

# 食品安全委員会農薬第四専門調査会

## 第37回会合議事録

1. 日時 令和6年10月11日（金） 9:58～12:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

### 3. 議事

- (1) 農薬（イソシクロセラム）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、高木専門委員、永田専門委員、藤井専門委員、  
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

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、  
柴田室長補佐、糸井専門官、中井専門官、駒林係長、鈴木係長、山守係長、  
貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、倉田技術参与

### 5. 配布資料

資料1 イソシクロセラム農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 イソシクロセラム参考資料（非公表）

### 6. 議事内容

○ ○○

ただいまから第37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7名、専門参考人3名に御出席いただいております。

食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

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。9月17日付で専門官の〇〇が異動しまして、専門職の〇〇が着任しております。どうぞよろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

皆さん、おはようございます。それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（イソシクロセラム）の食品健康影響評価についてです。

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

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

〇 〇〇

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

お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてイソシクロセラム農薬評価書（案）。

資料2として論点整理ペーパー。

机上配布資料として3点ございまして、こちらはいずれも試験報告書等を抜粋した補足資料になってございます。3点目につきましては、昨日電子ファイルで追加送付させていただいております。

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、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

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。

〇 〇〇

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

本日の議事について専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、

平成15年10月2日委員会決定に規定する「調査審議等に参加しないこととなる事由」に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

○ ○○

それでは、農薬（イソシクロセラム）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。よろしく願いいたします。

○ ○○

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

まず、審議の経緯から御説明いたします。3ページ目をお願いいたします。1行目から審議の経緯について記載がございます。本剤は、本年6月18日に要請事項説明を受け、本日御審議をいただくものです。新規化合物であり、今回が初回の審議となります。

続けて、評価対象農薬の概要の説明に移ります。5ページ目をお願いいたします。1行目から評価対象農薬の概要について記載がございます。本剤の用途は殺虫剤で、化学名等は記載のとおりでございます。

次のページに構造式がございますが、本化合物は異性体が4つある構造をしており、原体はこの4つの混合物という形となっております。

6ページ目の6行目から物理的・化学的性状について記載をしております。

その下に【事務局より】のボックスを設けております。先ほども申し上げたとおり、イソシクロセラムの原体は4種の立体異性体の混合物であり、物理的・化学的性状については、4種の混合物及び各異性体の5つの報告書が提出されておりました。環境中動態、植物代謝及び家畜代謝で異性体比に変化がないとの結果が示されていること、各試験結果はおおむね類似していたことから、4種の混合物のデータのみをこちらの物理的・化学的性状の欄に記載いたしました。

○○より、同意いたしますとコメントをいただいております。

その下、9行目から開発の経緯について記載がございます。イソシクロセラムは、イソキサゾリン系殺虫剤であり、昆虫のGABA受容体に結合してアロステリックに阻害することにより、殺虫作用を示すと考えられております。

続いて、試験の概要に入ります。7ページ目をお願いいたします。12行目から1. 土壌中動態試験の記載がございます。

○○より、特段コメントはない旨をいただいております。

13行目から（1）として好氣的土壌中動態試験の記載がございます。結果は表1に示したとおりの内容となっております。

続いて、次のページ、8ページ目をお願いいたします。1行目から（2）嫌氣的土壌中動態試験について記載がございます。こちらの結果は表2にまとめたとおりとなっております。

続いて、その下、9行目から(3) 土壌表面光分解試験について記載がございます。結果は表3に示したとおりの内容となっております。

続いて、次のページに進みまして、9ページ目の6行目から(4) 土壌吸脱着試験について記載がございます。こちらの結果については、表4にまとめたとおりの内容となっております。

続いて、13行目から2. 水中動態試験の記載がございます。

こちらについても、〇〇から、特段コメントはない旨をいただいております。

その下、14行目から(1) 加水分解試験について記載がございます。こちらの結果については、表5にまとめたとおりの内容となっております。

続いて、次のページに進みまして、5行目から(2) 水中光分解試験について記載がございます。こちらの結果につきましては、表6にまとめたとおりの内容となっております。

続いて、18行目から3. 土壌残留試験について記載がございます。

こちらにつきましても、〇〇より特段コメントはない旨をいただいております。

こちらの結果につきましては、次のページの表7にまとめたとおりの内容となっております。

続いて、その下、11ページ目の11行目から4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験の記載がございます。

本項目につきまして、〇〇、〇〇より特段意見はない旨をいただいております。

12行目から(1) 植物代謝試験の記載がございます。まず1つ目として、①水稲の試験の記載がございます。結果は表8にまとめたとおりとなっており、結果としては、主要成分は未変化のイソシクロセラムであった。代謝物としてIが認められ、また、青刈り及び干し草において10%TRRを超えて認められたといった結果となっております。

また、その下に記載をしておりますが、本試験においてイソシクロセラムの異性体比に顕著な変化は認められなかった。また、代謝物Iにおいても、イソシクロセラム由来の異性体比から顕著な変化は認められなかったという結果が得られております。この異性体比に顕著な変化が認められなかったという結果は、他の代謝試験においても得られているものであります。

続いて、次の試験の説明に移ります。13ページ目をお願いいたします。1行目から②としてからしなの試験の記載がございます。結果は表9にまとめたとおりであり、結果としては茎葉散布では主要成分は未変化のイソシクロセラムであった。また、代謝物としてF、H、Iが認められたが、いずれも10%TRR未満であった。植溝内土壌散布では代謝物ZLが10%TRRを超えて認められましたが、ほかには10%TRRを超えたものはなかったという結果となっております。

その下、19行目の下から【事務局より】のボックスを設けております。こちらについて御説明いたします。こちらの内容なのですが、からしなの試験については、もともと行っていた試験に加えて追加の試験が行われております。その追加の試験の内容を簡単に御

紹介いたしますと、もともとの試験で得られていたHPLCの分画の一部について、HPLCの条件を変えた上で再度測定を行った結果、もとの試験とは異なる結果が得られたといった状況になっております。

こちらの【事務局より】のボックスでお伺いしているのは、からしなの試験の記載内容が、追加試験の結果も加味した内容を考慮した上で記載したことについて伺ったものとなっております。こちらについて特段御意見はいただいております。

続けて、次の試験の説明に移ります。14ページ目をお願いいたします。8行目から③トマトの試験について記載をしております。結果は表10にまとめたとおりとなっております、いずれの試料においても主要成分は未変化のイソシクロセラムであった。代謝物としてIが認められ、葉部において10%TRRを超えて認められたといった結果となっております。

続けて、次のページ、15ページ目をお願いいたします。4行目から④大豆の試験について記載がございます。結果は表11にまとめたとおりであり、代謝物としてF、I及びZG+M563/1が認められ、Fは干し草、Iは青刈り及び干し草において10%TRRを超えて認められたといった結果が得られております。

続いて、16ページ目をお願いいたします。16行目から植物における主要代謝経路をまとめております。内容としましては、オキソイソオキサゾリジン環の脱離による代謝物Iの生成と考えられた。ほかに、脱エチル化による代謝物Hの生成とそれに続くオキソイソオキサゾリジン環の開環による代謝物Fの生成、イソオキサゾリン環の開裂による代謝物ZLの生成も考えられたというふうにまとめております。

続いて、その下、21行目から（2）作物残留試験の結果を記載しております。今回作物残留試験については、国内と海外の試験成績が提出されております。まず、国内については、イソシクロセラム並びに代謝物I及びNを分析対象とした試験が実施されております。

結果については、後ろの別紙3のほうにまとめておりますが、イソシクロセラムの最大残留値は、最終散布7日後に収穫した茶の9.26 mg/kg、代謝物Iの最大残留値は、最終散布7日後に収穫した茶の0.43 mg/kgであった。代謝物Nはいずれの試料においても定量限界未満であったという結果が得られております。

また、海外においては、コーヒー豆を用いたイソシクロセラム並びに代謝物I及びNを分析対象とした試験が実施されております。

結果は後ろの別紙4にまとめております。イソシクロセラムの最大残留値は、最終散布60日後に収穫したコーヒー豆の0.02 mg/kgであった。代謝物I及びNはいずれの試料においても定量限界未満であったといった結果が得られております。

その下、12行目から（3）家畜代謝試験の記載がございます。まず1つ目として①ヤギの試験の記載がございます。こちらの結果は表12から表14にまとめたとおりであり、乳汁、臓器及び組織中の主要成分として未変化のイソシクロセラムが認められ、10%TRRを超える代謝物としてG、H及びNが認められたといった結果が得られております。

す。

こちらの試験について、36行目の下から【事務局より】のボックスを設けております。こちらの内容については、先ほどの植物代謝のからしなの試験で紹介した内容と同じですが、こちらの試験についても、もとの試験と追加の試験が実施されており、追加の試験において、もとの試験とは異なる結果が得られております。こちらの評価書案の記載としては、この追加試験の結果も考慮した記載とさせていただいております。このことについてお伺いする内容としておりました。

こちらについて、〇〇、〇〇からは、同意の旨のコメントをいただいております。

〇〇からは、ハロフェニル基の標識体の投与の肝臓での代謝物Hの量が低いので何とも言えませんといったコメントをいただいております。

続いて、その下、表12の説明に移ります。こちらに各試料中の残留放射能分布についてまとめており、こちらについて合計の欄を追記するという修正を〇〇よりいただいております。

続いて、19ページ目をお願いいたします。こちらに表13として乳汁中の残留放射能濃度をまとめております。こちらに関して、〇〇のコメントに基づき表の修正を行っております。

まずはいただいたコメントを紹介させていただきます。いただいたコメントは、5行目の下から記載しております。こちらの表13の試料採取日について、投与時間、投与何時後に採取したかが分かりません。午前と午後の上下逆に表記をお願いしますといただいております。

まず、投与時間、投与何時後に採取したかが分かりませんといただいた部分については、その下に【事務局より】として記載しておりますが、事務局での報告書の確認結果をこちらに記載しております。

また、午前と午後の上下逆に表記をお願いしますといただいた部分について御説明させていただきます。こちらの試験なのですが、とある日の午後に最初の採取を行っており、その後、次の日の午前、午後といった形で試料の採取が行われております。そのため、この修正前の表は時系列順に記載をしておりました。こちら、試料採取日を見ると、上に午後、下に午前といった記載としておりますが、この午前というのは次の日の午前を指しておりました。ただ、こちらについては記載内容が分かりにくいとも思われましたので、同じ日で試料採取日を区切るといった修正をさせていただきました。その修正を行ったのが下の表となっております。なので、修正箇所としては、試料採取日の左の列の日の数字の部分をずらすといった修正をさせていただきました。こちらについて御確認いただければ幸いです。

続いて、20ページ目から表14として各試料中の代謝物をまとめております。次のページにかけて記載しております。

こちらの表14について2か所、〇〇よりコメントをいただいております。いただいた

コメントは、次の21ページ目に記載しております。

いただいたコメントを紹介させていただきます。まず、表14の二重下線部は、20ページ目のハロフェニル基の標識体の肝臓の部分に引いております。こちらについて、代謝物Hが検出されていないといただいております。

また、波線部、こちらは20ページ目のハロフェニル基の標識体の代謝物の「H (0.4)」の部分ですが、検出量がメチルフェニル基の標識体の腎臓のそれと比べると少ないのはなぜといただいております。こちらの検出量に関して、事務局において報告書を確認しましたが、その考察等も含め、原因についての記載はございませんでしたということに記載しております。

続いて、21ページ目の17行目から②ニワトリの試験の記載がございます。結果は表15から表17に記載したとおりであり、卵、臓器及び組織中の成分として未変化のイソシクロセラムが認められたほか、10%TRRを超える代謝物としてF、G、H、I、ZH、ZI及びZKが認められたといった結果が得られております。

22ページ目の10行目の下から【事務局より】のボックスを設けております。こちら先ほどまで紹介した内容と同一ですが、本試験についても、もとの試験と追加試験が実施されており、追加試験においてもとの試験とは異なる結果が得られております。評価書案の記載としては、追加試験の内容も考慮した記載とさせていただいており、その内容についてお伺いしておりました。

こちらについては、〇〇、〇〇より、同意の旨のコメントをいただいております。

その下に表15として、各試料中の残留放射能分布についてまとめております。こちらにつきましても、合計の欄を追記するという修正を〇〇よりいただいております。

次のページから表16として卵中の残留放射能濃度、表17として各試料中の代謝物をまとめております。こちらについては特段のコメントは頂戴しておりません。

続いて、25ページ目をお願いいたします。2行目からヤギ、ニワトリにおける主要代謝経路についてまとめております。内容としましては、①脱エチル化による代謝物Hの生成、その後のオキソイソオキサゾリジン環の開環による代謝物Gの生成とそれに続くアミド基の加水分解による代謝物Fの生成及び代謝物Hの酸化/転位による代謝物ZIの生成、②としてオキソイソオキサゾリジン環の脱離による代謝物Iの生成とその後の加水分解を経たラクトン体である代謝物ZJの生成、③イソオキサゾリン環の開裂による代謝物Nの生成、④N-エチル基の脱水素化による代謝物ZHの生成と考えられた。また、ヤギではオキソイソオキサゾリジン環の開環による代謝物Sの生成、ニワトリでは代謝物Iのメチルフェニル環のメチル基の酸化及び環化による代謝物ZKの生成も考えられたというふうにまとめております。

続いて、その下、12行目から(4)畜産物残留試験について記載がございます。まず1つ目として①ウシの試験について記載がございます。結果は後ろの別紙5のほうにまとめておりますが、乳汁中の分析対象化合物の最大残留値は、イソシクロセラムが0.285

μg/gであり、44.0 mg/kg 飼料相当投与群で認められた。乳汁中において、代謝物Iはいずれも定量限界未満又は検出限界未満であった。また、臓器及び組織中の分析対象化合物の最大残留値は、イソシクロセラムが0.434 μg/g、代謝物Gが0.217 μg/g、Hが0.210 μg/g、Iが0.196 μg/g、Nが0.234 μg/gであり、いずれも44.0 mg/kg 飼料相当投与群で認められたといった結果が得られております。

また、その下、31行目から②ニワトリの試験について記載がございます。こちらも結果は後ろの別紙5のほうにまとめておりますが、卵における分析対象化合物の最大残留値は、イソシクロセラムが0.161 μg/g、代謝物Gが0.0312 μg/g、代謝物Iが最大0.0777 μg/gであり、いずれも2.00 mg/kg 飼料相当投与群で認められた。また、臓器及び組織中の分析対象化合物の最大残留値は、イソシクロセラムが0.161 μg/g、代謝物Gが0.0820 μg/g、Iが0.0160 μg/g、Nが0.0403 μg/g、ZHが0.528 μg/g、ZIが0.0479 μg/g認められた。いずれも2.00 mg/kg 飼料相当投与群で認められたといった結果が得られております。

動物体内動態試験の前までは以上となります。

○ ○○

御説明ありがとうございました。

それでは、最初から確認していきたいと思えます。

まずは、5 ページ目、こちらの有効成分等々、化学名です。

それから、6 ページ目、こちらに構造式が書いてありますけれども、4種の立体異性体の混合物であるということです。各試験結果はおおむね類似していたことから、4種の混合物のデータのみを記載する案とされております。

引き続き、7 ページ目に行きます。こちらから安全性に係る試験の概要となります。

12行目から1. 土壌中動態試験について記載がございます。まず、(1) 好氣的土壌中動態試験、続きまして、8 ページ目に(2) 嫌氣的土壌中動態試験が記載されております。

次のページの9 ページ目、(4) 土壌吸脱着試験がございまして、表4の下に○○より、特段修正すべきところはないように思いましたというコメントをいただいております。

○○、大丈夫でしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、9 ページの2. 水中動態試験が記載されております。(1) 加水分解試験、次のページに移りまして10ページ(2) 水中光分解試験、それから、こちらのほうではコメントがございませんでしたということをお○からいただいております。

先生、大丈夫でしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生からもコメントないでしょうか。大丈夫でしょうか。なければ、進めさせていただきます。

それでは、10ページの3. 土壌残留試験が記載されております。

次のページです。土壌残留試験においても、○○、○○から特にコメントはございませんということです。

それでは、進めます。11ページ、4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験です。

(1)の植物代謝試験、①水稲です。こちらが表8で次のページにまとめられております。

次に13ページ、②としてからしなの試験があるのですが、こちらの表記の仕方について、事務局のほうからボックスが設けてあります。19行目下のボックスになりますけれども、追加試験ですね。HPLCの条件を変えて追加したところ、本試験と若干異なるような結果が出てきていて、そちらも併せた形で記載をしていますということです。こちらについては特にコメントをいただいているのですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

特にこの記載で問題ないと思えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は今日御欠席ですけれども、特にコメントいただいているということなので、大丈夫かと思えます。

それでは、次に進めさせていただきます。14ページ目、③のトマトの試験が記載されておりますけれども、こちらにも特にコメントいただいております。

また、次の15ページ、④大豆です。こちらにもコメントいただいております。

また、16ページ、16行目から植物における主要代謝経路の記載がございますけれども、こちらについても特段コメントはございませんので、こちらでオーケーということだと思います。

16ページ目、下です。(2)作物残留試験について、国内と海外の試験について記載がございます。こちらについても特にコメントございません。

それでは、17ページ、12行目、(3)家畜代謝試験、①ヤギの記載がございます。これは下のほうの【事務局より】ボックスから、先ほどの植物と同じような記載方法ということでボックスがございます。追加試験が実施されている結果を併せた形で表記というこ

とです。

〇〇、〇〇から、同意いたしますということです。

〇〇のほうからは、ハロフェニル基の標識体のもので肝臓での代謝物Hの量が低いということで、何とも言えないというコメントをいただいております。

〇〇、こちらのコメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

コメントには低いと書いていますけれども、検出されていないと思う。表記がないですね。だから、ラベル体は違いますけれども、同じ代謝産物が出てきてもいいわけですが、ほかのところではその辺、別の標識体ではそれだけのものは全く検出されていないというのが問題かと思ってコメントをいたしました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

この検出されていない点について、何か文章で残すとかする必要はございますでしょうか。

〇 〇〇

申請者に一回聞いてみて、同定できないというのであれば、同定できなかったというコメントをつければいいのかと思います。でも、基本的にされていいはずだと思うのですが、でもね。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

これは事務局のほうで確認することは可能でしょうか。また、これは4種の異性体がありますね。これが影響しているとかそういうことはあり得るのでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

これは異性体が4種あるということは、4倍の代謝産物が出るかと思って、頭の中がごちゃごちゃになるかと思ったのですが、全体を全部丸めて記載しているようなので、そこまでは何とも言えないと思います。それを議論すると、個々の異性体の中の化合物をやると、10%TRR以下になるかもしれないですが、その辺、どういうふうに捉えていいのか。別の問題が出てくることになるのですが、丸めていいのであれば、10%TRRで問題のあるものをピックアップするということになるかと思いますが、結局、それが影響するとは僕は考えにくいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

この件について〇〇のほうからコメントいただけますでしょうか。

〇 〇〇

私もよく分からないのですが、肝臓なんかの場合は代謝物Hの代わりにF+Nというのが結構多く検出されているので、この辺りがひょっとすると代謝物のHPLCで近いとかそういうことがあるのではないかというふうに思ったのですが、それは私の推測だけでありますので、よく分かりません。一応ほかの異性体で10%以上検出されているので、記載的には10%の代謝物Hはよろしいかと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

代謝物Hが検出されていないというところはいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

10%TRRを超えるというのは、ほかの標識体で出るのですが、私はその表記は構わないと思うのですが、実験データの、やはりそこに何で出なかったというのをきちんと残すことが必要だろうと思えますので、できれば申請者に問い合わせさせていただきたいというのが私の意見です。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

事務局のほう、こちらは確認事項、ほかにも出てくるかもしれませんが、そのときに一緒に確認していただければと思います。

〇 〇〇

確認事項については承知いたしました。代謝物Hがこの投与群で出ていない理由というか、分析上の理由か何かがあれば明確にしておくということですね。

それと、事務局からのお問い合わせで、10%TRRを超える代謝物としてFは入れなかったということに対するお答えはいただいてもよろしいですか。何とも言えませんというお答えなのかもしれませんが、18ページの上のほうの【事務局より】に記載している点です。

〇 〇〇

今、〇〇が言ったとおり、同じようなことなのですが、今言った肝臓で代謝物Hが出ていないところですね。このところは代謝物Fと代謝物Nが32%TRR、これが結局、10%TRRを超えているかどうか分からないので外したという話なのですね。

〇 〇〇

事務局でございます。

代謝物Fと代謝物Nのところは脚注eのところに記載がございまして、再分析の結果という形で内訳は分析されておまして、Fは5.8%TRR、Nは22.0%TRRということで、

こちらに基づいて、Fのほうは記載しないで、Nのほうを10%TRR以上として記載する案としています。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。こちらは確認事項、よろしく申し上げます。

○ ○○

○○ですけれども、1点確認よろしいですか。

先ほどの肝臓で代謝物Hが含まれていないという御指摘に関して、代謝物Hの構造式まで調べられていないのですけれども、Hの中にハロフェニル基が取れてしまっているということであれば、Hは検出されないと思ったのですけれども、そこを確認していただければと思います。

○ ○○

代謝物Hは標識部分が取れていなくて、N-エチルのところのエチルが取れただけなのです。

○ ○○

そうなのですね。分かりました。

○ ○○

ありがとうございます。御確認いただきました。ハロフェニル基のところは取れていないということだったと思います。

それでは、次の確認をしたいと思います。18ページ目の表12ですけれども、○○より、こちらに合計の値を入れるということで、表の一番下に合計の値を追加させていただいております。

続いて、19ページ目の表ですけれども、乳汁の残留放射能濃度です。こちらは○○からコメントいただいたところですが、古いほうが上のほうに書いてありますが、1日目の午後と午前ということで、1日目は午後から始まったということなので、日にちごとにずらして記載をした案になっております。こちらに関して、○○から、午後、午前というのではなくて、午前、午後で表記したほうがいいのではないかという御指摘に対する事務局の対応です。

○○、よろしく申し上げます。

○ ○○

実はこれは一般的に午前、午後と書くだらうというところで提案したのですけれども、修正案を見ると、なるほど、こういうふうに投与しているんだというのが理解できました。

それで、私の確認不足だったのですけれども、評価書の中に投与時間と摂取時間を変えてあるというようなコメントが下に載っております。これはちょっと私が見落として、失

礼いたしましたけれども、これを脚注に入れてほしい。じゃないと、それでやって投与して何時間後に取ったかというので血中濃度というのは大体上がって、高いか低いかというのは予測できますので、これはぜひ脚注に、標識体がそれぞれ違いますけれども、入れていただきたいと思います。

以上です。

○ ○○

○○、ありがとうございます。やはり時間は重要なファクターとなってくるので追加をしていただくということで大丈夫でしょうか。よろしく願いいたします。

それでは、次に行きたいと思います。20ページの表14です。こちらに関してもコメントをいただいております。コメントは21ページ目の15行目からですがけれども、○○より二重下線部、これは肝臓のハロフェニル基の標識体だと思えますけれども、代謝物Hが検出されていない。また、上の段のメチルフェニル基に標識したものの腎臓ではHが12.9%TRR出ているのですけれども、ハロフェニル基のほうでは腎臓のHが0.4%TRRしか出ていないというところで、比べるとかなり少ないという御指摘をいただいております。

○○、こちらについてコメントをよろしく願います。

○ ○○

○○です。

単純な実験上の疑問をお伺いしたところですがけれども、これは恐らく評価書の中等には書いていないと思いますので、先ほど代謝物Hが検出されていないというのも含めて、申請者に確認をしていただければという要望です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。こちらは報告書には記載がなかったということで、事務局のほうでお調べいただいたのですけれども、申請者側に確認をするときに、こちらを併せて御確認いただければと思います。ありがとうございます。

それでは、次へ進めていきたいと思います。21ページ、17行目からの②ニワトリの試験がございます。こちらは文章があって、22ページ目の10行目に【事務局より】ボックスがあります。こちら追加試験が実施されておまして、そちらを併せた形で表記ということです。この表記の仕方について、○○、○○より、事務局案に同意します、確認しましたというコメントをいただいております。特にこちらは大丈夫かと思えます。

それでは、ページを進んでいきたいと思います。25ページの1行目からヤギ、ニワトリの代謝のまとめが記載されておりますけれども、こちらについては特にコメントいただいております。

それから、12行目、(4)畜産物残留試験、①としてウシです。それから、31行目から②としてニワトリの記載がありますけれども、次のページの26ページの12行目まで記載がございますけれども、特にコメントはございません。

全体を通して代謝の先生方からコメントございますでしょうか。

○ ○○

先ほどコメントしたところ以外は特にございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、動物体内動態試験のほうの御説明をよろしくお願いします。

○ ○○

それでは、26ページ目をお願いいたします。15行目から5. 動物体内動態試験について記載がございます。

16行目から(1)ラットの記載がございます。まず①吸収、a. 血中濃度推移について記載がございます。こちらの結果は表18にまとめたとおりとなっており、単回経口投与後の血漿及び全血中濃度は低用量投与群では投与6又は8時間後、高用量群では投与4又は12時間後に $C_{max}$ に達した。静脈内投与後の全血中濃度は、投与後24時間にかけてプラトーであり、その後減衰した。各種パラメータに顕著な性差は認められなかったという結果となっております。

続いて、次のページをお願いいたします。4行目からb. 吸収率について記載がございます。結果としては、低用量投与群で65.5%から67.2%、高用量投与群で52.4%から53.5%と算出されております。

その下、11行目から②分布の記載がございます。まずa. 分布①ですが、Wistarラットに対して低用量若しくは高用量で単回経口投与又は高用量で7日間若しくは14日間反復経口投与した試験となっております。

結果は表19のとおりとなっており、こちらの文章中で○○より追記をいただいております。場所は18行目からになります。もともと肝臓、腎臓及び副腎で高く認められたとしていたところ、肝臓、腎臓及び副腎で高く、残留性が認められたと追記をいただいております。

また、表19のところで一部事務局で修正した部分がございます。28ページ目をお願いいたします。真ん中辺りの10 mg/kg体重の単回経口の雌の左側の部分ですが、こちらの表は濃度順に記載することとしておりますが、一部順番が守られていない箇所がありましたので、修正させていただきました。

続いて、その下、28ページ目の5行目からb. 分布②(定量的全身オートラジオグラ

フィー)の結果がございます。こちらはWistarラットに対してイソシクロセラムを3又は50 mg/kg体重の用量で単回経口投与した試験となっております。結果としましては、大部分の臓器及び組織中の残留放射能濃度は血液中濃度より高く、3 mg/kg体重投与群では投与6又は12時間に、50 mg/kg体重投与群では投与30又は48時間後に最高値を示し、肝臓、副腎皮質、腎臓皮質、胆管等で高く認められた。また、残留放射能の分布に投与量及び性別による顕著な差は認められなかったといった結果となっております。

続いて、29ページ目の5行目をお願いいたします。こちらに③として代謝の結果を示しております。結果は表20と21にまとめたとおりとなっております。

また、17行目からイソシクロセラムのラットにおける主要代謝経路をまとめております。内容としましては、①脱エチル化による代謝物Hの生成、代謝物Hのグルクロン酸抱合による代謝物H-glnの生成、代謝物Hのオキシソオキサゾリジン環の開環による代謝物Gの生成とそれに続くアミド基の加水分解による代謝物Fの生成及び代謝物G及びFのイソオキサゾリン環の開環による代謝物E及びDの生成、②酸化的脱フッ素化による代謝物Cの生成とその後のグルクロン酸抱合による代謝物C-glnの生成、③イソオキサゾリン環及びオキシソオキサゾリジン環の開環による代謝物B及びLの生成、④代謝物Bの酸化的脱フッ素化による代謝物Kの生成及び代謝物Lの還元による代謝物Mの生成、⑤オキシソオキサゾリジン環の脱離による代謝物Iの生成とそれに続くイソオキサゾリン環の開環による代謝物Jの生成と考えられたとまとめております。特段こちらの文章についてはコメントはいただいておりません。

次に、30ページ目をお願いいたします。表20として尿、糞及び胆汁中の代謝物を32ページにかけてまとめております。

こちらの表について、〇〇よりコメントをいただいております。いただいたコメントは32ページ目の下に記載をしております。紹介させていただきます。表20の二重下線部、こちらは31ページ目のoxo標識体の10 mg/kg体重投与群の雌の糞の場所に引いております。他の投与実験では、代謝物Dは検出されているが、ここでは検出されていない。なぜといただいております。こちらにも標識体の違いによる代謝物の検出量に関するコメントをいただいております。

こちらについて、【事務局より】として回答を記載しておりますが、報告書を確認しましたが、考察も含めこの原因に関する記載はございませんでしたということに記載させていただきます。

次のページをお願いいたします。2行目に表21として血漿中の代謝物をまとめております。

続いて、その下、7行目から④排泄の記載がございます。

その下にa.尿及び糞中排泄(単回経口投与)の結果を記載しております。結果は表22にまとめたとおりであり、投与放射能は標識体、投与量、性別にかかわらず、主に糞中に排泄されたといった結果が得られております。

続いて、34ページ目をお願いいたします。2行目からb. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）を記載しております。結果は表23にまとめたとおりであり、いずれの試料採取時点においても投与放射能は主に糞中に排泄されたといった結果が得られております。

続いて、その下、13行目からc. 胆汁中排泄について記載をしております。こちらの結果は次のページの表24にまとめたとおりであり、胆汁中排泄率は低用量投与群で46%TARから50%TAR、高用量投与群では33%TARから41%TARであり、主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられたといった結果が得られております。

続いて、35ページ目をお願いいたします。4行目から（2）肝ミクロソームを用いた*in vitro*比較代謝試験（ヒト及びラット）を記載しております。ヒト及びWistarラットの肝ミクロソームにイソシクロセラムを添加し、NADPH生成系とともにインキュベートした比較代謝試験となっております。

こちらについて、まず文章について〇〇から修文をいただいております。修文箇所は11行目から12行目にかけての削除の部分となっております。また、それに加え、12行目から13行目の部分について、事務局で文章の表現の統一に関する修文をさせていただいております。

こちらの修正箇所に関して、〇〇よりコメントをいただいております。19行目の下から記載しております。酵素反応後の未変化体の量は、反応時間、酵素量、基質濃度で決まります。また、ヒト肝臓のミクロソーム薬物活性は大きな個体差があり、この数値を比較する意味がありませんので、修正しました。主要代謝産物が同定されていないことから、このデータはあまり意味がないと思っておりますといただいております。

また、本試験のまとめを表25に記載しております。こちらの一番左の列、HPLCピークの段のP9のところに脚注をつけていたのですが、脚注のアルファベットに誤りがありましたので、こちらは〇〇と〇〇から御指摘いただき、修正させていただいております。

また、本試験について、〇〇よりコメントをいただいております。36ページの5行目の下から記載しております。反応生成物がHPLCのピーク番号だけで示されているが、*in vivo*で検出された代謝物との帰属をしてほしい。P3、P4は*in vivo*で検出されているのかを明らかとしてほしいといただいております。

こちらに関して【事務局より】として記載しておりますが、報告書やドシエ等を確認しましたが、その中にピークの帰属に関する記載はございませんでしたというような確認結果を記載させていただいております。

急性毒性試験等の前までは以上となります。

〇 〇〇

御説明ありがとうございました。

それでは、戻ります。26ページ目、15行目、5. 動物体内動態試験、(1) ラット、① 吸収、a. 血中濃度推移が記載されております。こちらについては特にコメントはございません。

次のページ、27ページ目、表の下です。b. 吸収率、こちらにもコメントはございません。

11行目、②分布でa. 分布①です。こちらに関しては記載方法、18行目に当たります。肝臓、腎臓及び副腎で高くのところ、〇〇よりコメントをいただきまして、残留性が認められたということを追記されておりますけれども、こちらについてコメントいただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。

最初は弱い残留性というように書いていたのですけれども、後のデータを全部見たら、これは1週間たっても最初の4時間のとき、あるいは8時間のときに摂取した濃度に比べ、10分の1以下になっていないですね。場合によっては5分の1ぐらいにしかなくなっていないということを考えると、やはり残留性があるのではないかという気持ちになりまして、残留性が認められたと加えました。これは結構大きなポイントなので、ぜひ意見をいただきたいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、こちらの記載について御意見いただけますでしょうか。

〇 〇〇

結構脂溶性が高いのか、吸収もよくて、胆汁排泄されるのですけれども、残留性が認められたと記載しても大丈夫だと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

両先生から残留性を記載しても問題ないだろうということですので、こちらは〇〇の修正案で記載させていただこうと思います。

それでは、その下、表19、28ページ目ですけれども、10 mg/kg体重の単回経口の雌の部分で、検出濃度順に記載するところ、血漿の順番が違っていたということで事務局から修正がございました。ありがとうございます。

続きまして、28ページ目の5行目からb. 分布②になります。これはオートラジオグラフィの結果ですけれども、こちらについても特にコメントはございませんでした。

次に、29ページ目、③代謝です。17行目から代謝に関する説明が①から⑤まで記載されておりますけれども、こちらに関しても特にコメントはいただいておりません。

続きまして、表20、尿、糞及び胆汁中の代謝物の表が30ページ目から32ページ目までございます。こちらに関して〇〇よりコメントをいただいておりまして、31ページ目のoxoの部分です。こちらの雌の糞なのですが、代謝物Dがここだけ出ていないということ

です。上のほうを見ていただくと雄だとDが6.7%TAR出ているというところで、事務局で確認いただいたところ、原因等々についての記載はなかったということですので、  
〇〇、またコメントいただけますでしょうか。

〇 〇〇

私もみたのですが、見当たらず、これも申請者に確認をお願いしたいということで、よろしくお願いたします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇 〇〇

少々御確認させていただいてもよろしいでしょうか。先ほどのヤギの代謝試験ですと標識体間の違いということだったと思うのですが、こちらの試験はかなり条件が複雑になっておりまして、標識体間だけで比べますと、例えば30ページのmet標識体ですと10 mg/kg体重の雌の糞だと代謝物Dが2.7%TARというふうに出ておりまして、1個下のhal標識体ですと10 mg/kg体重の雌の糞といたすと次のページの10.6%TARということで、御指摘があったoxo標識体のものは出ていないということで、標識体の違いという観点でよろしいでしょうか。それともほかのファクターも含めてということ。

〇 〇〇

私はこれを見て、標識体には関係ないかと思ったのですが、イソシクロセラムの行の中の10 mg/kg体重の糞のところ代謝物Dが出ないということなのですが、雄の糞では出ているのですね。だから、出てもおかしくない。雌だから出ないのかという議論はあると思いますが、でも、ほかのところの雌では、用量1 mg/kg体重では出ているのですね。そこにちょっと矛盾がある。だから、その辺のところの確認をお願いしたいと思います。

〇 〇〇

用量とか雌雄も含めてということですか。

〇 〇〇

それもありません。

〇 〇〇

かしこまりました。

〇 〇〇

事務局、確認をありがとうございました。それでは、申請者側への確認をよろしくお願いたします。

引き続きまして、33ページ目に移りたいと思います。こちらは表21、血漿中代謝物の表がございませぬ、特にコメントはございませぬ。

7行目からの④排泄です。a. 尿及び糞中排泄です。こちらは13行目のほうに主に糞

中に排泄されたという記載がございます。

次のページ、34ページ目、2行目、b. 尿及び糞中排泄（反復経口投与）ですけれども、こちらもいずれの採取時点においても投与放射能は主に糞中に排泄されたという記載がございます。

34ページ目の13行目、c. 胆汁中排泄ですけれども、こちらも具体的な記載が18行目からございまして、19行目に主に胆汁を介して糞中に排泄されるということが記載されております。こちらについてもコメントはございませんでした。

続きまして、35ページ、4行目からの（2）肝ミクロソームを用いた*in vitro*の比較代謝試験（ヒト及びラット）になります。こちらではコメントをいただいております、11行目から未変化の云々ということでミクロソームのパーセンテージが記載されておりますけれども、〇〇よりコメントいただきまして、こちらの記載は意味がないだろうということで削除の御指摘をいただいております。

〇〇、こちらについてコメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

そこに書いているように、未変化体がどのぐらい残るかという記載ですけれども、そういう量的なもの、時間的なもの、それからミクロソームとしての問題で、これは書いてもあまり意味がないのですが、ただし、80%~90%未変化体が残るとするのは重要なのですね。要するにキネティックの直線のところで測定していますという証拠になりますので、それさえあれば要らないと思います。このようにヒトの肝臓で80%ぐらい、それからラット肝臓ではちょっと多い量が書いてありますけれども、これを記入して誤解される可能性がある。要するにミスリーディングする可能性があるので、それだったらこれは要らないと私は判断しました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、未変化体のパーセンテージのみを記載するという案に修正いただいております。こちらについ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

*in vitro*でよく行われている比較代謝試験で、コントロールとしてテストステロンと7-オキシマリンの反応が行われて、シトクロムP450で代謝されやすいか、されにくいかというのをみている試験になると思います。この結果から、コントロールのほうは試験として許容範囲内の代謝がみられたということで、これが残っているということは代謝されにくいという性質を示しているということになります。〇〇がおっしゃるように、未変化体のパーセンテージを書いておくのでよろしいのではないかと思います。あと、ヒトとラットでそれぞれ書いてもいいのではないかと私は思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

2種類やっているのでですね。ヒトとラットのそれぞれの値を書いても、未変化体が残っているということが記載されていればよいというような内容だったかと思います。

こちらですけれども、〇〇、修正いただいた案でよろしいですかね。

〇 〇〇

私が言ったのを頑なに主張するつもりはないのですけれども、これを見ると、ヒトでは代謝されやすいという印象を与えてしまうと思うのです。先ほど言いました理由から、この代謝量は何とでも変えられますね。実験動物、ラットの場合はほぼ変わりませんが、ヒトの場合は購入したサンプルによってかなりの活性が異なりますので、それを考慮すると、ここの表記は必要ないかというのが私が述べたここに書いてある理由です。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。こちらはヒト、ラットを実施していて、2つの種で合計したもの、同じような傾向を示しているということなので、〇〇の案で記載させていただこうと思います。

〇 〇〇

これは先に言ってしまいますけれども、表25にHPLCの代謝のプロファイルがあるので、これがあればいいのかというふうなことも考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。詳しくは表25の各試料中の代謝物のデータがあるから、こちらが参考になるということですね。ありがとうございました。

それでは、進めたいと思います。35ページ目の表25がまとめになっておりますけれども、36ページまで続いております。こちらの左側のHPLCピークというところですが、P1からP11まで記載されております。そのP9のフッターのコメントです。こちらの御指摘を先生からいただいておまして、修正されているというところです。

また、〇〇のほうからP3、P4についてもコメントいただいておりますけれども、先生、コメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

未変化体のピークはP9と書かれているのですけれども、そのほかのHPLCのピークも、これまで*in vivo*のほうで同定されている代謝物と帰属できるのではないかと思います。それで、できれば*in vivo*で検出されている代謝物と今回のピーク、特にヒトで出てきたP3とかP4というのが帰属できないのかなということで書かせていただきました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

こちらについて、事務局のほうでドシエを確認していただきましたけれども、記載はなかったということですので、〇〇のコメント、確認事項等々と一緒にこちらも御確認いただければと思いますが、大丈夫でしょうか。

○ ○○

事務局ですけれども、P3とP4の帰属を確認ということでよろしいですか。

○ ○○

私はさっきのコメントの最後に書いたのですけれども、これはあまりデータとして意味がないですね。だから、代謝産物をHPLCでピークを取るのであれば、やろうと思えば代謝産物は今そんなに難しくなくできると思うのです。代謝マップがありますね。恐らくこれに当てはまるものが大半ここにあると思うのです。幾ら*in vitro*でやっても。だから、これをやるのなら、少なくとも分かっている部分に対しては、○○がおっしゃるようにひもづけをやって、どれがどれに当たるかというのをやらないと、このデータはあまり価値がないというのが私の考えです。

以上です。

○ ○○

事務局の疑問は、この試験、○○がおっしゃったとおりのテストガイドラインもない追加的に実施された試験なのですけれども、帰属を求めるということでしたら、なぜかというのを説明する必要があると思うのですけれども、その理由とともに、どのものの帰属を求めるか明確に御教示いただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

分かるものは全部やっていただいたほうがいいと思います。恐らく、手元にデータがあるか聞いていただいて、もう一つ、最初に言わなかったのですけれども、これは初版ですね。一応、ガイドラインはないけれども、これを出している以上は、きちんと初版で判断をして次に回さないと、次にまた同じようなことで、あえてこだわっているところは実はそこにあるのです。だから、申請者に聞いて、各ピークが何であるか分かっている範囲内で全部ひもづけなり、ちゃんと明記してもらおうというのが必要だと思います。そうじゃないと、さっきみたいにこのデータとしてはほとんど意味がないというのが私の考えです。

○ ○○

分かっているなら示してもらおうということでよろしいのですか。承知しました。

○ ○○

よろしくお願いします。

これで動物代謝は終わりましたけれども、代謝のほう全体を通してコメントはございますでしょうか。○○のほうから何かコメントございますか。

○ ○○

今の*in vitro*の試験ですが、ガイドラインに沿っていないものだとしたら、○○もあまり意味がないと言われていきますので、記載自体をやめるというのも一つ案ではないかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

今御指摘いただきました、ガイドラインでは要求されていない試験結果でピークがP1からP11まで書いてあるのだけれども、帰属が分からなければあまり意味がないのではないかという意見もあります。記載そのものを考え直してもいいのではないかという御意見をいただきましたけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

取りあえず申請者に聞いて、回答が出なければ、私もあえてする必要はないかと思えます。ほかのところはほとんど影響しませんから。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

それでは、申請者へ問合せ、データが出てくるようでしたら情報として価値があると。ないようでしたら記載は見送るといふことの対応にしたいと思えます。

全体を通していかがでしょうか。〇〇のほうから何か特にコメントございますでしょうか。

〇 〇〇

特にありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、ここまで終了しましたので、急性毒性試験のほうですね。お願いいたします。

〇 〇〇

それでは、36ページ目をお願いいたします。7行目から6. 急性毒性試験等を記載しております。その上にボックスを設けておりますが、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いて、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いうことに関して、〇〇より、了解しましたといただいております。

では、中身に入ります。8行目から(1)急性毒性試験(経口投与)の結果を記載しております。結果は次のページ、表26に記載しております。WistarラットとSDラットを用いた試験が実施されており、WistarラットにおいてはLD<sub>50</sub>は5,000 mg/kg体重を超える。SDラットについてはLD<sub>50</sub>は4,570 mg/kg体重といった結果が得られております。

続いて、その下、5行目から反復投与試験におけるイソシクロセラムの血中濃度についてというものを記載しておりました。こちらは、この後御紹介する亜急性毒性試験に関して、それぞれの試験で血中濃度の測定が行われていたことから、それをまとめたものを記載したものです。

こちらの記載に関して〇〇よりコメントいただいております。内容としましては、7.

(6)の後に記載すべきではないでしょうかといただいております。こちらの5行目から記載していた内容が亜急性毒性試験に関する内容のまとめなので、7. 亜急性毒性試験の後ろに記載してはどうかといったコメントをいただいております。

その下に【事務局より】としてコメントを記載しておりますが、もともとこちらの場所に記載した理由としては、他の評価書等の記載に倣って記載しておりましたが、今回に関しては後ろに記載したほうがいいだろうということで、後ろのほうに記載を移動させていただきます。

13行目から7. 亜急性毒性試験の記載がございます。まず1つ目として、(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)を記載しております。Wistar Hannoverラットに対して混餌投与をした試験となっております。結果は表29に示したとおりとなっております、無毒性量は雌雄とも50 ppmといった結果となっております。

こちらの試験について、事務局から3点ほどお伺いしております。その内容は39ページ目に記載をしております。お伺いしていた1つ目としては、500 ppm投与群の雄で平均赤血球容積減少、700 ppm投与群の雌でPT延長やAPTT短縮が認められましたが、毒性所見としなかったこと。2点目として、500 ppm投与群の雄でA/G比の増加やグロブリンの減少、700 ppm投与群の雌でナトリウムの減少が統計学的有意差を伴って認められましたが、毒性所見としなかったこと。3つ目は、50 ppm以上投与群の雌で、統計学的有意なTGの減少が認められましたが、こちらについて50 ppm投与群では関連する病理組織学的変化や血液生化学的検査項目の変化がみられなかったことから、700 ppm投与群のみ毒性所見としたことについてお伺いしておりました。

いただいたコメントを次のページに記載しておりますが、いずれの専門委員からもこの3点について事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。

また、表29のところで補正重量という用語が出てくるのですが、こちらに関して〇〇よりコメントを頂戴しております。コメントは40ページ目に記載をしております。こちらについて、今まで「比重量」で統一されていたかと思っておりますといただいております。

その下に【事務局より】として回答を記載しておりますが、農薬評価書において比重量は体重比重量を表しております。一方、脚注4、これは38ページ目の一番下に記載しておりますが、その脚注4に記載のとおり、最終体重を共変量とした共分散分析値として補正重量が算出されている場合には、補正重量として記載させていただいております。御確認いただければ幸いです。

その下、40ページ目の2行目から(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)を記載しております。こちらにも混餌投与の試験となっております。

結果は41ページが一番下から始まる表32にまとめたとおりとなっております、無毒性量としては雄で50 ppm、雌で150 ppmといった結果となっております。

こちらの試験についても事務局から2点ほどお伺いしております。その内容は42ページ目に記載をしております。1点目は、300 ppm投与群の雌において、統計学的有意

なALT増加が認められましたが、毒性所見としなかったこと。2点目が、50 ppm及び300 ppm投与群の雄及び150 ppm投与群の雌において、統計学的有意なカルシウムの減少が認められましたが、毒性所見としなかったことについてお伺いしており、専門委員の皆様からは、この2点についていずれも事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。

続いて、その下、6行目から(3) 28日間亜急性毒性試験(マウス)を記載しております。結果は次のページの表35にまとめたとおりとなっております。無毒性量としては、雄は100 ppm未満、雌で100 ppmといった結果が得られております。

また、表35の中身に関して、〇〇から修正をいただいております。内容としましては、雄の700 ppm以上と雌の300 ppm以上の欄に記載していた脾髄外造血亢進について、この髄外の部分を削除して、脾造血亢進とするといった修正をいただいております。

こちらの試験について事務局から2点ほどお伺いをしてございました。その内容は43ページ目の一番下から記載をしております。1点目は、100 ppm以上投与群の雄で認められたグロブリンの増加及びA/G比の減少に関して、こちらについて100 ppm以上における毒性所見としたこと。2点目は、300 ppm以上投与群の雌雄で認められた肝細胞肥大及び300 ppm以上投与群の雄で認められた肝重量増加について、こちらを毒性所見としたことについてお伺いしており、これら2点について、いずれの専門委員からも事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。

続いて、その下、44ページ目の2行目から(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)を記載しております。こちらの結果は45ページ目の一番下から次のページにかけての表38にまとめたとおりとしており、無毒性量としては雌雄とも50 ppmといった結果が得られております。

また、本文に関して、〇〇より修正をいただいております。45ページ目の4行目の部分ですが、所見の部分です。脾赤血球増生亢進ともともと記載していたところ、「増生」を「増血」と変えるといった修正をいただいております。また、あわせて表38でも所見が登場しますので、そちらも修正いただいております。

こちらの試験について事務局から5点ほどお伺いをしてございました。記載場所は46ページの7行目の下になります。1点目は、700 ppm投与群の雌雄で投与初期に認められた体重増加抑制について、摂餌忌避の可能性を考え、ARfDのエンドポイントとしなかったこと。2点目、300 ppm以上投与群の雌で認められた肝臓の絶対及び補正重量増加について、毒性所見としたこと。3点目が、雌雄で認められた脾重量増加について、こちらを300 ppm以上投与群の毒性所見としたこと。4点目が、50 ppm投与群の雌及び300 ppm以上投与群の雌雄において、脾赤血球増血亢進が認められたことについて、こちらを300 ppm以上投与群の雌雄の毒性所見としたこと。5点目が、50 ppm以上投与群の雌雄で、肝臓のオイルレッドO染色陽性が認められましたが、オイルレッドO染色陽性そのものは毒性所見とせず、700 ppm投与群の雌雄で認められた微小胞空胞化に関連した所

見として脚注に記載したことについてお伺いをしておりました。

これら5点について、いずれの専門委員からも事務局案に同意の旨のコメントをいただいておりますが、5点目について、〇〇からコメントをいただいております。内容は47ページ目に記載しておりますが、700 ppmのmicrovesicular vacuolationの所見が取られているので、フッターに「オイルレッドO陽性（脂肪滴沈着）」とするのがよいと思っておりますといただいております。

このコメントを受けまして、表38の脚注aの部分、46ページ目の5行目ですが、こちらを修正させていただいております。もともと脚注aとして「オイルレッドO染色により確認」としていたところ、「オイルレッドO染色陽性（脂肪滴沈着）」と修正いたしました。

また、それに加えて、表38の700 ppmのところには雌雄それぞれで「脂肪沈着」といった記載をしていたのですが、こちらは削除させていただきました。こちらの記載でよろしいか御確認いただければ幸いです。

続いて、次の試験の説明に移ります。47ページ目の2行目から（5）28日間亜急性毒性試験（イヌ）を記載しております。こちらの結果は文章のみで記載しておりますが、無毒性量としては雌雄とも10 mg/kg体重/日であると考えられたといった結果となっております。

こちらに関して、事務局から1点お伺いをしておりました。48ページ目の14行目の下から記載をしております。お伺いしていた内容は、ARfDのエンドポイントの設定に関する内容となります。内容としましては、50 mg/kg体重/日投与群の雄1例で投与初期に認められた体重減少及び摂餌量減少については、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。150/80 mg/kg体重/日投与群の雄及び70 mg/kg体重/日の雌については、ARfDのエンドポイントとしました。一方、雌の70 mg/kg体重/日投与群については、投与1週の体重減少は僅かと考えられることから、エンドポイントとしてよいか御検討くださいということでお伺いしておりました。

また、こちらに関しては報告書の関連部分の抜粋を机上配布資料1としても用意しております。

こちらについて専門委員の皆様からコメントをいただいております。〇〇より、明らかな摂餌量減少がみられていますので、事務局案に同意します。

〇〇より、雌の70 mg/kg体重/日はARfDのエンドポイントとしなくてよいと考えます。

〇〇より、雌70 mg/kg体重/日の投与1週の体重は減少しているとは判断できないですといただいております。こちらについて御確認いただければ幸いです。

続いて、49ページ目をお願いいたします。こちらに（6）90日間亜急性毒性試験（イヌ）を記載しております。この試験を一般の集団のARfDの設定根拠試験とする案としております。

こちらの結果は表41に示したとおりとなっており、無毒性量としては雄で15 mg/kg体重/日、雌で5 mg/kg体重/日であると考えられたといった結果となっております。

こちらについて、事務局から7点ほどお伺いをしていたしました。内容は49ページ目の一番下から記載しております。1点目が、15 mg/kg体重/日投与群の雄において、投与14～21日のみ体重増加量に統計学的有意な低値が認められましたが、毒性所見としなかったこと。2点目が、15 mg/kg体重/日投与群の雌において、体重増加量の統計学的有意な低値が投与14～21日及び投与開始前日から投与91日に認められましたが、こちらを毒性所見としたこと。3点目が、15 mg/kg体重/日投与群の雌において、摂餌量の統計学的有意な低値が認められましたが、こちらについて毒性所見としたこと。4点目が15 mg/kg体重/日以上投与群の雌で認められたRBC減少について、こちらを毒性所見としたこと。5点目が、35/25 mg/kg体重/日投与群の雌で認められたヘモグロビン及びヘマトクリットの減少について毒性所見としたこと。6点目が、15 mg/kg体重/日以上投与群の雌において、投与13週にグロブリンの減少及びA/G比の増加が認められましたが、毒性所見としなかったこと。7点目はARfDの設定に関するものですが、35/25 mg/kg体重/日投与群の雌雄で投与初期に認められた体重減少及び摂餌量減少について、顕著な体重減少が認められたことから、ARfDのエンドポイントとし、単回投与による毒性影響に係る無毒性量は15 mg/kg体重/日とする案としましたが、35/25 mg/kg体重/日投与群において用量を25 mg/kg体重/日に下げた後の話ですが、そこにおいて認められた所見は雌のRBC、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少並びに体重増加抑制を伴わない摂餌量の低値のみであることから、単回投与におけるNOAELを25 mg/kg体重/日としたほうがよいか御検討くださいということでお伺いしておりました。こちらの7点目については、報告書の関連部分の抜粋を机上配布資料2としても用意しております。

これら7点について、専門委員の皆様からコメントをいただいております。いただいたコメントは50ページが一番下から51ページ目にかけて記載しております。まず1点目から5点目については、いずれの専門委員からも事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。一方、6点目についてですが、こちらは〇〇、〇〇、〇〇からは、毒性所見としなくてよい旨のコメントをいただいております。

〇〇からは、毒性変化としてもよいといただいております。御確認いただければ幸いです。

また、7点目について、〇〇より、無毒性量は15 mg/kg体重/日とする案でいいと思います。

〇〇より、35 mg/kg体重/日でいいと思います。試験自体のNOAELは5 mg/kg体重/日、急性毒性のNOAELは15 mg/kg体重/日だと思います。〇〇より、25 mg/kg体重/日でよいと考えます。

〇〇より、単回投与の無毒性量は15 mg/kg体重/日でよいと思いますといただいております。こちらはARfDの設定に関わる部分ですので、御確認いただければ幸いです。

また、その下、51ページ目の2行目から先ほど説明した部分ですが、こちらに亜急性毒性試験において血中濃度の測定が行われていたので、それをまとめた文章を記載して

おります。特段この内容についてはコメントはいただいておりません。

慢性毒性試験及び発がん性試験の前までは以上となります。

○ ○○

御説明ありがとうございました。

それでは、戻りたいと思います。36ページ目、下のほうの7行目から6. になります。急性毒性試験（経口投与）が記載されております。

37ページ目の5行目から血中濃度に関して記載がございましたけれども、これは反復投与のみのプロファイルということで、51ページのほうに移動させていただいたということですね。こちらは○○のコメントに基づいた修正になっております。これについても特に御意見ないと思いますので、次に進めさせていただきます。

13行目、7. 亜急性毒性試験、(1) の28日間亜急性毒性試験（ラット）の結果が記載されております。38ページ目に続いて、表27、28と29が記載されております。こちらについて事務局のほうからボックスが設けられております。39ページの7行目からです。このボックスの中の問いかけ、①から③までですけれども、いずれの先生も事務局案に同意ということで、御異論ないかと思っております。

1点、私のほうから、補正重量と書いてあるところは比重量ではないのかというコメントに対して、最終体重を共変量とした共分散分析値として補正重量を算出されていたので、単なる体重との比重量ではないということをお説明いただきましたので、事務局のほうの案そのものでよいかと思っております。

ここまでで先生方のほうから何かコメントございますでしょうか。

なければ、次へ進めさせていただきます。ありがとうございます。

それでは、40ページ目の2行目、(2) 90日間亜急性毒性試験（ラット）です。こちらは混餌試験ですね。表30、31とAUCのデータ、それから次のページの41ページに表32として毒性所見が取られております。

またこちらに関しても事務局ボックスが設けられております。42ページの4行目です。ALTの増加、それからカルシウムの減少についてですけれども、いずれの先生も事務局案に同意しますということで、特に異論ございませんでした。

それでは、次に進みます。42ページ目の6行目、(3) 28日間亜急性毒性試験（マウス）になります。表33に投与量、続きまして、43ページ目に表35があります。表33の上のほうです。行のほうとか体裁は後で事務局のほうで修正いただけたらと思います。記載されているところですね。

43ページの下ですけれども、こちらの試験に関しても事務局より2点の確認事項がございましたけれども、いずれの先生も事務局案に同意ということです。

また、私のほうから表中の脾の髄外造血亢進と書いてありますけれども、他の項目のほうも併せて、げっ歯類、脾臓は造血臓器ですので、髄外というのは外して脾造血亢進、あるいはほかのところでは脾の赤血球増血亢進となっていましたので、合わせたいと思いま

す。こちらについても何か異論ございますでしょうか。なければそのまま進めさせていただきますが、よろしいでしょうか。大丈夫そうですかね。

それでは、44ページの2行目、(4) 90日間亜急性毒性試験(マウス)になります。表36に投与量、表37に血中濃度、続きまして、45ページの下の方の表38に、46ページに続きまして毒性所見の表が設けられております。

こちらに関して事務局ボックスが設けられております。46ページの7行目からです。①から⑤までボックスで確認事項がありましたけれども、いずれの先生も事務局の案に同意しますということで、特に問題ないと思います。

また、表記の仕方としてコメントさせていただきましたけれども、オイルレッドO陽性の表記の仕方です。「(脂肪沈着)」として表中に原案としては書かれていましたけれども、フッターに記載することでよいかと思いますが、こちらに関して先生方のほうから何か異論ございますでしょうか。なければ次へ進みたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

次に進めさせていただきます。

47ページの2行目、(5) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)になります。

表39、血中濃度のパラメータ、48ページに続いております。

事務局のほうから48ページ、14行目から事務局ボックスを書いておりますけれども、ARfDのエンドポイントとする件です。こちらは、雌の70 mg/kg体重/日はエンドポイントとしなかったということで、事務局案に同意ということでよいかと思いますが、私のほうからコメントは出ていませんでしたけれども、特に異論ございません。先生方、本件に関して何か追加のコメントはございますでしょうか。

〇〇、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

〇〇です。

私はちょっとこれ、コメントを書き間違えてしまったようで、雄では明らかな摂餌量の減少がみられていますので取っていただいて結構です。雌は取らないという方向で、他の先生方と同じ意見ということです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。事務局案に異論ないということでしたので、次に進めさせていただきます。

それでは、49ページの上から(6) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)です。表40で血中濃度パラメータ、表41で毒性所見のまとめがございます。

49ページの22行目から事務局ボックスがありまして、①から⑦まで確認事項がありました。それで、①から⑤までは全ての先生で事務局案に同意ということですね。

⑥に関して毒性所見としなかったことに関して、〇〇、〇〇、〇〇は事務局案に同意で

す。〇〇が毒性変化としてもよいだろうと思って書いてあるのですけれども、毒性所見にはならないでしょうと今思いますので、私のこのコメントは削除させていただきます。ということですので、⑥は全ての先生が事務局案に同意ということです。

⑦ですけれども、これは単回投与における無毒性量、ARfDに関与する部分ですけれども、文章の読み方でいろいろ回答の仕方は変わっておりますけれども、〇〇が15 mg/kg体重/日、それから〇〇が15 mg/kg体重/日、〇〇が後ろのほうで急性毒性のNOAELが15 mg/kg体重/日と書いてありますので15 mg/kg体重/日ということで皆さん統一されていると思います。〇〇の場合、25 mg/kg体重/日と記載されておりますけれども、〇〇、こちらはコメントいただけますでしょうか。

〇 〇〇

25 mg/kg体重/日と書いたのですけれども、データを詳しく見ると15 mg/kg体重/日のほうがより適切かと思えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、この無毒性量、単回のものは15 mg/kg体重/日ということで、皆さん御同意いただけたと思います。ありがとうございます。

ここまでに關して、先生方のほうから何かコメントございますでしょうか。血中濃度のまとめも51ページの2行目から記載が移動されています。

特にコメントなければ、慢性毒性試験、発がん性試験のほうに移らせていただきますけれども、よろしいでしょうか。

よろしく申し上げます。

〇 〇〇

それでは、51ページ目をお願いいたします。19行目から8. 慢性毒性試験及び発がん性試験の記載がございます。

その下、10行目から(1) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)の記載がございます。結果は次のページ、表43-1と2にまとめたとおりとなっており、無毒性量としては雌雄とも50 ppmといった案としております。こちらの試験について事務局から3点ほどお伺いしております。

52ページ目の11行目の下から記載しております。まず1点目が150 ppm投与群の雌において、投与期間累積の体重増加量に約11%の低値がみられましたが、統計学的有意差がないことから毒性所見としなかったこと。

2点目が、発がん性試験群において50 ppm以上投与群の雄で認められたWBC及びMonの増加について毒性所見としなかったこと。

3点目が50 ppm以上投与群の雄及び150 ppm投与群の雌で認められた肝細胞空胞化の増加について、程度の悪化もみられた150 ppm投与群の雌雄について毒性所見としたこ

とについてお伺いをしておりました。また、こちらの③については、表としてドシエの抜粋も示しておりました。

これら3点について専門委員の皆様からコメントをいただいております、まず1点目と2点目に関しては、いずれの専門委員からも事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。

一方、3点目についてですが、〇〇、〇〇からは、事務局案に同意。〇〇からは、毒性でよいと思います。〇〇からは、雌150 ppmを毒性影響とするのであれば、雄50 ppmも毒性影響とすべきといただいております。こちらの扱いについて御検討いただければ幸いです。

また、こちらの雄50 ppmを毒性所見としたときの話ですが、現在はADIの設定根拠の試験はこの下に記載されているマウスの80週間試験ですが、(1)の試験で雄50 ppmを毒性影響と取ると、こちらの試験がADIの設定根拠となります。

また、【事務局より】の③でお伺いしていたものについて、52ページ目から53ページ目にかけての表に肝細胞空胞化の表を記載しておりますが、こちらの空胞化の部分にグレードと合計の欄がありまして、合計の欄に有意差がついておりますが、このグレードに関しては統計差は考慮していないということを確認しております。これらが確認できる資料として昨日お送りした机上配布資料3にまとめておりますので、適宜御確認いただければ幸いです。

では、続けさせていただきます。53ページ目の2行目から(2)80週間発がん性試験(マウス)を記載しております。先ほども申し上げましたが、現在のADI設定根拠の試験はこちらの試験とするという案としております。結果は次のページ、表45にまとめたとおりとなっており、無毒性量は雌雄とも15 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったといった結果となっております。この15 ppmの雄の1.7 mg/kg体重/日を設定根拠の案としております。

続いて、その下、13行目から9. 神経毒性試験の記載がございます。

まず1つ目として(1)急性神経毒性試験(ラット)を記載しております。結果は表46にまとめたとおりであり、無毒性量としては50 mg/kg体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかったといった結果となっております。

こちらの試験について事務局から2点ほどお伺いしております。内容は55ページ目に記載をしております。お伺いした内容としましては、1点目は、雌において脳重量に僅かな用量相関性の低下が認められましたが、毒性所見としなかったこと。

2点目が200 mg/kg体重以上投与群の雌雄において、自発運動量減少等が認められましたが、ドシエでは一般状態の悪化による二次的変化とされており、急性神経毒性は認められなかったとしたことについてお伺いしたものです。

これらについて、まず1点目について、いずれの専門委員からも同意のコメントをいただいておりますが、〇〇からは、気になります。了解しましたといただいております。

また、2点目についても、専門委員の皆様からは同意いただいておりますが、〇〇より、同意に加えて、自発運動量減少等は、一般状態の悪化による二次的変化と考えられたとどこかに記載したほうがよいと思いますといただいております。

このコメントを受けまして、表46の脚注にそのことを書くという対応をさせていただきました。具体的には、55ページ目の4行目になりますが、脚注bとして一般状態の悪化による二次的変化と考えられたという記載を追記し、表中の関連の所見の部分に脚注bをつけるという対応をいたしました。この脚注bをつける位置に関して、特段問題がないかも含め、御確認いただければ幸いです。

続いて、56ページ目をお願いいたします。2行目からラットの急性神経毒性試験の2報目のものを記載しておりましたが、削除をさせていただきました。

こちらに関しては、13行目の下の【事務局より】のボックスをお願いいたします。こちらはもともと記載していた試験ですが、先ほど紹介した急性神経毒性試験の1つ目のものの用量設定試験ですが、こちらについて1報目のもので十分な情報が得られることから、本試験を削除してよいかということについてお伺いして、いずれの専門委員からも削除でよい旨のコメントをいただきましたので、削除させていただいております。

続いて、57ページ目をお願いいたします。2行目から(2)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)を記載しております。結果は文章のみとさせていただいておりますが、本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量である300 ppmであると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかったとしております。

こちらの試験について、事務局から1点お伺いをしております。57ページ目の16行目の下から記載をしております。内容としては、移動数(低ビーム遮断回数)について、50 ppm以上投与群の雄で投与8及び13週(50 ppm投与群では投与8週のみ)に統計学的有意な低値が認められましたが、毒性所見としなかったことについてお伺いして、こちらについてはいずれの専門委員からも事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。

生殖発生毒性試験の前までは以上となります。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、8. 慢性毒性試験及び発がん性試験を確認していきたいと思っております。

51ページ目です。9行目から記載がございますけれども、10行目、(1)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)が記載されております。

表42で投与量、続きまして、52ページ目の表43-1、43-2でそれぞれの非腫瘍性病変が記載されております。

事務局ボックスがありまして、11行目から記載があるのですけれども、①から③まで

の確認事項があります。①、②はいずれの先生も事務局案に御同意ということです。それぞれ毒性所見としませんでしたということです。

③なのですけれども、50 ppm以上の雄及び150 ppm群の雌で認められた肝細胞の空胞化です。こちらは1年間慢性毒性試験、それから2年間のほうのデータも次の53ページ目に記載されております。1年間のほうは統計学的に有意差がついているのは150 ppmの雄のみです。2ページ目、53ページ目の上の表ですけれども、発がん性試験で空胞化が認められているものは、合計のところをみますと、雄だと50 ppm以上、雌だと150 ppm以上です。いずれもn=52で、コントロールが合計の14例に対して50 ppmでは雄では2倍近く上がっているということです。これは統計学的な検査が合計のみで実施されていて、フィッシャーの直接確率検定を実施されているので2群間比較ということになります。

各グレードでは実施されていないのですけれども、これを見ると軽微のところはコントロールでも雄で11例出ていますね。雌では5例出ている。それ以上のところを合わせると軽度、中度、重度、これを見てもやはり50 ppmから増えているような傾向はみられる可能性があるかなということで、こちらの2件ですけれども、〇〇は事務局案に同意します。〇〇は毒性でよい。〇〇も事務局案でいいと。〇〇は、雌の150 ppmを毒性影響とするのであれば、雄の50 ppmも毒性影響とすべきというコメントをいただいております。先ほどの代謝のところでもあったように、この剤は肝臓に長く残りそうなもので、空胞化の所見が出ているところですから、〇〇、コメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

コメントに書かせてもらったとおり、雌の150 ppmは重度が1例いるのと、雄の50 ppmはそれがいないという違いはあるのですけれども、ほかのグレードの匹数なんかは雌の150 ppmより雄の50 ppmのほうが多いぐらいですし、雌の150 ppmを毒性影響と判断するのであれば、雄の50 ppmを毒性影響としない理由というのはない気がしたのです。ということで、雄の50 ppmは影響とすべきなのではないかなというのが僕の意見です。

〇 〇〇

コメントありがとうございました。

机上配布資料のほうも一応書いてありますね。これの同じものが5ページ目に記載されているのですけれども、Minimalを除いてMild、Moderate、Markedを頻度でみるとコントロールが3例になって、低用量、20 ppmが5例になって、50 ppmは8例、それから150 ppmが24例、雄はそういうふうになるのですけれども、やはり50 ppmから増えていると私も思いました。なので、雌は150 ppmでいいのかもしれないのですけれども、雄はこの下になるのか。150 ppmを毒性としてもいいのだけれども、雄は50 ppmから取るべきかと私も今思っております。

これに関して、〇〇、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私もそうですね。改めてみて、やはり雄の50 ppmは取るべきかなと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

このデータを見る限りは50 ppmから取るべきかと思います。

以上です。

○ ○○

皆さん、○○の御指摘で再確認したところ、やはり雄は50 ppmから出ているだろうということで、雄の無毒性量は20 ppmということになるかと思います。

全体を通してここの試験に関してほかにコメントございますでしょうか。なければ次に進みたいと思いますが、大丈夫でしょうか。大丈夫ですね。

続きまして、53ページ、2行目の(2)80週間発がん性試験(マウス)です。表44に投与量の表記がございます。

54ページ目、表45で毒性所見が記載されております。こちらに関しては、特にコメントございません。

また、13行目から9. 神経毒性試験として、14行目、(1)急性神経毒性試験(ラット)で旧版では①となっていましたけれども、これはなくなると思います。

こちらについて事務局のほうから確認事項があって、脳重量に関して、それから自発運動低下に関してコメントがあります。①、②全て事務局案に同意するという先生方の御回答をいただいております。

1つ○○から指摘があったところですが、自発運動減少は一般状態の悪化による二次的変化であるということで、それを分かるようにしたほうがいいのではないかとということで事務局のほうで御対応いただいて、bとしてフッターを入れていただいております。こちらは自発運動低下のところに入っているのですけれども、1つ気になるのは雌の1,000 ppmの咀嚼運動、挙尾ですね。挙尾のところも含むような形でbがついているのですけれども、挙尾は一般状態悪化では出てこない気がするのですが、場所の確認ということで、○○、このフッターの位置はいかがでしょうか。

○ ○○

そうですね。今先生が言われたように挙尾は出ない気がしますよね。bついてますか。ついてますね。

○ ○○

ちょっと場所が困りますね。立毛も出ないような。

なので、移動回数、立ち上がり回数でしょうか。

○ ○○

そうですね。自発運動、立ち上がりとか移動回数とかその辺でしょうね。

○ ○○

ここに付けていただくようにするのがいいかと。

○ ○○

そこだけじゃないですかね。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

そのほうがいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

それで結構です。

○ ○○

では、bのフッターの位置ですね。立ち上がり回数と移動回数のほうのところのみに移動できるように工夫していただけますでしょうか。

○ ○○

承知しました。

念のためですけれども、54ページの22行目に急性神経毒性は認められなかったという記載をしておりますが、この判断は変わらずということによろしいのでしょうか。

○ ○○

はい。判断は変わらないと思います。挙尾は興奮したり何かしたら非特異的に出ますので。

ほかの先生もよろしいでしょうか。神経毒性はないという結論でいいと思うのですけれども、御異論がある先生は挙手をお願いします。

なさそうです。次へ進めたいと思います。56ページ、(2)としてラットの急性神経毒性試験②というのがあったのですけれども、これは削除ということで、全ての先生に御同意いただいております。

それから、57ページ目に移りたいと思います。2行目から(2)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)が実施されております。こちら事務局ボックス、16行目下、移動数(低ビーム遮断回数)の変化については毒性所見としなかったという件に関してですが、いずれの先生も事務局案に同意ということで、オーケーだと思います。

全体を通して毒性の先生方からコメントございますでしょうか。

〇〇、よろしくお願いします。

〇 〇〇

すみません。ちょっと戻ってしまって申し訳ないのですが、ADIに関わるころの所見をもう一度御確認いただきたいのですが、ラットの発がん性試験、先ほど肝臓の空胞化のお話が出ていました。それで、雄のほうの50 ppmは毒性用量と捉えたわけですね。このときに、雌雄のそれぞれのコントロールというのを見ていただきますと、53ページの表です。雄のほうのコントロールは中等度の所見の例数が3例で50 ppmが1例と、全体的な空胞化に関しては数に有意差があるのですが、この重篤度も考慮した上で27例というのが50 ppmの群で毒性用量だろうという御判断でよろしいという確認なので、それでよろしいですか。

〇 〇〇

そうですね。n数は52使っていて、軽度異常が増えているということは、マウスのほうでもオイルレッドOで染まってきた脂肪変性とありますけれども、毒性学的意義はそれほどインパクトが強くないかもしれないですが、薬によって出てきている肝障害だと思いますので、こちらでいいと思います。

〇 〇〇

分かりました。ありがとうございます。

〇 〇〇

全体を通してほかにコメントございますでしょうか。

〇〇、何かコメントございますか。

〇 〇〇

特に追加はございません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、次に進めさせていただこうと思います。よろしくお願いします。

〇 〇〇

それでは、58ページ目をお願いいたします。2行目から10. 生殖発生毒性試験の記載がございます。

その下、(1) 2世代繁殖試験(ラット)の記載がございます。8行目から記載されている表49について、事務局で修正した部分がございますので御説明いたします。8行目から始まる部分は削除させていただいて、次のページの3行目から始まる部分に置き換えるという修正をさせていただいております。修正内容としましては、こちらは平均検体摂取量の表なのですが、もともとの表では雌の妊娠期と哺育期の値も記載していたのですが、それを削除する、交配前のみの記載とするといった修正をさせていただきました。こちらは評価書の記載ルールとして、平均検体摂取量は生育期の値を記載することとされている

ことから、妊娠期と哺育期の記載を削除させていただいたものです。こちらの修正について御確認いただければと思います。

続いて、中身に入ります。本試験の結果は59ページ目の18行目からの表50にまとめたとおりとなっており、無毒性量としては親動物で雌雄とも4 mg/kg体重/日、児動物の雄で4 mg/kg体重/日、雌で本試験の最高用量である12 mg/kg体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

本試験について、事務局から5点ほどお伺いしております。内容は、60ページ目の2行目の下から記載をしております。まずお伺いした内容ですが、1点目は、P及びF<sub>1</sub>世代の4 mg/kg体重/日以上投与群の雄において、腎臓の絶対及び補正重量の統計学的有意な増加が認められましたが、関連する病理組織学的所見が認められず、ラットを用いた他の試験においても雄で腎臓への影響は認められないことから、毒性所見としなかったこと。2点目がP及びF<sub>1</sub>世代の12 mg/kg体重/日投与群において、着床痕数の軽度低値（P世代のみ）、着床後損失率の軽度高値、出生率の軽度低値、生後0～4日の生存率の軽度低値が認められましたが、こちらについて毒性所見としなかったこと。あわせて、今回海外評価ではJMPRとAPVMAの評価書がありますが、そちらでの評価結果も記載をしております。

3点目、次のページに参りますが、61ページ目の一番上です。P世代の12 mg/kg体重/日投与群において、精子濃度の統計学的有意な減少がみられますが、毒性所見としなかったこと。4点目が、F<sub>1</sub>世代の12 mg/kg体重/日投与群において原始卵胞数の減少傾向並びに一次卵胞数及び小卵胞数の統計学的有意な減少が認められましたが、ドシエにおいて動物間変動に起因するものと考察されており、毒性所見としなかったこと。5点目が、JMPRの評価書において一般毒性のNOAELを4 mg/kg体重/日とすることを裏づける所見として言及されている雄の性成熟遅延について、こちらを毒性所見としなかったことの扱いについて伺ったものです。

これら5点について、それぞれ専門委員の皆様からコメントをいただいております。

まず1点目について、〇〇より、確認しました。関連する病理所見が認められなかったというのが理解できませんでした。サイズは小さくなっているが、病変はなかったということでしょうかといただいております。また、〇〇からは、ドシエから体重比に有意な差はみられないことから、事務局案に同意いたします。〇〇からは、よろしいと思っておりますということで、事務局案に同意のコメントをいただいております。

〇〇からのコメントをいただきましたので、こちらについての返答を【事務局より】として記載しております。62ページ目の真ん中から少し下の部分ですが、こちらは説明の繰り返しのような形となりますが、腎臓の重量増加は認められたものの、病理組織学的所見はみられなかったということに記載させていただいております。

続いて、2点目について、〇〇からは、確認しましたということで、事務局案に同意。〇〇からは、着床後損失率の高値については、発生毒性試験ではみられていないので、有

意な差ではないことから、毒性所見としなくていいと思います。一方、生後4日の生存率低下は、背景データの範囲を下回っているので毒性所見としてよいと思います。なお、高用量群の出生率が低い動物は感受性の高い個体かもしれないので除外すべきではないと思います。

〇〇からは、着床後損失率の軽度高値、出生率の軽度低値、生後0～4日の生存率の軽度低値は有意差がみられないものの、P、F<sub>1</sub>世代を通じてみられることから、JMPRの評価を支持しますといただいております。

続いて、事務局からの3点目のお伺いに関しては、いずれの専門委員からも事務局案に同意といただいております。

続いて、4点目について、〇〇と〇〇から、ドシエの考察の動物間変動の意味が分かりませんでしたといった旨のコメントをいただいております。こちらに関して、報告書の抜粋、報告書ではどのように書かれているのかということについて記載をしております。

【事務局より】の④の部分ですが、一番下の”inter-animal variability”の部分が「動物間変動」に当たります。

また、この4点目について、〇〇より、原著レポートに”within the normal range”と記載されていますが、背景データの範囲を下回っているようです。一次卵胞、小卵胞については、卵胞発育の過程で障害されている可能性は否定できないが、着床数の減少はみられないことと、原始卵胞数には有意な差がみられないので毒性所見としなくてもいいと思いますといただいております。

また、このことに関して〇〇からは、毒性所見であると思いますともいただいております。

5点目に関しては、いずれの専門委員からも事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。

また、本試験に関して、〇〇よりコメントをいただいております。62ページ目の1行目の上からコメントは記載しております。波線部は60ページ目の一番下になるのですが、事務局からお伺いしていた2点目のところでドシエの抜粋を貼り付けていたのですが、その表の脚注bのところコメントをいただいております。いただいたコメントとしましては、着床数が少ない個体は他の試験群にもいるので、この個体だけを除外する理由にはならないと思いますといただいております。

続いて、62ページ目の2行目から(2)1世代繁殖試験(ラット)を記載しております。こちらの結果は次のページの表51に示したとおりとなっており、無毒性量は親動物の雌雄で7.5 mg/kg体重/日、児動物で本試験の最高用量である雄においては45/60 mg/kg体重/日、雌においては15 mg/kg体重/日であると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかったとしております。

こちらの表51の左の列の児動物の部分に関して、〇〇よりコメントをいただいております。コメントは次の64ページ目に記載をしております。3行目の下の部分ですが、哺

育児は母乳からばく露されているので、雌雄とも母動物の投与量だと思えますといただいております。

その下、5行目から(3)発生毒性試験(ラット)①を記載しております。

まず、こちらの本文中の所見名の部分で〇〇よりコメントをいただいております。もともと胸骨分節二分骨化としていた部分について、14行目の下にコメントをいただいております。原著レポートでは”sternum: one or more sternebra: bifid”とされていますが、日本語の用語は何に基づいているのですか。日本先天異常学会用語委員会の発行する用語集に基づき「胸骨分節分離(二分)」がよいと思えますといただいております。

こちらのもともと記載していた所見名は、ドシエに基づき記載しておりましたが、いただいたコメントに基づき所見名を修正させていただきました。

また、本試験の無毒性量は母動物で本試験の最高用量である15 mg/kg体重/日、胎児で7.5 mg/kg体重/日であると考えられたとしております。

また、この胸骨分節分離(二分)を受けまして、妊婦等のARfDを設定するといった案とさせていただきます。

本試験に関して事務局から2点ほどお伺いしております。1点目が今も説明した胸骨分節分離(二分)に関する内容ですが、こちらについて毒性所見とし、ARfDのエンドポイントとしたことを記載しております。その下、なおから始まる部分でドシエでの考察を記載しておりますが、ドシエにおいては、偶発的発生であるといった考察がされております。このドシエでの考察に関して〇〇から3点ほどコメントをいただいております。

こちらでいただいたコメントは66ページ目の上から記載しております。まず、二重下線部、こちらは64ページ目に記載していますが、ドシエの考察の背景データからの僅かな増加にすぎないことの部分について、複数の腹に発生しているのも、むしろ検体投与との関連性が示唆されると考えられます。

波線部、こちらは文献の部分ですが、当該所見、胸骨分節分離は、日本先天異常学会用語委員会の発行する用語集に基づき、心臓逸所や胸腹壁裂を持つ胸骨分離とは区分したほうがよいと思えます。

また、点線部、ウサギにおける試験では同様の異常は認められていないことという部分の考察ですが、異なる種なので根拠として不適切ですといただいております。

また、妊婦等のARfDのエンドポイントに関して伺った内容に関しては、いずれの専門委員からも事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。

事務局からお伺いした2点目について説明いたします。65ページ目をお願いいたします。上のほうの②から始まる部分ですが、3つの所見の扱いに関して伺ったものです。15 mg/kg体重/日投与群の胎児において、軽度異常である頸椎軟骨性腹板癒合、変異である剣状軟骨分岐及び軟骨性上後頭骨不完全について統計学的有意な増加が認められておりますが、ドシエでは、偶発的なものであると考えられたとされていることから、所見としなくてよいか御検討くださいということでご伺っておりました。こちらについて専門委員の

皆様からコメントをいただいております。

〇〇より、上記3項目については、統計科学的に有意差が検出されていることから、毒性所見とするべきと考えます。〇〇より、背景データの範囲より高頻度の軟骨性上後頭骨不完全は毒性所見としてよいと思います。あるいは、JMPRの「骨格変異全体の僅かな増加」でもよいと思います。〇〇から、次のページに移りますが、統計的有意差と用量依存性を考慮して、毒性所見と考えますといただいております。これらの所見の扱いについて御確認いただければ幸いです。

次の試験に移ります。66ページ目の2行目をお願いいたします。こちらに(4)発生毒性試験(ラット)②を記載しております。こちらは先ほど説明した(3)発生毒性試験(ラット)①の用量設定試験となっております。結果は文章のみで記載しておりますが、母動物では15 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児では毒性所見は認められなかったとしております。

こちらについて、事務局から1点伺いをしております。15行目の下から記載しております。こちらの試験については、先ほど申し上げましたが、発生毒性試験の1報目のものの用量設定試験であり、参考資料とする案としましたが、その取扱いについて伺ったものです。〇〇より、参考資料ではありますが、血中濃度は重要なデータであると考えます。ただ、これが生殖発生毒性の評価には関係しないことと、胎児では毒性所見が認められなかったという結論には導けないことを考えると、位置づけに検討が必要と考えます。

〇〇より、1時点であることと、最終投与後の経過時間も不明なので、参考資料の扱いでよいと思います。また、胎児の記載をするなら外表と内臓検査のみといただいております。このように胎児の検査項目に関するコメントをいただいたことから、6行目から7行目の部分で追記を行っております。「胎児については体重測定並びに外表及び内臓検査が実施された」と追記をしております。こちら御確認いただければ幸いです。

また、〇〇から、次のページに移りますが、参考資料に同意です。この項に血中濃度の掲載は検討くださいといただいております。もともと表52として血中濃度の記載をしていたことから、特段の対応はしていない案とさせていただきます。

続いて、67ページ目の2行目をお願いいたします。(5)発生毒性試験(ウサギ)①を記載しております。まず先に内容を説明しますが、結果は文章のみで記載していますが、本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも本試験の最高用量15 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったとしております。

こちらの投与量の設定に関して、〇〇よりコメントを頂戴しております。10行目の下から記載しております。

こちらは本試験と次に記載している(6)発生毒性試験(ウサギ)②の両者に関連するコメントです。投与量の設定について、予備試験の結論、予備試験というのが次の(6)の試験ですが、それと本試験の投与量の設定根拠の記載に矛盾があります。ドシエに本試

験では最大用量15 mg/kg体重/日において母動物への影響が認められなかったが、予備試験では認められていると記載されていますが、本試験と予備試験の結果から、予備試験でも影響は認められなかったとの結論が妥当と考えます。

申請者が記載している本試験は母動物への影響が認められている用量に極めて近い用量まで実施されたかどうか分からないと思いますといただいております。

また、本試験について事務局から2点ほどお伺いをしてまいりました。1点目が、15 mg/kg体重/日投与群の母動物において、妊娠6～28日累積の体重増加量に低値が認められますが、毒性所見としなかったこと。

2点目が、15 mg/kg体重/日投与群において変異である肋軟骨胸骨結合部不整、7.5及び15 mg/kg体重/日投与群において変異である第6胸骨分節未骨化の統計学的有意な増加が認められますが、ドシエにおいては、これらの所見は被験物質投与と関連したものではないと考えられたとされていたことから、所見としなくてよいか、扱いについて伺ったものとなっております。

これら2点について、専門委員の皆様からコメントをいただいております。

まず1点目について、〇〇、〇〇からは、事務局案に同意の旨のコメントをいただいております。〇〇からは、統計学的に有意差はないが、9%の減少は懸念されることと、海外評価書では同様の毒性所見がみられることから、検討が必要と考えますといただいております。

また、2点目について、〇〇より、いずれの指標についても統計学的有意差が示されているので、毒性指標とすべきだと考えます。

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

〇〇より、胎児発生の他の指標に対して、被験物質の影響が認められないことと、肋軟骨胸骨結合部不整、第6胸骨分節未骨化の有意な増加を結びつけることはなく、後者から毒性所見としてよいのではないのでしょうかといただいております。これらの扱いについて御確認いただければ幸いです。

続いて、その下、2行目から(6)発生毒性試験(ウサギ)②を記載しております。今御説明した(5)発生毒性試験(ウサギ)①の用量設定試験となっております。

こちら結果は文章のみで記載しておりますが、母動物では30 mg/kg体重/日投与群の全例で体重減少及び摂餌量減少が認められ、妊娠11又は12日に切迫と殺された。胎児ではいずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったとしております。

こちらの試験について事務局から2点ほどお伺いしております。1点目は、本試験が用量設定試験であり、参考資料とすることについて伺ったもの。

2点目は、15 mg/kg体重/日投与群の母動物において妊娠6～28日累積の体重増加量に低値が認められますが、統計学的有意差はないこと等から毒性所見としなかったことにつ

いて伺っております。

まず1点目に関しては、先ほど御説明したラットの発生毒性試験におけるコメントと同様のコメントをいただいております。また、こちらに関しても胎児の検査項目について、68ページ目の7行目から8行目にかけて追記をさせていただいております。

また、2点目については、〇〇からは、14%の減少は統計学的有意差はなくとも毒性所見として検討すべきと考えます。〇〇より、参考資料なので評価はなくてもよいと思います。〇〇からは、事務局案に同意といただいております。扱いについて御確認いただければ幸いです。

遺伝毒性試験の前までは以上となります。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、資料を確認していきたいと思えます。58ページ、2行目から10. 生殖発生毒性試験、3行目、(1) 2世代繁殖試験(ラット)の結果が記載されております。表49は、次の59ページに修正されております。こちらは、平均検体摂取量は生育期の値を記載するという事なので、妊娠期、哺育期の記載は削除した形になっているということです。下の表に修正されております。

59ページの18行目、表50に毒性所見が記載されております。

続きまして、60ページ目です。こちらのほうに事務局からの確認事項、ボックスが設けられております。2行目の下です。①、②と確認事項があります。いずれも毒性所見としなかったということに関してお伺いしているところですが、〇〇、①は理解できませんでしたということですが、これは病理所見がなかったということ事務局のほうから御説明していただいております。

〇〇、それから〇〇は、事務局案でよろしいということですので、〇〇も多分大丈夫だと思いますね。①についてはオーケーだと思います。

それから、③はまだ説明していなかったですね。精子濃度の統計学的な有意差に関することですが、③は全ての先生から御同意いただいております。

そして、④F<sub>1</sub>世代の12 mg/kg体重/日の原始卵胞数云々ですが、動物間変動に起因する変化だったということで、この意味がちょっと分からないということなのですが、原文を引用していただいております、"inter-animal variability"ということで、個体差とかそういうことではないかと思うのですが、〇〇、ここが少し分からないということだったので、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

この"inter-animal variability"という言葉聞いたことがなかったのですが、これは動物の個体差ということなのではないでしょうか。この評価コメントを書いているときに分からな

かったので、動物間変動ということに起因するものであるから毒性所見としなかったとは言えないと思ひまして、④は②と関連させて書きました。

○ ○○

これは毒性所見であるということ。

○ ○○

はい。ただ、ドシエのほうでは、○○のコメントの④のところを見ますと、一次卵胞と小卵胞が有意に数が少なく、毒性影響だろうと一旦思ったのですが、○○の②のところの発生毒性試験ではみられないというところや、着床数に低下がみられないということから総合的に考えると、毒性所見と考えなくてよいと考え直しました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

②のコメント自体を私が飛ばしていました。すみません。②に戻ってよろしいでしょうか。

②ですが、事務局のほうではこちらは影響としなかったとして、毒性所見としなかったということですがけれども、これに関して○○はオーケーということですね。

○○は、背景データ範囲内を下回っている。1つは毒性としなくてよいということですね。有意な差ではない。一方、云々ということが記載されておりますけれども、全体的にこの事務局からの質問に関しての回答はオーケーということでしょうか。○○、コメントをよろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

すみません。コメントに誤記があったので訂正させてください。APPENDIX 12ではなくて21の間違いです。

着床後損失率については、この書いている理由で毒性所見としなくていいと思うのですがけれども、生後4日の生存率低下が背景データから下回っており、PもF<sub>1</sub>も背景データより低いと思います。加えて、欄外のコメントになってしまっておりますが、レポートもそのようなのですが、ドシエでは、極端に低い値になってしまった動物を除外しているが、これは高用量なので、数字だけを見て外れ値かもしれないという除外はできないと思います。高用量なので、ここにも書きましたけれども、感受性の高い個体なのかもしれないので、除外すべきではないと思います。着床数も同じです。着床数が少ないものを除外しているようですが、高用量では着床数が少なくて生存率が低くなっている個体がみられており、これも影響の可能性は否定できませんので、除外すべきでないと思います。それを考えますと、生存率が低下していると思いますので、よろしくお願いします。

以上です。

○ ○○

分かりました。

生存率は毒性として捉えるということですね。低くなっているということです。

それから、事務局ボックスでいただいた表ですね。60ページ目ですけれども、b)として匹数を除いた値が書いてあるのは適切ではないのではないかと○○のコメントだったのですけれども、これに対する対応というのは何か必要でしょうか。評価書を記載する上で、この表を除かないような対応というのは必要になりますでしょうか。

○ ○○

○○です。

括弧にしておりますので、括弧じゃないほうを採用。採用というのは、影響の欄に。表50に生後4日の生存率低下を毒性として記載していただきたいと思います。

○ ○○

表50に生存率の低下というのを毒性所見として追加すればよいということだったと思います。ありがとうございます。

こちらに関して、○○のほうからは、JMPRの評価を支持しますということですが、具体的に御説明いただけますでしょうか。

○ ○○

私も○○と同様の考えで、生後4日の生存率の低下は毒性所見だと考えています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、生存率の低下は毒性所見であるということで、表50に加えて評価することによって進めさせていただきます。

それをもって、④の質問事項になりますけれども、動物間変動による云々ということで毒性所見としていなかったのですが、これに関して、まず○○はよく分からなかったということなので、この言い訳はすっとんと落ちなかったということだと思います。

○○のほうからは、"within the normal range"と記載されているけれども、APPENDIX等々を確認いただいて、原始卵胞数については毒性所見としなくてもよいと思いますということなのですが、これに関してコメントいただけますでしょうか。

○ ○○

○○です。

ガイドラインで評価が必要とされているのは、原始卵胞数だけです。一次卵胞と小卵胞はその後の発生が卵胞発育の部分だと思いますから、数えたとしてもいいのですけれども、実際に大人になった動物の着床数は特に減少していないようですので、どんな障害が起って減少したのか分かりませんが、原始卵胞数には統計学的な有意差はないので、毒性所見としなくてもよいとしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それで、先ほど途中で②に戻ってしまったのですけれども、続きということで、○○、コメントをまたよろしく願いいたします。④のコメントですね。

○ ○○

○○です。

先ほどのコメントと重複して恐縮ですけれども、私の場合、一次卵胞、小卵胞が有意に減少しているということで、そこは毒性なのではないかとの段階では判断したのですが、○○の御意見も伺いまして、やはり総合的に毒性がありと考える必要はないのではと思います。

以上です。

○ ○○

原始卵胞の減少は毒性がありますか。

○ ○○

毒性はありません。

○ ○○

なしということで御同意いただいたということですね。ありがとうございます。

では、④は毒性所見としないという事務局案に同意ということですね。ありがとうございました。

それでは、⑤、NOAELを4 mg/kgとしていて、性成熟遅延で毒性とはしなかったということなのですから、○○は毒性所見としなくてよいということで、○○もよろしいということで、○○もよろしいということで、3名の先生がオーケーということですので、こちらは事務局案で進めさせていただきます。

それでは、あとちょっとですけれども、もう一個だけいきますか。62ページの(2)1世代繁殖試験(ラット)、GLPですね。こちらに関しては○○のほうからコメントをいただいております。63ページ目です。表51の児動物と書いてあるところなのですが、波線部、哺育児は母乳からばく露されているので、雌雄とも母動物の投与量だと思いますということでコメントをいただいております。

こちらに関して、○○、コメントをよろしく願いします。

○ ○○

○○です。

この試験は哺育児の生後21日の離乳で剖検して終了しているのですが、雌雄の一腹の同腹児はみんな母親に哺育されていると思いますから、用量的には母親の用量かと思いました。この場合に児動物のNOAELを同腹の雄と雌で分けるのも少し変かと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

特に表の記載の修正はなくていいということだと思っておりますけれども、雌雄で分けるのが適切ではないということだと思っております。そうすると、〇〇の御提案としてはどういうふうにすればよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

原著レポートとドシエで確認しましたが、児動物についてのNOAELは書いていなかったもので、なくていいのではないのでしょうか。体重等に影響はなかったみたいですが、

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。児動物の無毒性量の記載ですね。63ページの11行目、母動物の記載が7.5 mg/kg体重/日とあって、児動物が本試験の最高用量云々というところは記載が必要ないのではないかとと思っておりますけれども、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

すみません。念のために確認で、〇〇の御発言で分かったのですが、この試験では雄と雌というのは異なる用量の投与量のものを掛け合わせている試験と考えてよろしいのでしょうか。そう理解したので、不思議な交配実験をやっていると思っておりましたので、念のため確認したいのです。

〇 〇〇

これは大丈夫ですよ。同じ投与量だと思っておりますけれども。

〇 〇〇

同じ投与量なのですかね。

〇 〇〇

〇〇、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

〇〇です。

原著レポートとドシエを見ましたが、違う用量同士を交配しています。こういうのは繁殖試験ではあまりみないものなわけですが、もしも繁殖に影響がみられた場合にどういう評価をしていいのか分からなくなってしまう試験設定だと思っております。ただ、この試験は病変をみたいのですかね。そういう試験で繁殖成績には影響がなかったようなので、ぎりぎり成り立っているかなと思っております。

以上です。

〇 〇〇

〇〇、ありがとうございました。

違う用量での掛け合わせであるということが確認できたということで、児動物の用量は

書かないということによろしいでしょうか。

○ ○○

その辺りが読んだ限りでは確信が持てなかったもので、今の○○の御説明をお聞きし、少し変わった交配実験と理解しました。児動物についてのNOAELの記載を書かないというところで私も同意です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

63ページの1行目にちゃんと雌雄のドーズが違うことが明記されていますので、そういう条件下でやられたということですね。

○ ○○

申し訳ありません。その点を見逃していました。ありがとうございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、11行目の児動物の本試験の最高用量云々は削除して対応するというところでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、少し時間を超してしまいました。全て終わることはできなかったのですけれども、本日の審議は63ページ目までとさせていただきます。

それでは、事務局のほう、今後の進め方について御説明をよろしくお願ひします。

○ ○○

では、確認事項を3点仰せつかりましたので、その内容について手短かに御確認いただければと思います。

1点目がヤギの代謝試験ということで、肝臓及び腎臓における代謝物Hの%TRRが標識体間で異なるということ。こちらについて考察を求めるということでよろしいでしょうか。

2点目がラットの体内動態試験でございます。こちらは糞中における代謝物Dの%TARが投与量、性別によって異なることについて考察を求めるということで、こちらは標識体については触れなくてよいということによろしいでしょうか。

3点目が*in vitro*比較代謝試験でございます。こちらの各HPLCピークについて、帰属の情報があれば提出するということによろしいでしょうか。

ありがとうございました。では、そのようにいたしまして、本日御指摘いただいた修正点については評価書のほうを修正いたしまして、次回、再度本調査会にて御審議いただく予定といたします。

また、今後の開催日程でございますが、次回、本調査会については12月2日月曜日午後の開催を予定してございます。

○ ○○

ありがとうございました。次回は12月2日ということです。よろしくお願ひします。

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

先生方のほうから何かございますでしょうか。

なければ、次回またよろしくお願ひします。本日はどうもお疲れさまでした。

以上