

# 食品安全委員会農薬第四専門調査会

## 第19回会合議事録

1. 日時 令和4年9月29日（木） 13:59～16:42

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（ジメトモルフ）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、太田専門委員、楠原専門委員、  
杉原専門委員、永田専門委員、中山専門委員、納屋専門委員、  
藤井専門委員、安井専門委員

(専門参考人)

高木専門参考人、本多専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員

(事務局)

中事務局次長、紀平評価第一課長、栗山課長補佐、横山課長補佐、  
中井専門官、糸井専門官、鈴木係長、原田係長、落合専門職、三枝専門職、  
高橋専門職、町野専門職、宮木係員、倉田技術参与

5. 配布資料

資料1 ジメトモルフ農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ジメトモルフ参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、おそろいいただきましたので、ただいまから第19回農薬第四専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

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

内閣府におきましては、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員12名、専門参考人2名に御出席いただく予定でございます。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

初めに、事務局の人事異動について御報告申し上げます。

9月10日付で係長の〇〇が着任しております。

〇 〇〇

〇〇です。よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

よろしくお願いいたします。

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

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ジメトモルフ）の食品健康影響評価についてです。

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

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないよう、よろしくお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、ジメトモルフ農薬評価書案。

資料2として、論点整理ペーパー。

また、机上配布資料は3点御用意しております。

机上配布資料1が、代謝物等の構造などの対照表、一覧表です。

机上配布資料2が、コメントを記載したものの。

机上配布資料3については、ヤギの試験の参考資料となります。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。よろしいですか。

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

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

2点目、発言時でございますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」をカメラに向けてください。万が一映像機能が機能していないような場合は、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことが可能です。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で御発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフとする対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時でございますが、途中で音声途切れて聞き取りにくいような状況になってしまった場合、ビデオをオフにすることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックいただくとオンオフができます。それでも状況が変わらないような場合、お手数ですがチャット機能を使用して状況を御連絡いただくか、又は再度入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○ ○○

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

○ ○○

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事について、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ましたところ、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。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、農薬（ジメトモルフ）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、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

よろしくお願いいたします。

早速、お手元にあります資料1を御覧いただければと思います。農薬評価書ジメトモル

フ（第4版）でございます。

ジメトモルフは殺菌剤で、きゅうり、ぶどう等に使用します。今回、キャベツ及び非結球レタスへの適用拡大申請及びインポートトレランス設定の要請がなされています。あわせて急性参照用量の設定について御検討をお願いしておりました。

では、以下、内容の説明をさせていただきます。

ページをおめくりいただきまして、5ページを御覧ください。本版の審議の経緯について御説明いたします。4行目からが第4版関係でございます。2022年、今年8月に厚生労働省から要請事項説明がございまして、今月26日、日付が空欄になっているところですけれども、追加資料の受理ということで資料が追加されました。そちらが今回お送りしております机上配布資料1になります。評価書案を最初にお送りするときに同じものをお送りしていたのですけれども、そのときから修正が幾つかございまして、1つ目が、ページをおめくりいただきまして代9と書いてあるページを御覧ください。代謝物L以降、ラットに認められた代謝物の記載がなかったのですけれども、ラットでも認められたものはその旨追記してございます。

それから、代9-6というページを御覧いただければと思います。Z<sup>-</sup>という代謝物がございまして、こちらは以前お送りしたバージョンではW、Xのグルクロン酸抱合体という記載があったのですけれども、誤りでございましたので削除してございます。

本日、農薬第四専門調査会において御審議をお願いするものでございます。

続きまして、評価書案の9ページを御覧いただければと思います。評価対象農薬の概要でございます。評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づきまして、10ページに物理的・化学的性状を追記してございます。

開発の経緯を6行目から記載してございまして、作用機構は菌類の菌糸発育阻害作用及び孢子形成阻害作用で、日本では1997年に初めて農薬登録されまして、昨年の時点で米国、EU、アジア等の多くの国で登録されています。

11ページからが安全性に係る試験の概要でございます。2行目から標識体についての説明を記載しておりました。こちらは〇〇よりコメントをいただきましたので御紹介いたします。10行目下のコメントボックスのところを御覧ください。モルホリン環標識のジメトモルフについて、どこの炭素が標識してあるのでしょうか、標識体について記載の統一をお願いしますというふうにいただいております。

事務局で確認しましたところ、モルホリン環を標識したものは、4行目のところに記載させていただきましたが、モルホリン環の炭素を均一に標識したものと、あと5行目からのところ、モルホリン環の2及び3位の炭素を標識したものの2種類ございまして、10行目下のコメントボックスの下のほうにそれぞれどちらの標識体でどの試験が行われているのかを確認いたしました。この確認を受けて評価書案の該当部分、標識体の略称の修正をしております。御確認いただければと思います。

11行目からが土壌中の試験でございます。こちらに関しては新しい評価書の標準的記

載順序に基づいて修正を行っていますが、特段の御意見は頂戴してございません。

14ページからが水中の動態試験になります。こちらに関しまして、5行目のところ、項目番号について〇〇より誤記の御指摘をいただきました。修正しております。

それから、16ページからが土壌残留試験でございます。こちらにも新しい記載順序に基づきまして修正しておりますが、特段の御意見は頂戴してございません。

続きまして、16ページからが植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。まず植物代謝試験でございます。ぶどう、ばれいしょ、レタスで行われておりまして、今回、代謝物に関する情報の追記をしております。ばれいしょに関して、〇〇から御意見を頂戴いたしまして、18ページの一番上のボックスに記載しております。抄録の代82ページではばれいしょの未同定成分の合計値が26.5%ですが、抄録の本文では29.8%と書かれています。表1の合計は表に記載の数値と合わないもので、記載されていないものがあるとすれば、29.8が正しいのではないかと思いますかと頂戴しております。

17ページの1行目下のコメントボックスになりますが、〇〇からもコメントを頂戴しておりまして、〇〇の意見に同意しますというふうにいただいております。

それから、18ページのレタスのところですが、誤記が多くて申し訳ありません。19行目のところ、ページ数の誤りを御指摘いただきましたので、修正しております。

18ページの24行目からが作物残留試験でございます。こちらは今回提出された試験を基に最大値を修正しております。特段の御意見は頂戴してございません。

また、19ページの4行目(3)後作物残留試験についても、特段の御意見は頂戴してございません。

(4)からが家畜代謝試験でございます。ヤギ2本、ニワトリ2本出されております。

まず、ヤギ①ですが、いただいた御意見、20ページ上のほうに記載してございます。〇〇から、表7には胆汁中の代謝物Iも10%TRRを超えているように記載されていますが、代謝物Iがなくてもよいのでしょうかというコメントを頂戴いたしました。

19ページの37行目に代謝物Iが胆汁中で10%TRRを超えて認められた旨、追記してございます。

それから、〇〇から、19ページの28行目ですが、波線①を引いてございまして、こちらはこの最大値の値が定常状態の値と誤解させるのではないのでしょうか。値の範囲、0.042~0.068を加えてもよいかもしれませんと頂戴しております。この0.042、事務局で確認したところ、恐らく投与開始後32~48時間、それから0.068というのは表6の投与開始後144~152時間のことかと存じますが、御確認いただければと思います。

また、19ページの34行目に波線②を引いてございまして、肝臓の値について%TRRを示してはどうでしょうかということで、濃度と%TRRを追記しました。

また、20ページの表7からが代謝物について表でまとめたものでございます。こちらに関してコメントを頂戴しております。21ページを御覧ください。15行目下のコメントボックスのところを御覧いただければと思います。21ページの3行目に「-」の注釈を

つけていまして、ここは「認められず」としていたのですけれども、〇〇から「データがない」ではないでしょうかといただきまして、修正をしております。

それから、〇〇から表タイトルのところにコメントいただいたのですが、抽出液の欄に記載の値には水相に回収された分も含まれていますが、収支を合わせる必要はないのでしょうかといただいています。

20ページの表の一番上のところを御覧いただければと思います。この抽出液と書いてあるところは、先生御指摘のとおり、有機相と水相の値を合計して記載してございます。ただ、水相については代謝物の分析はされておらず、ジメトモルフや代謝物の分析値は有機相からの情報を記載しているといった状況になります。こちらはどのようにしたらよいか、御教示いただけますと幸いです。

続きまして、この表中の値、胆汁の値についてもコメントを頂戴しております。〇〇から胆汁の値につきまして、代謝物Bと未同定の放射性濃度は異なっているのにTRRは同じになっていますが、なぜでしょうか。ほかの胆汁の数値も確認をお願いしますといただいています。

また、併せて、胆汁の未同定の代謝物についてのTRRの記載について、〇〇から修正をいただいております。こちらは事務局からお送りした評価書案では修正しましたというふうにお送りさせていただいたのですが、いま一度計算について、事務局でどのように計算したかというのを御説明して、正しい計算方法について御相談をさせていただければと考えております。

細かい数字になってしまうのですが、机上配布資料3を御覧いただければと思います。ヤギの代謝試験の胆汁中の代謝物について分析をしたものになります。Table31とTable32がございまして、Table31のほうはHClで加水分解をしたヤギ1とヤギ2の結果でございます。Table32はグルクロニダーゼで処理したヤギ2のみの結果になります。代謝物についてはB、E、Hが検出されているのですけれども、Table31を御覧ください。メタボライトコードのB1.2というところが代謝物Eに相当します。B2が代謝物B、B4が代謝物Iに相当します。B6.1とB6.2というのが代謝物Hに相当します。塩酸処理のほうでは4つ代謝物が同定できているのですけれども、Table32のほうではメタボライトコードB2の代謝物B、メタボライトコードB4の代謝物I、メタボライトコードB6の代謝物Hの3つが同定されています。

そこで、どちらの処理でもみられたBとHとIに関しては、Table31のヤギ1とTable32のヤギ2を平均して出しています。一方で、代謝物Eに関してはTable31だけでみられていますので、このヤギ①の結果をそのまま書いているという状況です。

未同定代謝物に関しては、Table31で3つ、Unknownと書かれているものです。Table32で1つ検出されているという状況なので、メタボライトコードB3、両方で検出されているものに関しては平均をして、Table31のヤギ①のみで認められた代謝物に合計しているという計算をして、事務局案は出しました。

〇〇からいただいた修正は恐らくTable31のヤギ1とTable32のヤギ②を合計して平均したというふうな数字かと思います。こちらについてどのように計算したらよいか、御相談させていただければと考えております。

細かい検討のお願いで恐縮ですが、よろしくお願いたします。

〇〇からいただいた、濃度が一緒なのにTRRが違うのはなぜかといった御質問なのですが、こちらはヤギ①とヤギ②、それぞれ違うものを足しているのです、結果的に同じ濃度でもTRRが違うというような状況になっているものかと考えております。

続きまして、ヤギ②の試験になります。評価書案にお戻りいただきまして、22ページの2行目からお願いいたします。標識体の修正につきましては、最初に御説明したとおりの修正をさせていただきました。ヤギ②に関しては特段のコメントは頂戴していないといった状況でございます。

それから、ニワトリ①が24ページの9行目からになります。こちらに関して、まず本文にコメントを頂戴いたしました。25ページの9行目からになりますが、まず、全血中の放射濃度の測定された時間に関しまして、〇〇から修正をいただきました。それから、半減期の記載に関して12行目に記載してございますが、〇〇からも本文の修正をいただいております。

また、15行目にも〇〇から修正をいただいております。あわせてコメントも頂戴いたしましたので、御紹介いたします。

29行目下のコメントボックスを御覧ください。波線部①、16行目ですが、減少したとありますが、10日後にはほぼバックグラウンドレベルにまで低下したと入れますかと頂戴いたしました。10日後というのは表10で言う恐らく最終投与10日後のことかと思いますが、こちらは御確認をいただければと思います。

それから、波線部②でございます。16行目から18行目のところですが、投与開始後48時間以降、卵黄の濃度のほうがかなり高いことを入れるかといったコメントを頂戴しております。

表10に関しては、〇〇から投与開始後ゼロ時間の脚注の位置について分かりやすいほうでということ修正をいただいております。

それから、〇〇からコメントをいただいております、26ページ、4行目下のコメントボックスを御覧ください。表10の投与開始後ゼロから24時間の卵黄、卵白の値は、これらの値はバックグラウンドと同程度なので放射線としては24時間以内には検出されていないのではないのでしょうかといただきました。事務局で報告書を確認しましたところ、報告書の93、94ページにゼロ時間についてはバックグラウンド値であることが記載されていたのを確認したのですが投与開始後ゼロから24時間については特段の記載はないということを確認いたしました。御確認いただければと思います。

それから、表11でございますが、〇〇から表の卵黄の抽出液の値と、次のページに参りまして、27ページの脚注aとcについて修正をいただいております。脚注aに関しまして

は、抄録ではバックグラウンド値を差し引いたと書かれていますが、加えていますので、総残留放射能が抽出液と残渣の合計より大きくなっています。このような注釈があったほうがいいのではないかと思いますといただいています。

また、事務局から、こちらの表の計算についてお送りしていたのですが、〇〇より、報告書のページについて修正をいただいております。お送りした評価書案と報告書のページが食い違っておりました。大変失礼いたしました。正しいページのほうを修正させていただきます。

また、代謝物コードL4について記載が分からないというコメントを頂戴いたしました。代謝物コードL4は報告書のTable27、112ページとTable28の113ページにどちらにもメタボライトコードのところに記載されているものを記載してございました。御確認いただければと思います。

続きまして、ニワトリ②の試験でございます。まず、28ページの12～14行目にかけて標識体の投与群で%**TAR**の値が逆になっているといった御指摘、〇〇、〇〇よりいただきましたので、修正してございます。

それから、27行目にも修正をいただきました。こちらは〇〇からで、代謝物**Z**もあるので、このように文書をつなげたほうが間違いないかということでもいただいています。

あと、評価書の28ページの18行目から25行目にかけて〇〇から、値が違うのではといった御指摘をいただいております。事務局の確認不足で申し訳ありませんでした。こちらは表13の表の中身の数値と併せて修正をいただいたものと理解いたしました。〇〇からいただいた修正をそのまま本文に入れたいと考えております。

あとは表のほうにコメントいただいたところを御紹介いたしますと、表13の30ページです。モルホリン環標識の肝臓のところ、数値の大きい順から書いてはということで〇〇から修正いただきまして、そのようにしております。

家畜代謝試験につきましては、以上でございます。

それから、畜産物残留試験が31ページの(5)から記載してございます。〇〇から27行目、28行目のところに本文の修正をいただいております。

推定摂取量につきましては、32ページの(6)を記載してございまして、こちらは特段のコメントは頂戴してございません。

植物、家畜等における代謝及び残留試験につきましては、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

コメントいただいたところについてみていきたいと思いますが、まず初めに、11ページの〇〇から標識体の記載についてコメントいただきまして、事務局で説明があったとおりのような形で修正がされています。〇〇、何か追加でコメント等ございますか。

〇 〇〇

代謝関係で今お話があったところのこの標識は全部、過去から今までラベル位置は2位、

3位ですね。私が見ていないほかのところも恐らくラベル体は2位、3位だと思いますので、どのように修正するかというのは、私はそれ以上コメントしなくて事務局に投げたのですが、事務局としての書き方はこれで出されていましたが、私としてもこれでいいと思うのですが、全体に統一していただきたいと。要は、ほかに見落としがないか、もう一度ほかの作物関係のラベル体が使われているところの記述がこれに統一されているかをもう一回御確認していただければいいかと思います。間違いなければそれでいいと思います。

以上です。

○ ○○

全体にというのは、この評価書全体にということですね。

○ ○○

そうです。

○ ○○

事務局、一応確認してそのように修正がされているということですね。後ろのほうの試験も確認いただいて、この記載に統一されているということですので、これでよろしいということであれば恐らく問題はないのではないかと思います。

○ ○○

確認で申しただけです。

○ ○○

ありがとうございます。

先に進みたいと思いますが、14ページの項目番号は単なる間違いを修正いただきます。

ほかにコメントいただいたその先は、17ページのばれいしょの試験の27行目、**26.5%TRR**認められたという部分の数値が**29.8**ではないかというコメントを○○からいただいておりますが、こちらは**29.8**が正しいのですかね。

○ ○○

要するに表と本文とで違うので、どっちだろう、**29.8**ではないのかなと書いただけなので、必ず**29.8**が正しいと思っているわけでもないのです。事務局のほうでどちらかより正しそうなものを選んでいただければいいかなと思います。

○ ○○

これは何か確認のしようはあるのですか、事務局。

○ ○○

今回は報告書が提出されていないので、再評価のときに報告書を入手して確認するというのが一番確実だと思います。

○ ○○

今回はそうするとどうでしょうか。

○ ○○

どこまで調べるかの問題なのですけれども、今回10%TRRを超える代謝物の整理のために若干代謝物の情報を評価済みの試験についても記載したのですけれども、今御議論いただいたのが未同定成分の合計の値なのですけれども、合計の値までは書かなくてもよいということであれば、ほかに未同定成分が複数成分認められたぐらいの記載にして、わざわざ何%認められたというところに言及しない書き方もあるかなと思うのですけれども。

○ ○○

分かりました。この数字自体がそんなに重要ではないということですね。

○○、今のような形ではいかがですか。

○ ○○

それでよろしいかと思います。それほど重要ではないと私も思いますので。

○ ○○

ありがとうございます。では、こちらはここの数字がないような形で修文いただくということをお願いします。

では、先に進みたいと思います。次は、19ページからの家畜代謝試験、ヤギ①という今回追加された試験です。コメントは20ページの頭にありますが、まず1点、○○から10%TRRを超えている代謝物として代謝物Iもありますということで、こちらは19ページの37行目に追加されていますので、こちらでよろしいですね。

○ ○○

大丈夫かと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○から2つコメントをいただいています、1つは、この値が定常状態の値と誤解されるのではないのでしょうかと、これは19ページの28行目ですかね。0.042~0.068を加えてよいかもしれませんという、この数字は先ほどの事務局の説明だとどうも本文と合わないような時間の数字のように見えるということなのですが、○○、ちょっと御説明をお願いしますか。

○ ○○

細かいところで恐縮なのですけれども、時間のところに関しては、8時間後だと0.044だったので、それ以降で一番小さいのが0.042だったので、範囲としては0.042からにしたところだけです。

○ ○○

なるほど。

○ ○○

この数字を加えていただいたのは、最大値としては確かに0.092なのですけれども、ここだけちょっと飛び跳ねているようにも見たので、ほかに比べてちょっと高めかなと思

いまして。

○ ○○

ただ、数値として出ているので、この表が数字で出ていると。

○ ○○

数字で出ていたので、文章が間違っているということではないのですけれども。

○ ○○

なるほど。分かりました。実際にはどういうふうに記載したらいいのですかね。

○ ○○

こちらで御提案いただいたとおりでよいかと思います。時間のところはさっきのところ、数字の絶対値だけの話ですので、8時間以降で一番小さい数字が0.042だということです。

○ ○○

でも、8～24時間に定常状態、括弧の中に0.042～0.068があると、いいのですかね。0.068は144～152時間の数字ですよ。違うのですか。

○ ○○

152なのですから、0.092を除くと一番高い数字かなと。

○ ○○

8～24時間以降に定常状態に達しと。

○ ○○

そうですね。8時間以降でほぼ定常状態かなとは思いますが、8時間以降の8時間の数字と値の幅がちょっと揺れているので、時間と厳密に濃度が対応していないというだけ。

○ ○○

それでは、ちょっと御提案なのですから、この書き方、単純に時間と濃度の関係かと思いましたが、初回投与後8～24時間以降に定常状態で、濃度を書いて、に達しというふうにするのはいかがでしょうか。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

では、その形をお願いします。

それでは、②のコメントに関しては本文のほうに追記いただいたと、これでよろしいですね。

○ ○○

これで結構です。

○ ○○

ありがとうございました。

では、先に進みたいと思います。今度は21ページの真ん中辺にコメントがございすが、○○からのコメントは、コメントのとおり修正いただいておりますが、これでよろしい

ですね。

こちらも〇〇から、抽出液の欄の記載と、先ほど事務局からあったように、代謝物それぞれのほうとで、代謝物のほうは有機相だけ測定しているような形だということですが、これはどのようにしたらよろしいですかね。

〇 〇〇

左の総残留放射能濃度と右を全部足していったら等しくなっていなかったの、水相だけ落ちているかなと思っていたのですけれども、さっきの説明だと、抽出液の中に水相を足してということでしたね。ですので、表の中には全部数字が入っていて、左と右が一致しているということですよ。

〇 〇〇

何でしょうか、事務局。

〇 〇〇

事務局で確認した抽出液のところは確かに水相が入っていてということだったのですけれども、左と右というのは抽出残渣のところのことでしょうか。

〇 〇〇

抽出残渣と、これはちょっと元の表を見たほうがいいのか。元の表を見たときに水相群のカラムが1個入っていて、横軸の中で足し合わせたものがマスバランスとして合うように表が設計されていたので、この数字がこの表の中に反映されていれば結構です。見たときに水相が落ちているのかなと思っていたので。さっきの説明ですと、抽出液の中にも水相が足されているのですよね。だから、表の中で数字が加工されているのですよね。出典から。

〇 〇〇

事務局、お願いします。

〇 〇〇

100%になるかどうかというところで、確かに代謝物とかジメトモルフと分析値が書いてあるところは水相の値はないので、ここのところを有機相からのみ分析したといったような形で脚注処理をさせていただくということではいかがでしょうか。

〇 〇〇

それで結構です。

〇 〇〇

よろしいですか。でも、抽出液というところは水相も含んでいるのですよね。

〇 〇〇

含んでいないのではないですか。どうですか。

〇 〇〇

今、計算すると、抽出液と抽出残渣を足すと総残留放射能濃度になるような気がするのですけれども。

○ ○○

すみません。確認いたしまして、合うように適宜修正させていただくということによろしいでしょうか。

○ ○○

はい。ちょっと確認して、脚注に分かるように記載するなりということによろしいですかね、○○。

○ ○○

私はそれで結構です。

○ ○○

では、お願いします。

それから、21ページの下側のボックスのほうです。これは机上配布資料3で先ほどちょっと説明がありましたけれども、表中の胆汁のところの数値の計算の仕方について、先ほど事務局から説明いただいたような計算がされているということですが、これについて○○が表の中の数値をちょっと修正いただいているのと、○○からは放射能濃度とTRRの関係が一致していないのはなぜですかという質問がございましたが、この辺はいかがですかね、○○。

○ ○○

まず、表中の胆汁の未同定の20.1の計算ですけれども、事務局から抄録に倣いやぎ1とグルクロニダーゼ処理したヤギ2の平均値をというふうに書いてあったので、その計算をしたら20.1になったという、だからそれを書いたというふうに私は記憶しているのですが、違う計算で29.4を求めたという話をさっきされていたような気もするので、それならそれで結構かなと思います。そんなに大きな問題ではないかなと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局はいかがですか。

○ ○○

事務局です。こちらは抄録ですと濃度しか書いていないのですが、抄録は65～73ページが該当してしまっていて、胆汁の値が書いてあるのは73ページになります。73ページの表16を御覧いただきますと、胆汁が一番右にございます。未同定放射能と代謝物の数が記載してありまして、この未同定の胆汁の値2.640 μg/gというところが先ほど、机上配布資料3で御説明したうちの代謝物、塩酸処理のほうの3つを全て足してなくて、理由は分からないのですが、B1.1を抜いて計算をしているようでございます。この抄録の計算の仕方が不明でしたので、事務局としてはほかの臓器の計算方法に倣いまして、Table31と32で両方認められているものは平均を、どちらかでしか認められていないものはその値を加えるというような形で記載しているものでございます。

なので、Table31、32を踏まえまして、メタボライトコードのB1.1、B5については胆

汁に足して、B3に関しては平均した値を入れると、それを合計したものを評価書案に記載してお送りしておりました。

○ ○○

私の計算と違うのはそのところだけなので、事務局の今の、私が計算したのはTable31のB1.1とB3とB5を単純に足して、Table32のB3を足して、それを2で割ったものなので、そこで違いが出たというだけだと思いますので、事務局の計算のほうがいいのかどうかはすぐ判断できませんけれども、数値が違うのはそういうことだということで理解しました。

以上です。

○ ○○

どちらの数字を残しますかね。

○ ○○

事務局案どおりでいいのではないかと思います。

○ ○○

分かりました。それでは、数字については事務局案どおりで。

それから、○○からのコメントで違っている理由、先ほど事務局から説明がありましたけれども、いかがですか。

○ ○○

我々はもう状況を知っているので理解できますけれども、状況の分からない人はじっと見て、おかしいのではないかという疑問が必ず出ると思うのです。だから、私としては全部合わせたほうがいかなど。塩酸で加水分解するのとグルクロニダーゼで加水分解する方法はかなり違いますけれども、元のデータを見るといずれも加水分解で90%から100%ぐらいしているのですね。ここに低分子量として出された2つのデータは代謝産物を同定したときにこうですよというようなデータで、その一方のTable21に比較すると代謝産物のされているものが、メジャーなものは一緒ですけれども、そうではないものも入っていますね。そこが混乱していると思うので、私はこれをずっと見て、代謝産物をフォローしてきた段階で、正直言うとこのところで頭がパンクして、あまりにも代謝物の量も多いし、しかもこれは光学異性体なので、それを両方頭に入れてやるとこの辺で理解できなくなってしまったので、それでもう一回計算してちょうだいよと事務局に投げかけたのが実情なのです。

基本的には今言ったように、正しくやるためには若干の差はあるけれども、塩酸とグルクロニダーゼで加水分解した3つの個体、これを私は足して平均でいいと思うのですけれども、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

事務局、いかがでしょうか。

○ ○○

ちょっと確認をさせてください。今のお話ですと、塩酸処理とグルクロニダーゼ処理があるけれども、塩酸処理のほうのデータだけを使って記載してはどうかという趣旨でよろしかったですか。

○ ○○

逆です。メジャーなものを見るとそんなに大きく変わらないし、2個体あるほうもそれなりにデータがばらついていますよね。だから、3つ一緒に丸めてもそんなに影響しないのではないかと思いました。この3つを全部足して平均した値を出してやるとTRRは問題なくなるとは思いますが、いかがですか。

○ ○○

代謝物に関しては、両方で出ているものは平均して出して、片方でしか出ていないものはヤギ1頭の値としてそのまま書いているので、全部平均するという扱いでも。

○ ○○

そういう計算をすると、Bと未同定の値は一緒になるのですか。

○ ○○

すみません。今ちょっと事務局の中で話していたのですけれども、代謝物のほうは特に濃度は変わらなくて、未同定のほうの数値が変わるのですけれども、そうすることでBと未同定の関係がきっちりTRRと濃度が同じになるかはちょっとやってみないと。

○ ○○

違う値になります。単純にTable31のヤギ1とTable32のヤギ2を足して2で割る計算をしますと、濃度のほうは2.92  $\mu\text{g/g}$ 、TRRのほうは先生から修正いただいたとおり20.1%TRRになりますので、濃度が同じでTRRが違うといった状況は回避されるものと思います。

○ ○○

回避される。

○ ○○

胆汁の未同定の値が、単純に足して2で割る方式を取りますと、2.92 (20.1) となりますので、代謝物Bと濃度が同じなのにTRRが違うという状況は回避されます。

○ ○○

○○、ちょっとコメントを、どのようにしたらいいかいただけますか。

○ ○○

数値がいっぱい出てきていて、私もよくフォローできていないのですけれども、数字が出ているのは平均でいいのではないかなと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

私も○○の意見に賛成です。数字が出ているものに関しては平均値でよいかと思えます。

○ ○○

事務局、よろしいですか。○○もそれでよろしいですかね。

ありがとうございます。では、そのような形で修正をお願いいたします。ありがとうございました。

それでは、この試験についてのコメントをいただいた部分はこれで終わりですので、先に進みたいと思います。

22ページの②のヤギ②という試験については、一番最初に説明いたしました標識体の記載を事務局で確認して、2、3のものは2、3と入れてあります。よろしいですかね。この試験についてはその修正だけですね。

次にコメントいただいたのは、24ページからのニワトリ①の試験で、25ページです。9行目はもともとの記載がどうもおかしかったのを○○に修正いただいています。それから、○○にも修正いただいています。これはこれでよろしいかと思えます。

○○から、10日後にほぼバックグラウンドレベルまで低下したと入れますかというのと、48時間以降、卵黄の濃度のかなり高いことを入れるかという質問でコメントいただいていますけれども、これは入れたほうがいいのですかね。

○ ○○

どこまで書いたらいいのかというのがよく分からなかったのですけれども、減少したということと、10日後にはほぼなくなっているの、10日後ぐらいにはもう消えますという情報を含めたほうが報告書としていいのでしょうかということだけですね。あと、卵白と卵黄だと量比が大分違って、そのことに関しては特に本文中でコメントしていませんけれども、卵白中のコメントだけでいいのかなと。これはどこまで書き込んだらいいのかということの兼ね合いだと思うのですけれども、その辺り、数字としては世の中に出ているので、文章として入れるかどうかだけの話で、自分の理解を深めるためにも質問させていただきました。

○ ○○

どうですかね。入れたほうがいいですか。○○、どう思いますか。

○ ○○

大きく問題なければ入れてもいいと思います。入れても影響がなければ入れなくてもいいし、数値が明確にあるのならそれは残したほうがいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

情報として、ただ減少したというよりは、10日ぐらいで全部出てしまったというのが

分かったほうが良いと思います。あと、卵黄のほうもかなり高くなっているのです、その情報も書き込まれていたほうが実情に沿っていると思います。

以上です。

○ ○○

担当の先生方はいずれも記載があったほうがよろしいというような意見だったかと思いますが、どこに入れたらいいのですか。

○ ○○

減少したところは、例えば最大値を示した後、10日後にはほぼバックグラウンドレベルに低下したということでよいでしょうし、卵黄と卵白に関しては、例えば最大値を示した後に、卵の中だと卵黄のほうのはるかに高いですね。20倍ぐらい高い量が入っているという量比が分かるような文章が入っていたらいいのではないかと思います。

○ ○○

ということですが、事務局、今の感じで修文いただけますか。

○ ○○

後ほど作文しまして御確認いただくということ。

○ ○○

それでよろしいかと思います。ちょっと作文いただいて、代謝の先生方に御確認いただくというような形でお願いします。

○ ○○

1点だけ確認をよろしいですか。卵黄中の濃度に関して減少したというところ、バックグラウンドレベルにまで低下したという文章に差し替える形かと思うのですが、バックグラウンドレベルが卵黄だと0.017で、最終投与10日後以降は一番低くても0.023で、投与開始24~48時間の値とあまり変わらないような気もするのですけれどもいかがでしょうか。

○ ○○

そうですね。確かに数字のところは0.02ぐらいだったらバックグラウンドレベルだったので、せつかなので目安になるような日付が入っていたらいいかなと思うのですが、何かいいところはありますか。ちょっと考えさせていただいてもいいですか。

○ ○○

では、バックグラウンドが0.017なので、どれぐらいでバックグラウンドと言っているのかというちょっと微妙なところだと思うので、いい言葉遣いというか、いい言い回しがあれば、ちょっと考えていただくということにしたいと思います。

ちょっと先に進めさせていただきます。26ページのほうに○○から脚注についてコメントいただいています、こちらはこれでよろしいですね。こちらも○○からですが、表10の投与開始後0~24時間の卵黄、卵白の値はバックグラウンド同程度なので、24時間

以内には検出されていないのではないのでしょうかということで、事務局から回答いただいたとおりですが、こちらは特に本文の修正とかではないですよ。

○ ○○

はい。数字を出しているの、この数字をどう受け止めていいかとちょっと悩んだところもあったというだけで。

○ ○○

質問ですね。この回答でよろしいですか。

○ ○○

これで結構です。バックグラウンドとしても示されていますので。

○ ○○

ありがとうございました。

では、ちょっと先に進めて、26ページの一番下の表は○○から数字の修正をいただいています。

それから、27ページに行って、こちらも○○から脚注に追記していただいたのですね。ありがとうございました。

それから、【事務局より】で最初に書いてあった説明のページ数が間違っているのを○○からの御指摘というか、直していただいてありがとうございます。

それから、○○から代謝物コードL4について、どこに記載されているか分かりませんという質問があって、事務局から先ほど説明がございましたけれども、よろしいでしょうか、○○。

ありがとうございます。

では、この試験については以上かと思えます。

次の試験ですね。ニワトリ②の試験も先生方から幾つかコメントいただいていますけれども、これはまず初めに13、14行目の数字が入れ替わっていたというのが○○と○○から御指摘がありまして、これは修正されていますので、これでよろしいかと思えます。○○から代謝物Zもあるのでということで、これは28ページの27行目ですね。修正いただいた部分だと思えますが、これもよろしいですね。

あと、○○から波線部②というところで、定義によりますが、9日ないし10日ぐらいに見えますというコメントをいただいたところ、今、投与8日と書いていますが、これはどうなのですかね、○○。定常状態に達したのが今の評価書だと8日、9日ないし10日に見えます。直したほうがよろしいでしょうか。

○ ○○

これは定常状態とする根拠があつての数字でよろしいのでしょうか。元の報告書か何か。

○ ○○

報告書というか、抄録か何かに書いてあるのですかね。

○ ○○

事務局です。こちらの8日と書いてあったのは、抄録の109ページに投与192時間と書いてありましたので、そのまま評価書案に記載いたしました。

○ ○○

それなら結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、波線部③は○○の御指摘のとおり修正いただいたということですね。

波線部④0.03、0.4でない理由はというのは、これも○○の御指摘どおり修正いただいたのでしたっけ。

○ ○○

はい。そのように。

○ ○○

これは御指摘のとおり修正いただいておりますので、よろしいかと思えます。

次のコメントに進みたいと思いますが、31ページの下のほうに○○からコメントいただきまして、事務局から別紙1にあるコードを記載しましたということですが、これは○

○、いかがですか。よろしいですか。

○ ○○

どこのことですかね。申し訳ないです。

○ ○○

31ページにコメントが書いてある下線部、数値の大きい順から書くなら、U又はVの後にNを書くべきだろうというところですね。これは先生のコメントに従って修正いただいたのですね。

○ ○○

そうですね。通常そのように書かれていたと思ったので、そういうふうにしたほうがいいんじゃないと申しましたが、そのとおりに直していただいているということですね。

○ ○○

ありがとうございます。では、今の事務局案でよろしいかと思えます。

それ以外の部分については、推定摂取量は今回修正がされていますが、先生方からコメントはいただけていないので、ここまでにしましては一通りよろしいかと思えますが、先生方、何か追加でコメント等ございますか。先に進んでよろしいですかね。

○○、先ほどのバックグラウンドレベルのところは何か思いつきましたか。

○ ○○

もうちょっと考えさせてください。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

今日中、今のこの会議中に案を出して先生方の御了解をいただかないとまずいのですよね。

○ ○○

いや、もし何でしたら後で事務局に送っていただいて、事務局で修文をつくっていただいて、代謝の先生方で確認いただくような流れでもよろしいのかとは思いますが。

○ ○○

もしあれでしたら、例えば何日か後には最大値の何%以下に減少したとかいう表現であれば書きやすいのかなと思って、数字を今入れてパーセントを計算しようとしていたところでした。

○ ○○

事務局はいかがですか。

○ ○○

事務局ですけれども、何%ならいい悪いという判断基準もないかと思しますので、例えばバックグラウンドレベル近傍までというような記載では駄目ですか。

○ ○○

それでも結構です。

○ ○○

いいのではないですかね。ほぼバックグラウンドレベルとか、そういう感じがよろしいのではないかと。では、その線で事務局に修文いただいて、代謝の先生方に御確認いただくということをお願いします。

それでは、先に進みたいと思います。動物体内動態試験ですかね。お願いします。

○ ○○

では、32ページの動物体内動態試験からお願いいたします。ラット①に関しましては、以前から提出された試験でございまして、33ページの1行目のところ、○○より、胃腸管と記載していたところがあったのですけれども、後半で消化管と記載されていますといただきましたので、修正をいたしました。

それから、34ページの2行目のところでは、試験実施年度とGLPについて○○より修正をいただきましたので、そのようにしてございます。

ラット①に関しては、ほかにも幾つかコメントいただいております、机上配布資料2にまとめさせていただきました。こちらは次回以降の審議に申し送り事項とさせていただきます。

それから、35ページからが今回提出されたラットの試験でございまして、最初に御紹介が漏れておりましたが、動物体内動態試験ではこのラット②の試験のほか尿及び糞中代謝物プロファイル試験、それからラット、イヌ、ヒト肝細胞を用いた代謝試験が提出されています。

ラット②の試験でございまして、標識体の修正は、冒頭御説明したとおり修正してござ

います。それから、36ページ、本文の14行目に〇〇より修正をいただいています。それから、34行目以降、ラットの主要代謝経路、ラット②の試験を受けて修正しておりますが、〇〇から37行目、38行目のところに修正をいただいております。記載してございます。

ラット②については以上でございます。

続きまして、39ページからがラットにおける尿及び糞中代謝物プロファイルでございます。こちらについては特段御意見を頂戴してございません。それから、(4)としまして20行目からラット、イヌ、ヒト肝細胞を用いた比較代謝試験を行われておりまして、記載してございます。

28行目のところ、〇〇からLC/MS/MS分析におけるといった追記をいただきました。それから、40ページの10行目下のコメントボックスになりますけれども、〇〇よりヒト細胞による代謝物はラット、イヌでも検出され、ヒト特異的な代謝物は認められなかったことを記載したほうがよいと思いますといただいております。39ページの30行目からいただいたコメントに基づきまして事務局で追記案を記載してございます。御確認ください。

また、40ページの4行目と5行目に〇〇より本文の修正をいただいております。

動物体内動態試験につきましては、追加された試験3つ、以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

こちらについては先生方からのコメントをいただいたとおりに反映された部分と、机上配布資料2に示してあるコメントについては次回以降への申し送りとさせていただきたいということでしたが、先生方、よろしいですかね。

ありがとうございます。

追加で何かコメント等ございますか。特によろしいですか。

では、今の事務局案のとおりでよろしいかと思っておりますので、先に進みたいと思っております。

次は急性毒性試験から。毒性の部分ですね。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

41ページを御覧ください。急性毒性試験の中では、今回新たに急性経口毒性試験が提出されております。42ページの表のところに追記してございます。

それから、ADI設定根拠は2年間発がん性試験、ラットを用いたものになりますけれども、最小毒性量で肝肥大の所見が認められていないことから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行っておりません。それから、代謝物についても試験結果が記載されてございましたが、新しい評価書の標準的記載順序に基づきまして、Ⅲとして別にまとめています。こちらに関して〇〇、小野専門委員より御了解をいただいております。

続きまして、43ページの5行目からが一般薬理試験でございます。動物種の記載順につきまして、〇〇よりコメント頂戴いたしました。複数の動物種を記載する場合は小さい

動物順のほうがよいかと思えます。ほかの評価書でこの記載順序が通例になっている場合はそのようにというふうにいただいております。確認しましたところ、通常このような記載とさせていただいているところがございます。

続きまして、45ページから一般薬理試験に関しまして所見について、それからARfDの検討についてお願いをしておりました。45ページ、【事務局より】ボックスを御覧ください。①のところになります。まずマウスを用いた一般症状の試験で30 mg/kg体重以上投与群で立毛及び皮膚血流量増加、100 mg/kg体重以上投与群でケージ内分散状態の増大、感情鈍麻及びあえぎ呼吸が認められました。雌の立毛と雌雄の皮膚血流量増加については、前版までの評価で検体投与の影響とされていましたが、用量相関性がないことから影響としない修正をしましてお送りしておりました。このことに関しまして、先生方から御同意をいただいております。

それから、①として雌雄のケージ内分散状態の増大、感情鈍麻、あえぎ呼吸並びに雄の皮膚血流量増加はいずれも程度が小さいこと、立毛については30 mg/kg体重の雄で軽度であったことから、30で認められた影響については毒性所見ですが、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとお送りしておりました。

このことに関しまして、〇〇、〇〇、〇〇から同意しますといただいております、小野専門委員よりエンドポイントとしないのであれば影響としないほうがよいと思えますというふうにいただいております。こちらを御検討いただければと思います。

それから、46ページの②になりますけれども、ヘキソバルビタール睡眠時間に対する作用、呼吸・循環器系、消化器系及び抗炎症作用への影響試験で認められた結果については、いずれも毒性学的意義が不明と考え、ARfDのエンドポイントとしませんでしたというふうにお送りしております、こちらは先生方から御同意をいただいております。

急性毒性試験等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。

コメントはそんなにいただけていないですね。43ページの真ん中辺に〇〇より動物種の記載順について、これが通例になっているということです。これはこれでよろしいですね、〇〇。

1点ちょっと議論いただきたいのが、表22の一般薬理試験の最初の一般症状の観察のところ、事務局から2点御質問がございまして、先生方はいずれも基本同意ということなのですが、この立毛について、雌の立毛は用量相関性がないから影響ではない。46ページに表がついているのですが、雌の立毛は0.6、0.2、0.4、雄の立毛は用量相関性があるから影響とする。値としては0.2、2.6、5.0ということで、0.2から影響とするというような形に今なっているのですが、ARfDのエンドポイントとしてはこの0.2は取らないというのが多分事務局の御提案だったと思うのですが、僕のコメントとしては、0.2はそもそも影響として取らなくていいのではということなのですが、先生方、

いかがですか。〇〇。

〇 〇〇

僕は用量相関があるから影響と取ったのですけれども、その右側の雌の値を見ると、0.6でも用量相関がないので影響ではないと取っているのが、無理に取らなくてもいいように感じています。

以上です。

〇 〇〇

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。取らなくてもよいと思います。そうすると、表22の44ページ、最小作用量が100になって、100以上で雄の立毛、感情鈍麻、あえぎ呼吸というのが、この表自体も。

〇 〇〇

そうですね。取らない場合はそうなるかと思います。

〇 〇〇

そういうことで書いてしまえばいいと思います。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私もそれでいいと思います。雌の変化をばらつきの範囲と考えると、0.2というのは毒性と取らなくてもいいかなと思いますので、今の修正案でいいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。ということで、30の雄の立毛は影響とは取らないという形にして、表のほうの最大無作用量が30、最小作用量は100という形で修正したいと思います。

事務局、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

事務局です。1点だけ御確認をお願いしていいですか。今、100の雌雄のケージ内分散状態の増大と感情鈍麻、あえぎ呼吸は影響で、かつARfDのエンドポイント、それと立毛ですね。

〇 〇〇

立毛は雄ですね。

〇 〇〇

雄ですね。影響でかつエンドポイントでよいという御意見ということでよろしいですか。

〇 〇〇

そういうことですね。

〇 〇〇

その上で1点だけ、ケージ内分散状態の増大なのですけれども、46ページの45分と

105分の情報を見ると、雄だと100では出ていないみたいです。

○ ○○

出ていないですね。雄は300だけですね。

○ ○○

事務局のミスですけれども、300に修正させてください。

○ ○○

それでよろしいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

ほかの所見もかなり微妙な感じがしますが、では、そのようにお願いします。

急性毒性試験についてまでしか説明いただいていたと思いますので、亜急性の部分の説明をお願いいたします。

○ ○○

先ほどの一般薬理試験の所見のところ、また確認しまして、呼吸のほうも雌では影響をみられていないかと思しますので、記載整理させていただければと考えております。

では、亜急性毒性試験をお願いいたします。

47ページからになりますが、摂餌忌避が疑われる場合につきましては、ARfDのエンドポイントにしないということで先生方から御同意をいただいています。それから、亜急性毒性試験自体は追加された試験データがございませんで、先生方からも特段の御意見は頂戴してございませんで、48ページの慢性毒性及び発がん性試験に関しましても追加された試験はございませんで、○○より了解しましたといただいています。こちらはARfDのエンドポイントの検討を幾つかお願いしておりました。49ページの【事務局より】ボックスを御覧ください。2年間慢性毒性試験のラットでございませんで、投与1週に体重増加抑制がみられておまして、摂餌量減少は毒性所見で取られていないのですけれども、減少傾向がありまして、摂餌忌避による体重増加抑制の可能性が考えられるということで、ARfDのエンドポイントとしないという案でお送りしておりました。先生方から御同意いただきまして、○○からは、摂餌量の回復に併せて体重が回復する傾向がみられていますので、早期の体重増加抑制は摂餌忌避によるものという判断に同意いたしますといただいています。

49ページ、2行目の(2)1年間慢性毒性試験のイヌに関しましては特段いただいております。

50ページの6行目、(3)2年間発がん性試験のラットに関しましては、ラット2年間の試験と同様、体重増加抑制についてお伺いしておりました。21行目下の【事務局より】を御覧いただければと思います。こちらでも体重増加抑制がみられていまして、摂餌量に有意差はありませんが、投与1週に減少傾向ということで、ARfDのエンドポイント

としないという案でお送りしておりました。先生方からは御同意をいただいています。

51ページ、(4) 2年間発がん性試験のマウスに関しましては、特段のコメントは頂戴してございません。

亜急性、長期毒性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。

亜急性と慢性・発がん毒性試験に関しては新しい試験、追加はございません。先生方からも特にコメントいただいています。幾つかの試験で体重増加抑制が認められて、これについてARfDのエンドポイントとするかということで、いずれも摂餌忌避によると思われる摂餌量の低下がみられているということで、ARfDのエンドポイントにしないということに先生方いずれも御同意いただいているので、特にこのとおりのよろしいかと思えます。

先生方、何か追加でコメント等ございますか。よろしいですか。

では、先に進みたいと思えます。52ページのこれは今回追加された試験ですね。神経毒性のところから説明をお願いします。

○ ○○

では、52ページの16行目からお願いいたします。神経毒性試験に関しましては、急性神経毒性試験が2本、新たに提出されております。まず①のほうでございます。神経毒性試験、表29に所見をまとめておきまして、250 mg/kg体重、一番小さい用量のところでも毒性所見がみられていますので、無毒性量が取れなかったという記載にしております。

表29に関して250 mg/kg体重の雄のところでも、立ち上がり回数減少につきまして、小野専門委員から、雄では認められていないと思えますと頂戴してございます。

それから、4行目下の【事務局より】ボックスで53ページですが、本試験において、歩行不能、自発運動量減少等が認められることから、神経毒性がある場合のまとめ方としました。一方で、2,000 mg/kg体重投与群で神経病理学的検査結果に検体投与に関連した変化が認められておらず、ラットにおける90日間亜急性神経毒性試験において亜急性神経毒性は認められなかったとされていることから、神経毒性について御検討くださいとお送りしておりました。

○○からは、90日間亜急性神経毒性試験で神経毒性が認められなかったのは混餌投与による血中濃度の違いかもしれませんので、作成いただいた神経毒性のある場合のまとめ方でよいと思えますといただいています。それから、小野専門委員から強制経口と混餌の違いだと思えます。○○から、亜急性試験は混餌投与のため、神経毒性が認められなかった可能性ありといただいております。○○より、神経毒性がある場合のまとめ方とした事務局判断に同意します。亜急性で症状が発現しなかったのは小野先生、○○、御指摘のとおりの思えますといただいております。

(2) 急性神経毒性試験の②の試験を記載してございまして、こちらは120 mg/kg体重投与群で自発運動量減少が投与当日にみられたことから、無毒性量を60という案で記

載してございます。

54ページに参りまして、こちらに関しても事務局から2点お伺いさせていております。①のところですが、本試験では神経病理学的検査が実施されておりましたが、ラット①の試験で低用量で実施された無毒性量を明らかにするための試験であり、急性神経毒性試験①の2,000 mg/kg体重投与群で神経病理学的検査結果に検体投与に関連した変化が認められなかったことから評価資料としましたと、扱いについて御検討くださいとお願いしておりました。これに関しまして、先生方から評価資料でよいと思いますといただいております。

それから、②でラット①の試験のほうで無毒性量が設定できず、ラット②の試験で雌のみの試験でございますが、無毒性量が得られたことから、両試験を総合評価するかどうかについて御検討くださいとお送りしておりました。

先生方から総合評価してよいと思いますといただいております。

また、小野専門委員からは、ラット①の試験のほうで影響に性差は認められない。むしろ雌で強く影響が認められることから総合評価してよいと思いますといただいております。

〇〇からも、感受性の高い性を用いた追加試験ですというふうにもいただいております。

54ページの2行目からが90日間亜急性神経毒性試験でございます。こちらに関しましては特段コメントは頂戴してございません。

短いですが、神経毒性試験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。神経毒性の関係は、従来、亜急性の混餌の神経毒性の試験だけが提出されていたのに対して、今回急性神経毒性試験が追加されています。52ページの(1)の①の試験では、最小用量が250 mg/kg体重で影響が認められて、無毒性量が求められなかったことから、②の試験が実施されたものとなりますが、①の試験に関しては、僕がコメントで250の雄の立ち上がり回数減少は認められていないと思いますとコメントを出しましたが、今よく見たら、脚注に統計学的有意差はないがとあったのを僕はちょっと見落としていたので、元の事務局案どおりでよろしいです。僕は有意差がないという意味で、ないとコメントしましたので。

事務局からの質問として、この結果を基に神経毒性があるというような最後の評価がまとめてありますが、先生方はいずれもコメントは同じ意見だと思います。混餌と強制経口投与の違いで血中濃度がばんと上がったときに神経毒性が出ているのではないかということで、極めて高濃度を一気に投与されたときには急性の神経毒性が認められるというようなまとめ方でよろしいということだと思います。

(2)の②試験で、①の試験で雌のほうが強めに影響が出ているということで恐らく雌だけを実施されているのだと思いますが、①の試験で神経病理学的変化は認められていないことで、②の試験では実施されていないですが、こちらは先生方、いずれも評価資料と

して総合評価してよろしいのではないだろうかという御意見でありました。

先生方、何か追加でコメント等ございますか。よろしいですか。〇〇。

〇 〇〇

ディスカッションありがとうございます。ちょっと確認なのですがけれども、急性神経毒性試験で認められた所見、自発運動の抑制ですとか、この所見に関しましては非常に高い用量の色々な化合物でも単回で投与したときには全身状態の悪化として認められる。つまり、急性神経毒性があるかどうかはあまり言及できていないのですが、そういった可能性もあるというところでしたらしっかりと急性神経毒性ありという判断ができる、できないとかは非常に微妙なところだと思うのです。

その点で確認なのですがけれども、(1) (2) の試験を通じて一応急性神経毒性は否定できないという立場なのか、急性神経毒性ありという立場なのか、その辺ちょっと先生方の御意見を伺わせていただけたらと思います。よろしくお願いします。

〇 〇〇

先生方、いかがでしょうか。〇〇。

〇 〇〇

これが中枢なのか、末梢なのかよく分かりませんが、確かに大量投与すると非特異的に出てくるような行動異常も含まれていますけれども、急性神経毒性を否定できないので、やはりこれはリスク側に偏った判断をするしかないと思っています。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

私も急性神経毒性を否定できないということからも、ありという判断にいたしました。

以上です。

〇 〇〇

〇〇はいかがでしょう。

〇 〇〇

私も同じです。否定できないという判断でいいかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。私も同じです。この剤、LD<sub>50</sub>は2,000超とか非常に高い値ですので、250ぐらいで自発運動減少と認められていますので、〇〇が言うように一般状態の悪化でこういった症状が認められるケースはもちろんございますけれども、このケースの場合は急性神経毒性を否定できないのではないかなと僕も思います。

〇 〇〇

どうもありがとうございました。自分自身もそう思っていたので、皆さんの御意見を伺えてよかったと思います。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございました。

ほかの先生方、追加で何かコメント等ございますかね。よろしいですか。

それでは、神経毒性試験の部分についてはここまでとして、先に進みたいと思います。

次は生殖発生毒性試験ですね。説明をお願いいたします。

○ ○○

では、55ページの2行目以降を御覧ください。今回提出されたのは1世代繁殖試験でございます。まず本文の6行目のところ、○○から表の脚注の記載と同じく、親動物雌と記載してはということでしたきまして、修正してございます。

続きまして、56ページからが【事務局より】になります。表32に所見をまとめてございまして、親動物の雄は1,600 ppm、雌は800 ppm、児動物は雄雌ともに800 ppmで所見がみられたということで、無毒性量を設定する案で記載しまして、繁殖能に対する影響は認められなかったとしておりました。

【事務局より】の①のところですが、800 ppm以上投与群の離乳後のF<sub>1A</sub>雌雄で体重増加抑制が認められています。F<sub>1B</sub>の群の雌雄においては同様の変化が認められておりませんが、親動物でも体重増加抑制が認められていることから、毒性所見としましたと記載してございます。これに関しまして、先生方から御同意をいただいています。

それから、児動物②といたしまして、児動物の全ての検体投与群において肛門生殖突起間距離の短縮がみられています。300 ppmの投与群の雌雄については試験実施施設の背景データの範囲内であることから検体投与の影響としないという案で記載しました。こちらに関しても先生方から御同意をいただいております。

雌に関しまして、より高い用量の800と1,600 ppm投与群については体重で調整した肛門生殖突起間指数に用量相関性がなく、試験実施施設の背景データの範囲内であることから検体投与の影響としないという案でお送りしてございまして、こちらにつきましても先生方から御同意をいただいております。

③としまして57ページになりますが、ARfDのエンドポイントの検討をお願いしておりました。800 ppm以上投与群の児動物の雄で肛門生殖突起間距離短縮、それから包皮分離遅延が認められています。同じ用量で母動物に体重増加抑制と摂餌量減少も認められています。後ろのその他の試験のほうでアンドロゲン及び抗アンドロゲン活性試験が行われていまして、そちらで本剤に抗アンドロゲン作用が認められていることから、ARfDのエンドポイントとする案で記載しておりました。これらの変化についてどの時期でのばく露により生じる可能性があるか不明と考えまして、ARfDの対象を妊婦又は妊娠可能な女性に限定しない一般の案で記載しましたが、扱いについて御検討をお願いしますとお送りさせていただいております。

先生方からお寄せいただいたコメントを御紹介いたします。○○からは、肛門生殖突起間距離及び肛門生殖突起間指数について、用量依存的であるものの、ほぼ背景データの範

囲内であることを考えますと、抗アンドロゲン作用を本実験からは明確に判断できないと思いますので、ARfDのエンドポイントとまでは取れないと考えますといただいています。

〇〇からは、この試験ではテストステロン濃度に変化はないとしています。したがって、この試験条件下では作用が否定されるのではないのでしょうか。また、肛門生殖突起間距離短縮及び包皮分離遅延が単回投与で発現する根拠が不明確であり、ARfDのエンドポイントには不適切と考えますといただきました。

〇〇からは、800 ppm以上投与群の肛門生殖突起間距離短縮については、肛門生殖突起間指数が背景データの範囲内又は近傍であることと、包皮分離遅延については離乳後体重変化に有意な低値がみられるため、二次的な影響の可能性が考えられますので、ARfDのエンドポイントとしなくてもよいかと思います。また、この1世代繁殖試験と次の2世代繁殖試験の結果からは、抗アンドロゲン作用は明確ではないと思われまうといただいています。

57ページの2行目からが2世代繁殖試験でございます。こちらに関しましては特段のコメントは頂戴してございません。

それから、58ページの18行目からがラットの発生毒性試験でございます。こちらに関しまして、事務局から2点お送りしておりました。申し訳ございません。①のほうは【事務局より】の内容が誤記でございましたので、削除させていただければと考えております。動物の死亡は評価書案に追記しておりませんでした。

②に関しまして、ARfDのエンドポイントについて御検討をお願いしておりまして、160 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制と摂餌量減少がみられていることから、ARfDのエンドポイントとする案でお送りしておりました。先生方からは御同意をいただいております。

それから、59ページの2行目からがウサギの発生毒性試験でございます。こちらは死亡した動物や流産が認められた動物がいましたので、6行目から60ページの2行目にかけて追記案を記載してございまして、数が多かったものですから、60ページの20行目下の【事務局より】のボックスのところに死亡・と殺動物の概要としまして表を作成してございました。先生方からこのそれぞれの動物の所見とか検体投与の影響かどうかについてコメントを頂戴しておりましたので、細かくて恐縮なのですけれども、先生方からそれぞれの動物にいただいたコメントを御紹介しつつ、どの動物の死亡や流産が検体投与の影響か、若しくは検体投与の影響でないか整理した上で本文に書き戻すというふうな流れにさせていただければと考えております。

なお、ラットの発生毒性試験で誤投与は記載しない案でおりましたので、こちらのウサギの発生毒性試験で誤投与とされたものにつきましても、本文には記載しないことで考えております。

では、順番に先生方からお寄せいただいた御意見を御紹介いたします。まず、60ページの動物番号26、流産が認められている動物ですが、こちらはコメントをお寄せいただ

いておりまして、〇〇から、コメントは62ページにメインで記載してございますが、動物番号26は肺の剖検所見から誤投与の可能性があると申しております。こちらはもともと検体投与の影響としないというふうに分類されているものでございました。

続きまして、61ページの動物番号37を御覧ください。こちらは〇〇、〇〇からコメントを頂戴してございまして、死亡個体で剖検所見の欄を追記くださいといったことであるとか、それから、肺炎が認められていて誤投与の可能性があると申すというふうなコメントを〇〇からいただいております。こちらは追記したのですけれども、もともと非妊娠の動物だということで記載を除外していたのですけれども、こちらの扱いについて御確認いただければと思います。

動物番号49です。こちらは〇〇からコメントを頂戴いたしました。1つ目のコメントが60ページの2行目下のコメントになるのですけれども、動物の保定等が原因でけがをしたものと推測されますというコメントをいただき、また、62ページの〇〇の④のところで、腹部右側と右前肢腫大の部位が、膿が溜まった腫大の剖検所見のようだと申しております。そちらはもともと検体投与の影響でないと言われていた動物でございます。

それから、動物番号62番ですが、こちらは〇〇からコメントを頂戴いたしまして、コメント自体は60ページの上のほう、2行目下のところに記載してございますが、一般状態又は剖検で検体投与に関連する変化はみられないが、投与開始後体重が減少し、摂餌量が顕著な低値なので検体投与と関連づけてもよいと思いますといただきました。

こちらはもともと検体投与の影響でないと報告書に記載されておりましたが、検体投与の影響とするかどうか御確認をいただければと思います。

同じく動物番号62番、所見が一部間違っていましたので、〇〇に御指摘いただきまして、修正を行っております。

動物番号87番は、〇〇からコメントいただきまして、死亡のほかに摂水量減少の所見も記載くださいといただきましたので、追記しました。ほかの動物につきましても摂水量の減少が認められているものを追記してございます。こちらは数が多くて恐縮ですけれども、主に37番、62番の動物につきまして、検体投与の影響かどうか、御確認をいただければと思います。

生殖発生毒性試験につきましては以上となります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、最初から見ていきたいと思っております。55ページからの1世代繁殖試験につきましては、所見の取り方、体重増加抑制と肛門生殖突起間距離の短縮について、800 ppm以上から影響とするという形で、これはいずれも先生方、御同意いただいております。雌の肛門生殖突起間距離に関しては影響としないということですね。

事務局からの③の質問として、この800 ppm以上の児動物雄での肛門生殖突起間距離

の短縮について、ARfDのエンドポイントとしますかということに関しては、先生方はいずれもARfDのエンドポイントにはなり得ないのではないかというコメントだと思いますが、ちょっと〇〇、説明をお願いできますか。

〇 〇〇

〇〇です。そもそもやらなくていい試験を勝手にやってしまって、申請者が自分で苦しんでいるということなのですね。2世代試験があって、あえてなぜ1世代試験をやったのかという背景について、私なりの個人的な見解をまず申し上げます。アメリカのEPAが拡張型1世代試験というものを急遽提案しました。そして、OECDでそのテストガイドラインが取り入れられたのが2012年ぐらいだったと思います。日本の場合には既に2世代試験がある場合にはあえてこの試験を求めませんけれども、EPAにつきましては定期的な試験の見直しをやって、新しいデータをよこせというのを言っております。日本の再評価と同じような制度だろうと思います。そういうことがありますと、米国で申請をしたりするようなメーカーにとってはこの試験が必要になってくるわけです。それでこれをやってしまって、2世代試験との整合性が取れないような試験デザインをやったがために、自らを苦しめているのです。

AGD、肛門生殖器間距離の短縮だとか包皮開裂の遅延だとかいうのはまさに昔あった環境ホルモン騒動のなごりなのです。こういう検査項目がここに入っておりますことから、拡張型1世代試験をおやりになる場合にはこの試験項目は必須として入っておりまして、やったがためにこういういかにも変化があるような結果が出てしまったというのが背景です。それを基にして解説をいたします。

私どもに今回事務局から質問を受けた②では、肛門生殖器間距離の短縮なんかは体重で調整すると変化がないから毒性としないと、せっかく事務局がとてもいい判断をしてくださっているのに、変な*in vitro*のアンドロゲン試験だとか抗アンドロゲン作用の試験があるから、これと併せてARfDの根拠にしませんかという御提案をいただいたのですが、ここは②と③で矛盾があります。まず②で剤の影響ではないというふうに判断をしながら、次にエンドポイントにしませんかというのは自己矛盾ですよ。まずそれがありません。

事務局、できるだけ急性参照用量の根拠にするものは急性の単回の強制経口投与の試験を重点的にまずみていただく。優先順位はそこだということをもう一度再認識していただきたいと思います。

この拡張型1世代試験で今確認しているエンドポイントは、F<sub>0</sub>に投与して、生まれてきたF<sub>1</sub>の影響を見ながら、そこでそれを急性参照用量の根拠にしているかどうかということをおっしゃっているわけで、これは非常に優先順位が低い試験項目です。なおかつ、これが本当に単回投与で起こり得る変化なのかということも考えなければなりません。発生毒性試験のように奇形に関する非常にセンシティブな短い期間があるような試験とは違うということです。

そういうことを踏まえて、体重で補正すると全く変化がないし、この試験でテストステ

ロンにも変化がないということを確認しながら、それを無視して急性参照用量の根拠にしようというのはちょっと無謀過ぎるかな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。

せっくなのでほかの先生方にも一言ずつコメントをいただきたいと思いますが、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。○○と同じ内容だと思いますが、一言コメントをさせていただきます。雄のAGDの短縮は抗アンドロゲン作用により誘発されるとされているため、*in vitro*の結果からこのARfDを考慮されたと思いますが、今回の剤のここに記載されています*in vivo*の試験結果から抗アンドロゲン作用により誘発されるその他の関連項目、例えば催奇形性であるとか繁殖能力、雄の乳頭の保有率もみていまして、テストステロンの濃度、精子検査、生殖器官の病理のいずれにも影響がみられていないので、これは抗アンドロゲン作用によるとは考えにくいと私は思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○が今日はまだいらっしゃらないのでコメントをいただけなかったですけれども、先生方、いずれもこれは抗アンドロゲン作用ではないだろうし、急性参照用量のエンドポイントとしては不適切であろうということですので、急性参照用量のエンドポイントとはしないということにさせていただきたいと思えます。

先ほど○○が言ったように、この剤は恐らくEPAのEDSP、**Endocrine Disruptor Screening Program**の対象となっていて、*in vitro*の試験をTier1で先に要求されるのですね。抗アンドロゲン作用が認められたので、拡張世代試験を要求されたものだと思います。

○ ○○

座長、1個だけよろしいですか。すみません。念のため確認していただきたいのですが、肛門生殖突起間距離の短縮についてARfDのエンドポイントにしないという御判断ですね。それと、肛門生殖突起間距離の所見としての扱いなのですから、【事務局より】②のほうで雌は影響にならないけれども、雄については800以上は影響というような形で問いかけさせていただいて、先生方から同意という意見をいただいていますので、兎動物の800 ppm以上の所見としては今入れた状態で御用意しているのですが、こちらはよろしかったですか。

○ ○○

いかがですかね。事務局は、雌については影響でないという判断。それから、雄につい

ては300は影響ではないけれども、800と1,600は影響という事務局案ということですね。先生方はそれに御同意いただいた形になっているということのようですが、雄の800、1,600については影響とすべきですかねというのが今の質問だと思いますが、いかがでしょうか。〇〇。

〇 〇〇

雄の800 ppm以上で肛門生殖突起間距離が短縮したことと、もう一つの包皮分離遅延が所見としては残っていると思います。ただし、エンドクリン問題ではなくて、体重増加抑制が一番の原因でそういうふうになっているというふうに私も〇〇も解釈しておりますので、これはこれで残していただいても結構です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。〇〇も御同意いただきました。ということで、所見としては残して、ただ、抗アンドロゲン作用ではないという判断であるということです。ありがとうございました。

では、先に進みたいと思います。(2)の2世代繁殖試験については、特に先生方からはコメントいただけていません。

発生毒性試験については、事務局からの質問が間違っていたということですが、②の体重増加抑制については、ARfDのエンドポイントとすることについて先生方から御同意いただけていますので、ARfDのエンドポイントとするということによろしいと思います。

(4)のウサギの発生毒性試験は死亡動物の取扱いが明らかに誤投与というものと、肺の所見から誤投与ではないかと思われるものと、誤投与があり過ぎとかそういうことはあるのですけれども、今、事務局で表をつくってもらったうちの先ほどの説明で言うと61ページの37という動物と62という動物は、検体投与の影響とすべきかどうかということでしたが、これはいかがですか。〇〇。

〇 〇〇

ラットの発生毒性試験のほうで誤投与については触れなかったから、こちらも触れないよとおっしゃったので、ややこしくなってしまったのですよね。対照群も誤投与で殺してしまっていますよね。60ページの表の中の75番ですか。誤投与で結構この施設は殺しているのですよ。ドイツの某施設ですけれども、そういうときには誤投与が妊娠動物であろうと非妊娠動物であろうと、全部この試験ではこれだけ誤投与があったよというふうに出したほうが試験施設のレベルがどの程度かということも客観的によく分かって、本当はこちらのほうが僕はいいのだろうと思います。

本来ならば熟練した研究者がウサギを、動物愛護の精神を持って優しく処置して投与しなければならぬのですが、間々にしてウサギの場合には1回でも投与を失敗しますところやって死んでしまいますから、本当に配慮が必要なのですね。〇〇もよく御存じのことですけれども、ですから、そういった意味ではラットで誤投与するのはもってのほかです

が、ウサギももっと細心の配慮をして試験をやっていたかかないと、試験にノイズが入って実験の成績を解析するのに非常に混乱を生じるということになるかと思しますので、ぜひともこの表は、非妊娠であろうが何であろうが誤投与も含めて全部表として出していただいて、次の再評価のときにはもっときれいなデータを持ってこいというようなことでもいいのではないかなと、これは申し送り用にするいいテーマではないかと思ひます。いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

この表も評価書に載せたほうがよいということですか。

○ ○○

私はコメントの中に書いたように、ここの表を整理して評価書の中に残してくださいというふうをお願いしております、ぜひともそのように御検討いただければ幸いです。あるいは表をつくらぬにしても、誤投与で。

○ ○○

どれだけ誤投与があったかは記録として。

○ ○○

文章の中に残すということが必要だろうと思ひます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

表を残すかどうかはちょっと分からないですが、まず誤投与というふうにレポートに書いてあるのは、多分、肺に投与液が入ってしまつて明らかなものだと思ひますが、135 mg群の26番と300 mg群の37番は、やはりこれは肺に影響のある剤ではないので、肺のどこか、気道のどこかが穿孔したか、肺に一部の投与液が入ってしまったか、炎症の所見は誤投与だと思ひます。

あと、49番、膿がたまつたのはけがをした部分であるかと思ひますのですけれども、これも動物の取扱い、保定のときの扱いが雑だったためけがをしてしまったのだと思ひます。

あと、高用量群の62番については、レポートで検体投与の影響ではないと断定していますが、体重と餌の変化をみたときにほかの流産した動物と同じような変化をしているので、これは死亡してしまつたみたいですがけれども、ここにコメントしましたように、投与と関連づけていいかなと私は思ひました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということですので、明らかに誤投与となっているのは誤投与なのでしょうけれども、26番、37番は肺への影響もあり、恐らく誤投与だろうと。62番に関しては、〇〇の今のコメントでは、この死亡は影響ではないのかというような感じだと思います。

〇〇、個別の動物の判断に関してはよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇の御判断は適切だと思いますし、私も〇〇のお考えを支持いたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇のコメントでは、誤投与は記載しないのではなく、誤投与若しくは誤投与と思われる動物は何匹、それから、影響と思われるものについては影響と思われるのが何匹というような文章で残すか、若しくはこの表をもうちょっときれいにするのか、このままか分からないですけれども、入れるかというようなコメントであったかと思いますが、ちょっとこの表を入れるのもイレギュラーかなと思うので、文章のほうで。確かに僕も、これだけ誤投与があると、その試験自体の信頼性という意味で書いてあったほうが良いと思うのです。試験施設が云々という話もちろんありますけれども、評価書からは試験施設が分からないので、試験自体がこういう試験なのだよというのが分かるような意味づけもあるので、誤投与の分は誤投与の分でまとめて匹数を書いておくという形がよろしいかと思いますが、先生方、いいですかね。

事務局もよろしいですかね。それでまとめて数字で書いていただいて、こちらも間違っているといけないと思うので、一回先生方に確認いただけてください。そういうことにさせていただきたいと思います。

では、ほかはよろしかったですかね。では、生殖発生の部分はこちらまでですので、先に進みたいと思います。遺伝毒性の部分ですね。事務局、説明をお願いいたします。

〇 〇〇

では、63ページ、2行目下を御覧ください。遺伝毒性試験につきましては、小核試験が今回新たに追加されましたので、64ページの一番下の行を追記してございます。〇〇から修正をいただけてございます。まず、追加された試験のほう、強制経口投与ではなく腹腔内投与です、結果は陰性で試験内容に問題はありませんといただきました。

それから、1989年の小核試験のほうです。動物数の匹数が1群雌雄各15匹となっていますが、各時間でそれぞれ5匹ずつ使っていますので、1991年の小核試験の記載と併せて1群雌雄各5匹という修正をいただけてございます。遺伝毒性の総合評価に変更はありませんと頂戴いたしました。

〇〇からも、今回新たに追加された試験につきまして、投与方法の修正をいただきました。ありがとうございました。

遺伝毒性試験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。遺伝毒性試験に関しましては、ちょっと記載についてコメントいただいて、いずれも先生方のコメントのとおり修正がされています。

全体を通して〇〇、コメントいただけますか。

○ 〇〇

〇〇です。今回小核試験が1つ追加されましたけれども、結果が陰性ということもあり、全体の評価に変更はありません。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇も一言いただけますか。

○ 〇〇

〇〇です。私も追加された小核試験を重点的にみまして、前の版の審議と同じ、特に問題なくというか、〇〇と同じで特にコメントはありません。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

この小核試験は以前の小核試験もあるのに何で追加されたのですかね。事務局、何か情報がありますか。

○ 〇〇

外国からデータ要求があったからというふうに聞いています。

○ 〇〇

でも、以前の小核試験も陰性なのに、なぜ要求されるのですかね。〇〇、何か分かるというか、お考えがあれば教えてください。

○ 〇〇

私のほうからはちょっと分かりません。〇〇にお伺いしてください。

○ 〇〇

私も分かりません。

○ 〇〇

分かりました。ちょっと不思議だなと思って。

○ 〇〇

通常は腹腔内投与はやらないのですよ。医薬品でもない限りはやらないのですけれども、それを要求したのはちょっと理由が分かりません。

以上です。

○ 〇〇

了解いたしました。では、ちょっと先生方も分からないということで、特に結論には影響がないということですね。

では、先に進みたいと思います。今度は経皮投与、吸入ばく露、経口投与以外の部分です。説明をお願いいたします。

○ ○○

では、65ページの2行目から御覧ください。

経皮投与、吸入ばく露試験につきましては、今回4つ追加されてございます。急性経皮投与、吸入ばく露試験、皮膚感作性試験、亜急性経皮毒性試験でございます。

まず、急性経皮投与、吸入ばく露ですが、4行目以降の表35にまとめてございます。特段コメントは頂戴してございません。

続きまして、66ページの7行目からが眼・皮膚に対する試験でございまして、追記された試験を記載してございます。特にコメントは頂戴してございません。

18行目からが28日間亜急性経皮毒性試験、こちらにつきましても特段コメントは頂戴してございません。

続きまして、67ページからがその他の試験になります。こちらでも4つ試験が追加されてございます。まず免疫毒性試験、光毒性試験、*in vitro*ですが、アンドロゲン及び抗アンドロゲン活性試験、エストロゲン及び抗エストロゲン活性試験がそれぞれ*in vitro*試験で追加されております。○○より確認しましたと頂戴してございます。

3ページからが免疫毒性試験の記載なのですが、投与開始日を投与ゼロ日と抄録等では記載されておりますが、本評価書案では投与1日としましたということで先生方から御同意をいただいております。

それから、こちらは体重増加抑制が認められてございまして、ARfDのエンドポイントとして御検討をお願いしておりました。体重増加抑制が投与1～8日にみられているのですけれども、摂餌量も毒性所見ではないのですが、投与7～8日のデータで減少しているということで、摂食忌避による可能性を考えまして、ARfDのエンドポイントとしないという案で記載しました。先生方から御同意をいただいております。

○○からは、ほかのラットの混餌投与試験でも忌避がみられていますといただいております。

それから、68ページの2行目からが光毒性試験でございます。特にコメントは頂戴してございません。

それから、(3)にアンドロゲン及び抗アンドロゲン活性試験、次のページに参りまして(4)にエストロゲン及び抗エストロゲン活性試験が記載されてございまして、小野専門委員から、こちらは*in vitro*試験で酵母を使った試験なのですが、酵母の説明に関して脚注の説明を修正いただいております。エストロゲンに関しても同様の修正をさせていただいております。ほかには特段の御意見は頂戴してございません。

続きまして、70ページに参りまして、代謝物に関する試験をまとめてございます。こちらは今回新たに追加された試験はございません。急性毒性試験に関しましては、○○から了解しましたというようなことでいただいております。○○からは、遺伝毒性試験の

処理濃度に関して修正しましたと事務局からお送りしたところ、確認しましたといただきました。

その他の試験及び代謝物に関する試験、それから経皮投与、吸入ばく露等に関する試験につきましては、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

経口投与以外の試験については、先生方から特にコメントはいただけていないですね。その他の試験についても特にコメントいただけていなくて、28日間免疫毒性試験の体重増加抑制が認められていますが、混餌投与で実施されたもので、摂餌量の低下も認められていることから、ARfDのエンドポイントにはしないということで先生方からいずれも御同意いただいています。

それから、光毒性試験、アンドロゲン、抗アンドロゲンの試験、それからエストロゲン、抗エストロゲンの試験、いずれも *in vitro* の試験が追加されていますが、こちらも先生方から特にコメントをいただけていません。アンドロゲンの試験とエストロゲンの試験は脚注の説明が、これは農薬抄録のそのままのものが記載されていたのですが、ちょっと読みにくかったので修正させていただきました。内容的には変わっていません。

70ページから代謝物の試験ですが、代謝物Jについて急性毒性試験と遺伝毒性試験が実施されていますが、先生方からこちらもいずれも特にコメントはいただけていません。全体を通して先生方、何か追加でコメント等ございますでしょうか。よろしいですか。

○○、お願いします。

○ ○○

手続的なことを事務局にちょっとお尋ねしたいと思います。今回の審議は第4版ですが、第3版の審議をするときに申請されたのが2013年というふうになっています。5ページの審議の経緯を見ますと、2013年にインポートトレランス設定の要請というのが来てまして、このときに1回審査をしています。これが2013年というところをちょっと皆さん覚えておいていただきたいのですが、今回新たに追加された試験は2011年のものが結構あります。急性神経毒性試験ですとかアンドロゲンだとかエストロゲンだとかその他の試験等々、免疫毒性試験もそうですが、これがどうして第3版のときに間に合わなかったのか、もし事務局がその辺りの事情を御存じであればお聞かせ願いたいなと思う次第です。

以上です。

○ ○○

事務局、何か情報等ございますでしょうか。

○ ○○

諮問をリスク管理機関から受ける場合は提出された資料に基づいて審議するという事になっているのですが、2013年のときに2011年の試験がなぜ提出されなかったかについては、申し訳ありませんが、把握しておりません。今回は2022年になって記載し

たとおり幾つか試験が提出されたというような状況ということでございます。

○ ○○

○○、お願いします。

○ ○○

事務局のほうで把握ができないというのはもっともですよ。リスク管理機関から提出されたデータだけしか手持ちにないわけですから。今ここで分かるのは、あのときに出していればあのときに見られたのにねということが今なら分かるのですよ。

そこで、事務局にお願いなのですが、リスク管理機関に今私が尋ねたことをお伝えいただいて、申請者になぜ出さなかったのかということを知っていただくことは可能でしょうか。

以上です。

○ ○○

いかがでしょうか。

○ ○○

可能でございます。

○ ○○

では、今後の参考等もありますので、確認いただければと思います。もしかすると国内での申請企業が元の開発企業ではない可能性とかがあるのかなと僕はちょっと思ったのですけれどもね。なので、国内の申請企業に情報が来たのはもっと後の時点だったとか、そういうことかなと。それは想像ですので、ちょっと確認いただければと思います。

ということで、ほかの先生方はよろしいですか。

では、個別の試験については一通り議論が終わりましたので、食品健康影響評価の部分について見ていきたいと思います。事務局、説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、71ページを御覧ください。IV. 食品健康影響評価のところでございます。2行目から6行目は提出された試験を記載してございます。今回は数が多いので、代表的ものを記載してございます。

それから、7行目から植物代謝試験の結果を記載してございます。代謝物についての情報を追記したいということで修正を行っております。10%TRRを超える代謝物は認められなかったというまとめにしてございます。

それから、12行目から作物残留試験の結果を記載してございます。今回提出されたデータで最大値の大きなものがございましたので、更新をしてございます。

それから、18行目から家畜代謝試験の結果を記載してございます。認められた代謝物、数が多かったのですが、ヤギとニワトリそれぞれ2試験で認められたものを記載して、10%TRRを超えて認められたものを記載してございます。

ここで○○から19行目の二重下線部のIのところです。ヤギ①の結果、修正案どおりで

よければ追加してくださいといただきました。追記してございます。

21行目から畜産物残留試験の結果を記載してございます。25行目からラットを用いた動物体内動態試験の結果を記載してございまして、今回、ラット②の試験が追記されたので、その結果を追記してございまして、〇〇より賛同しますといただいております。

続きまして、72ページを御覧ください。2行目から毒性試験の結果、認められた毒性を記載しているところではございました。前版まで主に認められた影響を記載していませんでしたので、体重増加抑制、肝臓の重量増加と肝細胞空胞化等という影響を追記してございます。

免疫毒性試験で免疫毒性は認められなかったという記載にしてございましたので、5行目のところを追記し、急性神経毒性試験で自発運動量等の減少が認められたというふうな追記案とさせていただきます。

このところ、急性神経毒性が認められなかったと記載していなくて、急性神経毒性が認められた場合の記載にしてございまして、小野専門委員から、この6行目から7行目に関して自発運動量減少が認められたが、神経病理組織学的検査において検体投与による影響は認められなかったとしてはどうでしょうかといただいております。御検討いただければと思います。

それから、10行目からばく露評価対象物質の設定理由を記載してございまして、植物代謝、家畜代謝、ラットの動態試験の結果を受けまして、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をジメトモルフ（親化合物のみ）と設定したというようなまとめで記載してございます。

一部、11行目、代謝物Iのところ、〇〇から修文いただいております。

こちらはニワトリの畜産物残留試験が実施されていませんが、家禽の飼料となる作物がないことから、畜産物中のばく露評価対象物質を設定する案としております。御確認いただければと思います。

それから、20行目からがADI、ARfDに関する所見の表の記載と、26行目からがARfDの設定に関する記載です。今回このところが大幅に変わる予定ですので、ページをおめくりいただきまして、79ページの表40を御覧いただければと思います。ARfDの設定根拠の試験をどのようにするかについて御検討をお願いいたします。

まず、記載してある表の中で、事務局でお送りした案の中で一番小さかったのは1世代繁殖試験のラットでございました。御審議の結果、ARfDのエンドポイントとしないということで削除の予定でございます。なお、先ほどの御審議の際に併せてお伺いすればよかったですけれども、肛門生殖突起間距離と包皮分離遅延ですが、二次的影響と考えられた旨、56ページの表32の脚注に記載させていただきたいと考えているのですけれども、そちらについて御検討をいただければと考えております。当日の御検討で申し訳ありませんが、よろしくをお願いいたします。

79ページにお戻りいただきまして、1世代繁殖試験がなしとなりますと、次に小さい

値がマウスの一般薬理試験になります。30の立毛、こちらは無毒性量30で、100 mgの立毛をエンドポイントと取るということで記載しておりましたが、一般薬理のほうにお戻りいただきまして、当日の御確認のお願いが多くて申し訳ないのですけれども、45ページから46ページにかけて一般症状の報告書抜粋のスコアのほうを記載させていただいております。ケージ内分散状態の増大に関しては、雄の300と雌の100、300を毒性所見と取る。感情鈍麻に関しては雄の100と300、雌の100を毒性所見と取る形になるかと思ひまして、呼吸に関しては雄だけ100と300を毒性所見と取る。立毛に関しては雄だけ100と300を取るといったところで、エンドポイントとなるのが100の雌ではケージ内分散状態の増大、雄では100の感情鈍麻、呼吸、立毛かと思ひますけれども、ARfDのエンドポイントとする所見について御確認をいただければと考えております。

一番小さいのが一般薬理試験の無毒性量30になるのですが、こちらは一般薬理試験を設定根拠とするかどうかについて御確認をいただければということも併せて確認をお願いいたします。なお、マウスの一般薬理試験の次に小さい用量は、79ページでいきますとラットの急性神経毒性試験②、発生毒性試験のラットになります。なお、79ページのラットの発生毒性試験、母動物の毒性のところは体重増加抑制が抜けておりましたので、こちらを追記させていただければと考えております。

海外の状況についても御紹介させていただければと思ひます。海外の設定状況につきましては、73ページから記載してございます。

73ページにJMPR、74ページに米国、豪州、EUを記載しております。JMPRとEUはちょっとデータが古くていずれもラットの発生毒性試験の無毒性量60を根拠にして設定しています。米国のほうは急性神経毒性試験の①を根拠としていまして、こちらは無毒性量が取れなくて最小毒性量で不確実係数が1,000ということで小野専門委員から修正の御指摘をいただきまして、記載を修正させていただいております。

米国のほうはラットの急性神経毒性試験②が提出されていない状況で評価されたもののように、無毒性量が取れていないという判断になっている模様です。

76ページに参りまして、各国の評価機関での無毒性量一覧を記載してございまして、申し訳ありませんが、米国のところ、情報の更新ができておりませんでしたので、事務局のほうで記載整理をさせていただければと考えております。

食品健康影響評価につきましては以上となります。よろしくお願ひいたします。

○ ○○

ありがとうございました。

まず最初のほうですね。ばく露評価対象物質等の記載の部分については、○○の御指摘いただいた代謝物Iというのは加えていただいていると思ひますが、それ以外は先生方からコメントいただけていないと思ひますが、何かございしますか。もしコメント等ありましたら願ひします。よろしいですか。

ないようですので、毒性のパートにいきますと72ページのほうです。今回、前版では

影響が具体的に記載されていなかったということで、体重増加抑制なり肝臓なり記載を追記いただいています。それから、新たに実施された免疫毒性については認められなかったと追記されていて、神経毒性は前版では認められなかったものであったのが、今般ではラットを用いた急性神経毒性試験において自発運動量減少が認められたというふうに記載いただいています。

僕のほうから、ラットを用いた急性神経毒性試験において自発運動量減少が認められたという後ろに神経病理組織学的検査においては影響は認められなかったとしてはどうでしょうかというふうに提案させていただきましたが、これはどうですかね。やはり器質的変化があるかないかは大きいと思うので、そこは記載したほうがいいと僕は思ったのですが、〇〇、いかがですか。

〇〇は御同意いただきました。

〇 〇〇

すごくいい案だと思って、少し悩んだのですが、結局経口投与で実施された試験は急性神経毒性試験しかなくて、亜急性とかがん原性とかほかのものは全部混餌なのですよね。混餌なのだけれども、一応病理組織をしっかりと見ていて変化がないということもあるので、少し安心を与えるという意味で、事実ですので、急性で高い濃度で実施したときに組織を見たときには変化がなかったということなので、これを加えることで割とこのキャラクターを表すのではないかと思いました。基本的に賛成です。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、事務局で記載を追記いただければと思います。よろしいでしょうか。

その下、ばく露評価対象物質についての記載は、〇〇から修文いただいています。こちらは先生方、御同意ということでよろしいですか。

よろしいようですね。

本剤はADIに関しては前版と同じで、文章自体も特に修正がないのですが、ARfDに関して元の事務局から来た案では1世代繁殖試験の結果を基にしていますが、本日の議論を基に1世代繁殖試験で認められたAGD短縮等に関しては、これはARfDのエンドポイントではないだろうという判断をされましたので、79ページの表からも1世代繁殖試験は削除と。

あと、ついでという言い方は変ですが、元の試験のほうのAGDの短縮等については、所見としては残すという先ほどの判断でしたが、脚注に体重増加抑制による二次的影響と考えられたというような記載をさせていただきたいと事務局からの御提案でしたが、〇〇と〇〇は御同意いただきました。

先生方、御同意いただきましたので、試験のほうの表にはそのように記載いただくということでお願いします。

問題は、では、ARfDのエンドポイントとしてはいずれの試験を用いるのがよろしいか

という問いかけでしたが、数字だけ見ると、マウスの一般薬理試験が一番低い数値となるわけですが、いかがですかね。〇〇、コメントいただければと思います。

〇 〇〇

薬理試験の一番低いところで30で所見がみえていて、匹数も1群5匹取ってあるので、私としてはこれは取ってもいいのではないかなという意見です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。では、30を取るということです。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

比較になるのがやはり急性神経毒性試験②を経口でやられていて、あと一般薬理がこれも経口投与で、一番症状が出やすいと思うのですけれども、用量の設定を見ると一般薬理のほうは30、100ですね。急性神経毒性試験のほうは30、60、120。100と30の間に多分急性参照用量が来るのだと思うので、そういうことから考えると、マウスとラットで種が違いますけれども、これは併せて見て、急性神経毒性試験の②でいいのではないかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

今の〇〇のお話を聞いて納得できましたので、急性神経毒性試験の②でいいような気がします。

〇 〇〇

ということですが、〇〇、最初は30という話でしたが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

皆さんの話を聞いていると、②のほうでよいかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。急性神経毒性試験②ということになると、発生毒性試験も同じ無毒性量ですので、それを併記する形になろうかと思います。僕も恐らくその辺り、ラットとマウスという違いがあるのもあるのですけれども、恐らくその辺りで所見としても急性神経毒性試験、自発運動量減少、それから一般薬理試験も立毛など関連する所見ですので、同じ毒性のプロファイルのものが60であれば安全を担保できるのかなというふうに判断してもよろしいかと思いますので、ほかの先生方で何か違う意見がございましたら聞いてみたいのですが、いかがですか。ちょっと今、毒性がメインでしたので。

〇〇は御同意いただきました。〇〇もよろしいですか。ありがとうございます。

では、そのような形にさせていただきたいと思います。

総合評価のような形になるので、食品健康影響評価の記載ぶりはちょっと事務局で検討いただかないといけないのかな。今ここで簡単に修文できないかと思うのですが、それを検討いただいて、もう一回先生方に確認いただくような形でよろしいですかね。

○ ○○

はい。そのようにさせていただきたいと思います。

急性神経毒性試験②は、①の試験を受けて実施された試験で、①の試験で雌雄にあまり違いがないということで、②のほうは雌だけで評価した上で一般薬理試験のほうと総合評価して大丈夫という御判断をいただいたということでよろしいですか。

○ ○○

そういうことになります。だから、2段階の総合評価みたいな形になってしまうので、文章を少し工夫して、あまり一生懸命書くとすごく長くなってしまいかもしれないので、少し工夫していただければと思うのですが、よろしいですかね。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

ということで、ほかに全体を通して先生方、何か御意見等はございますか。よろしいですか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ジメトモルフの許容一日摂取量（ADI）につきましましては、以前の結論と同じラットを用いた2年間発がん性試験の無毒性量である11.3 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除したADI、0.11 mg/kg体重/日、ジメトモルフの急性参照用量につきましましてはラットを用いた急性神経毒性試験の②及びラットを用いた発生毒性試験の無毒性量、60 mg/kg体重を安全係数100で除したARfD、0.6 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、今回は記載の修正が結構ございますので、一度先生方に修正いただいたものをご確認いただくという形にするのがよろしいかと思いますが、今後の進め方について事務局から説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、評価書案を再度修正したものをメールでお送りさせていただきますので、御確認いただければと思います。

あと、先ほど○○からお話のありました前回データを提出しなかった理由の確認なので

すけれども、そちらは確認して、メールで御確認いただく形でよろしいでしょうか。それとももう一度。よろしいですか。

では、それらの確認をいただいた上で、食品安全委員会には進めさせていただく方向で整理をさせていただければと思います。ありがとうございました。

○ ○○

よろしく願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

日程でございます。

本調査会につきまして、次回は10月20日木曜日を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○ ○○

以上ですが、先生方から何かございますでしょうか。事務局もよろしいでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議はこれにて終了とさせていただきたいと思います。御協力ありがとうございました。

以上