

食品安全委員会農薬第二専門調査会

第16回会合議事録

1. 日時 令和4年1月21日（金） 14:00～17:05

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（アセキノシル）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)

赤池座長、平塚座長代理、佐藤専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、
田中専門委員、中塚専門委員、野村専門委員、藤本専門委員

(専門参考人)

堀本専門参考人

(食品安全委員会)

浅野委員、脇委員

(事務局)

鋤柄事務局長、中事務局次長、高山評価調整官、近藤評価第一課長、栗山課長補佐、
横山課長補佐、糸井専門官、中井専門官、藤井専門官、原田係長、高橋専門職、
三枝係員、宮木係員、倉田技術参与

5. 配布資料

資料1 アセキノシル農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 アセキノシル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第16回農薬第二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。本年もどうぞよろしく
お願いいたします。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症のまん延の防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日は、農薬第二専門調査会の専門委員9名、専門参考人1名に御出席いただいております。森田専門委員は御出席の予定だったのですが、急遽御欠席の御連絡を頂いております。議事次第につきましては、修正の上、ホームページに公表させていただきます。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

それでは、今後の進行を赤池座長にお願いしたいと思います。

○赤池座長

赤池でございます。どうぞよろしくお願ひいたします。今年になりましてから何とか対面で、こういった会議ができるようになっておりましたのですが、むしろオミクロン株の拡大によりまして、逆の状況に今はなってきました。まだ当面は、こういったWebでのオンラインでの会議をすることにならざるを得ないようですが、どうぞ先生方、今日も御審議のほど、よろしくお願ひ申し上げます。

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（アセキノシル）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、よろしくお願ひいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

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

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第二専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、アセキノシル農薬評価書（案）、

資料2として、論点整理ペーパー、

机上配布資料1としまして、アセキノシルの記載に関連したコメント、

机上配布資料2といたしまして、過剰肋骨に関する参考資料になります。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、お申しつけいただければと思います。よろしいでしょうか。

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

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

2点目、発言時の内容でございますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載された赤いほうをカメラに向けてください。裏の青いほうは「同意」

というふうになっておりますので、適宜審議の中で御活用ください。万が一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で発言を開始いただき、発言の最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフとする形で御対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時でございますが、会議中、通信環境により音声が届いて聞き取りにくい状況になってしまった場合は、ビデオの表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックいただくと、オン・オフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状況が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能を使用して状況を御連絡いただくか、又は事務局まで御連絡いただければと思います。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくをお願いいたします。

○赤池座長

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」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。

○横山課長補佐

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申し上げます。

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

○赤池座長

先生方、御提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。よろしいですね。

それでは、議題1に入らせていただきます。農薬（アセキノシル）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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○中井専門官

どうぞよろしくお願いいたします。

お手元に資料1とあります、アセキノシル評価書案（第4版）を御用意いただければと思います。

表紙を御覧ください。【事務局より】に記載させていただいておりますが、今回は農薬取締法に基づく農薬登録申請、未成熟とうもろこし、エンサイなどの適用拡大に係る評価依頼に関しまして、第4版の評価をお願いするものです。急性参照用量の設定について御検討をお願いしております。

今回新たに提出された試験は、下のほうに今回追加された試験とありますが、作物残留試験と急性神経毒性試験でございます。

ADIの設定に関しましてですが、ADIの設定根拠試験であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において最小毒性量では肝肥大が認められていないことから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行いませんでした。

ページをおめぐりいただきまして、4ページを御覧いただければと思います。審議の経緯について御紹介いたします。「第4版関係」と書いてあるところを御覧いただければと思いますが、本剤は2021年12月に厚生労働省から要請事項の説明がございました。本日審議をお願いするものでございます。

続きまして、8ページを御覧いただければと思います。評価対象農薬の概要でございます。構造式は、24行目に記載のとおりでございます。

開発の経緯につきまして、30行目から記載してございます。アセキノシルは、ナフトキノン骨格を持つキノン系殺虫剤（殺ダニ剤）でございます。稲見専門委員、平塚専門委員から修正を頂きました。ありがとうございます。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系における酵素複合体Ⅲの阻害です。今回、農薬登録申請において適用拡大、未成熟とうもろこし、エンサイがなされております。

続きまして、10ページからが安全性に係る試験の概要でございます。

まず動物体内運命試験でございますけれども、今回新たに追加されたデータはございません。

11ページにおめぐりいただきまして、先生方からコメントを頂戴している点がございまずので、御紹介いたします。まず5行目のところですが、アセキノシルの吸収率について、抄録を基に平塚専門委員より修正を頂きました。27%ではなく28%という修正でございます。こちらの吸収率の合計値は、評価書案に記載の数字を基に足し上げて記載しているところとしておりまして、このまま修正なしの記載にさせていただければと考えております。

続きまして、11ページの35行目のところ、尿中の代謝物について記載がございまず。机上配布資料1を御用意いただければと思います。35行目のAKM-15の残留量につきまして、1.5% TARと記載しているところ、1.2% TARではないかというようなコメントを頂戴しております。こちらは机上配布資料1にまとめまして、今回は審議対象外ということもございまずので、次回以降の審議にて、まとめさせていただきたいと考えております。

続きまして、14ページからが植物体内運命試験でございます。新たに追加されたデータはございません。先生方から御意見は頂戴していないところでございます。

続きまして、土壌、水、土壌残留試験につきましても、新たに提出されたデータはなく、先生方からコメントも頂戴していないところでございます。

続きまして、作物残留試験につきまして、21ページを御覧いただければと思います。21ページの3行目からが作物残留試験でございます。今回提出されたデータと、抄録に記載の作残試験の結果につきまして、使用条件を精査しまして、最大残留値のほうを修正させ

ていただいております。

推定摂取量につきまして、今回の修正を踏まえまして、更新をしております。表6の国民平均の推定摂取量のところを御覧いただきますと、前は235 µg/人/日とありましたが、今回は408 µg/人/日というふうな修正案とさせていただきます。かなり推定摂取量が増えていますが、主な要因としましては、残留値は変わらないのですけれども、推定摂取量の計算に用いた食品の摂取量のほうを最近の数値にしまして更新したため、このような修正となっております。

こちらに関しまして、清家専門委員からは、確認しました、特にコメントはありませんと頂戴しております。

野村専門委員からは、21ページの上の箱の中を御覧いただければと思いますが、今回、推定摂取量の計算に当たっては、通常、登録されている使用条件で得られた残留値を基に計算しているところ、使用回数が逸脱している試験、残留値も含めて推定摂取量の計算をしております。具体的に言いますと、農薬の使用回数1回であるべきところ、2回のデータが多くなっておりまして、その2回のデータを除外してしまいますと、推定摂取量が過小となることから、使用回数は逸脱しているけれども、それ以外の条件があっているデータを使ったということでございます。そのことに関しまして、そのような残留値を加えて、推定摂取量を求めることは正しくないように思いますといったコメントを頂戴しております。こちらにつきましては、扱いについて御検討をお願いできればと考えております。

作物残留試験までは、以上でございます。

○赤池座長

どうもありがとうございました。それでは、一般薬理試験の前まで御検討いただきたいと思えます。まず8ページのところですけれども、7. 開発の経緯のところ、ナフトキノン骨格を持つ「キノリン」というところを「キノン」に修正いただいたということで、どうも御指摘をありがとうございます。こちらのほうに変更いたしたいと思えますが、特に稲見先生、平塚先生はよろしいですね。どうもありがとうございます。

それでは、その次ですけれども、まず10ページ、安全性に係る試験の概要のところから、まず動物体内運命試験ですけれども、こちらは事務局のほうから、この部分は今回新たに追加されたデータ内ということでございます。

次の11ページになりますけれども、b. 吸収率、3行目からです。先ほど事務局から説明がございましたが、平塚先生から、この部分は「27%」とあるところを「28%」という修正を頂きました。ただ、これまで、ここの数字につきましては、評価書の数字を基に計算した、積算した値を入れることになっているということで、27%にしてはどうかという説明がございましたけれども、平塚先生、いかがでしょうか。

○平塚専門委員

了解です。修正なしということでお願いいたします。

○赤池座長

ありがとうございます。それでは、この部分は修正なしということで、元に戻す形にいたします。

それから、あと同じ11ページの下34～35行目にかけてですけれども、こちらのほうが、この数値につきまして御指摘があったということですので、今回の審議に直接関わる部分ではないと。特に急性参照用量に関わる部分でもございませんので、これにつきましては、次回以降の検討に回すという説明でございました。これにつきましては、よろしいでしょうか。

○篠原専門委員

承知いたしました。

○赤池座長

どうもありがとうございます。では、そのような形で、次回以降の検討ということにさせていただきます。

それでは、その後は特に御指摘はありません。事務局からのほうにつきましても、新たに追加されたデータはないということで、4. 水中運命試験まで特にコメントはございませんけれども、関係の先生方はいかがでしょう。ここまではよろしいですか。

それでは、その次ですけれども、20ページの5. 土壌残留試験でございます。こちらのほうは、下の23行目からのボックスになりますけれども、事務局からコメントがございまして、それに対しまして、清家先生からは確認しました、特にコメントはありませんという回答を頂いております。

次の21ページの上のボックスになりますけれども、野村先生からの御指摘で、これは使用回数につきまして、1回で調べるべきところを、2回農薬を使用して調べているケースが入っているという御指摘でございました。ただ、事務局から説明がありましたけれども、下にありますけれども、登録と同じ使用条件のみで得られた残留値を基に推定摂取量を求めると、過小な推定値となるということのために、2回というのは使用回数を逸脱した条件になりますけれども、それも含めて計算をしたという説明でございます。これにつきまして、野村先生、コメントを頂けますでしょうか。

○野村専門委員

野村です。そうですね。事務局の言っている理由は分かるのですけれども、残留試験で数値が出ていたものから、登録条件ではないものを除くと過小評価になってしまうということで条件に沿わないものも今回計算に入れているということですので、そうであると、もう少しまたちょっと反論をしたいのですけれども、まず、なぜそういったものは、今度は、残留値等は外しているわけですね。例えば、その同じ21ページの6～9行目にあるもので、茶が最初に書いてあって修正前は14.6という、これは使用条件から逸脱しているから外して、使用条件に合っているものに修正しているということ。

しかしながら、推定摂取量するときには例外的に、その数値を使って過小評価にならないように計算値に入れたということなので、実際に数値をみると、58ページから

残留値の成績試験の数値が色々ありますけれども、その選んでいる数値もまた問題とされていて、登録条件でやっているものは低いほうを、登録条件でやっているものは条件ではないものは外して、その中で一番登録条件の合うものの中から高い数値を選んで計算値に入れていますけれども、今回は条件に合っていない、例えば61ページのなすの残留値で選んでいる数値は、なすは全部登録条件に合っていない、2回投与しているもののデータなのですけれども、そのうちのさらに経過日数1日しかたっていない一番高いやつを選んでいるのです。わざわざ高いのを選んでいるのが、登録条件に合っていないプラス、高い数値を選んでいる。ほかのものも全てそのように選んでいるようなデータになっています。

そのようなデータを入れて推定摂取量を算出しているのですけれども、69～70ページで推定摂取量を算出して、国民平均の全体の合計が70ページの下の方の合計の数値を見ると、408と今回出ていると思うのですけれども、今回の計算で408と数値が上がった理由は、そのような登録条件に合わないものを計算値に入れたからということで、実際にこれは408のうち、例えば茶は今回、推定摂取量には入れているけれども、残留値としてのデータとしては採用していないのですけれども、これは217。あと、69ページのその他の野菜は、今回試験で追加された、えんさいのデータが一番高いからということで注釈のところにも書いてあって、その他の野菜が一番高い、えんさいを採用したということで、133 µg/人/日、133と茶で217で、これだけで350なのですよね。408のうち350が、この登録以外に登録の条件に沿わないデータを採用した推定摂取量だということを言っているようなもので、その値を使って推定摂取量でばく露している量を提示するのはいかがなものかというのが、私のコメントです。

なので、条件に合わなくて最大残留値から外している数値を推定摂取量に入れているのは、何か矛盾しているなど。間違いではないかと。だから過小評価になろうとも、そのような数値は入れるべきではないのではないかとというのが、私のコメントです。以上です。

○赤池座長

事務局からお願いします。

○横山課長補佐

御意見をありがとうございます。評価書のまとめ方に統一性がなかったということで、まずおわび申し上げます。ただ、これらの作物については、登録されており、残留基準もこのデータに基づいて設定されておりますので、データを全然使わない、使うのが適切ではないと、食安委の意見ということになりますと、使えるデータが全くないということになってしまいます。

評価書上の整理だけのお話ということで、もし整理してもよろしいのであれば、整理の一案なのですけれども、今、aと付けたものについて、脚注に登録の使用方法から逸脱している場合は、該当箇所にaを付けたということで、最大残留値の対象からも省いてしまっているのですけれども、逸脱しているけれども、評価に使っていいものか、やはり使っ

てはいけないものかを振り分けて、その判断を書いていくということにして、今回の場合は初版の、すみません、事務局が追加でaを付けたから、こんなことになっているのですけれども、初版の審議の際から登録の内容は変わっていないのですけれども、このデータは使われていたということもありますので、aは付けつつも、このデータは評価に用いたというような記載の内容にしまして、最大残留値もお茶の元の値に戻すというような対応でいかがかという対応を御提案したいのですけれども、いかがでしょうか。

○赤池座長

野村先生、いかがでしょうか。

○野村専門委員

野村です。そうですね。選んでいる数値が統一がないので、そのような事務局の判断で使える数値か、使えない数値かというところを、ちゃんと線引きをしておかないといけないのかなど。だから何度も言いますが、登録条件外と登録条件内の数値の選び方の統一がないので、例えば、これは質問なのですけれども、61ページのなすの2回使用しているから、これは全部数値を省きましたけれども、経過日数のところの1日、3日、7日というところにはaが付いていないのですけれども、例えば、もものほうは使用してから1日と3日はaが付いていますよね。だから、この数値が使わないと言って7日目の数値を使っているのですけれども、なすに関しては、同様に1日でも3日でも、なすは例外的に使っていいのか。やはり、なすも7日からが使用条件なのか。そうしたら選ぶ数値は7日のほうではないのかなと思うので、そこら辺の統一をちゃんとしたほうがいいのかなというのが、私のコメントです。それで注釈のほうに説明ができるのであれば。

○横山課長補佐

この表の整理について御説明申し上げますと、登録の範囲には回数と日数の範囲がありまして、間違いがないか、今、確認しているところなのですけれども、例えば、ももですと1回7日前まで使えるということで、1日と3日はラベルの範囲外というふうになります。一方、なすにつきましては、1回の1日目から収穫することが可能という登録内容になっているので、この違いが出てきていて、このaはあくまで登録の内容に沿って付けたものでございます。

○野村専門委員

なるほど。それだったら、いいと思います。1日の数値を選んでいるというところで一番高い値。でも、難しいですよ。片や使用回数が外れているけれども高い方を選んで、もう一方は、使用回数は合っているのだけれども、経過日数のほうは低いほうを選んでいく。ここにあるデータの何か全部高いほうを選ぶのが正確なのか。注釈にちゃんと説明を付ければいいのかと思うのですけれども、あとは先ほども言いましたけれども、推定摂取量でえんさいとお茶だけで出した値で、それで摂取量がほぼ国民全体の摂取量を表してしまっているのかというのが、数値的には仕方ないのかもしれませんが、実際に使用条件に沿わない数値だけで、その値を出すと、そういうことになってしまっているのですよね。

今回は採用しても、そういうデータを使って推定摂取量を表すことになってしまうのでしようけれども、今後もこの問題は何度も起きてくるかなというところなので、今後に関係してくると思うので、そこは事務局のほうでどうするのかというのを決めていただければいいのかなと。私の意見としては、あまりにも統一がないと、説明するのに説明し切れないようなデータなのかなという印象です。以上です。

○赤池座長

事務局からよろしいですか。

○横山課長補佐

ありがとうございました。先生の御意見は評価書のまとめ方の問題ということで受け取らせていただいて大丈夫ですか。前版で使用していた作物残留試験成績について、評価に用いるのが不相当だとおっしゃっているということではないということ、評価書のほうを再整理させていただきたいと思います。

○赤池座長

ありがとうございます。野村先生もよろしいでしょうか。

○野村専門委員

そうですね。この版になってというか、ここになって何度も、作物残留試験のデータは、使用条件、登録条件を逸脱したものは、修正がずっとこれまでも入ってきていましたよね。なので、このデータを使わないという修正を入れているにもかかわらず、推定摂取量のほうは入れていくという、この矛盾をずっと続けていくのかというところを一度整理したほうがいいかなと思いますので、そこは議論を続けていければいいのかなと。別にこの値を使ってはいけないというわけではなくて、これまでの経緯で僕がこの委員会に参加してから、この作物残留試験は登録条件を逸脱すると修正するのだなというのを見てきたので、その中で推定摂取量は、そちらは使い続けるとなっているのが、いかななものかというのを今回発言させていただきました。以上です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。清家先生、もし何かコメントがございましたら、お願いいたします。

○清家専門委員

議論の結論に対しては、私のほうは同意させていただきます。最終的には、数値の取扱いは事務局にお任せしたいというところ、恐らくこういったケースは多分いっぱいあるというわけではなくて、多分レアケースで何回かあるのかなとも思ったりもして、話を聞いていたのですけれども、今後こういったケースが出たときに、その際に今回この方向性を決めてもらって、それに合わせて修正を今後していただくという形でいいのかなと思いました。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。それでは、事務局のほうで、さらに取扱いについて検討いただ

きます。評価書のこの部分については、そうしましたら、このとおりということによろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

それでは、これでこの部分が終わります。すみません、事務局、これで一般薬理試験の前までの検討が終わったということによろしかったですか。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

○赤池座長

ここまでの部分で先生方、何かさらに追加のコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございます。重要な御指摘もありましたので、そちらは、また事務局のほうで取りまとめ、検討をお願いしたいと思います。よろしく願いいたします。

それでは、22ページからになりますけれども、一般薬理試験から説明をお願いいたします。

○中井専門官

事務局でございます。では、一般薬理試験から、先生方から頂いた御意見を御紹介してまいります。

まず一般薬理試験で、22ページの1行目のところを御覧ください。今回新たに提出された試験は、急性神経毒性試験でございます。ARfDを設定いただくに当たりまして、そのほかの試験についても毒性所見の発生時期、用量等を追記してございます。初版の審議において毒性所見とされたものの統計検定が実施されていない、又は統計学的有意差がない所見については、その旨、本文又は表の注釈に追記しております。

一般薬理試験のARfDの検討につきまして、23ページを御覧ください。4行目下に【事務局より】を記載しております。

まず1点目といたしまして、尿・電解質に対する試験において、尿量低下、Na⁺、K⁺、Cl⁻及び蛋白排泄量低下が認められたことから、ARfDのエンドポイントとしております。赤池専門委員、佐藤専門委員、豊田専門委員、藤本専門委員より、ARfDのエンドポイントとすることで良いとのコメントを頂いております。

2点目といたしまして、血液凝固に対する影響試験におきまして、200 mg/kg体重以上の投与群で影響が認められたことから、ARfDのエンドポイントとしましたということで、案を作成してございます。こちらに関しましても、先生方から御同意の御意見を頂戴してございます。

続きまして、急性毒性試験でございます。急性毒性試験に関しましては、25ページの4行目下に【事務局より】のボックスを設けております。ラットとマウスで5,000 mg/kg体重で全例に水様便が認められましたので、ARfDのエンドポイントとしました。赤池専門委員、藤本専門委員より同意のコメントを頂いております。

続きまして、26ページを御覧ください。今回追加された急性神経毒性試験を記載してご

ざいます。いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったこと、7行目に急性神経毒性は認められなかったという旨を記載しております。

田中専門委員より、この網かけ部分の記載につきましては、5行目の段落の初め「本試験において」の後に入れるのが適当ではないでしょうかというふうにコメントを頂戴してございます。こちらの記載ぶりに関しましてですが、通例、急性神経毒性は認められなかったといったような記載は、段落の最後に行っているところで行って、従前のおりとさせていただきますと考えております。

10行目下ですが、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったとしておりますが、FOBにおけるアリーナ観察で投与8日と15日後に、活動カウント及び立ち上がり回数に統計学的に有意な増加が認められています。こちらにつきましては、本剤の最高血漿中濃度から最も影響が予想される投与1日で影響は認められなかったこと。それから、これらの評価より感度の高い自発運動の評価で同様の傾向が認められなかったことから、投与による影響としなかったという考察がなされておりますので、評価書案でも毒性所見としました。

赤池専門委員より全体にばらつきの多い実験結果であり、自発運動の評価では変化がないことも併せて、毒性ととらえる必要はないと考えますといったこと。

続きまして、27ページにまいりまして、藤本専門委員よりコントロールでも経時的にかなり数値が変化しており、ノイズが多く感度の良くない試験であることが伺えますというコメントを頂いております。

佐藤先生、豊田先生からも、事務局案に同意しますというふうにコメントを頂いております。

眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきましては、特段コメントを頂戴しておりません。

亜急性毒性試験までは、以上でございます。

○赤池座長

どうもありがとうございます。

それでは、一般薬理試験から御検討をお願いいたしたいと思います。23ページの下ボックスに当たりますけれども、【事務局より】ということで2つ質問が投げかけられておりました、①として、尿・電解質に対する試験での結果をARfDのエンドポイントとしたということで、②ですけれども、血液凝固に対する影響試験の結果についてもARfDのエンドポイントとしたということで、その検討の質問がございました。

これにつきましては、両方とも、佐藤先生、豊田先生、藤本先生と私から同意という形での回答があったということです。毒性の先生方、何か追加のコメントはございますでしょうか。この点はよろしいですか。

どうもありがとうございました。それでは、事務局の提案どおりということにさせていただきます。

その次ですけれども、24ページ、急性毒性試験につきましては、追加の記述が表8に少しあるということです。

その後、25ページを御覧いただきますと、【事務局より】ということで、その下の表9に関わるところになりますけれども、5,000 mg/kg体重投与群のラット及びマウスの全例で水様便が認められたということから、ARfDのエンドポイントとしたということですが、これにつきまして、藤本先生と私のほうから同意という回答になっております。藤本先生、何か、さらに追加のコメントはございますでしょうか。

○藤本専門委員

藤本です。特にありません。以上です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。ほかの毒性の先生方も、こちらのほうはよろしいですね。

それでは、その次、26ページです。こちらの急性神経毒性が今回追加された試験というところがございます。2～7行目までが急性神経毒性試験の本文ということになっておりまして、この7行目に「急性神経毒性は認められなかった」という記述がございます。これにつきまして、田中先生から段落の最初に移したらどうかという御指摘がございましたが、事務局から説明がございましたように、この急性神経毒性の記述につきましては、具体的な内容が記述されて、最後に結論を書くというのが、これまでの書きぶりになっておりますので、「急性神経毒性は認められなかった」という記述は最後に残してはどうかという事務局の提案でございます。田中先生、よろしいでしょうか。

○田中専門委員

はい。

○赤池座長

どうもありがとうございます。それでは、従前どおりの書きぶりのままということにさせていただきます。

その下ですけれども、【事務局より】ということで、実験動物、ラットの活動量の結果をまとめた表がございます。これにつきまして、一部有意差が出た変化がありますけれども、これを毒性所見としなかったという事務局からの提案です。これにつきまして、ページがまたがってしまっていて、次のページ、佐藤先生、豊田先生、藤本先生、あとは私もですけれども、同意という回答を頂いております。これは私もコメントをしましたけれども、すごくばらつきが多い結果ですので、多少有意差が出た変化になっておりますけれども、毒性と捉える必要はないのではないかと考えました。

ほかの毒性の先生方、いかがでしょうか。このような取扱いでよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。それでは、毒性所見とは捉えないということにいたします。

あと、眼・皮膚に関しては、特にコメントはなかったということでございます。

これで亜急性毒性試験の前まで終わりましたけれども、何か先生方から、さらに追加の

コメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございます。それでは、10. 亜急性毒性試験から説明を事務局、よろしく願いいたします。

○中井専門官

事務局でございます。では、90日ラットの試験から御説明させていただきます。

28ページを御覧ください。表11に認められた所見をまとめてございます。事務局から3,200 ppm投与群の網かけの所見の筋肉及び多臓器の出血について、肉眼所見のため事務局削除と御提案をさせていただいたのですけれども、佐藤専門委員、豊田専門委員から、こちらの所見は病理組織学的所見として確認されており、残すべきだと思いますというコメントを頂戴してございます。ですので、こちらは削除はなし、所見は記載するというところでいかがかというふうに考えております。

続きまして、5行目下【事務局より】、ARfDのエンドポイントに関する御検討をお願いしておりました。まず1点目ですが、APTT延長を含む凝固系の血液検査項目に変動が認められましたが、いずれも投与終了時の検査であったことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたというふうに御提案いたしております。佐藤先生、豊田先生、藤本先生から同意しますと頂戴してございます。

2点目といたしまして、3,200 ppm投与群の雌雄において、投与1～2週で多臓器の出血による死亡又は切迫と殺例が認められていることから、ARfDのエンドポイントとするということで御提案いたしました。こちらにつきましても、いずれも同意しますと頂いております。こちらの2点目の投与1～2週が多臓器の出血による死亡又は切迫と殺に関しましては、後ほど、生殖発生のところでも御意見を頂いておりますので、その際にまた御紹介いたします。

続きまして、29ページをお願いいたします。マウスの90日の試験に関しましては、特に御意見は頂戴しておりません。

イヌの90日の亜急性毒性試験にまいりまして、15行目のところ、本文の修正をしてございます。本剤は代謝物が酸化すると赤褐色になるということもありまして、こちらの着色便、被毛の着色は毒性所見ではなく、毒性学的に意義がないものという記載もありましたので、本文に移した上で、その旨を修正するというふうな案とさせていただいております。この点に関しましては、佐藤専門委員、豊田専門委員、藤本専門委員より、被験物質による着色ということで、毒性学的意義がないということで御了解を頂いております。

続きまして、30ページの【事務局より】のところの②でございます。冒頭でも御紹介いたしましたが、統計学的有意差がない所見につきましては、その旨、注釈を追記しております。

続きまして、③でございます。640 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少につきましては、投与1週に体重減少まで認められておりますので、ARfDのエンドポイントとするということで御提案いたしました。また、嘔吐につい

でも認められておりました、こちらでも発現頻度が1週間当たり1～2回といったところがございますが、ARfDのエンドポイントとするという案で御提案をしております。

こちらに関しましては、佐藤専門委員、豊田専門委員、藤本専門委員より同意のコメントを頂いております。藤本専門委員からは、さらに嘔吐については毒性学的意義がはっきりしませんが、検体投与との関連は明らかですのでエンドポイントとすることに了承ですと頂いております。

こちらの体重減少が認められた系に関しましては、表12の中では、体重増加抑制というふうな記載にしておりますが、こちらはほかの評価書の記載ぶりに合わせて正確な記載をさせて頂ければと考えております。ほかの評価書案も確認しまして、修正をさせて頂く予定です。

続きまして、31ページにまいりまして、1行目からが、亜急性経皮毒性試験のラットでございます。こちらについてもコメントを頂戴しておりません。

慢性毒性試験まで続けてしまってもよろしいでしょうか。

○赤池座長

それでは、続けてください。

○中井専門官

かしこまりました。では、慢性毒性試験が31ページの9行目からになります。まず、イヌの1年間の試験でございます。32ページに認められた所見、事務局からお伺いをさせて頂いております、90日のイヌの試験と同様に、着色便に関しましては、毒性所見としないというような修正をさせて頂いております、佐藤専門委員、豊田専門委員、藤本専門委員から御了解を頂いております。

続きまして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)、次のページにまいりまして、18か月間発がん性試験(マウス)につきましては、先生方からコメントは頂戴していないところがございます。

慢性毒性試験までは以上でございます。

○赤池座長

ありがとうございます。今、34ページの生殖発生毒性試験の前まで事務局から説明を頂きました。

それでは、27ページの亜急性毒性試験まで戻って、先生方に御検討いただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

それで、コメント等が入っているところですが、28ページのボックスのところでございますが、表11につきまして、佐藤先生と豊田先生から、切迫と殺をしたもので出血が臓器でみられたものですが、これは肉眼所見だけではなく、組織検査でも出血と捉えられているということで、残すべきというコメントがありまして、事務局からも残すように変更するという回答でございました。佐藤先生、豊田先生、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

○佐藤専門委員

大丈夫です。最初、肉眼で出血がみられて、組織でないのはおかしいなと思って、ちょっと読み込ませていただいたら、やはり出血という所見が取られていましたので、記載していただければと思います。

○赤池座長

分かりました。ありがとうございます。

それでは、その次ですけれども、下のボックスになります。事務局からということで、2つ質問が入っております。1つが、1,600 ppm投与群の雌雄におけるAPTT延長を含む凝固系の変動について、いずれも投与終了時の検査であったことから、ARfDのエンドポイントとはしなかった。

2つ目として、3,200 ppm投与群の雌雄における結果ですけれども、こちらもARfDのエンドポイントとはしなかったということで、こちらにつきましても、佐藤先生、豊田先生、藤本先生から同意という回答でございます。先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、次ですけれども、29～30ページにかけてでございます。

(3)の90日間亜急性毒性、イヌの試験につきまして、先ほど事務局からも説明がございましたけれども、本剤は代謝物が酸化により赤褐色になるということで、着色便及び被毛の着色が認められるということで、これが15行目に追記されているということ。逆に表のほうからは、それを削除するという提案がございました。それが30ページの【事務局より】の①ということになります。

②は、統計学的な有意差がないということを追記したということ。

③は、体重増加抑制及び摂餌量減少というところでございます。③につきましては、他の評価書と併せて検討して、書きぶり、記載ぶりについて検討を事務局のほうで行っていただくということでございます。

以上、①と②と③につきまして、次の31ページになりますけれども、佐藤先生、豊田先生、藤本先生から同意すると。藤本先生からは、嘔吐について、毒性的意義がはっきりしないけれども、検体投与との関連が明らかなのでエンドポイントとするということに了承するという御回答を頂いております。先生方、この3つにつきまして、いかがでしょうか。何か追加のコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございます。それでは、事務局の提案どおりという形で進めさせていただきます。

それでは、1年間の慢性毒性試験、こちらもですね。

32ページ、同じポイントになりますけれども、表13につきまして、32ページの10行目から、事務局からコメントが入っております。先ほどと同様ですけれども、代謝物による着色ということで、毒性的には影響がないということで、90日間亜急性毒性試験と同様に、この表13の80 mg/kg体重/日に書かれていたところですが、着色便については削除

という提案がございまして、やはり毒性の先生方から同意ということで回答を頂いたというものでございます。こちらもよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。あと33ページ、34ページは修正が事務局のほうから入っているというだけで、特にコメントは頂いておりません。ここまで毒性の先生方、さらに何か追加のコメント等はございますでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございます。それでは、次に生殖発生毒性試験のほうを事務局から説明をお願いいたします。

○中井専門官

事務局でございます。

では、まず2世代繁殖試験（ラット）についてお願いいたします。34ページの表18に平均検体摂取量を追記させていただきました。網かけをしている1,500 ppm投与群につきましては、田中専門委員より有効数値をそろえて、上から小数点以下第1位も加えて、111.2などとしたほうが良いのではないのでしょうかというふうにコメントを頂いております。事務局といたしましては、評価書案内の数値は、通例、有効数字3桁でまとめさせていただいているところでございまして、そのようにさせていただければと考えております。

35ページの14行目下の田中専門委員より頂いたコメントの②と③を御覧頂ければと思います。直接審議とは関係と思いますが、抄録の156ページの不活性精子発現率、形態異常発現率の単位が「g」となっていますという御指摘と、あと③で有意な形態異常発現率が根拠なのであれば、どこかに記述する必要があると思いますというふうにコメントをお寄せいただきました。

その下の【事務局より】のところで、ちょっと番号が間違っていて申し訳ございませんが、まず、グラム表示の単位につきましては、報告書を確認しましたら、単位がパーセントでしたので、抄録の誤記ではないかと思われまして、③の形態異常発現率につきましては、前版までで毒性所見とされていなかったところでございます。毒性所見として取られているのは、出血という所見でございます。今回、ARfDのエンドポイントの検討に関連しないということでございましたら、次回以降の審議とさせていただければと考えております。御検討いただければと思います。

続きまして、15行目下の【事務局より】を御覧ください。事務局から大きく2点お伺いしておりました。①ですが、まず認められた所見と投与群につきまして、抄録・報告書と評価書の記載で、齟齬がございましたので、修正させていただいております。

続きまして、②になります。36ページの表Aを御覧いただければと思います。児動物の800 ppm以上投与群で、まず出血、腫脹及び死亡という所見が離乳直後に認められております。こちらの所見に関しましては、一般の集団に対するARfDのエンドポイントとする案で御提案をしております。この点に関しましては、田中専門委員、中塚専門委員、堀本専門参考人から、ARfDのエンドポイントとするということで良いと頂戴してございます。

続きまして、36ページの表Aにお戻りいただきまして、児動物800 ppm以上投与群の右

側の欄ですね。親世代がF₁、子世代がF₂とあるところですが、こちらに開眼遅延、包皮分離遅延、精巣下降及び膈開口遅延という所見を記載してございます。こちらに関しましては、前版までで毒性所見とされていたところでしたので、ARfDのエンドポイントの検討ということでお伺いをしておりました。

ただ、これらの開眼遅延以降の所見につきましては、EPA評価書など海外の評価書では触れられていないところございまして、こちらの扱いについて御検討をお願いしていたところですが、もしエンドポイントとするのであれば、親世代の毒性が認められておりませんので、妊婦又は妊娠の可能性のある女性に対するARfDのエンドポイントとする案となります。

こちらに関しましては、まず37ページ、田中専門委員からは、F₂児動物に認められた開眼遅延、包皮分離遅延、精巣下降及び膈開口遅延についてはARfDのエンドポイントにするほどではないと考えます。散見されることもある発達遅延ですし、このことが出生児の精子やその後の生殖・発生に影響を与えるものとは考えにくいからです。海外評価書で特記されていないのもこの理由からだと思っております。

中塚専門委員からは、「一方」のところになりますけれども、F₂児動物に認められた開眼遅延、包皮分離遅延、精巣下降及び膈開口遅延については、検査最終日には殆どの児動物ですべての生後分化事象が達成されていること（形態異常ではなく、発育遅延であること）から、ARfDのエンドポイントとするほどの毒性所見とは思いませんと頂いております。

堀本専門参考人からは、②のところですが、表に示されたデータからは、800 ppm投与群のF₂世代の所見としては開眼の遅延だけでよいと思っております。報告書にも、そのような記載だったと。農薬抄録の記載が不適切なため、開眼遅延を含む1,500 ppm投与群の所見については、発育遅延の所見と考えられるためエンドポイントとする必要はないと思っております。

まとめますと、先生方から頂いた御提案としましては、36ページにお戻りいただきまして、児動物800 ppm以上の開眼遅延以降につきましては、ARfDのエンドポイントとしない、堀本専門参考人からは、包皮分離遅延と精巣下降及び膈開口遅延は800 ppmではなく、1,500 ppmの欄に移してはどうかといった御提案かと思っております。御検討をお願いできればと思っております。

続きまして、ラット発生毒性試験にまいります。37ページの2行目からになります。中塚専門委員と堀本専門参考人から、5～7行目に関して所見の発現日の詳細な日付、記載整備の御指摘を頂いております。その旨、記載してございます。

事務局からARfDのエンドポイントについて御検討をお願いしていた点は、38ページの3行目下のボックスに3点記載しております。

まず1点目ですが、「750及び500 mg/kg体重/日投与群の各4例及び1例に体表及び眼の褐色等により切迫と殺され、剖検で子宮内出血等が認められていますが、一般状態観察

における毒性所見がいずれも投与初期にみられないことから、ARfDのエンドポイントとしませんでした」というふうに案を作成させていただいております。

これに関しましては、次の39ページに先生方からのコメントを御紹介しておりまして、田中専門委員からは、ARfDのエンドポイントとしない案で同意します。

ちょっと飛びまして、堀本専門参考人からの御意見を御紹介しますが、同意します、ARfDのエンドポイントとしないことがより明確になるように切迫と殺日を追記しましたと頂いております。

中塚専門委員からのコメントを紹介いたします。①のところを御覧いただければと思います。2世代繁殖試験の②でもコメントをしたようにありますが、ラットの亜急性毒性試験においては、投与1～2週に多臓器の出血による死亡が認められていることをARfDのエンドポイントとするのであれば、投与開始後7日以内（妊娠17日の所見であっても、投与開始後11日以内）に認められた本試験における毒性症状に伴う切迫と殺及び剖検所見もARfDのエンドポイントとすべきと考えますというふうに頂戴しております。

ラットの亜急性毒性試験に関しましては、ページをお戻りいただきまして、28ページを御覧いただければと思います。こちらの表11の一番上の欄の死亡又は切迫と殺という所見がこちらに該当します。こちらは報告書を基にできるだけ明確な所見発現日などを記載したところがございますが、投与1週又は2週といった記載しかありませんで、このように記載をさせていただいているところがございます。

それに対しまして、今回ARfDのエンドポイントの検討の対象となった切迫と殺された母動物の所見がみられた日につきましては、38ページの表におまとめしているところがございます。こちらにつきまして、ARfDのエンドポイントとするかどうか、ラットの亜急性毒性試験のことも併せて御検討いただければと考えております。

続きまして、38ページの②といたしまして、①は死亡動物のエンドポイントに関する御検討のお願いだったのですが、②は母動物の生存例に関する御検討のお願いでございます。胎児死亡数の有意な増加が認められており、こちらは母動物の二次的な影響とも考えられますが、こちらの本群生存例の胎児死亡数の増加をARfDのエンドポイントとするかどうかについて御検討をお願いしているところございました。

こちらに関しましては、39ページ、先生方からの御意見を御紹介しますと、田中専門委員からは、ARfDのエンドポイントにしないで良い。投与直後ではない時期の母体側の止血系の影響による二次的なものであると考えられることによりますと頂いております。

中塚専門委員からは、母動物毒性の二次的影響ではなく、胎児に対する直接影響を完全に否定するのは難しいと思います。しかし、今回の主要な母動物毒性については、胎児死亡という誰が観察しても同じ結果となる絶対的な変化ではなく、観察する人により個人差が生じ得る定性的変化であることと、子宮内出血についても胎児死亡が生じたとしても出血部位そのものは、その後修復された可能性も考えられます。したがって、毒性を示した母動物の胎児死亡の多い母動物に関して、100%の一致率を求めるのは難しいと思います。

母動物毒性の二次的影響と考えられる胎児死亡については、原則として、ARfDのエンドポイントとはしないという約束に従って、今回750 mg/kg体重/日投与群における胎児死亡数の増加については、ARfDのエンドポイントとはしないほうが良いと思いますと頂いております。

続きまして、堀本専門参考人からは、②のところですが、農薬抄録には全く記載されておきませんが、750 mg/kg体重/日投与群は、そもそも母動物の著しい症状のために妊娠10～13日までしか投与が行われていないのではないのでしょうか。御確認ください。この群の所見をARfDのエンドポイントの対象とするかは議論が必要かもしれませんが、この群の所見は毒性評価をする上で重要な情報を提供していますと頂いております。

事務局のほうで、こちらは投与が妊娠10～13日までしか行われていないかどうかといったところを調べておりました。報告書の13ページの記載ですと、10～13日だけ投与を中止したというようにも読めまして、こちらは申し訳ありませんが、現在調査中でございます。

3点目、ARfDのエンドポイントにつきまして、38ページの③のところを御覧いただければと思いますが、骨格変異の発生頻度の増加につきましても認められておりますが、母動物毒性に起因すると思われると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ことで御提案をさせていただきました。

田中専門委員からは、エンドポイントとしない案に同意しますと頂いております。

中塚専門委員からは、変異というより骨化遅延と捉えるべき所見あるいは回復性があると考えられる変化なので、ARfDのエンドポイントとしないという事務局案に同意しますと頂いております。

堀本専門参考人からは、先ほどの投与が中止されているという情報を踏まえまして、750 mg/kg体重/日投与群の胎児検査所見については、ほかの群と同等に評価しないほうが良いと考えます。本文か注釈として、「なお、750 mg/kg体重/日群は著しい母動物毒性を呈したことにより妊娠10～13日に投与を中止したため、胎児検査所見については評価より除外した」といった趣旨の記載が必要かと思っておりますと頂いております。

こちらの試験に関しまして、ちょっと飛びますけれども、52ページを御覧ください。50～52ページにかけまして、各試験の無毒性量と根拠とした所見をまとめているところございまして、このラットの発生毒性試験につきまして、中塚専門委員より本文の記載と異なっているという御指摘を頂きました。これにつきましては、本文の記載と併せた修正をさせていただきたいと考えております。

具体的には、50ページの一番下の欄のところになりまして、着床後、胚死亡増加等というふうに記載されていたところ、膣赤色分泌物（出血等）とさせていただければと考えております。

もう一点、中塚専門委員より御指摘いただいております。この着床後胚死亡増加は、明らかに胎児毒性なので、そのように分類すべき、EPAの記載のほうが正しい評価だと思いますというふうに頂いております。

続きまして、ウサギの発生毒性試験にまいりたいと思います。40ページ、15行目下のボックスに事務局からお伺いさせていただいた点を記載しております。

まず①ですけれども、120 mg/kg体重/日投与群の切迫と殺例につきまして、報告書を基に本文の修正を行っております。それが5行目以降になります。

こちらに関しましては、中塚専門委員から「流産」を修正したということですね、了解しましたというふうに頂いております。

堀本専門参考人からは、赤色液体排出は、正確には4例なので修正しましたと頂いております。そちらの修正を本文に記載させていただきます。

次に2点目は、ARfDのエンドポイントについてお伺いをしてございました。41ページの箱の中の②、一番上の②のところですが、胎児において過剰肋骨（第13肋骨）の発生頻度に有意な増加が認められましたが、母動物に対する毒性に伴う一過性の変化と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御提案をいたしました。

中塚専門委員からは、ラット胎児における過剰肋骨の一部は一過性であるということは事実ですが、ウサギ胎児での第13肋骨については確認されていないと思います。個人的には毒性学的に意義のある変化だとは思わないのと、検体投与の影響であったとしても、母動物毒性に伴う変化であると考えられることから、ARfDのエンドポイントとしないという事務局案に同意しますと頂いております。

田中専門委員からは、母動物への毒性の一部と考えてエンドポイントにしない案で同意しますと頂いております。

堀本専門参考人からは、第4版ですが、ARfDのエンドポイントを判断する上で重要なポイントであると考え、あえて大幅な修正を行いました。他の先生方の意見を聞いて最終判断したいと思います。ARfDのエンドポイントにするか否かの判断において、ウサギの過剰肋骨は自然発生頻度のばらつきが大きいことは知られており、本来は背景データも勘案したうえで判断されるものですが、この報告書では背景データが添付されているにもかかわらず、対照群との比較しか言及していない点において不十分です。実際に報告書に添付されている背景データの変動範囲であることや他に関連するような所見がみられないことを考慮すると、この頻度増加は検体投与による影響とは考えられないと判断しました。さらに、発生頻度の増加の影響を母動物毒性に伴う一過性の変化と考えることについては、母動物毒性により過剰肋骨が増加することを直接裏づけるデータがないこと、ラットを用いた最近の栗形先生らの研究ですが、胎児期の過剰肋骨は生後も消失しないことが報告されていることを考えると、評価書には、その部分の記載も削除したほうが良いと判断しました。

むしろ、この試験で胎児への影響に対するエンドポイントを考える場合、生存母体での胎児死亡数には対照群と有意差はないかもしれませんが、この剤の毒性プロファイルから注目すべきことは、120 mg/kg体重/日投与群で切迫と殺した4母動物において、ラットと同様に母動物の二次的な影響として全胚吸収、又はほとんど吸収胚を呈していたことでは

ないかと考えます。したがって、120 mg/kg体重/日投与群では、吸収胚の増加が認められたため、胎児の無毒性量は60 mg/kg体重/日ですが、ラットと同様に二次的な影響のためエンドポイントとはしないこととなります。なお、海外評価資料でも同様の評価だと思いますと、お寄せ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。

○赤池座長

どうもありがとうございます。それでは、生殖発生毒性試験のところの御検討をよろしくお願いいたします。

34ページに戻っていただきまして、34ページの表18につきまして、35ページの上のほうのボックスになりますけれども、田中先生からコメントがございます。①の部分ですけれども、有効数値に関してですが、先ほど事務局から説明がございましたけれども、基本的にこういった表の数字は3桁にそろえているということでございます。田中先生、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、元のままということにさせていただきます。どうもありがとうございます。

その次の田中先生のコメントですけれども、この部分についても、これは「g」ということになっていたということですのでけれども、これはパーセントであったということですね。事務局のたしかそういった説明だったと記憶していますけれども、よろしいですか。田中先生もそれでよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。波線部の部分で、800及び1,500 ppm群で認められる有意な形態異常発生率（g）が根拠なのであれば、どこかに記述する必要があるということですので、事務局からの回答として、LOAEL所見としては出血となっているということで、ARfDに関わらない限り、次回以降での検討にはいかがかというような回答でございましたが、田中先生、よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。それでは、ここまで検討させていただきまして、その下の15行目のボックスになります。事務局からの質問が2つございました。1つ目の質問と2つ目の質問それぞれに、全体に非常に長いボックスになっておりますが、先生方からの回答は37ページにまとめて記載されているというものでございます。

事務局からの質問としましては、①ですけれども、800 ppm以上投与群のF₁世代、雄で腫脹が認められたとありますが、抄録及び報告書を確認したところ、当該投与群では認められていないため、1,500 ppm投与群のみに認められた所見に修正しましたということでございます。これにつきまして、中塚先生から確認しましたということで、堀本先生からも他の試験の記載部分も含め、農薬抄録のクオリティーに問題があるように思いますという回答でございます。こちらのほうは、まずいかがでしょうか。よろしいでしょうか。もし何か追加のコメントがございましたらば、よろしいですね。

どうもありがとうございます。その次、事務局からの質問でございますけれども、②の

部分です。非常に長い形の投げかけになっておりますけれども、これにつきましては、田中先生、中塚先生、堀本先生からそれぞれ回答を頂いているというところでございます。ポイントになるのは、どこになりますでしょうか。これは3人の先生が、おおよそ同じコメントを頂いているのかなと理解してはいますけれども、特にF₂動物で認められた開眼遅延、包皮分離遅延、精巣下降及び膻開口遅延についてというところでございますけれども、申し訳ありませんが、先生方から順番にコメントを頂けたらと思います。田中先生、いかがでしょうか。

○田中専門委員

田中です。開眼遅延、包皮分離遅延、精巣下降、膻開口遅延ですが、ARfDのエンドポイントにするほどのものではないと。よくみられることでもありますし、有意差もないですし、その後の何らかの影響があるとも思えないので、エンドポイントとしないという案に同意させていただきました。以上です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。中塚先生はいかがでしょう。お願いします。

○中塚専門委員

同じ意見です。ただ、有意差はあるのですよね。だけれども、エンドポイントとはしないのは同意です。

○赤池座長

ありがとうございます。堀本先生はいかがでしょう。

○堀本専門参考人

堀本です。エンドポイントにしないのはいいと思います。ただ、1,500、800の所見に関しては、農薬抄録にはまとめて書いてあるのですが、要するに800 ppm以上で、開眼率だとか、包皮分離率だとか、全部が並列で遅延したと書いてあるので、多分抄録だけを読んでも、800 ppm以上で出たと理解して、最初の評価書案に書いたような記載になってしまうのだと思います。今回、事務局のほうで数値を出してもらって、データを確認することができたので、800 ppmというのは結局、開眼率しか影響がないのだなということがはっきりしたということです。ここは修正案みたいな形で、明確に変えたほうがいいのではないかと考えました。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。そうしますと、これはいかがでしょうか。堀本先生が御指摘されたような形での修正にするかどうかということですが、発生のお二人の先生方、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

中塚です。修正されたほうがいいと思います。堀本先生の意見で、抄録のクオリティーが低いと言われましたけれども、評価書のクオリティーのほうが低かったと思います。

○赤池座長

田中先生、いかがですか。

○田中専門委員

田中です。このところは報告書まで戻ってみていなかったのですが、堀本先生がおっしゃるように、開眼遅延だけが800で出ているのなら、そのようにきちんと書くべきだと思います。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。事務局のほうはよろしいですか。それでは、堀本先生の御提案のとおりに変更するというのにいたしたいと思います。どうぞ堀本先生。

○堀本専門参考人

堀本です。これに関しては特に問題ないと思います。ちょっと戻るのですけれども、精子形態異常発現率のところですが、これはパーセントであれば、800と1,500は有意に減少しているということになるのですね。抄録の156ページですが、要するに形態異常が有意に減少してきているということです。抄録には何も触れないで、多分そういうことで議論がないという形できたと理解していますけれども、田中先生、その辺のところはどうでしょう。

○田中専門委員

田中です。この表を見て、用量相関を持っている、形態異常が減少しているので、これはどういうことだろうということで、よく分からなかったのです。ただ、有意なので。ただ、これは毒性ではないと思うので。ただ、これが事実なら、ちょっと何か変なことが起こっているなどは思っていました。以上です。

○赤池座長

私は、この分野は全くの専門外なのですけれども、形態異常が用量相関を持って減るといようなことは、本当にあるのですか。つまり極端な言い方をすると、たまたま起こったという解釈でもよろしいのですか。何か普通の薬の毒性で考えると、だんだん改善していつてしまっていることになるので、ちょっと考えづらいなどは思うのです。

○堀本専門参考人

堀本です。基準がよく分からないので、コントロールでも10%、要するに形態異常率が10%で、値自体が非常におかしいなというのがあるので、あまり信用できないのではないかと思いますし、何をもって基準にしているかという判断も、ちょっと難しいところがあるなどは思います。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。どうぞ中塚先生、お願いいたします。

○中塚専門委員

これは田中先生のコメントに対しての堀本先生のコメントのように、これは異常率が減っているのですが、全然ナンセンスなデータで、検体投与の影響でないのは全然アグリーします。それよりも田中先生の①の指摘で、有効数字3桁を取るという形の説明でしたが、100

ppmの値を見ると2桁ですよね。3桁というのであったら、7.31とかにすべきではないですか。要するに2桁ではなくて。

○横山課長補佐

すみません、評価書は限られた情報の中でまとめていることもありまして、ルールとしましては、3桁まで、その桁までは基となった資料に書いてある桁までということまでまとめさせていただいています。よろしいでしょうか。ですので、7.3とか、その下の桁まで記載がなかったので、そこは2桁になっていると。「3桁で」ではなくて、「3桁まで」ということです。

○中塚専門委員

了解しました。「3桁まで」ですが、データがある場合だけで、ないと2桁で終わっていいということですね。

○横山課長補佐

そういうことですね。ないのに架空の7.30とかにはしないということです。

○中塚専門委員

そうすると有効数字3桁まで。それに加えて、データがない場合は2桁にするという形ですね。

○横山課長補佐

そうですね。ありがとうございます。

○赤池座長

中塚先生、重要な御指摘をありがとうございました。今の説明でよろしかったですね。

どうもありがとうございます。そうしたら、ここの37ページのボックスの終わりまでよろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。それでは、その次ですけれども、38ページのボックスになりますけれども、中塚先生から用法について御指摘がございました。事務局のほうから臈という用語に統一しましたということですが、本文のほうもそれに基づいて変更されているということでございますが、これはよろしいでしょうか。中塚先生。

○中塚専門委員

ありがとうございます。

○赤池座長

それでは、こちらはこれで変更ということでございます。

そうしましたら、その次、3行目からの大きなボックスになってまいります。今回は生殖発生ところで大きなボックスが続いていて、先生方もフォローするのが非常に大変かもしれませんけれども、よろしく願います。

【事務局より】ということで、3つの質問といたしますか、コメントが記載されております。①としては、母動物において750 mg及び500 mg/kg投与群の各4例及び1例に体表及び眼の褐色等により切迫と殺され云々という形の質問でございます。一般状態観察におけ

る毒性所見がいずれも投与初期にみられないことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということで、下に実際のデータを抜粋されたものが記載されて御検討を頂いたというところでございます。

こちらにつきまして、次の39ページに先生方からのコメントが記載されていますけれども、まず今の事務局からの質問につきましては、田中先生から同意しますという形の回答を頂いております。

中塚先生からは、こちらは少しさかのぼりますけれども、ラットの亜急性毒性試験で出血及び死亡に関して取り扱われて、こちらがARfDのエンドポイントとしているということがございますが、こちらとの比較で、そちらに合わせたらという回答でよろしいでしょうか。そのまま読ませていただきますと、「ラット亜急性毒性試験において投与1～2週に多臓器の出血による死亡が認められていることをARfDのエンドポイントとするのであれば」ということで、事務局からの質問のほうにつきましても、ARfDのエンドポイントとすべきと考えます。逆にラット亜急性毒性のほうをARfDのエンドポイントとしないのであれば、事務局案に同意しますという形の回答でございます。

堀本先生からは、同意しますという回答を頂いているというところでございます。

これにつきましては、中塚先生からかなりコメントを頂いておりますので、まず中塚先生から追加のコメントがございましたら、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

お二人の先生が取らないというのは、どうして取らないのかなというのが分かりません。反復投与毒性でみられた症状、死亡は、投与1週、2週とかはっきりしないのですが、現実としては投与1週目には、そうやって切迫と殺されているわけですね。また、一般薬理試験ですけれども血液凝固系に単回投与で200 mg/kgで影響があったことから、一般毒性試験ではARfDのエンドポイントとされているわけですね。であれば、この試験のほうは投与量はもっと高いですし、症状がみられた日数も、ここは7日と書きましたけれども、7日では出現しているので、投与6日くらいで出ているわけですね。であれば、亜急性毒性で1週、2週でみられた変化をもってARfDのエンドポイントとするのであれば、生殖発生毒性でも同じ判断基準に従って、ARfDのエンドポイントとすべきだと思います。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。田中先生、堀本先生はいかがでしょう。

○堀本専門参考人

堀本です。中塚先生の言うことはすごく理解できるのです。ただ、今回は要するに単回で出るかどうかというところでいえば、直接的にそれを証明するデータにはなっていないというのと、ほかの所見で明らかに単回での所見が取られているということを考えて、ここではあえてARfDのエンドポイントにはしない方がいいのではないかと考えました。ただ、亜急性毒性試験の、投与1週のところでARfDにするということとの整合性は取らないと

いけないのかなと思います。実際に何か変化が起こっているのでしょうかけれども、この剤に関しては、ほかの試験データを根拠とすることになるのかなと考えています。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。どうぞ田中先生、お願いいたします。

○田中専門委員

田中です。最初に見たときに、妊娠を維持できないほどの母体も危険で、切迫と殺のほうの日にちばかり気にして、これは亜急性ではないというふうに判断をしたのですが、中塚先生が言われるように、急性のほうで1週間とかで取るのであれば、確かにおっしゃるように、ここはそろえたほうがいいと今は判断しているのですが、以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。私自身はむしろ毒性のほうの専門になりますけれども、ただ、一つ重要な点は、投与方法が違うのと、試験自体も全く違うということですので、あまり私としては、この両者を並列の形で比較するというのはいかがかなというようには思いますが、特に亜急性毒性は混餌投与で投与されて、それと急性経口で投与された実験と何か同じ1週間で考えるというのは、ちょっと難しいようには思います。ですから、一応それぞれは別々でお考えいただくと。つまり、ややこしい要素はあまり入れないほうが、私はいいかなのというようには思いますが、これはほかの毒性の先生方、いかがでしょうか。非常に重要なポイントではあると思います。

つまり、発生毒性試験でこういうふうに考えるので、もう一つ、例えばですけれども、急性毒性試験、亜急性、慢性毒性試験というのがありますけれども、そういうのもそれぞれを全部並べて一緒に、これとどうだという形の比較ですね。ということをする、非常に要素が多くなって複雑になるだけのように思います。やはりそれぞれは別々の判断でいくと。どうぞ佐藤先生、お願いいたします。

○佐藤専門委員

先ほどの私と豊田先生が指摘した出血のところとかが引っかかってくるのかなと思うのですが、90日間の亜急性、これも瀕死が投与1週又は2週でということなので、日数的には似たような感じになるのかなと思うのですが、これは明らかに組織の検査もしておりますし、肉眼だけでなかったということもあるのですが、この発生毒性試験のものについては、あくまでも剖検所見の出血ということなので、若干意味合いも少し違うのかなというふうには思います。この90日間の亜急性のところのデータを見たら、子宮については出血とかいう所見は取られていないので、どういったものによる出血かはちょっと分からないなというふうにも考えております。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。いかがでしょう。中塚先生、お願いします。

○中塚専門委員

一般毒性の佐藤先生のおっしゃることは分かるのですが、剖検所見だけではない

のです。38ページの【事務局より】の質問を読んでいただくと分かるのですが、右のほうに「体表及び眼の褐色等により切迫と殺され」とあり、膣からも赤色の分泌物、出血と書いているように、臨床所見も出ているのです。子宮内出血というのは、あくまで剖検所見なので、確かに組織はやっていませんが、子宮内で出血しているのは、やはり出血だと思えるのです。それと症状的にも体表、眼の褐色、これらは一般毒性所見にもみられていると思うのです。ですから、みられている所見は組織学的検査まで行っていないのは事実ですが、そうであれば、最初の亜急性のところでは佐藤先生がおっしゃられたように、肉眼的に出血があっても、組織的に出血がないのは、それこそおかしな話ですので、佐藤先生のおっしゃることはよく分からないと思います。また、赤池先生のおっしゃることは、亜急性は混餌経口投与だったのに対し、発生毒性試験では強制経口投与と投与方法に違いがあるのは事実です。ただ、亜急性毒性試験で、混餌で投与1週目、2週目でみられた所見に関し、恐らく一般薬理試験で凝固系への影響が強制単回投与で出るという形に基づいて、ARfDの根拠にされたのではないかなと思っています。繁殖試験でも児動物の死亡もARfDのエンドポイントとすることは全員同意なので、母動物により大量を強制経口投与してみられた変化をどうしてARfDのエンドポイントとしないのか納得できなかったのです。以上です。

○赤池座長

私の説明の仕方が悪かったのかもしれませんが、まず私が気になりましたのは、例えば、こちらの試験は先生が書かれていることでは、ラット亜急性毒性試験ですが、こちらを毒性と取るのであれば、こちらの発生毒性試験も取りましょと。こちらが取らないのであれば、こちらも取りませんというふうに連動させるということは好ましくないということを私は申し上げたかったのです。それはやはり独立した試験ですので、それぞれ別個にきちんと、その試験の中で考えていたということが必要なのではないのでしょうか。それを絶えず連動させるようにしますと、非常に話が複雑になってまいりますし、場合によってはミスリードするおそれも出てくるということで申し上げたものでございます。その例として、実際に目的も違いますが、投与方法も違うということで申し上げたということでございます。その点はよろしいでしょうか。

○中塚専門委員

中塚です。了解しました。すみません。

○赤池座長

どうぞ佐藤先生、お願いいたします。

○佐藤専門委員

中塚先生の前ほどの御説明を聞いて、確かに私の言っていたことは、あまり根拠がないなと思いましたが、確かに肉眼であったのであれば、組織でもあるというのは当然のことなので、確かに根拠のないことを言ってしまったなと反省します。確かに腸管内内容物の血液混在なども、これを見れば、びらんとかがあるなというのは当たり前に分かること

なので、私が、これをARfDの根拠としない理由として挙げたことは、取り下げさせていただきたいと思います。以上です。

○赤池座長

どうぞ浅野先生、お願いいたします。

○浅野委員

先生方、御議論をありがとうございます。ARfDというと単回で、その事象が起こり得るかどうかということだと思しますので、今、往々にして、これは連投するような試験の場合には、測定している時期が1週間後とか何日後とかいうことで、判断が難しいところは結構、今までもありました。ですから、先生方に考えていただきたいのは、単回でこの毒性所見が起こり得るのかどうか。又は単回で起こるかどうかを否定できるかどうか。その点をポイントにさせていただいて、ARfDの判断をしていただければ幸いです。以上です。

○赤池座長

どうも浅野先生、整理していただきまして、ありがとうございます。今、浅野先生からも御発言いただきましたけれども、やはり先ほど私も申し上げましたように、この試験の中で、どういうふうに判断するかというところを御議論、お考えいただければと思います。その点はよろしいでしょうか。

ということですがけれども、こちらは最終的に中塚先生も条件を付けられていましたけれども、これについては外すというふうに考えて、その上でいかがでしょうか。これはARfDの一つは非常に高い用量であると。500で見ているというところもございますので、毒性から外すということではなくて、ARfDのエンドポイントとは、とりあえずみないという判断ということでございますけれども、その点につきましては、そういった形でよろしいでしょうか。どうぞ中塚先生、お願いいたします。

○中塚専門委員

中塚です。僕も落ち着けどころはどこかなと考えたのですけれども、要するにARfDのエンドポイントとするとと言っても、500 mg/kgで出ているのですね。そうすると本当に判断が難しいです。ほかの試験とは独立して考えるという形なのですけれども、亜急性毒性試験は別としても、繁殖試験でF₁産児の死亡をARfDのエンドポイントと取っているというのが、個人的には、それにも惑わされているのです。

浅野先生のおっしゃっているように、基本的には、ARfDというのは、あくまで単回投与によって24時間以内に起こり得る毒性と取ったのですけれども、農薬第二専門調査会にお世話になって、そこで、それは必ずしもそうでなくても単回で起こり得ると考えられる変化であれば、ARfDのエンドポイントとすべきというのを教わったので、個人的には、この変化は単回投与でも大量投与をすれば、起こり得る変化だと思います。一般薬理試験のデータからしてです。以上です。

○赤池座長

横山さん、事務局、お願いします。

○横山課長補佐

すみません、念のために今後のこともありますので、少しだけ補足させてください。今、24時間以内に起きるかどうかなという議論が少なされていましたが、急性参照用量とは、ある物質を24時間又はそれより短い時間、経口摂取した場合に健康に悪影響を示さないと推定される体重1kg当たりの摂取量を求めるということにして、1回とか24時間以内の摂取ですね。それによって起きるものなので、その影響が遅発的に出る場合も多分あるかと思うのです。どこかの組織がだんだん悪くなって、1回ばく露しただけでも、後から出てくるというような、後から死んだりとか、以前、中塚先生がおっしゃっていたと思いますが、必ずしも24時間以内に発症しなくても良いと。ただ、何回も連続で毎日投与しているので、単回投与かどうか判断が難しいようなものについては、初期に出ているとか、そういった条件を色々勘案して、1回で出るかどうかというところを判断してもらっているところなんです。

もうちょっと今回補足しますと、中塚先生も何回も御指摘されていますように、薬理試験で血液凝固時間が延長するので、その出血ですか。そういったものは、もしかしたら、ある程度の用量を投与すると、1回で出るかもしれないというふうに御考察いただいたということで、こういった色々な情報を使っていただいて、単回で出得るものかどうかというところを、総合的に色々なデータを見て御判断いただくというようなことかと思っておりますので、念のための補足だけさせていただきます。

○赤池座長

ありがとうございます。あと先ほどの肉眼所見の件ですけれども、もちろんケース・バイ・ケースというところはあるのかもしれませんが、原則として、臓器等で肉眼所見だけでは、基本的には判断せずに、組織検査も含めての判断がなされているというところがあるかと思えます。そういったことも含めて、先ほど申し上げましたように、横山さんも言っていましたけれども、ほかのデータを参照するなという意味ではないですけれども、基本的には、それぞれ別個に行われて、目的も異なりますので、そういったところで専門の先生方に御判断を頂くということになっております。

非常に重要な点でもございますし、ただ、もう大分これは開始して1時間50分ほどたちまして、もしよろしければ、議論の半ばではありますけれども、一度休憩を入れて、相撲の水入りではないですけれども、1回休憩を入れて、また仕切り直して続きをさせていただければと思いますけれども、よろしいですか。事務局のほうもちょっと休憩を入れたいと思います。

ありがとうございます。今、私の時計で3時54分くらいですので、どうでしょうか。55分として4時5分まで休憩を入れたいと思います。10分ほどの休憩ということで、トイレタイムを取らせていただきたいと思います。

(休 憩)

○赤池座長

それでは、そろそろ再開してよろしいでしょうか。長い議論になりまして、申し訳ございません。あともう一息ですので、よろしくお願いいたします。

議論が色々煮詰まってきたところもございます。浅野先生、よろしくお願いいたします。

○浅野委員

ありがとうございます。先生方、活発な御議論をありがとうございます。先ほどから、中塚先生から御指摘いただいているARfDの件ですけれども、これは剤の特徴として、出血傾向にある。その辺のパラメータが動くということもありますし、先ほどのエンドポイントとしないとした部分、これについても完全に否定できないのであれば、この部分のこの試験に関しましては、ARfDのエンドポイントに取るということでも問題ないかと思えますけれども、いかがでしょうか。よろしくお願いいたします。

○赤池座長

今、浅野先生から御発言を頂きましたけれども、発生の先生方、いかがでしょうか。よろしくお祈りします。中塚先生、よろしくお願いいたします。

○中塚専門委員

中塚です。休憩前にわたしの考えはお伝えしたと思うのですがけれども、この試験だけARfDのエンドポイントとしないというのは良くないと思います。ARfDのエンドポイントでいいのではないかと個人的には思います。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。ただし、先ほども申し上げましたように、亜急性毒性試験との連動云々はないということですのでよろしいですね。ありがとうございます。どうぞ田中先生、お祈りします。

○田中専門委員

田中です。自分は逆で、ARfDのエンドポイントとしないほうに、と思っているのです。この試験だけを見たときに果たして、前回もあったと思うのですがけれども、単回でも起こり得るか、起こり得ないかというところは、すごく難しいとは思いますが、自分がこの試験だけを見たときに、これが単回で起こると取るかどうかというと、24時間以内のほぼ500、750でしたか、投与でこれが起こると判断しないと思うので、さっき浅野先生が言われたように、するのでもいいよという話だったのですが、全体のARfDは、これによって動くのですかね。自分としては、これはしないほうがいいというふうな今は意見になっているのですが、この試験だけを見たときですが、以上です。

○赤池座長

500 mg/kgですので、ARfDには関わらない。それよりもかなり高い用量ということは間

違わないと思います。いかがでしょうか。堀本先生も御意見を伺ってよろしいでしょうか。

○堀本専門参考人

今、意見が割れているのですが、どちらでも取れるのだろうと思います。私は取るのだったら、取るための根拠を明確にしないといけないと思うのです。今ここで提供されている情報は、要するに投与初期に何もみられていない、所見が何も無いことが情報として、事務局から提供されているのですよね。この辺が、取らないということに関しての判断根拠になったのだと思うのです。

ですから、単回で出るという判断をして、ARfDと取るのであれば、そこは明確に整理をしないといけないのではないかと思います。今、言ったように、ほかのデータから、これは必ず取れるのだということを明確に整理しないと駄目だと思うので、田中先生が言われるように、私もそうと思いますが、これだけで単回で出るのだという明確な根拠というか、確信できるような科学的な根拠を整理した上で結論づけたほうがいいと思いますが、ここで無理する必要はないのではないかと私の判断で、ここはエンドポイントにする必要はないのではないかなと、最初に言ったのは、そういうことです。その辺のところを本当にできるのかどうかということですが、中塚先生が明確にすることができる根拠があればいいのかなと思います。

○赤池座長

いかがでしょうか。横にずれてしまうかもしれませんが、亜急性毒性の場合に1週間後での観察の結果を毒性に取るということがよく行われます。これはもう試験のデザインそのものが基本的に、そういうタイムコースで見られるということになっていますので、もうそこで判断せざるを得ないということがございます。ですから、ほかの試験と条件が違うのかなというように思います。どうぞ中塚先生。

○中塚専門委員

亜急性毒性試験と違うというのは、重々承知しているのですけれども、亜急性毒性試験は、体重は確かに2週間置きです。でも、症状は毎日見えています。ただ、亜急性毒性試験では何日後に出たというデータが全くないので明確な根拠はないのですけれども、反対に言えば、単回投与によって起こり得る変化かどうかを否定するデータがない。同じことが生殖発生毒性試験でもあって、確かに単回投与で出血傾向が起こって、その後出血して、状態が悪くなっているとかいう可能性があります。浅野先生がおっしゃったことだと思うのですけれども、それを反対に否定するデータがないのです。そういう場合は、ほかの試験もちょっとくらい参照して、例えば繁殖試験でもっと低い用量まで取っているわけですよね。産児の死亡、その産児は妊娠中の母体を介してずっと投与されていて、単回投与というデータはないわけですよね。だけれども、ARfDのエンドポイントを否定できないという形で、ARfDのエンドポイントとしたのですから、これも同じ根拠で、否定するデータがないので、取るべきだと思います。

確かに単回投与で起こり得ると証明するデータはないのです。そうであれば、翻って繁

殖試験のARfDのエンドポイントとするというのも、訂正しなければならないのではないかなど。同じ根拠であれば、思います。以上です。

○赤池座長

堀本先生、お願いいたします。

○堀本専門参考人

これも結び付ける必要がない部分があるでしょうけれども、海外資料をみると、その繁殖毒性試験では、子供、要するに離乳直後の子供が死んでいるというところにフォーカスを当てているみたいで、そういう意味では、小児はかなり感受性が強くて、親と子供の部分で繁殖試験のほうはかなり厳しく取って、アラートという形で考えるということで、感受性の違いで当然違ってくるとは思います。そういう意味では、先ほど言ったように、必ずしもひもづけをする必要はなくて、それぞれの試験でのそれぞれの対象にした形で評価をしたほうがいいのではないかと考えます。以上です。

○赤池座長

あと亜急性毒性試験につきまして、毎日観察しているということでございましたけれども、ただ、私の理解が間違っていなければ、私たちがみることのできるデータは、1週間後からということですので、これは実質的にないということになるのではないのでしょうか。そこだけは。

ありがとうございます。ということで、御意見が分かれたままなのですけれども、ここはいかがいたしましょうか。ペンディングというわけにもいきませんので、今日中に結論を出さないといけないのですけれども。

○横山課長補佐

それでは、このままでも結論が出ませんので、とりあえず別の部分を進めていただいてもよろしいですか。後で戻りましょうか。全体を御覧いただいて、プロファイルを再度確認いただいて、戻りましょうか。

○赤池座長

分かりました。どうもありがとうございます。事務局から言っていただきましたように、今日中に結論は出すという形で、まだ残っておりますので、先に進ませていただきます。また戻るといふことにさせていただきます。

それでは、この同じボックスの中での1つ目の事務局からの投げかけにつきましてですけれども、38ページの②に書かれているところですね。750 mg/kg投与の母動物の生存例という投げかけでございます。下のほうに行きますと、胎児死亡数の増加は母動物毒性の二次的な影響とも考えられますということで、本群生存率の胎児死亡数の増加をARfDのエンドポイントとするかどうかを御検討くださいという投げかけでございます。田中先生からは、39ページの上のほうになりますけれども、エンドポイントとしないで良いという御意見で、中塚先生も色々根拠を書いていただいています。

コメントを書いていただいていますけれども、ARfDのエンドポイントとはしないほう

が良いという御意見で、こちらの堀本先生からの②のコメントの2行目になりますけれども、母動物の著しい症状のために妊娠10～13日までしか行われていないという、この日数につきましては、事務局からも説明があったと思いますけれども、今、再度調べているというところでございます。この部分の所見をARfDのエンドポイントの対象とするかは、議論が必要かもしれないというコメントを頂いております。

これにつきましては、いかがでしょうか。ARfDのエンドポイントとしないで良いということでもよろしいでしょうか。ありがとうございます。堀本先生、いかがでしょうか。

○堀本専門参考人

堀本です。エンドポイントに関しては、それでいいと思います。ただ、投与は恐らくどのように中断をされたのかがよく分からない。書き方として非常に微妙な書き方はしてあるのですけれども、サスペンドしたと書いてあると思うのですけれども、そういう意味では、ガイドラインに沿っていないというか、この群だけ投与の状況が違うのかなと思うので、ほかの評価は別枠にしたいのですが、母動物に関する評価としては、当然使えるという判断でいいのではないかと思います。

○赤池座長

どうもありがとうございます。そうしましたら、こちらは事務局のほうで再度さらに確認していただくということにいたします。あとは、ほかに追加は、ここの部分はよろしいですね。

それでは、その次、事務局からの3つ目の項目になります。こちらのほうですけれども、38ページの下から次のページにかけてということになりますけれども、同じく750 mg/kg投与群で胎児における骨格変異の発生頻度の増加は、母動物毒性に起因すると思われることから、ARfDのエンドポイントとはしなかったということでございますが、田中先生から同意ということで、中塚先生からも同意ということでした。

堀本先生は、今、御指摘いただいた部分と同じことだと思いますけれども、投与方法が違うということで、こちらについて脚注に記載する必要があるということでございますが、エンドポイントとしないということについては、同意ということでもよろしいのでしょうか。堀本先生。

○堀本専門参考人

堀本です。この部分の評価の対象にするべきかなというコメントですよね。要するに、するのであれば、当然それでエンドポイントにする必要はないと、ほかの先生方と同じ考え方です。

○赤池座長

これは評価としないとする、ここを省くということになりますか。

○堀本専門参考人

ですから、500 mg/kg体重/日までで、500では何も出ていないという形になると思います。だから、750がガイドライン上、満たしていないというような形で考えるのか、この

試験のデザイン自体を事務局のほうで明確にしていればいいのかと思います。以上です。

○赤池座長

これは500と750をそのまま残しておいて、750のほうに、最終的にきちんと調べてからになりますけれども、投与期間が多分短かったということになると思うのですけれども、脚注を入れるというような対応でよろしいのでしょうか。それとも、さらにもう750を外してしまうということになるのでしょうか。

○堀本専門参考人

堀本です。外す必要はないと思います。重要な情報ではあるのです。ただ、同じように胎児の所見まで、同じ横並びで評価はしないほうがいいのではないかと。

○赤池座長

そういうことですね。すみません、私のほうも頭が大分ショートしてきまして、十分に御意見が汲み取れなくなってきています。どうもありがとうございます。

○横山課長補佐

事務局です。念のために確認なのですが、750では一時期、投与されていない時期があったということを明確にすれば、37ページの13行目からの胎児でこういった骨格変異があったということは残しておいて構わないということによろしいですか。

○堀本専門参考人

堀本です。どう処置するかですけれども、明らかに要するに胎児に一番影響があるところに投与していないということで、その胎児を評価の対象にする必要はないのではないかなと思います。ですから、胎児の評価はあくまでも500までで、だから書いたように「胎児検査所見としては評価より除外した」という形で、あくまでもこの情報は、それほど意味がないのではないかなと考えています。

○赤池座長

どうぞ中塚先生。

○中塚専門委員

中塚です。レポートを読んでみて、堀本先生の指摘以前に、わたしもこれは妊娠10～13日で投与をやめていると思っていました。レポートの書き方を見ても、恐らくそれが正しいことだと思います。またやめてから後から投与したというのは、常識的には、発生毒性試験をやっているような人間にしては考えられないことなので、投与は13日を最後に、投与をやめていると思います。

ただ、この報告書にも書いてあるのですけれども、ここで言っている骨格変異のポイントは、やはり13肋骨、過剰肋骨というか、13肋骨の出現頻度がラットで上がっているのです。ごめんなさい、14肋骨です。それを堀本先生の考えから行くと、全投与期間を投与していないので除外すべきだというのは、やはり難しく、投与期間が短いのに出ているので、投与を長くすれば、もっとほかの変化が出る可能性もあると考えられるのが1つと、

もう一つは、これは報告書に書いてあるのですけれども、もし14肋骨の出現頻度が伸びているとすれば、その投与感受期は妊娠11～13日とか論文には書いていますけれども、そこから行くと、その時期に投与しているので、これは検体投与による影響だとレポートはしているのです。

それで評価書でも、今までの解釈も骨格変異は検体投与の影響として取られているわけですね。ですから、それを投与期間が短いことによって、そういう書き方をしないのは、やめておいたほうがいいのではないかなと。脚注に投与期間が短かったというのは書くべきだとは思いますが、ほかの群と同じように評価できないのはそうですけれども、骨格変異も削ってしまうのは、やめておくべきではないかなと思います。事実を全て出しているという形にはならないので、脚注の書き方によるかも分からないですけれども、骨格変異の出現というのは、これを投与の影響とするのであれば、省くわけには全くいかないと思います。以上です。

○赤池座長

堀本先生、お願いいたします。

○堀本専門参考人

これはラットの試験ですね。ラットの試験は別に14肋骨が増えていなくて、これは骨化遅延の所見でしょう。

○中塚専門委員

データをみると、若干増えているのです。

○堀本専門参考人

それはここで行くと、どこに出ている。それは出ていないではないですか。

○中塚専門委員

ちょっと待ってくださいね。ラットでしょう。レポートには書いてあったと思うのですが、抄録の160ページの主な変異の一番下、第14肋骨痕、これが13.4から22に上昇しています。有意差はないけれども、検体投与の影響として捉えているのは、これではないかなと思います。それ以外に上がっていると言ったら、骨化遅延の後頭骨とか、あるいは中手骨というのはありますけれども、変異として捉えているのは、14肋骨痕で13.4に対して22、これを捉えていると、レポートからはそう読み取れます。

○堀本専門参考人

それは総合でしょう。

○中塚専門委員

それは確認させてくださいね。

○赤池座長

そうしましたら、そこは今、中塚先生に御確認いただくということで、ただ、要するに本文中に、このまま750 mg/kg体重/日のデータ、内容を記載して良いかどうかということで、これは先ほどの投与条件が違うということを手注に入れるという対応で記載は残して

もいいという判断でよろしいでしょうか。どうぞ中塚先生。

○中塚専門委員

中塚です。赤池先生のお話の最後のほうは、データを調べていたので聞こえなかったのですけれども、データを調べたところ、検体投与の影響として、骨格変異としているのは、14肋骨痕です。これを検体投与の影響と取っていて、今までの評価書も、僕の想像ではなくて、報告書からは骨格変異は第14肋骨痕です。

○堀本専門参考人

堀本です。いいのではないですか。では、脚注で投与の条件だけ明確にしておいて、それは別に残しても大勢に影響はないので、こだわる必要はないと思います。ただ、ガイドラインに沿っていないのは、基本的には評価の対象にしないけれども、重要なあれだという形で、中塚専門委員がそういう判断をして、ここは残すということにしておけばいいのではないかなと思います。

○中塚専門委員

中塚です。ガイドラインと違う投与条件になっているというのは、書くべきだと思います。

○赤池座長

どうも御議論を頂きまして、ありがとうございます。なかなか非常に大変な議論ですけれども、最終的には、本文はそのまま残して脚注で、最終的に事務局に調べていただいて、投与条件が変わったということを追記するという形でよろしいということでもいいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのように取り扱わせていただきます。これで全部終わりましたか。よろしいですね。ほかに追加、ここは非常に重要なところの議論を頂きました。①がまだ残っておりますけれども、これは事務局、残したままで先に進めてよろしいですか。

それでは、その次ですけれども、発生毒性試験のウサギのほうになってまいります。こちらのほうですけれども、【事務局より】ということで、2つ質問が来ておまして、それに対しまして、中塚先生からは①の修正に関するものですが、これまでの記載である「流産」を修正したということですね、了解しましたということで、後段の表21の修正をお願いしますということでコメントを頂いております。

堀本先生からは、正確には赤色液体排出は4例なので修正しましたということでコメントを頂いているところでございます。これにつきまして、40ページの本文のほうで修正が加わっていますけれども、こちらは先生方のコメントに基づいて修正をされていますが、これでよろしいでしょうか。御確認をお願いいたします。中塚先生もよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、①のコメントのほうは御確認いただいたということで、事務局からの2つ目です。こちらは過剰肋骨につきまして、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという事務局からの問いかけです。こちらにつきまして、中塚先生か

ら同意しますというコメントです。田中先生からも同意という回答です。堀本先生、こちらにつきましてコメントを頂けますでしょうか。

○堀本専門参考人

堀本です。ここは2点あって、1点目が、ウサギの過剰肋骨は本当に検体投与によるものなのかというところと、もう一点は、この原因が要するに母動物の二次的なものだという考察の部分です。私の考えとしては、ウサギに関しては、一見、用量相関的にみえるだけで、これが本当にそうかというのは非常に疑わしいなという部分と、あと二次的なところに関しては、最近の研究から、二次的なものだということは言えないのではないかと考えて、評価書の中には、この部分は記載しないほうがいいのではないかと思います。ただ、腰肋は単回でも出るので、そうするとエンドポイントの対象になるということです。単回投与でも腰肋は増えるので、母動物の二次的なものだというような形で片づける根拠は薄弱だなと考えます。以上です。

○赤池座長

そうすると、堀本先生の御意見としては、むしろエンドポイントにしたほうが良いという御意見と理解してよろしいですか。

○堀本専門参考人

腰肋が検体投与によるものだと考えるのであれば、ということです。しかし、この剤の重要なところとして、出血性の影響で二次的に胎児が死亡するというほうの毒性プロファイルにフォーカスして、腰肋云々というところに関して、私としてはそれほど重要視していないという考えです。

○赤池座長

分かりました。そうすると最終的にはエンドポイントとしなくて良いという理解でよろしいのですね。

○堀本専門参考人

私としては、ただ、エンドポイントとしない根拠はないということです。

○横山課長補佐

ちょっと整理しますと、堀本先生の御意見は、40ページの11行目にあるとおり、背景データの範囲内なので、検体投与の影響ではないと整理をしてしまうのが良いという御意見を頂いているということですのでよろしいですか。

○堀本専門参考人

私としては、そうだということです。ほかの先生方のお考えもあるでしょうからということ。

○横山課長補佐

この点について、ほかの先生に御確認をお願いできますでしょうか。

○赤池座長

中塚先生、お願いいたします。

○中塚専門委員

中塚です。堀本先生がおっしゃっていることと、僕が書いていることは全く同じなのです。僕もこのウサギでの腰肋は検体投与の影響とは全く思いません。堀本先生とちょっと意見が違うのは、一般的に腰肋については、母動物毒性というか単回投与で起こり得ると思うのですけれども、それを示すデータは、ラットではあるのですが、ウサギではないのではないかなと思っています。ですから、ARfDのエンドポイントとはしないというのは全く同じ意見です。要するに堀本先生が書かれている背景データの範囲内であり、検体投与の影響とは考えられなかったというのは同意しますので、堀本先生の修文に全く異議はございませんし、少なくとも、事務局からの問い合わせに書いてある「一過性の変化と考えられた」というのは、堀本先生と同じ意見だと思うのですけれども、ウサギではデータはありません。ウサギでは、個人的には腰肋というのは変異でもないと思っています。結論として、修正については堀本先生と全く同意します。以上です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。堀本先生、お願いいたします。

○堀本専門参考人

堀本です。アップデートしておかないといけない情報としては、ラットでも、昔は痕跡などは生後に消えるというように理解していたのですけれども、最近の栗形先生のデータによれば、要するに昔の方法のソフテックス、すなわち軟X線では映らないので見落としていたということです。それを解剖すると残っているということなので、一時的な変化ではないということがアップデートされているということで、腰肋に関しては一時的な変化ではないということになっていると考えてもらったほうが良いと思います。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。中塚先生、お願いいたします。

○中塚専門委員

最近の栗形先生の論文もこれはもちろん知っているのですが、わたしの書き方は、腰肋の「一部は一過性である」という形なので、腰肋が残るといというのは、栗形先生の新たな知見ではなくて、もっと前から言われています。1970年代から。ただ、内容としては堀本先生と一緒に、腰肋が全て消えることは絶対ないというのは、同じ理解です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。重要な御議論ではございますけれども、時間の関係もございませぬし、基本的には、先生方は今、40ページの部分ですけれども、堀本先生に頂いた修文でよろしいという理解でよろしいでしょうか。そうしますと当然、毒性にはなりませんので、堀本先生が御指摘されているように、ARfDのエンドポイント云々ということもなくなるということでございます。それで、この部分はよろしいでしょうか。

ありがとうございます。事務局のほうで手を挙げています。

○中井専門官

事務局でございます。ありがとうございます。評価書案の記載について確認をさせていただければと思います。現在のところ、40ページの10行目から過剰肋骨の件に関しましては、評価書案の記載ぶりとしては、背景データの範囲内であり、検体投与の影響とは考えられなかったとおまとめいただいたところでございます。

そうしますと、胎児の無毒性量が、ほかに胎児について毒性所見を記載してございませんので、120になってしまうのですけれども、一方で、堀本先生から、120 mg/kg体重で全胚吸収又はほとんど吸収胚を呈していたといったお話がございましたので、こちらの所見について、120 mg/kg体重の毒性所見として記載するのかなというふうに考えておりました。この全胚吸収と吸収胚につきましては、8行目に母動物の毒性として、今、案として記載をしているところでございまして、こちらについて確認させていただければと思います。母動物について全胚吸収、吸収胚のところの記載を削除して、胎児のところはその記載を追記するという方向性でよろしいでしょうか。

○赤池座長

堀本先生、いかがでしょうか。

○堀本専門参考人

堀本です。私はそういう形で書いて、無毒性量は変わらないという評価をすればいいと考えています。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。事務局もよろしいでしょうか。中塚先生、田中先生もよろしいですか。

ありがとうございます。では、そのような取扱いにさせていただきまして、最終的に毒性量については変更なしという形で取り扱わせていただきます。どうもありがとうございます。

これで発生毒性は、先ほど議論になっている前のボックスの①を除いて御検討いただいたと思います。今の①の問題を残して、発生の先生方で特に御追加はよろしいですか。これはもしよろしければ、先に遺伝毒性試験のほうを済ませてから戻ったほうがいいかなと思いますけれども、事務局はその進め方でよろしいですね。

○横山課長補佐

お願いいたします。食品健康影響評価まで行っていただいていたのかなと思ったのですけれども。

○赤池座長

分かりました。まず、とりあえず遺伝毒性試験のほうをお願いいたします。

○中井専門官

事務局でございます。では、遺伝毒性試験でございます。今回、遺伝毒性試験に関しまして、追加提出されたデータはございませんで、42ページの表19について、森田専門委員から記載整備と誤記の修正を頂いております。本日御欠席ではありますが、そのほかの記

載についてコメントをいただいておりますので、机上配布資料1にまとめてございます。表20についても同様でございます。

続きまして、その他の試験でございます。44ページの(2) AKM-05の毒性についてということで、EPAでのばく露評価対象物質に関する記載を初版の際に載せておりました。こちらについて、藤本専門委員より、この情報がその他の試験に記載されているのはよく分かりません。食品健康影響評価のところの【事務局より】にも関連しますが、食品健康影響評価に該当箇所に脚注等で記す等とするのが良いのではないかと思いますと頂いております。こちらは後ほど、食品健康影響評価のところでも再度触れさせて頂ければと思います。

続きまして、食品健康影響評価に進めてしまってよろしいでしょうか。

○赤池座長

お願いします。

○中井専門官

ありがとうございます。食品健康影響評価は45ページからになります。先生方から頂いた御意見を御紹介いたします。

まず5行目に関しまして、こちらは吸収率の数値につきましては、動物体内運命試験のときにお伝えしましたように、27%という数値にさせていただければと考えております。

14～16行目に関しましては、作物残留試験の最大残留値について記載しております。こちらは改めて事務局のほうで整理した記載に修正させていただく予定でございます。

19行目、各種毒性試験の結果について、まとめを記載しております。今回、急性神経毒性試験が追加され、さらに急性神経毒性はなかったということでおまとめいただきましたので、神経毒性は認められなかったと追記をしております。

21～23行目ですね。前版以降、ばく露評価対象物質のガイダンスができたところでもございまして、ばく露評価対象物質の選定理由について追記をいたしました。追記の内容は、初版の審議の際に説明されていた点を記載しております。主な内容が44ページ、先ほどのAKM-05の毒性についての部分でございます。この点、藤本専門委員より脚注に示してはどうかといった御意見を頂いたところでございまして、ただ、脚注に示しますと、ほとんど同じ内容になりますので、EPAではAKM-05はばく露評価対象物質としているという趣旨で注釈を付けさせていただいてはどうかといった方向で考えておりますが、御意見を頂けますとうれしいです。

ばく露評価対象物質は、今回、農産物中のばく露評価対象物質について理由を追記しまして、先生方にお伺いをしておりました。清家専門委員からは、農産物中のばく露評価対象物質について同意ということで頂いております。野村専門委員からも同意と頂いております。

畜産物のばく露評価対象物質ですが、本剤はヤギの代謝試験が記載されているところがございますが、こちらは海外評価書から記載したものでございまして、さらに今回の評価

要請に当たり、追加で畜産物に関する試験が提出されたわけではないことから、畜産物のばく露評価対象物質については、新たな情報、初版時と同様、海外評価書に基づく情報で詳細が不明であるので設定しないという案としてございます。この件に関しまして、野村専門委員から同意を頂いたのと、清家専門委員からも同意を頂いております。

清家専門委員からは、46ページのコメントボックスにコメントを頂いておりますが、評価できる情報（試験結果）が不足しているため、畜産物中のばく露評価対象物質を設定しない案に同意します。本文に「評価できる情報が不足しているため、畜産物中のばく露評価対象物質を設定できなかった」と追記してもよいかもしれませんと頂戴いたしました。こちらの記載について検討したのですけれども、今回、畜産物中のばく露評価対象物質の設定に関する資料が新たに追加されているわけではないということも踏まえまして、追記はなしでという方向で考えております。御検討ください。

最後、ARfDの設定の記載に関しましては、8行目からになります。無毒性量をまとめているのは、ページを進めまして、53ページからになります。ラット発性毒性については、追記がされていないところでございますが、今の審議を踏まえまして、修正としましては、ラット2世代繁殖試験のエンドポイントのところですね。F₁児動物及びF₂児動物で出血、腫脹、死亡、開眼遅延というふうに記載をしていたところですが、こちらは出血、腫脹、死亡のみエンドポイントとして修正することで考えております。

そのほか、先生方から記載に関して修正いただいたものを記載してございます。こちらの2世代繁殖試験のラットが今のところ、一番小さい値となりまして、こちらで設定しますと、無毒性量が7.3、急性参照用量は100で除した0.073 mg/kg体重といったところになります。

食品健康影響評価までは、以上でございます。

○赤池座長

どうもありがとうございました。それでは、戻っていただきまして、41ページからの遺伝毒性試験につきまして、森田先生から修正を頂いていまして、赤字で書かれている部分ですけれども、修正がなされております。ただ、今日は、森田先生は御欠席ですけれども、この内容については御確認いただいたということによろしいですね。遺伝毒性につきまして、ほかの先生方はいかがでしょうか。よろしいでしょうか。

どうもありがとうございます。では、遺伝毒性につきましては、森田先生から頂いた修文で修正したということで、対応したということにさせていただきます。

その次のその他の試験ですけれども、先ほど事務局から説明があったとおりですが、藤本先生から、44ページのボックスのところですが、その上の（2）AKM-05の毒性についてということで、確かにその他の試験に入っているということについて、よく分かりませんということで、脚注で記載する等がいいのではないかというコメントを頂いております。

それにつきまして、先ほど事務局から説明がございましたけれども、次の食品健康影響

評価のところ、22行目になりますけれども、AKM-05は云々という形で記載がされていまして、その脚注として、EPAでは、AKM-05がばく露評価対象物質として評価しているといったような形の脚注を下に入れるという形の提案がございました。藤本先生、ここににつきまして、コメントを頂けますでしょうか。

○藤本専門委員

藤本です。書いたとおりで、重版ということもあって、ごちゃごちゃ言うべきなのかわからなかったのですけれども、その他の試験にこれがあるのは、あまりにも、どういう経緯だったのか知りたいという好奇心から書きましたが、最終的には、ここはなしにして、今、読ませていただいた健康影響評価のところ、十分その部分が含まれているように思いますので、それでよろしいのではないかと思います。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。脚注にEPAの判断を書き込むという対応ということになるかと思えます。それでよろしいですね、藤本先生。

○藤本専門委員

藤本です。この文章の流れからすると、そもそもその脚注さえも要らないのかなとは、ちらっと思ったのですけれども、EPAでという情報が必要であるという、それでも、まだ書いておいたほうが良いということであれば、脚注として、ちょっとだけ入れておくということでもよろしいかなと思います。

○赤池座長

ありがとうございます。赤字の部分、21～23行目の追記をして、さらにEPAの判断ということ、脚注として入れるという対応になるかと思えます。この部分は、ほかの先生方もよろしいでしょうか。どうもありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価までは、先ほどの宿題の部分を残して終了したということになります。その後、食品健康影響評価につきまして、事務局から説明を頂きましたけれども、神経毒性等が加わったということについての修正が、追記が3～4行目に入れられたということで、その下、15、16行目ですけれども、最大残留値の記述が変更になっているということがございます。あと、21～23行目に変更が加えられております。これは先ほど議論をしたという内容でございます。

【事務局より】ということで、ばく露評価対象物質の設定、先ほど御説明した部分と関わってくる箇所ですけれども、その扱いについてということで質問が投げられておりました。清家先生と野村先生から、46ページにあるような回答を頂いているということでございます。代謝物AKM-05とする濃度が最も高く、ばく露評価対象物質を親化合物とこの代謝物にする案ということに、お二人の先生とも同意ということでコメントを頂いております。何か追加は、この点でございますでしょうか。よろしいですか。

どうもありがとうございます。あともう一点、清家先生から、もう一つコメントを頂いております。ここにつきましては、ばく露評価対象物質、畜産物については、最終的に

は設定しないという判断であるということ事務局から説明いただきましたが、清家先生、いかがでしょうか。何か追加はございますでしょうか。

○清家専門委員

清家です。私もそもそも事務局案に同意で、畜産物のほうを設定しないという形で全然いいという判断をしております。特出しで書かれていたので、理由を食品健康影響評価のところにも書いてもいいのかなとちょっと思って、追記するのも一つの手ですねというような感じのニュアンスの文章を書かせていただきました。ということで、文章を追加することは、私はしなくても全然構わないと思っているぐらいなので、このままの事務局案で大丈夫です。以上です。

○赤池座長

どうもありがとうございます。そうしましたら、これでADIの手前まで食品健康影響評価を検討頂きましたけれども、ここまで先生方から全体として何かございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、ADIにつきましては、特に変更はないということで、あと急性参照用量、ARfDにつきましては、先ほどのまだ発生毒性試験の部分は1つ議論が残ってはおりますけれども、多分こちらはさらに議論すると今日は終わらないと思います。ただ、投与量が500 mg/kg体重/日の設定の部分で、想定される急性参照用量に関わる無毒性量は、7.3 mg/kg体重/日となって非常に低い、投与量に差がありますので、仮にこの500 mg/kg体重/日で議論を頂いている部分が、ARfDのエンドポイントとして採用された場合でも採用されない場合でも、最終的な急性参照用量の設定に影響することはございません。

ということですので、これはもしよろしければ、先ほどの①の部分を急性参照用量として採用するかしないかという議論は、また続いて検討していただくことを前提にですけれども、本日は急性参照用量までもし検討させていただければ、したいと思います。まず事務局、そのような進め方で大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

お願いいたします。

○赤池座長

先生方、いかがでしょうか。特に発生毒性の先生、今、御議論を頂いていますけれども、進めさせていただきまして、よろしいですか。

どうもありがとうございます。それでは、ADIとARfDの設定まで進ませていただきまして、それで今日は検討を終わりということで、また先の続け方につきましては、事務局のほうから検討いただきたいと思います。

それでは、どうもありがとうございました。全体を検討していただきましたので、宿題は1つ残っておりますけれども、ADIとARfDの決定に進ませていただきたいと思います。

本日の審議を踏まえ、アセキノシルの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である2.25

mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した、ADI、0.022 mg/kg体重/日。

また、アセキノシルの急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量である7.3 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した、ARfD、0.073 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）

○赤池座長

どうもありがとうございます。そうしましたら、これで急性参照用量の決定まで進めさせていただきました。先ほどの生殖発生毒性試験のところでは1つ、500 mg/kg体重/日の部分でARfDのエンドポイントとするかどうかというところが残っておりますけれども、これはどういたしましょうか。次回に持っていくか、メール審議等で検討していただくかということになりますけれども、事務局から提案はございますか。

○横山課長補佐

御審議をありがとうございました。まず、ADI、ARfDの御判断には影響ないということによろしいですね。

○赤池座長

先生方、これによろしいですね。

○横山課長補佐

ありがとうございます。そうしましたら、ほかにどういった情報があれば、先生方に意見をまとめていただけますでしょうか。もう何があっても意見は変わらないということでしょうか。例えばなのですけれども、今、投与を個体別ごとに何日までやったとか、そういう詳細情報がないので、事務局で引き続き調査しますと申し上げたと思うのですけれども、そういった情報を念のために取り寄せるであるとか、普段はエキスパートジャッジをしていただいていますので、あまり経験はないのですけれども、単回投与の影響かどうか考察を求めるとか、何らか先生方で必要な情報がありましたら取り寄せますが、それとも、もう議論は尽くしたので、今、決めていただくか。どちらかになるのですけれども、ここは御指示いただけないでしょうか。

○赤池座長

分かりました。もし可能であれば、私の理解が間違っていなければ、追加のデータという問題よりは、先生方の見解、いわゆるエキスパートジャッジの部分での御意見が分かれたというふうに理解していますが、まずその部分は先生方、いかがでしょうか。発生毒性の御三方の先生方。堀本先生、お願いいたします。

○堀本専門参考人

もうそんなに大きな問題ではないのですけれども、考え方は根拠が明確ではないからやめましょうというのと、要するに根拠がないのに決められないという部分だけだと思いま

す。ですから、ないから取ったほうがいいのではないかという考え方と、ないから明確なところだけを取ればいいのではないかというところのジャッジの考え方の違いだと思います。そここのところの整理で、食品安全委員会でいつも言われるのが、明確な根拠の部分を実際に取るという部分と、リスク管理の観点から安全マージンを取っておきましょうという考え方の部分があるということだけだと思います。その整理でどちらに決めるかというだけの話だと思います。

ですから、どちらも多分正しい考え方なのでしょうけれども、答えはないので決め方、決めるだけだと思います。別に取って問題になるのか、取らないで問題になるのかというだけで、私としては取るなら、根拠がないのに取るというところの部分に関しても、安全を考慮して取っておきましょうという形で決めるということでもいいのではないかなと思います。以上です。

○赤池座長

ありがとうございます。エキスパートジャッジというのは、いつも難しいところで判断を迷いますし、御意見が分かれるところだろうと思いますけれども、今、堀本先生がおっしゃっていただきましたが、なかなか難しい判断の中でありますけれども、エキスパートジャッジとして、ARfDのエンドポイントとして取るということによろしいでしょうか。田中先生はいかがでしょう。

どうもありがとうございます。それでは、最終判断は先生方の御意見に基づいて、座長が決断したということにさせていただきます。ARfDのエンドポイントとして採用するという結論にさせていただきたいと思います。ほかの先生方もよろしいでしょうか。非常に重要な御議論を頂きまして、ありがとうございました。座長として疲れたというところもございますけれども、何とか時間内に終わりましたので、本当にどうもありがとうございます。

それでは、全部議論を尽くしましたので、この後の進め方につきまして、よろしく願います。

○横山課長補佐

ありがとうございました。たくさん御指摘を頂きましたし、事務局で引き続き調査して、脚注等の記載を整えるという部分もございましたので、評価書案を整えまして、もう一度お送りさせていただきますので、御確認をお願いできればと思います。その上で食品安全委員会に進めさせていただければと思います。ありがとうございました。

○赤池座長

どうもありがとうございます。それでは、修正案をお送りいただけるということですので、先生方、どうぞ御確認をよろしくお願いいたします。

それでは、それ以外に何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

特にございませんで、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2月28日月曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○赤池座長

どうもありがとうございます。今日は5分ほど延長してしましまして、どうも申し訳ございませんでした。何とかこの剤の審議を最後まで進めることができまして、本当に感謝申し上げます。

そうしましたら、それ以外に事務局からございませんですね。

○横山課長補佐

特にございません。

○赤池座長

どうもありがとうございます。それでは、また次回よろしく願いいたします。

本日の会議は、これで終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上