

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第28回会合議事録

1. 日時 令和6年6月14日（金） 14:00～17:02

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（プロスルホカルブ）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、山手座長代理、久野専門委員、小嶋専門委員、佐能専門委員、
八田専門委員、渡辺専門委員、渡邊専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人、栗形専門参考人、豊田専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

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、鈴木専門官、中井専門官、駒林係長、
鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、山口技術参与

5. 配布資料

資料1 プロスルホカルブ農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 プロスルホカルブ参考資料（非公表）

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28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8名、専門参考人3名に御出席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。

また、事務局の人事異動について御報告いたします。5月7日付で専門官の〇〇が着任しております。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

こんにちは。それでは、議事を始めたいと思います。

本日の議題は、農薬（プロスルホカルブ）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、よろしく願います。

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

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

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、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、プロスルホカルブ農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

机上配布資料として「プロスルホカルブ参考資料」が4点ございます。1つ目が最新のテストガイドラインとの相違点に係る考察、2つ目が制限給餌試験の抜粋、3つ目が公表文献報告書の抜粋、4つ目が最新のテストガイドラインとの相違点に係る考察の追加部分となっております。このうち2番目の差替えと4番は、一昨日に電子媒体で送付しているものになります。

こちらを含めまして、不足等ございましたら事務局までお申し付けください。

では、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、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

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

〇 〇〇

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

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

○ ○○

先生方、御提出いただきました確認書について、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（プロスルホカルブ）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

プロスルホカルブは除草剤でございまして、ばれいしょ、たまねぎ等に使用します。今回再評価の対象とされております。

資料1を御準備ください。表紙の【事務局より】でございます。今回は農薬取締法に基づく再評価に関して第3版の評価をお願いするものです。

第8回農薬第一専門調査会で審議された、評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行っております。

3点目、現行のOECDテストガイドラインとの主な相違点及びドシエでの考察を記載しております。当該試験を評価書に記載するか、記載する場合、評価資料とするか参考資料とするか、また、注釈を付すかどうかなど、試験の取扱いについて御検討ください。

本剤のこれまでの審議状況は、初版は2009年4月にADIが設定されております。ARfDは評価されておられませんので、今回設定についての御検討をお願いいたします。追加された資料は表紙のところにまとめております。

めくっていただいて4ページ、審議の経緯でございます。今般は第3版関係というところでございます。2023年10月31日の食品安全委員会において要請事項説明がなされたものでございます。過去の審議、第1版、第2版につきましては、第1版が2008年、2009年に行われたもの、第2版が2011年、2012年頃に審議されたものでございます。

7ページをお願いいたします。名簿につきまして、○○よりコメントいただいております。農薬第三専門調査会専門委員名簿について、専門参考人として登録される場合は未記載との理解でよろしいでしょうかというコメントをいただきました。専門委員名簿につきましては、食品安全委員会での要請事項説明から報告までの間に御所属の専門委員の先生方を記載しております。専門参考人として御参画いただく場合は、実施した調査会ごとに、今回であれば8ページのほうに別途名簿を記載していますという内容でございます。

10ページ、評価対象農薬の概要をお願いします。用途は除草剤でございまして、分子式、分子量、構造式につきましては記載のとおりでございます。今回、7. 物理的・化学的性状を追記しております。後の審議でも出てきますが、この剤については臭気のところに硫黄臭という記載がございます。

11ページをお願いします。開発の経緯でございます。本剤、チオカーバメート系除草剤というもので、超長鎖脂肪酸の生合成阻害作用により作用するものということでございます。海外では欧州及び豪州において登録されているものです。

【事務局より】でございますが、EU及び豪州において登録があることを確認しましたが、スイス及びベルギーの登録は確認できなかったことから修正しましたとしています。

〇〇より、了解しましたといただきました。

11ページの開発の経緯のところでございますが、4行目に会社名を記載していますが、開発した社と現在の社を書くのが通常の記載でしたので、途中のゼネカ社を経てということは削除させていただければと考えております。

12ページをお願いします。安全性に係る試験の概要でございます。

8行目からの【事務局より】でございますが、土壌中動態試験については、好氣的土壌中動態試験③が追加されました。

2点目、ドシエ中に分解物Vを用いて好氣的土壌中の揮発性物質を確認した試験が記載されています。この試験は初版審議時の農薬抄録中にも記載がありましたが、評価書に用いられていませんでした。試験結果として、揮発性物質がCO₂であったことのほかに、分解物の同定や推定半減期の算出は行われていないことから、追記しませんでした。試験の扱いについて御検討くださいとしています。

〇〇より、分解物Vを用いた好氣的土壌中での揮発性物質の確認試験の扱いは評価書案に記載しないという事務局の判断に同意しますといただきました。

土壌中試験がございまして、今回追加された試験は13ページの22行目からの試験でございます。過去に実施された試験と同様に、認められた分解物としましては、この剤では分解物V、あとCO₂というところは一緒でございます。

14ページ、好氣的及び嫌氣的土壌中動態試験の表4につきまして、結果、認められた分解物は先ほどのものと同様のものがございますが、〇〇より、表4下段の条件のところ、嫌氣的の記載間違いではないでしょうかといただきました。この点は、下段につきましては好氣的条件の後に、湛水し、嫌氣的条件としているという試験でございましたので、それが分かるように下段の2行目のところに嫌氣的条件下でという記載を追加させていただきました。御確認をお願いいたします。

続いて、15ページをお願いいたします。水中動態試験でございます。水中動態試験については、今回新たに追加された試験成績はございません。

新しい評価書の標準的記載順序に基づき、修正後のとおり記載を修正しています。修正前の水中光分解試験（緩衝液）及び水中光分解試験（自然水）を、水中光分解試験（緩衝液及び自然水）としてまとめております。

〇〇より、了解しましたといただいております。

先ほどのまとめましたというのは16ページのところでございます。新しくは10行目の（2）水中光分解試験（緩衝液及び自然水）としております。結果につきましては、表7

のほうにまとめております。

17ページ、3行目、【事務局より】でございますが、水中光分解試験（自然水）について、試験報告書が提出されておらず、ドシエ7.5-3ページでは「水田において使用されないため、自然水を用いた水中光分解の試験成績の提出を要しない」とされています。自然水について、緩衝液の試験と異なり、分解物が認められていることから、前版までの記載を基に表に残す案としました。取扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇より、自然水中での光分解試験の扱いは事務局の判断、前版までの記載を基に表7に残すことに同意しますといただいております。

土壌残留試験につきましては、今回新たに追加された試験成績はありません。

容器内試験につきまして、ドシエに記載がないこと及び現行の試験要求はほ場試験のみであることから、記載を削除しております。

この点、〇〇より、了解しましたといただきました。

結果は表8のほうに出ております。

〇〇より、こちらに対する結果・考察の文章の記載がないですがよろしいでしょうかといただきました。【事務局より】でございますが、第8回農薬第一専門調査会において、環境中動態試験は、試験条件及び試験結果を表に簡潔に記載すること、推定分解経路等評価に必要な情報は必要に応じて記載することとされました。土壌中動態試験及び水中動態試験についても同様で、修正後と括弧で書いた下の記載のみを今回の第3版とする予定でございます。御確認をお願いしますとしています。

修正前は前版までの記載。今回の版は修正後の記載になるというところでございます。

植物、家畜等における代謝及び残留試験でございますが、植物代謝試験は今回一部追加されていて、にんじんを⑤として追加しております。大麦につきましては、18ページ、19ページにまとめておりますが、19ページの15行目から【事務局より】でございます。表に代謝物の情報等を追記し、本文中に10%TRRを超えて認められる代謝物Kについて追記しました。また、推定代謝経路については植物としてまとめてにんじんの後ろに記載しましたとしています。

〇〇より、2点とも了解しましたといただいております。

〇〇より、%TRRが高い順に記載するのであれば、代謝物IとOの表記は入れ替えたほうがよいと思いますといただきまして、表9の事務局案のところ代謝物のIとOの順番が逆になっていまして、量の多いOのほうを先にする案に修正させていただきました。

以上でございますが、あとは小麦の試験でございますが、結果としましては、小麦中には、20ページの7行目、未変化のプロスルホカルブ及び代謝物は検出されなかったという試験でございます。

表10に小麦試料中の残留放射能濃度をまとめております。

22行目の【事務局より】でございますが、本文で4分割に分離したとされた各分画の情報を表中に追記しました。また、表中の麦わらの総残留放射能濃度が2種類の抽出法の合

算値となっていたことから、アセトニトリル・水抽出での値とし、塩酸還流抽出の結果については、表の注釈に記載いたしました。御検討くださいとじていました。

〇〇より、塩酸加水分解か塩酸還流抽出か、どちらかに統一すべきですというコメントをいただきました。それを受けて、事務局のほうで表10の中の塩酸加水分解としていた記載を、本文中に出てくる塩酸還流抽出と合わせる修正を行っております。

また、20ページの8行目のところ、〇〇より、塩酸還流抽出の前に6時間という条件を追記する案をいただいております。

③えんどうの試験でございまして、結果は21ページのところでございますが、えんどうにつきましても、6行目、未変化のプロスルホカルブ及び代謝物は検出されないというものでございました。

12行目、本試験では2種の抽出が実施されており、表は無処理試料との比較に用いられたアセトニトリル抽出の結果、本文はジクロロメタン及びリン酸緩衝液抽出の結果であったことから、別の抽出であることが分かるように追記しました。念のため御検討くださいと事前に伺っております。

〇〇より、了解しましたと御確認いただきました。

続いて、④ばれいしょの結果です。ばれいしょにつきましても、20行目に結果を書いています。未変化のプロスルホカルブ及び代謝物は認められなかったという結果でございます。

22ページにボックスを1点つくってございまして、アセトニトリル抽出画分に対してTLC分析が行われていることから、代謝物を確認したという記載の場所を少し移動してございましてという修正です。

その点、〇〇より、了解しましたといただきました。

続いて、にんじん、こちらが今回追加された試験でございまして。にんじんの試料中の残留放射能につきましても、表12にまとめております。試料で認められる主要な成分は未変化のプロスルホカルブが一番多いというところでございます。代謝物は3種類、R、V、Yというものが認められました。そのうち代謝物Yにつきましても、9.2%TRR~14.1%TRRということで10%TRRを超える。あとの2つにつきましても、いずれも10%TRR未満であったという結果でございます。

22ページの23行目から植物における主要代謝経路をまとめております。以前書かれていたものににんじんの情報を付け加えた形でございまして。

23ページの11行目のボックス、にんじんで認められた代謝物R、V、Y並びに植物構成成分に取り込まれることを追記しました。代謝物M及びYの生成前の推定中間体について、ベンジスルホニドからフェニルメタンチオールに修正しました。植物における主要代謝経路について御検討くださいとじてございまして、〇〇より、供試作物の主要代謝経路の書きぶりは事務局案でおおむね結構です。

2点いただきました。①としているN-脱プロピル化のNはイタリックに変更する。

③の硫黄原子の酸化による代謝物Vのところにスルホキシド体という括弧書きをつけるということでいただきまして、そのとおり修文をしております。

作物残留試験につきましては、本文を修正していますが、新しい試験はなくて、最近の評価書の記載ぶりに合わせた修正でございます。

また、魚介類における最大推定残留値の項目がございますが、今回のドシエを確認して、水域PECという記載になっておりましたので、水域環境中に修正しております。

推定摂取量につきましては、評価後にリスク管理機関から当該評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため、削除しています。

〇〇より、推定摂取量の掲載はリスク管理機関が実施するというので、了解しましたといただきました。

植物までにつきましては以上でございます。

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、まず10ページ、7. 物理的・化学的性状の追記があります。これは後ほど反復投与毒性試験のときなどに影響してくると思えますけれども、この剤は硫黄臭があるというところがございます。

それから、おめくりいただきまして、開発の経緯については〇〇から了解といただいています。分解物Vの試験については記載しないこと、それから、最近の評価書の書きぶりについてかなり修文がされています。それらそれを踏まえて今回提出された試験等のところでは、まず、14ページ、表4の好氣的条件下についてというところ、〇〇からコメントいただいています。この修文でよろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

問題ないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、その次が15ページ、水中動態試験等々のことが書かれていて、水中光分解試験についてまとめたというようなことになっていますが、〇〇からはこれで了解しましたといただいていますけれども、〇〇もこれでよろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、その次が土壌残留試験はなくて、容器内試験についてもよくて、新しい評価書について記載を修正したというところで、水中動態試験については特によいようですね。

それから、土壌残留試験についても、これは〇〇からコメントを頂戴していますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

異論ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、その次が植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。大麦については代謝物Kについての追記、それから、推定代謝経路については植物としてまとめてにんじんの後に記載したというようなことが事務局ボックスに書かれていまして、○○からは了解。○○からは代謝物の順番を入れ替えるというようなコメントを頂戴していますが、これは修正されていますけれども、これでよろしかったでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。確認いたしました。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、小麦のところで、塩酸加水分解か塩酸還流抽出で文言を統一するようにいうことをいただいております、○○、これでよかったですでしょうか。

○ ○○

これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、えんどうまめは念のため御検討ください、○○から了解いただいております。○○もよろしかったでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。大丈夫だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、ばれいしょについては、アセトニトリル抽出画分について記載を修正したということですが、これも○○はオーケーで、○○もよろしゅうございますか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

にんじんです。にんじんが今回追加されたものでありまして、記載整備として○○から頂戴したコメントについては、これはそれぞれ修正していただいたと思いますが、○○、これでよかったでしょうか。

○ ○○

事務局案で結構でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、作物残留試験、魚介類、特にコメントはなくて、推定摂取量については後でリスク管理機関から報告を受けるということになっていて、○○からは了解と。○○もよかったですか。

○ ○○

異論ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、ここまで一応、何か言い忘れたこととかは大丈夫ですかね。ないですか。

では、ここまでのので、その次の説明を続けてください。

○ ○○

動物体内動態試験につきましては、体内分布試験（ラット）と肝ミクロソーム代謝比較試験（ラット、ヒト）が追加されております。肝ミクロソームにつきましては、その他の試験のところに記載しております。

○○より、承知しました。コメントがあれば該当箇所に提示しますといただいております。

めくっていただいて、25ページ、まずは吸収のところ、血中濃度推移につきましてパラメータを表13にまとめております。

○○より、終末相の十分なデータが得られないとする理由について具体的に説明されたほうがよいと考えますといただきました。T_{1/2}につきまして、高用量のところは表13中でNCとなっております、16行目に注釈をつけているところでございます。【事務局より】ですが、T_{1/2}については、報告書に記載がありましたが、高用量では“T_{1/2} not calculated due to insufficient data at the terminal phase”とされているというだけで、そのほかに報告書中に情報を見つけられなかったというところでございます。記載を付け加えること等、御検討をお願いいたします。

吸収率につきましては、この剤では低用量群の雄で55.2%、雌で78.7%、高用量群の雄で60.8%、雌で38.1%であるという算出結果になっております。

26ページ、分布でございます。分布-1につきましては、結果を表14にまとめておりますが、腎臓と肝臓で高い残留放射能濃度が認められたという結果でございます。

分布-2につきましては、めくっていただいた表15のほうにまとめておりますが、こちらの試験では血漿、赤血球というところが一番上に出てきているという結果でございます。

続いて、分布-3でございます。こちらは今回追記しております。結果は表16にまとめていて、【事務局より】を28ページに記載しております。本試験は2005年に実施された試験ですが、これまでの評価書に記載がありませんでした。今回ドシエ中に記載があり、試験報告書が提出されていることから追記しました。試験の扱いについて御検討ください。なお、

初版審議時の農薬抄録中に当該試験の記載があり、調査会において赤血球での半減期が長いことが言及されていますが、この試験を書くとかいうことの言及はされておらずでした。

〇〇より、赤血球コリンエステラーゼ阻害との絡みと思いますので、追記でよいと思います。

〇〇より、評価に当たり参考になりますので評価書に掲載されていてよいと思いますといただきました。

〇〇より、表16の注釈につきまして、信頼性の低い推定値と記載されていますが、実際の半減期は推定値より長くなる可能性があるということは説明する必要はありませんでしょうかといただきました。28ページの2行目にある注釈でございます。

表16につきまして再度確認しまして、事務局修正を幾つか加えています。

消失半減期のところのタイトル、推定というのをつけていることと、消失半減期にaという注釈をつけていて、終末相における推定消失半減期であるということを示しております。

表16の中ですが、赤血球のところを見ていただきますと、5時間、12時間のところは減っているのですが、24時間、48時間、72時間とかけてあまり減ってなくて、終末相においては減衰があまり認められなかったというような結果でございました。

その辺の注釈、修正とかはしておりますが、長くなるという可能性については、報告書から情報は得られませんでしたので、どういった追記が必要かという点を御検討いただければと思います。

③代謝物の同定・定量につきましてでございます。めくっていただいて、表17のほうに結果をまとめておまして、この剤では代謝物B、C、D、E辺りが出ているという結果でございます。

④排泄でございます。排泄につきましては、表18などにまとめておりますが、結果としましては、主に尿中に排泄されるものということでございました。表18につきましては、情報がドシエ中にほかにもありましたので、②を追加しております。

まためくっていただきまして、31ページ、14行目に呼気中排泄という項目を新たに追加しております。こちらはドシエの中の試験に呼気中排泄の結果がありましたので追記しております。呼気中の二酸化炭素はいずれも検出限界以下であったという結果でございました。

20行目から胆汁中排泄試験がございまして、主に胆汁中に排泄されることが示唆されたということを書いております。

27行目、高用量群での胆汁中排泄は雄で20.2%TAR、雌では排泄速度が遅く胆汁中排泄は4.4%TARにすぎなかったとこれまでの評価ではなっておりました。

この点、〇〇より御意見いただきまして、48時間1時点での比較なので、「排泄速度が遅く」ではなく「排泄量が低く」のほうが適切な表現と考えますといただきました。事務局で報告書を確認しまして、高用量での胆汁中排泄につきましては、以下の表を書いてい

ますが、時点で経時的に測定されており、48時間までの累積値が表21に記載された20.2と4.4という結果でございます。こちらの経時的な情報も見ていただいた上で、遅くとするのか、低くとするほうがよいのかという点、御確認をお願いいたします。

表21につきましては、胆汁、尿及び糞以外の項目についても書くということで記載を追加しております。

動態につきまして、机上配布資料1を御確認いただければと思います。机上配布資料1は火曜日に郵送させていただいているものでございます。

こちらをめぐっていただいて、2ページのところに最新のガイドラインとの相違点と考察というのがございまして、毒性パートにつきましては評価書案のほうにいずれも記載をしたのですけれども、動物の試験の記載が漏れておりましたので、この相違点について御確認いただければと思います。動態試験につきましては、動物数が足りていなかったとか、代謝物の同定が一部できていなかったということが書かれておりますが、ほかの代謝試験を5つやっているというところから、それを併せると評価は可能と考えられるというような考察がなされておりました。

動物体内動態につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、まず机上配布資料1の動物代謝の最新ガイドラインとの相違点、考察でございますが、ここにつきましては、先生方、これは評価に使用できるという御判断でよろしゅうございますでしょうか。○○。

○ ○○

○○です。

この5本の表に載せていただいている試験を使って評価して構わないと思っています。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はよろしゅうございますか。

○ ○○

私も構わないと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、お戻りいただきまして25ページからです。25ページ、表13のところの終末相の十分なデータが得られなかった理由について○○からコメントいただいておりますが、事務局の説明でいかがでしょうか。

○ ○○

細かい点で疑問に思ったのは、終末相のところのどのポイントを取って半減期を取った

のかということをも明記しておくほうが重要かと私は考えて、このようにコメントしたのですが、その情報が無いということで、どのように判断されるのか私も分からないのですが、いかがですか。要は、終末相の減衰がもし認められないという意味で半減期が出なかったのか、本当に採血ポイントが未熟で半減期が出なかったのかという区別がこれでは分からないのではないかなと考えました。

○ ○○

事務局、いかがですか。

○ ○○

こちらの表13の結果、ドシエか報告書を見ていただいたらあるのですけれども、計算で求めたというよりは、 T_{max} で言うと低用量では測定時点の4時間、5時間とぴったりの値でございまして、高用量では T_{max} から半分にはなっているのですけれども、最大になってからあと2点ぐらいしか測れていなくて、データの量が少なかったから算出できなかったというような結果でございました。

○ ○○

つまり、 T_{max} が後ろにいったために、後ろの終末相の点が少なくなってしまったということですね。それでしたら、私はこの表現で大丈夫だと考えます。

○ ○○

よいですか。

○ ○○

はい。データは確かあって、私も確認したのですけれども。

○ ○○

ドシエでいうと5.1-27ページというところにあるのですけれども、投与30時間の後は48時間と72時間しか測定時点がなく、投与30時間後の雄で45.3という T_{max} の値なのですけれども、そこから半分にはなっています。8.7まで下がってはいますが、測定時点が2個しかないという。

○ ○○

半分は捉え切れているからということ。

○ ○○

はい。

○ ○○

計算が出ているものについては3点ぐらいのポイントで半減期を。

○ ○○

低用量のほうにつきましては、もっと何点もあるという形でございます。

○ ○○

分かりました。それでしたら私はこの表記で問題ないと考えます。

○ ○○

ありがとうございます。ほかによろしゅうございますか。

そうでしたら、この表記はこのままということにさせていただきます。

その次は、分布-3が今回追記されていて、この扱いについてです。〇〇からは追記でよいということで、〇〇からもよいという御判断をいただいております。〇〇から少しコメントを頂戴しているようですが、〇〇、これは。

〇 〇〇

また半減期のところなのですが、終末相の減衰が認められなかったことから、信頼性が低い推定値ということなのですが、減衰が認められないということは、半減期が推定値より長くなる可能性を含むという意味だと考えるのですが、それを信頼性が低い推定値という表現でとどめておくことに対して少し確認をさせていただきました。

〇 〇〇

〇〇です。

問題は赤血球の半減期ですね。そもそも赤血球に分布するというのがこの剤の特徴だと思うのです。物性との絡みははっきりしたことは申し上げられませんが、これだけゆっくりの減衰になってしまうと、半減期を取ろうにも半減期がなかなか取れないということになると思いますね。

これは私の感触ですけれども、半減期をこのデータから無理して何時間というふうに出すことが果たしていいのかという気もするのです。ですから、〇〇がおっしゃるように、長くなる可能性というの、そう言っちゃっていいかどうかというの、どうでしょう。いかがですか、〇〇。すみません。

〇 〇〇

数字を出すということ。NCのような算出不可という形にするのか、出すのであれば、やはりどういうポイントで出したのかということが客観的に見たときに大事かと思うのですが、〇〇がおっしゃるところも踏まえて、私もどのように考えればいいのか。

〇 〇〇

ありがとうございます。例えばこの評価書の27ページの表16の一番上、低用量の雄の赤血球の分布の数値からして、ターミナル相はほとんど取れないよねと。せっかく48時間と72時間の値を出していただいていますけれども、これはほぼないに等しいわけですね。そういう目で見えていくと、ほかはどうかなということなのですが、ほかも低用量に関しては雌も似たようなものですし、雄ですと辛うじて取ろうといえ取れるのかなということですが、48時間と72時間の間で無理やり半減期を出すことが、これも私も意義がどのくらい深いかというのはちょっと疑問に思いますので、何か事務局にいい文案はお任せしますけれども。

〇 〇〇

事務局からですけれども、今回この評価をしていただくに当たって、表16の推定消失半減期の値が必要かどうかというところでまず御意見を頂戴できればと思います。表16の中

に5時間から72時間の実測値が記載されておりまして、それを御覧いただければ、赤血球のほうの減衰が遅いという点は分かるかと思うのですけれども、さらに推定半減期の記載が必要かどうか、それを評価に使う必要があるかどうかという点でまず御意見いただけますでしょうか。

○ ○○

サポートありがとうございます。そういった意味で言うならば、赤血球の半減期の値を出してというのは、評価に対して意味がないだろうというふうに私は考えますので、どう表現しますかね。

○ ○○

そうしましたら、推定消失半減期を表からは削除して、本文の9行目、消失は赤血球が最も遅かったというようなラインでの修正案をいただければと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。そういった評価書中の文言に書くということが私もいいと思います。ですので、27ページの9行目ですか。いずれの投与群でも赤血球からの消失は非常に遅かったとか、そういう文言になるのではないかと思います。いかがですか。

○ ○○

他の臓器、組織に比べて遅かった、でしょうか。

○ ○○

非常に遅かったと。

○ ○○

それとも、比較の対象が血漿だけでよろしければ、血漿に比べて非常に遅かった。

○ ○○

血漿と比べてという書き方がよろしいと思います。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

大丈夫ですか。

○ ○○

そうしましたら、減衰は血漿に比べて赤血球が非常に遅かったということ。表16のほうは推定消失半減期の列を削除するということよろしいでしょうか。

○ ○○

それと、表の表題ですね。こちらでも推定消失半減期という言葉を使わないで、適宜修正させていただくという方向で、少し修正してみます。

○ ○○

それでよろしいですか。

○ ○○

よろしいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。では、後で修文が出来たときに御確認いただければと思います。

では、ここはここまでとさせていただきまして、次のボックスは、1つ試験が追記されていますが、ここについては特にコメントを頂戴していません。

それから、排泄ですね。呼気中排泄が今回追記になっていて、ここに○○のほうからコメントをいただいています。48時間1点の比較ですが、実際のデータとしては経時的なデータがあるので、そこについて御確認いただきたいということですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

経時的なデータを見て、48時間までの累積値ということで理解できたので、1時間当たりの速度という意味ではこの表現で正しいのかもしれませんが、ただ、この経時的なところで時間ごとに見たときには速度が違うので、私としましては、ここを速度とすることにどこまで重要性があるのか、量では駄目なのかというのはすごく感じるのですが、いかがですか。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

ありがとうございます。やはり量に着目した書き方をしたほうがいいですね。

以上です。

○ ○○

事務局、よろしゅうございますか。

○ ○○

雌では排泄量が低く又は少なくでしょうか。

○ ○○

多分、少なくのほうが良いと思います。

○ ○○

承知しました。ありがとうございます。

○ ○○

よろしゅうございますか。ほかにここまでのところで追加はございませんか。

よろしいようでしたら、事務局、次の説明をお願いします。

○ ○○

毒性パートにつきまして、32ページの一番下にボックスを作成しております。本剤のADI

は設定済み、ARfDは未設定です。ARfDの検討に当たり、毒性所見の発現用量及び発現時期を記載しております。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、代謝物・原体混在物についてⅢ.として別にまとめております。

急性毒性試験（経口投与、ラット）が新たに提出されましたので追記しております。

〇〇より、承知しましたといただきました。

めくっていただいて、〇〇より、本剤の体内動態の特徴としては赤血球分布が挙げられます。イヌの毒性試験で「RBC、Hb及びHt減少」が載っていますが、毒性との関連については専門の先生方の御議論があれば拝聴したいと考えますといただきました。

6. 急性毒性試験等でごさいますて、結果は表22のほうにまとめております。今回追加された試験は34ページの上の行のものでございます。こちらは追加されまして、投与量550と2,000 mg/kg体重でやっておりますて、2,000 mg/kg体重投与群では全例が死亡したという結果でございました。観察された症状は記載のとおりでございます。LD₅₀は1,049と算出されております。

あとの2つの試験につきましては、評価書案の記載を現在の記載に修正しております。

テストガイドラインとの相違点がございまして、34ページの2行目下のところにボックスを作成しております。その点につきましては御確認いただいて、事前にコメントいただきましたが、いずれの先生からも評価可能と考えるという旨の御意見をいただいております。

また、〇〇より、表22の33ページの下から7行目ぐらいにあります「肝葉に黄色腫瘍」という所見に二重下線を引いております。ここについて、この病変のイメージが分かりませんというコメントをいただきました。

【事務局より】でございますが、報告書の9ページにおいて所見名は“yellowish mass in the liver lobes”とされておりました。所見名をどのようにするのがよいか御検討をお願いいたします。

一般薬理試験でございます。結果は表23にまとめております。今回、ARfDのエンドポイントとなるものがないかというところで検討しまして、【事務局より】を作成していますが、イヌを用いた循環器系に対する影響につきましては、認められた心拍数増加並びにRR及びPR間隔短縮について、動脈血圧、QT間隔等には検体投与の影響はなく、また、ほかの試験で関連した所見がなく、毒性学的意義が明確ではないと考え、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとしていまして、いずれの先生も事務局案に同意するという旨のコメントをいただいております。

続いて、37ページのところで亜急性毒性試験でございます。慢性毒性、発がん性試験、神経毒性につきましても、今回新たに追加された試験成績はございません。混餌投与による毒性試験で認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が認められる場合には、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と【事務局より】に書いております。

これらについて、いずれの先生も事務局案に同意するという旨のコメントをいただきました。

まずは90日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。こちらの結果は表25のとおりでございます。まず、テストガイドラインとの相違点が4つありまして、38ページの【事務局より】のほうにまとめております。機能検査や血液検査項目の不足、臓器重量の測定が不足していることなどがございます。いずれの先生も相違点及び考察について、評価可能と考えるといただいております。

39ページでございます。【事務局より】の1つ目、140 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制について、初版審議では、その他の試験、評価書の13.（2）から（4）の結果及び考察を踏まえ、嗜好性低下による摂餌量減少に伴う二次的影響と考えられると御審議いただき、毒性所見とされませんでした。

海外評価書、EFSAでは“Palatability study and pair feeding study”という評価をしまして、体重減少が嗜好性低下のみによって起こるということに同意しないと評価書に書かれておりました。本試験の140 ppm投与群以上の雌雄の体重増加抑制をEFSAでは毒性としています。APVMAではその他の試験についての記載はありませんでしたが、EFSAと同様に140 ppm投与群以上を毒性としておりました。本試験の体重増加抑制について念のため御検討くださいと書かせていただいております。体重や体重増加量、摂餌量につきまして、報告書から値を抜き出して貼り付けております。

この点につきましては、嗜好性低下による摂餌量減少に伴う二次的影響といったコメントをいただいているのと、〇〇からは、本剤は硫黄臭があるとのことで、低用量から忌避が生じる可能性はあると思います。ただし、忌避であれば投与初期に最も強く影響がみられるはずであり、本試験の140 ppm投与群には該当しないように思います。また、体重増加抑制は、通常それ自体が毒性所見であり、関連した所見がないからという表現には違和感があります。現状どおり毒性と判断しない結論になった場合は、嗜好性試験等の結果からとするのがよいのではないのでしょうかといただきました。この点は37ページを見ていただきますと、10行目から12行目にかけて140 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が出ているというところの理由として、病理組織学的検査等で関連した毒性所見が認められなかったことから、体重増加抑制は嗜好性低下による摂餌量減少に伴う二次的変化であると考えられたという記載を、毒性と取らないとした場合に、この理由を修正してはどうかというコメントをいただきました。

〇〇からは、表25の記載につきまして、コレステロール増加とグルコース減少について、肝臓への影響が認められており、関連所見として採用してはどうかと思いますと表に追記いただいております。

嗜好性につきまして、後ろのその他の試験を先に御確認いただければと考えております。69ページをお願いいたします。69ページから70ページにかけて3つ試験がございます。1つ目はラットを用いた混餌試験における体重増加抑制と摂餌量への影響（餌に対する忌避

性)の検討ということで、先ほどの90日のラットの試験のほかに、この剤では2年間の慢性毒性/発がん性併合試験、2世代繁殖試験でも同様に体重増加抑制及び摂餌量減少が出ている用量がございまして、これらの試験での食餌効率を計算して検討しましたという試験でございます。結果は、食餌効率に変化は認められなかったということが13行目に記載されております。餌の嗜好性により影響を与えたことが示唆されたとか、体重増加の変動は摂餌量の変動のみで引き起こされたことが明らかであった。これらのことから体重増加抑制は摂餌量の低下で引き起こされたものであり、毒性を示す所見ではないと考えられたというまとめになっている試験でございます。

その下、【事務局より】を作成して、EFSAの評価書での記載を書いております。後で紹介させていただきます。

(3)の嗜好性試験(ラット)を先に御紹介します。こちらはラットを用いたもので、ラットの検体含有飼料に対する嗜好性を検討するための試験で、片方に基礎飼料が、もう一方に検体含有飼料、こちらは45及び140 ppmのものを入れて、どちらを食べるかというような試験でございました。14行目のところの結果でございますが、本試験においてラットは基礎飼料を好む傾向が認められた。また、2種類、45及び140 ppmの飼料摂取パターンは、検体含有濃度が高いほど摂取量は減少し、顕著で用量相関性のある回避を示した。したがって、検体含有飼料によりラットの嗜好性を低下させると考えられたというものでございます。

(4)制限給餌試験(ラット)でございます。こちらは、まずは摂餌量と体重変化の関連を検討するためにラットを用いた28日間制限給餌試験が実施されたというものでございまして、基礎飼料又は140 ppm検体含有飼料飼料を自由摂取させた場合の比較。

25行目は、摂餌量減少による成長への影響を明らかにするため、140 ppm検体含有飼料を自由摂取させた場合と同量の基礎飼料を制限給餌させた場合の動物の成長を比較した。

27行目。制限給餌により正常の食餌パターンに影響があるか否かを基礎飼料又は140 ppm検体含有飼料を制限給餌させた場合の比較というものがされております。

こちらについて、机上配布資料2(差替)というものを用意しております。差替え版でございましてWebで参加いただいている先生につきましては、水曜日にメールで御連絡させていただいたものでございます。電子媒体のみになっております。こちらは御用意大丈夫でしょうか。こちらでの摂餌量を見ていただこうと考えているのでございますが、評価書案の71ページに【事務局より】を作成して、EFSAの評価に用いられたDARでは評価者のコメントとして、本試験について以下の評価がなされていますということで、こちらを御参考にいただければと考えております。

〇〇と〇〇からは、嗜好性の低下による影響というところで御意見いただいているのと、〇〇は、当日皆様の御意見をいただければ幸いですといただいております。〇〇からは、雄の結果はむしろ忌避が生じていないことを示しており、雌も投与初期の摂餌量減少は僅かのようにございました。

〇〇のコメントに関連して、机上配布資料2（差替）でございますが、雌は18分の15ページ、テーブル6でございます。〇〇がおっしゃっていただいたように、こちらは4列の結果でございますが、左2つが自由に食べた場合、一番左側がそのコントロール、左から2つ目が140 ppm含有飼料の自由摂取でございます。右2つが制限させた給餌量のもので、対照群と140 ppm検体含有のものでございます。有意差のマークがついているものについては、1列左のものとは比べて有意差があった場合にマークがついているというものでございました。

一番左の列と左から2つ目の列、自由摂取のゼロと140を比べて見ていただきますと、摂餌量に有意な減少が4日目、5日目は出ている。めくっていただいて、9日目や13日目なども140 ppm検体摂取群には摂餌量に減少が出ているということでございますが、最初の3日目までについては有意差は出ないということでございます。

これまでの御評価としましては、自由摂取の140 ppmでは摂餌量が減っているということがありますので、制限給餌させた場合にはコントロールとかであっても有意差は出ないということから、28日間の検体含有飼料自由摂取群で認められた影響は毒性ではなく、検体含有飼料に対する嗜好性によるものと考えられたというような結果のまとめになっております。こちらの試験につきまして御検討をお願いいたします。

評価書案に戻っていただきまして、69ページでございますが、EFSAではこの嗜好性試験が制限給餌試験、ちょっと数字が間違っていて申し訳ございません。13の(3)と(4)でございます。

先ほどの制限給餌試験につきましては、匹数が5匹というところが十分ではないのではないかなというようなことなどが書かれていまして、この試験でもって嗜好性による影響だということにはアグリーできないというようなことがEFSAでは書かれていました。

〇〇からは、嗜好性試験、制限給餌試験とも限定的な試験ではありますが、データは整っており、これらの結果から体重増加抑制の原因を推察してもよいのではないかと思います。

〇〇より、当日皆様の御意見をいただければ幸いです。

〇〇より、餌の嗜好性による影響だと思いますが、EFSAの評価は一考する必要があると思います。

〇〇より、EFSAの考察に一般論として同意します。摂餌忌避のみによる体重増加抑制は毒性所見とはいえませんが、「摂餌量低下を伴う体重増加抑制イコール毒性所見ではない」とはなと思います。本剤はその特性、硫黄臭から忌避の関与が想定されるものの、現状の結論はやや言い過ぎになっているように感じますといただきました。

戻っていただいて、亜急性毒性試験のほかの試験を続けさせていただきます。

40ページからイヌの90日でございます。結果は41ページの表26にまとめております。この試験にもテストガイドラインとの相違点が1点ありまして、こちらについては評価可能と考えますといずれの先生からもいただいております。

また、【事務局より】の1点目が、体重の所見について低体重というふうに表中に記載されていたのですが、そちらを体重増加抑制に修正しましたということで伺っていきまして、いずれの先生も同意といただいております。

〇〇からは、80 mg/kg体重/日以上投与群、雌雄のトリグリセリドの増加は、肝臓の所見と関連している可能性が考えられますということ。また、表26にPPTと書いていたところがありますが、そこはAPTT又はPTTではとコメントいただきました。PPTにつきましては、報告書を確認しまして、PTTが正しいということを確認して修正しております。

続いて、慢性毒性試験に行かせていただきます。1年間のイヌの試験でございまして、結果は表27のほうにまとめております。この試験につきましてもテストガイドラインとの相違点が1点ございまして、43ページのところでございます。こちらについて、いずれの先生方からも評価可能と考えますといただきました。

続いて、【事務局より】2つあります。1点目、80 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた体重の所見、低体重と書かれていたところを体重増加抑制に修正しています。こちらについては、いずれの先生も了解しましたといただいております。〇〇からは、表の修正と併せて本文中のところを体重増加抑制としてはどうでしょうかといただきまして、42ページの本文、7行目のところを体重増加抑制に修正させていただきました。

2点目は血液生化学的検査において、80 mg/kg体重/日投与群の雌雄でアルブミンの有意な減少が認められることから、毒性所見として表に追加しましたというものでございます。【事務局より】の中にアルブミンの変化の数値を入れております。追加するということに対して、いずれの先生も同意しますといただきました。

また、〇〇からは、同意しますということと、関連して、雌雄の血小板数、コレステロール増加、雄のTG増加を追記しましたというのをいただいております。PLT、TGは90日試験でも認められ、血液系・肝臓に関連した毒性所見と考えられますというコメントをいただいております。

続いて、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございまして、こちらにつきましても、結果は表29にまとめているということと、テストガイドラインとの相違点は45ページの【事務局より】にまとめています。相違点はございますが、確認いただいて、評価は可能と考えますといずれの先生からもいただいております。

【事務局より】の①ですが、45 ppm投与群の雌で認められた体重増加抑制について、90日の亜急性毒性試験と同様に、初版審議においてその他の試験の結果及び申請者の考察を踏まえて、嗜好性低下による摂餌量減少に伴う二次的影響と考えられると御審議いただいております。毒性所見とされておりませんでした。体重増加量では有意差は散発的にみられております。EFSAの評価書では、45 ppm以上を毒性所見としており、ADI設定根拠とされておりました。APVMAは45 ppm投与群を毒性とはしておりませんでした。体重増加抑制について念のため御検討くださいとしています。

46ページに体重や体重増加量、摂餌量についてデータを載せておりますが、45 ppmの雌

を毒性と取るかどうかという点で御確認いただきました。いただいているコメントは47ページでございまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇からは、摂餌量減少、嗜好性低下ということの理由から、毒性所見としないという考えでコメントいただきました。

〇〇からは、90日試験の140 ppm投与群と同様、45 ppm投与群では雌雄とも投与初期の摂餌量減少が生じておらず、雌でみられた体重増加抑制は毒性影響の懸念があります。二重下線部と書いたところにつきましては、90日の亜急性と同じく、毒性と取らない場合にあっては修正をしたほうがいいのではないかというコメントでございまして。

46ページの【事務局より】の下のほうの②でございまして、体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が認められる混餌投与試験であり、ARfDのエンドポイントとしませんでしたというところを伺っていて、いずれの先生も同意しますといただいております。

③1,000 ppm投与群の雌で認められた脳比重量増加について、同群で体重減少（77%）がみられ、脳の絶対重量が減少（対照群比95%）していることから、体重減少による見かけ上の変化の可能性について念のため御確認くださいといたしました。いずれの先生も、体重減少による相対的な変化ということで、毒性所見としなくていいのではというコメントでいただいております。

こちらは45ページの表29の雌の高用量のところを削除する案にしております。

続いて、(3) 18か月間発がん性試験（マウス）でございまして。こちらについてはテストガイドラインとの相違点は48ページにまとめております。相違点につきまして御確認いただいて、いずれの先生も評価可能と考えるというコメントをいただいております。

また、【事務局より】の①でございまして、2,400 ppm投与群の雌雄で認められた体重の所見について、ドシエにおいて雌雄いずれも投与1週から有意に低下したとされていますが、変化の程度が僅かと考えられることから、見直しの必要がないか、念のため御確認くださいといたしました。体重等につきましては表でまとめております。この点につきまして、いずれの先生もこのままでよいというようなコメントをいただいております。

〇〇からは、この群では摂餌量の減少がないことから、低体重という判断でよいかと思っております。

有意差はあることから、現状どおりでよいと思っておりますと〇〇からもいただいております。

②は49ページ、2,400 ppm投与群の雌で12か月時に肝臓の絶対重量及び比重量に有意な増加が認められていますが、肝毒性を示唆する所見が認められないことから、適応性変化とすることを追記しました。用量設定根拠試験であるマウスを用いた6週間混餌投与試験では血液生化学的検査が実施されており、9,600 ppm投与群の雄でALPの有意な増加が認められましたが、全投与群の雌及び4,800 ppm投与群以下の雄では毒性影響は認められなかったというものでございました。

また、同投与群で認められた肺の比重量及び対脳重量増加については、絶対重量増加には有意差が認められないことから、毒性所見とはしませんでしたという点を御確認いただきまして、いずれの先生方からも、事務局案に同意といただいております。

50ページ、神経毒性試験でございます。こちらはラットの試験でございます、テストガイドラインとの相違点は14行目下のボックスに記載しております。1点ございますが、相違点を確認いただきまして、いずれの先生方からも評価可能と考えますといただいております。

51ページ、【事務局より】3点用意しております。①はコリンエステラーゼ活性測定が行われていることから、結果を本文中に記載しています。検体投与の影響は認められなかったとしています。

2点目、850 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた体重の所見（低体重）については体重増加抑制に修正していますということで、いずれの先生も了解しましたということいただいております。

③200 mg/kg体重投与群の雌における自発運動量減少について、毒性所見とされていませんが、試験1日の11から15分、46から50分及び1から50分に有意差がみられることから、扱いについて念のため御確認ください。なお、初版審議において、200 mg/kg体重投与群の所見については特に言及されていませんでしたということをご事前に伺わせていただいております。

〇〇からは、減少の程度が大きくないので毒性所見としなくてよいと思います。

〇〇からは、短時間であり減少の幅も大きくないので、毒性所見としなくてよいと思います。

〇〇からは、有意差がついていなくてもほぼ一貫して用量相関的な低値を示しているようなので、200 mg/kg体重投与群の雌における自発運動量減少は毒性所見としてよいと思いますといただいております。

〇〇からは、最高用量群に比べると程度は軽く、一過性であり、同群の雄ラットは有意な所見はみられていないので、毒性所見にしなくてもよいかと思っております。

〇〇より、用量相関性をもって有意な減少を示しており、毒性影響と判断したほうがよいかもしれません。その場合、無毒性量は40 mg/kgになりますといただきました。

この点、現状の案は、前版までの案では一番高い用量のところだけが毒性となっておりますので、雌の200を毒性所見とするかというところを御確認をお願いします。

続いて、ニワトリの試験、急性遅発性神経毒性試験でございます。こちらはテストガイドラインとの相違点が2点ありまして、御確認いただき、いずれの先生方からも評価可能と考えますといただきました。

続いて、神経の最後ですが、90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。こちらはまず1点目、コリンエステラーゼ活性の結果について記載しております。初版の審議におきましては、20%未満の変化であること、又は用量相関性が認められないことから阻害作用はほとんどないと考えてよいのではないかと議論されておりましたということをお伝えして、表中にコリンエステラーゼ活性の値を記載しています。脳と赤血球と血漿での値でございます。こちらについて、①については、いずれの先生方からもこの考察でよ

いということで、コリンエステラーゼ活性の影響は認められなかったということでよいという旨の御意見をいただいております。

②200 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた体重への影響について、雌雄とも投与2日に体重減少が認められることから、所見を体重減少及び体重増加抑制に修正しました。また、ARfDのエンドポイントとしましたとしています。体重のほうを表にまとめております。この点につきまして、いずれの先生方も事務局案に同意しますということ、ARfDのエンドポイントにするということで御意見いただいております。

③200 mg/kg体重/日投与群の雄及び10 mg/kg体重/日投与群の雌でそれぞれ1例ずつ神経膠症が認められていて、農薬ドシエでは片側性であり、性別は異なるものの脳の異なる領域であること、用量依存性がないこと等から、検体投与と関連性はないとされており、また初版審議では1例ずつであったということから、全体の評価として神経毒性は認められなかったということでよいのではないかと評価されております。

神経毒性の評価書中への記載について改めて御検討くださいとしていました。この点につきましては、いずれの先生からも、偶発的なものということで、神経毒性は認められない、毒性学的な意義はないといったコメントをいただいております。

4点目でございます。40 mg/kg体重/日以上投与群の雄で認められた摂餌量増加について、摂餌量は表にしておりますが、40の雄で有意差が認められるのは8週のみであり、毒性影響とされていますが、一方、雌では10 mg/kg体重/日以上投与群で有意な増加が認められていますが、雌は毒性影響とされておりませんということから、扱いについて念のため御確認くださいとしていました。なお、雌について、ドシエでは、10及び40 mg/kg体重/日の摂餌量増加は体重増加亢進と対応していること、その他の検査項目に変化がないことから毒性学的意義はないとされております。また、摂餌量増加に関連する食餌効率低下の扱いについても御確認くださいとしていました。

こちらにつきまして、〇〇から、事務局案に同意します。

〇〇からは、食餌効率の有意低下が連続してみられますので、評価書案のとおりでよいと思います。

〇〇は、事務局案に同意します。

〇〇より、上記記載の考察でよいかと思えます。40 mg/kg体重/日以上投与群の雄で認められた摂餌量増加は、食餌効率が悪いということで毒性所見としていると思えます。一方、雌の10及び40 mg/kg体重/日の摂餌量増加と体重増加亢進は、食餌効率を反映しており、問題にならないとの考えだと思えます。

〇〇より、有意な食餌効率低下がみられることから、結論は現状どおりでよいと思えますが、摂餌量増加は所見から除いてよいかもしれませんといただきました。

神経毒性試験までにつきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

では、まずお戻りいただきまして、33ページ、急性毒性試験です。今回追加された試験がございまして、所見の中に肝葉に黄色の腫瘍というのがございました。原本が“**yellowish mass in the liver lobes**”とされていて、この記載ぶりについて〇〇からコメントを頂戴していますが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、急性毒性試験であり、週齢的には非常に若い動物においてこういう“**mass**”があったということはちょっと違和感があったので、どういう変化をみられているのかなということで、確かこれは“**yellowish mass**”ということで、原本を見ると1例だったのではないかなと思います。そういうことを考えると、ひょっとするとラットにある、いわゆる過剰分葉というのですかね。ちょっと横隔膜のところに入り込んだ過剰分葉という奇形なのですけれども、それが急性毒性で、もしかしたら循環障害みたいなものを起こして、ちょっと退色したのが黄色っぽく見えたのかなと私は思ったのです。

これは私の意見で、ほかの先生で何か別の御意見があれば、少し議論していただければという提案です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。1例なので記載を残すかということも含めてだと思えますけれども、毒性の先生。〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

私もこの所見を見たときには、ぱっと見ると、黄色腫瘍と言われると、まるで感染のときの膿瘍のようなイメージを持つてしまうのですごく違和感があるのですけれども、私が推察していたのは、何か肝臓に急性の壊死のようなものがあって、それが黄色に見えたか、そういうふうに見え取ったのかなというふうに推察していました。今、〇〇に言われて、確かに横隔膜ヘルニアだったら結節状に見えるので、それを取っているのかなというふうにも今思ったところです。

ただ、記載としては、病理所見まで見ているわけではなくて、何も確認できているわけではないので、申請者が“**yellowish mass**”という記載を取っているということで、そのまま残してもいいのかなというふうには思っていました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかに。〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

1例ということで、どうなのだろうかなということですが、申請者のほうが書いている

のであれば、このままでもいいのかなという気はします。

○ ○○

○○はいかがでしょう。

○ ○○

○○です。

病的意義が分からないので、残すという方向でいいのではないのでしょうか。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

御意見を伺って、○○が言われたように組織学的検査していないので、その本体が分からないのは事実ですので、一応この所見はこのまま残して、議事録に議論していただいたのでそれを残しておいていただければいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、あえて消すことでもないし。

○ ○○

御議論ありがとうございます。今、所見について残すということに関しては問題ないと思うのですが、最初に○○に御指摘いただいたように、黄色腫瘤という言葉ですね。これが原本では“mass”という感じなので、その後にあります白色斑というのがあるので、これに合わせて黄色斑という形に変えるのはいかがでしょうか。ちょっとそれは御提案です。

以上です。ありがとうございます。

○ ○○

すみません。ありがとうございます。

○○が手を挙げていますね。

○ ○○

○○です。ありがとうございます。

ちょっと気になったのは、急性毒性試験なので、急性毒性試験の表に“mass”の判断を書くと、単回で出るのというふうに判断したのねとなってしまうのかなと若干思ったので、議事録だけでもいいのかなというふうに私は思いましたがという意見でした。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。確かに“mass”というのはちょっとどうかなというのが率直なところではございますので、どうしましょうかね。○○がおっしゃっているように、多分

ちょっと壊死っぽいような黄色くなったものだろうなという想像はつくのですけれども、どうでしょうか。

〇〇。

〇 〇〇

〇〇の御意見もおっしゃるとおりだと思いますし、私も腫瘤というのがずっと引っかかっているので、黄色の変色病変あるいは黄色病変ぐらいにとどめて残しておいてもいいかなと思います。斑でもいいですよ。

〇 〇〇

〇〇は。

〇 〇〇

〇〇です。

私も黄色斑という表現に賛成です。

以上です。

〇 〇〇

では、そのように修正をお願いします。ここはそれでよろしゅうございましたでしょうか。

それから、このシリーズはずっと最新のOECDのテストガイドラインとの相違点がございしますが、それについては先生方、皆さんそれを踏まえた上でも評価が可能という御議論をいただいておりますので、そこについてはいちいち触れていかないことにしまして、それ以外のことについて、次に行きたいと思います。

そうしますと、次は、ARfDのエンドポイントとしなかったイヌの循環器系に対する影響です。これは先生方、皆さん御同意いただきましたので、これでそのまま行きたいと思います。

そうすると、亜急性毒性試験でございます。ここでまず体重増加抑制と摂餌忌避ということで、それに対する特別な試験として69ページからの試験が3つ、嗜好性試験が行われていて、それから机上配布資料2があります。140 ppm投与群の雌雄で認められた体重増加抑制について、摂餌忌避というところで整理がされていて、毒性ではないということだったわけですが、EFSAのほうでは嗜好性の試験等々も踏まえた上で、とはいえ毒性というふうにとったというところがございます。先生方の御意見としては、これでもよろしかろうというようなこと、あるいは〇〇からは、そうだとすると、書きぶりとしては病理組織学的検査等で関連した毒性所見が認められなかったということがイコールにはならないだろうということで、この修文が必要でしょうというようなコメントを頂戴したところかと思えます。

この辺りについて、確かに140 ppmのところでは摂餌量が落ちていないのにもかかわらず体重が減っているとか、そのようなところも含めると、本当にその評価でいいかどうかというようなところを御議論いただきたいと思います。まず、〇〇、いかがでしょう

か。

○ ○○

○○です。

まず、本文中の表現の点について先にちょっと述べておきたいのですけれども、37ページの11行目のところです。病理組織学的検査等で関連した毒性所見が認められなかったことからという理由づけになっているのですけれども、これは現状、140 ppm群の体重増加抑制を毒性としないというままになった場合でも、この理由づけは少しおかしいのではないかなと思っています。コメントでも書きましたけれども、体重増加抑制というのはそれ自体が基本的には毒性と判断してきたものですし、特に発がん性試験のほうでは、その上の用量での体重増加抑制のみを所見と取っていますので、この表現だとちょっと不適切なのではないかというふうに思っています。

もしこの用量、140 ppmやがん原性試験での45 ppmを毒性と取らないということは、申請者の追加で行った嗜好性試験等の結果を踏まえてそれを受け入れる形になると思いますので、理由づけとしては嗜好性試験等の結果からというふう書き換えるのが妥当なのではないかと思っています。

まずその点はよろしいですか。

○ ○○

まずその理由づけのほうが先だそうですねけれども、いかがでしょうか。

○○。

○ ○○

私がこの140 ppmのところは嗜好性低下と取っていいのではないかなと思う幾つかの点を説明させてもらおうかなと思います。ただ、私の個人的な意見ですので、そこら辺は御容赦いただければと思います。

まず、嗜好性低下の試験を含めて、EFSAのほうで数が足りないという点を挙げているのです。5匹では少ないのではないかという点なのですけれども、私自身は5匹であっても試験としてはきちんと数が評価できる範囲であるならば、5匹というのは決して少ないということはいえないのではないかなと。この点に関しては、動物愛護の観点からいえば、できる範囲の匹数ということになっていますので、私はこの点は、5匹というところはこだわる必要ないのかなというものが1つあります。

それと、140 ppmの体重減少の嗜好性という理由づけとして、これをちょっと計算してみたら、対照群に比べて84%体重が落ちているのですね。ということは、かなりの体重低下かなと思います。そういう低下があった場合、肝臓でつくられるアルブミンとかグロブリンの低下、あと加えて胸腺萎縮とか脂肪組織の萎縮、あとは顕微鏡レベルでいえば肝細胞とか心筋細胞にリポフスチンが沈着するような所見があってもいいのではないかなと。体重がひどく減れば、精巣の萎縮とか、合胞細胞のような精子の形成が不完全なような細胞が出てきますので、そこら辺がないということを含めれば、毒性というほどのものでは

なかったのではないかなと思います。

あと、申請者が、硫黄臭がするというので、これはやはり食いつき、嗜好性を阻害したのだと思います。

それともう一つは、資料が前後するのですけれども、回復つきの強制経口投与、71ページです。14日間の回復期間を含む14日間毒性試験というのを見ていただくと、これは混餌ではなくて強制経口投与していますので、検体の影響がもろに現れます。そういう意味で、71ページの雄雌の40 mg/kgのところの体重を見ると、1日から5日という初期の変化しか出ていませんけれども、雄雌とも体重は減っていないですね。140 ppmの先ほどの90日間のところでのミリグラムにしたら10でしたかね。

○ ○○

10ですね。

○ ○○

そうですね。それを考えると、40でも落ちていないという見方ができるかなという気がしました。ということは、この剤はそんなに毒性が強いわけではなくて、40から50あたりまではそれほど毒性が出ないのかなと。

そういう意味では、90日間試験のところに戻っていただくと、ちょっと前後しますけれども、これの800 ppmというのがありますね。これが投与量にすると大体50前後ですか。雄47で雌が52になっていますけれども、ここではかなり体重が落ちています。これは恐らくかなり影響しているのだなと私は思うのですけれども、ただ、800 ppmのところは腎臓とかほかの所見がちょっとあるので、ここは毒性にすべきかなという判断がなされているのかなという気がしました。こういうことからすれば、140 ppmのところは嗜好性低下と捉えるほうがいいのかないかなというのが私の意見です。

ちょっと長くなりました。聞こえたでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

御議論ください。お願いいたします。

○ ○○

そうすると、○○は、140 ppmについては毒性所見もないことだしということで、この記載はこのままでいいのではないかなという御意見かなと思います。

○ ○○

そうです。

○ ○○

○○。

○ ○○

○○です。

〇〇、今色々御議論いただいたところですが、私もこの剤に関しては、硫黄の臭いがあるということで忌避が起きることは恐らく間違いないのだと思うのです。問題は、それがどこから起きて、どこからの用量だったら忌避もなく体重にも影響しないかというところを見ていく必要があるかなと思っていました。摂餌量の表が90日試験の場合は39ページにまとめていただいているところだと思いますけれども、そこで一番下にある摂餌量の表を見ていただきますと、140 ppmの雌雄では有意な低下がいずれもみられていない。特に投与初期の段階でみられていないということなのですね。これはがん原性試験のほうでも基本的には同じ傾向でして、46ページ、ラットの2年間のがん原性試験で投与初期の摂餌量の表をまとめていただいていますけれども、こちらも45 ppmの群では雌雄ともに初期の1週目、2週目、雄では3週目まで低下は起きていないということなのですね。

基本的にこの餌で嗜好性があるというのは間違いないと思うのですけれども、何も入っていない餌と45又は140 ppm混餌にした餌が両方ある場合には、ラットは何も入っていない餌を選ぶというのが申請者の嗜好性試験で示されているところです。ただ、問題は、その餌しかない場合にそれを食べるか、食べないかというところなのだと思いますけれども、そうした明らかな忌避がこの45 ppm又は90日試験の140 ppmでは起きていないということがデータとして示されていますので、90日試験で4週目以降に認められている雄での体重増加抑制というのは、反復投与の結果というふうに考えるほうが自然なのではないかなと考えていたところです。

先ほど〇〇が71ページの回復期間を含む14日間毒性試験というのを例に挙げられていましたけれども、こちらは72ページの2行目、40 mg/kg体重/日の雄で体重増加抑制が認められたという記述があったのですけれども、こちらは報告書まで確認できていないので正確かどうか分かりませんが、もしこれが起きているのであれば、40 mg/kg体重/日の用量、これは強制経口投与ですね。体重増加抑制が起きるということを示していますので、90日試験の800 ppm群ぐらいに相当する用量だと思いますので、忌避だけではなくて、この剤そのものに一定の用量以上では体重増加抑制を起こすというポテンシャルがあることを示しているのではないかなと思っていました。それがそれより低い用量であっても、長期の試験、140 ppmなら90日、45 ppmなら2年間の反復投与であれば、体重増加抑制を起こしてくるという可能性がこの剤にはあるのではないかなというふうにみていたところです。

取りあえず以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

〇〇の話は確かに納得できますね。嗜好性試験で食べるか食べないかの試験だと、

“control diet” に比べて食べが非常に悪くなって交換した場合には、また剤が入ると食いつきが悪くなるというのは明らかですから、そのデータだけ見ていると嗜好性があるなどというのは分かるのですけれども、細かく各剤のプロファイルを見ていくと、恐らく長期では体重抑制の効果が出てくるということが分かりますし、総合的に見てなのですから、恐らくやはり忌避はしているのだけれども、どう考えていくかというところで、嗜好性試験があまりにきれいなデータだったので、これでいいじゃないかというふうに考えてしまったのです。ですから、今の説明を聞くと、もしかしたらこの辺りにちょうどボーダーがあって、どちらとも取れるのかなというふうに考えました。

今のところはそれぐらいです。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

○○です。

ちょっと補足させていただきたいのですけれども、今、事務局の方からドシエの資料をいただきまして、先ほどの回復性試験ですね。71ページと72ページの40 mg/kg体重/日の雄の群なのですけれども、ドシエのデータをいただきますと、投与11日目から14日目にかけて4～5%の体重増加抑制があると。それより上の200、400 mg/kg体重/日群では10%を少し超えるような体重増加抑制があるということで、一応用量相関性を持って、短期の試験でも強制経口投与によって体重増加抑制が起きることを示しているデータではないかなと考えますが、いかがでしょうかというところです。

○ ○○

○○、ちょっと確認ですけれども、今手元にある72ページのデータだと7日目までしか体重とかが出ていないけれども、投与11日目から14日目に体重増加抑制が出ているというのが、今お手元のデータにあるのです。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

事務局です。ファイル名は、報告書は5.8.2.01_T07というものでございまして、ドシエでは5.8-23ページでございます。

○ ○○

なるほど。ここのところは、その前は摂餌量は減っていないのですよね。この体重が減っているところの摂餌量も減っていないので、忌避ではないですね。だから、ここは毒性だろうということになる。だからこそ、ここで最小毒性量を雄は40で取ったから、無毒性量が4になるということですね。

○○、データにたどり着きましたか。

○ ○○

はい。今の〇〇が言われた、私が体重の変化云々といった14日間の投与試験の件ですね。その後半の辺りから体重増加抑制がありますよという御意見ですね。

○ ○○

そうですね。4%、5%ぐらい。

○ ○○

〇〇から言われた37ページの病理組織学的な検査等で毒性所見が認められなかったというところにちょっと私は引っかかって、90日間の140 ppmの場合、体重が84%ぐらい雄雌とも落ちているのですね。ですから、その状態で動物を病理解剖したときに変化が出てくるのではないかと思うのです。そこは非常に難しいところがあるのですけれども、これ以上の投与群においても肝臓のアルブミン、グロブリンの変化がないし、あと肝細胞の萎縮とかリポフスチンの沈着という所見がないので、そこら辺は判断できないのですけれども、私はそういう所見をみているかどうかというのはまた難しいところがありますけれども、そういう所見を踏まえて、140 ppmのところは嗜好性低下という範囲にとどめたという、私自身もそう思うのですけれども、そういう意見です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

○ ○○

データを色々見てなのですからけれども、餌と体重ということですが、まずは53、54ページの90日間亜急性神経毒性試験を見て、ここでも体重の変化というのはあるのですけれども、これは比べるのにいいなと思ったのが強制経口投与なのですね。なので、ここの体重が減っているのは40 mg/kgと200 mg/kg。でも、雌は40で減っていないですけれども、10 mg/kgのところでは体重は変化していませんね。

ということで、先ほどの37ページの90日間亜急性毒性の混餌のほうで議論している140 ppmというのは、雄が9で雌が10 mg/kgなので大体同じ。混餌と強制経口投与は厳密に言えば違うところもあるでしょうけれども、忌避とか嗜好性とかの関係ない強制経口投与で10 mg/kgで体重に変化がないというのも参考にしまして、私はこのまま140 ppmの体重が減ったのは嗜好性の影響もちょっとあって、それも加味しての体重の減少ということで毒性としないというように考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

○ ○○

今おっしゃっていただいた90日間亜急性神経毒性では、10 mg/kgの強制経口投与では体重増加抑制がみられていないという結論になります。結構微妙なところは、やはりこの用

量当たりが非常に出るか出ないかの量であると思うのです。申請者が行った嗜好性の後の制限給餌試験で制限給餌していない群でも、雄では全く摂餌量低下も体重増加抑制も出ていないということなので、この期間、この用量だと出たり出なかったりというかなりぎりぎりのところだと思うのです。投与の違いもありますけれども、そうした理由で、こっちで出たり片方で出ないということはあるのかなと思っています。

なので、個別の試験を一つ一つ見ていくしかないのかなと考えていましたので、90日のほうの140 ppmと45 ppm、より長期になりますから、さらに長期間ばく露した場合に起き得る用量ということで、採用したほうがいいかなと思っていますところ。

○ ○○

そうすると、それを踏まえた上でも、まず7. 亜急性毒性試験の(1)の90日間亜急性毒性試験(ラット)の140 ppmは毒性と取ったほうがいいというのが○○の御意見ですね。

○ ○○

そうなります。

○ ○○

とはいえ、今までの経過からしても、多分ボーダーラインでもあるし、忌避もあるしというところからすると、これを毒性と取るのはなかなか難しかろうというのが前版の御意見であり、またほかの先生方の御意見でもあるとは思うのですがというところまで整理したところで意見を変えた人はいませんか。

○○。

○ ○○

○○です。御議論ありがとうございます。

やはりすごくボーダーのところ微妙なラインが今御議論いただいているところだと思うのですが、先ほど○○がおっしゃられたように、それぞれの試験で決めるのか、それとも○○がおっしゃったような色々な試験を総合して判断すべきなのか。この剤の特性として、忌避と体重増加抑制といったものをすみ分けながら考えていくしかないと思うのですが、いずれにしても硫黄臭があるということで忌避が、これも投与量に従って影響してくると思うのですが、こういうところを判断するのかというところで非常に難しい判断になると思います。

○ ○○

ですね。この140については、なかなか忌避と、摂餌量が下がっていないのに体重が下がるというところをどう判断するかですが。

○ ○○

もう一ついいですか。やはりボーダーのところ出てきている毒性の程度というか、質というか、そういったところを用量が上がったところでの状況と比較して、ここは今までの判断では毒性としていなかったということで、この結論を継続していくのかというところも御議論いただければと思います。急に難しい判断ですけれども、よろしく願いいた

します。

○ ○○

ありがとうございます。これまで多分有意差がついたところを、用量が段階を追って落ちてくるとか上がってくるとかいうときに、どこで足切りするかというと、有意差がついたところというような判断もしてきたと思います。そこからすると、体重の減少は確かに140で星がついていますし、一方で忌避が本当に最初からはなかったしというようなところからすると、140 ppmを毒性と取るということは一定の評価基準としてはありだというふうに感じるのです。ただ、忌避が確かに減っていないというところをどうするかというと、そんなに摂餌量がべらぼうに減っているわけでもなく、なのに体重が減っているし、やはりそうすると毒性と取ったほうが良いようなところかなというふうに感じつつあるのですけれども、先生方、まだ忌避のほうが良いですか。

○○。

○ ○○

私はその意見に賛成なのですが、追加で、繰り返しになりますが、この摂餌量のデータを90日試験とがん原性試験の初期のほうで見たときに、これで本当に忌避が起きているというふうに言えるのかなというのがあります。私の考えでは、摂餌忌避がある場合には、一番初期に最も強く出て、それでも少し慣れて、完全には戻らないまでも少し対照群に近づいてくるというような経過を取るのが一般的だと思いますので、この数字の推移を見ていると、本当にこの用量ではそれが起きているのかなという印象があります。

以上です。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私の意見としては、試験ごとに見るというのはちょっと、やはり色々な毒性試験があって、それぞれ投与量があって、強制、混餌があるので、横に並べて見るというのが僕は毒性試験の評価の基本だなというの長い間やってきて思っています。そういう意味で、140 ppmの約10 mg/kg体重/日になるのですかね。この前後がどうなのかというのを見ると、マウス、ラットの発がん性試験などはそういう評価。90日間の強制経口投与もそういう見方ができると思うのですけれども、そこら辺を踏まえた上で、やはり横並びで評価するほうが良いのかなと思います。

それと、やはり体重が落ちているということに加えて、申請者がどういう組織標本の見方をしているかというのに関わりますけれども、やはり体重が落ちるということは、それなりの病理組織学的変化が伴う。特に今回は15%から20%ぐらい140 ppmで落ちているので、そこら辺を考えると、何か体重低下に伴う毒性学的な変化が出てもいいのではないかなと思います。

これは安全マージンというか、どちらのリスクを取るかということで、○○は、疑わし

きものは毒性と取ったほうがいいのかという御意見。もちろん疑うというよりかはかなり強い御意見だと思いますけれども、私自身は、おしなべて見た場合、140 ppmは、科学的にもし説明してくださいと言われると、毒性でしたねというのはなかなか難しいかなという意見になってしまうのですけれども、そのような考えです。ちょっとまとまりが悪くて申し訳ないです。

○ ○○

では、それを踏まえて○○。

○ ○○

○○です。

確かに○○の言うように、忌避というのは、投与初期に食べなくて、何週間かすると慣れてきて仕方なく食べるというパターンですね。しかし、この剤は臭いがするとか、嗜好性試験では140 ppmより低い濃度の餌と、無処理の餌との比較では無処理の餌が好まれたという情報を得てから、90日間試験を見ると140 ppmは忌避というか、臭いのせいで餌を食べたくなかったのかなと思ってしまいますが、この試験だけを見せられたときに同じことが言えるかという、ちょっと言えなくて、そこは○○のおっしゃっているように、最初には減っていないし、140で体重が減っているのは毒性として取るというのも判断としてはありますね。

○ ○○

だから、剤の性質として全体を判断するというのと、この試験をどうするかということとを切り離すと、この試験については毒性と取っておいたほうが素直ですよということになるかと思うのですが。

○○。

○ ○○

○○です。

そう思います。確かに嗜好性試験がなければ普通にフラットに各試験を比べて毒性ですねと言えると思うのです。ですから、ちょっと目が曇ってしまったところもあって、○○が言われたように、140 ppmのところが多分ぎりぎり毒性があるというふうに判断したほうが良いと思います。

以上です。

○ ○○

○○。

○ ○○

実は58ページを御覧になっていただくと、2世代繁殖試験でも同じことが起きていて、100 ppmのところでは体重が落ち、餌も落ちということで、私も○○もどうしようかなと、毒性のことを聞きながら最後判断しようかなと思っていたところでした。だから、2世代試験なので毒性試験よりも週齢が若干高いところから生殖試験はスタートしますが、100

ppmは大体ミリグラム換算で5 mg/kg体重/日前後なので、そこでも同じようにグレー、どっちに取ろうかなというようなことが起きているということを追加情報でお話ししました。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○。

○ ○○

色々な先生方の御意見をお伺いして、○○が言われるこの試験単独で見てもいいということでしたら、140 ppmのところの体重低下は毒性と取っていただいても結構です。ただ、今、○○が言われた点も含めて、この点を中心に体重低下というのを見始めると、ちょっとこの剤の本当の毒性がつかめなくなるのではないかなというのは心配です。

先ほどの140 ppmの上の800 ppmとか、それ以上のところでは腎臓の重量増加とか、尿量増加とか、あるいは肝臓の病理学的な壊死というのが出ていますので、そこら辺。あともう一つ、造血系の貧血とかも出ていますので、そういうところは毒性として病理学的な所見を取れると思います。ですから、その点を踏まえて御意見されたと思いますので、140 ppmでこの試験単独ということで毒性試験と捉えてもらって、了解しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ちなみに、多分この140 ppmは病理検査されていないのですよね。違いましたか。最新のガイドラインとの相違のところに病理組織学的検査の一部に不足があるとあるのですけれども、一通りはされているということで大丈夫ですか。そこだけ確認させていただければ。

○ ○○

800、140、25 ppmは、肝臓、腎臓、肺。

○ ○○

それはやってある。

○ ○○

はい。あと肉眼的病変の組織。

○ ○○

基本的には見てあって、その範囲での毒性所見はなかったという判断がされているということですね。そこが押さえられているというのは、一応、○○の御懸念もあったので、確認を。

○ ○○

そうですね。組織検査のどの臓器をやったかということは一応議論しておく必要がありますね。

○ ○○

では、一応メインになるような臓器については確認したけれども、そこでの所見はなかったと。ただ、体重増加抑制はあったというところで、そうすると、○○、これは雌雄ともでしたか。雄だけだよな。

○ ○○

○○です。

有意差があるのは雄ですね。

○ ○○

140の雄を体重増加抑制で入れて。

○ ○○

体重増加量が雌で下がっていますので、通常ですとそちらも取っていますね。

○ ○○

事務局。

○ ○○

先ほど○○がおっしゃられたとおり、体重増加量のほうは雌雄ともに140ppmで有意差が出ているということです。

○ ○○

では、140 ppmの所見はそれを入れていただいて、25 ppmは毒性所見なしということで整理をしたいと思いますが、この試験はそれでよろしゅうございますか。

○ ○○

今の体重増加抑制ということを含めれば、そういう毒性影響があることを踏まえれば、これは最後の議論になりますけれども、食品健康影響評価のところには体重増加抑制という毒性変化を入れておかないといけないかなという気がしました。これまた最後に議論してください。それを含めながらこれからの議論を考えていただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

すみません。大分時間を使ってしまいましたけれども、先生方の御協力のおかげで一応ここを整理できました。なので、そうすると、ここの本文、37ページの11行目のところの修文もしていただくということですね。よろしゅうございますでしょうか。

では、このラットは取りあえずおしまいということで、次がイヌの90日間亜急性毒性試験です。これについては、所見に少し追記をしていただいています。○○。

○ ○○

○○です。

雌雄で見られたトリグリセリドの増加について、肝臓の所見が出ていますので、関連する所見として挙げておいてはどうかというふうにコメントしました。

PTTのほうは誤植としますので、こちらは修正いただいてありがとうございました。
以上でございます。

○ ○○

この修文についてほかの先生方、よろしゅうございますか。特に御意見はないですか。
では、この修文でよろしくお願いたします。

そうすると、次が慢性毒性試験でございます。アルブミンの変化ですとか低体重の修正とかいうことは、毒性所見として追記したといったことについては、先生方皆さん御同意
いただいています。

さらに、表への追記を○○のほうからしていただいています。○○、この修文でよかつた
ですか。

○ ○○

○○です。

こちらも90日試験でみられたトリグリセリド等を追記させていただいたところ
です。こちらでよろしいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

その次が2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。体重増加抑制についての追記
とかがされていて、まず、ここの体重増加抑制は、さっきの議論からすると、ここも毒性
とするという案になるかと思いますが、それでよかったですか。

○ ○○

○○です。

こちら先ほどのお話で、45 ppmのこちらは雌になるとは思いますけれども、体重増加抑
制を採用することになるとは思っています。

○ ○○

毒性の先生方、それでよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、先ほどの90日間の試験を踏まえれば、この所見も毒性と捉えていく
方針で議論するべきだと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、45 ppmですかね。これも雌雄ですか。

○ ○○

○○です。

こちらは雌だけだと思います。

○ ○○

では、こちらは雌だけ45 ppmのところの体重増加抑制を入れていただくということ
で

す。

それから、2番目が、ARfDのエンドポイントにしなかったというのは、これはどうしますか。これでいいですね。皆さんオーケーになっていますね。同意されているというところでもよろしい。

それから、脳比重量の増加についても、これは体重減少による相対的な変化で毒性所見にしないというところで、先生方は大体御同意いただいています、〇〇もいいですよ。

〇 〇〇

脳比重量の増加については外してもよいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、それでよいと。

次が、18か月間発がん性試験のマウスです。これも体重についてですけれども、ただ、この件については現状どおりでよいと先生方からは御同意をいただいているところですので、何か特段御発言をしたいという方がいらっしゃらなければこのままいきますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

そうすると、ここまで終わって9.の神経毒性試験です。(1)の急性神経毒性試験(ラット)2004年の試験です。まず、コリンエステラーゼ活性測定が行われていて、それはよいと。

それから、体重の所見について増加抑制に修正しました。これもオーケーです。

3番目、自発運動量減少についてで、これをどうするかというところですね。初版審議において200 mg/kg体重/日投与群の所見については特に言及されていないということですが、試験1日目の11分から15分、46分から50分及び1分から50分に有意差がみられているというところで扱いをどうしたらいいですかという御質問がありまして、先生方は毒性所見としない案が多かったのですけれども、〇〇は毒性所見としたほうがよいのではないかとというような御意見でございました。

〇〇、行動にお詳しいと伺っておりますが、この辺りの試験の精度とかいうことも含めて御意見をいただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。

行動に詳しいわけではなくて、実際にやっている実験の現場とかをいつも見ているということなのですけれども、この検査は人が周りでちょっと動くと動物がまた動いてとか、すごく神経を使う検査なのです。なので、この検査ををやる時には隣の部屋でも音を出してはいけないなど、留意してやるのです。なので、ばらつきが大きく出やすい試験でして、あとラットは、検査装置に入れてから最初はよく動いて探索行動して、時間がたつにつれ落ち着いていくというものなのです。850 mg/kgの毒性影響と取っているものは、入れた最初から動かないということですね。でも、200 ppmに関しては、雌の6から10分

後とかはコントロールに比べてより動いていたりとかもする。なので、やはり毒性と取るには、数値だけを見ていくと用量相関性というか、全体が低いようにも見えるのですけれども、雄雌は違うので、雄のコントロールのところとかを見ていただくと分かるのですけれども、ばらつきが大きいですね。そういうことを考慮すると、200での低下というのは弱いのではないかなということ、私は毒性と言い切るには抵抗を感じて、取らなくていいのではないかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そういう試験の特性も踏まえた上で、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私は神経毒性にあまり詳しくはないのですけれども、数字だけまさに拝見すると、用量相関性がある、有意差もあるということで、取ったほうがいいのかないかなというふうに書かせていただいたのですけれども、今の○○のお話を伺いますと、確かに入れた直後ではあまり変わっていないというのはそのとおりだと思いますし、専門の御経験豊富な先生の御意見ですので、なるほど、そういうことかなというふうに、勉強になったなと感じているところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方はよろしゅうございますかでしょうか。○○もいいですか。

○ ○○

○○です。

確かにこの試験は僕も正直ちょっとアバウトなところがあるなというのをずっと思っていて、そうはいつでも科学的に評価しないといけないビヘイビアですので、そういう観点を持ちながら見ると、言われたように動き幅、変動幅が広いのかなという気がしました。

もう一点は、33ページにLD₅₀を求める急性毒性試験がありますけれども、その辺りの投与量はないのですが、これ以上のところにおいて元気がなくなったとか、沈んでいるとか、そういう視点が無いので、これは取らないほうがいいのかないかなと。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。要するに200は取らなくていいということですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇もいいですか。

〇 〇〇

それで結構だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も納得していただきましたので、これはこのままということにさせていただきます。ありがとうございます。

その次が急性遅発性神経毒性試験、ニワトリの試験でございます。これについては特に変わっていないですね。

それから、(3)の90日間亜急性神経毒性試験のラットです。コリンエステラーゼ活性について書かれています。これについては、まずその結果が追記されています。それから、このコリンエステラーゼ活性は評価の基準として一応20%の変化というのが1つの目安になっておりまして、そこを足切りに評価をするということになっています。20%未満であるので毒性としなかったということになっています。それから、ARfDのエンドポイントにはしましたというようなこと。それから、神経膠症については毒性にしなかったけれども、いいですかということだとか、摂餌量の増加があったというようなこと、あと摂餌量、食餌効率等々のデータが示されているのですけれども、そういったことについて、これは摂餌量増加は毒性影響としているけれども、40の雄では有意差が認められるのは8週のみで毒性影響としたけれども、雌では毒性影響としていないから、扱いについて念のため確認してくださいということになっていました。

それらの4つぐらいの質問に対して、先生方は皆さん事務局案どおりでいいというようなお話だったかと思えますけれども、〇〇、追加の御意見ありますか。

〇 〇〇

私も事務局案で了解ということで、追加はありません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方もこれでよろしゅうございますか。ありがとうございます。

事務局、何か飛ばしましたか。ごめんなさい。

〇 〇〇

〇〇から、④で摂餌量増加は所見から除いてよいかもしれませんというコメントがありました。

〇 〇〇

ごめんなさい。最後のところがあった。それはつまり、40 mgの8週のみでみられた雄の増加を毒性影響としているけれども、これを外したほうがいいのではないかという御意

見ですか。

○ ○○

○○です。

摂餌量増加については一過性のものだからということかな。一応こういうふうにしたのですけれども、今見直してみたら雌でも顕著に出ていますので、このままでもよいと思います。

以上です。すみません。

○ ○○

ありがとうございます。

では、このままの記載でよいということになりました。ありがとうございます。

そうすると、大分時間がたちましたけれども、毒性は取りあえず終わりました。

次に行っていていいですか。説明をお願いします。

○ ○○

次は生殖発生毒性試験でよろしいでしょうか。まず、56ページ、1行目の下のボックスでございます。生殖発生毒性試験については、今回新たに追加された試験成績はございません。

本剤の発達神経毒性について、提出資料の中に実施しなかった理由が記載されております。そこを御確認いただきまして、○○より、発達期の神経毒性を確認する必要がないため試験を除外したというのは少々乱暴な回答に思えました。発達期の神経毒性を確認していないが、関連する神経学的影響が認められないので、それら逸脱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いうような書きぶりをしていただくとよいと思いましたといただいております。

○○より、具体的な測定項目を挙げて説明をいただいたほうがよいと考えますともいただいております。

この点、机上配布資料4というのがあります。生殖発生毒性試験はほかにも考察が不十分だというコメントを事前にいただきましたので、リスク管理機関に改めて考察するように連絡しまして、出されたものが机上配布資料4でございます。こちらは水曜日にメールで御連絡させていただいております。発達神経毒性試験に関しましては、改めて考察されて、ほかの試験でみられた神経学的影響に関連した項目について結果をまず1ページから4ページにかけて、どういったものが認められているかというのがまとめられております。

机上配布資料4の4ページでございますが、成熟動物又は発達段階の動物に投与に関連する神経学的影響は認められなかったということを改めて考察されておりますという状況でございます。

そうしましたら、評価書案に戻っていただきまして、2世代繁殖試験（ラット）でございます。こちらについて認められたものは表32のほうにまとめられております。テストガ

イドラインとの相違点につきましては幾つかありまして、この最初の考察に対しては、〇〇より、着床痕に関しては回答していませんが、産児数には差がないので、これについては影響なしと考えてよいと思います。脳、脾臓、胸腺の重量を検査しなかったことに対して、本回答は回答になっていないように思います。特に免疫学的な検査所見などないのでしょうか。毒性の先生方の御判断もお聞きしたいと思いますといただいています。

〇〇より、着床痕を検査していないことについて、具体的に該当する観察項目を挙げて説明をしていただいたほうがよいと考えます。また、繁殖に関する指標について、具体的な項目、どの世代の何を挙げて説明していただきたい。器官重量が測定されていない理由の記載がないですといただきました。

そのほかの【事務局より】でございます。①につきましては、本日御確認いただいたように親動物で認められた体重増加抑制について毒性所見と取るかというところでございます。前版まででは、二次的影響ということから体重増加抑制はいずれも取っていないという状況でございました。こちら、御確認をお願いします。

②につきまして、体重増加抑制につきましては、混餌投与試験であり、同時期に摂餌量減少が認められることから、ARfDのエンドポイントにはしませんでしたというところ です。

②につきましては、エンドポイントにしないことについては、いずれの先生も同意と いただいております。

(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。結果は表33のほうにまとめております。テストガイドラインとの相違点が幾つかありまして、その考察に対しまして、〇〇からはドシエの考察を受け入れます。

〇〇より、なぜガイドラインが投与期間を器官形成期だけではなく延長したかを意識した回答を求めたいです。延長したことでどんな毒性がより顕著に観察されるようになるかを考えて否定していくことになるのではないのでしょうか。妊娠中期以降にも発生を続ける器官、脳、腎臓などが今回どうであったか。繁殖試験の結果から考察する。繁殖試験の母動物及び次世代への影響を加味した結果、これらの項目に影響がなかったから、投与期間が短くても評価可能などといった考察が必要だと考えますというコメントをいただいております。

【事務局より】は①、②がありまして、①は50 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で投与初期に認められた体重減少及び摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとする案としましたというもので、いずれの先生もARfDのエンドポイントにすることに同意と いただいています。

②は50 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で認められた肝臓の絶対及び比重量増加について、肝臓の病理組織学的検査は実施されておらず、適応性変化とはせずに毒性所見のままとする案としましたという点。

こちらは〇〇からは、毒性所見とすることに異議はありません。毒性の先生方の御意見

も伺えればと思いますといただきました。

〇〇からは、事務局案に賛同します。90日試験と若干異なりますが、投与開始週齢も異なることから、剤による影響としてよいと考えますといただきました。

次に、発生毒性試験（ウサギ）でございます。テストガイドラインとの相違点がございまして、御確認いただいたコメントとしまして、〇〇からは、申請者の考察を受け入れますということ。

〇〇からは、投与期間の不足について、理由の記載はラットと同様で、催奇形性だけではなく考察していただきたいです。流産も投与期間が延長されることでより顕著になるか、50 mg/kg群にも波及する可能性はないのかなど、発現時期から考察が必要です。NOAELには影響ないのかも考察していただきたいです。また、種差による考察ができればそれも入れていただきたいですということをお願いしています。そのほかのところについては、考察を受け入れますといただきました。

そのほかの点、【事務局より】の次の①でございますが、250 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で投与初期に認められた体重減少及び摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとする案としましたということ。こちらは同意しますといずれの先生もいただいています。

②本試験における催奇形性の有無について、食品健康影響評価のまとめのほうでは、ウサギにおいても奇形の増加は認められなかったとの記載がされております。

61ページのほうには、催奇形性が認められなかった旨は記載されていないというのが第2版までの状況でございますので、扱いについて御確認をお願いいたしますというところで、〇〇から、奇形の増加は認められなかったとすることに異議はありません。

〇〇からは、事務局の考え方に賛同いたしますといただきました。

ガイドラインとの相違点につきまして、机上配布資料4のほうでまとめて御説明させていただきます。机上配布資料4の5ページには、2世代繁殖試験の相違点につきまして再考察を求めたこと、着床痕のことにつきましては、5ページに記載がありますが、概要としましては、いずれの交配においても出産児数並びに出生時の児動物の生存率に影響は認められなかったといったことや、高用量群の子宮について病理組織学的検査を実施して、投与の影響は認められなかったこと。また、ラットの発生毒性試験で関連した影響が認められていないといったことが考察で追加されております。

次のページに親動物の試験結果の表をまとめたものもございますので、こちらも御確認をお願いします。

次に6ページの2)は、児動物の膈開口と包皮分離日齢の確認を行っていないことについてでございます。再考察については、まず親動物において、子宮などの性ホルモンの影響を受ける臓器で病理組織学的検査を実施したところ、異常が認められていないこと。次に、児動物において離乳前や哺育4日目及び離乳時に詳細な肉眼的病理検査を実施しており、児動物の生育遅延は認められなかったことなどから、F₁動物が正常な性成熟に至った

ことが推察されるという考察でございます。

3) は一部の臓器重量(脳、脾臓、胸腺)の測定が行われていないことにつきましての再考察でございます。外表及び内臓・組織の肉眼による病理学的検査において、これら臓器に関連する異常は認められていないことや、ラットの発生毒性試験の結果を踏まえて、これら臓器に関連する異常は認められなかったということでございます。

次の7ページにも記載がありますが、これらの臓器への影響がみられた場合は、生育への影響が生じる可能性があるが、生育遅延は認められていなかったということも踏まえて、妥当性が損なわれることはないのではないかとということでございます。

次に、8ページと9ページが発生毒性試験に関しまして再考察を求めたというところ、いずれも投与期間が新しいガイドラインに比べて不足していることについてのものがございます。

8ページの下の方ですが、ラットを用いた繁殖毒性試験の結果を踏まえて、影響が認められていないといったことや、本剤は主に体重の増加抑制や肝臓の重量増加等への影響が認められるが、発生毒性試験、ラットやウサギにおいて体重及び摂餌量への影響が認められており、その毒性の発現用量までの用量において発生毒性を有さないことが示唆されたというような考察。また、ウサギについては、顕著な摂餌量の低下が流産に関連することが知られており、ウサギは最高用量250 mg/kg体重/日で摂餌量の低下が認められ、流産数の増加が認められた。母動物の一般毒性(摂餌量の低下)による二次的影響によるものだということが書かれておりました。

9ページでございますが、無毒性量とされる50 mg/kg体重/日において、摂餌量は対照群と同等であることから、流産数が増加する可能性は低いのではないかとということございました。

こちらの再考察についても改めて御確認をお願いいたします。

生殖毒性については以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

では、56ページにお戻りいただきまして、まず、発達神経毒性試験について、次に2世代繁殖試験、ラットの試験でございます。最近のOECDのテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について、それぞれ先生方からコメントを頂戴しています。

まず、○○、回答も踏まえていかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

最初のこの文章が神経毒性を確認する必要がないというのは、ちょっと言い方が余りにもひどいと思ひまして、いただいている新しい回答については、これでいいのかなというふうに思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

それと、私がちょっと書いている体重の増加抑制と摂餌忌避の問題がかなりありましたよね。これは後のところ、2世代繁殖試験から始まってずっとあるのですけれども、140 ppmぐらいのところではへっちゃらで増えていまして、影響が全然出ないのですね。ですから、妊娠中の忌避と摂餌量の減少、それから体重増加抑制という関係がここでは再現されていない。ということは、それは毒性としてはどう考えればいいのかと思って、ただ食べるのが嫌なだけというような状況だとしたら、それを毒性と取るのか、あるいは摂餌行動に影響を与えて140 ppmでは毒性が出ていたと、それが妊娠中にキャンセルされるような状況があったのかというのは、ここで議論すべきところか分からないのですけれども、すごく奇妙な感じがいたしました。ぜひ毒性の先生方、数字を ppmに計算し直して見ていくと、毒性影響が出る場所は10倍ぐらい高いと思うのです。それをちょっと御議論いただければと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、最初の56ページのボックスに対する御意見をお願いします。

○ ○○

○○です。

いつものようにうるさいことを書きましたけれども、申請者からの再回答がなくても、この剤についてはガイドラインとの相違について評価は可能なだろうと私も判断いたしましたけれども、やはり一度は申請者のほうから意見をいただいて、私も少し安心したいなということがあって書きましたが、机上配布資料4の記載内容については、特に異論はございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうすると、そこはクリアできたということを前提に、ちょっと話は進んで2世代繁殖試験の【事務局より】の体重抑制についてどう扱いたいかというところに行きたいと思います。EFSAでは、雌は1,000 ppm、雄は100 ppm以上投与群を毒性所見としていると。APVMAでは雌雄とも100 ppm以上投与群を検体投与の影響としているところで、摂餌忌避と体重抑制との関係で、ここを前版ではそういったことで毒性所見として取らなかったけれども、どうですかということが事務局からの御質問でした。

○○からは、なかなか難しいというようなことを悩んでいらっしゃるという御意見もありました。

それから、○○は、140 ppmの90日の試験と同じでいいというような御意見ですね。そ

うすると毒性と取るということになります、その辺りはいかがですか、〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

本当に〇〇がおっしゃるとおりに、3項目、週齢と忌避と本剤の毒性が140ぐらいであるということで、正直こうですと言いきれないのですけれども、ADIに影響がないなら、140 ppmは毒性で影響としたから取ってもいいのかなと思いつつも、やはり妊娠中は体がどんどん大きくなるから、動物はがんがんで食べてしまつて。

これは違う。間違えです。すみません。答えがちょっとないです。毒性の先生方の意見も少し伺いたいです。

以上です。

〇 〇〇

だそうですね、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。体重のほうなのですけれども、58ページの【事務局より】というところで体重と摂餌量の表を出していただいているので、それを今見ながらの判断ということになるのですけれども、親動物に関しては、最終週で雌である程度用量相関性を持って100 ppm以上で有意な低値が認められているので、摂餌量もこの部分は減少していないようですので、これは採用してよいのかなというふうに思っています。

雄のほうでも1,000 ppmでは1週以降、でも、こちらは摂餌量が下がっているのですね。摂餌量の減少があるので、ちょっとこちらは忌避の可能性があるということになります。

F₁のほうなのですが、これは開始時点で体重に差が出てしまう。試験の性質上そうなると思うのですけれども、なので、この最終週での低下をどう判断するかというのは、そこらは生殖発生の専門の先生に判断いただきたいのですが、少なくともF₁、親動物の雌では最終週で344 gというふうに低値にはなっていますけれども、これは投与初期、1週から摂餌量の低値がありますので、これは忌避の影響というふうに判断できるのかなと、本当に今ですけれども、見ながら思ったところです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということは、まずPの親の雌について、100 ppmのところは毒性と取ったほうがいいだろうということで、ほかのところについては忌避でいいのではないかと御意見ですか。

〇 〇〇

〇〇です。

そうですね。一番重要なところは、一番下がどこになるかということなのですけれども、その意味ではP親の雌の100 ppmは体重増加抑制というふうにとつてよいかと思いま

す。

○ ○○

だから、1,000 ppmは多分両方がかぶっていて見にくいから分からないのだけれども、100 ppmについては摂餌量が減っていないにもかかわらず、体重がこれだけ減っているの
で、ここは毒性と取ったほうが良いという御意見ですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

ほかの毒性の先生方、何か追加でコメントありますか。

○○が大分苦悩しているけれども、大丈夫ですか。

○○、何か追加の御意見ありますか。

○ ○○

先ほどの議論とも関わってくるので、横並びで試験を見るということで、そうはいつても、もう先ほどの議論で○○の体重増加抑制というのが毒性を取るという方向に進んでい
ますので、先ほど○○が言われたように減っていない雌の1,000 ppmを毒性と。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

ということは、二次的なものではない。摂餌量は減っていないから1,000ではなくて100
で取るということですか。

○ ○○

P親の雌について。

○ ○○

ですね。私は100は取らないと考えていたのですけれども、今日の御議論をお聞きして
いて、100で毒性と取るというのは、否定する根拠もないですね。ですので、○○の御意
見に賛成いたします。

○ ○○

1,000のほうは多分両方が相まって区別がつかないということだろうと。

○ ○○

そうなのですよ。分からないということだと思います。

○ ○○

そう解釈せざるを得ないですね。

○ ○○

10倍違いますよね。10倍違うのは駄目というのが新しいガイドラインで何かなかったで
したっけ。

○ ○○

用量設定とか。

○ ○○

用量設定が10倍以上ずれては駄目というのが確かあったような気がしたのですけれども。

○ ○○

○○、覚えていますか。

○ ○○

今日の最初の頃どこかにありましたよ。

○ ○○

本当。ごめんなさいね。

○ ○○

何かあったような気がします。

○ ○○

かなり大きく開け過ぎていて、140というところが今問題になっていますので、○○がおっしゃられたような感じで、安全ということを考えますと、設定としては100でもいいのかなというふうに思いました。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

安全ということを取るのであれば、100 ppmは取っていいのではないかと思いますけれども、また別の剤で全く違うことを言う可能性があるなというふうに、自分の頭が整理できていない感じのグレーなところは確かです。

以上です。

○ ○○

そうですね。多分ここがクリティカルポイントで、なかなか判断が難しいところではあるのですけれども、少なくとも100では摂餌量が減っていないのですよね。にもかかわらず、体重がそこそこ減っている。でも、体重の減り方もそんなに大きくはないよね、○

○ ○○

○○です。

どうでしょう。でも、基本的にはやはり体重増加抑制の有意差がある場合には、これまでも毒性とは判断してきたように思っています。

○ ○○

そうですね。

10%が目安だそうです。そうするとこれはぎりぎりですかね。356に対して35を引くと

ボーダーラインですね。

○ ○○

○○ですけれども、やはりこちらは生殖発生毒性試験ということなので、毒性試験とは開始週齢等も色々違うところがあると思いますので、基本的には専門の先生方の御判断を優先してよいとは思っています。

○ ○○

○○。

○ ○○

今の○○の計算をお聞きして、ますます140というのがあと2gぐらいですよ。それがやはりクリティカルなところなのだなというのは非常によく分かります。

そこで、あとどうするかということで、10%未満。プラス・マイナスで書いてくるとどうなのですか。平均の10%なのですよ。SDでかぶっていたとしたらオーケーにしてしまうという考えもぎりぎりあるかもしれないですね。体重の増加が10%というのは平均値の10%のところを指しているわけですね。この個体の分布がこうあったとしたら、10%のところにかぶってくるような状況であれば、ボーダーのところのセーフのラインで、設定するのであれば140というのがほかのところの設定されます。ですから、セーフティネットという意味合いでは、これでは決められないけれども、ほかので決まるので、あえてここで低いところを無理に決める必要はないのかなという気もいたしました。ちょっと判断がしにくい数字になっているから。

○ ○○

とにかく本当にこの投与量の設定が、うーんというところですね。

○ ○○

そうなのです。

○ ○○

これが140まで上がっていたら、先ほどの毒性試験とパラレルになって、ある程度はつきりしたことがもう少し言えたかもしれないけれども、この状況であえてこれを取るかという、なかなか厳しいというところもありそうです。

毒性としては一応そのような整理になって、実際に生殖発生毒性の先生方がこれはあえて取らなくてもという御判断であれば、この試験についてはそのように整理したいと思いますけれども、いかがでしょうか。

○○。

○ ○○

これはやはり毒性試験という意味では生殖試験、毒性試験も、先ほどの一般毒性試験も含めて見た場合、140 ppmを毒性としたというのはひっかかるのですよね。それを試験ごとでやるのだということを今回の剤については明確にすることでしたら、生殖発生毒性試験のところの ppmは生殖発生毒性試験の担当の方に判断してもらおう。

ただ、横並びでもしこれをみられたら、〇〇が言われたように、僕もまた別の機会があった場合、これを毒性と取ったり取らなかったり、そのような基準がぶれてくるなというのが正直なところですね。そういう意味で140 ppmのところを嗜好性ということで、判断としてはそういうことがあるというのが、私が最初に見たこの剤の毒性試験全体。

もう議論は終わっていますので、この生殖発生毒性試験だけで評価してもらえば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。

多分、先生方が皆さんおっしゃっているとおりでして、140という辺りがかなりクリティカルなポイントなのだろうというふうに考えると、100はぎりぎりそれより下だし、データもあまりはっきりしないしというところで、この試験についてはそのように整理をしたというところで、議事録も残りますし、いかがなものかと思えますけれども、それでよろしゅうございますでしょうか。

ここについては1,000のほう、用量が余りにも離れ過ぎてはいますけれども、忌避がはっきりみえていますしということもあって、そこの毒性がみえないというところもありますし、あと、100の体重の減少率が10%にちょっと足りないというようなこともありますので、ここはあえて毒性と取らないということで、現状のままとさせていただきます。

そうすると、その次のARfDのエンドポイントとしなかったというのは、これはもちろんそのとおりのので、御同意いただいているところでございます。

あと5分。もうちょっと続けるよね。発生毒性試験まで終わらせよう。

発生毒性試験（ラット）でございます。これについても、ドシエについて考察をし直すというようなことをお願いしてあって、机上配布資料を御覧いただいて、これで受入れ可能というふうにいただいたと思います。

そうすると、その次が50 mg/kg体重/日以上之母動物で投与初期に認められた体重減少と摂餌量減少について、ARfDのエンドポイントとする案としましたというところで、これは了解されています。

それから、50 mg/kg体重/日以上投与群之母動物で認められた肝臓の絶対及び比重量増加については、病理組織学的検査が実施されていないので、適応性変化とはしないで毒性所見のままとする案としましたというところでは。

これは見ていないのだから否定のしようがないというところで、これでいいだろうというふうに考えますが、〇〇は毒性の先生の御意見もというところでしたし、〇〇はこれでいいでしょうということだったと思いますが、毒性の先生方から何か、この処置でよろしくないとかいう御意見はありますか。毒性と取っておいていいですよ。

ありがとうございます。では、これはそのままということにさせていただきます。

その次、発生毒性試験のウサギでございます。これについてもドシエについての再考察

はオーケーというところで、ARfDのエンドポイント、250 mg/kg体重/日投与群以上の母動物の体重減少、摂餌量減少についてはエンドポイントとする案としましたというところで、これは御同意をいただいております。

それから、催奇形性の有無について、ウサギにおいても奇形の増加は認められなかったとの記載がされているところから、扱いについて御検討くださいというところで、〇〇からは異議なし。それから、〇〇からも御了承いただいておりますけれども、何か追加がございますでしょうか。特によろしゅうございますか。

食品健康影響評価で書いてあることを本文にも書いて構わないかということが確認したい事項だそうです。ウサギの催奇形性はなかったと書いていいですかということですがけれども、〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

本文中、61ページの13行目辺りからきちんと評価書に書いてあるので、催奇形性はなかったというふうに追記しても問題はないと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

同じ意見です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

59分でちょうど終わりましたけれども、遺伝毒性試験はどうしますか。その他試験はどうしたって間に合わないと思っているのですけれども、遺伝毒性試験まで終わらせたほうがよくないですか。坂を下りるだけなので、多分それで区切りがいいかなと思いますし、遺伝毒性の先生方はずっとお待たせして申し訳ないなと思いますので、ちょっとそこまで終わらせたいと思います。先生方、よろしくをお願いします。

〇 〇〇

事務局です。

63ページからでございます。今回、遺伝毒性試験については、*in vivo*マウス小核試験が追加されましたので追記しております。

〇〇から、確認しました。特に意見等ございませんといただいております。

表34に試験の結果をまとめておりますが、いずれの試験も陰性という結果でございます。今回追加された試験は64ページの表の一番下のところの小核試験でございます。陰性でございます。

【事務局より】で、テストガイドラインとの相違点及び提出資料に書かれていた考察を

記載していますが、こちらにつきまして、〇〇から65ページでございます。当該試験については、従前の取扱いで特段の問題はないと考えますと御確認いただいております。

以上でございます。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇は今日は御欠席なのですね。〇〇。

○ 〇〇

〇〇です。

新しく追加された試験について確認しましたが、特に問題はないということです。それとあと、ドシエでの考察も併せてということだったわけなのですけれども、この考察をそのまま受け入れて評価可能と考えております。

○ 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、このままということで、遺伝毒性試験まで終了というところで、色々時間もかかりましたが、この後は次回に繰越しさせていただきたいと思います。

事務局、よろしく申し上げます。

○ 〇〇

御審議ありがとうございました。

本日いただいたコメントにつきましては、評価書案を修正いたしまして、次回、続きから御審議いただければと思います。よろしく願いいたします。

○ 〇〇

では、本日の審議はこれまでとさせていただきます。

まだあった。事務局、その他をお願いします。

○ 〇〇

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は7月18日木曜日午後の開催を予定しております。引き続きよろしく願いいたします。

○ 〇〇

以上でよろしゅうございますでしょうか。

その他、事務局から何かありませんか。よいですか。

では、本日の会議を終了とさせていただきます。

先生方、本当にどうもありがとうございました。

以上