

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第35回会合議事録

1. 日時 令和6年7月22日（月） 9:58～12:40

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（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、楠原専門委員、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、鈴木専門官、中井専門官、
駒林係長、鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、倉田技術参与

5. 配布資料

資料1 キノクラミン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 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35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10名、専門参考人4名に御出席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。

先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。7月1日付で4名の委員が新たに就任されました。また、本日欠席でございますが、委員長に〇〇が再任されました。委員長代理には、〇〇、〇〇、〇〇が着任されております。

委員に再任されました〇〇でございます。

〇 〇〇

皆さん、おはようございます。〇〇でございます。また農薬の担当を仰せつかりましたので、今後ともよろしく願いいたします。

〇 〇〇

続きまして、新任の〇〇でございます。

〇 〇〇

7月1日より常勤の委員に就任いたしました〇〇といたします。がんの疫学を専門としていますけれども、従来より農薬第一のほうで専門委員をさせていただいていました。立場は変わりますが、引き続きよろしく願いします。

〇 〇〇

続きまして、新任の〇〇でございます。

〇 〇〇

皆様、おはようございます。7月より委員に就任いたしました〇〇と申します。食品安全委員会はこれまで添加物専門調査会等を中心に活動してまいりました。農薬については7月から担当ということで調査会に参加させていただいております。まだ勉強中のところがありますけれども、しっかり先生方の議論についていきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

また、このほか、本日は欠席でございますが、〇〇が再任されており、新たに〇〇、〇〇が就任されております。

続きまして、事務局の人事異動について御報告いたします。

評価第一課長であった〇〇が異動しまして、7月1日付で後任として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

〇〇です。よろしく願いします。

〇 〇〇

それでは、以後の進行を〇〇をお願いしたいと思います。

○ ○○

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（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いたしましたように、本日の会議については非公開で行いますので、よろしく申し上げます。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ ○○

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

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としてキノクラミン農薬評価書（案）。

資料2として論点整理ペーパー。

机上配布資料が3点ございます。1つ目が○○から頂戴した動物体内動態試験の解析資料、2つ目が○○から情報提供していただいた甲状腺関連の検査に関する文献、3つ目がラットを用いた発生毒性試験①の報告書の抜粋でございます。

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、よろしく申し上げます。

○ ○○

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。

○ ○○

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提出いただいた確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

○ ○○

先生方、御提出いただ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。

それでは、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、事務局より御説明よろしく申し上げます。

○ ○○

事務局でございます。

それでは、お手元に資料1、キノクラミン農薬評価書（第2版）を御準備いただければと思います。評価書案でございます。

まず冒頭、トップページに記載してございますけれども、今回は農薬取締法に基づく再評価に関して第2版の評価をお願いするものでございます。

評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づく修正を行っておりまして、そのほか評価書の記載様式が変わった点につきましては、記載整備の上、反映してございます。

現行のOECDテストガイドラインとの主な相違点及びドシエでの考察を【事務局より】に記載してございます。当該試験を評価書に記載するか、記載する場合、評価資料とするか、参考資料とするか、また、注釈を付すかどうか等、試験の取扱いについて御検討をお願いいたします。

本剤のこれまでの審議状況ですが、ADIは設定済み、ARfDは未設定でございますので、今回ARfDにつきましても御検討をお願いできればと思います。

提出された試験につきましては、記載のとおりでございます。

ページをおめくりいただきまして、審議の経緯を御覧ください。4ページでございます。第2版関係につきましては、4行目に記載してございます。事務局で各種修正を行っておりますけれども、農林水産大臣から2024年に評価要請がありまして、要請事項説明が2月13日にございました。本日、第四専門調査会にて御審議をお願いするものでございます。

続きまして、5ページでございますけれども、委員の改選がございましたことに伴いまして、名簿を更新してございます。

続きまして、9ページを御覧ください。評価対象農薬の概要でございます。今回、物理的・化学的性状につきまして、26行目、7番のところに追記をしてございます。

それから、10ページに参りまして開発の経緯でございますけれども、本剤は光増感物質の蓄積による過酸化効果により、光合成反応を阻害することにより除草効果を示すものと考えられていると記載してございます。

1点追加で恐縮なのですが、本剤、ナフトキノン骨格を有するということですが、開発の経緯の3行目にはナフトキノン化合物と記載しており、こちらは評価書内で記載を整えさせていただきたいと考えております。

7行目からは、初回農薬登録が1968年ということに記載してございます。

続きまして、11ページからが安全性に係る試験の概要についてでございます。

まず、環境動態の部分でございます。11ページ、10行目下からの【事務局より】に記載してございますけれども、1. 土壌中動態試験につきましては、新たに好氣的湛水土壌中動態試験、好氣的土壌中動態試験、土壌吸脱着試験が提出されましたので、追記してございます。

12行目（1）好氣的湛水土壌中動態試験でございます。こちらは前版まで記載されて

いた試験でございますけれども、今回、試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がございませんでした。後ほど出てくる新しく追加された試験がございますので、本試験を削除してよろしいか御検討してくださいとしてございました。

〇〇から、12ページの上の【事務局より】ボックスの中に記載してございますけれども、削除でよいというふうにコメントを頂戴してございます。

それから、2行目からが新しく追加された試験でございます。こちらは認められた分解物につきましては、D、F、 $^{14}\text{CO}_2$ ということで、特段コメントは頂戴してございません。

9行目からが新しく追加された(2)及び(3)好氣的土壤中動態試験でございますけれども、こちらは認められた分解物はD、E、H、Iといったところでございまして、特段のコメントは頂戴してございません。

16行目からが(4)好氣的土壤中動態試験でございます。こちらは以前から記載されていた試験で、今回も提出されてございます。各種修正を行っておりますけれども、特段コメントは頂戴してございません。

14ページをお願いいたします。(5)嫌氣的土壤中動態試験でございます。こちらは以前から記載されている試験で、各種修正を行っております。

15ページの11行目下に【事務局より】のボックスを記載しておりますけれども、認められた分解物について、後ほど土壤残留試験での分析対象化合物を踏まえまして追記しましたということで、〇〇から、確認しましたといただいております。

続きまして、13行目からが(6)土壤吸着試験でございます。こちらは以前から記載されている試験で、今回も提出がございました。

16ページの3行目下の【事務局より】のボックスを御覧いただければと思いますけれども、畑地の試験の供試土壤につきまして修正を行っておりまして、〇〇から確認しましたといただいております。

続きまして、5行目からが(7)土壤吸脱着試験でございます。追加された試験でございまして、結果は表8のとおりでございます。特段コメントは頂戴してございません。

続きまして、16ページの12行目下からが2.水中動態試験でございます。新たに追加された試験成績はございません。

各試験に参りますが、14行目から(1)加水分解試験①でございます。こちらは以前から記載されている試験で、今回も提出がございました。記載の整備を行っておりますけれども、特段のコメントは頂戴してございません。

18行目からが(2)加水分解試験②でございます。こちらは前版で記載されておりましたが、今回提出がなく、2001年、①のほうの試験の内容から、加水分解試験に関する情報が得られると考えることから、本試験を削除してよろしいか御検討くださいとしてございました。〇〇より、削除してもよいと思っておりますと頂戴してございます。

続きまして、18ページの8行目からが(3)水中光分解試験①でございます。こちらは以前から記載されていた試験で、各種修正を行っておりまして、19ページの10行目下

に【事務局より】のボックスを入れておりますけれども、滅菌自然水のpHについて追記を行っております、〇〇より、確認しましたといただいております。

続きまして、12行目からが（４）水中光分解試験②でございます。こちら、以前は参考資料として記載されていたものです。詳細が不明ということで参考資料という扱いでございましたけれども、今回、試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がなく、2006年の（３）水中光分解試験①の情報があることから削除してよろしいか御検討くださいとお伺いしております、〇〇より、削除してもよいと思いますといただいております。

続きまして、3. 土壌残留試験でございます。20ページの3行目下からがその記載でございます、まず（１）の土壌残留試験でございますけれども、こちらは前版で記載されておりましたが、試験成績報告書がなく、ドシエにも記載がありません。（２）が新たに追加された試験なのですけれども、こちらのほうがより多くの分解物を分析対象にしていることから、本試験を削除してよろしいか御検討くださいとお伺いいたしました。〇〇から、削除してもよいと思いますといただいております。

22ページの（２）が先ほど申し上げた今回追加された試験でございます、キノクラミン並びに分解物B、D、F、H、Iを分析対象化合物とした試験が行われておまして、結果は表14に記載のとおりでございます。

環境動態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、順を追って確認したいと思います。まず、10ページ目の開発の経緯ですけれども、これは記載整備ということで、コメントがなければ、このままでいきたいと思っております。

次のページですけれども、11ページ、安全性に係る試験の概要です。

まず1. 土壌中動態試験、（１）ですけれども、（２）に新しく好氣的湛水土壌中動態試験が追加されていますので、こちらは削除でよろしいかということで、〇〇のほうから削除オーケーということですのでけれども、〇〇も削除でよろしいでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、次へ行きたいと思っておりますけれども、追加された（２）の試験については特にコメントなし。

（３）の好氣的土壌中動態試験も追加されていますけれども、特にコメントなし。

（４）もコメントはございません。

（５）もそうですね。14ページに追加されているところですのでけれども、15ページの11

行目からの事務局に対して、ドシエ30ページに基づいて追記した旨の記載がありますけれども、〇〇より確認しましたというコメントがございました。

〇〇もよろしいでしょうか。

○ 〇〇

大丈夫です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

(7)も新しく追加された試験ですけれども、コメントがないということです。

16ページの2. 水中動態試験です。こちらは、まず(1)は追加なしですね。

(2)の加水分解試験②ですけれども、こちらは報告書の提出がありませんでした。2001年の(1)で実施されたものでカバーできるということで、こちらは削除してもよろしいでしょうかということで、〇〇のほうから削除オーケーということです。

〇〇もよろしいでしょうか。

○ 〇〇

はい。

○ 〇〇

ありがとうございます。

次に(3)については、滅菌自然水のpHについて、ドシエ60ページに基づき追記しましたということで、〇〇より確認しましたということになっております。

〇〇もよろしいですね。

○ 〇〇

大丈夫です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

19ページの(4)水中光分解試験②ですけれども、前は参考資料として扱っていましたが、今回、報告書の提出がなかったということで、2006年にガイドラインに則して実施された試験の情報があるから削除してもよろしいでしょうかということですが、〇〇より削除してもよいということです。

〇〇もよろしいということで。

○ 〇〇

大丈夫です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それから、20ページ、3. 土壌残留試験です。(1)の土壌残留試験ですけれども、1971年実施のもので、こちらは報告書の提出がなかったということで、削除でよろしいでしょうかということで、〇〇よりオーケーということです。

〇〇もよろしいということで。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

ありがとうございます。

(2) が新規に追加された試験ですけれども、記載内容については特にコメントがないということですか。

全体として、〇〇のほうから何かコメントございますでしょうか。

〇 〇〇

特にございません。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇のほうからは何かございますでしょうか。

〇 〇〇

特に私もありませんので、大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、引き続き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、4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験をお願いいたします。

22ページの14行目から、まず(1) 植物代謝試験でございます。

①イネでございます。こちらは前版で記載がございましたけれども、今回、試験成績報告書、それからドシエの記載がございませんでした。

23ページの5行目下のところに【事務局より】のボックスを設けておりますけれども、こちらは新しい植物代謝試験、水稻に関するものが次の②、7行目からで提出されているのですけれども、そちらで代謝物に関する情報が限られていることから、①のイネの試験の記載を残す案としてございます。扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇から、残すのでよいと思います。ただ、提出されたドシエにないものを記載することについては大丈夫なのではないかというふうにいただいております。

【事務局より】を記載してございまして、本試験につきましては、初版の審議において農薬抄録に基づき記載されており、審議の経緯及び参照の記載からその旨は確認可能となっておりますが、記載を残す場合は報告書の提出を求め、試験内容の詳細を確認いただくことでよろしいでしょうか。なお、本試験はキノクラミンを含む水耕液に植物体を浸した試験であり、作物残留試験において、過去に提出されたキノクラミン及び代謝物Gを対象化

合物として分析が実施されてございますけれども、新たに提出された試験では代謝物Gは分析されていません。水稻及びれんこんを用いた植物代謝試験では、代謝物についてHのみ同定されていますと記載してございます。こちらの扱いについて御検討いただければと思います。

続きまして、7行目からが今回提出された②水稻の試験でございます。こちらは移植した水稻に農薬を田面水処理しまして試験を行ってございます。表16に残留放射能濃度について記載してございます。代謝物につきましては24ページの2行目から記載してございますけれども、いずれの試料においても未変化のキノクラミンは認められず、最終処理57日後の茎葉から代謝物Hが3.19%TRR検出されたというような状況でございます。特段コメントは頂戴してございません。

続きまして、24ページの③かられんこんの試験を記載してございます。前版に記載されていた試験でございますけれども、代謝物につきましてはの記載を文章から表17の表にまとめるといった趣旨の修正を行ってございます。こちらにつきまして、お送りした評価書案から追加で修正させていただいておりまして、まず、戻りまして24ページの9行目なのですけれども、れんこんにキノクラミンを施用したときの第2葉期の第という字を記載整備で追記させていただいてございます。

それから、25ページの表17に戻っていただきまして、最終処理2時間というふうに一番左の表の欄に記載してございましたが、記載整備をさせていただきまして、日数に変更させていただきました。

こちらの本文及び表の整理につきまして、〇〇より、この記載でよいと思いますというふうに頂戴してございます。

それから、14行目からキノクラミンの植物における主要代謝経路について記載してございまして、こちらにつきましては、〇〇より、この記載でよいと思いますといただいています。

〇〇からは、キノクラミンの植物代謝について確認しました。代謝物Gへの代謝に関する記載がないのが気になりました。ただし、代謝物Gは代謝物Hを経由して二酸化炭素などになって、最終的に植物体内に取り込まれるものと考えられることから、特に代謝物Gを取り上げて代謝を議論する必要性は低いと判断しました。そのような理由で、このままの記載で問題ないものと考えましたというふうにいただいております。

冒頭の書き出しについて事務局で記載整備を行わせていただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、26ページの2行目からが(2)作物残留試験でございます。今回、水稻について試験が追記されてございまして、最大残留値につきまして更新を行ってございます。

それから、(3)が魚介類における最大推定残留量でございます。こちらは修正を行っておりますけれども、特段御意見は頂戴してございません。

続きまして、5. 動物体内動態試験でございます。新たに追加された試験はございません。まず、OECDテストガイドラインとの相違点につきましてですけれども、反復投与試験において投与放射能の量が試験計画書で定めたよりも少ないケースがあったなどの逸脱があったというふうに特定されてございまして、逸脱事項は全て試験結果への影響はないと判断されたと考察されています。

〇〇より、どの程度少なかったのか確認できていませんが、分布は単回投与とほとんど変わらないので、問題はないと思われましてと頂戴してございます。

本文につきましては、27ページからになります。

まず、記載につきまして、15行目から〇〇よりコメントを頂戴してございまして、波線部の「この値は」と16から17行目に書いてあるところ、高用量では血漿中、血中いずれも18.9～35.2であり、 $T_{1/2}$ には違いが認められなかったとしてはいかがでしょうかというふうにいただいております。コメントに基づきまして修正を行ってございます。

21行目下から【事務局より】ボックスを設けてございまして、1点お伺いしてございませぬ。前版までの試験でSDラットにキノン環を標識したキノクラミンを50 mg/kg体重で単回経口投与した試験について記載されておりましたけれども、今回試験成績報告書が提出されておらず、ドシエにも記載がございません。下の図の右側のほうの[qui-¹⁴C]キノクラミンと書いてある標識体の試験が今回提出されていないというような状況でございます。

2002年に実施された[nap-¹⁴C]キノクラミン投与による試験では認められない代謝物が認められますが、[qui-¹⁴C]キノクラミンの標識位置は以下のとおりであり、本試験を削除してよろしいか御検討くださいとしておりました。

〇〇より、[qui-¹⁴C]キノクラミンのデータは削除でよいと思っておりますといただいております。

続きまして、28ページに参りますけれども、〇〇より、SDラットに[qui-¹⁴C]キノクラミンを投与した試験は1群雄3匹で非GLPであり、GLP試験の[nap-¹⁴C]キノクラミンのデータの傾向と一致しないところがあります。特に代謝産物がかなり異なります。¹⁴Cのラベルの位置を考えるとほぼ同じ傾向のデータが期待されます。1978年、非GLPの試験のデータを加えると矛盾が出てきます。申請者はそこを考慮して、今回のドシエには載せなかったように推測されます。私の意見としては削除でよいと考えますといただいております。

〇〇より、表20で未変化体の検出が高く、抱合体が加水分解されていると思われる。非GLPですし、削除でよいと思っておりますといただいております。

こちらの試験の扱いについて御確認いただければと思っております。

続きまして、表18につきまして、事務局から波線部のところ、ドシエではなく報告書に基づきましてそのままの値としておりますというふうにしております。先生方から承知しましたなどといただいております。

続きまして、29ページをお願いいたします。②分布につきましては、単回経口投与、

反復経口投与、あと高用量の単回経口投与がございまして、この件に関しまして、〇〇と〇〇からそれぞれ5行目と11行目にあるように修正の文章をいただいております。どちらも投与群が幾つかあるので明確に記載を分けてはどうかというような趣旨かと思えます。こちらは同様の趣旨の修正かと思えますので、確認させていただければと思います。

続きまして、同じく29ページの24行目から、〇〇からこちらも投与群につきまして追記の修正をいただいております。それから、27ページからは組織内残留放射能濃度に関する記載なのですが、28行目の波下線部「分布」は「組織分布」としてはどうでしょうかと追記の修正を〇〇からいただいております。

それから、29行目の二重下線部の「組織は単回投与群より少なく」のところについて、組織の数の違いを議論するにしましては違いが僅かではないでしょうかといただいているのと、二重波下線部の「蓄積傾向を示す組織はみられなかった」というところなのですが、腎臓、膀胱、肝臓は蓄積傾向を示しているのではないのでしょうか。閾値の値によって判断は異なるかとは思いますが〇〇よりいただいております。

あわせて、〇〇より机上配布資料1としてお配りしてございますけれども、資料をいただいておりますので、御紹介いたします。机上配布資料1を御覧ください。御検討いただく際にはこちらを御用意いただければと思います。

それから、表19でございまして、一番上の項目の一番右側のところ。〇〇から、以前96時間後としていたのですが、一律ではないので、24又は96時間後として脚注を利用されてはどうでしょうかといただいておりますので、コメントに基づきまして事務局で修正を行ってございます。

続きまして、31ページからになります。6行目からラットにおける主要代謝経路について記載しているのですが、〇〇から、8行目から9行目にかけて「グルタチオン抱合後に」ということで追記をいただいております。御確認いただければと思います。

続きまして、32ページからが④排泄になります。こちらは〇〇からコメントを頂戴してございまして、それが7行目から10行目にかけてになります。申し訳ございません。こちらは事務局で修正を行ったときに本来削除すべきところが削除できておりませんので、そちらを〇〇に修正していただいた部分でございまして。こちらは記載を整えまして、あわせて〇〇から、投与群につきまして、15行目下のコメントの【事務局より】のところなのですが、低用量・高用量投与群か、両投与群でしょうかというふうにコメントいただきまして、13行目の波線部の「両用量投与群」というふうに記載している部分につきましてコメントいただきました。

それから、〇〇より、「90%TAR以上」と書いてあるところ、「90.6」と数字を3桁にする修正をいただいております。

以上、幾つか本文について修正いただきましたので、修正案を整えまして、15行目下の【事務局より】ボックスの下のほう、修正案というふうに記載したところに整えまして

記載してございます。修正はこちらでよろしいか御確認をいただければと思います。

続きまして、32ページの16行目下に【事務局より】のボックスを記載してございます。こちらはドシエですと、この評価書案に記載している投与後24時間の尿及び糞中排泄率について確認ができませんでしたので、報告書から抜粋している表を追記してございます。〇〇からは、承知しましたといただいております。

続きまして、33ページからがb.胆汁中排泄に関する記載でございます。供試動物数について修正した点につきまして、〇〇から承知しましたといただいております。

また、[qui-14C]キノクラミンのデータを削除するとなりますと、3行目からの文章がこのように修正されますということで、9行目下の【事務局より】ボックスの2つ目に修正案を記載してございます。今までは3行目から7行目までの文章で書いていたのですが、[qui-14C]のデータを削除すると、「投与後48時間における胆汁中排泄率は、雌雄間にほとんど差がなく、[nap-14C]キノクラミン投与群で20%TAR~25%TARだった」というような文章になりますので、こちらは御確認をいただければと思います。

毒性試験の前までにつきましては以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、順を追って行きたいと思います。

まずは22ページ、4.植物、家畜等における代謝及び残留試験からです。(1)の植物代謝試験ですけれども、こちらは報告書の提出がなかったということで、削除ではなくて、代謝物の記載がこちらは詳しく書いてあって、代謝物Gについても記載があるということです。報告書の提出はなかったのですけれども、これはデータとして載せたいということで、〇〇より大丈夫ということです。

なお、報告書の提出がないものを載せてもよいかということで、事務局の回答として、報告書の提出を求め、試験内容の詳細を確認して載せるということですが、こちらについて〇〇、コメントいただけますでしょうか。

〇 〇〇

あくまでイネの今回の試験のみであれば、ちょっと代謝物が少ないので、前のやつを残すというような御提案だったと思います。残すこと自体は私も別に問題はないと思うのですが、事務局が報告書の提出を求めるとのことでしたら、そのようお願いしていただいて、一応確認するというのでいいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、報告書を提出していただいて、代謝物Gについて記載するというのですけれども、この内容でよろしいでしょうか。

○ ○○

そうですね。私はこの件に関しては余り考えていなかったのですが、○○の意見でよろしいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、報告書の提出を求めて、ここに記載するというにしたいと思えます。

次、24ページ、③れんこんの試験です。2009年のGLP試験ですが、これは文章から表17へ分かりやすく記載を修正したという内容になります。【事務局より】で、ドシエに基づき分析された資料や認められた代謝物が明確になるように表にしましたということで御同意いただいております。

それから、各試験の結果から推定される植物における主要代謝経路を最後にまとめたということですが、○○から、これでよろしいのではないかと。○○のほうからコメントいただいておりますが、代謝物Gへの記載がないのですが、最終的にはGからHを経由してCO₂になって吸収されるということなので、特に記載の必要はないかもしれませんが、○○、コメントいただけますでしょうか。

○ ○○

まさにそのとおりで、特に重要視して、代謝の経路として改めて書かなくてもいいのかなと思ったので、このままでいいかなと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○のほうもよろしいでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

では、ここでは記載の必要なしということにしたいと思えます。

それでは、26ページ（2）作物残留試験、今回追加されたものですが、水稻の部分です。最大残留値について記載がされていますが、特段コメントはないということです。

（3）魚介類における最大推定残留量についてですが、新たに追加記載はないのですが、数値の若干の修正があるということです。

全体、植物のほうと魚介類について、○○、○○から何かコメントありますでしょうか。

○ ○○

特にはないです。大丈夫です。

○ ○○

○○です。

私も特にございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、5. 動物体内動態試験のほうに移っていこうと思います。事務局のほうから、OECDテストガイドラインからの逸脱事項ですね。試験計画書で定められたよりも投与放射能の量が少ないケースがあったということですがけれども、○○から、特に問題はないと思われるということですがけれども、○○、大丈夫でしょうか。コメントいただければと思います。

○ ○○

私からも特にコメントはございません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○ですがけれども、特に私もございません。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、27ページに移りたいと思います。こちらはa. 血中濃度推移で、まずは波線部ですが、○○より修文いただいております。○○、この修文でよろしいでしょうか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生からもコメントなければ、このまま進めさせていただきます。

それから、21行目の四角の中で【事務局より】ですが、今回[nap-¹⁴C]キノクラミンが使われていて、昔[qui-¹⁴C]のデータがあったのですがけれども、代謝物が異なる等々から[qui-¹⁴C]のデータは削除したいという方向です。いずれの先生も削除でよいと思われますということですがけれども、こちらは何か特にコメントございますでしょうか。○○、何かございますか。

○ ○○

○○です。

そこに書いているとおりで、削除で結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、以降の文章から[qui-¹⁴C]のデータは消えるということになります。

次に、28ページ、表18のAUCの値ですが、こちらはドシエの記載ではなくて報告書の

記載に基づいて記載しましたということで、いずれの先生からも御同意いただいております。

続きまして、b. 吸収率に移りたいと思います。29ページの②で分布の部分ですけれども、〇〇と〇〇から修文をそれぞれいただいております。事務局のほうで赤字で修正してありますけれども、23行目までですね。こちらの修文でよろしいでしょうか。特にコメントなければ進めさせていただきたいと思います。

24行目、こちらも波線部に〇〇から修文をいただいております。反復投与は低用量であるため、追記させていただきますということです。

また、28、29行目の波線部です。組織分布ということで修文をいただいております。

なお、二重下線部の臓器の蓄積性は僅かということなのですが、腎臓、膀胱、肝臓は蓄積傾向があるということで、机上配布資料①を〇〇のほうから御準備いただきました。こちらについてコメントいただけますでしょうか。

〇 〇〇

お送りしたものは濃度の比を取っているのですが、これらの3つの組織については反復投与のほうが高濃度ということがあるので、これは蓄積を表しているのではないかと思います。

あとは、幾つを閾値に設定しているかというところで、それはこの記載の根拠、例えば10を超えなければいいということであれば、数字上は1より大きいですが、必ずしも蓄積とみなさなくてもいいということになるので、幾つぐらい数字が異なっていれば蓄積傾向としているのかというところは、先生方の御意見を伺いたいなと思っております。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、この点はいかがでしょう。

〇 〇〇

確かに〇〇がまとめていただいたのを見ると反復投与のほうで蓄積傾向がみられていると思われるのですが、先生も言われましたように、幾つ以上だったら蓄積傾向という何か基準があるのでしたら、それにのっとって記載されるのがいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

〇〇です。

私の意見としては、これは投与後の調べた時間が高用量と低用量で違うというところが1つだと思うのですが、今の組織での比率で肝臓にちょっと高いよねという話ですが、比較してあるのは24時間のデータですね。だから、私としては、投与後の経緯の時

間が短いので、確かに比率は高いのですけれども、直接これで明確な蓄積性があるとまでは、ちょっと私は言いにくいのではないかというのが意見です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

現在、29ページの29行目「蓄積傾向を示す組織はみられなかった」ということで文章を書かれていますけれども、ここは少し意見が分かれるというか、考え方によって変わるのでけれども、例えばこの表現を何か工夫するとしたら、余り詳しく触れないというか、押さえるとしたら、事務局のほうで御提案できるような文案はありますでしょうか。事務局に振ってしまってすみません。

○ ○○

今私がコメントしたので、ちょっと責任ということで。

○ ○○

よろしくお願いします。

○ ○○

もし可能であれば、24時間で比較したところ、こちらのほうが残留量が高かったという表現にとどめるのはどうでしょうか。

以上です。

○ ○○

今御提案がありました、24時間の時点での放射能の残留が高かったという表現ですけれども、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

その修正案でもオーケーです。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

ありがとうございます。御同意をいただいたということで、その旨、事務局のほうで修正可能でしょうか。よろしくお願いします。

○ ○○

恐れ入ります。事務局です。1点よろしいでしょうか。

同じく○○から、29ページ、29行目の「24時間後に血漿中濃度を超える組織は単回投与群より少なく」といって二重下線を引いてあるところ、数の違いを議論するには違いが僅かではないでしょうかというふうにいただいてございまして、こちらにつきましても記載をいかがでしたらよろしいか、いただければと思うのですけれども。

○ ○○

こちらについては取り下げてもよろしいですか。たしか数がそれほど、1臓器か2臓器

の数の違いを記載するのもどうかと思ったのですけれども、事実ではあるので、削除するほどでもないかなと思い直しました。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、こちらの文章に関しては何かコメントございますでしょうか。なければそのままの記載としたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局のほう、修正をお願いいたします。

○ ○○

事務局でございます。申し訳ございません。

同じページで5行目から16行目にかけてのところで○○と○○からそれぞれ修正案をいただいております、どのような形に修正すればよいかというのを御検討いただけますでしょうか。

○ ○○

すみません。飛ばしたみたいです。29ページの5行目から9行目です。波線部、低用量では単回と反復投与の2つがあるので、投与回数を記載しましたということで、それぞれ高用量、低用量と書いてあったのは、低用量の単回と反復投与群。また、高用量のほうですけれども、高用量単回投与群というふうにはっきりと投与回数を分けたということです。こちらの記載でよいかと思いますけれども、特にコメントはありますか。

○○、よろしく申し上げます。

○ ○○

同じことを言っていると思うのですけれども、○○のほうの方がより丁寧に記載されているので、そちらのほうの方がよろしいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、○○のほうの修正案を採用ということで対応させていただこうと思えます。

ここまでのところで何かコメントありますか。あるいは私が審議を漏らしているところはありますか。なさそうであれば、次に進めたいと思えます。

それでは、30ページの下のほうに移りたいと思えます。③代謝になります。

次のページをめくっていただいて、31ページです。こちらの文章に関して、○○より、「グルタチオン抱合後にクロルの置換が起きた」という修正案をいただいておりますけれども、よろしいでしょうか。

○○、コメントをお願いします。

○ ○○

すみません。「グルタチオン抱合後」という言葉を入れたところがちょっと違っていたかなと。つながりが悪いので、できれば、「クロルのグルタチオン抱合後にメルカプター

ル酸抱合体や加水分解体も生成された」というのではいかがでしょうか。

○ ○○

ほかの先生方、いかがでしょうか。まずは○○、いかがでしょうか。

○ ○○

確認なのですが、還元を受けずにグルタチオン抱合後にクロルの置換が起きたメルカプツール酸抱合体や加水分解体も生成されたということでしたよね。このメルカプツール酸になるためにはグルタチオン抱合を受けなければいけないのかなと思っていたので、記載がなくてもいいのかなと思っていました。

○ ○○

ということは、追加するということがよろしいということですね。

○ ○○

はい。大丈夫です。すみません。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、私も、このところでメルカプツール酸ができるというのは、グルタチオン抱合を経由しているという概念なので、特に気にしませんでしたけれども、先ほどの○○がもう一度修正された内容でいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○のほうから口頭で修正された文案での対応をよろしく願いいたします。

それでは、次のページ、32ページの④排泄についてですけれども、○○から種々コメントいただいております。記載内容ですけれども、事務局で削除すべきところを残したまま記載してしまったために、○○から御丁寧に修正をいただいたということだと思います。また、○○から修正をいただいたということですね。

○○からは、数値について3桁にそろえていただいたということで、最終的な事務局からの修正案ということで、15行目のボックスの下です。修正案、SDラット云々ということになっておりますけれども、この文はこちらでよろしいでしょうか。まずは○○、よろしく願いします。

○ ○○

事務局の御説明のとおりでしたので、これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、事務局の修正案で修正をお願いいたします。

続きまして、33ページです。表の排泄率、こちらは報告書から抜粋したということで、〇〇から承知しましたというコメントをいただいております。

次に、34ページ、前ページのb. の胆汁中排泄からの続きですけれども、まずこの匹数です。供試動物数については、ドシエから24匹ということ引用しましたということで、〇〇から承知しましたというコメントをいただいております。

また、34ページの4行目から7行目まで、[qui-¹⁴C]のデータを削除ということでしたので、事務局からこの文章の修正案が提示されております。9行目の下の【事務局より】で、投与後48時間から[nap-¹⁴C]の記載にとどめておりますけれども、この修正案についていかがでしょうか。〇〇。

〇 〇〇

これで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇。

ありがとうございます。

〇〇、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局の修正案ということで対応させていただきます。

それでは、次の説明を引き続きよろしくをお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。事務局でございます。

続きまして、毒性試験に参ります。35ページをお願いいたします。毒性試験の上のところ、【事務局より】のボックスを設けてございまして、今回、③にありますとおり急性経口毒性試験、ラットの28日間亜急性毒性試験、それからマウスの90日間亜急性毒性試験が提出されましたので、追記してございます。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては、今回追加された試験成績はございません。

⑤になりますけれども、前版の審議において、被毛や尿の着色については被験物質又は代謝物の色に起因するもので、毒性影響ではないとされたことを踏まえまして、新しい試験につきまして、汚れや着色に関する所見を追記してございません。

⑥になりますけれども、混餌投与の試験で投与初期に認められた体重増加抑制につきまして、摂餌量減少が同時にみられる場合には、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしませんでしたとしてございます。

〇〇、〇〇から、いずれも承知しましたというふうにいただいております。

6. 急性毒性試験に参ります。2行目からが(1)急性毒性試験(経口投与)、表23にまとめてございます。まず、OECDテストガイドラインからの逸脱につきましては、36ページの5行目下のところに記載してございます。ラット、2002年の試験です。投与量の設定が異なる点が逸脱というふうに記載されていて、検査項目は試験ガイドライン要求に沿って実施されていて、LD₅₀も得られているので評価に影響を与えないと考えると考察されておりまして、〇〇と〇〇から、受け入れ可能、評価可能というふうにいただいております。

37ページの【事務局より】ボックスの2つ目のところに、まずARfDのエンドポイントについてお伺いしてございます。Wistarラットの試験、2002年と2016年、それからWistar Hannoverラット、2021年の試験で認められた所見を並べてございまして、いずれも雌のみでの試験であったりするところがございますけれども、軟便、眼瞼下垂、円背位、鎮静につきましては、ARfDのエンドポイントとするということで記載してございます。Wistar Hannoverラットで認められた流涎につきましては、後ほど出てくる眼の刺激性の試験で軽度の眼刺激性が認められていますので、ARfDのエンドポイントとしないという案で記載してございます。

こちらのARfDのエンドポイントの案につきましては、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意をいただいております。

【事務局より】の②でございまして、こちらは試験の削除についてお伺いしたものでございまして、表を御覧いただければと思うのですが、表23のSDラットの1つ目の試験、それから、この表の一番下のICRマウスを用いた試験につきましては、ドシエに記載なく、試験成績報告書の提出もありません。症状に関する記載がございませんので、削除してよろしいかということで先生方にお伺いしたところ、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から削除でよいというふうにいただいております。

以上の御意見を踏まえまして、試験削除の追記をしてございます。

続きまして、(2)一般薬理試験でございまして、37ページの2行目からになりますけれども、こちらは前版から記載されていた試験で、特段内容につきましてコメントはいただいております。

39ページの6行目から【事務局より】を記載してございまして、こちらにつきましてはARfDのエンドポイントを御検討いただいております。一般症状の試験につきましては、ARfDのエンドポイントとするということで記載してございます。

それから、誘発痙攣、ヘキソバルビタール誘発麻酔時間、痛覚反応、体温に対する作用、尿排泄に対する試験で認められた結果につきましては、いずれも雄のみで実施されて、毒

性学的意義が不明と考えたことから、ARfDのエンドポイントとしないという案で記載してございます。

ARfDのエンドポイントについてお伺いした①、②につきまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意をいただいております。

それから、ウサギを用いた血液の溶血の試験につきましては、修正を行っておりまして、先生方から御確認をいただいたということでコメントを頂戴してございます。

40ページの2行目からが7. 亜急性毒性試験でございます。順番に御紹介してまいりますけれども、(1)が90日間亜急性毒性試験(ラット)①で、こちらは以前から記載されていた試験でございます。OECDテストガイドラインからの逸脱につきましては41ページに記載してございまして、各検査における測定項目の不足が逸脱として書かれてございます。事務局で確認した点につきましては、下のほうに追記してございまして、本試験の取扱いについて御検討をお願いしてございます。

〇〇からは、参考文献とするのはいかがでしょうか。〇〇から、限定的ですが毒性評価可能と思います。〇〇から、血液、血液生化学検査が実施されていないので、参考資料でよいのでは。一方、腎毒性の情報が得られていることは有用といただいております。〇〇からは、90日間ラット③と28日間の試験があるので、ラット①、②は検査項目が不足していることから参考資料としてもよいと思います。ラット①、②では、ラット③で雌のLOAEL所見である胸腺重量測定が行われていないようですというふうにいただいております。

42ページの【事務局より】ボックスの2行目のところからARfDのエンドポイントについてお伺いしてございました。まず、こちらは体重増加抑制につきまして、投与1週から体重の低下が認められていますが、体重増加量では最終投与週に有意な低下がみられたに過ぎなかったとされておりまして、投与0から1週の体重増加量の変化割合は大きな差がないと考えまして、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す。先生方からは御同意をいただいております。

それから、②ですけれども、腎尿細管混濁腫脹につきまして、統計学的有意差が認められないことから、脚注を追記してございまして、先生方から御確認をいただいております。

③雄で認められた肝臓の絶対及び比重量増加について、ほかに肝毒性を示唆する所見は認められませんが、血液生化学的検査において検査が実施されていない項目がございますので、適応性変化とする案とはしませんでしたと記載してございまして、〇〇と〇〇、〇〇から、毒性所見とするでよいというふうにいただいております。〇〇からは、胆管増生が出てきていますので、統計学的に差は出ないと思いますが、胆管増生も毒性所見としてよいと思いますというふうにいただいております。

41ページの表26に追記いたしました。こちらは報告書からの体重と肝臓の所見についての抜粋を43ページの【事務局より】ボックスの表にまとめてございます。雄の1,000

ppm投与群で胆管増生が1例出ているので毒性所見とするをいただいておりますけれども、雌のほうでも2例出てございまして、こちらは体重の変化も同じ表にまとめましたので、雌につきましてもいかがでしたらよろしいか、併せて御検討をいただければと思います。

続きまして、43ページの2行目からが(2)90日間亜急性毒性試験(ラット)②でございまして、以前から提出されていた試験で、OECDテストガイドラインからの逸脱につきましては44ページの4行目下に記載してございまして、こちら測定項目の不足ということで、事務局で確認いたしましたら、(1)のラット①と同じような不足、子宮と膀胱の病理組織学的検査は実施されているというような状況でございました。〇〇から、参考文献とする。〇〇からは、毒性評価可能。〇〇からは、限定的な評価は可能といただいております。〇〇からは、先ほど①のほうでコメントをお寄せいただいております。

こちらにつきましても、ARfDのエンドポイントの検討をお願いしておりました。【事務局より】の①のところですけれども、体重増加量の差が1週目に大きいので、ARfDのエンドポイントとするという案で作成してございまして、〇〇、〇〇、〇〇より御同意をいただいております。

45ページの2行目からが(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)③でございまして、こちらは以前から記載されている試験でございまして、

まず、表30の脚注bにつきまして、すみません、先ほど御紹介が漏れておりましたけれども、(1)のラット①の試験と(3)のラット③の試験につきまして、a2u-グロブリン沈着について免疫組織学的検査は実施されていないと脚注をつけておりましたけれども、〇〇から、いずれも記載不要ではないかというコメントを頂戴してございまして、

46ページの5行目下からが(3)のラット③のOECDテストガイドラインからの相違点でございまして、甲状腺ホルモン測定、精子検査、雌の性周期確認は実施なし、臓器重量測定項目の不足ということでした。こちらについて事務局で確認したところ、甲状腺、前立腺・精嚢腺、下垂体について行われていないという状況でございました。

〇〇から評価可能、〇〇から毒性評価可能、〇〇から限定的な評価は可能、〇〇から評価資料としてよいと判断しますといただいております。

47ページの【事務局より】ボックスの2つ目のところ、ARfDのエンドポイントをこちらも検討をお願いしてございました。摂餌量減少と体重増加抑制が認められているのですけれども、800 ppm投与群の雄につきましては、摂餌忌避の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てございまして、雌におきましても、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしないという案で記載しておりました。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から御同意をいただいております。

続きまして、48ページの2行目からが今回追加された(4)28日間亜急性毒性試験(ラット)でございまして、タイトルに予備試験と記載してございまして、こちらは申し訳ありません、削除させていただければと思います。

まず、逸脱につきましては、49ページの1行目下の【事務局より】のボックスに記載してございます。ドシエでは1995年のOECDテストガイドラインとの相違点なしと記載されていたのですけれども、2008年のOECDテストガイドラインとの相違点としましては、病理組織学的検査項目の不足が認められてございました。扱いについて御検討をお願いしてございまして、〇〇からは、病理検査された臓器については評価可能と思います。〇〇からは、毒性評価可能と思います。〇〇からは、限定的な評価は可能と考えます。〇〇からは評価資料としてよいと判断しますというふうにいただいております。

試験の中身につきましては、まず、48ページの表32を御覧いただければと思います。500 ppm以上投与群の雌で胸腺比重量減少というのを〇〇に毒性所見として追記いただいております。あと、脚注bのところにつきましても、 $\alpha 2u$ -グロブリン沈着に関する脚注、〇〇から記載不要ではないかというふうにいただいております。

この胸腺比重量につきましては、49ページの【事務局より】ボックスの上のほう、ちょうど真ん中辺りに体重及び胸腺重量につきまして、ドシエや報告書を抜粋した表を追記してございます。こちらは毒性所見とするかどうか御検討いただければと思います。

あと、この試験につきましてもARfDのエンドポイントの御検討をお願いしてございまして、それは50ページの【事務局より】ボックスに記載してございます。500 ppm投与群の雄、1,000 ppm投与群の雌で認められた体重増加抑制につきまして、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしないという案で記載してございます。

それから、②の摂餌量減少が認められているのですけれども、体重増加抑制の傾向を伴っていることから、摂餌忌避ということで、ARfDのエンドポイントとしないという案で記載してございまして、先生方から御同意をいただいております。

50ページの2行目からがマウスの試験になります。マウスの試験も3本ございまして、まず(5)90日間亜急性毒性試験(マウス)①ですけれども、こちらは51ページの8行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。本試験、前版で記載されておりましたが、今回は試験報告書が提出されていません。後ほど、新しいマウスの90日間試験が出てまいります。その新しい試験がOECD TG408のテストガイドラインに即して実施されていないことから、この(5)のマウス①の試験の記載を残す案としてございます。

こちらは先生方からコメントいただいております。〇〇と〇〇から記載を残すことに同意ということをお願いして、〇〇からは、90日間マウス①から③で認められている所見はほぼ同様なので、マウス①、②は報告書が提出されていないのであれば削除でよい、若しくは参考資料でよいといただいております。

51ページの10行目からが(6)90日間亜急性毒性試験(マウス)②、こちらも報告書がない試験でございまして、〇〇からは、記載を残すことに同意、〇〇からは、1993年の試験が追加で記載され、この試験でみられている変化は網羅されているので、この1972年のGLP不明の90日間試験は記載不要と思いますといただいております。〇〇からは、記載を残すことに同意、〇〇からは、先ほどと同じ御意見をいただいております。

報告書なしなのであれば削除若しくは参考資料でよいと思いますといただいております。

52ページの10行目から90日間亜急性毒性試験（マウス）③で、今回追加された試験でございます。所見の表は53ページに記載してございまして、300 ppm以上投与群でPLT減少などが認められていることから、無毒性量は雌雄とも50 ppm、雄が6 mg/kg体重/日、雌が8 mg/kg体重/日ということで記載してございます。

相違点につきましては、11行目下の【事務局より】のボックスに記載してございすけれども、甲状腺ホルモン測定、精子検査、雌の性周期確認実施なし、臓器重量測定項目の不足、血液学的検査項目の不足、血液生化学試験の未実施、病理組織学的検査は剖検所見が認められた膀胱と腎臓のみ実施ということで、〇〇からは、膀胱と腎臓については評価可能と思います。〇〇からは、組織検査がかなり限定的ですが、毒性評価可能と思います。〇〇からは、限定的な評価は可能と考えます。〇〇からは、評価資料としてよいと判断しますというふうにいただいております。

事務局から1点お伺いしてございまして、300 ppm投与群の雌雄において肝臓の絶対及び比重量増加がみられていますけれども、本試験では血液生化学的検査が実施されておらず、(6)90日間亜急性毒性試験（マウス）②でALP増加、AST増加などがみられていますので、適応性変化とはしない案で記載してございます。〇〇、〇〇、〇〇からは御同意をいただいております。

こちらは(5)及び(6)のマウスの①、②の試験を削除する場合につきましては、マウス③の肝臓の重量変化につきまして御検討いただければと思います。

続きまして、54ページの(7)90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございまして、こちらは前版で記載されていた試験でございまして、OECDテストガイドラインからの逸脱については特にございませぬ。

続きまして、表37を御覧いただければと思うのですが、事務局で1点修正を追記させていただいております。30 mg/kg体重/日投与群のところ、脾髄外造血亢進とあったのですが、こちらは亢進の文字を削除させていただいております。イヌは髄外造血をしないというふうに向っておりますので、亢進は削除しています。

55ページからARfDのエンドポイントについてお伺いしてございます。こちらはカプセル経口投与の試験でございまして、まず①摂餌量減少につきましては、体重増加量に影響なく、毒性学的意義が不明と考え、ARfDのエンドポイントとしないという案で記載してございます。

それから、②の10 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた体重増加抑制は、体重減少まで至っておりませんでしたので、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成し、30 mg/kg体重/日投与群の雌につきましては体重減少に至っておりますので、ARfDのエンドポイントとするという案で作成してございました。

いずれもARfDのエンドポイントにつきまして、①につきましては事務局案に御同意をいただいております。②につきましては、〇〇よりARfDのエンドポイントとしなくて

もよいと考えますというふうにいただいております。

長くなりましたが、亜急性毒性試験までは以上になります。慢性毒性試験はいかがいたしましょうか。

○ ○○

まずここで切ってもらいましょうか。ありがとうございました。

まず、35ページの6. 急性毒性試験です。ここで事務局から①から⑥までコメントが来ております。ARfDの検討に当たり、毒性所見の発現時期を記載したということですね。

それから、③ではラットの急性経口毒性試験、28日間の亜急性毒性試験とマウスの90日間の亜急性毒性試験を追加しましたということです。

慢性毒性試験は、新規の追加はありません。

⑤としては、汚れや着色に関する所見は薬由来ということで、毒性所見としなかったということです。

⑥としては、混餌投与の場合、摂餌量減少が同時にみられる場合は、摂餌忌避の可能性を考えて、ARfDにしなかったということです。

○○と○○は承知しましたということですが、○○と○○もこれでよろしいですよ。

ありがとうございます。御同意いただきました。

それでは、(1) 急性毒性試験です。35ページ、それから36ページに至っております。36ページの5行目の四角です。こちらは【事務局より】で、OECDテストガイドラインで相違点がドシエで考察されていると。投与量の設定が異なるということで、それについて先生方の御意見は37ページの上の四角のほうです。○○、○○は受け入れ可能ということです。○○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。私もオーケーです。異論ございません。

それから、37ページの下【事務局より】です。Wistar Hannoverで認められたそれぞれの変化ですが、眼瞼下垂、色々出ていますね。鎮静、背弯、軟便等々出ておりますけれども、それぞれARfDのエンドポイントとしたということです。

それから、Wistar Hannoverの2021年の2,000 mg/kg体重の流涎に関しては刺激性に起因するものだというので、ARfDのエンドポイントとしなかったということです。

それから、②としてICRマウスを用いた試験ですが、前ページの36ページの表の一番下のほうですが、こちらは記載されていないということで、削除ということです。いずれの案に関しても、先生方皆さん事務局案に同意、また、SDラット及びICRマウスの試験は削除でよろしいのではないかと御同意いただいております。ありがとうございます。

続きまして、(2) 一般薬理試験です。38ページについて、39ページにも続いていますが、修文が若干されております。事務局からの検討事項として、39ページの下から40ページにかけて四角があります。まずは一般症状に関して自発運動、警戒、驚愕、

接触反応等々、これらについていずれも雄のみで実施されているのだけれども、ARfDのエンドポイントとしましたということ。

それから、②誘発痙攣ですけれども、いずれも雄のみで実施されていること等々から、毒性学的意義が不明ということですので、エンドポイントとしなかった。

また、③NZWウサギを用いた溶血に関するものは、ドシエに基づいて修正しましたということです。いずれに関しても先生方のほうから事務局案に同意しますということで、溶血に関しても確認しましたということをお願いしております。

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。

それでは、7. 亜急性毒性試験です。こちらは(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①です。

次のページ、41ページのほうに事務局からOECDテストガイドラインとの相違等々が示されていて、本試験の扱いについて検討してくださいということです。〇〇、〇〇、〇〇。〇〇は、90日間の試験③があるので①、②は参考資料としてよろしいでしょうということです。私だけ、限定的ですけれども、毒性評価可能ですというコメントですけれども、先生方の御意見のメジャーは参考資料とするということなので、こちらは参考資料でよいかと思います。

次に進みます。42ページの下事務局欄に、体重増加抑制に起因した変化ですけれども、大きな差はないと考えて、こちらはARfDのエンドポイントとしませませんでしたということです。

②なのですけれども、尿細管混濁腫脹について、脚注に追加してあります。

③としては、肝臓の絶対及び比重量について、適応性変化とする案とはしなかったということです。毒性変化としたということです。この変化について、いずれの先生も事務局に同意ということです。

③なのですけれども、事務局のほうから43ページの四角の下の方に表を追記していただいております。肝臓の重量及び病理組織学的所見です。ここで私がコメントをしたのは雄だけだったのですけれども、雌のほうでも高用量1,000 ppmで胆管増生が出ていますので、こちらでも毒性所見として雌雄追加ということだと思いますけれども、先生方で御異論ありますか。

ありがとうございます。同意いただきましたので、追加させていただきます。

次は、(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②です。44ページからも事務局のほうで試験の取扱い云々ということでコメント要求がありましたけれども、参考資料とすること、あるいは限定的な評価が可能ということです。〇〇も参考資料でよろしいでしょうということです。1点ここで肝臓の絶対重量と比重量の増加があって、逸脱酵素が動いているところだったのですね。ALPです。これの扱いをどうするかというのを後で議論したいと思います。

それから、事務局の下のほうです。1,500 ppmの体重増加抑制について、大きいこと

からARfDのエンドポイントとしましたということで、皆さん、事務局に同意ということです。〇〇は、これは参考資料とするからコメントを入れなかったのだと思いますけれども、もし残すとしたらオーケーですよ。

(3) 90日間亜急性毒性試験(ラット)③のほうです。こちらはGLPで実施されているものですが、OECDテストガイドラインからの相違点として、46ページの下ボックスに書かれております。甲状腺ホルモン、臓器重量の不足などがあります。これでも皆さん、評価が可能と判断されています。

次のページ、47ページの【事務局より】、800 ppmで体重増加抑制及び摂餌量減少があるのですが、摂餌忌避の可能性として、エンドポイントとしませんでしたということで、これはオーケーですね。47ページはオーケーということです。

(4) 28日間亜急性毒性試験(ラット)ですけれども、ここに括弧して予備試験と書いてありますが、これは事務局のほうから削除をお願いしますということで、特に異論ないかと思えます。

表32、胸腺比重量の減少を〇〇より追加していただいております。

次のページ、49ページの四角の中に体重及び胸腺重量という表があります。体重増加抑制あるいは体重減少がそれほど顕著ではないのに胸腺重量が低下しているということで、毒性所見としたほうがよいのではないかとということですけれども、〇〇、コメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

今先生がおっしゃったとおりですけれども、体重も確かに減少しているのですが、これは実重量も有意に減少しているのですかね。僕はドシエのほうの比重量だけ見たので比重量と書きましたが、比重量にしてみると59、52%という値になっています。それから、90日間試験のほうでも胸腺重量の低下が認められているので、再現性のある変化ということで、ここは毒性として取っておいたほうがよいのではないかとというのが僕の意見です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。御異論なければ。

同意をいただきました。胸腺重量の変化は毒性変化として取り上げたいと思います。

もう一つ、私のほうで、最初のほうの表でα2u-グロブリン沈着について免疫組織学的検査は実施していないと全ての表の下にフッターが書いてあるのですが、やっていないものをわざわざ書かなくてもいいのかなというのが私の意見ですが、書いたほうがよいという先生はいらっしゃいますでしょうか。なければこのまま削除していただこうと思います。

ありがとうございます。

それでは、49ページの下のほうですね。

○ ○○

○○、ちょっといいですか。α2u-グロブリンの脚注は削除でいいと思うのですけれども、表30の脚注bというのが、α2u-グロブリンが硝子滴変性、雄のほうにbがついているのですけれども、雌の50 ppm以上の体重増加抑制もbがついていて、これは多分記載ミスだと思うので、修正をしておいてください。

○ ○○

体重増加抑制はbではないですものね。

○ ○○

ないですよ。

○ ○○

ここは事務局のほうで後で確認して、適宜修正していただくことでよろしくお願ひします。○○、どうもありがとうございました。通り過ぎるところでした。

それでは、引き続き、49ページの下ボックスのほうから始めたいと思います。

【事務局より】のOECDテストガイドラインとの相違点です。こちらの病理組織学的検査項目なのですけれども、先生方、皆さん、限定的であるけれども評価可能ということですよ。

それから、50ページに移りまして、事務局の問いかけですけれども、①体重増加抑制において、摂餌忌避が考えられるので、ARfDのエンドポイントとしなかった。

②ですけれども、500 ppm投与群で摂餌量減少が認められた。これも忌避の可能性があるため、エンドポイントとしなかったということで、いずれの先生も事務局案に同意ということですよ。

続きまして、50ページの下、(5) 90日間亜急性毒性試験(マウス)①です。

こちらは次の51ページに事務局からのボックスがございます。この試験ですけれども、試験成績報告書が提出されていないということですよけれども、本試験の記載を残す案としているということですよ。本試験の扱いについて、いかがでしょうかということですよ。記載する場合には報告書も提出していただいて、確認することになりますけれども、○○、記載を残すことに同意、○○、事務局案に同意、○○は、削除してもよいのではないかとということですよ。マウス①、②は報告書が提出されていないということですよ。③があるからいいのではないかとということですよ。こちらはちょっと意見が分かれていますけれども、○○、コメントをお願いしてもよろしいでしょうか。

○ ○○

報告書は提出されていないということなので、普通に残すのであれば報告書の提出を求めるべきだと思います。参考資料の場合は報告書の提出がなくてもいいのですかね。その辺の整理が分からないのですけれども、情報として有用であるということであれば、報告書の提出を求めた上でということになると思うのですけれども、僕自身はなくてもいいというふうに判断しました。③の試験、慢性の予備試験で実施されたものなので、必ずしも

OECDテストガイドラインと一致しないという話ではありましたが、通常、事務局も書いていますように、亜急性の試験は動物種2種しか求めていませんので、マウスがないから駄目という形ではないと思いますので、③の試験があれば十分なのではないかと考えています。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、残すことに同意されています○○、コメントいただけますか。

○ ○○

○○です。

私も最初、ラットの試験と同じように、1993年のGLPの試験が追加されたということで、①と②は参考資料でもいいかと思っていたのですが、このGLPの試験が予備試験とはいえ膀胱と腎臓の情報しか病理検査がされていないということ、後で出てくる試験において、肝臓のALPとASTの増加が見られているのですが肝臓の病理検査がされていないということで、この①と②の結果を残してもいいと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがでしょうか。

○ ○○

3つ試験があるわけですが、①に関してはそれほど有用な情報がないので、①に関しては参考資料にしてもよいかと思います。②、③については、それぞれ不足分があって、お互いに補い合うような関係なので、②と③については残すということでいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

皆さんの御意見をまとめると、①の試験は参考資料でよいだろうということだと思しますので、①は参考資料として残したいと思います。

それから、もう議論が②、③のほうに波及していますけれども、②の試験は、こちらも報告書は提出されていないのですが、肝臓の変化、ALPとASTの変化がこちらではつかまっているものです。③ではそれがつかまっていないということですので、それぞれ補完し合うという意味では、②の記載は残したほうがいいのかと思います。○○、いかがでしょうか。

○ ○○

そういうことであればよろしいかと思えます。先ほど言ったように、残すのであれば報告書の提出を求めて、内容を確認した上でということになるかと思えます。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○○、○○も残すことに御同意されていると思いますので、それでは、事務局のほうで報告書を手入されて、記載を残す方向で進めさせていただければと思います。

③のほうに行こうと思います。53ページの下です。ボックスの中にOECDテストガイドラインとの相違点が記載されておりますけれども、いずれの先生も評価可能と評価しております。

54ページのボックス下です。こちらは肝臓の絶対及び比重量増加の扱いですけれども、②の試験を残すことで、こちらは毒性変化として残しておいてよいかと思いました。よろしいでしょうか。

○ ○○

事務局でございます。

1つ御確認させていただきたいのですが、①のほうを参考資料として残す場合には、報告書の提出を求めるということでしょうか。それとも、①を削除もあるということでしょうか。そちらについて。

○ ○○

①は削除でいいかもしれないですね。すみません。そこをしっかりとしておく必要がありました。

○ ○○

報告書を求めるかどうかというところを確認させていただきたく、よろしく願いいたします。

○ ○○

先生方、削除でもいいかと思っているのですけれども、報告書を求めて記載するほうがいいだろうとお考えの先生はいらっしゃいますでしょうか。

では、削除で御同意いただけますでしょうか。

では、御同意いただいたということで、マウスの①は削除で、②と③は記載ということで、報告書をしっかりと確認したいと思います。ありがとうございます。

それでは、54ページの(7) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)です。こちらはまず表37の髄外造血ですけれども、脾髄外造血の亢進だとマウス・ラットになって造血組織ということですので、造血があるということ自体が毒性であるということ、亢進は取るという事務局案です。こちらには御異論ないかと思えます。

次のページです。55ページ、下のボックス、【事務局より】ですけれども、この試験はカプセル投与です。まず①10 mg/kg体重/日投与群で摂餌量減少がありますけれども、投与1週ではほとんど減少していないということで、ARfDのエンドポイントとしなかったということが①。②ですけれども、10 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制があったと、こちらについてはエンドポイントとしましたということですね。

①に関しては、いずれの先生も事務局に同意ということです。②に関しては、〇〇から摂餌忌避の可能性があるのでエンドポイントとしなくていいのではないかということですが、〇〇、コメントいただけますでしょうか。

〇 〇〇

摂餌量が明らかに減少しているのので、それに引っ張られて体重も減少したと考えて、ARfDのエンドポイントとしなくてよいと考えました。ただ、体重増加抑制ではなくて体重減少があるということを勘案すると、ARfDのエンドポイントとしてもよいかと今考えています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、ここでは一応、ARfDのエンドポイントとするということでまとめさせていただきますのでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

以上、亜急性毒性試験まではここまでになりますね。ありがとうございました。

それでは、事務局のほうから慢性毒性試験に関してよろしくお願いします。

〇 〇〇

引き続きお願いいたします。

8. 慢性毒性試験につきましては58ページからになります。追加された試験成績はございませんので、既存の評価書案の記載に修正等を加えたところについて御紹介していければと思います。

59ページをお願いいたします。まず(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の毒性所見、表41-1にまとめてございます。〇〇から、676 ppm投与群の雄で認められた腎乳頭限局性壊死、それから腎乳頭壊死という所見、こちらは同じ変化ですので腎乳頭壊死にまとめていいと思いますというふうにコメントいただきまして、片方を削除してございます。

それから、60ページの10行目下に【事務局より】のボックスを記載してございます。こちらはOECDテストガイドラインとの相違点ですけれども、動物数が多いということで試験に影響を与えないものと考えられたと考察されてございます。〇〇、〇〇、〇〇、〇〇から、評価可能というようなコメントを頂戴してございます。

失礼いたしました。戻りまして、56ページの12行目から(1) 2年間慢性毒性試験(ラット)をお願いいたします。

57ページの13行目から、まずOECDテストガイドラインからの逸脱について記載されてございまして、逸脱は各検査における実施項目の不足等というふうに記載されておりました。事務局で確認しまして、以下のとおり相違点を確認してございます。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇からは、評価可能といただきまして、〇〇から限定的

な評価は可能といただいております。

先ほど申し上げた58ページの(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)に戻りまして、以前の記載は慢性毒性試験と発がん性試験に分かれていたのですが、通例こちらは併合試験の記載のまとめ方にしておりますので、その体裁を変えてございます。先生方から、承知しましたといただいております。

逸脱については、先ほど申し上げたとおりで、評価可能というふうに先生方からいただいております。

それから、61ページから【事務局より】ボックスの2つ目のところで4点お伺いしてございました。まず①で肺動脈石灰化という所見があったのですが、こちらについて、有意差なしというところの注釈を削除してございます。

それから、中間と殺群で認められた毒性所見を表41-2としてまとめてございます。

それから、③として慢性毒性試験群の52 ppm投与群の雌において摂餌量減少が有意に認められていますが、同投与群では体重増加抑制が認められないことから、毒性所見としないというふうに記載してございまして、こちらは御検討をお願いしてございます。

また、④として慢性毒性試験群の676 ppm投与群の雌雄及び発がん性試験群の676 ppm投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められていますが、摂餌忌避の可能性があると考え、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成してございます。

先生方にお伺いしておりますのは③と④でございます。①につきましては、御確認をいただいた先生方からコメント、了解しましたといただいております。③と④につきましては、先生方から御同意をいただいております。

続きまして、64ページから(3) 2年間慢性毒性試験(ラット) ③、参考資料として以前記載されていたものなのですが、こちらは試験成績報告書の提出なし、それからドシエにも記載がなしということで、より新しいGLPに即して実施された試験がございまして、削除してよろしいか、扱いについてお伺いしたところ、先生方から削除でよいというふうにコメントいただきまして、それを踏まえ、削除してございます。

それから、(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ)を65ページの2行目から記載してございまして、こちらは前版で記載されていましたが、今回試験成績報告書の提出なし、ドシエにも記載なしということでございました。

66ページの1行目下の【事務局より】のボックスにあるのですが、7.(7) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)よりも最小毒性量が低いことから、記載を残す案としてお伺いしましたところ、先生方から記載を残すことに同意ということでいただいて、〇〇から報告書も提出してもらおうほうがよいと思いますといただいておりましたので、今回入手しまして、先生方にお送りしてございます。

事務局のほうでは、提出された報告書に基づきまして、65ページの3行目に中間と殺群に関する記述を追記、表44に体重増加抑制が認められた時期を追記、250 ppm以上投与群と50 ppm以上投与群のところに所見が認められた時期、例数について追記を行って

ございます。こちらを御確認いただければと思います。

新たに御確認をお願いしたい点につきまして、67ページに記載してございまして、④の体重増加抑制に関してARfDの検討をお願いいたします。平均体重と平均体重増加量は表に記載しているのですけれども、投与1週から投与2週にかけて、いずれの投与群も1,000 ppm投与群では大きな差が認められず、投与53週で体重増加抑制が認められるといったような状況になっていますので、ARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいとさせていただきます。

続きまして、67ページからが(5)18か月間発がん性試験(マウス)でございまして、特段所見などにつきましてはコメントを頂戴してございません。69ページにOECDテストガイドラインとの相違点について記載してございますけれども、鼻腔の病理組織学的検査が実施されていないということで、先生方からは評価可能というふうにいただいております。〇〇から、限定的な評価は可能と考えますといただいております。

長期の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。

それでは、ページを戻りまして、56ページの8. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。

(1)2年間慢性毒性試験です。次のページに移りまして、57ページの下ボックス【事務局より】ですけれども、各種検査における実施項目の不足等に関してコメントを求められておりましたが、いずれの先生も評価可能であるという回答をされております。

また、58ページのボックス、2段目、中間と殺において認められた毒性試験について表を作成したということで、これはオーケーということです。

それから、下のボックスです。2年間慢性毒性試験と2年間の発がん性試験で別々で記載されていたものを併合試験のスタイルで書き直したということで、御同意いただいております。

次のページ、59ページに表41-1ということで、非腫瘍性病変が記載されております。

また、60ページ、表41-2ということで中間と殺群の評価が追加されております。ここで腎臓の乳頭壊死、限局性なのか限局性がないのかについてはタームを統一するというので、これは御異論ないかと思っておりますので、修正させていただきます。

また、60ページの下ボックスです。【事務局より】でOECDテストガイドラインとの相違点ですけれども、動物数が多いということですので、こちらは全く問題ないかと思っております。

引き続きまして、61ページ、下のボックスです。こちらは①ですけれども、肺動脈の石灰化に関する注釈を削除したということです。

②は毒性所見について表を作成した。先ほど御説明したとおりです。

③は摂餌量減少から体重増加抑制が認められたものですので、毒性所見とはしなかったということです。

④として体重増加抑制及び摂餌量の減少があったと。摂餌忌避のためにARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、これについて御意見を申し上げますということです。

①、③、④全て事務局の案に同意ということですのでけれども、〇〇、④についてコメントいただけていないようですが。

○ 〇〇

すみません。マルの数字を間違えました。④も同意です。

○ 〇〇

全て事務局案に同意ということです。ありがとうございます。

引き続きまして、64ページまで飛びます。(3) 2年間慢性毒性試験③というのがあったのですが、こちらは報告書の提出がないということで削除ということで、65ページ上のボックスです。先生方、皆さん御同意いただけております。

その下、(4) 2年間慢性毒性試験(イヌ)に関してです。こちらについて、66ページにボックスがございます。これは試験成績及びドシエにも記載がなかったのですが、最小毒性量が低いということで記載を残したいという事務局案に全ての先生が御同意されていて、〇〇からは、報告書を提出してもらってくださいということです。

67ページの【事務局より】と書いてあるところですが、提出された報告書より追記の内容が提示されております。ここでは④1,000 ppmの雌雄で認められた体重増加抑制に関して、どうでしょうかということですのでけれども、投与1、2週にかけては大きな差がなかったと。53週目に変化が出てきたということで、ARfDのエンドポイントとしないという案ですので、これは特に異論ないと思いますが、大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、67ページの下(5) 発がん性試験(マウス)です。

68ページに続いて記載があって、69ページのボックスでOECDテストガイドラインとの相違点に関してコメントを求められておりますけれども、いずれの先生も評価可能ということですので、これで慢性試験は終わりということですが、全体を通して毒性のほうで何かコメントありますか。大丈夫でしょうか。

〇〇、お願いします。

○ 〇〇

大したコメントではないのですが、57ページの表39-1と2の横棒が長い気がするのです。あと、59ページと60ページの表41-1と2の横棒もそうなのですが、普通より横棒が長いかなと思ったので、ちょっと確認してください。

○ 〇〇

これはダッシュになっているのかな。特殊文字の2バイトの横棒になっているので、この辺、事務局のほうで従来の横棒に統一、書式の見直しをよろしく願いいたします。

ほかに何かここまでのところで気がついた点はありますでしょうか。

なければ生殖発生毒性試験のほうに移らせていただきます。

事務局のほう、御説明をよろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。引き続きお願いいたします。

9. 生殖発生毒性試験につきましては69ページからになります。今回はラットの1世代繁殖試験が新たに追加提出されてございます。

それから、先生方に大変御不便をおかけして申し訳なかったのですが、今回評価書案を作成した際に、事務局のほうでは評価要請を受けたときに用いたドシエで作成してございました。先生方にお送りすることとなった評価資料が事務局で持っていた評価要請時の資料と1ページずつずれていたようで、今回、先生方に御不便をおかけしたというような状況でございます。失礼いたしました。

では、内容のほうに行かせていただければと思います。69ページの7行目からが(1)2世代繁殖試験(ラット)でございます。こちらは以前から提出されている試験でございます。OECDテストガイドラインからの逸脱につきましては70ページの13行目下の【事務局より】のボックスに記載してございます。7点ほど相違点が特定されてございまして、評価に影響はないと考えるというふうにとめられているのですが、○○からは、①から⑦についてですが、9.(2)の試験で満たされており、それぞれ評価条件にある相違について適切に考察をする必要があると考えますといただいております。

○○からは、回答は受け入れ可能。○○からは、問題ないというふうにコメントをお寄せいただいております。

⑥につきまして、○○からコメントを追加でお寄せいただいております。繁殖に関する指標の計算方法が少し異なるという点について、どの点が異なっているか明確にできませんでしょうかといただいております。事務局で確認しましたところ、具体的な計算方法の相違点は把握していませんけれども、OECD TG416によりますと、試験報告書には、結果として交尾率、受胎率、出産率、生存率を記載することとなっておりますが、ドシエによると妊娠率、分娩率、離乳時生存率を算出したと記載されていますと記載させていただいております。御確認いただければと思います。

それから、71ページの2つ目の【事務局より】ボックスのところもARfDのエンドポイントについて検討をお願いしてございましたが、こちらは体重測定が4~5週間隔ですので、検討を行わないという案で記載したところ、○○から、間隔が空き過ぎているため、その対応でよろしいかと思っております。○○から、同意いたします、○○から、承知しましたといただいております。

それから、71ページの1行目下の【事務局より】のところを御覧ください。この2世代繁殖試験はP世代及びF₁世代の妊娠雌動物を使用して発生毒性試験が実施されていますけれども、初版の審議において、供試動物に感染性の病変がみられたこと、催奇形性をみるのに適した投与時期ではなかったという理由から、記載しないこととされておりました。

〇〇からは、投与時期が修正されていないのであれば、その内容でよろしいかと思えます。〇〇から、よろしいと思えますというふうにいただいております。

②は発生毒性試験のOECDテストガイドラインとの相違点について記載したものとなっています。〇〇からは、適切に考察をする必要があると考えますといただいております。

72ページの3行目から今回追加された(2) 1世代繁殖試験(ラット)についてでございます。認められた所見は、73ページに表を記載してございまして、親動物、それから児動物ともに脾褐色色素沈着といった所見がみられておりまして、ここをNOAEL所見にしまして、無毒性量は10 ppm投与群という案で作成してございます。

本文及び所見につきましては、今御紹介いたしますけれども、〇〇から、生殖の毒性所見として脾臓の所見に基づいて取っていたか御検討くださいというふうに頂戴いたしました。OECDテストガイドライン上、病理組織学的検査を行いましたら、NOAEL所見の検討に資するようになるという記載がございましたので、生殖特有の所見ではなく、全身毒性に関するものかと思えますけれども、記載しているところとなります。御確認いただければと思えます。

続きまして、事務局からお伺いしていた点を73ページの2行目下の【事務局より】に記載してございました。ARfDのエンドポイントについてとなりまして、まず①ですけれども、包皮分離日齢遅延が有意に認められているが、ドシエによると低体重による二次的影響というふうに記載されてございまして、本文中にその旨記載して、ARfDのエンドポイントとしないという案で記載してございます。先生方からは、同意又は承知といったようなコメントをいただいております。

②ですけれども、臓器の絶対重量及び比重量の変化が幾つか認められていますけれども、ドシエでは低体重による二次的影響と考察してございまして、評価書案には病理組織学的変化が認められた脾臓、腎臓、胸腺、それからF₁世代の精巣上体精子数減少を認められた精巣上体の重量変化を毒性所見として記載してございます。

〇〇からは、比体重の変化がみられている臓器については、具体的な毒性について考察するべきと考えますといただいております。〇〇、〇〇からは、同意しますという趣旨のコメントをいただいております。

続きまして、【事務局より】の③ですけれども、精巣上体精子数減少が認められているのですが、ドシエによると、その他の生殖に関する指標は影響がみられていなく、繁殖能に対する影響は認められないとする記載案としましたとお送りしてございました。

〇〇からは、精巣上体の異常については記載するべきですが、生殖能については同意します。〇〇、〇〇からは、同意しますというふうにコメントを頂戴してございます。

④です。体重増加抑制について、こちらもARfDのエンドポイントとするかどうか御検討をお願いしてございまして、程度は僅かなので、ARfDのエンドポイントとしないということで、〇〇と〇〇より御同意をいただいております。

⑤ですけれども、胸腺頸部残留がF₁世代で認められているのですが、低体重又は発育遅延による二次的変化と考察されていることから、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成しました。先生方から御同意をいただいています。

最後に⑥です。T₄の有意な減少が認められたのですが、毒性所見としないという案で記載しました。

〇〇、〇〇からは、確認又は同意しますといただいております。〇〇からは、F₁世代雌や雄（P、F₁ともに）ではそのようなT₄の低下がみられないことと併せて、それに関連したT₃の低下もみられません。TSHに変動がない点も含め、P世代の70 ppm以上投与群におけるT₄の有意な減少は偶発的であり、毒性所見としないことが妥当と考えます。なお、一般的にT₄の基礎値は40 ng/mLあたりなので、その数値だけを見ても甲状腺機能低下には当たりませんと頂戴してございます。

続きまして、（3）発生毒性試験（ラット）①でございまして、認められた所見は表52にまとめてございます。OECDテストガイドラインとの相違点ですけれども、11行目下の【事務局より】ボックスに記載してございまして、①から⑤について特定され、ほかのラットの発生毒性試験や繁殖毒性試験で満たしているとされています。⑤につきましては、胎児の外表検査及び内臓検査に影響が認められないことから、評価に影響はないと考えるというふうに考察されています。

〇〇からは、9.（5）はウサギではないでしょうかといただいております。こちらは申し訳ありません、事務局の記載ミスでございまして、おっしゃるとおりと思います。また、評価条件の相違については、項目ごとに丁寧に考察するべきと考えます。⑤については確認しましたといただいております。

〇〇から、③から⑤について検査時期が離乳時であり妊娠末期ではないので、厳密には満たしていないが、申請者の回答はおおむね受け入れ可能ですといただいております。

事務局からは、ARfDのエンドポイントについて2点お伺いしてございました。母動物で認められた体重減少、体重増加抑制、それから摂餌量減少につきまして、投与開始直後から体重が減少していること、それから摂餌量減少も強制経口投与ですがみられているということで、ARfDのエンドポイントとするという案で作成してございます。

①の体重増加抑制などにつきましては、事務局案に御同意の旨、先生方からいただいています。

②としまして、児動物で舌骨、尾椎椎骨等の骨化遅延がみられた。それから、骨格変異が認められているというところで、母動物に毒性影響が認められない用量で認められたことから、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案で作成しました。

〇〇、〇〇より、同意します、確認しましたというような旨をいただいております。〇〇から、これまでの審議で骨化遅延及び骨格変異を毒性所見としてどのように取ってきたか、基準を教えてくださいませんか。なお、舌骨未骨化に関しては、対照群に最も多く

出現しています。本件の骨化遅延及び骨格変異が毒性所見として当てはまるということでしたら、ARfDのエンドポイントでよいと思いますというふうにいただいております。

先生方に先週金曜日にオンラインストレージでお送りいたしました机上配布資料3について、お手元に御用意いただければと思います。こちらは(3)発生毒性試験(ラット)①の報告書の抜粋になります。1ページ目の下に12と書いてあるページのちょうど真ん中ぐらい、”There was also an increase in”と書いてあるところ辺りが結果になります。こちらは確認しましたところ、結果の表は後ろの23ページとあるTable 7のところになりますけれども、舌骨の未骨化に関しては対照群が一番多く、投与量が上がるにつれて頻度が下がっているということ、尾椎椎骨等につきましては、一番上の75 mg/kg 体重投与群のところでは毒性所見とされているのですけれども、20 mg/kg 体重投与群では有意差のマークはなく、報告書の本文にも毒性所見とされている旨がないこと、胸骨に関しては有意差のマークはついていませんが、本文で胸骨未骨化が認められているといった旨がございました。再度の御検討のお願いで恐縮ですが、毒性所見とすべき所見を御確認いただき、また、ARfDのエンドポイントとするかどうかについても、御確認いただければと思います。

続きまして、76ページからが(4)発生毒性試験(ラット)②でございます。こちらは表53に毒性所見をまとめてございまして、その10行目下から【事務局より】ボックスを設けてございまして、OECDテストガイドラインとの相違点について記載してございます。①から⑤につきまして、先ほどと同様に検査未実施の項目があるのですが、ラットの繁殖毒性試験で満たしていること、④については外表検査及び性別判定時に影響がみられていないことから、この相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられてございまして、〇〇より、⑤は性別判定に影響がないということのみであれば、根拠としては弱いと考えます。また、評価条件の相違については、項目ごとに丁寧に考察するべきと考えますといただいております。〇〇からは、先ほどいただいたコメントと同様のコメントをいただきました。再掲してございます。

その下、【事務局より】のボックスを設けてございまして、2点お伺いしてございました。まず、体重増加抑制、摂餌量減少につきまして、20 mg/kg 体重投与群の母動物についてはARfDのエンドポイントとしないという案で作成してございます。

その上の用量の75 mg/kg体重投与群の母動物につきましては、体重が減少しており、摂餌量も減少しているということで、ARfDのエンドポイントとするという案で作成しました。いずれも〇〇、〇〇、〇〇から御同意をいただいております。

78ページに参りまして、②で胎児に認められた骨化遅延(鼻骨等)につきまして、母動物で毒性影響が認められない用量で認められていますので、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作成してございました。先生方からは、〇〇から投与時期が異なるため、ラット②の試験に合わせた評価にするべきと考えますといただいております。〇〇から、胎児体重に低値がみられないことから、体

重と相関しない変化なので、毒性所見としてよいと思います。ラット①試験でも骨化遅延が認められるので、妊婦に対するARfDのエンドポイントでよいと思います。〇〇から、ドシエによれば5 mg/kg体重/日の胎児では体重変化はなく、鼻骨骨化不全がみられているので、胎児の発育遅延による骨化不全というドシエの考察の理解ができませんでしたといただいております。

こちらがARfDのエンドポイントとなった場合、この試験のこの所見が一番低い用量での毒性所見となり無毒性量が得られない用量ですので、追加係数についても後ほど御検討をお願いできればと思います。

続きまして、(5) 発生毒性試験 (ウサギ) ①を78ページ、2行目から記載してございまして、79ページにOECDテストガイドラインとの相違点を記載してございます。投与期間が短い、母動物の甲状腺重量測定と病理組織学的検査を行っていないということが特定されてございます。〇〇から、甲状腺の検査を行っていない件につきまして、ほかの動物種の試験において大きな影響が認められていませんという考察をされているのですけれども、それに対して異なる動物種で表現型がないことは根拠として弱いと考えます。甲状腺の重量等の表現型がないのであれば、同意しますといただいております。〇〇からは、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、机上配布資料2でお送りしております文献を御紹介いただきました。

事務局からARfDのエンドポイントにつきまして御検討をお願いしておりました。体重増加抑制がみられているのですけれども、程度が僅かということで、エンドポイントとしないということで記載してございます。これにつきましては、先生方から確認又は同意のコメントをいただいております。

それから、骨化遅延につきまして認められたと初版の審議で記載されているのですけれども、統計学的有意差はないものの毒性所見として判断されているといった状況でございます。具体的な部位を追記すべきかどうか御検討をお願いしてございました。また、母動物の体重増加抑制が同じ用量で認められていますので、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成してございます。この点につきましては、〇〇から部位の表記をすべきと考えますといただいております。〇〇からは、低体重が胎児に認められないことから、体重と相関しない変化なので毒性所見でよいと思います。ARfDのエンドポイントにはしなくていいと思います。具体的に記載するならば「骨化遅延 (尾椎椎体)」でどうでしょうかといただいております。〇〇から、記載可能でしたらラットのように記載してみてもいいかといただいております。

関連しそうな所見につきまして、上の表にまとめてございますので、記載の案を〇〇からいただいておりますけれども、こちらでよろしいか確認させていただければと思います。

続きまして、80ページの(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ②でございまして、〇〇から、投与時期について修正いただきました。ありがとうございます。

81ページに【事務局より】を記載してございまして、OECDテストガイドラインとの

相違点につきましては、甲状腺について記載されてございまして、〇〇より、異なる動物種の表現型は根拠としては弱いと考えます。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おります。〇〇からは、先ほどと同じコメントをいただいた旨、記載してございます。〇〇からは、よろしいと思っておりますといただいております。

事務局から2点お伺いしております、1点目、切迫と殺が認められているものにつきましては所見を追記しましたということ、こちらについては先生方から御確認をいただいております。

続きまして、ARfDのエンドポイントにつきましては、着床後後期死胚率増加、それから〇〇に記載、修正いただきましたが、生存胎児数減少について、母動物で体重増加抑制がみられる用量において認められたため、ARfDのエンドポイントとしないということで、先生方から御確認をいただいております。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

生殖発生毒性試験は69ページのところ、5行目下の【事務局より】のボックスからになります。

〇 〇〇

あと残すところ15分ということですので、急いでいきたいと思っております。

69ページの5行目からです。ラットの1世代繁殖試験が新たに追加されております。

あとはドシエのページが1ページずれていましたけれども、事務局と皆様にお送りしたのが少しずれていたということで修正されております。

まずは(1) 2世代繁殖試験(ラット)、69ページから70ページですけれども、70ページの13行目下の【事務局より】のボックスについて、OECDテストガイドラインとの相違点についてなのですけれども、①から⑦までの相違点がありまして、〇〇、①から⑦についてですが、9. (2)で満たされているということですので、それぞれ評価条件にある相違について適切に考察をする必要があると考えますということです。〇〇のほうからは、回答は受け入れ可能、〇〇のほうは、⑤は問題ないということです。

⑥はちょっと置いておきたいと思っておりますけれども、まず〇〇、こちらは今回の回答では不十分ということだと思っておりますけれども、追加で考察を求めるといっていいのでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

こちらは(2)のほうでほとんどカバーされているので、(1)のほうは参考資料でもいいのではないかなと考えております。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。参考資料でよいのではないかといいことですね。それから、〇〇のほうから⑥繁殖に関する指標の計算方式が少々異なるということで、

事務局のほうから⑥について回答がありますけれども、こちらをお読みになって、コメントはございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

ドシエの234ページに書かれており、納得しました。申請者側の書き方として、ほかの箇所にもありましたけれども、「少し変わっている」とか、「少し違っている」とか、「少し異なる」とか、それらの文言をもうちょっと具体的にしておしよったという希望を込めたコメントでした。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。もう少し丁寧に書いてほしいということですね。

このところでもう一つ、下の事務局欄です。71ページの1行の上のほうなのですが、【事務局より】でP世代の500 ppm投与群において、体重増加抑制があるのだけれども、ARfDのエンドポイントとしなかったということで、皆さん御同意いただいている試験です。ここは異論ないと思いますけれども、この2世代繁殖試験、○○のほうから参考資料でいいのではないかという御意見がありましたけれども、ほかの先生方、いかがでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

9. (2)の試験が新たに提出されていますので、この試験は検査項目の不足が多く、感染症の疑いもあったようなので、私も参考資料でいいのかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も御同意いただいたということですね。供試動物に感染性の変化がみられたことと、それから、催奇形性を見るには適した時期ではないことから、参考資料ということで対応させていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

恐れ入ります。事務局ですけれども、よろしいでしょうか。

今の御意見は、9. (1)の2世代繁殖試験自体を参考資料にするという御意見でよろしいですか。①の話ですとか、②の話ですとか、催奇形性の試験というのが入り乱れていましたので、念のためです。といいますのは、2世代繁殖試験の補足として(2)の1世代繁殖試験が実施されていまして、そちらで補足可能な部分もあるという御意見かと思って聞いていたのですけれども、ガイドライン上は2世代の影響を確認するという事になっていまして、(2)の1世代繁殖試験によって(1)の2世代目の繁殖能に関する考察

も可能ということかどうかという点が気になりましたのと、ちょっと話が若干混線しているのかと思った点もありまして、念のため確認させていただいた次第です。

○ ○○

ありがとうございました。

今、2世代繁殖試験というところと、追加されたのは1世代繁殖試験ということで、2世代目の毒性がみられていないのではないかということですが、それを踏まえて、

○○、コメントいただけますでしょうか。

○ ○○

○○です。

まず(1)の2世代繁殖試験のほうなので、ちょっと実検体についてどうなのというところが見受けられたので、今、参考資料にというふうにさせていただきました。

2世代繁殖試験のほうなので、1世代繁殖試験のほうにちょっと入っているところがあるのかなと思って、(2)のほうの親世代と子世代の表現型が混ざっているところがあって、(1)と(2)と併せて評価ができているところが曖昧なところがありましたので、すみません、ちょっと答えになっていないのですが、1世代繁殖試験のほうでは2世代のほうの繁殖試験のほうもカバーできないのではないかと考えて、参考資料にというふうに思っております。

以上です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。

○○、コメントを求めてもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

2世代繁殖試験が農薬登録の試験としてどうしても必要であるということであれば、そのまま残していいと思うのですが、古い試験なので検査項目が大幅に足りないことや、環境も書いていないし、非常に足りない部分が多いので、評価にはちょっと苦しいものがあると思います。あと、拡張型の1世代繁殖試験が追加されているのですが、(2)のところコメントをしようと思っていたのですが、表51でF₁世代の児動物というのが哺育期間と生育期間が混ざってしまった結果が書かれていますので、F₁世代の繁殖がされていないということだけで、あとは2世代繁殖試験と同様の表修正をしていただきたいです。それでほぼ繁殖能評価は可能であるかと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○にもコメントいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

(1) の 2 世代繁殖試験のほうは、確かに 2 世代ということをやっているのですけれども、当時の飼育室のクリーン度が多分あまりよくなかったのだらうなと思えることと、やはり測定項目が非常に少ないといったところがあります。

ただ、(2) の試験は 1 世代の繁殖試験はやっているということで、データを補完するような意味も含めて、削除ではなく (1) は参考という位置づけで考えました。

以上です。

○ ○○

分かりました。

2 世代繁殖試験という名前はあるけれども、2 世代の評価ができないような状況であるというような位置づけかもしれませんね。供試動物の感染性があつたりとか、時期を逸脱しているということもありますし、検査項目も少ないということで、(1) の 2 世代繁殖試験は非 GLP 試験でもありますので参考資料ということにして、拡張型の 1 世代繁殖のほうで評価をするということで先生方の御意見が一致しているかと思います。

事務局のほうはこちらで大丈夫そうでしょうか。

○ ○○

すみません。2 世代繁殖試験は評価に使えませんという御判断ということで、OECD テストガイドライン上の話をもう一度させていただきますと、農薬の評価をする際には、被験物質を 2 世代にわたって投与して、生殖機能も含めて色々な影響、科学的知見を得てくださいというのが OECD テストガイドラインの記載ぶりです。それに当たって試験方法としては具体的に 2 世代繁殖試験が例示されているということなのですけれども、今回提出されている 1 世代繁殖試験で 2 世代にわたる繁殖能についても予測可能というか、評価可能というか、そういった御意見ということなんでしょうか。御解説をお願いできないでしょうか。

○ ○○

よろしく申し上げます。堂々巡りのような気もしますが、まずは○○、お願いしてもよろしいでしょうか。

○ ○○

②のほうなのですけれども、子供世代の繁殖までやっていないので、2 世代繁殖試験とはならないと私は考えております。子供の発生の影響までは見ているのですが、繁殖能までは見ていないと考えております。

以上です。

○ ○○

○○に聞いても同じかもしれませんが、○○、申し上げます。

○ ○○

〇〇です。

確かにF₁世代の妊娠、哺育は調べていないので、F₁世代の繁殖能力に異常がないと判断はできないと思うのですが、2世代繁殖試験で調べていない検査項目が多数含まれていることを考慮すると、拡張型1世代試験の結果からこの剤の繁殖能に対する影響まで評価できると私は思いました。よろしくお願いします。

〇 〇〇

2世代まで評価可能であると。

〇 〇〇

そうですね。可能であるというふうに考えました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

その上では、OECDテストガイドラインからの逸脱はない、OECDテストガイドラインに即した評価がされているという理解でよろしいでしょうか。〇〇。

〇 〇〇

OECDテストガイドラインの評価はされていないと思います。2世代目の繁殖期間がないので。ただ、繁殖能に対する影響については評価できるということです。

〇 〇〇

2世代目の繁殖能に関する評価はできる。

〇 〇〇

いや、そうじゃなくて、2世代目の繁殖能ではなくて、この剤の繁殖能に対する影響。2世代目については、やはりやってみないと分からないと思います。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

〇 〇〇

ただ、やらなければいけないということではなく、拡張型1世代試験の結果をみてそういうふうに判断できると思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、コメントを求めてよろしいでしょうか。

〇 〇〇

難しいのですが、(2)の拡張型1世代の試験では、F₁は10週齢までしか投与しておらず、繁殖能まではみていないのですよね。そこでどう評価するかということなのですが、調べていないので、F₂まで取っていないので、分からないとしか言いようがないです。

答えになっていないかもしれないですけども、(1)では、やはり感染症が出たというところがあったりして、清浄度のよくないところで繁殖試験をやったところで果たしてそれを採用できるかどうかということは、難しいところもあって、明確になかなか言えません。

○ ○○

ありがとうございます。

ちょっともう時間が押していて、マネジメントが至らなくてすみません。この件、2世代繁殖試験を新たにやってもらうというよりは、ここにまずは残しておいて、一応2世代はやってあるのだけれども、評価し切れないところは拡張型の1世代繁殖試験でカバーしているという位置づけだったら大丈夫ということでしょうか。それも駄目ですか。

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

(1)の2世代繁殖試験を残しておいてもいいと思います。これは議論されたので、検査項目が不足しているところを書いておいていただければいいかと思います。

あと、事務局のほうにお聞きしたいことがありまして、無毒性量なのでですけども、以前、過去の剤で一般毒性と繁殖能に対する毒性は分けて記載されていたのもあったような気がするのですが、この剤の評価書はそういう分け方はしていないということですか。

○ ○○

事務局です。

一般的な記載方法なのでですけども、繁殖能に対する影響が認められている場合に、一般毒性と繁殖能に対する毒性を分けて記載しているのですけれども、今回は繁殖能に対する影響は認められなかったというふうに2試験とも評価書案に記載されていて、認められている影響はもう一般毒性と自明ですので、そういった場合は特に書き分けていないというのが一般的な記載ぶりです。

○ ○○

○○。

○ ○○

○○です。

すみません。長引いてしまって申し訳ないのですけれども、(1)はいいのですが、(2)の無毒性量は原著レポート、あるいはドシエの結論と異なっているようなのですけれども、御確認いただけますでしょうか。コメントを出したときは、ちょっと確認不十分で申し訳なかったのですけれども、原著レポートでは繁殖能に精巣上体精子数減少に影響というふうにとっているような書きぶりなのですが、いかがでしょうか。

以上です。

○ ○○

その点ですけれども、この精巣上体の精子数減少を繁殖能への影響と取るかどうかについては、調査会で御審議いただければと思います。

事務局のほうでは、過去の事例は確認いたしまして、精子数の減少だけでいわゆる児の数とか受胎率といったものに影響がない場合は、必ずしも繁殖能に対する影響として判断されていなかったというような過去の事例をみつつ、今回このような評価書案として御提案している次第でございますけれども、何を繁殖能として判断されるかという点につきましては、調査会のほうで御議論をお願いできればと思います。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

承知いたしました。次の回で議論させていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。

10分ほど時間を押してしまいましたけれども、大変申し訳ございません。事務局、この続きは次回ということでよろしいでしょうか。

○ ○○

事務局の不手際で時間を超過してしまい申し訳ございません。では、続きは次回ということでよろしいようでしたら、そのようにお願いいたします。

○ ○○

では、ぜひとも次回にお願いしたいと思います。

○ ○○

では、先ほどコメントいただきましたⅡ． 7．（6）90日間亜急性毒性試験（マウス）②とⅡ． 4．（1）①イネの代謝試験につきましては、リスク管理機関のほうに報告書の提出を求めて、提出されましたら、含めて御審議をお願いしたいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

それに加えて、時間を超過していて申し訳ないのですけれども、次回御審議の部分で、次回の審議までの間に何らかリスク管理機関に確認しておくこと次回スムーズという点がもしございましたら、調査会終了後でも結構ですので、メールベースで先生方全員宛てというような形で御連絡いただけますでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。

ぜひとも次の審議がスムーズに進むように、必要なデータがあれば事務局のほうにお知らせいただければと思います。

本日は大変マネジメントが悪く申し訳ございませんでした。これで専門調査会を終了し

たいと思います。お疲れさまでした。

以上