

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第45回会合議事録

1. 日時 令和8年3月6日（金） 13:58～16:16

2. 場所 食品安全委員会 第二会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

（1）農薬（エチプロール）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）

本間座長、美谷島座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、籠橋専門委員、川口専門委員、久米専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、古濱専門委員、松下専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

加藤専門参考人

（食品安全委員会）

祖父江委員長、浅野委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、櫻井専門官、塩澤専門官、橋本係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、松元技術参与

5. 配布資料

資料1 エチプロール農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 エチプロール参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻より少しお時間は早いのですが、皆様おそろいでいらっしゃいますので、た

だいまから第45回農薬第五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、農薬第五専門調査会の専門委員12名、専門参考人1名に御出席いただく予定でございます。〇〇は遅れて御参加される予定と御連絡を頂戴しております。

また、食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと存じます。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（エチプロール）の食品健康影響評価についてです。

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

では、事務局より資料の確認をお願いします。

〇 〇〇

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

お手元に議事次第、座席表、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてエチプロール農薬評価書（案）、資料2として論点整理ペーパー、机上配布資料でございますが、本日、エチプロールの参考資料を5点御用意しております。机上配布資料1と2がウサギの発生毒性試験に係る資料、3と4がラットの2世代繁殖試験に係る資料、机上配布資料5がこちらもウサギの発生毒性試験に係る資料でございます。

資料は以上でございまして、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、注意事項につきましてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項についての報告をお願いします。

〇 〇〇

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

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

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんね。

ありがとうございます。

それでは、農薬（エチプロール）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、事務局より説明してください。

○ ○○

エチプロールは殺虫剤でございまして、稲、だいち、りんご等に使用します。

今回、再評価の対象とされておりますのと、稲、だいち等への新規申請並びに畜産物への基準値設定及びインポートトレランス設定の要請もされております。

資料1をお手元に御準備くださるようお願いいたします。

表紙の【事務局より】を御覧ください。

エチプロールにつきましては、昨年の第38回農薬第五専門調査会から第41回農薬第五専門調査会にて御審議いただきました。その後、第1007回の食品安全委員会において審議結果案について報告を行い、国民からの意見・情報の募集を実施しておりましたが、評価書案の内容に誤りがあることが判明したため、令和8年1月13日の第1009回食品安全委員会において実施中の意見・情報の募集を中断し、改めて農薬第五専門調査会で御審議をいただくこととなりました。

評価書案の内容の誤りでございますが、発生毒性試験に用いたウサギの系統でございまして、該当部分に誤記の内容、農薬第五専門調査会における審議の概要等を【事務局より】で記載しております。

また、本評価書案全体について、評価に用いられた資料を再度確認いたしまして、追記や修正が必要と思われる箇所について変更をいたしております。

このたびは、事務局の不手際で誠に申し訳ございません。再度の御審議をお願いいたします。

恐れ入りますが、ページを御移動いただきまして、6ページをお願いいたします。

4行目から第5版関係の審議の経緯でございます。6ページの下から7ページの1行目より上にかけて、今御説明させていただいた内容について審議の経緯を記載しております。

ページを御移動いただきまして、13ページをお願いいたします。

評価対象農薬の概要でございます。用途といたしましては殺虫剤、有効成分の一般名はエチプロールでございます。化学名、分子式、分子量、構造式、物理的・化学的性状は13ページから14ページにかけて記載のとおりでございます。

14ページ3行目下からの開発の経緯でございます。エチプロールはフェニルピラゾール系の殺虫剤でございまして、作用機作は昆虫のγ-アミノ酪酸作動性の神経伝達部位に作用することであるというものでございます。

そうしましたら、ページをおめくりいただきまして、15ページの1行目から安全性に係る試験の概要でございます。

まず、10行目の土壌中動態試験でございますが、今回変更点等はありません。

今回、〇〇より、コメント、修正等はありませんと御意見を頂戴しております。

続いて、ページを御移動いただきまして、17ページの1行目から水中動態試験、また、同じページの26行目から土壌残留試験を記載しております。両試験ともに修正、変更点等はありません。

ページを御移動いただきまして、18ページの10行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

11行目からの（1）植物代謝試験につきまして変更点等はありませんで、ページを御移動いただきまして、24ページをお願いいたします。

5行目からの（2）作物残留試験につきましては、21行目下の【事務局より】に記載しておりますとおり、別紙3-1と別紙3-2について誤記を修正しております。別紙3-1の該当ページは115ページ、別紙3-2の該当ページは124ページからとなっております。

別紙3-1の変更箇所でございますが、ページを御移動いただきまして、117ページの表中、上から3行目の水稻（生もみ米）の社内分析機関の分析結果、エチプロールの平均値を修正しておりますほか、その2つ下の行の水稻（稲わら）の社内分析機関のエチプロールの平均値について修正を行っております。

続いて、別紙3-2の変更箇所でございますが、ページを御移動いただきまして、125から126ページにかけての表中、根深ねぎ、葉ねぎの使用量の列でございます。粒剤の使用量の値に誤りがございましたので、修正しておりますほか、126ページから127ページにかけてのみかんの栽培形態につきまして、全て施設としておりましたが、一部露地栽培のほ場もございましたので、該当するほ場については露地に修正をしております。

本文にページをお戻りいただきまして、24ページをお願いいたします。

作物残留試験について、〇〇より御確認をいただいた旨の御意見を頂戴しております。

24ページの23行目から家畜代謝試験でございます。

まず①ヤギー1でございますが、本試験は修正箇所がございます。該当箇所がページをおめくりいただきまして26ページの表18でございますが、【事務局より】のお伺いを27ページの3行目下に記載しております。表18中の14.2 mg/kg飼料投与群の腎臓の未同定の%TRRの値について、ドシエの記載が報告書と異なっておりまして、今回報告書に合わせて修正をいたしました。こちらについて、〇〇、〇〇、〇〇より御確認いただいた旨の御意見を頂戴しております。

27ページの5行目からのヤギー2の試験につきまして、15行目の記載、投与放射能は主に尿中に4.9%TARとしていた部分について、「主に」の記載が不要でございましたので、削除させていただいております。

以降、家畜代謝の試験が29ページの7行目からの③のニワトリー1、32ページの5行目からの④のニワトリー2の試験がございますが、これらの試験について変更等はない

ません。

そうしましたら、34ページの14行目からの（４）畜産物残留試験でございます。畜産物残留試験につきましては、①から⑥までウシ及びニワトリの試験が提出されておりました、結果を別紙４にまとめております。

13行目下の【事務局より】に記載しておりますが、別紙４－２から４－５について誤記の修正をさせていただいております。こちらの誤記修正について、〇〇より確認しました。〇〇より、別紙にコメントしました。コメントのないところは事務局の対応でいいと判断しています。〇〇より確認しましたと御意見をいただいております。

各変更箇所について御説明いたします。

まず、別紙４－２の変更箇所でございますが、135ページを御覧ください。

クリーム及び乳清の表の項目行でございますが、用量という記載をほかの表に合わせて投与量に変更しております。

136ページの臓器及び組織の表も同様でございます。

続いて別紙４－３の変更箇所でございますが、137ページの乳汁の表と138ページの臓器及び組織の表中、不等号の記載の有無に不備がございましたので、今回報告書に合わせて修正を行っております。

続いて、別紙４－４の変更箇所が139ページでございます。エチプロール及び代謝物Bの残留値の表中、1.33 mg/kg〇〇乾燥飼料相当投与群の脂肪及び皮膚のエチプロールと代謝物Bの含量の最高値の部分でございますが、0.09としていたものを0.10に修正いたしました。こちらについて、〇〇より、報告書のデータを見つけられませんでしたと御指摘を頂戴しております。

こちらの含量の値でございますが、〇〇に御確認いただいたとおり、報告書ではエチプロール0.01 µg/gと代謝物B0.09 µg/gの含量として0.09 µg/gとされておりましたが、本表、一番下に記載しているeの注を御覧いただけたらと思うのですが、ドシエを参照して、定量限界未満については定量限界値を用いて算出した値を記載しておりますため、含量としては0.10 µg/gに修正させていただいたところでございます。御確認をお願いできればと存じます。

続いて、別紙４－５の変更箇所でございますが、141ページの臓器及び組織中の表、2.46 mg/kg飼料投与群の肝臓の値が重複しておりましたので、削除しております。

こちらは〇〇より１行重複していたということでしょうかと御指摘を頂戴いたしました。御指摘のとおり重複していたため、削除したというところでございます。御確認をお願いできればと存じます。

ページが行ったり来たりで恐れ入りますが、評価書案にお戻りいただきまして、37ページをお願いいたします。

（５）の魚介類における最大残留値については、変更等はございません。

そうしましたら、37ページの29行目から動物体内動態試験でございます。

(1) のラットの試験につきましては、変更等はありません。

変更がございますのが、43ページの1行目からの(2) 肝S9画分を用いた*in vitro*比較代謝試験(ヒト及びラット)でございます。44ページの8行目下の【事務局より】を御覧ください。報告書を再度確認したところ、表33、43ページの16行目から記載している表でございますが、この表中の、¹⁴C-エチプロール 10 μmol/L処理群のインキュベーション0分のラット肝S9雄の値と10 μmol/L処理群のインキュベーション120分のヒト肝S9の女性の値に誤りがありましたので、報告書の値に修正をしております。〇〇、〇〇より御確認をいただいた旨の御意見を頂戴しております。

44ページの10行目からの(3) 肝細胞を用いた*in vitro*比較代謝試験につきましても修正がございまして、46ページ2行目下の【事務局より】で御確認をお願いしております。表36の値のうち、ドシエの記載が報告書と異なるものについて、報告書に合わせて修正をさせていただいているところでございます。〇〇、〇〇より御確認いただいた旨の御意見を頂戴しております。

毒性試験の前まで御説明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。

毒性試験の前までに關しては、今、事務局から説明がありましたように、ほとんどが記載整備で、修正点については各専門委員の先生に確認していただいたということです。

何かほかにコメント等ありましたらお受けいたしますが、〇〇、何かありましたでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私の指摘等に関して適切に修正してくださいましたし、先ほど説明があった139ページも確認しました。事務局の説明通りで結構だと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇は入られていますか。まだですか。分かりました。

では、〇〇は何かございますでしょうか。

〇 〇〇

今の修正で結構です。お願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょうか。

〇 〇〇

特にありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、毒性のほうに移りたいと思います。よろしくお願いします。

○ ○○

恐れ入ります。

そうしましたら、46ページの4行目から急性毒性試験等でございます。

まず（１）急性毒性試験（経口投与）につきまして修正等はございませんで、ページをおめくりいただきまして、47ページの7行目から（２）一般薬理試験でございます。

こちらについて、48ページの上の【事務局より】を御覧ください。表38の自発運動量の試験の供試動物数について、報告書を確認したところ、3匹を1例として一群6匹で実施されておりましたので、18匹に今回修正させていただいております。○○、○○、○○、○○、○○より御確認をいただいた旨、御承知いただける旨の御意見を頂戴しております。

48ページの2行目から亜急性毒性試験でございます。

3行目からの（１）28日間亜急性毒性試験（ラット）につきまして、49ページの6行目下の【事務局より】を御覧ください。2,500 ppm投与群の雌で認められた肝細胞壊死について、ドシエに記載されている統計検定の結果、有意差が認められておりませんでしたので、表40中の該当箇所の注を「§3」から「§1」に変更いたしまして、「§3」は不要となりましたので削除いたしました。○○、○○、○○、○○、○○より御確認、御了解いただける旨の御意見を頂戴しております。

50ページの3行目からの（２）90日間亜急性毒性試験（ラット）①につきましては、表42中の500 ppm以上投与群雌の所見名について、A/G比減少がございましたが、「比」の字が抜けておりましたので、今回追記をいたしております。

51ページの2行目からの（３）90日間亜急性毒性試験（ラット）②、52ページの7行目からの（４）28日間亜急性毒性試験（マウス）、また、ページをおめくりいただきまして、53ページの9行目からの（５）90日間亜急性毒性試験（マウス）につきましては、修正等はございません。

54ページの5行目からの（６）90日間亜急性毒性試験（イヌ）①について、55ページ2行目下の【事務局より】を御覧ください。200 ppm投与群の雌で認められた小葉中心性肝細胞肥大につきまして、調査会において統計学的有意差はないものの毒性所見とすると御判断いただいたものでございますが、表中にその旨の注が記載されておりましたので、今回追記をいたしまして、○○、○○、○○、○○、○○より御了解いただける旨の御意見を頂戴しております。

55ページ4行目からの（７）90日間亜急性毒性試験（イヌ）②の試験については、修正等はございません。

56ページの22行目からの（８）28日間亜急性毒性試験（イヌ）について、57ページ18行目下の【事務局より】を御覧ください。本試験の雌雄で認められた軟便等の便の所見について、第38回農薬第五専門調査会にて御審議をいただいて、200 ppm以上投与群の毒性所見とすることとされましたが、表54中に軟便、粘液便とまとめて記載しております。今回、各所見を個別に発現用量に沿って記載する修正をいたしております。

今回、先生方より頂戴した御意見を59ページの中ほどより少し上に記載させていただいております。〇〇より粘液便に修正、同意しますとの御意見、〇〇、〇〇より確認しましたとの御意見、〇〇より同意いたします、〇〇より承知しましたということで、先生方から御同意いただける旨の御意見を頂戴しております。御確認いただけると幸いです。

亜急性毒性試験まで御説明は以上でございます。

〇 〇〇

ただいま御説明いただいた急性毒性試験と亜急性毒性試験に関しても、ほとんど記載整備で、委員の先生は特に事務局の修正で確認されていると思います。最後の軟便についても、全ての先生から事務局案どおりで同意するということだと思えますけれども、毒性の先生方、ここまでのところで何かコメントはありますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験のほうに移ってください。

〇 〇〇

恐れ入ります。59ページの2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

（１）の1年間慢性毒性試験（イヌ）につきましては、変更等ございません。

また、60ページの1行目から（２）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）①につきましても修正等はございませんで、ページをおめくりいただきまして、61ページの7行目からの（３）2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）②について、63ページの8行目下の【事務局より】を御覧ください。

本試験について改めて御検討をお願いしている事項がございまして、表59、62ページから63ページにかけて記載している表でございすけれども、雄の甲状腺絶対及び比重量増加について、前版の評価書では250 ppm投与群の毒性所見とされましたが、報告書を確認したところ、慢性毒性群では75 ppm投与群でも絶対重量に統計学的有意差が認められておりました。雌の甲状腺絶対及び比重量増加につきましても、前版の評価書で250 ppm投与群の毒性所見とされましたが、報告書を再度確認したところ、発がん性群では75 ppm投与群でも絶対及び比重量に統計学的有意差が認められておりました。

今回の評価に当たり、調査会にて御確認いただく必要があった点と思われまして、今回改めて御検討をお願いさせていただいております。申し訳ございませんが、75 ppm投与群の毒性所見とする必要があるか、御検討をお願いしておりました。

今回、先生方から頂戴した御意見を64ページの中ほどから記載しております。

〇〇より、絶対重量のみの変化、病理所見がないなどのことにより、毒性所見としない

案でよいと思いますとの御意見。

〇〇より、雄の75 ppmは慢性毒性群、発がん性群ともに毒性とはせず、雌の75 ppm投与群はT₄、TSHに影響がみられるので、慢性毒性群、発がん性群ともに毒性としてはいかがでしょうかとの御意見。

〇〇より、雄の慢性毒性群75 ppm投与群の変化は絶対重量のみであり、病理変化も伴っておらず、また、発がん性群の75 ppm投与群で変化が出ていませんので、毒性と取らなくてもよいと思います。雌の発がん性群では絶対・相対重量に変化がみられ、甲状腺に病理変化もあるため、毒性としてよいかと思ひますとの御意見。

〇〇より、病理組織学的所見も伴う250 ppm投与群のみを毒性所見とするのでよいように思ひますとの御意見を頂戴しております。

毒性所見とする必要があるかどうか、御検討をお願いできればと存じます。

64ページの2行目からの(5) 18か月間発がん性試験(マウス)①につきまして、お伺いをしている点がございまして、66ページの2行目下の【事務局より】を御覧ください。3,000 ppm投与群の雄で認められた肝変異細胞巢(好酸性細胞)について、調査会において統計学的有意差はないものの毒性所見とすると判断されたものですが、表62中にその旨の「§」が記載されておりましたので、今回追記いたしまして、〇〇、〇〇、〇〇より、御了解をいただける旨の御意見を頂戴しております。

66ページの4行目からの(5) 18か月間発がん性試験(マウス)②については修正等ございません。

慢性毒性試験及び発がん性試験につきまして、御説明は以上でございます。

〇 〇〇

慢性毒性と発がん性に関してもほとんどが記載整備ということですのでけれども、1点だけ議論が必要なところがあるのではないかと思います。61ページ、(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)ですが、表59-1、表59-2の甲状腺の絶対及び比重量増加に関して、雄と雌でどう取るか。私の理解では、雄に関しては全ての先生が250 ppmでよろしいのではないかという意見ですけれども、雌に関しては、〇〇は250 ppmで取る。あと、〇〇も250 ppm、〇〇と〇〇については、雌に関しては75 ppmでも変化があるのではないかといった意見だと思います。

1人ずつ御意見を伺いたいと思います。まず〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

まず、雄の75 ppmは取らなくていいと判断しています。雌については発がん性群で絶対重量、比重量も両方とも有意差がついています。あと、〇〇の御意見はもともとだと思うので、表59-1の雌については、75 ppmの毒性所見として絶対及び比重量増加を移動したほうがいいのかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。75 ppmに変更するということですね。分かりました。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私は病理組織所見がなければいいのではないかというスタンスではあるので、一応このような回答をしております。ただ、関連するTSHとかT₄の減少というのは、当然反応性かもしれませんけれども、動いているので、そこは毒性として捉えても大勢に影響がないというか、そちらでも理にかなっているという気はいたしますので、先生方がおっしゃることも理解いたしますので、75 ppmは毒性でもいいかと思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。

○○、御意見をお願いします。

○ ○○

○○です。ありがとうございます。

やはり甲状腺は内分泌器官ということで、甲状腺ホルモンを出すということが重要な機能だと考えます。そこで、T₄レベルだけの減少とかだと、うーんというところもあるのですが、TSHも増加しているということは、やはり甲状腺から出ていないからより上部のほうから出せ出せという信号がずっと出ていていると考えられますので、それはやはり機能的に甲状腺に影響があると考えました。あと、病理のほうは、コロイドとかのほうは○○から御説明いただければと思いますが、私はそのように考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

私のほうは、発がん性群の雌75 ppmでコロイド鉍質沈着というのがあったので、これで重量が上がるかと言われれば分からないですけれども、一応こういう書き方をさせていただきました。あと、○○のおっしゃるとおりだと思いますので、やはり75 ppmは毒性ということでよろしいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、今、皆さんの意見をお伺いしたところ、雄に関しては250 ppmで、雌に関

しては75 ppmで取るといったことだったのですけれども、そのような変更でよろしいですか。

○ ○○

承知いたしました。雌については慢性毒性群、発がん性群ともに75 ppmの毒性所見とするということで修正をさせていただけたらと存じます。

○ ○○

ありがとうございます。

あとは、この部分に関しては特に議論するところはないのではないかと思いますので、次に行ってください。

○ ○○

恐れ入ります。67ページの10行目から神経毒性試験でございます。

神経毒性試験は1点お伺いをしている点がございまして、11行目からの（１）急性神経毒性試験（ラット）①につきまして、68ページ1行目下の【事務局より】を御覧ください。表67中の200 mg/kg体重以上投与群の雌の毒性所見と記載している体温低下について、雄は直腸温低下と記載しておりまして、雄に合わせて直腸温低下に修正いたしました。○○、○○、○○より御了解いただける旨の御意見を頂戴しております。

以降の68ページ4行目からの（２）急性神経毒性試験（ラット）②の試験から、ページをおめくりいただきまして、70ページ27行目からの（５）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）②の試験までございますけれども、これらの試験につきまして修正等はございませんで、神経毒性につきましての御説明は以上でございます。

○ ○○

神経毒性についても1点記載整備がありましたけれども、特に皆さん了承したということですので、○○、何かほかにコメント等がありますでしょうか。

○ ○○

いえ、特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験に移ってください。

○ ○○

71ページ上の4行目から生殖発生毒性試験でございます。

まず、5行目からの（１）2世代繁殖試験（ラット）①について、72ページ3行目下の【事務局より】を御覧ください。

まず、親動物で認められた肝絶対及び比重量増加について、調査会において75 ppm投与群P雌で認められた肝比重量増加、F₁雌で認められた肝絶対及び比重量増加については適応性変化とし、500 ppm投与群の毒性所見とすることと判断されまして、その旨を、71ページの12行目から14行目の本文に記載いただいたところでございますが、表73中の

記載に誤りがございまして、今回修正をいたしております。

また、500 ppm投与群のP雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大及び腎尿細管好塩基性変化、500 ppm投与群のF₁児動物で認められた角膜炎について、それぞれ表73に注を追記したほか、表全体の記載を見直しまして、御確認をお願いしておりました。

〇〇より頂戴した御意見を御紹介いたします。

まず、親動物の雌の肝絶対及び比重量増加について、修正案について御確認をいただいて、これで結構かと思えますと御意見をいただいております。

続いて、500 ppm投与群P雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大及び腎尿細管好塩基性変化についてでございますけれども、小葉中心性肝細胞肥大はほかの試験でも認められていますので、これでいいかと思えますが、腎尿細管好塩基性変化については病理の先生方の御意見を伺いたく、当日審議でお願いしますとの御意見を頂戴いたしました。

こちらの所見につきまして、今回、机上配布資料3として報告書のTableを準備いたしました。お手数ですが、机上配布資料3を御覧ください。

2ページにわたって表を準備しておりまして、ページ下中央のページ番号で1ページ目でございます。左上にTable 26-1と記載されているページでございますが、こちらについてはP親動物雌雄の所見をまとめたものでございます。

2ページ目がF₁親動物雌雄の所見でございまして、左上にTable 26-5と記載されているものでございます。

〇〇より御指摘いただいた腎尿細管好塩基性変化の所見でございますが、腎臓の一番上に記載されております“Basophilic change, renal tubule”というのが該当の所見でございまして、ページをおめくりいただいて、2ページ目のF₁親動物雌雄でも同じ所見が認められているところでございます。

こちらも御覧いただきまして、御検討をお願いできればと存じます。

続いて、〇〇より御指摘をいただいた点について御紹介をさせていただきます。評価書案にお戻りいただきまして、72ページの御意見でございます。500 ppm投与群のF₁児動物で認められた眼の所見について、角膜炎の注の追記についてはこれで結構かと思えます。ただし、児動物F₁、F₂の眼球の病理組織所見では、白内障との記載が見当たりません。水晶体線維の変性は1例ですが認められています。報告書の肉眼所見の表でもF₁に水晶体の混濁は認められていませんので、白内障よりも水晶体線維の変性としたほうがよいのではないかと御意見を頂戴いたしました。

こちらにつきましても、報告書のTableを机上配布資料4として御準備させていただいております。恐れ入りますが、机上配布資料4をお手元に御準備いただけますと幸いです。

ページ下中央ページ番号で1ページが児動物の肉眼所見の表でございます。

ページをおめくりいただきまして、左上にTable 35と記載されている、ページ番号ですと2ページ目が病理所見でございまして、病理所見の黄色マーカーをしております部分、

“Degeneration, lens fiber” となっているのが今回の「白内障」に該当する所見かと存じまして、今の評価書案はドシエに合わせる形で「白内障」と記載しておりますけれども、「水晶体線維の変性」と修正させていただくことでよろしいか、御審議をお願いできればと存じます。

本試験のお伺いについて、〇〇より、確認いたしました。よろしいかと思いますとの御意見を頂戴しております。

また、ページがまたいでしまって恐縮でございますが、73ページの一番上、〇〇より、いずれの修正も同意しますとの御意見を頂戴しております。御検討をお願いできればと存じます。

続いて、73ページの2行目からの（2）2世代繁殖試験（ラット）②についてもお伺いがございます、74ページの3行目下の【事務局より】を御覧ください。

まず1点目でございます。親動物で認められた肝絶対及び比重量増加について、調査会において75 ppm投与群P雌で認められた肝絶対及び比重量増加については適応性変化とすることとされました。今回、報告書を改めて確認したところ、75 ppm投与群F₁雌においても有意な増加が認められていますが、関連する病理組織学的変化が認められていないことから適応性変化とする案として、73ページ9行目の本文中の記載を修正いたしました。

こちらにつきまして、〇〇、〇〇、〇〇より御確認をいただいた旨の御意見を頂戴しております。

2点目のお伺いが、表75中、親動物の500 ppm投与群F₁雄の毒性所見としていた肝細胞肥大について、報告書の原語を確認いたしましたところ、“Liver, Cytoplasmic Alteration, Hepatocyte”とされていたため、「肝細胞肥大」という所見名は適切ではないのではと思われまして、今回、「肝細胞質変化」に修正させていただいております。

こちらについて、〇〇より、修正案について確認しました。病理学の専門用語については病理の先生の御意見を伺いたいと思いますとの御意見。〇〇より、用語については、病理専門の先生の御意見を伺えればと思いますとの御意見を頂戴しております。〇〇より同意しますとの御意見を頂戴しております。御意見、御検討をお願いできればと存じます。

そうしましたら、75ページの2行目の（3）発生毒性試験（ラット）①及び16行目の（4）発生毒性試験（ラット）②の試験につきましては、修正等ございません。

〇 〇〇

生殖発生毒性試験です。71ページから（1）の2世代繁殖試験（ラット）①です。72ページの3行目から、【事務局より】のボックスがあります。修正案に関しては〇〇、〇〇ともよろしいかということですが、意見を聞きたいということが2つありますね。

一つは腎尿細管好塩基性変化。これについては、〇〇のほうは病理の先生から御意見を伺いたいということですが、〇〇、これについてまずは疑問点を教えていただけますか。

○ ○○

○○です。

こちらの腎尿細管好塩基性変化について、表のほうに注を追記されたということなのですけれども、これは私もこの所見をどの程度の毒性と取っていいのかがよく分かりませんでしたので、病理学の先生にお伺いしたいと思っております。よろしくお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、まず○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

基本的には所見の性質としては尿細管障害があつて、それに再生してくる尿細管、再生尿細管が青く見えるということがありますので、こういった尿細管が増えると毒性を反映したものと考えられるのがまず一般論です。ただ、この結果にもありますように、ラットは対照群でもこういった尿細管がみられますので、こことの比較というのが非常にいつも悩むところかと思っています。本当は尿検査ですとか血清のパラメータとかをみて総合的に判断すべきかと思うのですが、今回は病理しか情報がないということで考えますと、有意差はあまり病理では考えないほうがいいとは思うのですが、Fの雄で対照群は1例で500 ppm投与群は6例と差がついています。あと、今ざっと見直すと、長期の試験なのですけれども、ラットで慢性腎症が増えてくるという結果があります。慢性腎症で線維化や好塩基性尿細管が増えてくるという所見だと思うのですが、そういった腎毒性のポテンシャルがあるのかもしれないと考えると、これは取ってもいいのかもしれないと思っています。

あと、親のPのところも対照群が2例で投与群が4例という非常に微妙なところでして、広めに取ってもいいかと思っておりますが、ほかの先生の御意見も伺いたいところです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私も、今、○○がおっしゃったとおりだと思います。ラットはコントロールでもそういう所見がみえることはありますけれども、数、頻度ということで考えると、毒性として取っていいかと考えました。

以上です。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○、生殖毒性専門の先生にお聞きしたいのですけれども、このF₁の動物は剖検するときの日齢というか月齢はどれぐらいでいつもやっているのでしょうか。

○ ○○

○○、お答えいただけますか。

○ ○○

F₁のほうです。

○ ○○

F₁ですね。手元のデータにそれが確認できる資料が。事務局のほうで用意していただいた資料のどこかに書いてはいませんか。

○ ○○

先ほど○○からも紹介がありました、ラットでよくみられる慢性進行性腎症とかという加齢性変化も考えるためには、何日齢ぐらいで剖検になったのかというのを知っておきたいと思ったところです。

○ ○○

事務局、時間があればできますか。

○ ○○

確認のお時間を頂戴できればと存じます。

○ ○○

では、○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

○○もおっしゃいましたけれども、これは割と自然発生でも出て、雄に特異的な所見ではあると思います。ただ、この試験系の中では例数が増えていますし、特にF₁のほうでは有意差もついているということからすると、同質な変化ですし、所見というか毒性として取っておいてもいいのかなとは思っています。

以上です。

○ ○○

分かりました。

後で週齢のほうは確認しますけれども、基本的にはこのまま残すということによろしいのではないかと思います。

あともう一点、言葉の問題ですね。「白内障」よりも「水晶体線維の変性」と記載したほうがいいのではないのでしょうか。これは確かに机上配布資料4の英名を見るとそんな感じもするのですけれども、これに関しては、○○、いかがですか。

○ ○○

〇〇です。

水晶体の変性でよろしいかと思います。基本的には報告書に忠実に書くべきという原則と、これは“histopathology”のデータですので、「白内障」というのは疾患の名前で、所見は「水晶体の変性」ということになるかと思いますので、そういう意見でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

今、〇〇がおっしゃったとおりの意見です。

以上です。

〇 〇〇

〇〇はこちらに関していかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

同意します。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

同義ではあると思いますが、組織所見を優先するほうでよろしいかなと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、こちらの表73の「白内障」に関しては、「水晶体線維の変性」という記載にしてください。

先ほどのはまだですかね。後でまた戻りますね。

あとは、73ページ、(2)の2世代繁殖試験(ラット)②です。こちらについては、74ページ3行目からのボックスがありますので、こちらも事務局案の修正内容に〇〇、〇〇とも同意しますということで、用語については病理の先生からまた聞いてくださいということです。こちらの表75のところでは、「肝細胞質変化」に修正したということですが、この言葉についても、まずは〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

あまり聞きなれない用語ではあると思うのですが、そのまま訳すということで、恐らく細胞質の色味みたいなのが変わった変化かと想像していますが、この日本語でよろしいのかと思います。ほかの先生の御意見をぜひ伺いたいです。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私も聞きなれないので、どうなのですかね。これは私は何とも言えないのですけれども、○○、そういうようなのはありますか。すみません。私は何とも言えません。病理の専門家の先生にお尋ねしたいと思います。

○ ○○

では、○○はいかがですか。

○ ○○

本来は「肝細胞変性」とか「肝細胞質変性」というほうが一般的な用語だとは思いますが、すけれども、“Alteration”という単語を使っているので、直訳するなら変化しかないかなということです。一般的には「肝細胞変性」だと思います。

以上です。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

“Alteration”というので変化なのですが、普通だったら好酸性とか好塩基性とか、色の変化というのはよく所見であることなのですから、原著の所見がどういった変化かというのを書いていないので、そうすると、こういうふうに訳すしかないかと思って、そういう意味では同意しますということになります。

以上です。

○ ○○

今までこういった言葉というのはなかったのですか。英語に関しても。

○ ○○

見たことないです。

○ ○○

見たことない。では、新しく出てきたということ。

○○、何か御意見はありますか。

○ ○○

“Alteration”という単語の使い方は初めてに近いです。色がついていればいいのですけれども。

○ ○○

では、○○。

○ ○○

通常、“Alteration”というと、肝細胞が変性して増殖性病変に向かうようなところ、そういったところで好塩基性とか好酸性とかという細胞自体の質が変化するときを使うのですけれども、どうやらこれの場合には変性という意味合いで使っていると思うのですけれども、何分この英語ですから、変質で、このままの用語でよろしいのではないかと思います。ただ、理解としては、変性のような変化ではないかと思います。

以上です。

○ ○○

では、「肝細胞質変化」で特に問題ないということによろしいですね。言葉としてはそちらで合意されたということにしましょう。ありがとうございます。

さっきの。どうぞ。

○ ○○

○○のお尋ねのF₁の児動物の剖検時期は生後21日です。

○ ○○

離乳児ということですが、○○、今のはいかがですか。

○ ○○

ありがとうございます。

そんなに若齢とは想像していなくて、であれば、○○の意見も含めて毒性と取るでいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

では、記載どおりに腎尿細管好塩基性変化を毒性として取るということにしたいと思いますので、よろしくお願いします。

ここまで終わりましたけれども、○○、ここまでの部分の生殖発生毒性試験について何か御意見はありますか。

○ ○○

○○です。

特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は何か追加でありますか。

○ ○○

○○です。

特に追加はございませんので、よろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、今日の重要な論点であるウサギの発生毒性試験に移りたいと思います。

では、説明をお願いします。

○ ○○

評価書案の75ページをお願いいたします。

28行目からの（５）発生毒性試験（ウサギ）①でございまして、こちらの試験について、76ページ9行目下の【事務局より】を御覧ください。

冒頭御紹介した評価書案の誤りがあったのが本試験でございます。本評価書案を再度確認していたところ、本試験の供試動物の系統の記載が誤っておりまして、NZWウサギとしておりましたが、正しくは日本白色種ウサギであることが判明したため、75ページの29行目の記載を修正いたしました。また、併せて30行目の溶媒の記載も修正しております。

また、表76中に母動物で認められた切迫と殺の例数を追記いたしました。

事務局の不手際で誠に申し訳ございませんが、発生毒性試験ウサギ①及び②の母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、再度御検討をお願いできればと存じます。

これらについて、御検討資料として机上配布資料1と2を御用意いたしておりまして、お手元に机上配布資料1を御準備いただくようお願いいたします。

まず机上配布資料1でございしますが、1ページ目の【事務局より】に記載しておりますとおり、ウサギを用いた発生毒性試験で認められた母動物の体重増加抑制及び摂餌量減少については、第38回、第39回、第40回の農薬第五専門調査会にて御審議いただきまして、第41回農薬第五専門調査会では、発生毒性試験ウサギ①において、2.0 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験、こちらは評価書案ですと88ページに記載している試験でございますけれども、こちらの妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験における無毒性量は2.2 mg/kg体重であるが、異なる系統のウサギが用いられており、反応が異なる可能性があること、発生毒性試験（ウサギ）②においても、2.0 mg/kg体重/日投与群の母動物の妊娠6～8日に体重増加抑制が認められていること、摂餌量については2.0 mg/kg体重/日投与群で対照群と比較して10%以上減少していることから、2.0 mg/kg体重/日以上投与群で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少をARfDのエンドポイントとすることと御審議いただいたところでございます。

また、本剤のARfDにつきましては、発生毒性試験（ウサギ）①及び②並びに非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の結果から、エチプロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうちの最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量520 mg/kg体重/日であった。認められた影響は母動物における体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少であったが、同系統の非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の結果から、妊娠ウサギにおいてより低い用量で影響が認められると考えたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象としてARfDを設定

することが妥当と考えられた。したがって、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量0.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg体重を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量として設定いただきました。また、一般の集団に対しては、非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の無毒性量3.0 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg体重をARfDと設定したということで、妊婦又は妊娠している可能性のある女性と一般の集団と分けてARfDを設定いただいたところでございます。

その後、先ほど申し上げたとおり、ウサギを用いた発生毒性試験①の供試動物の系統が誤っておりまして、NZWウサギではなく、日本白色種ウサギであることが判明したため、御検討の際にウサギの系統の違いについても御確認いただいていたところでございましたことから、再度御審議をお願いできればと考えております。

事務局の勝手際で誠に申し訳ございませんが、ウサギの発生毒性試験①及び②の母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、それぞれどの用量をARfDのエンドポイントとするか、再度御検討をお願いいたします。

【事務局より】の文章の下に①と②の試験の体重、体重増加量、摂餌量の値を表の形でまとめて、並べて御覧いただけるように準備をしております。発生毒性試験（ウサギ）①の試験につきましては、供試動物が日本白色種ウサギ、右側に記載しております発生毒性試験（ウサギ）②の試験がNZWウサギでございます。

ページをおめくりいただきまして、2ページ目の体重のところなのですが、事務局が作成した表が妊娠6～15日であったり、妊娠6～14日と抜粋して表を作成しております、念のため報告書のTableを机上配布資料5として御準備しておりますので、必要に応じてこちらも御覧いただきながら御検討をお願いできればと考えております。

また、併せて3ページの一番下に、先ほど御説明いたしました非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の結果、また、一番下のところに妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の結果を評価書案から転記する形でまとめております。非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験はNZWウサギ、妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験は日本白色種ウサギということで、発生毒性試験①の試験と同じ系統のウサギで実施されているというものでございます。

続いて、机上配布資料2について御紹介をさせていただきます。机上配布資料2につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の結果について、体重と摂餌量以外の結果をドシエから抜粋してまとめております。各試験で認められた影響について、ウサギの系統による差が認められるかどうか御検討をお願いできればと存じます。

資料の紹介が長くなってしまったのですが、お手数ですが、評価書案にお戻りいただきまして、先生方より頂戴している御意見を御紹介させていただきます。

まず、表76の体重減少の所見の記載について、〇〇、〇〇より御指摘を頂戴しております。母動物の体重減少は、日本白色種ウサギの2.0 mg/kg体重/日投与群では認められ

ていないので、4.0 mg/kg体重/日投与群の欄に記載するのが適当かと思いと御意見をいただきました。

〇〇からも、表76中、4.0 mg/kg体重/日投与群において、母動物の体重減少（妊娠12～15日）が認められている旨を追記しましたということで、表76の記載を修正いただいております。

事務局で確認した結果を77ページの〇〇より頂戴した御意見の下に記載しております。体重については、体重そのものが投与開始時又は前回測定時より低値となることを体重減少、対照群と比較して投与時の体重増加量が抑制されることを体重増加抑制という所見名として表中に記載がされております。机上配布資料1と並べて御覧いただけるとよろしいかと思うのですが、本試験の母動物の体重減少につきましては、2.0 mg/kg体重/日投与群における妊娠6～9日の体重増加量が－0.014 kgということで有意な減少が認められておりますこと、妊娠6～12日の体重増加量が0.012 kgと有意な増加抑制が認められていること、4.0 mg/kg体重/日投与群につきましては、妊娠6～21日の体重増加量が－0.149 kgということで有意な減少が認められていること、妊娠6～28日の体重増加量については0.132 kgということで、対照群と比較して有意な増加抑制であったことから、脚注も含めて表76に記載がされているものでございまして、こちらも御確認いただいて、表中の記載をどのようにしていただくか御意見を賜れたらと存じます。

続いて、毒性所見とする用量についてでございますが、【〇〇より】の御意見の2つ目のポツに記載しております。母動物の体重増加抑制と摂餌量減少については、対照群と差は僅かですが、日本白色種ウサギ、本試験と②のNZWウサギの試験、両者において2.0 mg/kg体重/日投与群で減少が認められていますので、毒性と取ってよいかと思いと御意見を頂戴しております。

〇〇からも、発生毒性試験（ウサギ）①及び②の動物における体重増加抑制及び摂餌量の減少は有意差が認められるため、毒性と捉えてよろしいかと思いと御意見をいただいているところでございます。

もう一つの御意見、ARfDのエンドポイントをどの用量としていただくかでございますけれども、〇〇より頂戴した御意見を御紹介させていただきます。妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験と同系統のウサギを用いた試験ですが、単回経口投与試験の2.2 mg/kg体重/日群においては、体重、体重増加量、摂餌量に検体投与の影響は認められていません。ウサギを用いた発生毒性試験①の2.0 mg/kg体重/日投与群では、妊娠6～8日までのエチプロールの3回投与の後、妊娠6～9日に体重増加量や摂餌量に僅かな差が認められていますが、この場合、妊娠6～8日までの3日連続投与の結果、僅かな差が生じたと解釈するのが妥当かと思われます。

一方、4.0 mg/kg体重/日投与群に関しては、単回経口投与試験が行われていません。本試験における4.0 mg/kg体重/日投与群の体重増加抑制効果は小さくないことから、当初の事務局案どおり、4.0 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとするのがよいと思

いますと御意見を頂戴しているところでございます。

〇〇からは、ARfDのエンドポイントについては当日審議でお願いしますと御意見を頂戴しております。御検討をお願いできればと存じます。

77ページの2行目からの(6)の発生毒性試験(ウサギ)②の試験はNZWウサギを用いて実施されている試験でございまして、①の試験と異なる系統のウサギが用いられているというところでございます。

本試験につきましても、2.0 mg/kg体重/日投与群の体重増加抑制及び摂餌量減少をARfDのエンドポイントとするよう御審議をいただいていたところでございますが、どの用量をARfDのエンドポイントとしていただくか、ウサギの系統による差が認められるかどうかも含めて御意見を賜れますと幸いです。

御説明は以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ちょっと複雑ですし、前回の結論とは異なる説明になりますけれども、まずは、重複になるかもしれませんが、〇〇のほうから、今言った日本白色種ウサギ、ウサギ①の試験についてと、あまり説明がなかったウサギ②の試験について、前回との評価の違いを中心にお話しただけですでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

前回はウサギ①の発生毒性試験がNZWウサギであり、88ページの13.(10)が日本白色種ウサギの単回経口投与試験でしたので、これら二つの試験に用いたウサギの系統が違うことから、13.(10)の単回経口投与試験の結果をNZWウサギの発生毒性試験には適用できないと考えました。そこで、ウサギ①の発生毒性試験の結果を採用して、2.0 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとするのが適切と申し上げました。しかしながら、13.(10)の妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験とウサギ①の発生毒性試験の系統が同じということでしたら、ARfDのエンドポイントの設定には、単回投与の13.(10)のほうを試験として適切だと判断いたしました。妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の結果、2.2 mg/kg体重の投与でも体重に変化がなく、摂餌量の変化もありませんでしたので、ARfDのエンドポイントの設定に関しましては、単回経口投与試験を採用したほうがいいのではないのでしょうかというのが私の意見でございます。

〇 〇〇

では、2.2 mg/kg体重ということですね。

〇 〇〇

2.2 mg/kg体重です。2.2 mg/kg体重を採用したほうがいいのではというのが私の意見でございます。

もう一つのNZWウサギを用いた発生毒性試験②のほうは、88ページの13.(9)の単

回経口投与試験と同じ系統なのですけれども、13.(9)は非妊娠時の試験ですので、これをどう捉えるかということになるかと思います。日本白色種ウサギの①の発生毒性試験と単回経口投与試験との関係と同様、こちら、体重と摂餌量にしましてはNZWウサギの単回経口投与試験のほうをARfDのエンドポイントの基準としてもいいのではというのが私の意見になります。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、まとめると、ARfDの設定に関しては、発生毒性試験の(5)、(6)ではなくて、単回投与試験である13.(9)、(10)を採用するということですね。

○ ○○

私はそのように考えております。

以上です。

○ ○○

分かりました。

あとは、さっき事務局でありましたような表の変更ですね。体重減少とかそちらのほうは事務局案どおりで問題ないということでもいいのですね。

○ ○○

○○です。

そちらのほうは事務局案どおりで結構かと思います。

○ ○○

分かりました。

○○、御意見をお願いします。

○ ○○

○○です。

表76につきましては、私自身、評価書の表への記載方法の認識に誤りがありましたので、事務局案でよろしいかと思います。

それから、ARfDのエンドポイントについてですが、先ほど○○もおっしゃっていたことと重複するかもしれませんが、日本白色種ウサギを単回経口投与でも、そして、発生毒性試験①でも、同じ系統を使っているということで、単回投与のほうでは妊娠6日に2.2 mg/kg体重で投与しても体重増加量等に影響は認められないということを考えると、同じ系統ですので、発生毒性試験で妊娠6～8日に連続投与されたことにより、体重増加抑制や摂餌量に影響があったのではないかと考えるのが妥当かと思っております。

あとは、発生毒性試験では4.0 mg/kg体重/日で投与された場合に母動物への影響が結構出ておりますし、単回投与試験は行われていませんけれども、この試験でARfDのエンドポイントを設定するのは当初の事務局案の4.0 mg/kg体重/日でよろしいかと思います。

以上です。

○ ○○

では、意見が少し違うということですね。

○○のほうは、妊娠又は妊娠の可能性のある女性に対するARfDに関しては13. (10)の単回経口投与試験、妊娠ウサギの最高用量2.2 mg/kg体重を無毒性量とする。○○のほうは10. (5)の発生毒性試験（ウサギ）①の4.0 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとして、無毒性量を2.0 mg/kg体重/日とするといった御意見だと思います。

○ ○○

○○です。

そうではなくて、単回投与のほうを取って、妊娠期は2.2 mg/kg体重を取るということで、特に意見は違いません。分かりにくくて申し訳ございません。

○ ○○

分かりました。

私の意見というか、まとめると、3つ案があるのではないかと思います。これまでの事務局案では、2.0 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとして、0.5 mg/kg体重/日を無毒性量と取る。今回、○○、そして、○○のほうからは、ARfDの根拠となる試験はやはり単回投与試験が重要ではないかと。特に13. (10)に関しては日本白色種ウサギを使っているということで、こちらは2.2 mg/kg体重までの最高用量で毒性が出ない。私の考えでは、2.2 mg/kg体重までしかやっていないので、それ以上はやっていないから、本当は2.2 mg/kg体重以上ですね。これが最高用量ですからね。だから、その辺がどうかなと思うのですけれども、最高用量でも出ないのだから、それは毒性影響と考えてもよろしいのではないかと思います。だから、2.2 mg/kg体重ですね。

あともう一つは、その中間ですかね。10. (5)の発生毒性試験のウサギ、こちらの4.0 mg/kg体重/日をARfDのエンドポイントとして、無毒性量を2.0 mg/kg体重/日とするということです。3つぐらいの考えがあるのではないかと思います。

ただ、最後のほうは、投与初期というよりも投与してしばらくしてから出る変化ということで、ARfDの根拠としては急性毒性試験か単回投与試験が優先されるのではないかなと考えていますので、私も毒性の専門ではないので、一通り毒性の先生方から今の3つの案についてどちらが妥当かということでそれぞれ意見を言っていただきたいと思いますけれども、まずは○○、お願いします。

○ ○○

○○です。

やはり私も単回をARfDに使うのがよろしいのではないかと考えています。なので、○ ○○の御意見と同じということでお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

私も単回投与のデータを使用するのがいいと考えます。

以上です。

○ 〇〇

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

同意します。今までの流れで結構です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

私も単回投与のほうのデータを用いるということに同意いたしますので、先生方の御意見と同じです。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

こういったときにはまた〇〇に何か御意見をいただきたい。

どうぞ。

○ 〇〇

恐れ入ります。

先ほど〇〇のほうから、10.(6)の発生毒性試験の②の御解説の際に、NZWウサギについては88ページの10.(9)の非妊娠だけれども、単回の試験があるのでという御意見があったと思うのですが、ここはどのように捉えたらいいか、もう少し詳しく御意見を頂戴できないでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

先ほどのNZWウサギのことですけれども、単回投与試験のほうは非妊娠時のものですが、NZWウサギの発生毒性試験②でみられた母獣の体重増加抑制と摂餌量減少は、日本白色ウサギの試験と同様、3日間連続投与の結果みられた差と考え、単回投与試験のデータをARfDの設定の基準としては採用したほうがよろしいのではと考えております。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

○ 〇〇

〇〇、すみません。よろしくお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。〇〇です。

前回の議論のときに使用しているウサギの系統が間違っていたところがあって、どこをどう比較したらいいのかというので先生方には混乱させてしまったところがあったと思います。

今日説明を聞いていて、〇〇の御発言のとおり、妊娠した動物について単回と複数回投与した後の所見というのを比較しているような、試験の性格上そうなっていますので、やはり結論としましては、単回で得られた妊娠ウサギの2.2 mg/kg体重というのが、これは最高用量の無毒性量ですけれども、ここまでは取れているということで、ARfDの設定根拠とすることに私も全く同意いたします。

それから、109ページ、110ページを見ていただいたほうがいいかもしれないのですが、109ページのほうが非妊娠の一般の集団になりますので、ここでのウサギの単回経口投与試験、NZWウサギの雌で3.0 mg/kg体重というのが無毒性量が取れているというところで、これを根拠として、これが全体を見てみて一番低い用量になりますので、ARfDの設定根拠ということで、まさに〇〇の最初の御説明どおりで私も同意いたします。よろしくお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。分かりました。

大体皆さんの意見は統一されたと思いますけれども、これは前回の結論と少し変わりますので、また資料を少し整理したいと思います。その資料を見ながらまた確認したいと思いますので、ちょっと時間をいただきたいと思います。休憩をここに挟みたいと思います。35分まで休憩しましょう。よろしくお願いします。

(休 憩)

〇 〇〇

予定の35分を過ぎてしまいましたけれども、再開したいと思います。Webの先生もカメラをオンにして参加してください。

会場の皆さんには、今、机上配布資料6が配布されて、皆さん見ているかと思います。

Webの先生にも、たった今、メールで事務局から机上配布資料6が送られたと思います。

〇 〇〇

事務局から3時34分にメールを差し上げておりますので、そちらのリンクからお入りいただきまして、内容について御確認をお願いできればと存じます。

〇 〇〇

この机上配布資料6ですけれども、これはどうしますか。そちらから説明しますか。お願いします。

○ ○○

恐れ入ります。

Webで御出席の先生方、ファイルをダウンロードして御覧いただいておりますでしょうか。

ありがとうございます。一応画面にも投影させていただいておりますので、どちらかで御確認いただけたらと思います。

御審議いただいた結果を踏まえて、ARfDの部分の記載案を幾つか作成いたしました。

案1につきましては、念のためということで、原案を必要箇所のみ修正する形で作成したものでございます。

案2につきましても、原案からARfDのエンドポイントとする用量のみを修正させていただいたものでございまして、本日の御審議を踏まえますと、案3か案4の内容についてメインで御確認いただくことになるかなと思うのですが、案3につきましては単回投与試験、妊娠ウサギの無毒性量2.2 mg/kg体重を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDの設定根拠とする場合の案として作成させていただいたものでございます。

エチプロールの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量2.0 mg/kg体重/日であったが、ウサギを用いた発生毒性試験①と同系統の妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験において無毒性量2.2 mg/kg体重が得られている。ウサギを用いた発生毒性試験①及び②において認められた影響は母動物の体重減少/体重増加抑制、摂餌量減少であったが、ウサギを用いた発生毒性試験②と同系統の非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の結果から、ARfDの設定対象を、妊婦又は妊娠している可能性のある女性と一般の集団と分けて設定することが妥当と考えられたとして、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDとしては、妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の無毒性量である2.2 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.022 mg/kg体重と設定したとする案としております。

「また、」以降として、一般の集団に対してはということで、こちらについては前回までの御議論から変更はないですけれども、非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の毒性量である3.0 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg体重をARfDと設定したということで、一般の集団と妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDとポピュレーションを分ける案が案3でございます。

案4につきましては、先ほどの先生方の御意見を踏まえまして、単回経口投与試験、非妊娠ウサギの無毒性量3.0 mg/kg体重をARfDの設定根拠とする場合の案でございます。エチプロールの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量2.0 mg/kg体重/日であったが、ウサギを用いた発生毒性試験①と同系統の妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験において無毒性量2.2 mg/kg体重が得られているということ。また、ウサギを

用いた発生毒性試験②と同系統の非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験において無毒性量3.0 mg/kg体重が得られているということで、これらの試験を総合的に判断して、ポピュレーションを分けない形で、非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の無毒性量である3.0 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg体重をARfDと設定したとする記載案を作成いたしましたので、こちらを御参考に御審議いただけますと幸いです。

○ ○○

ありがとうございました。

今、事務局から説明がありましたように、最後に○○の意見としては、案4の妊娠又は妊娠している可能性のある女性と一般の集団を分けずに、非妊娠ウサギを用いた単回投与試験の無毒性量である3.0 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg体重をARfDとするという意見だと思いますけれども、○○、それで間違いない。

○ ○○

○○です。

それで間違いございません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私は妊娠期とそうではない場合ではやはり感受性が異なるという考えが捨て切れず、どうしたものかとまだ迷っているところです。ですので、案3のほうがよいのではないかとこのところでは、ウサギの摂餌量とか体重以外の部分をみましても、決め手というのが私の中ではなくて、ほかの先生方にもお聞きしたいということです。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

2人の御意見が分かれているということで、毒性の先生方にまず一通りお聞きしたいと思います。

では、まず○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

今の○○の御意見がいいかなと。やはり分けていいのかなと考えておまして、2.2 mg/kg体重のほうで妊婦又は妊娠している可能性がある女性ということと、一般で3.0 mg/kg体重/日でしたか。NOAELが取れているのでということで、分けて取ったほう、案3がいいかなと思っております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私も案3がいいと思います。

以上です。

○ ○○

○○、どうでしょうか。

○ ○○

私も案3がいいと思います。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

個人的には案4がしっくり来るなと思うのですが、またややこしくしてしまって申し訳ありませんが、分けるという考えもあるかなと思うので、案3でもそんなにおかしいとは思ってはいないです。

○ ○○

では、また戻って、○○、ほかの先生の御意見はそういうことですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

確実に毒性がない量というのを設定するのでしたら、案3のほうが確実かと思います。妊娠時の日本白色種ウサギのほうでは2.2 mg/kg体重以上のところに無毒性量があり、同じような結果がNZWウサギでも出ているので、案3と案4はそれほど変わらないと思いますが、やはり妊娠しているのと妊娠していないという違いを考えると、案3で結構かと思っています。

○ ○○

ありがとうございます。

先ほど言いましたけれども、最高用量で何も出ていないので、本来ならば、どう考えてももっと上が多分無毒性量ですよね。ですので、これでも十分に保守的な値ではないかと私は個人的に思うのですが、データがない限りそういったことはできませんので、これを使うしかないということです。

ほかの先生の御意見も色々お聞きしましたが、案3でよろしいでしょうか。妊娠又は妊娠している可能性がある女性に関しては2.2 mg/kg体重、そして、一般の集団に関しては3.0 mg/kg体重/日が無毒性量としたいと思います。よろしいですね。

○ ○○

事務局ですけれども、評価書の記載案について1点御確認をお願いします。

お配りした机上配布資料の案3の中で、2ページ目の5行目以降に記載があるのですが、6行目からですかね。「妊娠ウサギにおいて、より低い用量で影響が認められると考えられたことから」なのですけれども、これはこのままで大丈夫ですか。妊娠ウサギについてより低い用量で影響が認められることが排除できないというか、否定できないというトーンなのか、「より低い用量で影響が認めると考えられた」まで言ってしまっているのか、どうかと思いましたので、念のため御意見を頂戴できますと幸いです。

○ ○○

さっき私が言いましたように、最高用量が2.2 mg/kg体重なので、必ずしも低い用量で認められると考えられたということではないのではないかと思いますけれども、毒性の先生方、いかがですか。これは削除するということはどうですか。

毒性の先生方、何か御意見はありますか。

○ ○○

○○ですけれども、削除してもあまり影響はないかもしれませんね。

以上です。

○ ○○

○○です。

私も削除でいいかなと思います。

以上です。

○ ○○

○○もよろしいですか。

○ ○○

はい。削除をお願いします。

○ ○○

○○もよろしいですか。文章が変になりますか。

○ ○○

○○です。

同意で札を出しています。

○ ○○

でも、事務局、文章が変になりますか。

今、事務局のほうから話がありましたけれども、そうすると分ける意味がないということになってしまいますので、少し文章を考えていただきたいと思います。それでよろしいですかね。仕方がないです。

どういう感じでしたか。否定できないということね。

○ ○○

可能性を否定できないというような。

○ ○○

ちょっと苦しいですが、それでよろしいですかね。これは仕方がないですね。

では、そういった形で文章をまとめていただければと思いますので、よろしくお願いします。

ここまでいいかな。

あとは、全然関係ないのだけれども、何か溶媒のことを直していましたよね。あれは、ほかのところにもMCとCMCが混在しているのだけれども、ここだけ特に間違っているといった考えでいいのですか。

○ ○○

はい。ここだけ誤記がございました。

○ ○○

分かりました。いっぱいMCだったりCMCだったりするところがあるので、皆さん違う溶媒を使っているわけね。

どうぞ。

○ ○○

事務局です。申し訳ございません。

先ほどの2世代繁殖試験①の71ページから72ページの試験で、○○からどのくらいの週齢で剖検しているのかという御説明に対して、説明が言葉足らずでしたので、すみません。F₁の親動物のほうは、児動物の哺育期間、生後21日が終わった段階で親も病理をすることということで、親自体は21週ということ、少し御説明が不足しておりましたので、補足させていただきます。

○ ○○

ありがとうございました。

○○、よろしいですね。

(○○より同意の意思表示あり)

○ ○○

同意ですね。分かりました。

それでは、次に遺伝毒性試験のほうに移ってください。

○ ○○

恐れ入ります。ありがとうございます。

そうしましたら、評価書案77ページ14行目から遺伝毒性試験について御説明いたします。

まず、○○より、今回追加のコメントはない旨、御意見をいただいております。

78ページの5行目下の【事務局より】を御覧ください。○○より今回御指摘を頂戴しておりまして、該当部分が77ページの17行目、18行目でございます。評価書案でラット

肝細胞を用いた*in vivo* UDS試験としていた部分について、ラットを用いたUDS試験とする御修正をいただきました。

関連するコメントを表77中でも頂戴しておりますので、続けて御紹介させていただきますと、79ページ4行目下のボックスを御覧ください。

〇〇より、表77中二重下線部ということで、79ページの一番上に記載しているUDS試験の一番左の列、*in vivo*の部分でございますけれども、OECDテストガイドライン486、哺乳類肝細胞を用いる*in vivo*不定期DNA合成（UDS）試験と報告書の試験ガイドラインの記載があったということで、こちらは、*in vivo*試験ではなく*in vivo*試験の扱いになるのでしょうかと御意見を頂戴いたしました。

事務局にて確認した結果をその下に記載させていただいております、本試験の報告書のタイトル中に“*in vivo* procedure”という記載がされております、前版から“*in vivo*”と記載されていたところでございますけれども、〇〇より御指摘をいただいたとおり、OECDテストガイドライン486に準拠して実施された試験でございます、今回“*in vivo*”の記載は削除させていただいております。

これに関連して、先ほど冒頭で御説明した77ページの17、18行目の部分につきましては、「ラットを用いた*in vivo* UDS試験」と修正させていただけたらと存じます。御確認をお願いいたします。

今の表77中の一番上のUDS試験、また、その下に*in vivo*小核試験が2試験記載されておりますけれども、処理濃度、投与量の欄に、今回、〇〇より御追記をいただいております。御確認をお願いいたします。

〇 〇〇

続けてください。

〇 〇〇

恐れ入ります。

そうしましたら、79ページ6行目から12. 経皮投与、吸入ばく露等試験でございますが、こちらは修正等ございません。

82ページの13. その他の試験を御覧ください。

まず88ページの9行目から（9）単回経口投与試験（ウサギ）ということで記載をしている試験が、先ほど発生毒性試験のところでは御議論いただいたNZWウサギを用いて実施した非妊娠の単回経口投与の試験でございます。

20行目からの（10）が日本白色種の妊娠ウサギを用いて単回経口投与して実施された試験でございます。

26行目の部分、〇〇より、発生毒性試験の結果と合わせて、体重増加量にも検体投与による毒性影響は認められなかったことを記載したほうがよいかなと思われましますとの御意見を頂戴いたしまして、26行目に体重増加量を御追記いただいております。

続いて、88ページの32行目から（11）繁殖及び児動物への神経行動学的影響の検討

(マウス) ①について、89ページの20行目下の【事務局より】を御覧ください。該当部分が同じページの2行目でございます。供試動物数の記載について文献を改めて確認したところ、対照群も一群雌雄各10匹で実施されていたため、修正いたしまして、〇〇より承知しましたと御意見を頂戴しております。

続いてが90ページの21行目の(13) 公表文献における研究結果でございます。

こちらは91ページの【事務局より】を御覧ください。ページが行ったり来たりで恐縮でございますが、90ページの25行目の部分、収集された公表文献214報と記載しておりましたが、こちらについては、公表文献報告書において分野の分類が行われていない文献数であったことから、「ヒトに対する毒性の分野(動物を用いた研究、疫学研究等)に該当する」文献数の記載に修正をいたしまして、〇〇より御承知いただける旨の御意見を頂戴しております。

続けてよろしいでしょうか。恐れ入ります。

そうしましたら、92ページからⅢ. 安全性に係る試験の概要代謝物及び原体混在物の試験でございます。

まず、3行目からの(1) 急性毒性試験(経口投与、代謝物及び原体混在物)の試験につきましては、92ページの一番下に記載しております代謝物Jの観察された症状の項で「及び」の記載位置を修正しております。

また、ページをおめくりいただきまして、93ページ、94ページに記載しております表84-2、94ページの原体混在物4の試験の動物種、性別・匹数のところの参照の後ろの括弧が抜けておりましたので、今回追記をしております。

続いて、94ページ6行目の(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物C)でございますが、27行目の投与量の記載に誤記がございましたので、500としていた部分を50に修正しております。

ページをおめくりいただいて、95ページの8行目から遺伝毒性試験(代謝物及び原体混在物)でございます。ページをおめくりいただきまして、97ページを御覧ください。

〇〇より御指摘をいただいております。2行目下のボックスに記載させていただいております。一部の代謝物の復帰突然変異試験では、2回目(本試験)+S9ではプレインキュベーション法で実施したとあります。代謝物Pについては、本試験の+/-S9プレインキュベーション法で、1回目はプレート法。記載が細かくなり過ぎないならば、2回目+S9以外はプレート法、代謝物Pは、1回目はプレート法、又は一部プレート法と注をつけたほうがいいかもしれませんと御指摘を頂戴いたしました。

こちらの御指摘について事務局にて確認いたしまして、〇〇より御指摘いただいたとおり、農薬評価書でプレート法とプレインキュベーション法を書き分けている例もございます。ただ、本剤は原体代謝物、原体混在物もいずれもAmes試験の結果は全て陰性でございます。各試験、プレート法、プレインキュベーション法を書き分けずおまとめいただいたところでございます。こちらは修正をしていただくかどうか御検討をお願いでき

ばと存じます。

また、97ページ、98ページにかけて、表87-2の原体混在物5の処理濃度の部分でございます。〇〇より御指摘を頂戴しておりまして、処理濃度10～250 µg/プレートとしていた部分について、TA100株とTA98株のみですが、用量設定試験は1 µg/プレートから実施しております。本試験を2回実施していない場合における用量設定試験の濃度を加味しないのであれば、原体の試験や代謝物Pも用量設定試験を加味しないように整合を取る必要があるかもしれませんと御指摘を頂戴いたしました。

こちらについて、本試験が1回しか実施されていない場合、結果の再現性が用量設定試験（陽性対照群が設定され、ガイドラインを満たした試験）の結果にて保証されている場合は、表中に用量設定試験の処理濃度も含めて記載させていただきました。

この原体混在物5の用量設定試験につきましては、使用菌株数や用量当たりのプレート数が少なく、陽性対照群も設けられていなかったことと、結果の再現性の評価にこの用量設定試験の結果は用いられていなかったことから、評価対象濃度を含めない案とさせていただいていたところでございます。御確認をお願いできればと存じます。

食品健康影響評価の前まで御説明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、77ページの遺伝毒性試験から再開ですね。特に大きな問題はないと思います。

79ページ4行目からのボックスで〇〇よりUDS試験に関する記述に修正がありました。UDS試験は普通*in vivo*の試験ですけれども、ただ、観察は培養細胞でやるので、*in vivo*と書いたり、また、*in vitro*の両方で書くようなことがよくありますので、特に大きな問題はないと思いますけれども、この修正どおりで問題ないかと思います。

〇〇、よろしいですね。

〇 〇〇

承知しました。

以上です。

〇 〇〇

それ以外の記載についても若干記載整備がありますので、特に大きな問題はありません。

88ページ、（9）単回経口投与試験（ウサギ）、（10）単回経口投与試験（妊娠ウサギ）に関しては既に議論済みということで、それ以外の部分に関してもずっと記載整備があつて、専門委員の先生に確認いただいています。

あとは、御意見があったところは、最後の95ページからの遺伝毒性試験（代謝物及び原体混在物）です。

97ページの2行目から、〇〇よりプレインキュベーション法とプレート法は一部違うので分けて書いたほうがいいのではないかと思いますので、これは私が考えるに、

ほかの全ての試験に影響を与えますし、原体においても特にそういった書き方をしていないので、特にこれはそのままでもよろしいのではないかと思いますけれども、〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

同意いたします。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

同じく98ページの2行目からのボックスですね。こちらのほうにも、原体混在物5に関する用量がちょっと違うのではないかとありますけれども、これも陰性ですので、特にこのままでもよろしいのではないかと思いますけれども、どうでしょうか。

○ 〇〇

このままでよいかと存じます。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

以上ですね。では、食品健康影響評価に入ってください。

○ 〇〇

恐れ入ります。100ページをお願いいたします。

Ⅳ．食品健康影響評価でございます。

15行目以降、植物代謝試験、また、18行目以降、作物残留試験、25行目以降、家畜代謝試験、30行目から畜産物残留試験、36行目、魚介類における最大推定残留値、37行目以降、動物体内動態試験の結果を記載しております。

ページをおめくりいただきまして、101ページの6行目から20行目まで、各種毒性試験の結果からエチプロール投与により認められた影響について記載されております。

評価書案は今回修正等を御確認いただいたところでございますが、この食品健康影響評価の記載につきましては、特段修正等が及ぶようなものはなかったというところでございます。

特に変更等はしておりませんが、ばく露評価対象物質につきましては、27行目から29行目に記載しておりますとおり、農産物及び畜産物中のばく露評価対象物質をエチプロール及び代謝物B、魚介類中のばく露評価対象物質をエチプロール（親化合物のみ）と設定したとしております。

30行目、31行目にございます各試験における無毒性量等は表88ということで、105ページから記載しているところでございます。特段の修正等はございません。

単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等は表89におまとめしておりますので、ページは109ページ、110ページでございます。

本日の御審議を踏まえまして、110ページの表89-2、妊婦又は妊娠している可能性のある女性の部分ですけれども、ウサギ発生毒性試験①、②について、母動物の無毒性量及び急性参照用量設定に関するエンドポイントを0.5 mg/kg体重/日と記載をさせていただいておりましたが、こちらは2.0 mg/kg体重/日に修正させていただいて、3つ目に記載している試験が単回経口投与試験（妊娠ウサギ）でございまして、ARfDの部分については、この単回経口投与の試験も含めてNOAEL 2.2 mg/kg体重、安全係数100、ARfD 0.022 mg/kg体重と修正させていただいて、根拠資料としては上に記載している3つの試験とさせていただけたらと存じます。

評価書にお戻りいただきまして、101ページ32行目からADIの設定根拠でございます。こちらについては変更なく、ADIにつきましてはウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量0.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定した。

36行目から102ページの9行目にかけての記載につきましては、今画面にお示ししている案3に修正させていただく形で、結論といたしましては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性のARfDにつきましては、改めて御説明をさせていただきますと、また、エチプロールの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量2.0 mg/kg体重/日であったが、ウサギを用いた発生毒性試験①と同系統の妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験において、無毒性量2.2 mg/kg体重が得られているということで、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②において認められた影響は、母動物における体重減少/増加抑制及び摂餌量減少であったが、ウサギを用いた発生毒性試験②と同系統の非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の結果から、妊娠ウサギにおいてより低い用量で影響が認められる可能性は否定できないと考えられたことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性を対象として急性参照用量（ARfD）を設定することが妥当と考えられた。

したがって、妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の無毒性量である2.2 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.022 mg/kg体重を妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDと設定した。また、一般の集団に対しては、非妊娠ウサギを用いた単回経口投与試験の無毒性量である3.0 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg体重をARfDと設定したとする案に修正させていただけたらと考えております。

以降のARfDの結論の記載につきましては、必要に応じて修正をさせていただけたらと考えております。

御説明は以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

今説明がありました食品健康影響評価ですけれども、専門委員の先生のほうから何か御

意見、御質問等がありますでしょうか。よろしいですか。

それでは、少し繰り返しになりますけれども、本日の審議を踏まえて、エチプロールの許容一日摂取量（ADI）につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験①及び②の無毒性量0.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.005 mg/kg体重/日。

一般の集団に対する急性参照用量（ARfD）につきましては、ウサギを用いた単回経口投与試験の無毒性量3.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.03 mg/kg体重。

妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDに関しては、単回経口投与試験（妊娠ウサギ）の無毒性量2.2 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.022 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

よろしいですね。ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について事務局より説明してください。

○ ○○

御審議いただきまして、ありがとうございます。

本日の審議結果を踏まえて、評価書案を修正の上、食品安全委員会に報告する予定でございます。

修正の過程で先生方に御確認をいただきたい点が生じましたら、メール等で御確認をお願いできればと存じます。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

恐れ入ります。今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回は4月23日木曜日午後の開催を予定しております。

○ ○○

それでは、以上でよろしいでしょうか。

ございませんでしたら、以上をもちまして第45回農薬第五専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上