの用語でよろしゅうございますかということを変更してお伺いしたいと思いますが、先生方、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。では、このように事務局案どおりとさせていただきます。

そうすると、ここまで終わったから、次は（3）80週間慢性毒性/発がん性併合試験のマウスの試験でございます。これについては、事務局からは100 ppm投与群における発生頻度は少ないけれども、対照群では認められていないということからして毒性所見といたしましたということでありまして、先生方からは皆さん御同意いただいているところでございます。よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

何か追加とか忘れたこととかはございませんでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

そうしましたら、慢性毒性はここまでですね。お願いします。

○ ○○

続きまして、発達神経毒性試験です。46ページの3行目からです。

ラットの試験です。11行目からですが、本試験では400 ppm投与群の児動物の雌で生後72日に脳絶対重量の減少が認められております。これは3.1%と軽度であることと、病理組織学的検査では異常が認められなかったことから、検体投与による影響とは考えられなかったとする案としております。無毒性量は母動物で40 ppm、児動物で100 ppmとする案としておりまして、また、発達神経毒性は認められなかったとする案としております。認められた所見はその下の表31にございます。

こちら、脳重量の減少について事務局からお伺いしております。47ページのボックスを御覧ください。

400 ppm投与群の児動物の雌で認められた脳絶対重量減少について、生後72日では統計学的有意差が認められるものの、用量相関性が明らかでないこと、他の試験でラットの児動物に同様の変化が認められないこと、また、対照群と比較した減少の程度は小さく、3.1%でして、関連する病理組織学的所見が認められなかったことから、検体投与との関連はないとの考察が報告書でもされておりまして、それらを踏まえまして、毒性所見としない案としました。本試験の扱いについて御検討くださいとお願いしております。

外国では、米国、豪州の評価書では毒性所見とされておりまして、さらにARfDの設定根拠ともなっております。一方で、欧州の評価書案では、程度が僅かであり、関連する病理組織学的変化が認められないことから、検体投与との関連なしとされています。

先生方からのコメントです。

○○からは、記載されている解釈に同意します。毒性所見として採用しなくてよいと思います。

○○から、2年間慢性毒性/発がん性併合試験でも52週目の脳の絶対重量が若干減少して

いましたし、剤の毒性として、発達神経毒性という視点も含め、議論させていただければと存じます。

〇〇より、毒性所見としない事務局案に同意します。

〇〇より、DNT及び繁殖試験では、ほぼ同用量でNOAELが求められており、その根拠は体重増加抑制です。総括的に考えると、脳実重量減少は身体が小さいことによると考えられます。したがって、毒性所見とする必要はないと考えますといただきまして、毒性所見としないという先生が多くいらっしゃったほか、また、議論をさせていただければとの御意見をいただいているところです。

続いて、48ページ2行目からが生殖発生毒性試験です。

まず、2世代繁殖試験（ラット）①です。本試験については、無毒性量は親動物、児動物の雌雄とも100 ppm、また、繁殖能に対する影響は認められなかったとする案としていたところでございます。認められた所見はその次のページの表33でございます。

その下に【事務局より】で幾つかお伺いしています。

まず①ですが、P世代の1,000 ppm投与群の雌で認められた肝臓の絶対及び比重量増加についてですが、体重増加抑制による変化である可能性が考えられること等から、毒性所見としない案としておりました。先生方から御同意をいただいております。

続いて、②ですが、F₁世代の1,000 ppm投与群の雌で認められた着床痕数の統計学的有意な減少についてです。ドシエでは、着床痕数減少の結果、F₂児動物で産児数及び調整前の生後4日の生存児数の有意な減少が認められたが、調整後は対照群と同等であったことから、被験物質等への影響ではないと考えられたと考察されています。繁殖能への影響の有無という点で御検討をお願いしておりました。

こちらについて先生方からのコメントは、まず〇〇から、生後4日には母親当たりの児数が同等となるよう調整（間引き）したものであると思いますので、調整後は対照群と同等であったのは当然で、被験物質投与の影響ではない根拠とはならないと考えます。被験物質の影響の有無は考察していません。少なくとも調整後の児数が同等であることを繁殖能に影響がない根拠とはできないと考えますとのことです。

〇〇からは、「調整前・後」が何を指すのかが分かりませんでした。教えてくださいといただきまして、〇〇のコメントを御参考にしていただけるかと考えております。

続きまして、〇〇です。着床数が少ないが、着床した胚は出産し、生存率にも影響なしということから、着床より前の事象について考える必要があります。受精、着床への影響はという点について、雌雄生殖器に病理組織に影響なし、子宮内死亡胚・胎児数は若干多いが、許容範囲であるとのこと。ただ、報告書で着床数よりも出産児数が多い腹が散見されている。また、出生前損失マイナスの値がありとのことで、そういうものの理解が難しいが、顕著な雌雄生殖器官への影響はなく、着床阻害を示唆する所見はないことから、繁殖能への顕著な影響はないと推察されます。毒性・生殖の先生方の御意見を頂戴したく、お願い申し上げますとのコメントをいただいております。

続いて、事務局から伺っている3点目ですが、P世代雄の500 ppm以上投与群で投与初期から認められた体重増加抑制についてですが、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらは先生方から御同意をいただいております。

このほか、〇〇から、48ページ11行目から13行目、二重下線部についてコメントをいただいております。そのコメント内容は50ページのボックスの下のほうになります。二重下線部は記載整備が必要です。体重増加抑制だけで、成熟動物では胸腺萎縮や食細胞増加は認められません。成熟動物の所見ではなく、離乳児観察における食細胞増加であり、これは体重増加抑制に起因していると分かるようにしたほうが誤解はないと考えます。胸腺萎縮は体重増加抑制のみで発現する事象ではありません。萎縮がみられたということは体重増加抑制が毒性であり、その結果、ストレス等で萎縮がみられたと考えるほうが自然と考えます。この二重下線部の記載をもう少し丁寧に記載したほうがよいと感じています。病理、生殖担当の先生方にも御意見をいただきたく存じますとのこと。御検討をお願いいたします。

続いて、次の試験が50ページ2行目からの2世代繁殖試験（ラット）②です。

こちらの結果については、51ページですが、事務局案としては、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったということで、無毒性量は親動物、児動物雌雄とも本試験の最高用量100 ppmとし、また、繁殖能に対する影響は認められなかったとする案としております。

その下、事務局からお伺いしている内容が2点ございます。

まず、OECDテストガイドラインとの相違点についてです。黄体数や原始卵胞数、着床痕数、性成熟、精子検査の未実施がありました。ドシエの考察としては、一部は1個前の2世代繁殖（ラット）①の試験で補完可能であり、その他の繁殖性に関する項目では生殖能への影響は認められなかったことから、これらの相違により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えたとの考察でした。

これについて、〇〇より、考察どおりの取扱いで異論はございません。

〇〇より、試験結果の妥当性については認めてよいと判断しましたといただきました。

〇〇からは、当該試験は①の試験よりも低用量で実施されているが、特に毒性も観察されていないことから、①のほうの試験のみで評価可能と考えます。残すなら参考データ、また、その場合もガイドラインと相違点の適切な考察を追加依頼してくださいとの御意見をいただいております。

また、所見についてですが、F₂B児動物の耳介展開の終了がやや遅かったことについて、対照群との差は僅かであり、開始時は有意差が認められなかったことから毒性所見としない案としておりましたが、こちらは先生方から御同意をいただいております。

続いての試験が51ページ9行目からの発生毒性試験（ラット）①です。

こちらですが、まず、次の52ページ3行目からですが、内臓検査において90 mg/kg体重/日投与群の1例に水腎症、尿管及び膀胱形成不全並びに鎖肛が認められたが、1例のみの

発現であったことから偶発的なものと考えられた。また、骨格検査において、胸骨分節非対称等の異常所見が散見されたが、概ね背景データの範囲であることから偶発的なものと考えられたとする案としておりまして、無毒性量は母動物及び胎児とも毒性影響は認められなかったとして、最高用量の90 mg/kg体重/日とする案とし、また、催奇形性は認められなかったという案としていただいております。

お伺いしているのは、その下、52ページ15行目下のボックスです。

こちらは、まず最新のOECDテストガイドラインとの相違点についてです。投与期間が短いなどの相違点がございました。ドシエの考察としては、投与期間についてはガイドラインでは着床から解剖前日までの投与が求められていることから、データギャップに相当する可能性があるものの、投与期間は器官形成期間を通じて行われていることから評価可能と考える等の考察が出てきているところです。

〇〇からは、考察どおり妥当な試験として採用することに異存はございませんといただいております。

〇〇からは、いずれも考察不十分と考えます。必要に応じて再度コメントを求めることは可能でしょうかといただいております。具体的には、まず投与期間が短いという点については、申請者は器官形成期後に投与しなかったことによる影響を考察する必要があるということ。また、甲状腺の影響は他の試験で認められないという考察をしていることに対して、申請者は具体的に他のどの項目に変化がなかったから影響なしとしたのか記載する必要がありますとのこと。また、摂餌量について、3日ごとではなく5日ごとに測定されていたが、影響として高用量群で妊娠11日以降の摂餌量の低下が認められていることとの記載については、申請者は5日ごとでも影響が検出されたと言及したいのかということ。また、性比については、肛門・生殖結節間距離で判定しており、特記されていないことから、正常の範囲だったと考えられるとの考察については、申請者は数値から判断すべきであるとのことでした。

続いて、所見についてお伺いしているのがその下の【事務局より】です。90 mg/kg体重/日投与群の児動物について、骨格検査で対照群よりも多く認められた異常がこちらの表にお示ししているものであります。ドシエ及び報告書では、これらの発生率は背景データの範囲内であり、偶発的なものと考えられているのですけれども、背景データを確認したところ、発生率は僅かに背景データを上回っているように思われました。これらを毒性所見とすべきか、御検討をお願いしておりました。なお、EPAでは、第5胸骨分節非対称のみ毒性所見としており、EFSA、APVMAではいずれも毒性所見とされていないところです。

先生方からのコメントです。

〇〇より、胸骨においてウサギでも同様の所見が得られていること、また、背景値以内であることを毒性所見としない根拠としていたところ、実際には超えていることから、いずれも毒性所見とすべきと考えます。

〇〇からは、毒性所見としなくてもよいと思います。

〇〇からは、統計学的有意差はなし。報告書から胎児数と腹数を確認すると、第2胸骨分節二分、泉門拡張は1匹であること、胸骨分節二分による内臓異常も観察されていないことから、投与による影響にしなくてよいと考えます。第5胸骨分節非対称も有意差がないこと、第5のみであることから、毒性所見にしなくてよいと考えますといただいております。

また、〇〇からは、【事務局より】の中の表の追記をしていただいておりますのと、非相称としていたところを非対称と修正いただきましたので、こちらを踏まえまして、本文中も非対称と修正しております。

加えて、〇〇から1点コメントをいただいております。評価書本文中の頻度の表記は、これまで記載がなかったように記憶しておりますといただいております。

それにつきまして、次のページの【事務局より】でお示ししていますが、背景データを用いて判断がされた場合は、これまでも評価書本文中に値が記載されておりますので、今回も記載する案としております。御確認をお願いいたします。

続きまして、54ページ2行目から発生毒性試験（ラット）②です。こちらは、母動物で500 mg/kg体重/日以上投与群で体重増加抑制、摂餌量減少、胎児及び児動物では1,250 mg/kg体重/日投与群で神経弓の変異の発生率増加が認められておりますが、こちらは参考資料とする案としております。

それについては、表35の下の【事務局より】のボックスですが、OECDテストガイドラインとの相違が認められておまして、混餌飼料の分析が未実施であって、フェンプロピジンの均一性及び安定性が不明であることなど、ほかにも相違点があったのですけれども、それらのことから参考資料とする案としました。

この試験の扱いにつきまして、先生方からのコメントは、〇〇から参考資料とする事務局案に異論はございません。

〇〇からは、参考資料とする案に同意します。

〇〇からは、高用量ばく露データとして参考データとして残してもよいですが、系統不明で各群動物数が通常よりも多いこと、骨格所見の取り方が実験動物の所見ではない（神経弓）ことが若干気になりますとのコメントをいただいております。

続いて、55ページ2行目から発生毒性試験（ウサギ）の①です。こちらですが、まず7行目のところに記載していますが、20 mg/kg体重/日投与群で総動脈幹遺残の発生頻度の増加が認められています。1.7%の発生頻度でしたが、対照群の値に比して統計学的有意差は認められず、背景データの範囲内でありました。

また、20 mg/kg体重/日投与群で認められた重度の胸骨分節不整配列、これは1.6%でしたが、統計学的有意差は認められなかったのですが、背景データの範囲を上回る頻度で出現したことから、検体投与の影響と判断したとする案としております。

以上から、本試験の無毒性量は母動物及び胎児とも10 mg/kg体重/日であるとする案としております。

こちらについてお伺いしているのが、56ページからの①～④です。

まず①ですが、20 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制についてです。これは、ARfDのエンドポイントとしなかったという点について先生方から御同意いただいています。

続いて、②ですが、20 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた重度の胸骨分節不整配列について、骨格変異であり、単回投与で起こり得る毒性影響と考えられることから、ARfDのエンドポイントする案としましたが、当該用量では母動物で毒性影響も認められていることから、扱いについて御検討くださいとお願いをしておりました。

こちらについて、先生方の御意見です。

〇〇からは、事務局案に異論はございませんとのこと。

〇〇からは、母動物での毒性が認められているので、ARfDのエンドポイントととらないと判断しました。

〇〇からは、母動物毒性が認められている用量なので、ARfDにしなくてよいと考えますとのことで、3名の先生のうち2名の先生からは、事務局案と異なり、ARfDのエンドポイントにしないという御意見をいただいているところです。

続いて、事務局からお伺いしている3点目が、この重度の胸骨分節不整配列についての扱いです。報告書では奇形とされていますが、ドシエではdev.tox.comに従って変異に分類したとあります。この所見を奇形とするのか、取扱いについて御検討くださいとお願いしております。

まず、〇〇からは、重度の胸骨分節不整配列ということで、生体機能に影響を及ぼす可能性が高いと思われ、奇形とするのが適切なように思います。

〇〇からは、胸骨分節不整配列は変異と考えましたが、この取扱いについては詳しくないので、〇〇の御意見をお聞かせいただければと思います。

〇〇からは、DevToxの考え方は、同じ所見名を程度によって異常と変異に分けるという考え方です。一方、日本では、程度によって所見名を変えるという分類で実施してきています。今回は奇形と判断されているので、配列異常は異常に分類されるのが妥当です。ちなみに、日本先天異常学会の実験動物用語委員会がまとめている実験動物先天異常データベースでは、胸骨分節不整配列ではなく、胸骨分節配列異常と表記しています。注釈にDevTox判断基準により、当該所見は重篤であったことから奇形と判断されたなどと記載したほうがよいと考えますとのことで、先生方から色々と御意見をいただいております。

続いて、伺っている4点目ですが、20 mg/kg体重/日投与群の児動物で認められた総動脈幹遺残についてです。ドシエにおいて、背景データの範囲内であり、被験物質投与の影響ではないとの見解が示されております。また、事務局案としても毒性所見としない案としました。一方で、米国及び豪州の評価書では毒性所見とされております。欧州でも検体投与の関連があるかもしれないとされていることから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

先生方の御意見としまして、まず〇〇より、胸骨分節不整配列と総動脈幹遺残が共通のメカニズムで起きている可能性もあるように思います。米国と同様、ともに毒性所見と扱うのが適切だと考えます。

〇〇からですが、所見の記載は残した上で、背景データの範囲内であるため、毒性所見とはしないことに同意します。

〇〇からは、報告書の記載から“Combined”で有意差があること、総動脈幹遺残は心大血管系発生過程から考えると、重篤な奇形と考える。3腹で各腹1腹ずつ認められていることから、検体投与との関連を否定できないと考えますと御意見をいただいております、こちらの扱いについて御検討をお願いいたします。

続いて、57ページの2行目からウサギの発生毒性試験②です。本試験では、30 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制あり。また、胎児ではいずれの投与群でも検体投与に関連した毒性影響は認められなかったとする案としておりまして、こちらは参考資料とする案としております。

それについて、【事務局より】に記載していますが、本試験についてOECDテストガイドラインとの相違が認められまして、母動物の死亡率が高かったこと等を踏まえまして、参考資料とする案としました。

こちらについて、〇〇、〇〇からは、参考資料とする事務局案に御同意をいただいております。

〇〇からは、参考資料でもよいですが、誤投与、脊椎骨折による死亡例が対照群も含め1～2割認められていることから、試験結果の信頼性に欠けるとも言えます。溶媒が変わったことで胎児形態への影響がなくなったと考察することは難しいでしょう。削除でもよろしいのではないのでしょうかといただいております、本試験、残すのか、削除するのか御検討いただければと思います。

遺伝毒性の前まで以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、46ページにお戻りいただきまして、9ポツの神経毒性試験についてでございます。これについては、脳重量の低下がごく僅か認められたものを毒性所見とするかどうかというところでございました。米国ではこれをとっているというようなこと、あるいはDNTについてはかなり慎重に判断したほうがよいというようなところもございましたので、御議論いただきたいと私はコメントさせていただいておりますが、確かに変化は乏しいし、わざわざこれを取らなくてもいいかなとは考えておりますが、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

確かにDNT、脳の重量が低くなるとすごく迷うのですけれども、ほぼ繁殖試験と同じ用量でと考えると、積極的にとる必要はないかなと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

今、○○が言われたことと、コメントにも書かれていることで、私は毒性所見としなくてよいと思います。むしろこれを毒性所見としたという米国と豪州ですか。これをしたということの科学的な根拠をどうされるのかなというのがむしろ心配ということはないですが、疑問に感じるところです。採用しなくてよいということです。あと、器質的な変化がないということも含めて。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

器質的な変化がないし、絶対重量が少し低下したとはいえ、比重量は上がっているということからすると、体重が下がったことによってというようなことで説明がつけられるということも考えられますので、これは毒性所見としないということにさせていただきたいと思いますが、他の先生方はよろしゅうございますでしょうか。追加の御意見はよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、続きまして、発生毒性試験のほうに移りたいと思います。

(1)の2世代繁殖試験のラットでございます。

事務局からは3点お伺いがありました。①については先生方皆さん御異論ないというところでございます、②については、○○、この○○の説明で御納得いただけましたでしょうか。

○ ○○

よく分かりました。私、ばたばたしてしまして詳しく見ることができなくて、申し訳ありません。調べて、ここに提示していただいているのを見る限り、○○がおっしゃられている全くそのとおりで、これをもって繁殖能への影響を論じること自体がナンセンスなような印象を持ちました。

ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、丁寧に書いていただきましたけれども。

○ ○○

○○です。

申請者の考察の理由がおかしいかと私も思いましたが、では繁殖能への影響の有無はどうなのかということで、〇〇なりに調べたことをお伝えさせていただきました。報告書の生データまで戻ると引き算が逆になっていて不思議なこともあったのですが、一般毒のお話とか他の生殖試験の結果を考えると、繁殖能への影響はないのではないかなと私は考えたのですが、ここは毒性の先生方で御意見をいただければと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

この繁殖能への影響の有無についてということでございますが、毒性の先生方、何か御意見はございますでしょうか。

〇〇。

○ 〇〇

〇〇です。

〇〇のこの御説明が非常に分かりやすく、繁殖能への影響はないと私も思いました。ありがとうございます。

○ 〇〇

他の先生方、〇〇とかはよろしゅうございますか。〇〇も。

○ 〇〇

〇〇です。

特にありません。

○ 〇〇

〇〇もよろしゅうございますか。

○ 〇〇

〇〇の丁寧なコメントが分かりやすく、生殖能への影響はないと思いました。

○ 〇〇

ありがとうございます。

では、〇〇も影響がないということでよろしゅうございますか。

○ 〇〇

児の生存率には影響がないということで、着床前について考察しなくてはいけなかったところ、私はそこまで行かずに前提がおかしいということだけ書いてしまいました。〇〇の御説明でよく分かりましたので、私も同意いたします。

○ 〇〇

ありがとうございます。

そうしますと、繁殖能への影響についてはなかったということで、先生方、御同意いただいたということになります。

それから、③の体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしなかったという点に

つきましては、先生方は皆さん御同意いただいていると思います。

記載整備として二重下線部に〇〇からコメントを頂戴していますが、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

オリジナルですと、成熟動物なのか、離乳児動物なのか分からなかったのも、割と比較的若い週齢の動物のところでは起こっていると記載したほうがより所見のイメージが正確に伝わるかなと思って提案いたしました。

事務局の修正部分なのですけれども、48ページの11行目は、F₁世代の離乳児雄は、多分私がそう書いたのかもしれないのですけれども、次の12行目の雌雄離乳児と合わせて雄離乳児に直したほうがよろしいかなと思うのと、この修文でやはりまだ気になるのが、F₁世代の雄離乳児で胸腺萎縮が体重増加抑制に起因した二次的な影響であると考えられたと読めてしまうと、胸腺への影響、胸腺萎縮は離乳児だと発達が遅くて萎縮まで行くとなると、何かストレスがあったのかなと考えるのが普通なので、代案として体重増加抑制などに起因したとかとしてはいかがでしょうかとも思ったのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

まず、離乳児と雌雄の書きぶりが行ったり来たりしているので、それをどちらにしましょうかということだと思いますけれども、全体的に事務局のほうで直していただくということで、それから、理由については体重増加抑制だけではないからなどということを入れたらどうかという御提案でございますが、この点については、事務局、いかがでしょうか。

〇 〇〇

恐れ入ります。

胸腺の萎縮なのですけれども、体重増加抑制の結果、ストレスなどということで、もともとは体重増加抑制ということによろしいのですか。「等」がどこまでなのかなと思いましたが、念のため御教示いただければと思ひまして。

〇 〇〇

〇〇です。

Appendixまで戻っていないので、胸腺萎縮を示した子供が他の動物と比べてどのぐらい低体重に推移したのか、今、そこまで言及できないのですけれども、多分離乳児で胸腺萎縮というと、先天性に小さかったか、あるいは何か離乳児に他の子に踏みつぶされてひたすらストレスでちっちゃくて弱々しくて胸腺も小さかったか、どちらかではないかと思うので、ここはAppendixまで戻って、先天性と考えていいのか、あるいはストレスによって体重増加抑制になって、その結果胸腺萎縮になったのかというのは考えさせていただいてよろしいですか。他の一般毒でも別に胸腺への影響は出ていなかったのも、生殖の先生方、

いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

結論を出すのはすごく難しいような気がするのですが、私自身が、薬剤ではないのですが、胸腺の変化が親と子のところで全く逆の動きをするということは経験があったりしますので、例えば母体の妊娠中にすごい重度の炎症などが起きてしまうと、お母さんの胸腺はすごく萎縮した状態にもなって、体重もけそけそなのですけれども、生まれた子供たちを見てみますと、投与というか、例えばウイルス、疑似ウイルスなどですけれども、状況が悪くなればなるほど生まれた子供は逆に大きくなっていたり、親とか親の体重であるとか子供の体重と胸腺が必ずしもパラレルに動いていないというのをよく見るのです。ですので、薬剤によって用量相関性に増えたり減ったり、増えていけば体重が減るというような、物すごくレスポンスが親と子のところで同じ傾向を示すとか、そういうような考え方で胸腺のところを考えていいのかというのが今疑問に感じています。本当にこれは正しいのかもしれないですけれどもね。なので、二次的ということと言い切っていいものかなというのが実は今すごく悩ましいといえますか、答えられないので申し訳ないのですけれども、ではどうするかということで、何か所見を書くにとどめるというそのずるい書き方ですかね。どうなのでしょう。結局、二次的な影響であると考えられたというのは可能性を示しているということで、それは否定も肯定もしていないのかなとは思っていますけれども、ただ“possible”であり得るということを我々の調査会としては認めるといいますか、そういうふうにするべきなのか。どうなのでしょう。結論が出せません。

○ ○○

○○、Appendixまでお戻りいただいて御確認いただくというような御提案いただいたかと思っておりますけれども、それでお願いしてもよろしゅうございますか。

○ ○○

追加ですけれども、混乱するような発言をしましたが、二次的にあるだろうとは考えます。なぜならば、一般毒で免疫毒性が出ていないので、あるいは他の生殖試験で免疫機能がおかしくなる所見が出ていないから、多分幼若動物の胸腺の所見かなと考えます。だから、また○○、○○にも御相談しますけれども、胸腺萎縮をどのぐらい重要にとるかというのも、例数と腹の状態を見ながらまた御相談して、座長にも御確認いただければと思います。

○ ○○

では、この記載ぶりについては、まず○○から御提案をいただいて、それを御確認いただいてというような手順にしたいと思っておりますけれども、事務局、それでよろしゅうござ

いますか。

〇〇もそれでよいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

そのようにさせていただこうと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、この件はそのようにさせていただきます。

そうすると、この（１）はおしまいですよね。よろしゅうございますか。

そうすると、（２）２世代繁殖試験（ラット）です。

これについては、〇〇は残さないほうが良いというような御意見ですか。

〇 〇〇

〇〇です。

第一調査会の再評価病が発生していますけれども、残すのであれば、先ほどの一般毒と同じように、テストガイドラインの相違があるが、評価はできるという一言を入れて残してよいです。

〇 〇〇

これについてはGLP対応でもありますし、よほど信頼性に疑念がなければ注釈をつけた形で残すというところではいかがかなと思いますけれども、他の先生方、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

〇〇はよくて、〇〇もいいですか。

〇 〇〇

はい。それで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

事務局はそれでよろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、そのようにさせていただきます。

それから、事務局からの質問で、耳介展開の終了がやや遅かったことについては毒性所見としなかったということですが、これは先生方から御同意をいただいておりますので、よろしゅうございますか。

そうすると、ここまでおしまい、（３）発生毒性試験（ラット）です。これについては、これもやはり少しOECDテストガイドライン、最新のガイドラインとは相違点があるということでしたが、一応評価は可能だという御意見を頂戴していたかとは思いますが、一方で、〇〇からは、色々不足があって、むしろ再度コメントを求めたほうが良いのではないかというような御意見かと思っておりますけれども、〇〇、お願いします。

○ ○○

○○です。

これも第一調査会病が出ているので、(2)と同じように相違はあるけれどもという注釈を入れて評価可能ということで今の時点ではよろしいかと思いますが。

○ ○○

問い合わせしなくていいですか。

○ ○○

事務局にお伺いしたいのですけれども、この後他の剤でもこういうことがあると思うのですが、いつの時点で相違についてのコメントをどこまで、今の時点から求めていったほうがいいのか、あるいは専門委員として評価可能だろうということでもどんどん進めていいのか、どちらなのでしょう。

以上です。

○ ○○

いかがでしょうか。

○ ○○

今回の場合は、まず発生毒性試験のラットの試験は、次の②はそもそも参考資料と判断されていますので、この1本しかないので、これでラットの発生毒性試験が評価できるかという観点で御覧いただきまして、その場合はエキスパートジャッジですね。ガイドラインに則していないところもあるけれども、評価は可能と考えられたということで御評価いただくのですけれども、何らかガイドラインとの一致がない部分について判断できないと。この試験では発生毒性の評価ができないということでしたら、何らかの対応を求めるということもあるかと思います。いずれにしても、どういった情報があれば評価できるのかであるとか、そういった点は今回この評価をする際にエキスパートジャッジをまずしていただきたいというのが事務局からのお願いです。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

ありがとうございました。

そうしたら、○○としてはやはり申請者に意見を求めたいという気持ちが強いです。評価はできると思うのですけれども、やはり他の申請者の議事録を見ながら、どこまでTGと違っていても、この試験は評価が可能かという意見をこの後述べていくときに、あまり簡易的なコメントだけだと、後々また困るのは我々ではないかと思ひまして、特に質問が分からなかったのが、3日おきではなくて5日おきの摂餌量は、5日おきでもできたということを書きたかったのかとか、あと、投与期間は多分みんなこの投与期間について器官形成期だから催奇形性は評価できるともちろん書いてきて、私もそれは同意するのですけれ

ども、では、器官形成期の後の器官が大きくなっていくこととか、マチュレーションも含めて、そういうことは他の試験、2世代繁殖等から影響はなかったと書いていただいたほうがいいのではないかなという私の気持ちです。ただ、これは先生の方針で、今はそれはいいのではないのですかと。評価できるのできないのと言われれば、私もいや、できません、だけれどもというのがいつまでもついてくるところなので、先生方の御意見で。

○ ○○

○○、おっしゃることはよく分かるのですが、ただ、申請者に本当に必要かどうかというところは、確認をさせていただきたいのは、試験はやり直すわけではなく、データとしてはこのままのデータでございまして、それをどう解釈するかというところで申請者側の説明が不足しているというところをどこまで書かせるかというところになるかと思うのです。一方で、試験は変わらないので、そうすると、こちらで読み取れるところがどこまで読み取れるかというところのせめぎ合いかなと思うのですけれども、その辺りは議事録等に残るしというところからすると、先生、本当に申請者に一回戻したほうがいいですか。

○ ○○

○○です。

投与期間については聞いたほうがよろしいかと思えます。いかがでしょうか。

○ ○○

事務局、いかがでしょうか。

○ ○○

投与期間に関しては、今回提出された他の試験を御覧になっても判断できないということでしたら、リスク管理機関のほうにバックするというのとは一つの方法かと思えます。

○ ○○

○○です。ありがとうございました。

他の生殖の先生方が特に不要だということであれば、専門家のエキスパートジャッジということでどんどん判断していくということは異論はございません。ただ、私はそれでいいのかなと若干思いましたが、議事録を見ていただいて、他の申請者がそういううるさい人たちがいるぞということが分かれば、それでよろしいかと思えます。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私はここに妥当であると書いてお返ししたつもりだったのですけれども、どうも書いてなかったみたいで申し訳ありません。私のコメントがここにはないですね。

評価をするということに関しては、先生方と一緒に異存がございません。

○○が気になさっておられることも、すごく私も実は同じく感じます。ただ、それは5

日ごとに測定されたということの妥当性というか、何か上手な理由をつけてほしいということですかね。記録を残してほしいということなのかなと思うのですが、ジャッジだけを考えたときは、大きな影響はもしかしてないのかなとも考えました。

それともう一つ、そもそもなのですが、この調査会で今こうやって議論してこうすべきなのかというのを返して、こちらの意向に沿って書かせるということをおられるのですかね。それとも、こういうところを質問して、向こうがニュートラルにまた答えを返してくるのを待った上で、それが我々の、例えば今、〇〇が気になさっておられることに対して満足させる答えではなかった場合、それがまた延々と続いていくような状況になるのでしょうか。それはさっきの最初のところで、もう一つ、生殖の評価のところで、私が間引きの問題が分からなかったからということでありましたよね。あれは、あそここの部分の文章というのは全く説明にもなっていないと思うのです。ただ、それを書き直させるべきなのか、それとも我々のところで他のデータも合わせて見た上で、だから、〇〇のときは、そこは非常に丁寧に説明していただいていたのですけれども、生殖のところで他のところで影響がないということで補完できるということで、あえてそこは書き直させる必要もなく、このまま我々のところで判断を進めていっていいと考えたのが議事録であるとかに残っていくから、それでいいと。

どうすべきなのかということなのですが、私はこちらのほうの判断でそれが記録に残って行って、それでよいのであれば進めていったほうが、時間のこともありますし、いいのかなと思うのですが、〇〇がおっしゃられたように、その後またこの上の会議か何か、私は分からないのですが、そこでまた詳しく問われたときに、今度、我々がディフェンスではないですが、説明をする義務が生じてしまうから、そのための説明する材料として申請者のほうからそういう記述といいますか、言質と言葉が悪いのですが、そういうようなものを提出させておくほうが安全であると。逆にそれがその後最終的に早く審議を進めていくことに、進めてあげられると言葉がおかしいかもしれないのですが、その後も含めて、トータルで見たときに早く進むのであれば、提出させたほうがいいかなと思うのですが、ここの辺の判断というのは私も分からないのですが、事務局の皆さん方はどうお考えですか。

○ 〇〇

〇〇、ありがとうございます。

まず〇〇、今の〇〇の御意見に対していかがですか。

○ 〇〇

〇〇です。

すみません。時間を取っておりますが、エンドレスで納得する理由が出てくるとは思わないのですが、あまりにもこの理由はエキスパートジャッジに依存していないかなと思うだけです。だから、議事録を見て、もう少し我々は、我々なのか、私はなのか分かりませんが、少なくとも〇〇は申請者はもう少し丁寧に書いてほしいという希望が

ございます。進め方がエンドレスになるのではなくて、もし申請者にこれを返すのであれば、それが完璧な答えではないとしても、もう一回申請者に考えさせるということが私は他の剤にも今後の評価にもいいのかなと思って、こういうコメントを残させていただきました。

以上です。

ただ、試験をやり直させるというわけではないので、5日ごとに測定した結果がよかったよという理由を何か考えてくださいねということになりますよね。

です。

私の記憶ですと、多分ガイドラインは3日だけれども5日でも大丈夫だというふうには理由が書いていないように取れたのです。だから、もしそうではなかったら、このコメントは不適切なのですけれども、試験をやり直すなんていうことは全く申し上げていなくて、足りないところ、相違点はどこで、それはこういう試験結果から申請者は評価ができると考えるということをもう少し書いていただきたいなという印象というか希望を申し上げました。ですから、絶対これに対して返してもう一回コメントをください、くれないと駄目だとか申し上げているわけではございません。

1つだけ確認ですけれども、これは新しいガイドラインになって3日になったのですか。それとも、もともと3日だったのに勝手に5日になってしまっているということですか。

多分新しいガイドラインになって頻度が高頻度になったのだと思います。

ということは、もともとの最新のOECDテストガイドラインとの相違点というものの中の範疇ですよ。

はい。

だから、旧ガイドラインではこれで認められていたということですかね。

はい。

それに対して、新たな解釈を求めようということになりますか。

ドシエでの考察が不適切だなと感じて、ここの評価書52ページのドシエでの考察の4行目に摂餌量については云々かんぬんと書いてあるけれども、これは5日ごとでも評価がで

きたと書いてあるのかしらという私の単純な質問でした。

すみません。混乱が混乱を招いていますか。

○ ○○

どうでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

1点だけ御説明しておきたい点がありますのは、農薬第一専門調査会のほうで、「農薬の食品健康影響評価に関する事項の調査審議における留意点について」ということで、白いガイダンスを先生方にもお配りしているかと思うのですけれども、その中に今疑問を持たれた点の一部についての説明がありまして、農薬の食品健康影響評価に関する審議の基本的な考え方というのをおまとめいただいております。指針及び農薬第一専門調査会で決定した考え方を踏まえて評価することとする。提出された試験成績の範囲で専門委員が専門家として判断を行うことを原則とする。なお、農薬抄録等も、こちらにはサマリードシエも入りますけれども、農薬抄録等も参考にするが、可能な限りより詳細なデータのある試験成績報告書を基に評価することを共通認識とする。各専門調査会は農薬抄録又はサマリードシエの修正をするための会合ではない。審議の際には、提起された事項についてその取扱いを専門委員が判断（エキスパートジャッジ）することを原則とするが、記載の不備等により判断できない場合には申請者に見解を求めることができることとするということ、サマリードシエですとか、農薬抄録の記載がおかしいので直させるということではなくて、その点はおかしいことには気づいたけれども、エキスパートジャッジだとどうだということを議事に残しておくことで問題ないというような記載がありましたので、今日の疑問の中の一部はこれで解決していただけるのかなと思いました。それでもさらに判断できない点については、見解を求めることができるというおまとめをいただいておりますので、御紹介させていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

お任せします。

○ ○○

よろしゅうございますか。

では、この件については、一応先生方皆さんエキスパートジャッジできるという御判断を頂戴しているところでございますので、今の議論は議事録に残していただくということにして、再度コメントを求めるということはないという方針でさせていただきたいと思っております。

時間が大分押してしまったのですけれども、御説明いただいたところまで終えたほうが

いいですよ。

そうすると、今のこれが評価ができるというところまで終わりましたけれども、その次に、骨格検査の異常ですね。これを毒性とするかしないかというところで御意見が分かれていますようですが、〇〇は毒性所見としなくてもよいということでしたが、それでよろしゅうございますか。

○ 〇〇

私はこれは毒性所見にしないというのでいいのではないかなと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇は1つだけは毒性にしたほうがいいけれども、あとはいいというような御意見かと思いますが、いかがですか。

○ 〇〇

そこは色々書いてありますけれども、毒性所見にしないでいいと書いています。

○ 〇〇

全部なくてよい。

〇〇、多数決ではないけれども、お二人は毒性所見としないでよいとおっしゃっていますが、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

私はウサギで同じような所見が出ているというところが引っかかって、こちらもとるべきではないかなと思ったということを書かせていただいたのですが、確かに頻度、それから、有意差というところを見ますと、この試験からそういった結論が導かれるわけではないとは思いますが、この試験において所見とは取らないということに同意をいたします。

本文のほうでも「概ね」背景データのうちであるという書き方にさせていただいたかなと。52ページ8行目で「背景データの範囲」とされていますので、私は超えているのだから根拠にならないではないか的なことを書きましたが、それも本文のほうでは適切な書き方になっているかと思しますので、私も同意いたします。

○ 〇〇

ありがとうございます。

そうすると、それは毒性所見としてとらないということにさせていただきます。

(4)のこの試験については、参考資料に今なっていますが、〇〇は残さなくてもいいんじゃないというような御意見でしたか。

○ 〇〇

〇〇です。

私は残さなくてもいいんじゃないと言っていますけれども、残してもいいです。

ただ、〇〇にお伺いしたかったのが、神経弓という言葉は時々他の評価書でも出てくるのですけれども、ヒトなのかなとか、あるいは骨化した後の解剖学的な用語なのかなと思ったりもしたのですけれども、その理解でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

これはヒトというか、椎骨の発生のときに使う言葉だろうと思いますけれどもね。なので、僕自身も違和感があるなと思って読んでいました。ただ、血管弓と神経弓というような感じで使われていて、逆に申し訳ないのですけれども、例えば神経弓の異常に関しての先天異常学会の用語というのはどうですか。用語集のところで定められておられますか。

〇 〇〇

調べ直したのですけれども、先天異常の実験動物のデータベースには神経弓という言葉は使っていないのです。どちらかというボディとアーチで分けているので、骨化した後のことについての用語はございませんでした。

〇 〇〇

なので、恐らく我々は椎骨の発生の専門でも何でもないのですけれども、そのレベルであまりふだん使わない用語かなと思います。

〇 〇〇

〇〇です。

そういうことはありますけれども、参考データで残してもよいと思います。他の2名の先生が参考データでと言ってるので。

〇 〇〇

ただ、非GLPだし、所見の書きぶりもどうかなというところからすると、消してもというような御意見はある意味ごもっともかなとも思いますが、残しましょうか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

では、残す方針で、参考資料というこのままの状況で残すというところにさせていただきます。

5分の時間がたってしまいましたので、発生毒性は全部終わらなかったのですけれども、今日はここまでにさせていただきたいと思います。

事務局、よろしいですか。

そうしますと、事務局、この後の扱いについて御説明をお願いします。

〇 〇〇

では、本日いただきました修正のコメントにつきまして反映して、次回の御審議のために用意したいと考えております。

あわせて、今後の開催日程についても御相談させていただいてよろしいでしょうか。

第三専門調査会の次回なのですが、11月13日月曜日午前とかなり近いタイミングで予定

してございます。本日御審議いただいたフェンプロピジンの継続を考えておりますので、先ほど申し上げた本日いただいたコメントを反映した版というのを今週金曜日の10月27日に先生方にメールでお送りいたしまして、御検討いただくということで、スケジュールがタイトになってしまうのですが、そのような形でもよろしいでしょうか。

○ ○○

よろしいでしょうかと言われても、それで皆さん、お願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、次回は11月13日午前ということでよろしくお願ひ申し上げます。

また、資料はそのままお手元で保管いただけますと幸いです。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、本日の議事はここまでとさせていただきます。どうもありがとうございました。また引き続きよろしくお願ひします。

以上