

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第 199 回議事録

1. 日時 令和 6 年 6 月 12 日（水）14:00～16:38

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）動物用医薬品（スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤（動物用シノラル液））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）

山中専門委員、赤沼専門委員、新井専門委員、井上専門委員、今井専門委員、植田専門委員、大山専門委員、川本専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、平田専門委員

（専門参考人）

小林専門参考人、森田専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

及川事務局次長、前問評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、糸井係長

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請（令和 6 年 6 月 17 日現在）

資料 2 （案）動物用医薬品「スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤（動物用シノラル液）」

参考資料 1 動物用医薬品・飼料添加物評価書「サルファ剤」

参考資料 2 動物用医薬品評価書「トリメトプリム」

6. 議事内容

〇〇〇 定刻になりましたので、まだ見えていない先生がいるのですが、ただいまより第 199 回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

本日は、〇〇〇が御欠席で、12 名の専門委員が御出席です。

専門参考人として〇〇〇に御出席いただいております。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。

○事務局 資料の確認に先立ちまして、事務局からの御連絡を申し上げます。前回に引き続き、今回も通信状態が不安定でございます。策は講じているのですが、音声聞こえない、画像が乱れるなどの不具合があれば、チャットなどでお知らせいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、お手元に資料を御準備ください。

本日の議事は「動物用医薬品（スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤（動物用シノラル液））の食品健康影響評価について」及び「その他」でございます。

本調査会は、ウェブ会議を併用して非公開にて開催いたします。ウェブ出席されている先生方におかれましては、発言を希望される際にはカメラに向けて手を振っていただくか、黄色い挙手カードを御活用ください。

また、〇〇〇より全員に対して同意を求める場面もあるかと思いますが、同意する場合は手で大きな丸をつくらせていただくか、青い同意カードをカメラに向けていただければと思います。

皆様のリアクションを見ることができるよう、カメラも常にオンにさせていただきたいと思います。

次に、資料の確認です。本日の資料は、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1から2、参考資料1から2及び机上配布資料1から3です。

資料に不足等はございませんか。

議事、資料等の確認は以上でございます。

また、会場の皆様に御連絡です。お手元にごございます紙資料につきましては、原則、事務局にて回収させていただき予定でございます。本日の審議内容について、調査会終了後も確認したいなどの御希望がある場合は持ち帰ることも可能ではございますが、不要になりましたら、事前に送付したCD-ROMとともに返送していただきますようよろしくお願いいたします。

〇〇〇 続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」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。

○事務局 御報告申し上げます。

専門委員の先生方から御提出いただきました確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定の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該当する専門委員はいらっしゃいません。

〇〇〇 御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、議事に入りますが。

○事務局 事務局からよろしいでしょうか。

先ほど〇〇〇から本日は急遽欠席という御連絡がありましたので、本日の御出席の先生方は11名です。よろしくお願いいたします。

〇〇〇は御欠席ということで、出席人数が変更になりました。

それでは、議事（１）「動物用医薬品（スルファメトキサゾール及びトリメトプリムを有効成分とする豚の飲水添加剤（動物用シノラル液））の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 説明させていただきます。

前回の調査会で継続審議となった動物用シノラル液について御審議をお願いいたします。

資料２を御準備ください。

今回は、前回審議済みですが、遺伝毒性試験について御意見をいただきましたので、遺伝毒性試験と、前回個別データの確認等の宿題があった亜急性毒性試験の（３）の試験及び慢性毒性試験以降について御審議をいただくものでございます。

それでは、資料２の８ページをお開きください。

資料のページは、ページの下に記載しているページ数で申し上げます。先生方で電子媒体で御覧になっている先生方におかれましては、PDF ページだと表紙の１ページ分がプラスになりますので、御注意ください。

それでは、前回のおさらいとなりますが、本剤の概要について簡単に説明いたします。

本製剤は、スルファメトキサゾールとトリメトプリムが５対１の割合で含まれている配合剤です。

今回は、豚のストレプトコッカス・スイス感染によるレンサ球菌症の効能追加に対する再審査申請に伴う評価要請です。

９ページをお開きください。

９行目の主剤についてですが、スルファメトキサゾールとトリメトプリムはポジ剤スキームで評価され、現行のリスク管理の範囲で使用される限りにおいて、食品健康影響は無視できる程度と評価されております。

次に、１４ページを御覧ください。

１４ページの３．遺伝毒性試験でございます。

こちらは御意見により、*in vitro* のヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の陰性の結果が追加されております。

また、*in vivo* の１つ目の染色体異常試験について用量を確認しましたところ、１６０ mg 対 ３２０ mg、又は ８００ mg 対 １６０ mg と ５対１であったため、今回は、スルファメトキサゾールとトリメトプリムの配合割合が本製剤と異なるため、参考資料としておりましたが、今回用量を確認したところ、５対１であったということで、参考資料ではなくてもよいのではないかと御意見をいただいております。

また、スルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤と記載しておりましたが、*in vitro* では配合剤ではなく単剤の同時処理であり、*in vivo* では単剤の同時投与ではないかと御意見をいただき、スルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤と記載していたところをスルファメトキサゾールとトリメトプリムの同時処理又は同時投与と赤字のとおり修正し、資料を準備いた

しました。

しかしながら、その後、参照 19 の *in vivo* の試験はスルファメトキサゾールとトリメトプリム合剤を使用していたことが確認できまして、そのため、投与方法としては3パターンあることが分かりました。どのように記載したら良いのか、御意見をいただきたいと思っております。

本日御欠席の〇〇〇から、*in vitro* は同時処理、*in vivo* は同時投与ということが一般の方には分かりにくいということから、今の赤字のようにスルファメトキサゾールとトリメトプリムの同時処理又は同時投与とまとめて並列で記載するよりも、それぞれ *in vitro*、*in vivo* で、同時処理や同時投与と記載すれば分かりやすいのではないかと御意見をいただいております。

15 ページをお開きください。

15 ページの本文中の修正については、今回の表 2 の修正に伴い、記載の修正をしております。結論について変更はございません。

次に、18 ページをお開きください。

18 ページの亜急性毒性試験（3）のラットの 30 日間亜急性毒性試験を御覧ください。こちらは、前回、何を毒性所見に取るのかを確認するために個別データが分かるような資料を作成することと、比較対照として設定されていましたがトリメトプリム投与群が2群設定されていたのですが、前回1つの表にまとめて記載しておりましたことに関して、2群を分けて記載するように御指摘いただき、再確認することとなった試験でございます。

個別データの確認のために作成した資料が机上配布資料 1 でございます。こちらを御準備ください。

また、机上配布資料 3 は、肝肥大や肝臓重量の増加があったとしても、病理組織学的検査など異常所見がみられない場合は適応性変化として毒性所見とはしないとした調査会決定をした資料でございます。本試験は、臓器重量に有意差があったものの、病理組織学的検査では異常がみられなかった臓器が多かったのですが、判断の参考になると思い、準備いたしました。

それでは、机上配布資料 1 について簡単に説明します。

机上配布資料の 1 ページですが、こちらはスルファメトキサゾールとトリメトプリム合剤投与の所見を表したものでございます。丸印があるものについては有意差があったものでございます。赤字につきまして、黒丸と赤丸があるのですが、赤丸については原著で言及している所見でございまして、こちらをもとに毒性所見の表を作成しました。

2 ページなのですが、こちらはスルファメトキサゾール単独投与の表でございます。

3 ページ目がトリメトプリムの単独投与の表でございます。

4 ページ以降なのですが、もともとなった原著の論文を添付しております。

こちらの机上配布資料 1 を横に置いて御審議いただければと思っております。

それでは、評価書の 18 ページの表 4 を御覧ください。評価書 18 ページの表 4 がスルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤、表 5 がスルファメトキサゾール単独投与、表 6 がトリメトプリムの単独投与の毒性所見の表です。表 6 につきましては、300 mg までの投与の a 群と 600 mg までの投与群の b 群と表を分けております。

原著論文の本文で言及している所見をそれぞれの表に記載しましたが、毒性所見と取るのか

どうか御確認の照会をしておりました。

また、個別データを確認すると、スルファメトキサゾール投与群とトリメトプリム投与群の高用量でラットの例数が減少しておりました。これを死亡とみなし、脚注で説明しておりますが、死亡と取ってよいのか、脚注の内容に問題がないのか、御確認いただきたいと思っております。なお、脚注の書き方なのですが、前回スルファメトキサゾールとトリメトプリム合剤の表4で御審議いただいた脚注をもとに記載をしております。

本試験の結論としましては18ページの24行目から記載しており、雌雄の360 mg 投与群でみられた甲状腺絶対及び相対重量の増加及び甲状腺濾胞上皮細胞肥大により NOAEL を 180 mg/kg 体重/日として、スルファメトキサゾールとトリメトプリムの配合による毒性の増強はみられないとしております。

それでは、個別の専門委員からの御意見を御紹介したいと思っております。この検討をするに当たって、分かりやすいように机上配布資料を横に置いていただきたいと思います。

それでは、紹介させていただきます。20ページの16行目からの専門委員からの御意見を御覧ください。

1つ目は〇〇〇からの御意見で、表4の雌の1,800 mg 投与群の胸腺相対重量について、有意差がないか、明らかに低値なので毒性影響だと考えるという御意見です。

21ページをお開きください。

その御意見に対して、〇〇〇から、評価書の整合性を取るために、有意差がない変化は記載しなくてもよいのではないかと御意見をいただきました。

こちら、机上配布資料の12ページに表7としてスルファメトキサゾールとトリメトプリム合剤の臓器重量の表があるので、こちらを横に置いていただき、一緒に見ていただければと思います。

次に、コメントの2つ目と3つ目の御意見なのですが、こちらは〇〇〇からの御意見でございまして、評価書の表4の肝臓重量の増加と腎臓重量の低下はほかに毒性影響がみられていないことから、毒性所見と取らなくてよいのではないかと。ほかの先生の御意見を伺いたいという御意見でございます。

4つ目の御意見の表5の甲状腺重量についての御意見ですが、〇〇〇から御意見をいただいております。これは雄の甲状腺絶対重量と相対重量を毒性所見とみなすという御意見なのですが、最高用量の2,250 mg 投与群において有意性がみられなかったことについて、どのように脚注に記載するのかといった御意見をいただきました。数値ミスがあるのではないかと、動物数の減少が影響しているのではないかとといった御意見でございます。現状は2,250 mg 投与群では有意差はみられなかったという脚注でございまして、動物の死亡等が影響しているかと記載するのか、御意見をいただきたいと思っております。

次に、23ページの5つ目の御意見を御覧ください。表5についての御意見でございます。表5につきましてはスルファメトキサゾールの投与群の表でございます。こちらは机上配布資料で言いますと、机上配布資料1の9ページの表5がスルファメトキサゾール投与群の臓器重量の表になっております。こちらも一緒に御確認いただければと思います。

評価書の表5の胸腺絶対及び相対重量については毒性所見と取るという御意見なのですが、どの投与量から取れば良いのかといった御意見でございます。

〇〇〇からは、雄の胸腺重量低下については1,500 mgで毒性所見としており、2,250 mg投与群では有意差がみられていないので、それを脚注に記載してはどうかという御意見です。

〇〇〇からは、雌の胸腺相対重量について、有意差はないが、明らかに低値なので、1,500 mgから毒性として取ったほうがよいのではないかと御意見です。

また、〇〇〇からは、胸腺絶対重量、相対重量ともに毒性影響としてよいと思うという御意見をいただいております。

6つ目のコメントとしましては、〇〇〇からの表5の血液学的所見についてで、雌のヘマトクリット値は2,250 mg投与群では有意差はないが、明らかに低値なので毒性所見として取ってもよいのではないかと御意見でございます。

7と8につきましては、表5の肝臓重量の増加と腎臓重量の低下についての御意見です。重量以外に毒性影響がみられていないので、毒性所見として取るのかどうかは議論が必要という御意見でございます。〇〇〇からは、腎重量については相対重量が対照群とほぼ同じ値であるため迷うところだと御意見をいただいております。

次に、評価書の24ページ13行目の9つ目の御意見です。表はトリメトプリム投与群の表ですが、こちらの雄の白血球数の御意見でございます。a群、b群ともに最高用量のみ毒性所見とし、a群の低用量群でみられた有意差は毒性所見とみなしていませんが、御意見をいただきたいと思っておりますといった御意見でございます。

コメントの10から14は、表6の腎臓、脾臓、肝臓重量について、ほかに毒性影響を示す所見がないものの、毒性所見として取るべきなのか、あるいは毒性と取らないのか議論が必要といった御意見でございます。

次に、25ページのコメントの15は表6のb群の取扱いでございます。合剤の比較対照としてa群のみでよいのではないかと御意見と、参考としてb群を記載しても良いのではないかと御意見です。b群を残すのかどうか御意見をいただきたいと思っております。

次に、コメントの16番です。26ページです。結論部分の書き方について、同じ表現が結果の部分にもみられるので、すっきりさせるために記載を検討したほうがよいという御意見です。18ページの23行目の結果の記載を「配合による増強はみられなかった」としているところを「配合による影響はみられなかった」と修正しようと思っておりますが、それで問題ないか御意見をいただきたいと思っております。

26ページの22行目からですが、事務局から照会していた事項についてです。病理組織学的検査において、どれを毒性に取ったら良いのか確認いただきたいものを本文中に点線枠中で記載しておりました。これについては、いただいた修正意見については記載の修正をしております。

また、このことについて、26ページの30行目ですが、〇〇〇からは、単剤投与群の結果については本文中に記載しなくてもよいのではないかと御意見をいただいております。この御意見に沿いますと、評価書の18ページの点線枠内の12行目にスルファメトキサゾールの大量

投与群の下垂体についての病理組織学検査の所見を記載しておりますが、この部分は削除することになります。削除してよいか御確認をお願いいたしたいと思っております。

まずはここで説明を区切らせていただきます。どの所見を毒性所見と取るのか、NOAEL と配合による毒性の増強について確認をお願いいたしたいと思っております。

〇〇〇、よろしくをお願いいたします。

〇〇〇 それでは、まず遺伝毒性について、新たな御意見がありましたので、それについてまず見ようかと思えます。これは、〇〇〇から、もう一回よく読んでいただいて、一つは参考資料ではなくて大丈夫だということと、それから、投与の仕方について、同時処理又は同時投与という書き方にするとということ。さらに、〇〇〇からの御意見として、これを表に移したほうが良いのではないかと御意見があったわけなのですが、まず〇〇〇、特にこの御意見について追加するようなことはございますか。

〇〇〇 〇〇〇です。

改めてデータを見てみると、14 ページの *in vitro* の上から 2 つ目の知見の存在が新たに確認されましたので、それを追記させていただきました。

1 つ目の陰性知見はトリメトプリムとスルファメトキサゾールの配合割合が不明の試験であり、配合割合が明確な新たに認められたこの知見は有益と考えまして、追記させていただきました。

あと、その下の *in vivo* の染色体異常試験で患者由来の末梢血リンパ球を見たものは、改めて数値を確認したところ、1,600 と 320 の配合剤ということで 5 対 1 となり、シノラルの配合割合と一緒にした。したがって、配合割合の観点からは参考資料とする必要がないというコメントです。

あと、合剤という表現ですが、*in vitro* の処理は基本的に同時処理ということでした。改めて見てみますと、*in vivo* の中には実際に合剤を使ったものがありますので、具体的な記載の方法はより適切な書きぶりで御検討いただければ良いと思っております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

まず、参考資料ではないということは今伺ったことでもはっきりしていますので、ここはどのように直すということ。

それから、投与の仕方なのですが、やはり *in vitro*、*in vivo* で様々なものがあるということを見ると、〇〇〇からの御意見も入れて、表で直すのが良いのではないかと思います。

皆様、どうでしょうか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

〇〇〇 染色体異常試験のこのところ、尿路感染症の患者さんのリンパ球ですよね。そうすると、この *in vivo* の後ろの染色体異常試験に参考資料として a) は要らないですか。脚注に尿路感染症患者に治療目的で云々ということが a) としてありますよね。下の表だと小核試験と染色体異常試験に a) がついているのですが、これは要らない。別の試験。ここは患者由来となっているので要らないのかなということ。

あと、15 ページなのですが、これもちょっとしたタイプミスだと思うのですが、4 行目、10 行目ですかね。1920 にカンマが抜けているのと、それから、もう一つ気になったのが 28 行目なのですが、「スルフィソゾール」の「イ」が。それだけです。

〇〇〇 まず、誤植的なところは直していただくとして、a) ですよ。これは *in vivo* の下 2 つの試験で a) がついていて、ですが、両方とも尿路感染症の患者由来で、〇〇〇の御指摘がいま一つ飲み込めなかったので、ごめんなさい。

〇〇〇 5 対 1 で投与しているものの結果ですよ。そうすると、これは尿路感染症の治療を目的としてやったものなので、〇〇〇が患者由来でされたのではないかなと。同じその前でも参考資料 10 になっているので。

〇〇〇 つまり、この 3 つはももとの検体は同じところからということですかね。そうすると、確かに参考資料と。ただし、6 対 1 ということは確認しないと。

〇〇〇 よろしいでしょうか。

もう一度詳細を確認すべき内容ではあるかと思うのですが、私の記憶では、参考資料を削った *in vivo* の最初の試験ですね。患者由来末梢血リンパ球と書いたこれの参照 4 は IARC ですので、非常に簡単にしか書かれていません。記載内容は参照 19 という論文から持ってきたものですが、そんなに細かい記載はなかったと記載しています。ただ、そういった薬剤を実際に投与した人、いわゆる患者から取ったリンパ球ですので、患者由来末梢血リンパ球と記載させていただきます。

その下の 2 つです。小核試験と染色体異常試験は実際に患者から骨髓穿刺して得たものだと参照 20 に明確に記載していましたので、そのことを追記した次第です。

そういう観点からいきますと、もし参照 19 に細かい内容が書いてあれば、そのことを A か B か C か、そういった適切な符号をつけて記載する必要はあるかと思いますが、ここに a) として記載していただいた内容とは違う試験ですので、現状ではこのように何も書かないで記載しています。詳細を確認する必要があるとはもちろん思います。

以上です。

〇〇〇 では、確認の上で、多分このままになるかとは思いますが、確認はしててもらいます。

〇事務局 確認いたします。

〇〇〇 ということで、遺伝毒性試験について、ただ、そういうことがありましたので、文章は既にそれに合わせて直してあるという形にはなっているはずですが。

次は亜急性の 30 日、かなり細かいところをよく見ないといけないような試験だったのですが、これについて、まず胸腺重量ですかね。これについては前のときにもお話ししたところではあるのですが、〇〇〇から、有意差はないが明らかな低値であるということ。一方で、〇〇〇からは、有意差がないということはやはり大きいことなので、記載しないほうが良いのではないかなというようなことになっているのですが、まず〇〇〇から、重複した説明になってしまうのかもしれませんが、もう一回お話ししたいと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。

用意いただいた机上配布資料の表7、PDF ページ番号で言うと15分の12ページにあると思うのですが、それを見ながらお話ししたほうが良いのかなと思います。

机上配布資料の表7の1,800の胸腺、上から4つ目なのですが、雌の比相対重量は0.18±0.07となっていますが、有意差がない。ほかの群を見ていただくと、大体0.2幾つというところだったのが、この最高用量のみ有意差はないものの0.18と低値なので、統計学的有意差はないものの、投与の影響と考えると、雌雄ともに絶対及び相対重量の低値という形で毒性と取ったほうが良いのではないかとコメントしました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

私もここは有意差はないものということを書きおかないとまずいと思うのですが、表に入れるのが良いのかなというのは、絶対値では完全に有意差が出ていますし、と思うのですが、〇〇〇、ここはいかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。

整合性が取れなくなってしまうと大変だなと思ったので、様々な数値が出てきますので、整合性が取れなくなったら困るので、少し線引きをして、有意差がないものについては理由があるもの、病理学的所見を伴っているとか動物の数が少なくなっているというものについては記載しても良いかなと考えたのですが、何かルールがあったほうが良いかなと個人的には思ったのでそう申し上げたのですが、確かに減っていますので、注釈があれば記載するのは問題ないと思っております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございました。

では、ここは脚注に相対重量について有意差がないがということを書いていただく。

〇〇〇 よろしいでしょうか。

結論が出そうなところで恐縮なのですが、ルールというか、絶対重量で明らかな変化があるということは、先ほど示されていた机上配布資料の12ページの表で分かるということが一つと、相対重量で有意差がつかなくなっているのは、体重が極端に減っているのでも有意差がつかなくなっているということで、評価書の表の中で絶対重量で明記があれば、〇〇〇が当初言われていたように統計学的に有意差がある、ないというところであえて書かなくても良いかなとも思いました。ただ、今、まとまりかけていた相対重量も減っているので書くという結論でも構わないと思いますが、その辺、少し御検討いただければと思います。

以上です。

〇〇〇 いちいちもっともな御意見なのでどうしようかなという感じなのですが、どうしましょうか。これで有意差が出ないのは、多分体重がひどく減ったからなのです。あと、今ここで言うてしまうとあれですが、後で腎臓などでもこういうことが出てきていて、とにかく体重が最後はかなり減っているということがあるので、それが分かるようになっていれば良いのですが、表には体重の抑制としか書かないので、程度がどうであるかということを書けないのですよね。それでどういうふうにするのが良いのかということで、どうしましょうか。

〇〇〇 1つ質問なのですが、相対重量という場合、現在の試験の中では脳重量との比較でしたか。体重当たりの比較で良いのでしょうか。

〇〇〇 ここでは体重当たりです。

〇〇〇 一般的なガイドライン上でも体重当たりで良いのでしょうか。

〇〇〇 だと思います。

〇〇〇 分かりました。

〇〇〇 絶対重量が減っているということがきっちり書いてあるということでは、影響があるということは確実にここに書けるのですが。

〇〇〇 よろしいですか。

〇〇〇が先ほど触れられましたが、後々の腎臓の重量などの評価にも関わってくるということでありましたら、ここは一旦保留にしておいて、表全体をまとめるときにもう一度議論しても良いのかなと思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。

それでは、先に進もうと思います。

今度は肝臓重量の話です。これは表4だから合剤で、肝臓重量の増加ということここに入れるべきかということなのですが、事務局でつけていただいた机上配布資料3があって、平成29年の時点で、肝臓の重量のみが増えている場合には、それは機能性の増加であって、毒性ではないと。要するに、代謝上、酵素が増えたりなんかして全体が大きくなっていくということで、それだけのことで毒性とは言えないという扱いにしようということになっているということがありますので、ここは、肝臓重量については生化学病理の著変がないということであれば削除で良いかと思うのですが、いかがでしょうか。御意見はあるでしょうか。

どうぞ。

〇〇〇 この点につきましては、私の記憶違いでなければ、毒性としてNOAELの要件にするかどうかということに関しては机上配布資料3のとおりで進めるということでありましたが、この一覧表の中で剤の影響として記載するかどうかということに関しては記載していたような記憶なのですが、その辺りは。

〇〇〇 御議論ありがとうございます。〇〇〇です。

結局、毒性のマーカが動いていない場合には、今、農薬などでも評価書を見直して、臓器重量、肥大だけで肝細胞の障害マーカが動いていない、適応性変化のみのものに関しては毒性から外すようにしています。したがって、今後、皆さんとの合意の上で、やはり機能的な変化の範疇であるという場合には毒性の評価でも外すのもまた見直しもしてみたいと思いますので、共通の認識でいただけたら幸いです。よろしくお願ひします。

〇〇〇 ありがとうございます。

表の題名についても毒性所見という形で作られていますので、ここは肝臓の重量増加のみのところは削除という形でお願ひしようと思います。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 次は、先ほども少し触れました腎臓の絶対重量の低下について、それで、これが後で

出てくるかな。相対重量が有意差がみられないというようなこともあって、どうなのだろうということなのですが、先ほども出てきたように体重が大変減ってしまっている。体重が物すごく減ってしまったときに、肝臓のような代謝によって大きさが大分変わるようなものと少し違って、脂肪がないが、実質臓器はある程度の大きさを保つはずなので、そうなると、ここで有意差がないとしても絶対重量が大分減っているというようなことで、そこは大事なのかなと思うのですが、どうでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

確かに体重が減っているから臓器重量も減るのはあると思うのですが、腎臓重量が減るのは毒性かどうかというときにどう考えれば良いのかなと思っているところもあります。なので、肝臓にはルールのようなものがあるのですが、腎臓についてもどう考えるかというところも加味して結論を出したほうが良いのかなと思っていますが、いかがでしょうか。

〇〇〇 そのとおりなのですが、ここで病的には各種腎臓の微細構造について変動があるということは多分なかったのですよね。ですが、腎臓について小さくなるというか、大きくなっていないというか、どちらに見るのか分からないですが、萎縮に近いような形なのかなという気もするのです。

この辺、病理の先生に伺うと良いかなと思うのですが、〇〇〇、お願いします。どうでしょうか。

〇〇〇 腎臓の重量が減る変化はあまり想像がつかないのですが、表を見ていると用量依存性がありそうな感じもしますので、検討が必要というか、〇〇〇と同じように何を意味するものなのかがつかみ切れません。すみません。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

というわけで、この変化というか、重量が小さいということについてなかなか結論を出しにくいのですが。

〇〇〇 病理学的に腎臓の重量が低いということに関しては、なかなか判断が難しいと思うのですが、ここでやはり机上配布資料で準備していただいている 12 ページの表 7 を見ますと、まず腎臓の絶対重量を見ると、コントロールの雄が 2.26 に対して、ドーズにのっとなって 2.11、2.01、1.80、1.61 と体重の影響がほとんど認められない用量でも少しずつ減っているというところは注意しなくてはいけないと思いました。

あと、1点注意しなくてはいけないのは、たまたまコントロールで重量が重いという可能性もあるので、その辺も十分考えなくてはいけないと思うのですが、先ほど申しましたように、低用量から順次絶対重量が減って行って、600 mg/kg/day の相対重量が極端に低いという辺りがなかなか難しいのですが、やはり先ほど 1,800 で体重が減っているの、1,800 の相対重量がまた少し戻っているように見えると捉えると、やはり相対重量のみではなくて絶対重量でも何か影響はあると見たほうが良いのかなと思いました。ただ、相対重量に関しては、先ほど少し触れましたが、用量反応性という観点から見ると必ずしも用量反応性があるとも言えないの

で、その辺は絶対重量が仮に 360 からありとするとしても、評価が難しいところかなという気はいたします。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

私としても、これは相対重量については有意差の問題もあり、書かないとしても、ただ、どうでしょうね。絶対重量について影響があるのは確実なので、それは確実に書いておくことなのですが、雄については相対重量についても有意差もあるので、やはりこれはそのまま書いておくという感じになろうかと思えます。

いかがでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

別の会議でやはり臓器重量のみが 이슈 になったことがあって、そのときは体重の減少率と臓器の値の下がり方のレベルなどを比べてどうだということを議論したのですが、本当は今回もそういうことができたならよかったかもしれないのですが、個人的には本当は病変なり生化学の何か動いていたら取るということ、あと、先ほど言ったとおり、重量が下がっているのが毒性学的意義は何だろうというときに分からないということがあるので、ただ、答えは出せない状況であるので、雄は絶対重量、相対重量を取る。そうすると、雌は最高用量の絶対のみなのでしょうか。そうしたときに、例えば雄については、雌雄ともかもしれないのですが、毒性学的意義は分からないが、というようなことを書いた上で記載しても良いのかもしれない。

少し悩ましいのでばきっとした答えが出せないのですが、以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

結局、全ての臓器についてそうなのですが、やはり体重が減るとある意味パラレルというか、きちんと育っていないという形であるのが全体としての、ただ、そうではなく、体重も減っていないのにどこかの臓器が1つ大きくなれないあるいは萎縮してしまう。そして、病理もあるということになると、そこに対する毒性ということになるのですが、この場合はどちらかという全身に対する体重抑制のような影響が腎臓にも出ていると見るのかなと思っています。先ほどの胸腺などの場合だと、それこそ免疫的な問題もあるのかもしれないという感じが。ただ、これはみんな感じになってしまうので、それを一つ一つ裏を取ってあるような論文ではないですから、そこが難しくはあるのですが、ただ、臓器重量のみ減っているが意味がないということは多分ないのだろうと。ただ、体重のみでも言ってしまうことかなというところではあると私はこれを見るのですが、本当に一つ一つ裏が取ってあるわけでないので難しいところでもありますね。少なくとも有意差があるものについてそのように書いていくという形にここはしたら良いのかなと思っているのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

確かにデータの乏しい試験結果ではあるのですが、個人的に、腎臓は何か言い訳をつけて有

有意差があったものを取るとしても良いとは思いますが、皆さんにルールとして有意差がついているから取るのがスタンダードみたいには考えていただきたくないなと思います。先ほど〇〇〇がおっしゃっていたと思うのですが、総合的に得られたデータから判断して、統計学的有意差と毒性学的意義は違うと思っているので、そこは念を押して皆さんに共有したいなと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

それは非常に大事なことで、有意差があっても正常値の中に入っているときもあるのですよね。そういうようなことも含めて見ていってという形だと思います。ここは本当に減っているなど。多分体重と一緒に減っているのだなという感じなので、今回はこういう形で記載してもらおうかと思います。

〇事務局 事務局からですが、確認をよろしいでしょうか。

スルファメトキサゾールとトリメトプリムの合剤の腎臓重量なのですが、原著では下のほうから有意差があったのですが、本文中では最高用量でしか言及していなかったもので、評価書では高いところ、1,800 でしか毒性とみていなかったのですが、今回御議論いただいたとおり、雄の 180 の相対重量、360 以上の絶対重量、相対重量の変化と現在の表よりも下の投与量から毒性とみるという形でよろしいでしょうか。

〇〇〇 そうですね。

〇事務局 承知いたしました。

そうなりますと、今回、現在より下の投与量の 180 で毒性所見としてこちらの腎臓所見のことを書きますと、今の NOAEL から変わってきまして、今、360 でみられた甲状腺を根拠にして NOAEL を 180 としたのですが、こちらが変わってきってしまうということなのですが、変わってくると、こちらはサルファ剤の評価書と同じ試験を使っておりますので、そちらの整合性がなくなるという点がございます。

〇〇〇 おっしゃるとおりで、単剤との整合性が非常に大事だし、一方で、この合剤の評価をしている中で当初からお話が出ているように、合剤にすることによって毒性が強くなったかどうかというとても見極めが難しいというか大切なところだと思っています。

なので、腎臓、180 から腎臓の影響が出ていると見るのかというところが非常に難しいところなのですが、先ほど少し触れましたが、机上配布資料 1 で配付していただいている表 7 の腎臓を見ますと、雌では対照群も含めて少なくとも低用量群、中用量群ではほとんど重量の変化というか違いがないという数字だと見っていますが、一方で雄を見ますと、コントロールの 2.26、バックグラウンドデータがみられるわけではないので何とも言えないのですが、少し高めなのではないかなという印象があって、それに引っ張られて相対重量でも 180 から有意差が出ているように見かけ上見えるという評価もできるかと思っていて、先ほどの話に戻りますが、明らかに影響があるというか、体重のことを加味しても影響があると見たほうが良いと私が思うのは 1,800 でありますので、決して 180 から影響があると捉えるという意見ではありません。

以上です。

〇〇〇 ここについてはもう一回練り直しておかないと、ほかとの整合性も含めておかしくなりますので、また宿題ができてしまいました。これはもう一回元のものと戻って考えてみたいと思います。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 今までの議論をずっと聞いていて、腎臓の雄を有意差がついているのを取るという話をしてきたのは、例えば低用量や中間用量で体重の低値がみられていないにもかかわらず腎重量が下がっていたから取ったほうが良いのではないかという意見があって取ったほうが良いということになったように理解していたのですが、先ほどの最後の〇〇〇の御意見ですと最高用量のみ取ったほうが良いということで、体重が減っていないのにということと矛盾してしまっているように思うので、再検討の際はそういうことも総合的に考えてまた御意見をいただくのが良いかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。そのとおりですね。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

再検討の際の参考になるかなと思ったのですが、原著の表7を見ていると、なぜか180 mg/kgの雄の体重が有意に増えているので、それで腎臓の相対重量が下がっている可能性もあるのかなと思うので、その辺も加味して、180 mg/kgの雄のみ体重がぼんと増えているので、それに引張られているのかなと思いますので、NOAELにすごく関わってくるとこなので、そこも加味して検討する必要があるかなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、腎臓についてはもう一回考え直しということで、今度は甲状腺に移ります。甲状腺はサルファ剤の場合一番問題になるところなので、よく見ていかななくてはいけないのですが、これも相対重量が。これはあれですよ。最高用量で相対重量でなぜか有意差が消えてしまうという問題で。これではない。

〇事務局 甲状腺の話は表5ですので、スルファメトキサゾールの単剤です。

机上配布資料で言いますと、机上配布資料1の9ページの表5です。

〇〇〇 この9ページの甲状腺を見ますと、確かに雄の数字自体も何だかそれまでと少し違っている感じが、ここの書きぶりですよ。

これは〇〇〇にもう一度説明していただくのが良いかなと思います。お願いします。

〇〇〇 私も自分で言うとおいて混乱しているのですが、この机上配布資料1の表5のSMXの臓器重量の表を見ると、先ほど先生がおっしゃったとおり、統計学的有意差はついていないのですが、最高用量の雄の数値がぐっと下がってしまっています。それは動物が少なくなってしまうせいなのかもしれないのですが、相対重量は有意差はないですが用量依存的に上がっていることが確認できるので、最高用量に有意差がないという脚注を書いてもらっているのですが、それは要らないか、あるいは評価書案21ページの私のコメントに書いてあるとおり、最

高用量群では有意差はないが、対照群よりも高値で相対重量は用量依存的に増加していたとして、つまり、数値は増加しているように見えないのですが、相対重量が増えているから、つまり、最高用量の雄でも甲状腺は重くなっているのではないかなどということが分かるようにしたらどうかという意見だったと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

その後のところでもこの数字自体にも疑義があるというところもあって、ただ、全体として甲状腺自体は剤の影響でもって大きくなっているのだなということは分かったほうが良いので、やはりこのコメントの括弧書きのところ、こういう書き方にするのがよろしいでしょうか。いかがでしょうか。

それでは、最高用量用量群はという鍵括弧のところ、こういう書き方でもって修正していただくということをお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 次は 23 ページの 6 番ですかね。今度は血液学的なところで。

〇事務局 すみません。その前に 5 番の胸腺の重量を。23 ページの 4 行目です。

〇〇〇 ごめんなさい。分かりました。

23 ページの 4 行目の〇〇〇の御意見なのですが、元に戻って、19 ページの表 5 の胸腺重量の 1,500 が、原著で表 5 で、やはり 9 ページの胸腺ですね。

〇〇〇 〇〇〇です。

動物の数がすごく減っているのを見逃していたときの意見なので、その影響だと思しますので、1,500 以上から毒性とすることには全然異議はありませんので、特にここは修正しなくてもよろしいかと思えます。すみません。

〇〇〇 そうすると、動物数の影響かもしれないというようなことが 19 ページの脚注に必要になってくるかと思うので、そのように修正をお願いしたいと思います。

〇事務局 現状は 2,250 mg 投与群では有意差はみられなかったとしか書いていないのですが、そのところに「動物数の減少により」などそういうような形で修正させていただきます。

〇〇〇 お願いします。

次に、今度は血液学の話で、ヘモグロビンとヘマトクリットなのですが、これは。

〇事務局 こちらは机上配布資料で言いますと、机上配布資料 1 の 7 ページの表 2 の血液学的検査の表です。

〇〇〇 ということで、まず〇〇〇、またここについて御説明をお願いします。

〇〇〇 SMX 単剤投与の試験のヘモグロビン、ヘマトクリットですが、どこからを毒性学的に意義のある低値と取るかというところを先生方に聞いたほうが良いのではないかなどというコメントでした。机上配布資料の表 2 を見ていただくと、雄のヘモグロビンは統計学的有意差というところかというと 500 以上、ヘマトクリットは 150、最低用量から統計学的有意に低値ということになっています。雌については、ヘモグロビンが 500 以上で、ヘマトクリットは統計学的有意差はついていないという状況で、ヘモグロビンについては事務局の書いてあるとおりが良い

のかもしれないのですが、ヘマトクリットについては、統計学的有意差はないですが、最高用量でやや低値傾向があるので、もしかしたら取っても良いのかもなと思ってコメントしています。

なので、先ほどの話ではないですが、統計学的有意差はあるが、どこのドーズから毒性所見と取るかということについて皆さんに御意見を伺えたらと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

これを見てみると、ヘモグロビンの上のほうは確かに減ってきているなという感じがしますが、ヘマトクリットはこの数字自体が確かに微妙ですね。

この辺りはどうでしょうか。どなたかコメントはないでしょうか。

これは正常値とも関わってくると思うのです。ただ、またこれも体重が減っているということと貧血傾向というようなこととの絡みになってはくるので、それと、用量依存性がある程度あるようであるということもあるので、ただ、どこで切るということは難しいところではあるかと思います。ただ、一応この傾向がある上で、有意差がついているところで考えて良いのかなとは思いますがね。

お願いします。

〇〇〇 これも先ほど臓器重量の評価をしたときと似たようなパターンというか、この試験全体が動物全体のばらつきというか、そういうのが多いのだろうなという印象があるのですが、まずは机上配布資料の7ページの表2の赤血球数から見てみると、雄は対照群が747ということに対して最高用量で640何ぼとこれは減っていると思うのですが、間の701から720は用量反応性が全くないように見えます。雌を見ますと、むしろ対照群744に対して150が818や765など、ここもそういう意味では用量反応性がないので、赤血球数のみを見ると、私の印象では2,250は影響がありますが、それ以外の用量は明確なことが言えないのではないかという印象です。

それと同様に、ヘモグロビン、ヘマトクリットも中間で用量反応性ははっきりしないということ踏まえると、私は結論的には事務局案のヘマトクリットですか、1項目のみの記載だったかと思いますが、赤血球数のパラメータ、場合によっては2つあるいは3つとも、雄雌とは若干違うと思いますが、2,250のみで評価するのが全体的にならして妥当なのかなという気がしていました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

そういう形で、つまり、このままという形になるかと思いますが、いかがでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇の御意見は、赤血球数の変化と併せて考えて最高用量のみ取るということだったかと思いますが、それで確かに明らかに値が3点セットそろって低い、あるいは低い傾向があるということで、それを毒性と取るで良いと思うのですが、一方で、先ほど先生方も言及された体重

が減っていてということもあって、つまり、体重が減っていることによる二次的影響なのか、剤の直接影響なのかというところは、剤の直接影響で最高用量がアドバースという考えということでもよろしいでしょうか。確認のため、お願いします。

〇〇〇 これについては、いずれにしてもこの辺の機序は想像にしかすぎないので、数字から言えることしか言えないわけですね。そうすると、赤血球数が減ったりヘマトクリットが減ったりということが剤の直接影響であるかどうかはこれからでは言えないので、かもしれないし、そうでないかもしれないということなので、ここは事実を書いておくということしかできない。そして、事実はどこかが、今、〇〇〇がおっしゃったような形で、要はここにあるように書くという形になろうかと思えます。どうでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

確かに数字のみ見ても直接の原因が分からない状況ではあるのですが、調査会の考えとして、例えば統計学的に有意差がついているドーズがあるのに、それを取らずに最高用量のみ取るという判断をするならば、何か理由を脚注なりなんなりでつけても良いのかなと思って先ほど申し上げました。

例えば私の記憶が正しければ、このサルファ剤類は赤血球のパラメータに影響を及ぼすと先日のグループ評価でも議論したと思うので、いずれの3点セットと私は言うてしまうのですが、赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットがいずれも低値あるいは低値傾向であること、SMXにそういう赤血球への影響があることが知られていることから、本調査会ではこの最高用量を取ったというようなことを書いたほうが丁寧かもなと思いました。少し言い過ぎの面もあるかもしれないのですが、御意見をいただけたらと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

この数字に沿って書くのみでなくて、本文あるいは脚注で書きぶりを考えたほうが良いということですね。なので、そこら辺は御相談しながら書きぶりを整えていこうということをお願いします。

〇事務局 ありがとうございます。

確認なのですが、現状の評価書では1,500でヘモグロビンの減少等を書いているのですが、全てにおいて2,250の用量として、赤血球とのセットの用量で毒性所見と取るということでもよろしいでしょうか。

〇〇〇 今までの議論の中で最高用量は確実に減っているよねということは皆さん大丈夫だと思うのですが、ただ、その一方で、一応私が考えたのは、今書いてある表を生かしておいて大丈夫なのではないかということだったのですが、大丈夫ですかね。

先生、お願いします。

〇〇〇 実は最初のコメントをしたときに思ったのが、例えば雄のヘモグロビンについては、評価書案の表5では1,500以上でヘモグロビン減少を取ってくれているのですが、机上配布資料の表2を見ると、統計学的有意差は500からついていて、なぜ事務局案で1,500から取った

のかなというところから、この辺、先生方に意見を聞いて、どこから取るか考えたほうが良いのではないかとこのところ最初のコメントを出した経緯があります。なので、またこれもどこからというところは難しいのですが、御意見はいかがでしょうか。

〇〇〇 これを見ながらやっていると、どこで切るのかなということは本当に分からなくなってくるので、これもまた宿題もあれではあるのですが、ここも練り直さないと駄目かなという感じですね。

○事務局 今、事務局が作成した評価書の表なのですが、これは先ほども机上配布資料の説明のときに申し上げましたが、原著の本文の中で言及があったところについて書いたものでございます。なので、表のみ見て有意差ありなしと見てしまうと齟齬が出てきてしまっておりまして、本文中を参考にして作ったものなので、そこら辺も御確認いただければなど。

〇〇〇 そこを含めて確認をもう一度ということをお願いします。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。

表2を見てみますと、やはり〇〇〇がおっしゃったように、1,500 や 500、ヘマトクリットなどを見ると、用量依存性に下がっているわけではないですよ。こう見てみると、最高用量は3点セットでしっかり下がっているが、その前については必ずしも用量依存的に動いていない値があるので、やはり最高用量がこの表を見る感じだと妥当なのかなというような気はします。

〇〇〇 ありがとうございます。

今までの幾つかの御意見を総合して、それで練り直しということをお願いします。

○事務局 承知いたしました。

〇〇〇 コメントの7番も肝臓の相対重量のことなのですが、これについては先ほどと同様、増加しているがということなので、毒性としては取らないということで大丈夫だと思いますが、どうでしょうか。

では、ここはそういう形に直してもらって、次は腎臓で、これも先ほどと同様のことなので、また見直しという形ですね。

今度はずっと飛んで9番ですが、白血球数の減少について、これは。

○事務局 トリメトプリムの表です。評価書の20ページです。机上配布資料で言いますと10ページ、11ページです。

〇〇〇 これで一応a群、b群とも血球数の減少はあるのですよね。

○事務局 失礼しました。机上配布資料で言いますと、トリメトプリムの血液学的検査は8ページの表3です。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 私からの意見は、評価書案には雄のみに最高用量で白血球数の減少と書いてくれたのですが、一応念のための確認で、低用量でも統計学的有意に低値になっているから、これは見なくて良いよねというか、毒性と取らなくて良いよね、最高用量のみを取れば良いよねということを確認すれば良いのではないかなと思ってコメントをしました。なので、これも用量

依存性のない変化ではあるのですが、先生方の御意見を伺えたらと思います。

〇〇〇 どなたかコメントがあるでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

確かに 30 でも有意に低くなっているのですが、その上のドーズは高くなっていて有意な低下はみられないので、30 はインシデンタルな変化と見て、300 から毒性と取れば良いのではないかと思います。600 も減っているなので、影響として白血球数の低下はあり、用量としては 300 からでよいのではないかと思います。

〇〇〇 〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 同意いただけるならそれで良いと思います。

一方で、今見ながら思ったのですが、b群で私はコメントをしたか覚えていないのですが、300 以上で白血球に影響がありそうという目で見ると、450 でも統計学的有意差はないが低値になっているなどということに気づいてしまいました。これはまた後で出てくるかもしれないのですが、コメントのみです。

〇〇〇 ありがとうございます。300 から上はということに多分なるのですね。

〇〇〇から、臓器重量の絶対重量のみの変化を毒性所見として取るべきかという御意見をいただいているのですが、これについて説明をお願いできるでしょうか。

〇〇〇 先ほどから何度か〇〇〇の先生からもあるように、絶対重量の変化は、体重の減少に伴って絶対重量が減少するということがありますので、相対重量が変わっていないのであれば、その臓器へのスペシフィックな影響ということは考えなくて良いのかなと思ってコメントしました。

また、先ほどから重量のことについての議論がありますが、この試験では病理組織学的な影響が甲状腺以外はほとんどみられていません。生化学のデータも乏しいので、臓器重量の変化のみで毒性とするのかどうかというところは迷うところです。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

ここは先ほどの肝臓などと違ってまだルールがないところでもあり、体重が減ることによって小さくなって、小さいというか重量が少なくなるということに意義があるのかどうかということですね。スペシフィックでないということは病理を見ればすぐに分かると思うのですが、ただ、こういうことは記載しなくて良いことなのかどうかというのが難しいところで、先ほども少し申し上げましたが、腎臓や心臓など、肺などもそうでしょうか、体が小さいから小さいということはあるし、もちろん相対重量が小さくなっていけば全然あれですが、絶対重量として小さいのも体が大きくなれないということ、要するに体重と同じように考えるということですが、両方書いてあることによって、例えばダイオキシンの消耗症候群という言い方がありますが、あいつた形の毒性が現れているという書き方にならないのかなと思って考えていたのですが、そこはどうでしょうか。スペシフィックでないのは確実ですが、意義がない、書かなくて良いのかどうかということなのですが、〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 毒性影響を書く表でありますので、臓器への影響でなくて体重減少に伴う二次的な変化であると考えられるものをどういうふうにするかというところかと思えます。ほかの先生の御意見も聞きたいのですが、例えば腎臓などについて、もっと腎臓のパラメータの血液生化学的な所見などの検査値があれば、それが変化していないからここでは毒性と取らないなど、様々な説明ができたかと思うのですが、そういうのがない中でどういうふうにしたら良いか。例えば体重低下による二次的な変化である可能性が高いという脚注をつけて表に記すということも一つのやり方だとも思いますし、又はこういう臓器に重量の低下がみられたが、低体重によるものと考えられたということを本文中に書いて、表には載せないという方法もあると今思いました。

〇〇〇 ありがとうございます。

私もそういう形で書くのが良いかと思うのですが、ほかに御意見がある方はいらっしゃるでしょうか。

それでは、そういう方向で修文するという感じで。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

私も個人的には〇〇〇の御意見に同意で、やはり機能的や形態的な変化が伴っていなければ、臓器重要のみで言うのはどうかと思って、今までの議論も参加していました。

ちなみに、今、ちょうど〇〇〇の御意見はa群、b群のTMPの表に対して出てきているものだと思うのですが、体重については、a群についてはどの群も少なくとも統計学的有意な変化はない。b群については、雄の450のみと雌の450、600で統計学的に有意な低値はあるのですが、ただ、雌は用量依存性はないという状況で、評価書案では腎臓の絶対重量の増加などということに記載していただいている状況なので、この記載をどうするかということをもた次回の宿題なのか、今話すのかでやったほうが良いと思います。

以上です。

〇〇〇 これはトリメトプリムだから、そんなに体重がどんどん減っているわけではないのです。そうすると、宿題が増えて申し訳ないのですが、ここも考え直さないといけないかなと思います。

お願いします。

〇〇〇 今、〇〇〇からの御指摘は、トリメトプリムということを再確認した上で、机上配布資料1の10ページ、11ページの表を見れば良いという理解で、事務局、間違っていないですか。

そうすると、今、〇〇〇からもトリメトプリムだと極端に体重が減っていないということだったのですが、やはりこの試験は全体的に動物のばらつきが大きくて、まとめ表のaに該当すると思うのですが、コントロール30、100、300の机上配布資料1の10ページの体重を見ると、雄では300が対照群に比べて重いのです。雌も重いですよ。そうすると、11ページの腎臓の重量で絶対重量が重くて相対重量に差がないというところをどうしたものかというコメントだったと思うのですが、これに関しては〇〇〇の御意見そのまま、全く毒性影響ではない

と捉えるのが一般的かなと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

トリメトプリムのここについては、毒性影響として書く必要がないということでもよろしいでしょうか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 トリメトプリムのことはそうなのですが、私の先ほどのコメントはトリメトプリムのみのことではなくて、全体的な重量についてのコメントでした。トリメトプリムのデータをよく見ないで先ほどの発言をしてしまいました。申し訳ございませんでした。

〇〇〇 いえ、ということなので、トリメトプリムについては臓器重量については削除、それ以外のものについては先ほどから言っているような形で見直しをするということでもお願いします。

〇事務局 承知しました。

〇〇〇 その後も、腎臓の重量、脾臓の重量、肝臓については良いとして、14までそういった形なので、これは修文の仕方自体を考えていくということで、少し先に行きまして、トリメトプリムの投与群について、15番というところなのですが、これについてはa群とb群にしたところで、別試験であるということがはっきりしているということではありますが、どれを比較対照にするかという形の御意見だと思います。〇〇〇からですよ。

これについては、実際に合剤との比較をしなくてはならない数字がa群なので、a群と比較すれば良いということでも良いと思うのですが、ただ、b群と分けて書くということで、こういう試験だったということが分かるように表は入れておくという形でどうでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ここはそういうことで、次は〇〇〇からの御意見で、やはり2回に分けたものなのですが、これは肝臓重量については解決しているので、腎臓のことももう一回仕切り直しなので、それも良いですね。15についてはそういう形ですね。

16番で結論部分ということになるのですが、ここについては、配合による増強はみられなかったということの書きぶりなのですが、これは修正をしてもらってあるところだと思います。

というところで、今の試験について大体見てきたかと思うのですが、特に追加するようなことがあるでしょうか。よろしいですか。

〇事務局 事務局からですが、よろしいでしょうか。

本文中の記載なのですが、病理組織学的検査について書いている箇所がありまして、それについていただいた御意見については修正しているのですが、〇〇〇からなのですが、評価書の26ページの30行目にコメントをいただいているのですが、単剤投与の結果については本文中に記載しなくてもよいのではないかと御意見をいただいております。

今、評価書の18ページの点線の枠内なのですが、スルファメトキサゾールの大量投与について所見を書いているので、〇〇〇の御意見に沿うとこの文章は削除になるのですが、ここについての御意見をいただければと思います。

〇〇〇 このしばらくのルールからいって、ここは削除になるかと思いますが、これについて御意見がある方はおりますでしょうか。

では、ここは削除ということをお願いします。

〇事務局 承知いたしました。

あと、動物の数が減っていつているところについては、今、死亡と書いているのですが、それについて御確認いただければと思います。

〇〇〇 この元の論文で死亡した数などについての言及は全然ないのですが、臓器重量の数などそういうものを見ると、死亡しているらしいということが見えてくるということで、それを事務局が拾い出してくれて、ここに「とみられる」というような形で書いているわけなのですが、これはこのような形でよろしいでしょうか。生きているのに入れないということはないと思いますから、ここは死亡なのだと思うのですが、よろしいですか。

では、ここはそういうふうに。

〇事務局 承知いたしました。

これで一応一通り亜急性毒性試験の3は御意見をいただいたかと思います。

長時間に及んでおりますので、少しばかり休憩を入れたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

〇〇〇 お願いします。

そうしたら、次は4時ちょうどに始めたいと思います。しばらく休憩したいと思います。よろしくお願いします。

(休 憩)

〇〇〇 それでは、定刻になりましたので、再開したいと思います。

亜急性毒性まで審議いたしましたので、これからまたその先について、今度は事務局に引き続き説明をお願いします。

〇事務局 それでは、説明させていただきます。

次に説明させていただくのは、28ページの慢性毒性及び発がん性試験でございます。

こちらは28ページの8行目からですが、(1)ラットの6か月間慢性毒性試験について御説明させていただきます。

個別データの整理として机上配布資料2を準備しましたので、そちらを横に御準備いただければと思います。

毒性所見につきましては、29ページの表8に記載しております。

この試験の結論についてなのですが、28ページの26行目に結論を記載しております、300 mg 投与群でみられた Hb の減少及び Ht の減少により NOAEL を 150 mg/kg 体重/日としております。

29ページのコメントボックスを御覧ください。

1と2の御意見により、尿のナトリウム、血清の GOT 及び GPT は毒性所見から削除してお

ります。また、肝臓相対重量増加を毒性所見と挙げておりますが、毒性所見としてみなすのか御確認いただければと思います。

また、裏の 30 ページを御覧ください。

脾臓の相対重量の増加や胸腺の相対重量の減少も毒性所見と上げておりますが、一方で原著論文では、臓器重量所見では最大量群に肝重量の増加、甲状腺に対する影響がみられたとしており、そのほかの臓器、器官については組織学的に異常と思われる所見も乏しく、それぞれの個体のばらつきも大きく、薬物用量依存性は明らかではなかったと考察しております。机上配布資料 3 の PDF ページでは 31 ページ、原著論文のページだと 29 ページの中頃にこの考察が記載されております。

評価書の 28 ページの 21 行目より赤字で肝臓と甲状腺を追記しておりますが、病理組織学的に異常と思われる所見が乏しいとした器官には肝臓と甲状腺は含まれておりませんでしたので、この記載は修正させていただきたいと思っております。

これらの肝臓、脾臓、胸腺の臓器重量の変化等につきまして、毒性所見と取るか否かを御審議いただきたいと思っております。

また、評価書 30 ページの 16 行目のコメントの 4 を御覧ください。甲状腺の病理所見について、いただいたコメントにより甲状腺濾胞上皮細胞過形成としまして、脚注 29 として「原著には小さな濾胞とコロイド減少と記載されている」と追記しております。この内容で問題ないかを御確認いただきたいと思っております。

次に、30 ページの 38 行目の (2) ラットの 60 週間慢性毒性試験を御覧ください。こちらはスルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤と記載しておりますが、実際はスルファメトキサゾール単剤とトリメトプリム単剤を混ぜて混餌投与してありまして、合剤とは異なっておりました。大変申し訳ございませんが、こちらはスルファメトキサゾール、トリメトプリム同時投与などと記載を修正したいと考えております。

本試験では、比較対照としてスルファメトキサゾール単独投与群とトリメトプリム単独投与群を設定しております。スルファメトキサゾール、トリメトプリム同時投与群の毒性所見を表 9 に、スルファメトキサゾール投与群の毒性所見を表 10 に記載しております。トリメトプリム投与群においては毒性所見がみられませんでしたので、表の記載はございません。

本試験では甲状腺腺腫がみられております。このことに関して、考察を 31 ページの 9 行目から記載しております。スルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤並びにスルファメトキサゾール、トリメトプリム単独及びサルファ剤の遺伝毒性試験の結果より、スルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤には生体にとって特段問題となる遺伝毒性がないと判断されたことから、発がん性の閾値の設定は可能と考えられたとしております。

また、その後に甲状腺腺腫の機序についてサルファ剤の評価書を引用して、甲状腺ホルモン合成阻害による血中甲状腺ホルモン濃度低下がネガティブフィードバックにより下垂体からの甲状腺刺激ホルモン分泌をもたらし、甲状腺が持続的かつ過剰に指摘されたことによるものと考えられると記載しております。

次に、34 ページの 27 行目を御覧ください。

(3) サルの 52 週間慢性毒性試験を御覧ください。こちらにもスルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤としておりますが、同時投与に修正させていただきます。

この試験は、スルファメトキサゾールとトリメトプリムをサルに同時投与した群と比較対照としてトリメトプリム投与群を設定しております。本試験については、投与による影響はみられなかったことから、NOAEL を最高用量の 360 mg/kg 体重/日としております。

次に、35 ページの 4 行目の 7 の生殖発生毒性試験の (1) マウスの発生毒性試験を御覧ください。スルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤投与群と比較対照としてトリメトプリム投与群を設定した試験でございます。

こちら、〇〇〇からの記載の修正は赤字で示しております。

観察事項に用量依存性がみられなかったことから、投与による影響はみられなかったこととして、結論は 22 行目からでございますが、母動物及び児動物の NOAEL は最高用量の 2,700 mg/kg 体重/日とし、催奇形性はみられなかったとしております。

次に、28 行目の (2) のマウスの発生毒性試験につきましては、インタビューフォームからの情報であり、詳細が不明なため、参考資料としております。3,000 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂がみられたとしております。

次に、33 行目の (3) のマウスの生殖毒性試験につきましては、スルファメトキサゾールとトリメトプリムの割合が 6 対 1 と本剤と異なるため、参考資料としております。

スルファメトキサゾールとトリメトプリム混餌投与群と基礎飼料群を比較すると、雌動物の繁殖性、妊娠率、産児数及び産後の生存率に悪影響を及ぼすことが示唆されたとしております。

次に、36 ページの 14 行目を御覧ください。(4) としまして、ラットの発生毒性試験でございます。こちらはスルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤を妊娠 8～14 日間強制経口投与した群と比較対照としてトリメトプリム投与群を設定した試験でございます。毒性所見は表 11 及び表 12 に示しております。

結論としまして、29 行目からですが、スルファメトキサゾールとトリメトプリム合剤について、母動物の 1,800 mg 投与群で体重の増加抑制がみられたことから、本試験の母動物の NOAEL は 1,200 mg/kg 体重/日、一方、児動物については、NOAEL は 1,200 mg 投与群で胚・胎児死亡数の増加、生存児数の減少、生存児体重の減少及び奇形児数の増加がみられたことから 600 mg/kg 体重/日としております。

次に、37 ページのコメントボックスを御覧ください。

スルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤の投与の親の NOAEL は 1,200 mg でございました。こちらはスルファメトキサゾールが 1000 mg/kg 体重/日、トリメトプリムが 200 mg でございます。児動物の NOAEL は 600 mg 投与で、こちらはスルファメトキサゾールが 500mg でトリメトプリムが 100 mg の濃度でございます。一方、トリメトプリム投与群の親の NOAEL は 300 mg/kg 体重/日、児動物の NOAEL は 200 mg/kg 体重/日と考えられました。このようにスルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤投与群のほうがトリメトプリム単独投与群に比べてトリメトプリム濃度が低くなっているところから、スルファメトキサゾールとトリメトプリムを配合することにより催奇形性が增強したと考えられました。

これに関して、〇〇〇と〇〇〇から御意見をいただきまして、考え方に問題はないと御意見をいただいております。

また、スルファメトキサゾールの単独投与においても 1,000 mg/kg 体重/日以上投与で催奇形性が観察されたという報告がございまして、これらのことを 36 ページの 37 行目から 37 ページの 6 行目までに記載しております。

また、ラットの催奇形性が増強したことから、NOAEL と現行のリスク管理における推定摂取量を勘案して、十分なばく露マージンがあると判断したと考察をしております。この考察について、〇〇〇と〇〇〇から同意の御意見をいただいております。このことについて、37 ページの 7 行目から 12 行目までに記載をしております。

次に、38 ページの (5) のラットの発生毒性試験ですが、こちらはインタビューフォームからの情報なので、参考資料としております。

それでは、説明を一旦こちらで区切らせていただきまして、御審議をお願いいたしたいと思っております。慢性試験について何を毒性所見とするのか、NOAEL や発がん性の閾値の考え方に問題はないのか。また、生殖発生毒性試験においては、NOAEL や催奇形性の考え方、ばく露マージンの考え方に問題がないのか御審議いただきたいと思っております。

〇〇〇、よろしく願いいたします。

〇〇〇 それでは、審議したいと思っております。

まず、慢性毒性試験になるのですが、毒性所見については御意見にしたがって修文をした上で、GOT と GPT の減少についての毒性学的意義を〇〇〇と〇〇〇からいただいておりますが、これはこのとおりなので修正されているという形。

それから、尿のナトリウムについてもこれだけの変化ということで、ここは修正をしておすね。

それから、あとは修正されているかと思うのですが、ということで、このような修正になっているのですが、特にこれについてコメントある方はおりますでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、(1) の試験についてはこういう形で、2 番目の試験ですが、これについては、一つは腺腫と言っているものががんではないのかということで、それは直してあるのですが、これは事務局と、それから、これに御意見をいただいた先生方にも伺いたいのですが、表 10 甲状腺がんが終わっているのですが、これは肺で腫瘍が見つかって、腺腫の肺転移という形で書いていたということは、甲状腺がん、これは原発が見つかっていないのですかね。それとも、腺腫はあって肺転移が見つかった。要するに、がん腫であっても、腺腫であっても、転移があったということは変わっていないと思うので、ここは消してしまっているのですが、修正いただいたほうが良いと思っております。

〇事務局 甲状腺がんとしているのは残しつつ、腺腫の肺転移も残すということでしょうか。

〇〇〇 いえ、腺腫が肺転移したのではなくて、がんが転移したのですよね。なので、これだと甲状腺がん（肺転移あり）というような感じですかね。

〇事務局 ありがとうございます。

〇〇〇 ということですが、特にコメントはありますか。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 甲状腺のガンに関して、〇〇〇、〇〇〇から御意見があつて、ガんでよいのではないかということで、原著論文を見ても、やはりガンという言葉は使っていないのだが、評価している人たちはガンだと思っている文章が見受けられましたので、それで合意なのですが、表 10 などの甲状腺ガンとしてあるところは甲状腺濾胞上皮ガンにしたほうが良いかどうかという点の一つ、ほかの先生からの意見もいただければと思うのと、今、〇〇〇から腺腫を残すかどうかという話もあつたのですが、これもほかの先生方に御確認なのですが、100%腺ガンと読めるかどうかというところあたり、確認していただければと思いました。よろしくお願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。

私は腺腫を残すのではなくて、転移があるということを残してくれということだったので、確かに病的にこういうものが混在していたりということもあるので、〇〇〇に伺つてもとも思いますが、ぱっと見てこうですと病理の内容を言うことも難しいかと思うので、これはもう一度〇〇〇と〇〇〇によく見ていただいて、ガンと言い切ってしまうのがどうかを、これを見ていただいてこうだねということだと文章を直すのみになるかと思うので、そういうふうになら修正するような形でどうかと思います。

〇〇〇 〇〇〇です。

僕も〇〇〇と〇〇〇の意見を受けて原著を確認したのですが、肺転移していますので、ガンがあるのは間違いなくて、もしかしたら〇〇〇の先生がおっしゃるとおり、甲状腺の腺腫も混じっているかもしれないですが、ガンがあるのは間違いのないのはここから読み取れます。

〇〇〇 そうすると、先ほど私が事務局に提案したような甲状腺ガン（肺転移あり）程度のことで、そちらがメインの毒性所見でもあるから、そういう書き方で良いということですかね。

〇〇〇 肺転移率などが論文を読み込んでみないと分からないので何とも言えないのですが、転移しているのは間違いのないので、写真も出ていますし、論文中にも書かれていますので、問題はないかと思います。

〇〇〇 〇〇〇、どうでしょうか。

〇〇〇 今、論文を改めて確認していて、もしもお手元に論文を開いている先生がいらっしゃいましたら御確認いただきたいと思いますが、Figure 4 という肺転移の写真があつて、その下に5～6行文章があつて、その記載が **nodularity or adenoma formation** と原著では書かれているが、〇〇〇、〇〇〇の御指摘のようにガンがあるということは間違いのないのです。なので、私が〇〇〇の御発言を受けて思ったのは、腺腫又は腺ガンという記載にして、全部腺ガンしかないというような書きぶりはどうなのかなというところが私の思うところです。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇事務局 例えばなのですが、下の用量でスルファメトキサゾール、トリメトプリム合剤の表の 60 など、スルファメトキサゾールの表の 50 を見ると腺腫の形成ということで、腺腫がみられているということは書かれてはおります。

〇〇〇 分かりました。ありがとうございます。それでカバーできていると思います。失礼しました。

〇〇〇 では、先ほどの修正にとどめるということで、ここは修文のみでということをお願い
します。

〇事務局 今回、甲状腺の腺腫がみられたことから、考察についても書いているのですが、そ
の内容について問題ないか御確認いただければと思います。31 ページの9行目から考察を書い
ております。

〇〇〇 ここもやはりここには腺腫としか書いていないので、この書き方もそれこそ「又は
甲状腺がん」と書くべきですね。14行目「腺腫は」になっているので、「又は」でも良いです
し、「甲状腺の腫瘍は」というような書き方でも良いと思うのですが、その辺は書き方は考え
つつ。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 あとは直っているところが大きくて、ここで御指摘があったところとして、二次的な
多血症ということでこういうふう直っている。多血症の修正があるわけですが、これで大丈
夫かというところですが、特に問題ないでしょうか。

大丈夫のようですね。

(2) についての修正はこの程度になろうかと思えます。

今度は3番目のサルの試験です。このサルの試験については修文のみですね。

特にコメントがないようでしたら、生殖発生毒性に行きたいと思えます。ここは幾つかある
と思うので、これに関しては、御指摘に対する修文についてのコメントはございますか。

そうしたら、一番問題になるのは、ここで初めて合剤になることによって毒性に大きな修飾
があるということが分かってきているのですが、これで相加的ということは分かりにくいとい
うことから「増強した」という書き方になっていますが、この辺りはいかがでしょうか。

〇〇〇、コメントはございますか。

〇〇〇 〇〇〇です。

38 ページの5行目辺りに自分の考え方を書きましたが、〇〇〇の御意見も拝見しました。事
務局の修文どおりで同意いたします。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇もこれで大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。

今のところはそれでよろしいと思えます。

7の(1)に細かいところで、戻ってよろしいでしょうか。

35 ページの9行目と10行目で、文言的なところなのですが、事務局で今まで妊娠6日目の
「目」は多分つけてこなかった文言だと思いますので、御確認いただければと思います。9行
目と10行目です。

13行目ですが、これも「平均産児数」や「平均体重」の「平均」はつけてこなかったと思
いますので、御確認いただけますとありがたいと思えます。

それで、17 行目で、これはマウスの発生毒性試験で、2,700 mg で児動物が最高用量で全て食殺されていて、対照群でも 5 匹中 2 匹が母動物によって児動物が全て食殺されるところがあるのですが、最高用量で全ての動物が食殺されております。先生方にお伺いしたいところなのですが、食殺するのは、いわゆる毒性の所見として毒性と取るのか取らないのかというものの考え方が分からないところがありまして、〇〇〇、ご意見いただけませんか。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 〇〇〇です。

評価書 35 ページの 17、18、19 行あたりに書かれている食殺についてということによろしいでしょうか。

〇〇〇 そうです。

〇〇〇 こちらはマウスの試験なので、僕もマウスをあまり繁殖試験で扱ったことがないので、経験的にはよく分からないのですが、ラットでも、対照群で食殺が起こることはまれにあります。マウスのほうが食殺の頻度は高いと聞いております。これは対照群で起きていることなので、毒性とは関連しないと考えて良いと思います。

例えば投与群で食殺が起こる場合は、哺育児の低体重があったり、生存率が落ちていたり、そういったように哺育児に重篤な薬物影響が出た場合に、母動物によって食殺されるということは起こり得ると思います。いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇、いかがでしょうか。

〇〇〇 ありがとうございます。

そうしますと、この場合、最高用量で児動物が全て食殺されているのは、用量依存性を考えると毒性のようにも思えるのですが、それがもし毒性だとすると、NOAEL は最高用量の 2,700 mg となっていますが、その NOAEL が果たしてそれでよいのか私の分からないところで、どういうふうにかえたら良いかと思えます。その点、〇〇〇やほかの先生方でどなたか御意見をいただけますとありがたいと思えます。そこは私もどう判断したら良いか分からないところです。

以上です。

〇〇〇 〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇〇です。

この試験については、赤で書かれているところにもありますように、対照群でも 5 匹中 2 匹で児動物の食殺が起きているということと、その上の段の赤いところを見ていただくと、生存胎児については、15 行目から生存児数及び体重などに変動がみられるものの、用量依存性はなかったということで、特に児動物への毒性が、食殺がそうであると考えられる理由になるようなものがないとみられますので、特に影響ではないと捉えるのが良いかと思えます。いかがでしょうか。

〇〇〇 〇〇〇です。

分かりました。ありがとうございます。

〇〇〇 両先生、ありがとうございました。

それでは、ここはそのままという形で大丈夫かと思えます。

あと、最初に〇〇〇から指摘があった幾つかの修文事項については、事務局をお願いします。

16時30分を過ぎてしまったのですが、どうでしょうか。

○事務局 もしお時間がよろしければ、40ページまでご審議いただければと思うのですが。

〇〇〇 対象動物から。

皆様が御用事などで参加が無理でなければ、もう少し先まで、つまり、事務局のあれで食品健康影響評価の前までというところを見たいかと思うのですが、いかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、すみません。続けさせていただきます。

それでは、あとは対象動物における安全性試験ということで、事務局、説明をお願いします。

○事務局 39ページの10行目です。

8として対象動物における安全性試験でございます。こちらは臨床試験が2つ実施されております。こちら、用法・用量に従って、ストレプトコッカス・スイスによるレンサ球菌症と診断された豚に対して実施されております。その結果なのですが、この2つとも豚に対する安全性に問題はないと考えられました。

次に、34行目の承認後の副作用報告でございます。こちらは副作用報告はなかったということでございまして、39行目なのですが、以上から、用法・用量及び使用上の注意に従って使用する限り、本製剤の投与に起因する豚に対する重篤な副作用はみられず、本製剤を投与された豚に由来する食品を介した人への有害影響を懸念させる新たな知見は認められなかったと考えられたとしております。

次に40ページの4行目ですが、10として再審査期間における安全性及び残留性に関する研究報告でございます。こちらは文献検索になるのですが、本製剤及び有効成分の安全性及び残留性に関する新たな報告はみられなかったとしております。

以上、よろしくをお願いします。

〇〇〇 それでは、まず対象動物における安全性試験というところから、この2つの試験について御意見、コメント等はございますか。

特にここで事務局からの問いかけとして、臨床試験の(2)では2用量間で増大量に有意差はみられずとあるのですが、これは有効性の観点から、つまり、投与することによってよくなったというようなことを見るような試験であるので、それについては削除したということですが、これもよろしいでしょうか。

それでは、次に承認後の副作用報告、それから、再審査期間における安全性及び残留性に関する研究報告について御意見、コメントはございますか。よろしいでしょうか。

それでは、40ページまでこのようにということで、あと、食品健康影響評価を残してしまいましたが、時間も過ぎてしまいましたので、これ以降の審議につきましては次回以降ということでお願いしたいと思います。

事務局は引き続き作業をお願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

〇〇〇 ということで、本日の議事は全て終了いたしました。事務局から何かございますか。

〇事務局 いえございません。

次回の調査会は、調整でき次第改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしく願いいたします。

〇〇〇 では、以上をもちまして閉会いたします。議事進行があまりうまくいかなくて申し訳ありませんでしたが、どうもありがとうございました。