

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第38回会合議事録

1. 日時 令和6年12月2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（イソシクロセラム、キノクラミン）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）

佐藤座長、石井座長代理、駒田専門委員、高木専門委員、永田専門委員、
藤井専門委員、藤島専門委員、本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

小野専門参考人、小林専門参考人、杉原専門参考人、中山専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、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、牧野専門職、倉田技術参与

5. 配布資料

- 資料1 イソシクロセラム農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 キノクラミン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 キノクラミン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻となりましたので、ただいまから第38回農薬第四専門調査会を開催いたします。
先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、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、農薬第四専門調査会の専門委員9名、専門参考人4名に御出席いただく予定です。〇〇は所用により遅れて参加される旨、御連絡いただいております。

食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（イソシクロセラム、キノクラミン）の食品健康影響評価についてです。

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

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

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。

お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1としてイソシクロセラム農薬評価書（案）。

資料2としてキノクラミン農薬評価書（案）。

資料3として論点整理ペーパー。

それから、机上配布資料としてキノクラミンの参考資料が3点ございます。

以上でございます。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

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、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、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。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

大丈夫そうですね。ありがとうございます。

それでは、農薬（イソシクロセラム）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、事務局より説明をよろしく申し上げます。

○ ○○

それでは、お手元に資料1の御準備をお願いいたします。イソシクロセラムの農薬評価書案になります。

前回調査会では、ラットの1世代繁殖試験まで御審議いただきました。引き続き、ラットの発生毒性試験以降の御審議についてよろしく申し上げます。

また、ヤギの家畜代謝試験及び動物体内動態試験について確認事項の回答が提出されたことから、こちらについても併せて御確認をお願いいたします。

では、ページをおめくりいただきまして、3ページ目をお願いいたします。

1行目から審議の経緯について記載がございます。本剤は、本年の6月18日に要請事項説明を受け、前回10月に御審議いただき、本日2回目の御審議をいただくものとなります。

続いて、開発の経緯の説明に移ります。7ページ目をお願いいたします。

7ページ目の8行目から開発の経緯の記載がございます。イソシクロセラムはイソキサゾリン系殺虫剤であり、GABA受容体に結合してアロステリックに阻害することにより、殺虫作用を示すと考えられております。

続いて、安全性に係る試験の概要に移ります。

まず、土壌中動態試験から作物残留試験については審議済みで、特段コメント等はいただいておりますが、海外の作物残留試験の後ろの別紙について修正の箇所がございましたので、そちらについて御説明いたします。

97ページ目をお願いいたします。

こちらに別紙4として海外の作物残留試験成績を表にまとめたものを記載しております。修正内容としましては、表の回数列、こちらに3という数字があつて、その右上にaというマークがありましたが、このaを削除したことと、4行目の部分、農薬の使用回数が申請された使用方法から逸脱している場合は、使用回数にaを付したという文章を書いていたのですが、こちらを削除いたしました。

従来は申請された方法等から逸脱しているものについてはこのようなマークを付けるという対応をしていたところですが、6行目の下の【事務局より】にも書いておりますが、現在は食品安全委員会審議後に消費者庁からばく露量報告を提出いただくことから、このaを削除する等の対応をさせていただきました。なお、この対応による本文のほうの修正

はございません。こちらの修正内容について御確認いただければ幸いです。

続いて、家畜代謝試験の説明に移ります。18ページ目をお願いいたします。

2行目からヤギの家畜代謝試験の記載がございます。こちらも前回御審議いただいた部分ですが、一部、コメント等を受け追記した部分や確認事項の回答が出されているものがあります。

まず、15行目から16行目の部分について、〇〇からいただいたコメントに基づき追記を行っております。いただいたコメントは28行目の下に記載しております。コメントとしては、反復投与により初回投与時よりも乳汁中濃度は増加するものの、6日目以降はプラトーに達し、その最大値はと続けてはどうでしょうかといただいております。上の15行目から16行目の部分について、いただいたコメントのような追記を行ってはどうかといったコメントとなっております。

こちらのコメントを踏まえまして追記を行っております。基本的にいただいたコメントどおり追記を行っておりますが、6日目といただいたところは「投与6日」とさせていただいています。また、「プラトーに達し」の部分ですが、通例、農薬評価書では、このような場合、「定常状態」という用語を使うこととしていることから、こちらについて定常状態という用語を使うことについて御検討いただければ幸いです。

続けて、29行目の下の【事務局より】のボックスをお願いいたします。こちらは前回調査会の際にも記載していたものですが、内容としては、18ページ目の22行目の部分に10%TRRを超える代謝物としてG、H、Nが認められた旨の記載がございますが、試験結果からこのような記載をしてよいか伺っていた部分となっております。

いただいたコメントは、次のページに記載しております。

こちらについて、前回調査会の際のコメントですが、〇〇より、[hal-¹⁴C]イソシクロセラムの投与の肝臓での代謝物Hの量が低いので何とも言えませんといただいております。

こちらについては、本試験は3つの標識体を用いて試験が行われておりますが、その標識体の違いにより検出されている代謝物の量に違いがあるといった状況がございました。こちらが確認事項を出した部分なのですが、前はそのようなコメントをいただいたところですが、今回新たに〇〇よりコメントをいただいております。その下に記載しておりますが、回答内容を確認しました。上記案を受け入れますといただいております。こちらの回答内容というのは確認事項の回答のもので、この後御紹介いたします。

続いて、19ページ目の一番下から次のページにかけて記載されている表13をお願いいたします。こちらは、前回調査会の際に、投与時間や試料の採取時間について表の脚注として記載するようにといただいたことをいただいております。こちらの審議を踏まえ、表13の一番下、場所としては20ページ目の1行目から3行目に追記をさせていただいております。こちらについては特段コメント等はいただいております。

続いて、次の21ページ目をお願いいたします。

21ページ目の一番下、15行目の下から確認事項に関する記載をしております。確認事

項の内容としましては、肝臓及び腎臓中の代謝物Hについて、標識体間で検出量に差が生じた理由について考察することといった確認を出しておりました。

その下に得られた回答を記載しております。内容を紹介させていただきます。標識体間で検出量に差が生じた理由について、標識部位に基づく特異的な代謝物が存在するため、見かけ上の臓器分布及び同定される放射性物質に相違が生じることが考えられた。さらに、標識ごとの総放射線量の相違により検出感度、分離限界に相違が生じる可能性も考えられた。また、動物への被験物質投与量に結果的に違いが生じており、投与量の多かった[oxo-¹⁴C]イソシクロセラム投与のヤギでは、7日間投与の結果、未代謝の親化合物及び代謝経路上流の代謝物が多く残存していた可能性が考えられた。さらに、本試験はそれぞれヤギ1頭を用いて実施していることから、系統差、年齢差、体重差による相違も一因として考えられた。一方で、想定代謝経路を鑑み、標識体間で差は認められたものの、代謝経路としての相違はないと考えられたといった回答が来ております。

こちらの回答に関して、いただいたコメントを次のページに記載しております。

〇〇より、回答書を拝見いたしました。先方の回答に対して、追加のコメントはありませんといただいております。

また、〇〇より、回答内容は了解しましたといただいております。

こちらの回答の内容に関して、このような内容でよろしいか御確認をお願いいたします。続いて、28ページ目をお願いいたします。

こちらから動物体内動態試験の内容に入ります。

まず、10行目から②分布の記載がございます。こちらの17行目から18行目の部分について、〇〇よりいただいたコメントに基づき追記を行っております。いただいたコメントは22行目の下に記載しております。紹介させていただきますと、表19中の結果に基づくと、肝臓、腎臓、副腎以外も、腎臓脂肪を除き、残留性を示しています。この流れでは、3臓器で残留性を示し、他の臓器では残留性がないかのようにも読めますので、濃度の高低と残留性のコメントは分けて記載してはいかがでしょうかといただいております。こちらのコメントを踏まえ、17行目から18行目の部分に追記を行っております。

追記を行ったのですが、一部追記に誤りがありましたので、口頭で御説明いたします。18行目の部分、「腎臓及び脂肪」といった書き方をしておりますが、「及び」は不要で、こちらは腎臓脂肪という用語となります。こちらの本文について、「及び」を除いた内容でよろしいか、御確認をお願いいたします。

続いて、33ページ目をお願いいたします。

こちらが③代謝の部分で確認事項を出した部分となります。

4行目の下をお願いいたします。こちらに確認事項2として記載をしております。内容としましては、糞中の代謝物Dについて、投与量、性別等により検出量に差が生じた理由について考察することといったことを確認事項として出しておりました。

その下に回答を記載しております。投与量の違いによる考察と性差の違いによる考察が

それぞれ回答として出ており、まずは投与量の違いによる考察から御紹介いたします。内容としましては、高用量では低用量に比べ代謝物Dの検出率に減少の傾向が認められた。代謝物Dは血漿・胆汁中には認められず、腸管内又は腸管への分泌時に産生されることが示唆される。本剤は静脈投与を行い、バイオアベイラビリティは低用量の雌雄でそれぞれ95.6及び99.6%、高用量ではそれぞれ87.8及び87.6%であることが示されている。胆管カニューレ処置ラットにおける胆汁排泄量から算出された吸収率の低さから、糞中に認められた代謝物の一部は、吸収された後、胆管を介さずに腸管に分泌された可能性が示唆される。本試験においても、バイオアベイラビリティに基づき、高用量では低用量と比較し、吸収率が低下したことが示唆され、高度に代謝を受けた代謝物Dの割合が減少した可能性があると考えられた。

また、ピークの検出が認められなかった2つの群、[hal-¹⁴C]イソシクロセラムと[oxo-¹⁴C]イソシクロセラムについては、それぞれ1匹の結果であることから個体差の可能性を否定できないこと、また、それぞれのチャートを確認したところ、近隣に大きなピークが認められたことから、上記のとおり、低用量に比べ、やや検出量が減少したことを想定すると、ピーク分離の限界であった可能性も考えられた。

以上より、用量相関性に代謝物Dの検出率が減少する可能性はあるが、代謝経路としての相違はないと考えられた。

また、性差による考察を34ページ目の一番下から記載しております。内容としましては、雌雄による代謝物D検出率の差は、高用量における未検出による差と考えられた。ピークの検出が認められた2つの群については、それぞれ1匹の結果であることから個体差の可能性を否定できないこと等、こちらは投与量の違いの考察と同じような回答が得られております。

こちらの回答に関して、いただいたコメントを35ページ目に記載しております。

〇〇からは特段コメントない旨をいただいております。

また、〇〇からは、34ページ目の上のほうに波線を引いておりますが、この1匹の結果であったことから個体差の可能性を否定できないこと等の部分について、代謝物Dの検出率の低下について、血中濃度推移の欄に実験で用いた動物は4匹と記載されていますが、代謝物Dの検出に用いた動物数は1個体でいいのでしょうか。代謝経路には問題ないと思います。しかし、近隣の大きなピークに影響されたとのことですが、検出法に問題はないのでしょうかといただいております。

こちらの回答に関しても御確認をお願いいたします。

続いて、38ページ目をお願いいたします。

こちらが、前のページから記載されている肝ミクロソームを用いた*in vitro*比較代謝試験の確認事項の部分となります。

38ページ目の7行目の下のボックスをお願いいたします。確認事項の内容としましては、親化合物以外のHPLCピークについて、帰属の情報があれば報告することといったこ

とを出しておりました。こちらの試験はHPLCのピークが示されておりますが、親化合物以外のピークについては帰属がされていなかったといったことから、このような確認事項を出したといった経緯がございます。

回答をその下に記載しておりますが、認められたHPLCピークについての情報は得られなかった。当該試験において、ラットにおける代謝プロファイルが質的にヒトと類似しており、ヒト特異的な代謝物は認められないとの結果により、追加の情報は不要と判断した。といった回答が来ております。

こちらの回答についてもコメントをいただいております。

〇〇からは、特段コメントはない旨をいただいております。

〇〇より、「ヒト特異的な代謝物は認められない」といった部分について、同じHPLC検出ピークでもそれぞれのピーク内の構造を同定しない限りは、科学的に同じものとは断定できません。1つのピーク内にヒト特異的な代謝物が混ざっている可能性は否定できません。

また、次のページに〇〇からいただいたコメントを記載しております。ヒトとラットで、3種のラベル体での肝ミクロソーム代謝にあまり差は認められなかったという結果で、記載してよいと思いますといただいております。

こちらの試験についての扱いも含め、この回答について御確認をいただければ幸いです。急性毒性試験等の前までは以上となります。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

それでは、順を追って確認していきたいと思っております。

まずは97ページをお開きください。

作物残留試験の成績、海外の表になりますけれども、別紙4ということになりますか。こちらですけれども、フッターのほうです。ここの注釈と、測定回数3回のところにaをつけているのですけれども、そちらの削除ということですか。これは、現在は食品安全委員会審議後に消費者庁にばく露量の報告を求めていることから、回数等は今回は削除することですけれども、これに関して先生方のコメントはありますでしょうか。

〇 〇〇

申し訳ございません。こちらは専門委員の皆様にご確認いただいた後に事務局で対応した部分ですので、本日初めて御確認いただく部分となります。

〇 〇〇

ということで、こちらの事務局対応に関して先生にご確認いただこうと思っております。

まずは、〇〇、何かコメントはございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

特に問題ないかなとは思いますが、ばく露量報告を求めていることからこのような対

応をしまったということの意味が、私、勉強不足でよく分からないので、教えてもらいたいです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、補足の御説明をよろしくお願いします。

○ ○○

説明が不足しており、失礼いたしました。

こちら、従来は推定摂取量といった記載がございました。そのような欄がありまして、その際、そちらの推定摂取量の欄を記載する際に、申請された使用方法から逸脱しているかどうかといった情報が必要だったことから、従来は、申請された使用方法等から逸脱している場合には、そちらを示すといった対応をしていたのですが、現在は推定摂取量等の記載もしないことから、例えば脚注としてaをつけるといった対応は不要であるといったこととなり、今回削除させていただいたといった経緯がございます。

○ ○○

○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

要するに、この委員会としてばく露量は報告しないから、あえて逸脱していても、評価書には何も書かないという対応を取っているということですね。

○ ○○

事務局です。

少し補足しますと、こちらの使用時期ですとか使用方法を厳密に確認していたというのは、実際の使用方法によって残留値が変わりますとばく露量も変わるということで、評価の際に確認していただいていたものではあるのですが、食安委での評価が終わった後に、消費者庁のほうで改めて使用方法ですとかそういったものをきちんと確認した上で基準値設定が行われまして、その際にばく露量を改めて計算されるということもございまして、そういった状況も含めて、消費者庁のほうでより正確というか、そういった検討がなされることもありますので、食安委での評価の段階ではこういった記号をつけたりする整理はしないことにしたいといった御提案でございます。

○ ○○

分かりました。そういうことなら全然構わないのかなとは思いますが、ついていても構わないのかなと逆に思ったりもするのですが、お任せいたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○のほうから何かコメントはございますでしょうか。

○ ○○

私も特にはありません。大丈夫です。

○ ○○

それでは、事務局の修正案どおりということで対応させていただきます。ありがとうございます。

それでは、ページは変わりました、下ページ18ページを御覧ください。

こちらの家畜代謝試験のほうに移りたいと思います。

行数でいきますと15行目、16行目のところですが、○○よりいただいたコメントに対して事務局で修正案を加えたところになります。そこで、今、文章案があるのですが、反復投与により初回投与よりも乳汁中濃度は増加するものの、投与6日目以降はプラトーに達し、そのと続きますが、プラトーの部分は、通常は定常状態という表現を取っているのですが、できればこちらに変えたいということだと思っております、○ ○、お願いしてよろしいですか。

○ ○○

私が役に立つかどうか分からないのですが、実は昔にプラトーというのを私も提案したことがあるのですよね。でも、ここの委員会では定常状態という言葉を使うと言われて、私はそのときに納得したので、ここは今ありましたように定常状態なりそれで私はいいかなと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○のほうからコメントをいただけますでしょうか。

同意ですか。ありがとうございます。

それでは、事務局提案で、このプラトーのところは定常状態という表現で修正していただければと思います。

引き続きまして、29行目です。【事務局より】（前回審議時）のところですが、10%TRRを超える物質としてG及びH、並びにNが認められるとする案としたということで、○○からこの対応に対して[hal-14C]イソシクロセラムの代謝物Hの量が低いので何とも言えないというコメントをいただいたのですが、今回、回答を確認していただいて、上記は受け入れられるということです。

○○のほうからコメントをお願いします。

○ ○○

読んだ限り、個体差とかいろいろ書いてあって、その内容を吟味したところ、それだったらある意味仕方ないのかなと思ひまして、同意をするということにいたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

御同意いただきましたので、こちらはそのままということにしたいと思います。

続きまして、19ページの表13です。乳汁中の残留放射能濃度の記載について、フッターのほうに投与時間及び採取時間を追記したという対応です。こちらに対してはいずれの先生からもコメントはございません。この対応で御同意いただけるということによろしいでしょうか。

ありがとうございます。

引き続きまして、次の21ページになります。

15行目下から確認事項1です。こちらは肝臓及び腎臓の代謝物Hについて、標識体で検出量に差が生じた理由について考察してくださいということです。いろいろな項目がありまして、標識部位に基づく特異的な代謝物、標識ごとの総放射線量の相違、分離限界に相違、投与量に結果的に相違が起こった。また、代謝経路上流の代謝物が物によっては多く存在したこと、それから、ヤギは1頭を用いているので系統差、あるいは年齢差、体重差が出てきた。しかし、総じてみると代謝経路としての相違はなかったという回答が得られております。

こちらに関して、先生方の御回答が23ページの上のほうです。回答を拝見しました。先方の回答に対して特段コメントはないということで〇〇からいただいております。〇〇も了解されましたということですのでけれども、〇〇のほうから何かコメントはございますでしょうか。

〇 〇〇

コメントは別にありません。これでよろしいかと思えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、この考察を受け入れるということだと思えます。ありがとうございました。

それでは、次に進みます。ページが進んで、27ページの動物体内動態試験のほうに移っていきます。

28ページの分布の部分です。17、18行目です。こちらに〇〇からコメントをいただいております。腎臓、肝臓云々の部分ですけれども、濃度の高低と残留性のコメントを分けて記載してはいかがかということで、事務局のほうから「肝臓、腎臓及び副腎で高く認められた。」として、また、原案では「腎臓及び脂肪」となっていますけれども、正しくは「腎臓脂肪を除き」ということで文章を続けるということに対応いただいております。

こちらについて、〇〇、コメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

文章はいいのですけれども、今読んでいたら、実線のところはいいと思うのですけれども、残留性が認められなかったと書いてあるのですけれども、それ以外の臓器は残留性が

認められなかったと一言入れたほうがいいのかとふと思ったのですが、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。一言、他の臓器には残留性が認められなかったということをつけ加える提案をいただきました。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

そんなに残留しているように私は思わなかったのですが、残っているという意味では残留なのかと思ってみさせてください。○○のコメントでの記述でもよいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

今のは撤回します。残留性が認められた、そのままいいです。他の臓器は取ってください。勘違いしていました。すみません。

○ ○○

分かりました。

それでは、事務局の御提案どおり、肝臓、腎臓及び副腎で高く認められた。また、腎臓脂肪を除き、残留性が認められたという表現で対応したいと思います。ありがとうございます。

それでは、引き続きまして、33ページの4行目、確認事項2についてです。こちらは糞中の代謝物Dについて、投与量、性別等により検出量に差が生じた理由について考察してくださいということです。

こちら、まずは検出量ですが、代謝物Dの検出率に減少の傾向が認められたものは、結論から言うと、用量相関性に代謝物Dの検出率が減少する傾向はあるのだけれども、代謝経路としての相違はないと考えられるというのが申請者の回答です。

また、性差についても同様の結論で、代謝経路に性別による差異はないという回答をいただいています。

こちらに関して○○は受け入れられるということで、○○はコメントをいただいていますので、○○から御説明をよろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

代謝経路はみれば変わらないと分かるのですが、一応表中に数値、量が書いてありますので、それをみるとやはりこれだけの量が出ているのだなという認識をします。

大きく実験系で結果の量が違うのは大きな問題かなと。

それは置いておいて、回答には1匹しか使っていないと。先ほど出てきたヤギは大きな動物で、今までも1匹とかで受け入れたのですけれども、ここはラットで、この実験自身は前の実験で4匹とか使っているの、私は本来なら4匹使って、その結果をもって記載すべきだと理解していたのですけれども、それが納得いかない理由。

もう一つは、ピークの限界があったと。隣に大きなピークがあってそれが影響したというのは、そもそも分析がまずいのではないかと。普通、実験をやるときには、それがあれば、それをきちんと分けて定量できるように実験系をもっと精査するという方法を我々は研究でやっている上でやるわけですけれども、それを無視しているところは受け入れ難いなという感じを回答の文章から受けました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

個体数が少ない、又は検出のピークが重なっているようなところだと、ちゃんと分類した条件下で実施するのが通常だろうというコメントをいただきました。ありがとうございます。

○○のほうからコメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

○○の御意見はとてごもつともです。今回は1例ずつということではらつきが生じたというような意見でしたので、その結果を記入しておくのでいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

この扱いはどうしましょうか。先生、何か御提案はありますでしょうか。

○ ○○

ここでもう一回やれなんて言うのは酷なので、脚注に検出限界は閾値、それから、ピークの分離が限界であったという可能性も下に書いていただければと思います。私としては受け入れることができると言うのは問題ですけれども、何を問題にしているかという、ここに量的な数値が出たら、第三者がみるとこれはそのままちゃんとした量が出ているのだという理解をされると、これはやはり科学的な根拠でいうとちょっとまずいかなと思いますので、これをそのまま残すのであれば、今言った点を脚注に入れるというのが一つの手かなと思います。要するに、この実験の精度はこのぐらいですよというのをここに書いていただければ、読んでいる人も何とか分かるのかなと理解いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そういう値を載せているということで脚注につける御提案をいただきましたけれども、こちらは大丈夫ですよね。今までそのような対応をされましたでしょうか。多分数値のところは肩番号を何かつけて、下のほうにこの数値は1匹で実施された結果であり、ピークの分類も困難な状況下で測定した値である等のコメントをいただければと思いますけれども、大丈夫そうでしょうか。

それでは、事務局のほうでこちらのフッターに脚注を入れていただいて、後日先生方に確認していただくということで対応をお願いいたします。

この件について何かほかに御意見はありますでしょうか。

なければ、次に進めたいと思います。次は下ページ37ページの肝ミクロソームを用いた*in vitro*比較代謝試験の部分になりますけれども、確認事項が次の38ページ7行目からあります。親化合物以外のHPLCピークについて、帰属の情報があれば報告してくださいということで回答が得られました。ヒト特異的な代謝物は認められていないというような回答ですけれども、〇〇からは追加のコメントはありませんということで、〇〇からは科学的に同じものとは断定できないということでコメントをいただいております。こちらについて御説明をよろしく申し上げます。

○ ○○

前も同じような議論したのですけれども、結局、申請者が代謝がヒトとラットで同じですよと言うのであれば、科学的にはちゃんと構造を同定して、同じピークも同定して出さない限りは、我々研究をやっている人間としては受け入れられないということです。ここに書いておりますように、同じものであるかと同時に、別のものも混じっている可能性はあるわけですよ。先ほどピークがオーバーラップしたということも書いてありましたから、その条件下で、ここのピークが本当にヒトで同じかというのは、個々のピークを取って同定しない限りは、これは同じパターンである、あるいは液クロのプロファイルは同じだったというならいいのですけれども、結果的に同じであったという申請者の主張はこれではできないと思うのです。というのが私の前からの主張で、だから、ここはあえて書かなくていいのであれば、削除したほうがいいというのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、〇〇のコメントを39ページの上のほうでいただいております。3種のラベル体での肝ミクロソーム代謝にあまり差はなかったということで、記載してもよいと思いますということですが、〇〇、コメントをよろしく申し上げます。

○ ○○

もともとはヒトとラットのミクロソームの*in vitro*代謝で差がなかったとかという結果が最初に書いてあったものだと思います。それを削除して結果だけが載せられているデー

タになったので、前回の審議のときにこの試験自体を削除してもいいのではないかなというコメントはしたりいたしました。今、〇〇も削除してもいいのではないかとされていますので、削除でもいいかと思えます。

実際のところ、HPLCピークなのですけれども、放射活性で見ている、P9が元の未変化体で、その他の大きなピークはP6ぐらいになります。大きなピークの中にいろいろなものが混ざっている可能性というのも考えられ得るのですけれども、そこまで大きくヒトとラットで差があるのかなというところは分からないところだと思います。

ということで、あまり差がなかったので載せてもいいですし、この試験全体を削除してもいいのではないかと思えます。

曖昧な答えで失礼いたします。以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。削除しても掲載していてもよろしいという御提案でした。

〇〇のほうからは、これは削除したほうがよいだろうという御提案ですよ。

ということで、もしこれを記載していて、なくても大丈夫だったら。

〇 〇〇

前の話ではあえて入れる必要がないということでありましたので、それであれば、私としては不正確なものは入れないほうが良いという意見です。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

では、この(2)肝ミクロソームを用いた*in vitro*比較代謝試験(ヒト及びラット)というのは削除で対応したいと思います。ありがとうございます。

それでは、代謝部分まではこちらで検討が終わりということで、引き続き事務局のほうから御説明をよろしくお願いします。

〇 〇〇

それでは、続いて一般毒性の説明をさせていただきます。一般毒性部分は前回調査会で審議を既にいただいております。その審議を踏まえて対応した部分がございますので、そちらについて御説明させていただきます。

48ページ目をお願いいたします。

48ページ目の7行目から慢性毒性試験及び発がん性試験の記載があり、その下、8行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の記載がございます。

こちらの試験について、ボックスを次のページに設けております。49ページ目の4行目の下をお願いいたします。

前回審議において、50 ppm以上投与群の雄及び150 ppm投与群の雌で認められた肝細胞空胞化の増加について毒性所見とすることとされたことから、そちらについて表等の修正を行いました。こちらに対して、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意の旨のコメントを

いただいております。

続いて、50ページ目をお願いいたします。

9行目から神経毒性試験の記載があり、その下10行目からラットの急性神経毒性試験の記載がございます。こちら前回調査会の時点で御審議いただいたものです。

こちらについてもボックスを51ページ目に記載しております。5行目の下のボックスをお願いいたします。前回審議において、自発運動量減少に関して移動回数及び立ち上がり回数減少にのみ、脚注bを付すこととされたことから、記載を修正させていただきました。こちらについても特段御意見はない旨をいただいております。

続いて、生殖発生毒性の説明に移ります。52ページ目をお願いいたします。

6行目から(1)としてラットの2世代繁殖試験の記載がございます。こちらは前回審議いただいた試験であり、まずその際に審議いただいたことを踏まえて対応した部分について説明いたします。

53ページ目をお願いいたします。

まず、53ページ目の3行目の下から記載されているボックスをお願いいたします。こちらが前回の審議を踏まえて対応した部分に関する記載となっております。P及びF₁世代の12 mg/kg体重/日投与群において認められた生後0～4日の生存率の軽度低値について、毒性所見とするということを前回御審議いただきました。これを踏まえ、表について生存率低下(生後0～4日)というものを、表に追記をさせていただきました。また、併せて本文のほうも兎動物の無毒性量の記載を修正いたしました。

こちらに関して、〇〇、〇〇より同意の旨のコメントをいただいております。

また、そのほかにも幾つかコメントをいただいておりますので、御紹介させていただきます。今御説明したボックスの下のボックスをお願いいたします。

こちらに〇〇と〇〇よりいただいたコメントを記載しております。

〇〇からいただいたコメントは、こちらに記載されている補正重量というのは比重量と異なるのでしょうか。比重量で記載及び評価をするべきだと考えます。

〇〇より、二重下線部、こちらは前のページの表50の親動物の12 mg/kg体重/日の投与群の雄の補正重量のところですが、TGに記載がなく、毒性試験で一般的でないこと、比重量と誤解されやすいことから、評価書に記載するのはTGに記載のある比体重がよいと思います。なお、原著レポートでは比重量も算出しているにもかかわらず、本文には記載がないようです。肝及び副腎いずれも比体重に有意差なし。

また、波線部、こちらは前のページから続く表ですが、53ページ目の上に記載されている表の兎動物の雄の副腎絶対及び補正重量増加の部分について、副腎の比体重に有意差なしといただいております。

このように、補正重量ではなく比重量を用いるべきではないかといった旨のコメントをいただいております。

こちらのコメントに対する回答をその下に【事務局より】として記載しております。農

薬評価書においては、比重量は体重比重量を表しております。一方、評価書案の40ページの脚注4、こちらは補正重量が初めて出てくる部分で脚注をつけている部分となりますが、内容はこちらの【事務局より】に書いている内容となります。そちらに記載のとおり、最終体重を共変量とした共分散分析値として補正重量が算出されている場合には、補正重量を記載するといったこととしております。こちらについては、一般毒性の分野でも同様の対応としております。こちらの対応、補正重量ではなく比重量を用いるか等について御検討をお願いいたします。

また、〇〇からもコメントをいただいております。その下のボックスをお願いいたします。いただいたコメントは、前回の調査会で動物間変動（inter-animal variability）につきまして説明いただきましたが、十分に理解ができませんでした。この“inter-animal variability”という用語を見たことがなく、どのような意味か分かりますでしょうかといったコメントをいただいております。

その下から【事務局より】を記載しておりますが、まず、今回いただいたコメントの動物間変動に関する内容、前回の調査会で御審議いただいたものになるのですが、前回の調査会の資料で載せていた関連部分の抜粋をその次のページに記載しております。

こちらは、前回事務局から所見の扱いについて伺っていたものとなります。内容としましては、F₁世代の12 mg/kg体重/日の投与群において、原始卵胞数の減少傾向並びに一次卵胞数及び小卵胞数の統計学的有意な減少が認められましたが、ドシエにおいて考察として動物間変動に起因するとされていることから、毒性所見としなかったということについて伺っており、その際に動物間変動という用語が理解できなかった等のコメントをいただいたところです。

こちらにその際の回答等も示しており、また、新たに追記したものとして、こちらの動物間変動に係る所見、原始卵胞数等の所見に関する報告書の表の抜粋を54ページ目の真ん中の下に記載しております。

また、こちらの動物間変動については、前回の調査会の場で個体差のようなものなのではないかといったことを御説明させていただきましたが、そのことを踏まえ、本所見、個体別表が報告書のどのページにあるかといったページ数を示すといった対応をさせていただいております。個体別表のページ数は、55ページ目の一番上に記載させていただいております。

このような対応をさせていただいておりますが、〇〇からいただいたコメントは“inter-animal variability”といった用語の説明といったものが趣旨であることから、こちらについて御存じの方がいらっしゃいましたら、御解説いただければ幸いです。

2世代繁殖試験は以上となります。

続いて、1世代繁殖試験の説明に移ります。55ページ目をお願いいたします。

こちら前回は前審議済みの試験であり、前審議を踏まえて対応させていただいております。その内容を56ページ目に記載しております。

56ページ目の5行目の下のボックスをお願いいたします。前回審議において、本試験での児動物は哺育期間終了時にと殺されており、ばく露は母乳からのみであることから、児動物に関する無毒性量の記載を削除することとされました。また、その対応として、児動物の無毒性量に母動物の値を用いるといった対応をさせていただきました。

こちらについて御確認いただいております、いただいたコメントをその下に記載をしております。

まず、〇〇と〇〇からいただいたコメントを記載しております。

〇〇より、児動物の欄の修正が必要かと思っております。この表ですと、雄親、雌親のそれぞれの体重と表現型の相関を明確に表せていないと思っておりますといただいております。

また、〇〇より、表51も修正をお願いします。雄児の45/60 mg/kg体重/日を削除し、3.5 mg/kg体重/日の斜線を削除といただいております。このように、本文のみではなく、表のほうも修正するようといった旨のコメントをいただいております。

いただいたコメントを踏まえ、56ページ目の4行目から記載している表となりますが、こちらに前のページから記載している表51の児動物の部分の修正案というのを4行目から記載しております。内容としては、もともと雄の部分に記載していた内容を雌の部分の内容と合わせるといった対応をさせていただきますといただいております。

こちらの修正後の表について御確認をお願いいたします。御確認いただいてこの表で問題なければ、もともと記載していた表の児動物のものを4行目から記載している表に置き換えるといった対応をさせていただければと考えております。

また、こちらの試験について、〇〇からもコメントをいただいております。56ページ目の下のほうに記載しております。そもそもこの試験は雄と雌の用量が異なる交配を実施しており、通常行われない交配試験であるので、参考資料ではいかがでしょうか。また、通常、補正重量でなく比体重を評価に用いると思っておりますといただいております。

こちらのようなコメントをいただいたことから、こちらの1世代繁殖試験について参考資料とするかどうかについて御検討いただければ幸いです。

また、こちらの試験についても、比体重を評価に用いるといったコメントをいただいたことから、2世代繁殖試験のところと併せて対応について御検討をお願いいたします。

続いて、57ページ目をお願いいたします。

2行目からラットの発生毒性試験の1つ目のものを記載しております。こちらからが未審議の部分となります。Wistar Hannoverラットに対し強制経口投与を用いて実施した試験となっており、結果として、母動物では毒性所見は認められず、胎児では15 mg/kg体重/日投与群で、こちらは所見を修正させていただきますが、胸骨分節分離（二分）が認められたことから、無毒性量は母動物で本試験の最高用量15 mg/kg体重/日、その後、児動物と書かれておりますが、こちらは胎児の誤りです。胎児で7.5 mg/kg体重/日であると考えられたといった結果となっております。

今紹介した所見に関する部分のコメントとなりますが、12行目の下の〇〇よりいただ

いたコメントをお願いいたします。コメントとしては、原著レポートでは”sternum: one or more sternebra: bifid”とされていますが、日本語の用語は何に基づいているのですか。日本先天異常学会用語委員会の発行する用語集に基づき、胸骨分節分離（二分）がよいと思いますといただいております。

こちらのもとと記載していた所見はドシエに基づき記載しておりましたが、いただいたコメントに基づき、修正を行っております。

こちらについて、今回新たに〇〇より確認しましたといったコメントをいただいております。

続いてその下、13行目の下から記載している【事務局より】のボックスをお願いいたします。こちらは、本試験に関して事務局から2点ほどお伺いをしていた部分となります。

1点目は今御紹介した所見となりますが、15 mg/kg体重/日投与群の胎児において認められた胸骨分節分離（二分）について、ARfDのエンドポイントとしたことについて伺っております。

また、2点目、次のページになりますが、3つの所見の扱いについて伺っております。15 mg/kg体重/日投与群の胎児において、軽度異常である頸椎軟骨性腹板癒合、変異である剣状軟骨分岐及び軟骨性上後頭骨不完全増加が認められておりますが、これらについて毒性所見としなくてよいか御検討くださいということで伺っておりました。

こちらの2点に関していただいたコメントを58ページ目の真ん中の下辺りから記載しております。

まず、〇〇からは、前回までにいただいたコメントと今回新たにいただいたコメントの2つがございますが、両方とも御紹介させていただきます。

まず1点目については、同意します。偶発的発生とするには頻度が高いこと、動物種が違うことは根拠にならないと考えます。

〇〇より、毒性所見とすることとARfDのエンドポイントとする事務局案に同意いたします。陳述書の胎児骨格の写真から、原著レポートの判断どおり骨格異常としてよいと思います。

〇〇より、事務局の判断に同意で、ARfDのエンドポイントと考えます。ドシエ及び陳述書において、背景データがはっきりしない偶発的発生と結論するには飛躍があると思います。

また、今回、〇〇より新たにいただいたコメントを次のページに記載しております。

伺っていた1点目について、事務局案に賛成いたしますといただいております。

また、事務局から伺っていた2点目についていただいたコメントを御紹介いたします。まず、〇〇より前回いただいたコメントですが、上記3項目については、統計科学的に有意差が検出されていることから、毒性所見とするべきだと考えます。

〇〇より、背景データの範囲より高頻度の軟骨性上後頭骨不完全は毒性所見としていいと思います。あるいはJMPRの骨格変異全体の僅かな増加でもよいと思います。

〇〇より、統計的有意差と用量依存性を考慮して、毒性所見と考えますといただいております。

また、〇〇より新たにいただいたコメントとしては、統計学的有意差、背景データの範囲を考慮して、毒性所見であると考えますといただいております。

これら3つの所見について扱いを御検討いただければ幸いです。

また、本試験について、〇〇よりいただいたコメントを59ページ目の上のほうに記載しております。こちらは、今御紹介した事務局からお伺いしていた1点目の部分、具体的には57ページ目になるのですが、下の部分にドシエにおける考察を記載していて、そちらに対して幾つかコメントをいただいております。

まず二重下線部、こちらは57ページ目の「背景データからの僅かな増加にすぎない」といった部分ですが、こちらについて、複数の腹に発生しているので、むしろ検体投与との関連性が示唆されると考えられます。

また、波線部、こちらが57ページ目の「僅かな増加にすぎない」の次の文献の部分ですが、こちらについて、当該所見「胸骨分節分離」は、こちらは心臓逸所や胸腹壁裂を持つ「胸骨分離」とは区分したほうがよいと思います。

また、点線部、57ページの「ウサギにおける試験では同様の異常は認められないこと」の部分ですが、こちらについて、異なる種なので根拠として不適切ですといったコメントをいただいております。

続いて、次の試験の御説明に移ります。59ページ目の2行目をお願いいたします。こちらにラットの発生毒性試験の2報目を記載しております。こちらは、先ほど御紹介したラットの発生毒性試験の1報目のものの用量設定試験となっていて、こちらの試験については参考資料とする案とさせていただきます。Wistar Hannoverラットに対して強制経口投与した試験となっていて、妊娠20日の剖検時に全動物から血液を採取して、イソシクロセラムの濃度が測定されたといった試験となっております。表52に血中濃度を示しております。また、本試験の結果としては、母動物では15 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制（妊娠7日以降）及び摂餌量減少（妊娠6～9日以降）が認められ、胎児では毒性所見は認められなかったといった結果となっております。

こちらの試験について事務局からお伺いしていたものを15行目の下に記載しております。伺っていたものとしては、本試験を参考資料とする案でよろしいか御検討くださいといったことを伺っておりました。

こちらについていただいたコメントをその下に記載しております。

〇〇より、参考資料ではありますが、血中濃度は重要なデータであると考えます。ただ、これが生殖発生毒性の評価には関係しないことと、胎児では毒性所見が認められなかったという結論には導けないことを考えると、位置づけに検討が必要と考えます。

また、〇〇より、いただいたコメントは次のページになりますが、1時点であることと最終投与後の経過時間も不明なので、参考資料の扱いでよいと思います。また、胎児の記

載をするなら外表と内臓検査のみといただいております。

こちらのコメントを踏まえ、前のページの6行目から7行目の部分について、胎児における実施検査項目を追記するといった対応をさせていただいております。

また、〇〇より参考資料に同意です。この項に血中濃度の掲載は検討くださいといただいております。また、〇〇より今回新たに同意ですといった旨のコメントをいただいております。

続いてその下、60ページ目の2行目から、ウサギの発生毒性試験の1報目を記載しております。こちらはNZWウサギに強制経口投与した試験となっていて、結果としては、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも最高用量の15 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったといった案とさせていただいております。

こちらの試験と、次の(6)にウサギの発生毒性試験の2報目を記載しているのですが、この両者に関わるコメントを〇〇からいただいております、そのコメントを60ページ目の10行目の下から記載しております。

投与量の設定について、予備試験、こちらが(6)の試験ですが、結論と本試験の投与量設定根拠の記載に矛盾があります。ドシエに「本試験では、最大用量15 mg/kg/日において母動物への影響が認められなかったが、予備試験では認められている」と記載されていますが、本試験と予備試験の結果から、予備試験でも影響は認められなかったとの結論が妥当と考えられます。申請者が記載している「本試験は母動物への影響は認められる用量に極めて近い用量まで実施された」かどうか分からないと思いますといただいております。こちらは、ドシエに記載していた内容について誤りがあるのではないかとといった旨のコメントとなっています。

こちらに関して、今回新たに〇〇よりコメントをいただいております、本試験の投与量設定自体には問題はないと思いますといただいております。

続いて、11行目の下のボックスをお願いいたします。こちらが事務局から2点ほど伺っていたものの記載となっております。

まず1点目が、15 mg/kg体重/日投与群の母動物において、妊娠6～28日累積の体重増加に低値が認められますが、こちらは毒性所見としなかったこと。

2点目が次のページに移りますが、15 mg/kg体重/日投与群において変異である肋軟骨胸骨結合部不整、7.5及び15 mg/kg体重/日投与群において変異である第6胸骨分節未骨化の統計学的有意な増加が認められますが、これら2つの所見について毒性所見としなくてよいか御検討くださいとして伺っておりました。

いただいたコメントを61ページ目の真ん中辺りから記載しております。

まず、〇〇より前回審議時にいただいたコメントから御紹介いたします。

1点目について、統計学的に有意差はないが9%の減少は懸念されることと、海外評価書では同様の毒性所見がみられることから、検討が必要と考えます。

〇〇、〇〇からは、1点目について事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。

また、〇〇より今回新たにいただいたコメントですが、1点目について事務局案に同意いたしますといただいております。

続いて、2点目に関して御紹介させていただきます。

〇〇より前回いただいたコメントですが、いずれの指標についても統計学的有意差が示されているので、毒性指標とすべきだと考えます。

〇〇より、肋軟骨胸骨結合部不整の発生頻度は背景データの範囲を上回るなので、毒性所見でいいと思います。一方、第6胸骨分節未骨化は背景データの範囲内なので、毒性所見としなくていいと思います。

〇〇より、胎児発生の他の指標に対して被験物質の影響が認められないことと肋軟骨胸骨結合部不整、第6胸骨分節未骨化の有意な増加を結びつけることはなく、後者から毒性所見としていいのではないのでしょうかといただいております。

また、〇〇より今回新たにいただいたコメントですが、どちらも有意差がありますが、肋軟骨胸骨結合部不整は背景データの範囲外であることから毒性所見と考えます。第6胸骨分節未骨化は背景データの範囲内なので、毒性所見としなくてよいと考えますといただいております。

これらの所見について御検討いただければ幸いです。

続いて、62ページ目をお願いいたします。

こちらにウサギの発生毒性試験の2報目を記載しております。こちらは先ほど紹介した1報目のものの用量設定試験となっており、こちらについて参考資料とする案とさせていただきます。

NZWウサギに対して強制経口投与した試験となっていて、0、7.5及び15 mg/kg体重/日投与群では妊娠28日、30 mg/kg体重/日投与群では妊娠11又は12日の剖検時に全動物から血液を採取して、イソシクロセラムの濃度が測定されております。

表53に血中濃度を記載しております。事務局修正としておりますが、右側の30 mg/kg体重/日投与群について、もともと採血時期について左から妊娠12、妊娠11といった記載としておりましたが、11と12の位置を入れ替えるといった対応をさせていただきます。

本試験の結果ですが、母動物では30 mg/kg体重/日投与群の全例で体重減少及び摂餌量減少が認められ、妊娠11又は12日に切迫と殺された。胎児ではいずれの投与群においても、こちらも事務局修正させていただきますが、検体による影響は認められなかったといった案とさせていただきます。

こちらの試験についても、事務局から2点ほどお伺いしております。1点目は本試験を参考資料とすることについて、2点目は15 mg/kg体重/日投与群の母動物において、妊娠6～28日累積の体重増加量に低値が認められますが、こちらを毒性所見としなかった

ことについて伺っております。

いただいたコメントをその下に記載させていただいております。

まず、1点目から御紹介いたします。

〇〇より、参考資料ではありますが、血中濃度は重要なデータであると考えます。ただ、これが生殖発生毒性の評価には関係しないことから、位置づけに検討が必要と考えます。

〇〇より、1時点であることと、最終投与後の経過時間も不明なので、参考資料の扱いでいいと思います。

また、〇〇より、10の(4)、ラットの発生毒性試験の2報目ですが、そちらの試験における血中濃度と同様の扱いとしてくださいといただいております。

また、2点目ですが、〇〇より、10の(5)ウサギの発生毒性試験の1報目のものと同様で、14%の減少は統計学的有意差がなくても毒性所見として検討すべきと考えます。

〇〇より、参考資料なので、評価はなくてもいいと思います。また、胎児の記載をするなら外表と内臓検査のみといただいております。

こちらのコメントを踏まえ、62ページ目の6行目から7行目の部分について、胎児での検査項目を追加するといった対応をしております。

また、〇〇より同意ですといただいております。

遺伝毒性試験の前までは以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、順を追っていきたいと思います。

まずは、毒性試験のところの確認事項がありました。

まず、48ページの8ポツの慢性毒性及び発がん性試験の(1)です。行数にしますと18行目からですが、修文がなされております。また、表43-1にも、肝臓の空胞化を毒性と取ったことに伴う修正が行われております。

これに関する確認の回答ですけれども、49ページの4行目からになります。事務局の問合せに関して、〇〇、〇〇、〇〇、私から了解しましたということです。

こちらは特段コメントはないと思いますけれども、先生方のほうから追加のコメントがありましたら挙手をお願いします。

大丈夫でしょうか。特にないかと思っております。

ありがとうございます。

それでは、進めたいと思います。50ページ、9ポツの神経毒性試験になります。こちらの(1)急性神経毒性試験(ラット)ですけれども、これは表中の解釈ですね。一般状態の悪化による二次的変化というコメントを追加した件に関して皆様から御同意を確認されております。

こちらについても特に問題ないと思いますけれども、進めてよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、52ページの生殖発生毒性試験を御覧ください。

まずは、このページの(1) 2世代繁殖試験(ラット)ですけれども、これは審議が進みまして、前回の審議を反映して修文が行われております。17行目から修正されております。

また、下の表50ですけれども、こちらに関しても修正がなされております。

事務局からの問合せで、3行目、前回審議において生存率の軽度低値を毒性所見としたことに伴って修文しましたということで、〇〇、〇〇からは確認しました、同意しましたという回答をいただいております。

ほかのコメントということで、3行目の下のボックスで補正重量と比重量のコメントをいただいておりますけれども、一般毒のほうでも前回コメントに対する御説明を事務局からいただいたとおり、比重量と補正重量というのは厳密には異なっていて、補正重量が使われている場合にはそれを使う。最初に出てくるところにはその説明を書いておりますので、一般毒と統一した記載方法になっているので、こちらは問題ないと思いますけれども、〇〇、〇〇、いかがでしょうか。こちら、特に問題なければ。

ありがとうございます。御同意いただいておりますので、こちらで対応させていただきます。

また、次の下の3段目のボックスですけれども、〇〇より、動物間変動(inter-animal variability)について教えてくださいということです。54ページに記載されております。これが前回審議時に動物間変動に起因する変化ということで記載されていたところですが、ちょっと分かりづらかったのかなということです。この値のばらつき等が具体的に記載されている報告書番号のページ数が事務局のほうから提示されていたわけですが、〇〇、これはいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

”inter-animal variability “という言葉聞いたことがなかったので、この言葉が分かったからといって、前回の原始卵胞数が有意な減少になるということに対して結果が変わってくるとかそういうことではなくて、今まで聞いたことがなかった言葉なので、その意味が分かれば教えてくださいということです。自分で調べたのですけれども、“intra-animal variability”という言葉もあるようで、それは同一個体の中での変動と解釈をしたのですが、“inter-animal variability “につきましては単にどういう意味かを知りたく思い質問いたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということであれば、ばらつきがあるということの一つのバリエーションの表現方法ということで受け取っていただければよいと思いますけれども、ここは何か審議することはあり

ましたか。大丈夫ですか。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

動物間変動 (inter-animal variability) というのは私も全然分からなかったのですが、もし個体差ということであるのであれば、変動や偏差が大きければ逆に有意差にはならないのではないかと思ひまして、私はそれとは別の考察をしました。一次卵胞と小卵胞の減少については、そういうことがもし毒性として起こっていれば、原始卵胞の先の卵胞発育に障害が起こっているということが推測され、排卵数も減少して着床数も減少するのではないかと思います。しかし、実際には着床数の減少はみられていないという試験結果なので、毒性所見としなくてもよいと思いますと私はコメントさせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これが影響するともっと違うところに表現型として現れてくるものが出ていないので、これは毒性としていなくてよいというコメントをいただきました。ありがとうございます。

ほかの先生も特に御異論がなければ、ここはこのまま次に進めたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

大丈夫ですね。

それでは、55ページの1世代繁殖試験(ラット)に移りたいと思います。こちらも審議済みですが、前回コメントをいただいたところです。56ページの5行目から事務局、前回審議において本試験での児動物は哺育期間終了時にと殺されている。ばく露は母乳のみからであるということで、児動物の無毒性量に母動物の値を用いる案としましたというところで、〇〇から児動物の欄の修正が必要であるというコメントをいただいております。〇〇からは表51も修正してくださいというコメントをいただいて、事務局のほうから4行目の表51、1世代繁殖試験(ラット)で認められた毒性所見の児動物の修正案が提示されました。

この案について、まずは〇〇、コメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。ありがとうございます。

〇〇からのコメントで修正いただいた表をみていたのですけれども、これで大丈夫だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇、コメントありますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

修正ありがとうございます。ですが、児動物に関する無毒性量は分からないのではないかと思います。というのは、雄の投与量が高いですね。投与量の違う雌雄が交配されているので、雄親の影響も全くないかどうかは分からないと考えます。前回、哺育児は雌雄とも母乳を飲んでいたのであるから雌親の投与量ではないかと申しあげましたけれども、この表は私はあまりしっくりきませんので、児動物の無影響量は結論しないほうがいいと思います。どうでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今、児動物の無影響量は記載しないほうがいいだろうという案をいただきました。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

まず、〇〇も〇〇もおっしゃったと思いますけれども、やはり交配試験として雌雄で同じ用量で交配しておらず、通常例をみない交配試験であるので、児動物に対しての無影響量は、〇〇もおっしゃいましたが、明確に記載するのは考えたほうがいいと思います。

それと、交配試験は用量が違うというところで変わっている試験なので、参考資料にするという考えもあると思った次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

下のほうの〇〇のコメントとして、この試験は特殊なので参考資料としてはいかがですかというコメントもいただいておりました。そちらも併せての御回答だったと思います。

お二人の専門家の御意見を聞いて、〇〇のほうから何かコメントはございますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。ありがとうございます。

今の〇〇の御意見をお聞きしていて、確かにそうだなと思ひまして、母親のほうを無毒性量としていますけれども、妊娠中から投与しているということですので、雄を無視するわけにはいかないのです。記載しないというほうがいいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

それでは、正確な無毒性量は記載できないということなので、この記載はしないということになるかと思ひます。

そうすると、表は児動物の投与量がはっきり表現できないということになりますよね。もう一つは参考資料にしたらいかがかという話がありますけれども、〇〇、参考資料にするという御意見に対していかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

ちょっと難しいと思いますけれども、参考資料までにしなくても、児動物の欄はなくしたらいいかとは思いますが。

また、この試験はたまたま繁殖に影響がなかったので考察できているとは思いますが、繁殖にも影響が出てきた場合にどういうふうに考えたらいいか分らなくなると思います。雌雄を別の投与量で繁殖試験をするのは無理があるかと思しますので、結果オーライで言うのもなんですけれども、親動物の無毒性量は出ているので、このままの資料でいいかなとは思いますが。

以上です。

○ 〇〇

貴重な御意見をありがとうございました。

親動物ではしっかりと無影響量が求められているので、GLPとして資料として記載していただろうと。ただ、児動物の投与量は厳密には記載できないので難しいということでしたけれども、雄と雌で投与量が違うので、母乳の影響のほうが大きいかとは思いますが、雄の用量と雌の用量を両方記載して児動物の欄を設けるという方法があるかと思うのですけれども、そういったことは通常されないのでしょうか。

〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

用量が違う試験をそもそもみたことがないので、児の部分に分けて記載するかということをおは分かりません。

〇〇、分かりますでしょうか。

○ 〇〇

〇〇、お願いします。

○ 〇〇

児動物の欄は削除でいいかと思えます。毒性所見なしと書くのはできないので。

○ 〇〇

なしですね。分かりました。

それでは、児動物のところは表から削除して、文章で児動物には毒性所見は認められなかったということになれば、特に問題なさそうでしょうか。ないですね。

〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

児動物のほうは評価できないということによいと思います。

以上です。

○ ○○

児動物は評価ができない。

○ ○○

児動物のほうの毒性所見がないということは、雄と雌の投与量が違うので、毒性所見は幸いなかったのですけれども、結果オーライとして評価するのはどうかということで評価できないとするので削除と僕はと思います。

以上です。

○ ○○

すみません。よく分からなくなってきました。児動物の評価はできないというのは先生方のコンセンサスでよろしいでしょうか。1世代試験は成り立っていないという御判断でしょうか。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

結果オーライで書くしかないですよ。この試験条件下では、そういうことを言ったら、無毒性量はやはり考えられませんけれども、違うドーズの親同士をかけて哺育された児動物には所見は認められなかったという結果は書けるかと思います。非常に難しいです。

○ ○○

一応今回のこの試験条件下では児動物の評価できているという御判断ですよ。

○ ○○

評価というより結果だけです。無毒性量が考えられないというか、結論づけられないということ。

○ ○○

なので、本試験条件下では児動物に対する毒性反応は認められなかったという結論でよろしいでしょうか。

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

先ほどから先生方も言っているように、雄と雌で違う投与量の群で交配させる試験は僕も見ただけなんですけれども、この試験は何でそういうデザインになっているとか、何か理由とかが書いてあったりするのですか。これは質問として。

○ ○○

事務局のほうで分かりますでしょうか。又は、生殖発毒性試験の先生方でデータを読まれていて、こういう理由でやられているのだろうという御想像はつきますでしょうか。

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

レポート等にはただ繁殖毒性を検索するためとしか書かれていなくて、GLP準拠で、1世代試験のガイドラインを適用しているらしいのですけれども、投与用量のところと同じドーズでやるようにとガイドラインには書いていないので、そこは実験者側の解釈でしてしまったのではないかという想像です。

○ ○○

あまりやられるような試験デザインでやられていないということですが、○○、これの扱いとして何か御提案はありますか。

○ ○○

僕はさっき○○が言ったように参考資料でいいのではないかなという気がしていて、そうしたら無毒性量を書く必要ないわけですよ。児動物はこの試験では所見はなかったというのは書いても構わないと思うのですけれども、実際問題として、それがどの用量まで安全かとか、そういう話はここでは議論ができないわけですから、参考資料でもいいのかなと聞いていたのですけれども、参考資料にするのに何か理由が必要ですよ。こうこうだから参考資料としたと多分脚注にいつも書いているような。先ほどの○○の話だと、ガイドラインの逸脱は一応ないと。

○ ○○

そうですね。ガイドラインの逸脱はなくて。

○ ○○

一応ではなくてGLPであるというのと、参考資料にできないのかなとか思いながら聞いていたのですけれども。

○ ○○

○○、参考資料にする御提案をいただいていたけれども、理由としてはどういったところが挙げられますか。

○ ○○

ドシエを今見直していますけれども、先ほど○○がおっしゃいましたように、なぜ雌雄で異なる用量を交配したかというのがどうも読み取れないという感じはします。どうしてこのような試験を組んだかというのが分からないのですが、やはり通常行われるような用量を雌雄同じにというのは交配の試験の慣例だと思うのですけれども、それをどういうふうにもうまく書くかというところで、用量の違う雌雄を掛け合わせたところで、結局そこから出てくる児への毒性の影響が用量がどこかというのは書きにくいと思うのです。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局、お願いします。

○ ○○

参考資料にする場合の理由は、先生方から今いただいている御意見としましては、雌雄で異なる投与量の動物を交配させて実施された試験であり、本試験における無毒性量が厳密に設定することができないためというような御意見だったと思いますので、エキスパートジャッジでそのように判断したということで理由を書いていただくのも一案かと思えますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

事務局から貴重な御提案をいただきましたけれども、先生方、御同意いただけますでしょうか。

○○、ありがとうございます。

○○、ありがとうございます。

○○もオーケーということでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、御提案がありましたように参考資料という扱いをさせていただいて、参考理由は今、事務局のほうから御提案があった理由にしたいと思います。ありがとうございます。

それでは、次に進めます。次は57ページの(3)に行きます。発生毒性試験です。

sternumの胸骨分節分離の用語については、○○から御提案がありましたので、こちらの用語で統一させていただこうと思います。

事務局のほうから確認事項が2つ出ておりました。①が13行目からです。こちらについて偶発所見とされているということで、ただ、他の評価機関では毒性所見とされていますけれども、扱いはどうなりますかということです。

○○からは、まず1回目が事務局案に同意。それから、○○も事務局案に同意。○○も事務局案に同意、新たにいただいた○○の御意見も同意ということで、先生方皆さん事務局案に同意ということで、次のほうに移らせていただきます。

次が②として頸椎軟骨性腹板癒合、剣状軟骨分岐及び軟骨性上後頭骨不完全の所見ですけれども、こちらが偶発所見とされているけれども毒性所見としなくてよいかということです。

これに関して、1回目のコメントで、○○は毒性所見とすべきでしょうということです。

○○のほうからは、所見を分けて、軟骨性上後頭骨不完全は毒性としてよいと。それから、骨格変異全体の僅かな増加でもよいだろうということです。

○○のほうからは、統計的有意差と用量依存性を考慮して毒性所見と考えるということです。

○○のほうからは2回目のコメントをいただきまして、背景データの範囲を考慮して毒性所見であるということです。いずれの先生も毒性所見として扱うという判断でよろしいでしょうか。

では、これは毒性所見として追記して上げてもらうということにいたしたいと思います。

それで、59ページ目の上のコメント欄、2段目ですけれども、○○からドシエの考察

の矛盾点、あるいは不確実な部分について御説明いただいております。こういったところがあるから偶発的ではないだろうということですが、〇〇、これについて御解説をよろしくお願いいたします。

○ 〇〇

〇〇です。

いろいろくどくど書いたのですが、偶発的発生という結論は全くできないということです。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございました。

それでは、ここまでで何か追加はありますか。

なければ次に進めさせていただきます。

次です。59ページ目の(4)の発生毒性試験(ラット)になります。こちらは未審議の部分になっております。

前回の事務局からのボックスですが、15行目です。この試験ですが、参考資料とする案としたということです。これに関して、〇〇のほうからは血中濃度は重要なデータであると。ただ、位置づけについては検討が必要であるというコメントをいただいております。

〇〇からは参考資料の扱いでよいということです。ただ、胎児の試験が限定的であったということで、外表と内臓検査のみ追加してくださいということで、事務局のほうから追加いただいております。

〇〇からは、血中濃度の記載は検討してくださいということです。参考資料として同意ですということです。

本文に今の〇〇のコメントを反映された修文が59ページの6行目、7行目にされております。発生毒性試験で実施された血中濃度ですので、こちらに記載でよいとは思いますが、参考資料ということで対応させていただこうと思います。

この対応について何か御異論はありますか。

御同意ありがとうございます。

それでは、先に進めさせていただきます。続いて60ページです。(5)発生毒性試験(ウサギ)になります。こちらは予備試験、用量設定試験が62ページの(6)になっております。

この試験について〇〇よりコメントをいただいております。こちらはドシエのほうで矛盾があるのではないかと。一応追記として、投与設定自体には問題ないと思っておりますが、矛盾があるのではないかとコメントをいただいております。

〇〇、こちらの御説明をよろしくお願いいたします。

○ 〇〇

〇〇です。

この申請者の考察が納得できなかったのでコメントしてしまいましたが、本試験の投与量設定自体には問題がないので、これは外しておいてください。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、引き続いて【事務局より】ボックスのほうに移りたいと思います。11行目の下のボックスになります。15 mg/kg体重/日の母動物において妊娠6～28日間累積の体重増加量に低値が認められているけれども、毒性所見としなかった。なお、JMPRでは体重増加抑制が毒性所見とされているということです。

これについてのコメントをいただいておりますけれども、まず〇〇からは少し懸念されるので検討が必要だと思いますということです。〇〇は事務局案に同意、〇〇は毒性所見でなくてもよいだろうと。〇〇のほうからは後に事務局案に同意いたしますということなので、こちらについては毒性所見としないということで御同意が得られていると思いますので、よろしいですよ。

ありがとうございます。同意いただきました。

それでは、②のボックスに行きたいと思います。61ページになります。これは、15 mg/kg体重/日で肋軟骨胸骨結合部不整、それから、7.5及び15 mg/kg体重/日で第6胸骨分節未骨化の統計学的に有意な増加が見られたということです。これは考察されていて、被験物質と関連ない変化だということで結論されているのですけれども、御検討くださいということです。

これについて、〇〇は1回目のコメントで毒性指標とすべきだと。

それから、〇〇も肋軟骨胸骨結合部不整は毒性所見でいいと。ただ、第6胸骨分節未骨化は背景データの範囲内なので毒性所見としなくてもよいだろうということです。

〇〇のほうからは、肋軟骨胸骨結合部不整、第6胸骨分節未骨化の有意な増加を結びつけることはなく、後者から毒性所見としてよいのではないのでしょうかということです。毒性所見とするということですね。

それから、〇〇の2回目ですけれども、どちらも有意差があるのだけれども、肋軟骨胸骨結合部不整は毒性所見であると。また、第6胸骨分節未骨化は背景データの範囲内なので、これは毒性所見としなくてよいでしょうという〇〇と同じような御意見だったと思います。

所見によって分けるということなので、〇〇、この辺はいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私、書き間違えていたところがありまして、私も第6胸骨分節未骨化に関しましては、最高用量の15 mg/kg体重/日のところでも背景データ内ということで、ここは毒性ではなく、肋軟骨胸骨結合部不整は15 mg/kg体重/日のところで背景データ外ということで、こ

ちらを毒性所見と考えますので、結果的に〇〇と〇〇と同じ結論になります。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、専門家の皆さんの意見が合致したということで、肋軟骨胸骨結合部不整のみを毒性所見として、第6胸骨分節未骨化は背景データの範囲内の変動ということで毒性所見として取り扱わないということにしたいと思います。ありがとうございます。

〇 〇〇

事務局からすみません。

今の試験の肋軟骨胸骨結合部不整を影響と取るということなのですが、現状の(5)の結論は、60ページの8行目のとおり、催奇形性は認められなかったという記載となっておりますが、これはこのままで大丈夫かどうか、念のため御確認をお願いします。

〇 〇〇

御指摘ありがとうございました。

それでは、ページを戻っていただいて60ページです。これの文章のほうですけれども、6行目から、本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物云々と書いてありますけれども、15 mg/kg体重/日で催奇形性を認めたこととなりますので、変異を認めたので、この文章でいいのかも、それとも修文が必要であるのかというところをコメントいただきます。

〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

無毒性量が母動物は15 mg/kg体重/日で、胎児がその下の7.5 mg/kg体重/日になると思います。また、骨格変異ですので、催奇形性は認められなかったはこれでいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

親は15 mg/kg体重/日、児は7.5 mg/kg体重/日で催奇形性はなかったという結論ですけれども、ほかの先生方で御異論ありますでしょうか。

御同意ありがとうございます。なければ、そういった文で修正させていただきます。

それでは、次の62ページの(6)に移りたいと思います。こちら(5)と同様に〇〇のコメントに基づいて、胎児については体重測定並びに外表及び内臓検査が実施されたという文言を6行目、7行目に追加させていただいております。

また、表53なのですけれども、事務局のほうからの修正案として、当初の30 mg/kg体重/日のところの妊娠12日と11日というカラムを入れ替えたという対応になっております。こちらのほうがよろしいかと思えます。

また、14行目、検体投与の影響のところを検体投与による影響と修文されております。

下のほうに移ります。16行目から【事務局より】ボックスがあります。こちらですけれども、用量設定試験なので、まずは参考資料とする案としますということです。

〇〇からは、血中濃度は重要ですが、位置づけは検討が必要だということをお願いしておりました。〇〇から参考資料の扱いでよろしいと。〇〇も血中濃度と同様の扱いとしてくださいというので、参考資料でよろしいでしょうということかと思えます。よろしいですね。

次に移りたいと思います。②ですけれども、15 mg/kg体重/日の母動物において体重増加量に低値を認めた。これは毒性所見としなかったという案です。これに関して、〇〇からは少し検討したほうがよいのではないですかというコメントをいただいております。〇〇からは、参考資料なので評価はなくてもよいと思いますということなので、毒性試験としなくてもよいということかと思えます。〇〇からは同意ですということなので、参考試験でもありますし毒性所見と取らなくてもよいかと思えますけれども、いかがでしょうか。大丈夫ですか。

〇〇から御同意いただきました。御同意ありがとうございます。

それでは、毒性所見としないという扱いにしたいと思います。

以上、生殖発生毒性試験全体を通して何かございますでしょうか。コメントがあれば挙手をお願いします。

〇〇、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ウサギの①の試験で、胎児に骨格変異の毒性所見が追加されて、無毒性量に変更されたのですけれども、これは母動物に影響のない用量であるので、ARfDの根拠にはならないでしょうか。ラットと同じ感じがするのですけれども、いかがですか。

〇 〇〇

御指摘ありがとうございます。

こちらは親動物に影響のない用量で出ている変異ですので、根拠になるかと思えます。ありがとうございます。

そのほか、何かコメントはございますでしょうか。

なければ、事務局、御説明をお願いいたします。

〇 〇〇

では、63ページ目をお願いいたします。

63ページ目の2行目から遺伝毒性試験の記載がございます。各試験の結果を表54に記載しており、幾つかの試験が出されていますが、いずれの試験についても陰性といった結果となっております。

こちらの試験について、〇〇、〇〇より特段コメントはない旨をいただいております。

また、確認いただいた後で恐縮ですが、4行目の部分、こちらはもともと遺伝子突然変

異試験（マウスリンフォーマTK試験）と記載していましたが、この遺伝子突然変異と括弧を削除するといった修正をさせていただきました。こちらについては、表の中でもマウスリンフォーマTK試験をそのまま記載しているのですけれども、その表現に統一するといった修正をさせていただきました。併せて御確認いただければ幸いです。

続いて、次の64ページ目をお願いいたします。

3行目から経皮投与、吸入ばく露等試験について記載しています。

4行目から、経皮投与と吸入ばく露の急性毒性試験について記載がございます。

まず表55になりますが、経皮投与に関しては、雌雄ともLD₅₀は5,000を超えるという結果、次のページに吸入ばく露の結果がございますが、LC₅₀は雌雄とも4.62 mg/Lを超えるといった結果となっております。

また、65ページ目の3行目から眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験を記載しております。結果は文章で記載しておりますが、眼刺激は軽度の刺激性、皮膚刺激は認められなかった。また、皮膚感作性ありといった結果となっております。

10行目からラットの28日間亜急性経皮毒性試験を記載しております。Wistar Hannoverラットに対して経皮投与によって実施した試験であり、結果は66ページ目の表57に認められた所見を記載しております。結果として、無毒性量は雌雄とも100 mg/kg体重/日といった案としております。こちらの試験については、特段コメント等はいただいております。

続いて、67ページ目をお願いいたします。

こちらに原体混在物1及び7を用いた経口投与の急性毒性試験の結果を記載しております。いずれも雌ラットのみを用いた試験であり、LD₅₀は2,000を超えるといった結果となっております。こちらの試験についても特段コメント等はいただいております。

食品健康影響評価の前までは以上となります。

○ ○○

御説明ありがとうございました。

それでは、順を追って確認したいと思います。

まずは63ページを御覧ください。

2行目から遺伝毒性試験の記載がございます。

まず最初に4行目ですけれども、細胞を用いた遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマTK試験）という部分ですけれども、表の記載と合わせるために、事務局のほうで遺伝子突然変異試験という部分、括弧を削除しております。

こちらについて事前のコメントですけれども、○○、○○からはコメント特にありませんということをお願いしておりますが、今回の事務局の修文も併せてコメントをいただければと思います。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

〇〇です。

試験名称の変更も含めて特に問題ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇、お願いいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

表中のマウスリンフォーマTK試験という記載はどこから持ってこられたというか、申請時に使われている言葉を使われているのですか。

〇 〇〇

試験名のところにマウスリンフォーマTK試験という試験名が書かれているところから引いているという理解ですが。

〇 〇〇

本文のほうは、恐らくですけれども、OECDのテストガイドラインの名称に即した形で書いてあるのではないかなと思います。哺乳類細胞を用いた遺伝子突然変異試験という名前が一般的ですが、どちらでもいいようでしたらそのまま残しておいてもいいかなと思いますが。マウスリンフォーマTK試験というのはあまり一般的な名前ではないので。マウスリンフォーマ試験が一般的だと思います。

〇 〇〇

それでは、事務局、お願いします。

〇 〇〇

マウスリンフォーマTK試験の記載につきましては、専門委員の先生からこのように記載したらよろしいということで過去に御意見をいただいて、そのときから記載しているものでして、最近の実態に合わないということでしたら、今後はこうするという御提案をお願いできればと思います。

また、今回、遺伝子突然変異試験と書いて括弧の中に書いてあったものの括弧を外すというような修正を御提案したのですが、こちらについては過去の事例をもう一度確認させていただければと思います。すみません。

事務局からの補足は以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇です。一貫していればいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、評価書のほうで統一されていけばよろしいということですので、過去の事例も併せて事務局のほうで確認をいただきます。

ほかに遺伝毒性に関して何かコメントはありますか。

なければ、次の経皮投与、吸入ばく露試験のほうに移りたいと思います。

続きまして、64ページ目から、経皮投与、吸入ばく露等の試験が続きます。65ページには、眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験、それから、28日間亜急性経皮毒性試験が続きます。こちらに関しては、特に御専門の先生方からコメントはいただいておりますけれども、何かコメントはございますでしょうか。

ないようでしたら、次に進めたいと思います。ありがとうございます。

それでは、67ページ目に原体混在物の急性毒性試験（経口、原体混在物1及び7）の成績が記載されておりますけれども、いずれもLD₅₀は2,000 mg/kg体重を超えるということで記載があります。こちら、特に専門の先生方からコメントはいただいておりますけれども、コメントなしということでもよろしいでしょうか。

それでは、全て審議は終わりましたので、次の食品健康影響評価に関して事務局のほうから御説明をお願いします。

○ ○○

では、68ページ目をお願いいたします。

こちらに食品健康影響評価を記載しております。

まず、68ページ目の4行目から6行目が植物代謝試験の結果をまとめたもの、7行目から13行目が作物残留試験の結果をまとめたもの、14行目から16行目が家畜代謝試験の結果、17行目から25行目が畜産物残留試験の結果、また、26行目から34行目が動物体内動態試験の結果をまとめたものであり、特段コメント等はいただいております。

35行目から各種毒性試験から得られたイソシクロセラム投与による影響を記載しており、主に体重、肝臓、精巣等に影響が認められた等の結果となっております。

次のページに移ります。

また、69ページ目の2行目から発生毒性試験に関する記載をしております。

また、5行目からばく露評価対象物質に関する記載をしております。結果を11行目から記載しており、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質を親化合物のみと設定したという案としており、○○より同意いたしますといただいております。

また、15行目から本試験のADI、ARfD等について記載しております。前回調査会を踏まえ、ADIについてもともと記載していた案から修正させていただいておりますが、ADIについてはラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験を根拠に0.009 mg/kg体重/日、また、ARfDは、一般と妊婦等で分ける案としておりますが、まず一般についてはイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量である15 mg/kg体重/日を根拠として0.15 mg/kg体重、また、妊婦等のARfDについては、今、こちらの記載としてはラットを用いた発生毒性試験を根拠としておりますが、先ほどのウサギの発生毒性試験で御審議いただ

いた内容も踏まえ、こちらについてはもともと記載している内容にウサギの内容も加わるという変更になるかと思いますが、案としては妊婦等のARfDは0.075 mg/kg体重と設定したとする案としております。こちらについて御確認いただければ幸いです。

説明は以上となります。

○ ○○

迅速な御説明をありがとうございました。

それでは、全体を通してほぼコメントはいただいておりますけれども、○○からは波線部に御同意いただいております。

まずは69ページの2行目ですけれども、こちらは○○のコメントに従いまして胸骨分節分離を修正しております。

また、下のほう、15行目からARfDとADIの記載になっておりますけれども、ADIに関しては、ラットを用いた2年間慢性毒性／発がん性併合試験を根拠としてADIを設定となっております。値が0.009 mg/kg体重/日となります。

また、ARfDですけれども、一般対象と妊婦と分ける形になりますけれども、一般の集団に対してはイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量の15 mg/kg体重/日が根拠となりまして、0.15 mg/kg体重/日となります。また、妊婦又は妊娠している可能性の女性に対しては、胸骨分節分離、それから、ウサギの変異がありましたので、こちらを合わせて7.5 mg/kg体重/日であったということから、これを根拠にして0.075 mg/kg体重となると思います。

こちらに関して、全体に対して○○のほうから確認しましたということをお願いしておりますが、これは肝細胞の空胞化を追加したことということですね。

全体を通して先生方から何かコメントはございますでしょうか。御意見はありますか。大丈夫でしょうか。

どうぞ。事務局、お願いします。

○ ○○

恐れ入ります。記載ぶりで恐縮なのですが、69ページの2行目からのラットを用いた発生毒性試験において胸骨分節分離（二分）と記載していただいているところなのですが、57ページからのラットの①の試験にお戻りいただくと、58ページの【事務局より】の②で15 mg/kgの胎児で軽度異常である頸椎軟骨性腹板癒合があるということだったので、この食品健康影響評価の胸骨分節分離と並べてこの所見を記載する必要はないか、確認いただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

事務局、ありがとうございました。

58ページの②で審議いただいたところですが。頸椎軟骨性腹板癒合は毒性所見としたところですが、69ページの2行目からの部分に記載は必要ないかということです。

生殖発生毒性試験の先生にまずはお伺いしたいと思います。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

すみません。今すぐお答えするのはちょっと、調べさせてもらっていいですか。

○ ○○

分かりました。

それでは、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

すぐ答えられませんので、丁寧にみてからのコメントでよろしいでしょうか。今みています。

○ ○○

分かりました。

事務局、お願いします。

○ ○○

申し訳ございませんでした。こちらの評価書は、後ほどまた記載内容を修正いたしました後で、先生方に御確認いただきたいと存じますので、その際に御意見をいただければと思います。ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、まず数箇所記載内容の修正がありますので、事務局のほうからそちらの案をいただいて、先生方のコメントを集める形で御意見を反映させていただこうと思います。

ほかに何かございますでしょうか。なければ、この剤は終了にしたいと思いますけれども、いかがでしょうか。大丈夫でしょうか。

○○、○○、大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

○○も大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

ほかの先生方、大丈夫そうですね。

それでは、本化合物の審議はこれで終了としたいと思います。

あと48分ぐらいありますね。5分ぐらい休憩して次の剤に移りたいと思いますけれども、先生方、よろしいでしょうか。

事務局のほうも大丈夫でしょうか。

それでは、取りあえず5分休憩ですね。私の時計だとあれですけれども、5分ぐらいたったらまたお声かけさせていただきます。よろしくをお願いします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、皆さん、よろしくをお願いします。

続きまして、農薬（キノクラミン）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、事務局より説明いただけますでしょうか。よろしくお願いいたします。

○ ○○

よろしくお願いいたします。事務局、中井でございます。

では、お手元に資料2と書いてある評価書案キノクラミンを御用意いただければと思います。机上配布資料は1から3をお手元に御用意ください。

では、まず表紙のところを御覧ください。

前回の農薬第四専門調査会では、発生毒性試験（ラット）①まで御審議いただきました。発生毒性試験（ラット）②から引き続き御審議をお願いいたします。

評価資料を確認したところ、今回追加提出された資料に記載の漏れていたものがございました。下の今回追記した試験と書いてある作物残留試験と畜産物残留試験がそれに該当いたします。事務局の不手際で大変申し訳ございませんが、これらの試験について御確認をお願いしております。

では、ページをおめくりいただきまして、4ページをお願いいたします。

今回、第2版の審議でございまして、2024年の7月と9月に2回審議いただきまして、今回3回目の審議をお願いするものになります。

さらにページをおめくりいただきまして、評価対象農薬の概要を御覧ください。9ページからになります。

構造式は23行目のとおり、10ページのほうに、本剤につきまして、ナフトキノン骨格を有する除草剤であり、光合成反応を阻害することにより除草効果を示すという記載をしてございます。

それでは、前回の続きからということで、発生毒性試験（ラット）②をお願いいたします。ページといたしましては41ページからになります。

ラット②の試験で、本文につきましてコメントをいただいている点を御紹介いたします。○○より、5 mg/kg体重/日以上投与群の胎児で発育の遅延による骨化遅延が認められたと本文に記載しているところについて、胎児体重の低下は20 mg/kg体重/日以上の投与群でみられていますとコメントをいただいています。

続きまして、42ページを御覧ください。

表50にこの試験における毒性所見を記載してございます。

注釈のところ、○○より今回コメントを追加いただきました。妊娠4から6日以降と摂餌量減少の注釈を記載していたのですが、こちらは投与開始前なので毒性とは関係ないと思いますといただいています。

事務局で確認いたしまして、確認結果を【事務局より】の中の表に記載してございまして、注釈の記載を妊娠6～7日以降と修正させていただければと考えております。御確認をよろしくお願いいたします。

42ページ下、6行目からがテストガイドラインとの相違点に関する事項でございまして、先生方からは項目ごとに丁寧に考察するべきといったコメント、又はおおむね受入れ

可能といった趣旨のコメントをいただいています。

43ページの下のほうの【事務局より】を御覧ください。事務局からお伺いしていた点が大きく3つございまして、今回3回目の審議ということで、コメントの数が多くなってしまったので項目ごとに並べかえております。

まず1点目にお伺いしていた点、①としているところを御覧ください。20 mg/kg体重/日の母動物で認められた体重増加抑制と摂餌量減少につきまして、ARfDのエンドポイントとしない。その上の用量につきましては体重減少の程度が大きい、摂餌量の減少も大きいということで、ARfDのエンドポイントとするということでお伺いいたしました。先生方からは御同意をいただいています。

続きまして、2点目としまして胎児のARfDのエンドポイントについてお伺いしてございました。骨化遅延が鼻骨等で認められているとありましたので、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDのエンドポイントとするということで先生方にお伺いしまして、御同意をいただいています。

こちら、無毒性量が得られないということで、追加係数についてもお伺いしてございました。先生方からいただいたコメントを御紹介いたしますと、②に該当するところになるのですけれども、〇〇からは追加係数については3がよいのではといただいています。それから、〇〇からも追加係数3でいかがでしょうかといただいています。

43ページの【事務局より】にお戻りいただきまして、②として今回お伺いしてございました。農薬のARfDのガイダンスで、胎児の骨化遅延など発育遅延に起因すると考えられる変化については、急性ばく露による毒性影響であることが明らかな場合を除き、ARfDのエンドポイントに選定しないと記載がありまして、今回骨化遅延（鼻骨）についてARfDへのポイントとするということで御同意いただけましたが、念のため確認をお願いしているところございまして、先生方より発育遅延や低体重が認められない用量での骨化遅延ということで、ARfDのエンドポイントとすることでよいというコメントを頂戴してございます。

それから、44ページの③の【事務局より】を御覧ください。本試験において、第5胸骨分節未骨化が認められています。〇〇に今回所見名について修正いただきました。こちらは5 mg/kg体重/日での毒性所見とするか、それとも有意差のあるその上の用量で毒性所見とするかをお伺いしてございまして、〇〇、〇〇からは、有意差がないところでは毒性所見としなくてよいといただいています。〇〇からは最初は骨化遅延で毒性でよいといった趣旨でコメントをいただいています。ラット①のほうで有意差のない骨化遅延は毒性としないといったところで御判断いただきましたことに沿いまして、今回コメントをいただきまして、確認しました。同意ですといただいています。

〇〇より2点ほどコメントを頂戴いたしましたので、御紹介いたします。45ページの〇〇からのコメントのうちの下の方に黒いポツで2つ記載してございます。二重下線部と書いてあるのですけれども、正しくは前のページの③の波線部のことございまして

こちら、【事務局より】内に出てくる試験名につきましては表題と合致させてもらったほうが戻って確認がスムーズになりますといただきましたので、これ以降そのように対応してまいります。

それから、要望としていただきました2点目になりますけれども、テストガイドラインとの相違点のところ①、②、③を記号として使っていて、事務局からお伺いしていることに関しても①、②、③と使っているの、1つの試験の中では少なくとも通し番号の表記を少し変えていただくとスムーズな閲覧ができますといただいております。

今回、審議会が複数回になったこともございまして、大変御不便をおかけして申し訳ございませんでした。ボックスをまたがる番号のつけ方に関しましても御意見を承りまして、今後確認しやすい評価書を御用意できるように検討してまいりたいと考えています。

では、こちらで一旦切らせていただきます。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、まずは41ページの(4)発生毒性試験(ラット)②からです。こちらについては○○よりコメントをいただいております、胎児体重の低下が20 mg/kg以上の群でみられていますということをお願いしております。

それから、42ページの後半に移っていただきますと、○○より、波線部となっておりますけれども、これは注釈のほうですね。確かに有意な低下ですけれども、投与開始前なので毒性とは関係ないということで、こちらを受けまして、事務局のほうから、注釈の期間を6~7にしたいという変更案で御検討くださいということです。

こちらにつきまして、まず御意見をいただいこうと思っておりますけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

同意をお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

あとは○○からもコメントをいただいておりますけれども、いかがだったでしょうか。

ありがとうございます。

○○のほうから特に何か。ありがとうございます。御同意いただきました。

それでは、引き続きまして、次は43ページの事務局からのコメントです。こちらは回数が3回目になっているのでちょっと見にくいかもしれませんが、真ん中の【事務局より】というところに集約されているものだと思います。お伺いしたい点が大きく分けて3つです。

1つ目が、20 mg/kg体重/日の母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量の減少について、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたということに関して。それから、その下

です。75 mg/kg体重/日の母動物については、体重増加抑制あるいは体重減少をしているということでARfDのエンドポイントとしたということに関して、先生方皆様からはおおむね御同意ということになっていただいておりますけれども、同意でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。御同意いただきました。

続きまして、②になります。5 mg/kg体重/日の胎児で認められた骨化遅延（鼻骨等）について、母動物に毒性影響が見られない用量であったことから、ARfDのエンドポイントとしましたということです。

こちらに関しても、専門の先生3名より御同意いただいていたと思います。こちらは御同意で間違いないでしょうか。

ありがとうございます。御同意いただきました。

それで、こちらについてですけれども、本所見が認められた5 mg/kgがキノクラミンの単回経口投与に生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小となるということ、無毒性量が得られていないということで、追加係数についていかがでしょうかという御意見をいただいております。

〇〇、〇〇からは係数3がよいのではないかとこの値をいただいております。

〇〇、3という御意見を両先生からいただいておりますが、いかがでしょうか。

御同意いただきました。

それでは、無毒性量は得られていませんので、追加係数は3を掛けるということで御同意いただきました。

それから、次は②のところですけれども、通常、ガイドラインのほうでは、発生毒性について、胎児の低体重、骨化遅延、矮小及びその他発育遅延に起因すると考えられる変化については、急性ばく露による毒性影響であることが明らかな場合を除き、ARfDのエンドポイントに選定しないということですが、今回の場合は3名の先生方にこれはARfDのエンドポイントとしてよろしいという御判断をいただいております。

③に移ります。44ページです。ドシエの265ページによると、第5胸骨分節未骨化に僅かに増加しているけれども、毒性用量をどこから取るかということです。こちらは追加のコメントもいただいて、全ての先生が有意差がついているところ、つまり、20 mg/kgのところから毒性所見としてよいのではないかとこの御判断だと思いますけれども、間違いなかったでしょうか。

ありがとうございます。

もしこの試験について何かコメントがございましたら、御発言をよろしく申し上げます。大丈夫でしょうか。

なければ次に移りたいと思います。御説明をよろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、引き続き発生毒性試験（ウサギ）①をお願いいたします。45ページの2行目か

らになります。発生毒性試験のウサギ①では、母動物で体重増加抑制、胎児で骨化遅延が認められたというところで評価書案を記載しています。

相違点につきましては12行目下のところから記載してございまして、甲状腺に関しまして相違点として挙げられていたのですけれども、〇〇からウサギでは甲状腺関連の検査は適用外だと思いますといただきまして、御参考として机上配布資料1の文献を御提供いただきました。

では、事務局からお伺いしていた点、46ページの【事務局より】ボックスの下のほうを御覧ください。お伺いしていた点は2点ございました。

①として、母動物の体重増加抑制は有意差があるのですけれども、その差が対照群と比べて僅かということで、ARfDのエンドポイントとしないということでお伺いしてございました。

次のページにコメントを載せていますけれども、先生方からは御同意いただいています。

それから、②としまして、児動物の所見について御確認をお願いしてございました。前版におきましては骨化遅延のみ記載してございましたが、部位について追記したほうがよろしいかどうかお伺いしたところ、追記したほうがよいということでした。次の47ページ、〇〇より、尾椎椎体化骨数に有意差がみられているので、尾椎椎体と書いてはどうかという御提案をいただいています。いただいた御提案に沿って本文を修正いたしました。45ページの脚注に有意差なしというような記載をしていたのですけれども、こちらは削除する案で作成してございます。御確認をお願いできればと思います。

では、こちらでウサギの①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す。

それでは、45ページの(5)発生毒性試験(ウサギ)①です。こちらのほうでガイドラインとの相違点がありまして、46ページのボックスのほうで〇〇より甲状腺の重量等の表現型がないのであれば云々ということで、こちらに関して〇〇のほうはウサギでは甲状腺関連の検査は適用外ということで、参考文献を1報いただいております。

これに関して、〇〇、少し御説明をお願いしてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

この机上配布資料1は、主としてEPAの専門家の職員の方が書いたOECD試験法ガイドライン414改訂に関する論文なのですけれども、これの114ページの左側の上から2段落目の最後の行に、”**but are not required in the rabbit developmental toxicity study**”とはっきり記載されておりますので、ウサギは必要ないと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

ウサギは必要ないということで、〇〇もよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、下のほうです。【事務局より】ボックスがございます。

①としては、母動物で体重増加抑制が認められたのですけれども、その差が僅かであったことからARfDのエンドポイントとしなかったということに関して、3名の先生方からは御同意いただいたという状況です。ありがとうございます。

また、②ですけれども、初版のときには骨化遅延ということに記載しましたけれども、部位の追加は必要でしょうかという問いかけに対して、先生方のほうから追加したほうがよろしいでしょうかということで、修正案として47ページの一番下、骨化遅延（尾椎椎体）として追加されております。

こちらに関して先生方からコメントはございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

御同意いただきました。ありがとうございます。

それでは、こちらはオーケーということで、事務局、御説明をよろしく願います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、48ページ2行目から御覧ください。ウサギの発生毒性試験の②でございます。認められた所見は表51のとおりですけれども、母動物で体重増加抑制、同じ用量で胎児では着床後後期死胚率増加等が認められています。〇〇からは投与期間の修正をいただいています。それから、表の中身につきましては、〇〇から所見名の修正をいただいています。

48ページの17行目下、こちらでもテストガイドラインとの相違点とその考察が行われているのですけれども、甲状腺に関することということで、先ほどと同じコメントを〇〇からいただいています。

それから、〇〇からもコメントをいただいておりますが、体重減少が認められるので、異なる動物種での表現型は根拠としては弱い、体重減少がみられるので影響は認められないとはできないと考えますといただいています。

〇〇からは、考察に対してよろしいと思えますといただいています。

49ページの真ん中の【事務局より】ボックスを御覧ください。事務局から2点お伺いしてございました。①が母動物で切迫と殺が認められているので所見を追記していますということ、②としまして胎児で認められた着床後後期死胚率増加及び生存胎児数減少につきまして、母動物で体重増加抑制が認められている用量における所見であるため、ARfDのエンドポイントとしないということでお伺いしまして、先生方より2点とも確認しました、同意しますといただいております。

発生毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

御説明ありがとうございました。

それでは、48ページを御覧ください。

まず2行目ですけれども、〇〇の御指摘で妊娠期間の修正がございます。

また、13行目からの表51、発生毒性試験で認められた毒性所見ですけれども、こちらのほうは文言修正が〇〇から指摘されております。こちらの両点、特に問題ないかと思えますけれども、先生方、大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。御同意いただきました。

それでは、事務局ボックスのほうですけれども、17行目から記載されています。

①に関しては大丈夫かなと思えますけれども、特になければこのまま進めさせていただきます。

それから、49ページの下ボックスです。①30 mg/kgの母動物で切迫と殺が1例認められていますけれども、追記したということです。

②は胎児で認められた着床後後期死胚率の増加及び生存胎児数についてですけれども、これは体重増加抑制が認められたところなので、ARfDのエンドポイントとはしなかったということで、いずれの項目に関しても先生方に御同意いただいております。

追加等がございますでしょうか。大丈夫でしょうか。全体的にコメントはありますか。御同意いただきました。ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験のところは以上で審議を終了したいと思います。

引き続き、事務局のほうで御説明をよろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、引き続き遺伝毒性試験をお願いいたします。49ページの2行目からになります。今回提出された試験は、50ページから始まる遺伝毒性試験のうち、51ページの上のほう、参照58とある復帰突然変異試験、結果が陽性で得られているもの、それから、52ページにありますコメット試験、結果が陰性で得られているものでございます。

提出された試験に関しましてコメントをいただきましたので、御紹介いたします。

前回審議でも触れていただきましたが、〇〇よりコメントをいただいております。御紹介いたします。*in vitro*染色体異常試験の疑陽性は*in vivo*小核試験でフォローアップ可能であり、陰性と考えられます。今回追加された復帰突然変異試験の結果は明確に陽性を示しており、本来は同じ突然変異試験である*in vivo*トランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験でフォローアップすべきと考えますが、2つの*in vivo*遺伝毒性試験（小核試験及びコメット試験）のフォローアップによって陰性とされています。特に*in vivo*コメット試験は、キノクラミン原体の標的臓器である膀胱に対して最大用量2,000 mg/kg体重で陰性であることが重要と考えます。

現時点において、農薬の登録申請において提出すべき資料は、遺伝毒性は復帰突然変異試験、*in vitro*染色体異常試験、*in vivo*小核試験、そして、その復帰突然変異試験の試験結果が陽性の場合、*in vivo*の遺伝子突然変異又はDNA損傷性の試験成績を提出するこ

ととなっておりますので、今回のキノクラミン原体に対する資料はこれら要件を満たしています。

総合的に、今回のキノクラミンに対する遺伝毒性試験は、さきのとおり不足なく実施されているため、陰性として考えることができますが、遺伝毒性試験法は現在も日々アップデートされているため、次回の再評価では*in vivo*トランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験等を実施することが望ましいこと、そして、復帰突然変異試験が陽性の場合のガイダンスを整備することが重要ではないかと考えますといただきました。

こちら、前回審議で補足いただいた御意見も踏まえまして、遺伝毒性のまとめにつきまして、今、49ページの8行目から記載している文案があったのですが、52ページの【事務局より】ボックス内の修正案に差し替えさせていただければと考えております。

復帰突然変異試験の代謝活性化系存在下において陽性、ヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の代謝活性化系存在下において疑陽性であったが、ラット初代培養肝細胞を用いたUDS試験及び最大耐量まで試験したげっ歯類を用いた小核試験ではいずれも陰性であったこと、標的臓器である膀胱を対象としたげっ歯類を用いたコメット試験ではDNA損傷性が陰性であったことから、キノクラミンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという文案でいかがでしょうかとお伺いしております。

これにつきまして、〇〇より上記修正案でいいと思いますといただいております。

それから、いただいたコメントに関しまして、事務局から追加でお伺いしておりました。52ページの【事務局より】の②のところ、点線で記載しているところを御覧ください。次回の再評価では*in vivo*トランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験を実施することが望ましいとの御意見をいただいております。この点をどのように扱えばよろしいか御検討くださいとお願いしてございまして、〇〇からのコメントは53ページに記載しているのですが、上の第35回調査会審議時のコメントのとおりで、追加コメントはありませんといただいております。

〇〇からは、その上のほうの②と記載しているところになるのですが、次回再評価までのコメントとして、本評価書ではなく別の形でお伝えすることができればと思います。また、次回までにはガイドラインやガイダンス等への何らかの追記がなされるといいと思いますといただいております。

こちら、御検討いただければと思います。

それから、53ページの1行目下からが遺伝毒性試験に関するテストガイドラインとの相違点に関する事項でございまして、小核試験で相違点があったのですが、問題ないとのコメントを先生方より頂戴しています。

それから、一番下の【事務局より】ボックスを御覧ください。こちらはコメントが多くなってしまいましたので、項目ごとに分けて記載してございます。

事務局からお伺いしていた点が大きく3つございまして、①として、今回提出されていない試験は、新しい試験があったり、ガイドライン上で提出が求められていない試験があ

ったりということ削除しましたというもの。

②として、提出された試験で報告書に基づいて評価書案の内容を修正しておりますというもの。

それから、③として、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験につきましては、確認したところ、培養細胞でないということから、ヒト末梢血リンパ球を使用したという記載をしたというところでございます。

54ページを御覧ください。

先生方よりいただいた御意見御紹介いたします。

〇〇からは、確認しましたといった趣旨でコメントを頂戴してございます。

〇〇より、試験の削除に関しましてコメントをいただきました。①を御覧ください。DNA修復試験については、農薬のガイドラインで提出が求められている試験ではないため、記載を削除しても問題ないと思います。削除された復帰突然変異試験については、新しい試験が追加で提出され、新しい試験のほうが毒性が強い結果となっていますので、過去の試験を削除しても問題ないと思いますといただいています。

それから、①-1、①-2、①-3というところで、各試験の処理濃度と投与量につきまして幾つか御指摘をいただいております。報告書を確認の上、修正してございます。

今回、さらに追加で事務局のほうで修正が適切でなかった部分を御指摘いただきました。特に、2002年実施の復帰突然変異試験につきましては、54ページの【事務局より】ボックスの中に修正案として見やすくしたものを記載してございます。いずれも〇〇の御指摘に沿って、報告書を確認の上、修正してございます。御確認いただければと思います。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

それでは、49ページ目からの10ポツの遺伝毒性試験です。

記載が多少修正されておまして、50ページも少し修正されております。

また、追加試験があったのが51ページの復帰突然変異試験、それから、52ページのコメント試験です。

この試験全体について、〇〇から貴重な御意見を前回いただきました。これは重要なところで、この判断の仕方に関わり影響されると思いますので、一言また〇〇にコメントをいただければと思います。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

〇〇です。

前回の繰り返しになってしまいますが、このコメントのとおりです。2つの*in vivo*遺伝毒性試験、小核試験とコメント試験で適切に最大耐用量まで試験して陰性という結果が得られていますので、これは陰性と考えて問題ないと思います。

先コメントのとおり、今回のキノクラミンに対する遺伝毒性試験は、不足なく実施さ

れています。一方、遺伝子突然変異試験の技術というのは日々アップデートされていて、今も新しいものが開発されていております。なので、古いというか、今ある遺伝毒性試験でも問題ないですが、次回の再評価では*in vivo*トランスジェニック動物を用いた遺伝子突然変異試験等、新しい技術を使っていったほうがいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

復帰突然変異試験では陽性だったのだけでも、*vivo*の試験、小核試験、それから、膀胱を標的としたコメントアッセイもやっていて、それで最高用量までネガティブなので、科学的にはこれは大丈夫だろうと。陰性ということは証明されただろうということです。ただ、日進月歩技術が発展していているので、新しいトランスジェニックマウスなども応用できるようになったら、そちらを使ってはいかがかという提案だったと思います。ありがとうございます。

これに関して、○○のほうから何か御意見はございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○がおっしゃっているとおり、新しい試験も出ているので、そちらも使えるようにしたほうがいいと私も思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

現時点でトランスジェニックマウスはBig BlueとかMutaマウスとか、ラットか。ラットはMutaラットがいたのかどうか記憶が定かでないですけども、こういったものは現在の科学レベルでは膀胱を標的としたものは使えるのでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

今回ちょっと調べましたところ、動物を用いたトランスジェニック動物を用いる遺伝子突然変異試験（TG試験）を実施可能な施設は国内に現状2施設しかありません。どちらもマウスのTG試験がデフォルトとなっており、そのうち1施設はラットのTG試験を相談のうえ試験可能かどうかを検討する形をとっているようで、試験の煩雑さや人手不足などからハードルが高いようです。さらに、先ほど○○がおっしゃった新技術というのはTG試験だけではなくて、次世代シーケンシングによる試験も今後使えるようになりつつありますので、そういった点からも新技術を使っていったほうがいいということをさきほど申し上げました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

でも、現時点でこの2つの *vivo* 試験をやっているならば、現在の科学レベルでは陰性と判断してよろしいということですよ。

○ ○○

はい、現在利用可能なものを使って試験しているということになると思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。

それから、事務局のほうからいただいたのですけれども、その次の②のところにかかってきますが、次回の評価ではTGマウスとか新しいものを考慮した評価をやったほうがいいのではないかと御意見をいただいたのですけれども、これをどのような形で織り込めばいいのかというところが次の課題になるかと思うのですが、○○、いかがお考えでしょうか。

○ ○○

○○です。

それは修正案のとおりでいいと思います。御提案の文章でいいと思います。

○ ○○

分かりました。

ということであれば、52ページの事務局修正案の、標的臓器である膀胱を対象としたげっ歯類を用いたコメント試験ではDNA損傷性が陰性であったことから、キノクラミンには生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた。これ以上、これ以下でもないということよろしいでしょうか。

○ ○○

そう思います。

○ ○○

ありがとうございます。

この件について、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。この修正案で問題ないと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

また、TGマウス等で割と御検討されている○○はいかがでしょう。

○ ○○

○○です。

私の経験だと、ラットの膀胱で *in vivo* の変異原性試験を行うのは今の技術ではかなり

難しいのかなと思いましたが。私自身、Big Blueラットの経験がないのですが、その辺は、
〇〇、何か御存じだったりしますか。

〇 〇〇

すみません。私も情報を持っていません。

〇 〇〇

今回ターゲットは膀胱なので、膀胱粘膜上皮だけを採取してアッセイをやるというと、
私が使っているgpt deltaラットだとDNAが十分量取れてこないのでは評価は難しいと思っ
ていて、ただ、論文ではBig Blueラットの膀胱のアッセイというのも報告があるので、
全くやれないわけではないとは思いますが、評価に耐えられるような精度でアッセイが
実際に今の技術でできるのかどうかというところがどうかなと思った点です。

もう一点は、データを見たのですけれども、やはりかなり変異頻度が上がっているのだ
すよね。このときに、TA1537だけが今回上がっているのだと思うのですけれども、これ
はフレームシフトの変異だと思うのです。例えばこの辺から何かAmesだけで陽性になっ
てしまうような理由を考察するというのは難しいのでしょうか。その辺、〇〇、〇〇、何
か御存じでしょうか。

〇 〇〇

あまり予想でしゃべらないほうがいいと思うのですけれども、僕もちゃんとしたデータ
を調べたわけではないので、コメントなしで。

〇 〇〇

難しいところですよ。

場合によっては申請者側に何か考察を求めてもいいのかなと思ったのです。というのは、
今回明らかにAmes試験がポジティブにもかかわらず、コメントは陰性だから問題ないで
しょうというデータだと思うのですけれども、やはりサイエンスベースで考えたときに、
その辺の考察をしてもらうというのも一つのアイデアなのかなと思いました。ただ、その
辺は先生方の判断にお任せいたします。

〇 〇〇

考察されても、その考察が正しいか判断するほうが難しくないですか。

〇 〇〇

それもあるかもしれません。

〇 〇〇

それをしなくていいように実験する、つまり遺伝毒性試験のデータがあると思ってい
るところもありますので、現に2つのvivo試験で何の疑いもなく陰性が出ていますし、そ
の試験中に何か問題があったわけでもないのです。私からはこれ以上特にコメントはありま
せん。

以上です。

〇 〇〇

承知しました。ありがとうございました。

○ ○○

どうもありがとうございました。

○○もありがとうございました。

ということで、今回は事務局の修正案の文言で対応して行って、将来的にガイドラインを見直す云々といったものはほかの剤でも同じようなことが言えると思うので、科学の発展とともに方法を選択していくということによろしいかと思います。現在の科学レベルでは、しっかりと陰性を証明されているということだと思います。ありがとうございます。

全体でこのところについては大丈夫でしょうか。

そうしましたら、53ページの【事務局より】のOECDの相違点等について、両先生からは問題ありませんということです。

それから、53ページの一番下のボックスです。事務局から審議時のことについてお問合せが3点ございました。これに関して先生方からコメントをいただいて、○○よりいろいろと御指摘をいただいた分を反映させていただいております。

54ページの下で復帰突然変異試験の記載方法、2002年のものですがけれども、この記載方法について、表52の修正案が54ページの下の方から55ページの上の方まで続いておりますけれども、こちらについては先生方のコメントとして問題ないということをお願いしているのかな。

これも併せまして、○○の方から何かコメント、御説明はありますでしょうか。

○ ○○

○○です。

用量の誤記載を確認いただいて、細かいところなのですがけれども、修正いただいているようなので問題ないと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、全体を通して、遺伝毒性のほうで何かございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

なければ、もう時間を過ぎていましたね。申し訳ございませんでした。

それでは、今日の審議はここで終了したいと思います。

それでは、今後の進め方に関して、事務局より御説明をよろしく申し上げます。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

では、本剤の続きにつきましては、また本調査会で御審議いただければと思います。本日の審議結果を踏まえまして、評価書案のほうは修正して、また反映したいと思います。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は1月10日金曜日午前の開催を予定しております。

○ ○○

以上、よろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございましたらよろしくをお願いします。

ないですね。

それでは、本日の会議を終了させていただきます。本日はどうもありがとうございました。

以上