

# 食品安全委員会農薬第一専門調査会

## 第13回会合議事録

1. 日時 令和5年2月24日（金） 10:00～12:33

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

（1）農薬（チオベンカルブ）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

小野座長、美谷島座長代理、義澤座長代理、井上専門委員、小澤専門委員、  
栗形専門委員、杉山専門委員、清家専門委員、祖父江専門委員、平林専門委員、  
堀本専門委員、本間専門委員、與語専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人、中島専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、松永委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、井上評価情報分析官、  
寺谷評価調整官、栗山課長補佐、横山課長補佐、糸井専門官、中井専門官、  
鈴木係長、原田係長、落合専門職、高橋専門職、町野専門職、山守係員、  
川井技術参与

5. 配布資料

資料1 チオベンカルブ農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○栗山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第13回農薬第一専門調査会を開催いた

します。

先生方には、お忙しい中御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症のまん延防止のため、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、農薬第一専門調査会の専門委員13名、専門参考人2名に御出席いただいております。

なお、今回、神経毒性に関する御議論が想定されましたことから、事前に座長のほうに御相談させていただきまして、神経毒性が御専門の赤池先生に専門参考人として御参加いただいております。

食品安全委員会から、本日、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きまして御報告いたします。

2月16日付で新たに係員の山守が着任しております。

○山守係員

失礼します。山守と申します。皆様、よろしく願いいたします。

○栗山課長補佐

どうぞよろしく願いいたします。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いいたします。

○小野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（チオベンカルブ）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、本日は非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いいたします。

○栗山課長補佐

では、ただいま座長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にお願いします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第一専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、チオベンカルブ農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

以上でございます。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけください。

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

1つ目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようにお願いします。

また、マイクは、発言者の音質向上のため、発言しないときはオフにさせていただくようにお願いします。

2つ目、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」と記載されたほうをカメラに向けてください。

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、挙手機能を用いて挙手をいただきます。

なお、途中で挙手機能及び映像機能が機能しなくなった場合は、一度退室いただきまして、再度入室を試みていただきますようお願いいたします。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びいたしましたら、マイクをオンにし、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただきまして、マイクをオフとする対応をお願いいたします。

3つ目、接続不良時です。会議中、通信環境等によりまして音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合は、カメラ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。画面下のカメラ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、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ください。予期せず切断されてしまった場合は、再度入室をお試しいたきますようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。

よろしくをお願いいたします。

○小野座長

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。

○栗山課長補佐

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いたします。

本日の議事につきまして、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でした。

○小野座長

先生方、御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、議事農薬（チオベンカルブ）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○高橋専門職

事務局でございます。

お手元に資料1、チオベンカルブ農薬評価書（第3版）を御用意いただければと思います。

表紙でございますが、今回、農薬取締法に基づく再評価に関しまして、第3版の評価をお願いするものでございます。

現行のOECDテストガイドラインとの主な相違点及びドシエでの考察を【事務局より】に記載しております。試験の取扱いについて御検討いただければと思います。

本剤でございますが、ARfDは評価されておられませんので、今回御検討をお願いいたします。

今回追加された試験につきましては、【事務局より】ボックスの真ん中から下のところに列挙してございます。

審議の経緯でございます。4ページをお願いいたします。

下のほうですけれども、第3版関係といたしまして、昨年10月4日に要請事項の説明があった剤でございます。

8ページ、要約のところでございますけれども、37行目の波線を引いているところです。美谷島専門委員からいただきましたコメントを9ページに記載してございますが、こちらは食品健康影響評価のところを御審議いただきたいと考えております。

10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。本剤は除草剤でございますが、化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます。

化学名のところ、今回、IUPAC名及びCAS名につきまして、ISO Webサイトに掲載のとおり記載しております。英語専門委員に御確認いただいております。

11ページでございます。物理的・化学的性状を今回追記しております。

3行目から開発の経緯でございますけれども、本剤はチオカーバメート系除草剤でございます。作用機構は、超長鎖脂肪酸生合成阻害による植物成長阻害であるということで、英語専門委員に修文いただきました。

本剤は日本のほか、アメリカ、オーストラリア等で登録されている剤でございます。

12ページ、安全性に係る試験の概要でございます。

こちら、環境パートでございますけれども、前版に記載されている試験につきましても、海外評価書に基づいて記載されていた試験、また、今回新しくテストガイドラインに準拠した試験が提出されている場合につきましては、古い試験の記載を削除するという方針につきまして先生方に事前にお伺いしております。御了承の回答をいただいております。

12ページ12行目から土壌中動態試験でございます。

13ページ5行目から好氣的湛水土壌中動態試験①でございます。認められた分解物といたしましてM-2、M-7、CO<sub>2</sub>などが認められておまして、推定半減期は水層で14.2、土壌で106日という結果でございます。

11行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。表1の中ですけれども、試験条件の最長120日間インキュベートというところにつきまして、清家専門委員よりコメントをいただいております。

こちら、コメントをいただきましたのは、好氣的土壤中動態試験①の【事務局より】ボックスで試験開始日0日とあるところ、これをインキュベーション1日目とする内容で記載しておりましたが、この考え方は誤りでございまして、この試験では試験開始日を0日、翌日を1日と表示しまして、120日までサンプリングを実施しておりますので、元の120日間インキュベートの記載のままとさせていただきたいと思っております。

同様にインキュベート期間について記載のあるものにつきましては、再確認の上、必要に応じて修正しております。

13行目からは好氣的湛水土壤中動態試験②でございまして、認められた分解物はCO<sub>2</sub>、推定半減期は記載のとおりでございます。

14ページをお願いいたします。

2行目から好氣的土壤中動態試験、こちらは①～③まで実施されて記載しております。結果につきましては、15ページの表3から記載しております。認められた分解物といたしまして、CO<sub>2</sub>のほか、M-7、M-14、M-15などが認められております。様々な土壤条件において半減期は算出されておりますけれども、最も短いものと表3の18.6日という結果でございました。

10行目の下の【事務局より】ボックスですけれども、①はインキュベーション期間につきまして、こちらは修正してございます。

②はドシエに記載の計算結果を記載しましたということで、先生方より問題ないといういただいております。

16ページ7行目からは②の試験でございます。結果は表4に記載しておりまして、推定半減期のところを與語専門委員より修正いただきました。

15行目からは③の試験でございまして、結果は表5に記載のとおりでございます。

17ページ2行目からは嫌氣的湛水土壤中動態試験、こちら①と②の試験が提出されております。

①の試験につきまして、結果は表6に記載のとおりでございます。17ページから18ページにかけて掲載しております。認められた分解物といたしまして、M-2、M-7、また、CO<sub>2</sub>などが認められております。推定半減期は255日、241日という結果でございました。

その下の【事務局より】でございまして、①はインキュベーション期間について、②は今回提出されたドシエに記載されている申請者計算の結果を表に記載しましたということで、先生方より問題ないと思っております。

4行目からは2本目の試験を記載してございまして、結果は表7に記載のとおり、認められた分解物はM-7で、推定半減期は水層で5.3日、土壤で730日でございました。

続きまして、19ページから土壤吸着試験でございまして、結果は表8に記載のとおりでござ

ざいまして、吸着係数、補正後の吸着係数を記載しております。

19行目のところ、與語専門委員よりコメントをいただいております、脱着については脱着係数を求めていないために記載しないという理解でよろしいですかといただいております。こちらは與語専門委員の御認識のとおりでございます。

21行目から土壌吸脱着試験、こちらは分解物M-7を用いた試験でございます。

吸着係数、脱着係数について表9に記載しております。

20ページが一番上のところになるのですけれども、表の中の記載を與語専門委員より御指摘いただきまして、粘土が55%以上あるので重殖土になると思いますといただきまして、修正してございます。

20ページ4行目からは加水分解試験①でございます。こちら①と②の試験が実施されております。

21ページに結果を記載してございます。加水分解試験につきましては2試験実施されておりますけれども、いずれもチオベンカルブは分解しなかったという結果でございました。

続きまして、水中光分解試験でございます。

結果につきましては、22ページ表12に記載のとおりでございます。認められた分解物いたしましては、M-5、M-6、M-7等の分解物が認められておりまして、半減期は記載のとおりでございます。

22ページ14行目の下の【事務局より】でございますけれども、こちらはドシエに記載の再計算された値を記載しております、清家専門委員より問題ないといただいております。

2つ目の点ですけれども、アセトンを用いた結果について、表12の一番下のところ、こちらはドシエに記載されておられませんので、記載の可否について御検討いただいております。

清家専門委員より、一般的に光分解性に関する情報の一つになりますので、記載してよいと思いますといただいております、23ページ、與語専門委員からも記載してよいと判断します。報告書も確認しましたといただきました。

2行目からは土壌残留試験でございます。

3行目から、結果は24ページ表13でございます。推定半減期につきましては、水田状態で1.2日、5.2日という結果、畑地状態では2～8.4日という結果でございました。

植物、家畜等における代謝及び残留試験の前まで以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

では、最初のほうから見ていきたいと思っております。

要約の欄に美谷島先生からコメントをいただいておりますが、こちらは最後の食品健康影響評価のところ議論するということにさせていただきたいと思っております。

10ページ目、化学名がISOに従って修正されていますが、こちらについてはこれで問題ないことを與語先生に確認いただいております。

次に行きまして、11ページ目、開発の経緯についても與語先生から修文いただいております。こちらで問題ないものと思います。

それから、12ページ目からが土壌中動態試験ですが、今回多くの試験が新たに提出されたということで、古い試験若しくは海外評価書に従って記載されていたような試験については記載を削除ということについて、先生方からいずれも御同意をいただいております。よろしいかと思えます。

13ページです。清家先生から好氣的土壌中動態試験の試験日数の記載についてコメントをいただきまして、今、事務局から説明いただいたとおりで、120日でよいとなっているということですが、清家先生、こちらはよろしいでしょうか。

○清家専門委員

清家です。

13ページの中ほどに【事務局より】という形で書かれています。今回、いずれも日数について正しく直っておりますので、今回のこの評価書案でよいかと思っております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

これ以降の試験についても日数について記載がありますが、いずれも今回の評価書でよろしいということのようですので、よいと思えます。

それから、先に進みまして、15ページ目です。推定半減期の記載について、ドシエに記載の申請者計算結果を表に記載しましたということについては、いずれの先生方からも御同意をいただいております。

ほか、恐らく試験日数のことはいずれも同様で、20ページ目に與語先生から、埴土でも間違いはないですが、粘土が55%以上あるので重埴土になるのではないかということで、評価書のほうの修正をいただいております。

それから、22ページ目の一番下の【事務局より】ボックスですが、滅菌緩衝液+アセトンを用いた結果については、報告書は提出されているが、ドシエには記載がないということで、先生方はいずれもこちらは記載しておいてよいのではないですかといったコメントですが、こういう記載でよろしいですか。

ありがとうございます。

ということで、先生方、ここまでのところで、全体を通して何か追加でコメントはございますでしょうか。

與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

與語です。

事務局の対応で全て了解しました。特にコメントはありません。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

清家先生もよろしいですか。

○清家専門委員

私のほうからも特にありません。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

ということで、ここまでの試験については、今の事務局案で先生方に御同意いただきました。

ということで、先に進みたいと思います。

では、先の説明をお願いいたします。

○高橋専門職

続きを説明させていただきます。

24ページ12行目の下から植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

14行目からは植物代謝試験でございます。今回、水稻①の報告書が提出されておらず、より新しくGLP準拠で実施されました水稻②、③の試験が提出されましたので、水稻①の試験は評価書から削除してもよろしいかお伺いしておりました。

清家専門委員より、水稻①は試験実施年も古く、かつGLP試験でもなく、水稻②、③の試験結果はあるので削除してもよいと思いますといただいております。

ページをおめくりいただきまして、與語専門委員からは、水稻の試験①と②、③で同様の処理条件であること、また、①のみで認められた代謝物M-20はM-7からの代謝物と推測されますが、1%TRR程度の検出であるので、①は削除してもよいといただきました。

こちら、水稻①の試験は削除ということでコメントをいただいております。

25ページ14行目から水稻②の試験でございます。未変化のチオベンカルブは検出されず、10%TRR以上認められた代謝物といたしまして、稲わらで代謝物M-7とM-15、M-69、もみ殻でM-15が認められたという結果でございました。

続きまして、26ページ6行目から水稻③の試験でございます。今回10%TRRを超えて認められた代謝物はないという結果でございました。

20行目からだいたいの試験でございます。10%TRRを超えて認められた代謝物が分かりやすくなるよう、本文の記載を修正しております。

27ページ6行目から、10%TRRを超えて認められているのが、収穫期の子実中において未変化のチオベンカルブ、あと、M-15が認められております。

9行目のところ、與語専門委員に修文いただきました。植物構成成分に取り込まれることが示唆されたという内容でございます。

結果につきまして表16と17に記載してございまして、この表中の記載につきまして與語専

門委員から修正いただいております。

16行目下のボックスでございますけれども、記載につきまして、処理36日後のほうについては「栄養成長期」又は「BBCH：16～22」ということで、85日のほうは「子実肥大期」又は「BBCH：77」ということでコメントをいただいております、表中のとおり修正しております。表17も併せて修正しております。

20行目からにんじんの試験でございます。こちら10%TRRを超えた代謝物が分かるように本文の記載を修正しております。

結果につきましては表18、19に記載のとおりでございます。

28ページ21行目から、植物体内における主要代謝経路につきまして、最近の評価書の記載ぶりに合わせた修正を行っております。

29ページでございます。2行目から作物残留試験を記載しております。チオベンカルブ代謝物M-7、M-15、M-16を分析対象として実施されておまして、結果は6から10行目の記載のとおりでございます。

M-7の最大残留値につきまして誤記がありまして、與語専門委員に修正いただいております。

14行目から家畜代謝試験でございます。

15行目から、ヤギの試験を記載しております。投与放射能は主に尿中に排泄されまして、残留は肝臓で最も高く認められました。10%TRRを超える代謝物といたしまして、M-2、M-8、M-14、M-15が認められております。

28行目下の【事務局より】ボックスでございます。

①につきましては、試料採取の回数につきまして報告書を基に記載しております、先生方より承知しました、よいと思っておりますといただいております。

②、③につきましてはテストガイドラインからの逸脱について記載しております、②につきましては筋肉及び脂肪中の代謝物が同定されていないこと、③につきましては投与期間についてテストガイドラインから逸脱している点がございます。

結果につきましては表20に記載のとおりでございます。

続きまして31ページ1行目からニワトリの試験でございます。本試験は産卵鶏を用いて実施された試験でございます、放射能は排泄物中に59%TAR排出されたという結果でございます。

結果は表21にも記載されておりますけれども、残留放射能濃度は肝臓で最も高く認められたという結果でございます。主要代謝物といたしましてM-15が認められております。

表21の脚注でございますけれども、こちらは事務局で削除する修正をさせていただきます。

32ページ5行目からは畜産動物の主要代謝経路についてまとめているところでございます。

12行目から畜産物残留試験でございます、13行目からウシの試験でございます。乳汁、

クリーム及び無脂肪乳中において、いずれの分析対象化合物も定量限界未満という結果でございました。臓器及び組織におきましては、チオベンカルブ及び代謝物M-14は定量限界未満、代謝物M-7とM-15が認められたという結果でございます。

32ページ28行目からニワトリの試験でございます。結果につきまして33ページにかけて記載しております。チオベンカルブ及び代謝物M-7は、卵並びにいずれの臓器及び組織においても検出されなかったという結果でございます。卵、臓器及び組織におきましてM-15が認められたという結果でございました。

11行目下の【事務局より】ボックスですけれども、こちら、動物数につきまして報告書を基に記載しております、先生方より、それでよいと思います、承知しましたといただいております。

続きまして、13行目から魚介類における最大推定残留値でございます。こちら、今回ドシエの記載に基づく修正を行っております、清家専門委員より了解しましたといただいております。

結果につきまして17行目から記載しております、魚介類においては、貝類以外では0.27 mg/kg、貝類では8.4 mg/kgという結果でございました。

次の34ページ、推定摂取量でございますけれども、こちら、評価後にリスク管理機関から推定摂取量報告を受けることとするために削除しております。清家専門委員より了解しましたといただいております。

動物体内動態試験の前まで以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

植物、家畜等における代謝残留試験です。24ページから見ていきたいと思っております。

まず初めに、水稻の試験が①、②、③とあるうち、②、③という試験が新たに提出され、①の試験については古い試験で削除ということで、事務局から御提案いただいたものについて、清家先生からは古い試験でGLPでもない削除でよろしいと。與語先生からも、認められている代謝物は②、③から評価できるということで、①は削除でよろしいということで、25ページの①の試験は削除になるのですかね。よろしいですか。

②、③の試験については特にコメントはいただいております。

それから、④のいずれの試験については、本文中の記載、表中の記載を與語先生に修正いただいております。

與語先生、今のこの修正されたものでよろしいでしょうか。

○與語専門委員

與語ですけれども、この修正どおりで結構です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

⑤にんじんの試験は代謝物が分かるように記載が修正されております。

28ページの下のほうの代謝経路の記載が最近の記載に合わせて修正されておりますが、先生方、こちらは今の事務局案でよろしいですか。

御同意いただきました。

では、代謝経路の記載も事務局案でよろしいということにさせていただきます。

それから、次の29ページに行きまして、作物残留試験。こちらは一部追加された試験ということですが、こちらの記載も與語先生、事務局のほうで修正がされております。こちらにも特に問題はないものと思います。

(3) 家畜代謝試験の①ヤギの試験です。今回追加された試験ということで、事務局より試料採取の回数について質問があって、先生方からよいと思いますと回答いただいています。

そのボックスの②、③に現行のガイドライン503との相違点が記載されておまして、この試験の取扱いについて御検討くださいということで、こちらについては先生方から回答をいただいているようですが、いかがでしょうか。特に問題はないでしょうか。

こちらのヤギの試験は、中島先生、いらっしゃいますか。

○中島専門参考人

ごめんなさい。今、別のところを考えていました。

○小野座長

では、小澤先生はいかがでしょう。

○小澤専門委員

小澤です。

問題ないと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

與語先生もよろしいでしょうか。

○與語専門委員

與語です。

與語もこれは②も③も確認して、これでよいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

清家先生もよろしいですか。

○清家専門委員

清家です。問題ないと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

中島先生、御確認いただけましたでしょうか。

○中島専門参考人

すみません。大丈夫です。ありがとうございます。

○小野座長

ありがとうございます。

では、いずれの先生方もガイドラインとの相違について特に問題ないということで、この試験は評価資料として採用ということにさせていただきます。

次に進みまして、31ページのニワトリの試験は脚注の記載が、これは通常記載していないということで削除になっております。

それから、(4) 畜産物残留試験については、先生方からは特にコメントはいただいておりますが、33ページの【事務局より】で動物数の記載について質問があつて、先生方からはいずれも事務局案で御同意いただいております。

33ページ目、(5) 魚介類における最大推定残留値については、記載の修正が一部されておりますが、特に先生方からは追加のコメント等はいただいております。

推定摂取量についてはリスク管理機関から報告を受けるということで、この評価書の記載は削除となっております。

以上ですが、先生方、ここまでのところを通して何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

特にないようですので、先に進みたいと思います。

それでは、34ページからの動物体内動態試験の説明をお願いいたします。

○高橋専門職

事務局でございます。承知いたしました。

そうしましたら、13行目、ラットの動物体内動態試験でございます。

14行目から吸収について記載がございまして、 $T_{max}$  6時間というものでございました。表22の表中にAUCを追記しております。

26行目から吸収率でございまして、ページをおめくりいただきまして35ページ、吸収率は少なくとも89%と推定されたという結果でございます。

5行目からは分布でございまして、肝臓、腎臓に多く分布していたと記載してあります。

19行目から代謝でございまして、尿中の代謝物としてM-8が多く認められたという結果でございました。

28行目から32行目にかけて、ラットの主要代謝経路について追記しております。

中島専門参考人より確認しましたといただいておりますが、36ページのほうですけれども、小澤専門委員より、原体は最初に③として記載していますN-脱エチル化を受けM-2を生成し、②のM-13を経由してM-15が生成、①のM-7がグリシン抱合されてM-8に変換されるということで、原体から出発する記載順、③、②、①にしてはどうかとコメントをいた

できました。

こちらにつきまして、その下の【事務局より】で③、②、①の順に記載する修正案を記載してございます。こちら、御検討いただければと思います。

36ページ2行目からは排泄でございまして、主に尿中に排泄されたという結果でございます。

結果は表23に記載しておりまして、投与後168時間の結果を追記しております。

16行目からマウスの結果でございまして、17行目のところに試験条件の追記をしております。

37ページ8行目、マウスにおける主要代謝経路について、ラットと同様であると考えられたという文を追記しております。

12行目からラット及びマウスの代謝比較試験でございまして、こちらにつきましても条件の追記をしております、16行目から19行目につきましては、最近の評価書の記載に合わせる記載整備をしております。

結果といたしまして、33行目のところですがけれども、ラット及びマウスにおけるチオベンカルブの吸収、排泄及び代謝物には大きな差は認められなかったという結果でございます。

動物体内動態試験については以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

それでは、最初から見ていきたいと思っております。

①吸収の試験ですが、こちらは血中濃度推移のAUCの記載が追加になっております。先生方からは特にコメントはいただいております。

分布に関しては特に事務局案にコメントはいただいております。

③の代謝の下の35ページの28行目以降です。ラットにおける主要代謝経路の記載について、小澤先生から③、②、①の順に記載してはどうかと御提案いただいて、事務局より、御提案いただいたとおりに記載すると36ページのボックスのような形になるということで、御検討くださいということですが、小澤先生、こちらはいかがでしょう。

○小澤専門委員

小澤です。

私は直していただいたほうがよいと思っているのですが、何かそういう事情があれば別ですが、直していただいたほうが順序立っているからいいのではないかなと思っております。

以上です。

○小野座長

この順が正しいということであれば、元の案でなくてはいけない事情というのは特にないとは思っておりますけれども、中島先生はいかがですか。

○中島専門参考人

私も確認しましたところ、事務局の修正案がいいのではないかと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

では、この記載については36ページのボックス内にあるような形で、「N-脱エチル化による」というのが最初に来るような記載順に修正とさせていただきたいと思います。

事務局、よろしいでしょうか。

○高橋専門職

事務局でございます。承知いたしました。

○小野座長

よろしく願いいたします。

○中島専門参考人

小野先生、先ほど別のところを考えていたと発言したのは、戻ってしまって申し訳ないのですが、28ページの代謝経路を書いているところの記載も同じように直したほうがいいのかというのをさっき考えていました。M-13ができるところをM-2ができてからM-13ができてという同じ表現を使ってもいいのかというのをさっき見ていました。いかがでしょうか。

○小野座長

28ページの記載にはM-2がないように見えるのですけれども、植物のほうの代謝は同じように記載して問題ないというか、よろしいのですかね。

こちらは與語先生、清家先生、もしコメントをいただけたらと思うのですけれども。

○中島専門参考人

M-2も出ているのですよね。

○小野座長

M-2もあると思いますが。

○與語専門委員

與語ですけれども、よろしいですか。

私も後のほうで動物代謝を見てからこちらに戻って見てみたのですけれども、小澤先生の言うとおりに、その順番で書いたほうが分かりやすいかもしれないと今思いなおしているところで、完全に頭の中を整理できていない状態ですけれども、修正を動物と同じような形にしたほうが、これまでも代謝試験に関しては植物と動物で特段違うことがない限り同じ表記をしていたので、そこは合わせたほうがいいのかとは思っています。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

清家先生、いかがでしょうか。

○清家専門委員

清家です。

にんじんとかでどうもM-2は検出されているというのは確認できます。ドシエのほうの代謝マップを見たときにM-2が見えなかったのだけれども、結果的には動物と合わせる形でもいいのかなと。植物のほうはその辺の反応ではあるので、動物の話と合わせる形でよいかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、動物と特に違いがあるのであれば違うように記載するものでしょうけれども、同じような代謝経路であるという先生方の御意見でしたので、同様の記載にさせていただきたいと思いますが、事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

かしこまりました。一度整理してみまして、文案を作成してみたいと思います。ありがとうございます。記載については修正案を考えますので、よろしく願いいたします。

○小野座長

修正案を考えていただいて、念のため、植物、動物の代謝の先生方に御確認いただくということはよろしいかと思っておりますので、よろしく願いいたします。

では、その先の④排泄、ラットとマウスの比較試験については、先生方から特にコメントはいただいていないので特に問題ないと思っておりますが、先生方、全体を通して追加でコメント等はございますでしょうか。

よろしかったですか。ありがとうございます。

それでは、38ページから急性毒性試験等の部分の説明をお願いいたします。

○高橋専門職

事務局でございます。承知いたしました。

今回、ARfDの設定に関連いたしまして、毒性所見の発現時期、用量等の追記を行っております。

小野専門委員よりいずれも了解しましたといただいておきまして、井上専門委員からは特に懸念箇所などはございません。祖父江専門委員からは特にコメントありませんといただいております。

38ページ1行目から急性毒性試験でございます。

2行目からは経口投与の急性毒性試験でございます。表24に結果を記載してございます。ラットとマウスで試験が実施されておきまして、LD<sub>50</sub>は1,000 mg/kg体重超の結果でございます。500 mg/kg体重超の投与で異常歩行や活動性の低下等が認められております。

表の中につきまして、記載整備と所見の発現時期の追記等を行っております。

39ページ2行目の下のボックスを御覧ください。

①といたしまして、前回EPAの評価書から記載されておりましたSDラットを用いた急性経口毒性試験について、試験成績が今回提出されましたので、脚注を削除するという修正を行っております。先生方に御同意いただいております。

②につきまして、ラット及びマウスの所見が発現した用量に関する情報が不明でありましたため、無毒性量は設定できないとする案とさせていただきます。いずれも先生方より御同意といただいております。

39ページ一番下のところから40ページにかけて【事務局より】で記載しておりますのが、テストガイドラインからの逸脱とその考察でございます。

40ページに進んでいただきまして、①ですけれども、急性経口毒性試験、こちらはWistarラットとddYマウスを用いたものですが、こちらについて、投与開始週齢が異なっているなどのガイドラインからの逸脱があったものの、GHS区分4の範囲内であることから試験結果の妥当性は損なわれることがないと考察されております。

また、②SDラットを用いた急性経口毒性試験でございますけれども、こちらにつきましても投与開始週齢等に逸脱がございました。こちらについては、LD<sub>50</sub>値が得られていることから試験結果の妥当性は損なわれることはないと考えられていまして、いずれの先生方からも試験結果は利用可能といただいております。

40ページ2行目からは一般薬理試験でございます。結果につきましては表25に記載のとおりでございます。

41ページの2行目下の【事務局より】ボックスでございますけれども、①といたしまして、モルモットを用いた摘出回腸（アセチルコリン及びヒスタミン反応への影響）に関する作用を調べた試験におきまして、報告書には、10<sup>-6</sup> g/mLで実施し、影響がなかったと記載されておりますので、表中の用量及び最大無作用量の記載を修正いたしました。先生方より御同意いただいております。

42ページに進んでいただきまして、マウスを用いた一般状態及び自発運動に対する作用を調べた試験におきまして、自発運動の低下等が認められております。こちらについてARfDのエンドポイントとするということで、先生方から御同意のコメントを頂戴しております。

③でございますけれども、ラットを用いた肝機能（BSP排泄機能）に関する作用を調べた試験におきまして、BSP排泄抑制は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しておりました。

平林専門委員からは、機械的には対象となることは理解しましたといただいております。義澤専門委員からは、通常実施しない試験です。ARfDのエンドポイントとすべきでしょうかといただいております。小野専門委員からは、肝は主要な毒性ターゲットですので採用でいいと思いますといただいております。美谷島専門委員からは、変化の毒性学的意義が明確ではないように思われ、エンドポイントとするには至らないのではないかと考え

ますといただいております。

42ページ2行目からは亜急性毒性試験でございます。

3行目から、ラットの90日間亜急性毒性試験でございます。

結果につきましては43ページでございます。認められた所見を表27に記載してございます。250 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄ともに250 ppm未満であると考えられたという結果でございました。

【事務局より】ボックスを22行目の下から記載してございます。

①でございますけれども、雄で認められました小葉中心性肝細胞肥大につきまして、今回、肝肥大ガイダンスに基づきまして、血液生化学的検査に影響が認められた750 ppm以上投与群について毒性所見とする修正案としました。先生方から御同意のコメントをいただいております。

続きまして、②でございます。雄の腎臓で認められた硝子滴沈着につきまして、報告書の記載に基づきまして、「染色の程度に差は認められず、」という記載を追記する本文の修正案を御提案しておりまして、先生方より御同意のコメントをいただいております。記載といたしましては43ページの4行目から5行目の修正でございます。

続きまして、③でございますけれども、体重増加抑制について、摂餌忌避の可能性を考えてARfDのエンドポイントとしないという案で御提案しておりまして、先生方より御同意のコメントをいただいております。

44ページ下の【事務局より】ボックスでございますが、こちらはテストガイドラインから逸脱の項目でございます。血液検査の項目の不足、膣、精巣等で病理組織学的検査が未実施であること、行動観察及び機能検査の未実施などが逸脱している点としてあげられております。こちらにつきましては、より長期の試験においても異常が認められていないこと、また、ほかの毒性試験で実施されている項目であるということなどから、試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられております。先生方より、ガイドラインとの相違点はあるものの、試験結果は利用可能といただいております。

続きまして、45ページ2行目からラットの6か月間亜急性毒性試験でございます。

4行目のところと表28及び29の表題のところ、誤記の修正をしております。

毒性所見につきまして、表29に記載のとおりでございます。100 ppm以上投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも30 ppmという結果でございました。

46ページをお願いいたします。

1行目下から【事務局より】ボックスでございます。

①といたしまして、本試験は非GLPで実施されておりまして、ガイドラインからの逸脱もございますので、本試験の取扱いについて御検討いただいております。先生方より、試験結果は利用可能といただいております。

②でございますけれども、こちらは体重増加抑制が認められておりますが、摂餌忌避の

可能性を考えまして、ARfDのエンドポイントとしないということで御提案しております。先生方より御同意のコメントをいただいております。

47ページをお願いいたします。

③でございますけれども、認められた所見、腎臓、脾臓、肺、卵巣の絶対重量の減少について、体重の低値による可能性を考えましたので、これらの所見を削除してよろしいかということで御確認いただいております。こちらにつきまして、組織学的変化も伴わないので、毒性所見とはしない。所見は削除でよいということで、事務局案に御同意をいただいております。

47ページに記載しております表なのですが、表の脚注の部分、中島専門参考人より修正いただいております。このほかにも同様の誤記が多数ございまして、大変失礼いたしました。中島専門参考人に御提案いただいたところ、この後につきましては修正をして反映してございます。

48ページ2行目からマウスの90日間亜急性毒性試験でございます。

結果につきまして、認められた所見は表31に記載のとおりでございます。300 ppm以上投与群の雄で精巣の絶対及び比重量増加、100 ppm以上投与群の雌で腎臓の絶対重量減少が認められたことから、無毒性量は雄で100 ppm、雌で30 ppmという結果でございました。

【事務局より】を48ページの19行目下より記載してございます。

①といたしまして、本試験は非GLPで実施されておまして、テストガイドラインからの逸脱もございまして、扱いにつきまして御検討いただいております。

美谷島専門委員からはGLPの2年間マウス試験より高い用量まで投与されており、このまま残してよいと考えますといただいております。義澤専門委員、平林専門委員、小野専門委員からも、評価資料としてよいと考えますといただいております。

49ページ、②でございますけれども、立毛及び動作緩慢につきまして、認められた匹数、詳細な時期等は報告書に記載がありませんでしたが、「3,000 ppm投与群では、投与後1週間雌雄とも立毛が認められ、一般に動作が緩慢となり」とありましたので、所見が認められた時期について表中に投与1週と記載しまして、こちらを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した。先生方より事務局案に同意といただいております。

③でございますけれども、こちらは体重増加抑制につきまして、摂餌忌避の可能性を考えてARfDのエンドポイントとしないという案で御提案をしておまして、事務局案に同意といただいております。

④でございますけれども、腎臓、心臓、副腎、卵巣につきまして絶対重量の減少が認められておまして、また、肺でも絶対重量減少が認められておりますが、こちらは体重増加抑制の影響を考えました。卵巣については用量相関性が明確でないことから、こちらについても毒性所見のままとしてよいか、念のため御確認いただいていたところですが、先生方より、削除でよいと思っております。毒性所見としないということでよいと考えますといただ

いております。

続きまして、⑤でございます。こちらは脳重量についてでございますけれども、絶対重量減少が所見とされていますが、比重量は増加しております、また、絶対重量につきまして、ノーマルレンジの範囲内であることから、毒性所見のままとしてよいか御確認いただいていたところでございます。先生方からは、正常範囲内の変動ということであれば毒性影響としない为好と考えます。毒性所見から削除してはどうでしょうかといただいております、いずれの先生方からもノーマルレンジの範囲内ということでコメントを頂戴しております、こちらについて本文中に脚注等で追記する必要がありましたら、御検討いただければと思います。

50ページ1行目の下の【事務局より】ボックスは、90日間のイヌの試験が今回提出されていないことについてお伺いしていた部分でございます。今回、28日間亜急性毒性試験と1年間慢性毒性試験、こちらは両方イヌですけれども、この2本の試験が提出されておまして、90日間の試験が提出されておりませんが、これらの2本の試験を用いて90日間反復投与毒性を評価することに科学的妥当性があると考察されておりました。

①といたしましてお伺いしていましたのは、1年間慢性毒性試験（イヌ）は眼科学的検査は投与26週以降に実施されていますが、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査につきまして、投与開始前及び投与13週を含めて実施されておりますので、こちらの提出された資料を用いた本剤の評価は可能かどうかということで御検討いただいております。先生方より評価可能とコメントを頂戴しております。

続きまして、②でございます。28日間亜急性毒性試験につきまして、動物数2匹で実施されており、詳細な状態の観察も未実施であることから、評価資料としてよいか、扱いについて御検討いただいております。こちらにつきまして、先生方より評価資料として扱ってよいとコメントをいただいております。

続きまして、51ページ1行目からイヌの28日間亜急性毒性試験でございます。

結果といたしまして、毒性所見は表32に記載のとおりでございます。64 mg/kg体重/日投与群の雄で体重増加抑制等が、4 mg/kg体重/日以上投与群の雌で唾液過多が認められたことから、無毒性量は雄で16 mg/kg体重/日、雌で1 mg/kg体重/日であると考えられたという結果でございます。

52ページの1行目の下の【事務局より】ボックスを御覧ください。

まず、①としてお伺いしていたのが、体重増加抑制につきまして、ARfDのエンドポイントとしないということで御提案をしておまして、先生方より御同意のコメントを頂戴しております。

②につきましては、嘔吐につきまして、投与初期に認められたものの、継続して認められていないことなどから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。先生方より御同意のコメントを頂戴しております。

続きまして、③でございます。コリンエステラーゼ活性についてお伺いしていたところ

でございます。具体的な結果につきましては、【事務局より】の表に記載のとおりでございます。血漿コリンエステラーゼ活性阻害データよりも赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害データが神経系に対する毒性影響の有無を正確に反映していると考えられておりまして、一般的には赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性阻害データを参照することが望ましいとされていますけれども、本試験におきまして、血漿について、アセチルチオコリン及びブチリルチオコリン基質を用いて測定されておりますので、こちらの血漿のデータについて扱いをどのようにすべきかということでお伺いしておりました。

小野専門委員からは赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性を指標とするということによいと思いますといただいております。平林専門委員からは専門の先生の御意見をお聞きしたいと存じますといただいております。

美谷島専門委員からは、アセチルチオコリン及びブチリルチオコリンを用いた測定の妥当性の判断になるかと思いますが、当日審議でお願いいたしますといただいております。

義澤専門委員からは、専門の先生の御意見をお聞かせくださいといただいております。赤池専門参考人よりコメントを頂戴しております。血漿のコリンエステラーゼ活性では20%を超える顕著な阻害が生じていますが、赤血球及び脳ではそれほど大きな阻害は生じていませんので、毒性所見と捉える必要はないと考えます。

理由は以下のとおりです。血液中のコリンエステラーゼ活性については、血漿アセチル基質と血漿ブチリル基質の2種類で測定されていますが、両者のデータに大きな差がないことから、血漿に存在するブチリルコリンエステラーゼ（偽コリンエステラーゼ）活性の変化を反映していると考えられます。ブチリルコリンエステラーゼ活性の生理学的意義は不明であり、これまでの赤血球アセチルコリンエステラーゼ活性を優先するとの方針にのっとり、赤血球と脳のアセチルコリン基質でのデータを採用し、血漿コリンエステラーゼのデータは採用しないのが妥当と考えますといただいております。

慢性毒性試験及び発がん性試験の前まで以上でございます。よろしく申し上げます。

○小野座長

ありがとうございました。

急性毒性試験、38ページから見ていきたいと思えます。

急性毒性試験については、詳細な投与量の記載、それから、所見の記載が追記されています。一部、【事務局より】ボックスのほうでEPAの評価書を基にされていたものについては試験成績が提出されたので、脚注を削除、それから、急性毒性試験の所見でみられたもののうち、一部発現した投与量が不明のものについては、ARfDのエンドポイントとし、用量が不明のため無毒性量は設定できないという扱いにしましたということで、事務局案について先生方からいずれも御同意いただいております。

それから、一部の試験は現行のガイドラインからの逸脱がございますが、いずれの試験も採用で特に問題ないと先生方からコメントをいただいております。よろしいでしょうか。

次に、一般薬理試験のほうに進みまして、こちらは一般状態（Irwin法）で実施された

ものについてはARfDのエンドポイントとするということで、先生方に御同意いただいております。

御議論いただきたいのは、Wistarラットを用いた肝機能の試験でBSP排泄機能というのが測定されており、毒性が認められているというものについて、ARfDのエンドポイントとしましたと事務局はしていますが、これに対しては、おおよその先生というか、平林先生は機械的には対象になると。僕は通常実施しない試験ではありますけれども、この剤は肝臓はターゲットなので取ってもよろしいのではないかとコメントさせていただきましたが、義澤先生はするべきでしょうかということで、美谷島先生からは毒性学的な意義が明確でないと思われまますというコメントをいただいておりますが、こちらはいかがいたしましょうか。

義澤先生。

○義澤座長代理

義澤です。

BSPの検査は1990年の前半ぐらいまではよくやられていましたが、実際に毒性とはあまり関連しないということで、現在は毒性試験の検査としては用いられていないと思います。だから、通常実施されない項目なので、これはARfDのエンドポイントとしないほうがいいかなと思っています。多分先生方もあまりデータを御覧になられていないと思います。

私の意見は以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生はいかがですか。

○美谷島座長代理

コメントで記載させていただいたとおりなのですが、通常やらないようなオプションの実験でありまして、それでこのデータだけが先走りして、ほかと合っていないのではないかなということもあったものですから、毒性学的な意義からしてもエンドポイントとしなくていいのではないかと考えました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

平林先生はいかがでしょうか。

○平林専門委員

私もデータの評価としてエンドポイントになるのだろうとは思いましたが、これを採用するのかどうかは疑問がございました。今のお話も伺って、しないほうがいいのかなと考えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

ということで、先生方いずれもこれは毒性と捉えるのはどうかなという御意見だったと思いますので、こちらについてはエンドポイントとしないということにさせていただきたいと思います。よろしくをお願いします。

では、先に進みたいと思います。亜急性毒性試験90日間の試験については、もともとは250 ppmに記載されていた小葉中心性肝細胞肥大については、肝肥大ガイダンスに基づいて削除、750 ppmでは関連する所見が認められているので、750 ppm以上という扱いにするということに先生方はいずれも御同意いただいております。

それから、750 ppm以上で腎臓で認められた硝子滴沈着に関連して、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンの染色が行われておりますが、本文中の記載について「染色の程度に差は認められず、」と追記いただいております。こちらも先生方はいずれも御同意いただいております。

それから、体重増加抑制については、ARfDのエンドポイントとしないということで御同意いただいております。この試験についても、現行のガイドライン408から逸脱する部分がございますが、先生方はいずれも試験結果は評価に用いてよろしいという御意見をいただいております。よろしいかと思っております。

次に、(2) 6か月間の亜急性毒性試験について、記載の整備が主に行われておりますが、こちらも現行のガイドラインからの逸脱が一部認められていますが、先生方からいずれも評価に用いてよいとコメントをいただいております。

それから、摂餌量減少が認められて、体重減少が認められていますが、こちらも摂餌忌避の可能性からARfDのエンドポイントとしないということについて先生方から御同意をいただいております。

47ページです。事務局から③として、腎臓、脾臓等の絶対重量減少については、体重抑制がかなり来ていますので、その関係だろうということで、先生方はいずれも所見としては削除でよろしいとコメントいただきました。こちらはよろしいかと思っております。

(3) 90日間のマウスの試験も記載の整備が行われていて、こちら一部ガイドライン、この試験は非GLPですが、ガイドラインから逸脱する部分等もございますが、先生方からいずれも評価資料としてよいというコメントをいただいております。

事務局からの質問として、②立毛、動作緩慢についてARfDのエンドポイントとしましたということで、先生方に御同意いただいております。

それから、③として、体重増加抑制については摂餌量減少が認められているのでARfDのエンドポイントとはしないということで、これも御同意いただいております。

それから、臓器重量です。腎臓、心臓、副腎、卵巣あたりの絶対重量の減少が認められていますが、こちら体重増加抑制が認められた関係ではないかと思っておりますが、先生方からいずれも削除でよろしいというコメントをいただいていると思っております。

それから、脳重量の減少というのが認められていて、こちらは比重量については増加している。それから、絶対重量はノーマルレンジの範囲内であるということで、毒性としな

くてよいと先生方からいずれもコメントをいただいておりますが、ノーマルレンジの範囲内というのは何か記載があったほうがいいのですか。先生方、どうでしょうか。所見としない場合は多分毒性所見の表からはなくなってしまうので、脚注では書けないと思うのですが、特に記載はしなくてもよろしいですか。

義澤先生、お願いします。

○義澤座長代理

義澤です。

私は特に記載する必要はないと思います。対照群の重量が小さいのかなという気がいたしました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいですか。

ノーマルレンジの範囲内であるということは確認いただきましたので、毒性所見としないということで、特に脚注等の記載はしないということにさせていただきたいと思います。

それから、次の90日間亜急性試験は、イヌを用いた90日間試験が実施されていない。代わりというわけではないですけれども、イヌを用いた試験は28日間の試験が実施されていますが、こちらは1群2例で実施されているものであると。1年間の慢性毒性試験が実施されていますので、先生方からは特に90日間の試験を要求する必要はないだろうと。

それから、28日間の試験、2匹ですが、こちらは評価資料として扱うということで御同意いただいております。その28日間の亜急性試験の結果は、表32で所見の発現時期などが追加されておりますが、もともとの記載のとおりかと思えます。

事務局からの質問としましては、体重増加抑制については、摂餌量の減少の程度は僅かであると。嘔吐などもみられていますので、こちらはARfDのエンドポイントとしないということでよろしいかと思えます。先生方はいずれも御同意いただいております。

それから、16 mg/kgの雌でみられた嘔吐については、投与初期で認められたものの、継続しては認められていないということなどから、ARfDのエンドポイントとしないということで、こちらも事務局からの案に先生方は御同意いただいております。イヌですので嘔吐しやすいという部分もあると思えます。

それから、コリンエステラーゼ活性について血漿、赤血球、脳について測定が行われていて、血漿のコリンエステラーゼ活性については20%以上の阻害が見られていますが、こちらについては食品安全委員会の考え方に基づいていかがいたしましょうかということで、本日、赤池先生に御参加いただいておりますが、あらかじめコメントをいただいて、事務局からも先ほど読み上げていただいておりますが、先生、直接解説をいただければと思います。お願いします。

○赤池専門参考人

赤池です。

こちらのコメントに書いたとおりですけれども、今まで食品安全委員会で検討されてきたとおりのことですが、赤血球、脳での変化を所見として捉えて、血漿のコリンエステラーゼ活性につきましても生理的な意味も不明であるということ、それから、いわゆるブチリルコリンエステラーゼ活性が非常に多く含まれるということから、所見としては取らないという考え方でよろしいかと考えます。

この評価書の場合に、血漿アセチルコリン基質と血漿ブチリル基質の2種類で検討されていきましたので、念のために実際のデータを拝見させていただきましたけれども、コメント欄にも書きましたとおり、両者で取り立てて大きな差はないということでしたので、従来の取扱いのとおりで、血漿のコリンエステラーゼ活性に対する阻害につきましても所見として捉える必要はないと考えます。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

ただいま解説いただいたとおり、血漿のデータが提出されていますが、こちらは所見として捉える必要はなくて、赤血球のアセチル基質、脳のアセチル基質のデータから評価するのがよろしいのではないかと御意見というか、そういうことであります。そういった観点からみると、脳のアセチル基質、赤血球のアセチル基質については影響は認められていないということで、本文に記載のとおり、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ活性阻害は認められなかったということによろしいかと思いますが、先生方、よろしいですか。

ありがとうございました。

では、説明いただいたところは取りあえずここまでですね。慢性毒性試験、発がん性試験の説明をお願いいたします。

○高橋専門職

承知いたしました。

では、54ページ2行目からお願いいたします。

イヌの1年間慢性毒性試験を3行目から記載してございます。毒性所見につきましては表33に記載のとおりでございまして、8 mg/kg体重/日以上投与群の雄でTP及びアルブミンの減少が、雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも1 mg/kg体重/日ということで評価されております。

次の55ページから【事務局より】ボックスでお伺いしておりました。

①といたしまして、血漿のコリンエステラーゼ活性の低下につきましてお伺いしておりました。こちらにつきましても、56ページのほうでございすけれども、小野専門委員より赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性を指標とするということによいと思います。雄64 mg/kg体重/日の赤血球コリンエステラーゼ活性低下をどう判断するか、専門の先生の御意見をお聞きしたいですといただいております、平林専門委員、美谷島専門委員、義澤専

門委員からも専門の先生の御意見をということでもいただいております。

赤池専門参考人よりコメントを頂戴いたしました。56ページの一番下のところから記載してございますけれども、本試験でも血漿アセチル基質と血漿ブチリル基質の2種類で測定されていますが、両者のデータに大きな差がないことから、血漿に存在するブチリルコリンエステラーゼ活性の変化を反映していると考えられます。したがって、赤血球と脳のデータのみを採用することでいいと考えます。脳は変化がありません。赤血球では最大用量の64 ppm投与群で20%を超える阻害が生じているケースがありますが、一部の投与期間のみで継続的な変化ではなく、さらに投与期間0週との比較では20%を超える阻害は認められませんので、毒性所見とする必要はないと考えますといただいております。

お戻りいただきまして56ページ、②でお伺いしておりましたのが体重増加抑制についてでございます、こちらはARfDのエンドポイントとしないということでお伺いしております、いずれの先生方からも御同意のコメントを頂戴しております。

57ページ2行目からラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。結果は表35に記載のとおりでございます。3行目から5行目につきまして記載整備の修正をしております。

事務局よりお伺いをしておりまして、58ページ2行目の下の【事務局より】ボックスに記載してございます。

①でございますけれども、本試験は予備試験が実施されておりますが、評価書に記載しないということで御提案しておりまして、先生方より御同意いただいております。

②でございますけれども、体重につきまして統計学的解析が実施され、有意差が認められた時期を評価書に記載するという御同意いただいております。

③でございます。肺の点状出血につきまして、肉眼所見であることから表から削除するという案で御提案しておりまして、こちらについても御同意のコメントを頂戴しております。

④でございます。こちらにつきましても、コリンエステラーゼ活性に関するお伺いをしていたところでもございまして、前版におきまして血漿、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性に明らかな検体投与の影響は認められなかったと評価されておりました。こちらでも20%以上の差が認められる場合もあることから、所見の見直しの要否について御検討いただいていたものでございます。

先生方からいただいたコメントを59ページに記載しております。

小野専門委員からは、赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性を指標とするということでもいいと思いますといただいております。

平林専門委員からは、専門の先生の御意見をお聞きしたいと存じます。

美谷島専門委員からは、イヌの同測定項目と合わせた判断になるかと思えます。

義澤専門委員からは、専門の先生の御意見をお聞かせくださいといただいております、その下に赤池専門参考人によりいただいたコメントを記載してございます。血漿のデータ

は採用しなくていいと考えます。20 ppm投与群（雄）で赤血球アセチル基質に20%を超える有意な阻害が生じていますが、20%を少し超える程度であり、さらに、高用量では阻害がなく、用量相関性が認められないことから、毒性所見と取る必要はないと考えますといただいております。

その下、【事務局より】のボックスでございますけれども、こちらはテストガイドラインからの逸脱とそれに関する考察について記載しております。血液検査の項目不足、また、一部臓器での病理組織学的検査が未実施である点などが挙げられております。こちらにつきまして、申請者の考察では、ほかの試験で異常が認められていないこと、また、関連する病理所見が認められていないことから、試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられております。先生方よりいずれも評価可能と考えますといただいております。

続きまして、60ページ2行目からマウスの2年間発がん性試験でございます。結果、毒性所見につきましては表37に記載のとおりでございます。検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はなかったと記載されてございます。

8行目下から【事務局より】ボックスでございます。

①といたしまして、本試験の予備試験は3試験実施されておりますが、こちらについて評価書に記載しない案として御提案してございまして、いずれの先生方からも御同意のコメントを頂戴しております。

②につきまして、こちらは体重について統計学的解析が実施されて、有意差が認められた週を評価書に記載する案としてございまして、御同意のコメントを頂戴しております。

③は摂餌量についてでございます。こちらについても有意差が認められた週を評価書に記載する案としてございまして、御同意のコメントを頂戴しております。

62ページでございますが、こちら【事務局より】ボックスでガイドラインからの逸脱と申請書の考察を記載してございます。一部の臓器で病理組織学的検査が実施されていないということですが、こちらについて、肉眼所見が認められず、関連する病理所見も認められないことから、試験結果に影響を与えるものはないと考察されております。先生方より評価資料として採用してよいということでコメントを頂戴しております。

では、神経毒性試験の前まで以上でございます。お願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

54ページから見ていきたいと思っております。

1年間のイヌの試験です。毒性所見については特に先生方からコメントをいただいております。こちら血漿、赤血球、脳のコリンエステラーゼ活性の測定が行われてございまして、先生方からは先ほどと同じ感じですが、まず、赤池先生に所見についてコメントをいただければと思っております。お願いします。

○赤池専門参考人

赤池でございます。

またハウリングを起こしていますでしょうか。

○横山課長補佐

手違いで赤池先生が退室になってしまいましたので、今、お電話を差し上げてもう一度入室していただきますので、もし可能であれば別の点をお願いいたします。

○小野座長

了解しました。

では、コリンエステラーゼ活性の結果については後にして、②として、体重増加抑制については、1週目の時点では差が小さいということで、急性参照用量のエンドポイントとはしないということには先生方はいずれも御同意いただいております。

赤池先生、大丈夫ですか。

○赤池専門参考人

赤池です。

そうしたら、コメントをさせていただきます。先ほどと同じことですが、血漿のコリンエステラーゼ活性につきましても採用する必要はないと考えます。こちらの赤血球のアセチルコリンに対する阻害作用につきましても、20%、少し0.何%という単位ですが、20%以上の阻害がみられるケースがありますけれども、いわゆる20%をぎりぎり超える程度であるということ、あと、やはり2個体での結果であるということもありますので、毒性所見としては、赤血球につきましても若干超えている例はありますけれども、毒性所見と捉える必要はないかと考えます。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございました。

先生方もよろしいですか。

赤池先生、これは影響は認められなかったと本文には記載していますが、特によろしいですか。

○赤池専門参考人

どう書くかは難しいところですが、毒性所見として取られなかったわけですから、影響はみられなかったということによろしいのではないのでしょうか。

○小野座長

ありがとうございます。

では、本文は今の記載のとおり、脳及び赤血球コリンエステラーゼ活性に検体投与の影響は認められなかったという形のままとさせていただきたいと思っております。

先に進みたいと思っております。(2)の試験です。ラットの2年間慢性/発がん性の併合試験ですが、記載整備が一部されていて、【事務局より】ということで、実は予備試験が実施されていますが、そちらについては記載する必要ないと先生方に御同意いただいております。

それから、体重の記載については、有意差が認められた時点として投与1～13週の累積という記載にさせていただいたことについて、先生方から御同意いただいております。

それから、肺の点状出血という記載がもともとの表35にございましたが、こちらは肉眼所見ということで、記載削除に先生方は御同意いただいております。

それから、こちらも血漿、赤血球、脳のコリンエステラーゼ活性が測定されており、先ほどと同様な感じですかね。血漿では低下が認められておりますが、赤池先生、こちらも特に影響はないということによろしいのでしょうか。

○赤池専門参考人

赤池です。

同意いたします。

○小野座長

ありがとうございます。

こちらは、評価書の本文の記載が57ページ13行目です。「血漿、赤血球、脳コリンエステラーゼ活性に、」となっていて、僕はここの試験は血漿はわざわざ書いてなかったのを削除でよいのではないかとコメントさせていただきましたが、これは削除でいいですよ。

○赤池専門参考人

赤池です。

削除で結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、明らかな検体投与の影響は認められなかったとなっているのですけれども、これも明らかだと特に書かずに、検体投与の影響は認められなかったとしてしまってもこの試験は問題ないですよ。

○赤池専門参考人

赤池です。

問題ございません。

○小野座長

ありがとうございます。

では、脳、赤血球に関しては影響は認められておりませんということで、57ページの13行目については赤血球及び脳コリンエステラーゼ活性に検体投与の影響は認められなかったとほかの試験と同様の記載とさせていただきたいと思っております。

先生方、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次に、59ページの【事務局より】ボックスで、順番は逆かもしれないですが、OECDの現行のガイドラインと相違点が一部ございまして、一部測定がされていない項目でございしますが、これらについては、先生方は特に影響を与えるものではない、評価資料として

採用でよろしいとコメントをいただいております。よろしいですか。

では、次の試験に進みたいと思います。今度は2年間のマウスの発がん性試験です。こちらはガイドラインの相違について62ページのボックスのほうに記載がございますが、先生方はいずれも評価資料として採用で問題ないとコメントいただいております。

それから、61ページのボックスのほうに【事務局より】ということで、こちらも予備試験が実施されていますが、そちらについては記載の必要はないということで、先生方に御同意いただいております。

それから、体重、摂餌量の認められた時期の記載について事務局より説明をされておりますが、先生方はいずれも事務局案で結構ですということで御賛成いただいております。

よろしいでしょうか。慢性、発がん性試験の部分について、全体として何か追加のコメント等ございましたらお願いします。

特にございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、先に進みたいと思います。急性神経毒性試験からですね。62ページから説明をお願いいたします。

○高橋専門職

承知いたしました。

では、62ページ3行目から急性神経毒性試験でございます。本試験におきまして、500 mg/kg体重以上の投与群で歩行異常、臨床症状等が認められたという結果でございました。

事務局より63ページの9行目下のボックスでお伺いしておりますのが、今回、予備試験がこの試験についても実施されておりますが、評価書に記載しないという案とさせていただいております。先生方より記載しなくていいと思いますといただいております。

続きまして、63ページ11行目から急性遅発性神経毒性試験でございます。こちらにつきまして、15行目から17行目のところですが、死亡動物及び一般症状について記載を追記いたしました。

それに関連しまして、無毒性量の記載が64ページの2行目から4行目にかけてございませぬけれども、こちらは誤記がございましたので修正してございます。

64ページの【事務局より】ボックスの2つ目のところですが、【事務局より】でOECDテストガイドラインとの相違点と考察について記載しております。相違点といたしましては、投与を21日間隔で2回行っていること、また、脳の検査、病理組織学的検査及びNTE活性測定が実施されていないことなどがございませぬけれども、神経毒性症状が認められなかったことから、試験結果の妥当性が損なわれることはないかと考察されておりました。

小野専門委員からは評価資料として採用でいいと考えますといただいております。平林専門委員からは評価可能と考えます。なお、病理検査された組織について本文中に明記しました。御検討いただければ幸いですといただいております。こちらの記載は63ペー

ジの18行目でございます。「脊髄及び坐骨神経の病理組織学的検査において」と修文いただいております。

美谷島専門委員からは、評価自体は妥当と判断してよいものと考えますといただいております。

義澤専門委員からは脳の病理学的検査は実施していないことを明記してはどうでしょうかといただいております、小野専門委員からも脳の病理検査は実施されていないのとはということでコメントを頂戴しておりました。それにつきまして、63ページの19行目から20行目のところです。「脳の病理組織学的検査は実施されなかった」という追記をしております。

64ページ8行目からラットの90日間亜急性神経毒性試験でございます。

10行目につきましては溶媒を追記しております。

【事務局より】でお伺いしていた点が65ページの11行目下からでございます。

①で口周辺の黄褐色又は赤色物質の沈着が認められたとございますけれども、こちらは毒性学的意義が低いと考えられることから、ARfDのエンドポイントとしない案として御提案しております、先生方より御同意のコメントをいただいております。

②でございますけれども、100 mg/kg体重/日投与群の雄で認められました体重増加抑制につきまして0～1週と記載しまして、統計学的有意差は認められませんでしたのでARfDのエンドポイントとしない案としました。また、20 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた体重増加抑制につきましては、有意差が認められた投与0～2週と記載する案としております。こちらについても御同意のコメントを頂戴しております。

66ページに進んでいただきまして、③でございます。20 mg/kg体重/日以上投与群の雄において認められた肝臓の絶対及び比重量増加につきまして、90日間亜急性毒性試験（ラット）の結果等も参考にしまして、毒性所見のままとする案として御提案させていただきました。先生方より御同意のコメントを頂戴しております。

こちらについてなのですが、毒性所見のままとする案とさせていただいているのですが、65ページの6行目から7行目のところ、削除する事務局からの修正になってしまっているのです、こちらは元の記載のとおりでございます。

66ページの下【事務局より】ボックスでございますけれども、こちらはテストガイドラインからの逸脱と考察を記載してございます。眼科学的検査が実施されていないことが挙げられてございますが、ラットの90日間試験で実施されており、影響が認められていないということから、試験結果の妥当性が損なわれることはないかと考察されておまして、先生方より評価可能、評価資料として採用して問題ないといただいております。

67ページの1行目下のボックスでございますけれども、発達神経毒性試験についてお伺いしておりました。本剤に係る発達神経毒性試験は実施されておりません、ドシエには90日間反復経口投与毒性試験、反復経口投与神経毒性試験、繁殖毒性試験において神経毒性を示す所見が認められなかったため、発達神経毒性試験は実施しなかったと説明されて

います。

本剤はチオカーバメート系除草剤で、コリンエステラーゼ活性に検体投与の影響は認められないと御判断いただいておりますけれども、急性神経毒性試験におきまして歩行異常、感覚反応の低下等が認められてございますので、発達神経毒性試験を実施しないことの妥当性について御検討いただければと思います。

生殖発生毒性試験の前まで以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

神経毒性試験です。

まずは62ページの急性神経毒性試験ですが、こちらについては、所見等については先生方から特にコメントはいただいておりません。用量設定のための予備試験が実施されていますが、そちらの扱いについては記載の必要はないと先生方から御回答いただいております。

それから、(2)急性遅発性神経毒性試験、ニワトリを用いた試験です。こちらについては、所見の記載、当初は神経症状、組織の病理組織学的検査という記載になっていたのですかね。こちらに平林先生から脊髄、坐骨神経と具体的に記載いただいています。

それから、この試験は、脳については病理組織学的検査が実施されてなかったものについては、20行目のほうに記載を追加していただきました。

それから、64ページのほう、無毒性量の記載が間違っていましたので、こちらは修正いただいたとおりで結構だと思います。

先ほど言ったとおり、現行のガイドラインと逸脱する部分がございますが、先生方からは評価資料として用いて問題ないだろうと回答いただいております。よろしいですか。

次の試験に行きたいと思います。(3)90日間の亜急性神経毒性試験ですが、こちらも、体重増加抑制の発現時期が追記されています。

それから、【事務局より】ということで、雌雄で認められた口周辺の黄褐色、赤色物質の沈着については毒性学的意義が低いということで、ARfDのエンドポイントとしないということで先生方は御同意いただいております。

それから、体重増加抑制についても、ARfDのエンドポイントとしないということで御同意いただいております。

それから、③として20 mg/kg体重/日以上で認められた肝臓の絶対、比重量に関して、こちらは血液検査等は実施されていないのですが、変化量からして毒性所見のままとする事務局から御提案はありまして、先生方からいずれも御同意いただいております。

これに合わせて、65ページの7行目です。こちらは今、削除になっていますが、ここは、記載は削除しないということでよろしかったですか。この7行目の記載は残すということにさせていただきます。

66ページの下の方から、この試験についても眼科学的検査が実施されていないという

ことが逸脱として記載されていますが、評価資料として採用ということで特に問題ないと先生方からコメントをいただいています。

67ページのほうで、【事務局より】ということで、本剤は発達神経毒性試験は実施されていないということで、今、神経毒性の試験がいくつかされていましたが、それらの結果を踏まえた上で発達神経毒性試験は必要であるかないかについて御議論いただきたいということでしたが、先生方、いかがですか。

生殖毒性関係の先生方、コメントをいただけたらと思いますが、堀本先生、いかがでしょうか。

○堀本専門委員

堀本です。

生殖試験のほうの結果からみても、特に必要ないと考えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

栗形先生はいかがでしょう。

○栗形専門委員

栗形です。

栗形も生殖試験のほうで特に神経毒性は出ていないので、現時点で不要だと考えます。

2パラグラフの亜急性神経毒性試験で歩行異常、感覚反応の低下等が認められています。これはアダルト毒性で、“developmental”という発達過程での所見とは違いますので、やはり発達神経毒性の実施は不要と考えました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

神経毒性の試験結果の面からはいかがですか。赤池先生、コメントをいただけますか。

○赤池専門参考人

赤池です。

ここでみられている異常は歩行異常や感覚反応の低下等ということですが、一般状態の悪化でもみられるものですので、これを神経毒性と特定することはできません。そういう意味で、発生の先生方が御判断されていることに私も同意いたします。

○小野座長

ありがとうございました。

毒性の先生方もよろしいですか。

ということで、いずれの先生方からも発達神経毒性の試験の実施は必要ないという御意見をいただきましたので、本剤については発達神経毒性を要求する必要はないと結論させていただきます。

では、先に進みたいと思います。生殖発生毒性試験の部分ですね。説明をお願いいたします。

○高橋専門職

承知いたしました。

67ページの下から68ページにかけまして、生殖発生毒性試験でございます。

68ページの1行目から記載しております2世代繁殖試験（ラット）①につきまして、今回提出されておりました。つきましては、次の69ページの3行目から記載されております2世代繁殖試験（ラット）②と、その精子及び児動物の性成熟に関する検査項目を補完する試験といたしまして、10の（3）として記載しております1世代繁殖試験（ラット）が提出されているという状況でございます。

こちらにつきまして、2世代繁殖試験②の試験と1世代繁殖試験の内容で本剤の評価が可能であると御判断いただけましたら、2世代繁殖試験①の試験につきましては評価書から削除してはいかかでしょうかということで先生方に御検討いただいております。

葉形専門委員からは事務局案に賛同いたしますということでいただいております。

堀本専門委員からは、削除につきまして慎重に検討する必要があると考えますといただいております。新生児死亡につきまして、F<sub>1</sub>世代、F<sub>2</sub>世代に共通して認められていることなどを挙げていただいております。

こちらにつきましては、事務局からリスク管理機関宛てに当該報告書の提出を求めるとともに、児動物で認められました生存率低下の原因について、低下の程度、新生児死亡の発現状況等に基づいた考察を求めているところでございます。

69ページをお願いいたします。

3行目から2世代繁殖試験（ラット）②の試験でございます。認められた毒性所見につきましては表39に記載のとおりでございます。

所見につきまして先生方に事務局よりお伺いしておりました点、70ページ1行目下の【事務局より】をお願いいたします。

①といたしまして、表中の肝腫大、腎緑褐色化、腎腫大につきまして、肉眼所見であることから削除するという案としておりまして、先生方に御同意いただいております。

②でございますけれども、小葉中心性肝細胞肥大につきまして、ほかの試験等の結果も勘案いたしまして、毒性所見のままとする案とさせていただきますといただいております。

こちらにつきまして、葉形専門委員からは、毒性所見のままでよいと考えます。最終的には一般毒の考え方と御参考にして一致させたいと思いますといただいております。

堀本専門委員からは、一般毒性との整合性を考慮して最終的に判断するのがいいと思いますといただいております。

71ページをお願いいたします。

【事務局より】③でお伺いしておりました。児動物で認められました体重増加抑制につきまして、1腹による影響が大きかったためと考察されておりまして、当該所見につつま

しては前版までの評価では毒性所見とされていませんでした。今回提出されました補足試験、10. (3)に記載の試験におきまして、100 mg/kg体重/日投与群において体重増加抑制が認められておりますので、こちらの所見について毒性影響としなくてよいかお伺いしておりました。

栗形専門委員からは、F<sub>1</sub>個別体重を再確認すると、1腹による影響だけではなく統計学的有意差はないが、体重増加抑制傾向と考えられます。今回、再現性がみられたことから、剤による影響としたほうがよいと考えます。ただ、軽微な変化ですといただいております。

堀本専門委員からは、非常に軽度ですが、毒性所見としていいと思いますといただいております。

こちらにつきまして、表39、記載のページは70ページの児動物のところになりますけれども、100 mg/kg体重/日の児動物の所見に体重増加抑制を追記しております。

続きまして71ページ、④でお伺いしておりました点、100 mg/kg体重/日投与群のF<sub>2</sub>児動物におきまして、開眼遅延が認められました。当該所見は低体重を示した個体の発育遅延による二次的な影響であり、体重低値を示した親動物を除外して統計検定を実施したところ、有意差はなかったことから、繁殖毒性を示す結果ではないと考察されております。児動物の所見として開眼遅延を記載するとともに、発育遅延によるものであると考えられるとしましたと記載しております。栗形専門委員、堀本専門委員から事務局案でよいと思っております、賛同いたしますといただいております。

こちら、本文の記載といたしましては、69ページの8行目から9行目に記載している文言でございます。また、表39につきましても、100 mg/kg体重/日のところ、児動物です。開眼遅延を追記しております。

72ページ下のところ、【事務局より】ボックスでございますけれども、OECDテストガイドラインとの相違点と考察を記載してございます。相違点を(1)～(6)まで記載しておりますけれども、(1)～(3)につきましては補足試験にて対応したということでございます。(4)、(5)につきましては、関連する組織及び周辺組織に影響が認められていないことから、試験結果の妥当性が損なわれることはないと記載してございまして、(6)の原始卵胞の定量的評価の未実施につきましては、繁殖能への影響が認められていないこと、ほかの試験において標的臓器でないことから、こちらも試験結果の妥当性が損なわれることはないと考察してあります。

栗形専門委員からは評価可能と考えますといただいております、堀本専門委員からも申請書の考察でおおむねよいと思っておりますといただいております。

続きまして、73ページ2行目から1世代繁殖試験(ラット)の試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます。結果につきまして表40にまとめてございます。

74ページ1行目の下から【事務局より】ボックスで先生方にお伺いしております。

①でございますけれども、精巢上体尾部の精子数の有意な低下及び異常形態率の有意な上昇につきまして、背景データの範囲内であることから毒性所見としない案として御提案

しておりました。

栗形専門委員からは事務局案で結構ですといただいております。

堀本専門委員からは、毒性所見としないことでいいと思いますが、このデータは、当該試験の主目的の一つであること、P世代、F<sub>1</sub>世代ともに同様の変化（傾向）が認められていることから、上記の判断を評価書本文に記載しておくのがよいかと考えます。それに加えて、F<sub>1</sub>世代の精巢上体尾部の精子数では有意差はないものの、背景データの下限を下回っていますので、このことにも言及しておくのがよいかと考えますといただいております。

堀本専門委員からのコメントを受けまして、73ページの13行目から20行目のところ、事務局で修正案を記載しております。御確認いただければと思います。

続きまして74ページ、②でございます。100 mg/kg体重投与群におきまして、F<sub>1</sub>世代の雄では包皮分離の遅延が、雌では膈開口の遅延が認められました。こちらは発育遅延に起因した変化であると考察されていますので、その旨を本文に記載する案としておりました。こちらにつきまして、先生方から事務局案で結構ですといただいております。

続きまして74ページ、事務局からお伺いしている③でございます。100 mg/kg体重投与群のP世代の雄及び20 mg/kg体重以上投与群のF<sub>1</sub>世代の雄で認められました精巢の比重量増加について、絶対重量に有意差は認められず、体重減少によるものであると考えられることから、毒性所見としませんでした。また、100 mg/kg体重投与群の児動物雄において認められた精巢上体の絶対重量の減少につきましても、比重量に有意差が認められませんでしたので、毒性所見としない案としております。こちらにつきまして、先生方から事務局案で結構ですといただいております。

75ページ、【事務局より】ボックスの中の④を御覧ください。こちらの試験ですけれども、2世代繁殖試験②の補足として実施された試験でございます。P世代は1用量、F<sub>1</sub>世代は2用量で実施されておりますので、参考資料としております。こちらにつきましても、先生方より事務局案でいいと思いますといただいております。

75ページ2行目から発生毒性試験（ラット）①でございます。

こちら、本文の修正をいただいております。まず、8行目のところでございますけれども、栗形専門委員から、「胸骨骨化遅延といった」と追記する修正案をいただいております。

また、堀本専門委員からは表を追記するという方針で御修正いただいております。14行目から次の76ページの3行目のところまで、あと、表41につきましても、これまでの評価書では表がございませんでしたが、毒性所見を表にして脚注を入れるのがよいのではないかと思いますとコメントを頂戴しております。追記いただいた部分でございます。

76ページ9行目の下から【事務局より】ボックスでお伺いしておりました。

①でございますけれども、150 mg/kg体重投与群の母動物で体重増加抑制が認められておりますが、妊娠6日及び20日の測定値及びその間の変化量しか示されておりません、投与初期の変化量が分からないという状態でございます。ですので、投与期間を通して

の変化量は大きくないと考えまして、ARfDのエンドポイントとしないという案で御提案しておりまして、栗形専門委員からは事務局案に賛同いたします。堀本専門委員からは摂餌量は、4～5日間隔でのデータがあり、そのデータではいずれの期間中も検体投与の影響がみられていないことから、ARfDのエンドポイントにしなくてよいと考えますといただいております。

続きまして、②でございます。150 mg/kg体重投与群の胎児で認められた骨格変異につきまして、事務局案で妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDのエンドポイントとする案としておりましたが、これらの変化については母動物の体重増加抑制に関連すると考えられたとされておりますので、扱いについて御検討いただいております。

栗形専門委員からは、認められた骨格変異は単回より連続した発生段階の中で発現する要素が強いところも考えますということで、ARfDのエンドポイントにしなくてよいと考えますといただいております。

堀本専門委員からは、認められた骨格変異の増加は胸骨分節の骨化に関連した変化であり、これは胎児の低体重に関連したものと考えられるため、ARfDのエンドポイントにする必要はないと考えます。なお、母動物の体重増加抑制は統計学的有意差がつかない程度の影響を考えると、胎児への影響との関連性は評価書に記載するほど明らかではないと思っております。

77ページに進んでいただきまして、【事務局より】ボックス、こちらはガイドラインからの逸脱と考察について記載しております。

逸脱の点は3点記載がございまして、(1)といたしまして母動物の体重の測定間隔、(2)といたしまして甲状腺の検査(重量測定、T<sub>4</sub>、T<sub>3</sub>及びTSHの血中濃度測定)が実施されていないという点、(3)といたしまして胎児の肛門生殖突起間距離の評価がされていないという点でございます。こちらにつきまして、申請者は試験結果の妥当性は損なわれることはないと考えしております。

栗形専門委員からは、(1)につきましては発育過程は複数の測定点があるということ。(2)につきましては、一般毒において甲状腺への影響とみられる変化が出ていない、また、間接的な影響も観察されていないということ。(3)につきましては、性比に影響がないことや、繁殖試験においても繁殖能に影響がないということを挙げていただきまして、以上のことから、相違はあっても評価可能と判断しました。(2)については当日の一般毒性分野の議論にてより明確になると思っておりますといただいております。

堀本専門委員からは、(1)につきましては4～5日間隔の摂餌量のデータがあるので、ある程度は体重の推移は推定することは可能と考えますといただいております。(2)、(3)につきましては、申請者の考察は十分ではないですが、許容されるものと考えますといただいております。

77ページ2行目からは発生毒性試験(ラット)の②でございます。こちらは今回追加された試験でございまして、用量設定試験でございます。

結果は表41に記載のとおりでございます、78ページ2行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。

①といたしまして、250 mg/kg体重/日投与群において認められた吸収胚数の増加について、生存胎児数に減少は認められないことから毒性所見としない案としておりました。衆形専門委員からは、着床率の低下傾向が認められる、また、低体重も伴っておりますので、毒性影響としてもよいと考えますといただいております。

②につきましては、こちらは用量設定試験であることから取扱いについて御検討いただいていたところでございます。衆形専門委員からは、評価書に記載するなら参考データ、記載はなくとも情報は得られているとも考えられます。記載の必要性なしと考えますといただいております、堀本専門委員からは評価書への記載は不要と考えますといただいております。

78ページ4行目から、発生毒性試験（ウサギ）①の試験でございます。試験の結果でございますけれども、母動物で100 mg/kg体重/日、胎児で本試験の最高用量200 mg/kg体重/日が無毒性量であると考えられたと記載されておりました、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

13行目下から【事務局より】ボックスでお伺いしておりますのは、200 mg/kg体重/日投与群の母動物において認められた肝臓の絶対及び比重量増加の所見についてでございます。こちら、血液検査及び病理組織学的検査は実施されておりません、ほかにウサギで実施された試験が提出されておりませんので、適応性変化かどうか検討に参照できる情報がないことから、評価書の記載を修正しない案としておりました、衆形専門委員から事務局案に賛同します、堀本専門委員から一般毒性、ラットの発生毒性試験との整合性を考慮して最終的に判断するのがいいと思っておりますといただいております。

79ページをお願いいたします。

【事務局より】ボックスでテストガイドラインからの逸脱とドシエの考察を記載してございます。逸脱している点といたしまして（1）～（4）まで記載してありまして、（1）といたしましては飼育室の温度、照明時間について、（2）では検査動物数の数について、（3）では胎児の頭部内検査が未実施であるということについて、（4）につきましては投与期間がガイドラインよりも短かった点について逸脱があったということでございます。

（1）～（3）につきましては、軽微な逸脱やデータの不足があるものの、催奇形性は認められず、これらの相違点により得られた試験結果の妥当性が損なわれることはないと考えられると考察されておりました、（4）につきましては、器官形成期は投与していることから、催奇形性を評価することは可能であると考えられると考察されています。

衆形専門委員からは、飼育室の温度が高く、照明時間が長いことが気になりますが、評価可能でよいと考えますといただいております。

堀本専門委員からは、（1）につきましては、おおむねガイドラインの目標値に収まっているので、毒性評価に影響を与えることはないと考えますといただいております。（2）

につきましても、各群母動物を2～3例増やしても著しく試験結果が変わることはない判断されますといただいております。(3)につきましても、用いられた検査手法では胎児の頭部の内蔵異常は観察されていない。また、外表及び骨格検査においても頭部の異常を示唆するような所見は認められていないことから、頭部内の異常については十分評価できていると考えますといただいております。(4)につきましても、投与されていない期間の検体投与による影響について考察が必要と考えますといただいております。

こちらの(4)につきましても、事務局からリスク管理機関宛てに確認をしております、投与期間がOECDの最新のガイドラインより短かったことに関して、投与されていない期間の検体投与による影響について、ガイドラインの改訂により何を評価するために投与期間が延長されたのか等、改訂の意図を踏まえた具体的な再考察を求めているところでございます。

79ページ2行目から発生毒性試験(ウサギ)②の試験でございます。こちらも用量設定試験でございます。結果は表42に記載のとおりでございます。

80ページ10行目の下の【事務局より】を御覧ください。こちらは用量設定試験ですので、評価書への記載の要否、試験の取扱いについて御検討いただいております。

栗形専門委員からは、参考資料として記載があってもよいと考えます。用量を上げると胎児にも所見が出てくることや、主試験での用量設定の根拠も分かりやすいですといただいております。

堀本専門委員からは、この試験の250 mg/kg体重群は5例中2例では不妊、1例は流産による切迫と殺のため、2母体からしか胎児データを得ることができていませんといただいております、こちらは表42の中の250 mg/kg体重/日以上のところの記載を修正するとともに、79ページの脚注のところに妊娠動物について追記しております。

堀本先生からは、①の高用量の妥当性を示すにすぎないのではないかと考えられますので、参考資料として記載するほどの必要はないと思います。もしこの情報を活用するならば、①の試験の用量設定根拠として脚注などに記載する程度でよいのではないかといただいております。

遺伝毒性試験の前まで以上でございます。よろしくお願いたします。

○小野座長

ありがとうございました。

一つずつ見ていきたいと思いますが、まず初めに68ページです。2世代繁殖試験(ラット)①という試験の記載がありますが、こちらは今回は報告書は提出されておらず、ラットの②と補足試験で行われた1世代繁殖試験の結果ではどうかと事務局から質問がございました。栗形先生からも賛同いたしますと回答いただきましたが、堀本先生からはちょっと注意したほうがよいのではないかとということですが、堀本先生、説明をいただけますか。

○堀本専門委員

堀本です。

再試験をやっている特に変化は出ていないのですけれども、所見自体が新生児死亡という事なので、繁殖試験においては新生児死亡という所見に関してはデータをきちんと確認して最終的な判断をしたほうがいいかなと思いましたが、こういうコメントをさせていただきます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

あらかじめ事務局のほうでリスク管理機関に報告書の提出、それから、生存率低下の原因等について回答するようにと確認しているということですので、いずれ回答は来るかと思えます。

ということで、①の試験は今置いておいて、②の試験から先に見ていきたいと思えます。②の試験は、【事務局より】ということで、表中の肝腫大等の肉眼所見は削除、これは先生方御同意いただいていると思えます。②の質問として、小葉中心性肝細胞肥大です。繁殖試験ですので生化学検査等はされていませんが、こちらについては一般毒性試験との比較で残すかどうか考えてはどうかというコメントをいただいたかと思えますが、一般毒性の先生方、いかがですか。今、これは認められているのが20 mg/kgぐらいですけれども、全く同じ投与量というのはなかったかもしれないのですが、ラットだと、投与期間は長いですが、90日間の試験だと750 ppmでは血液生化学の変化を伴う小葉中心性肝細胞肥大というのが認められていたかと思えます。投与量とすると、40とかそのぐらいですね。なので、所見としてこの試験は残すということでもいいでしょうか。

平林先生もよろしいですか。

生殖発生の先生方もよろしいですか。

ありがとうございます。

ということで、小葉中心性肝細胞についてはこのまま残すということにさせていただきます。

それから、71ページの③について、100 mg/kg体重/日のF<sub>1</sub>動物の体重増加抑制です。こちらについては毒性影響としなくてよいですかということで、先生方からは影響としたほうがよいというコメントをいただいています。ということで、70ページの児動物のところに体重増加抑制が追記されております。ありがとうございました。

それから、④について、開眼遅延が認められていますけれども、こちらは発育遅延の影響であろうということで、本文中に記載がされております。先生方、この本文の記載でよろしかったですか。

ありがとうございます。

順番が逆な気もしますが、72ページの下側で現行ガイドラインとの相違が記載されております。幾つか相違点がございしますが、先生方からは、申請者の考察で問題なく、評価に用いてよいと回答いただいておりますので、よろしいかと思えます。

73ページ、今回追加された1世代の繁殖試験、こちらは今の2世代の繁殖試験②の追加試験というのですか、補足試験として実施されたものです。これについては、精巣での影響です。精巣上体尾部の精子数の低下について、堀本先生からは、毒性所見としないことでよいとは思いますが、本文中に記載があったほうがいいのではないのでしょうかということで、73ページの13行目から記載が追加されております。

堀本先生、この記載でよろしいですか。

○堀本専門委員

堀本です。

私はこれでいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

栗形先生もよろしいですか。

○栗形専門委員

記載するのはいいのですが、若干冗長かなと思いましたが。全体のバランスで、ここまで数字が要るのかなと。何となくここだけ書き過ぎのような印象もあったのですが、ここはもうちょっと数字は抜かしてもいいのかなとも思いましたが、記載することは賛同しております。事務局とここは温度差、堀本先生とも合わせて、もう少し冗長になるかどうか検討したほうがいいのかとも思いました。

以上です。

○小野座長

どうですか。背景データの括弧内の数字は外すというやり方もあるかもしれないのですが、堀本先生、お願いします。

○堀本専門委員

堀本です。

まさに先生が言われるように、これは精子検査を実際にやっている人は分かるのですが、そんなに微妙な数字をどうのこうのというようなレベルではないので、栗形先生が言われたように数字を細かく入れる必要はないのではないかなという気がします。最終的には毒性所見ではないので、さらっといってしまっているのではないかと思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、今、括弧内で細かい数字が全部入れてありますけれども、その数字は外した文章にするということにさせていただきたいと思います。

事務局、よろしいでしょうか。

○高橋専門職

承知いたしました。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、74ページの②です。包皮分離の遅延、膣開口の遅延が認められておりますが、こちらはいずれも発育遅延に起因した所見であろうということで、先生方からは御同意いただいております。本文中にその旨が記載されております。

それから、③として、精巣の比重量、精巣上体の重量減少は毒性所見としないということで、先生方はいずれも御同意いただいております。僅かな変化ということですか。

それから、④として2世代繁殖試験の補足として実施されたもので、参考資料としましたということで、こちら先生方から御同意いただいております。ということで、参考資料として記載されております。

次の試験、(4) 発生毒性試験(ラット) ①ということになっています。こちらについては、もともと毒性所見の表が記載がなかったのが、堀本先生が表にしたほうがよろしいのではないかとということで76ページの表41が追加されています。これは表にした場合、75ページの8行目ぐらいからの所見の文章の記載も必要なのですか。

○堀本専門委員

堀本です。

私の修正案は、私の修文以下全部がそのセットになっているという形ですね。

○小野座長

了解しました。オーケーです。

では、【事務局より】ということで、体重増加抑制についてはARfDのエンドポイントとしませんでしたということについては、先生方は御同意いただいております。

それから、②骨格変異についてはARfDのエンドポイントとしましたということですが、先生方はしなくてよろしいと。栗形先生からは単回で起こるような影響ではないのではないかとということで、それから、堀本先生も胎児の低体重に関連したものであるということで、ARfDのエンドポイントとする必要はないとコメントをいただいております。よろしいですか。

77ページのほうに行きまして、こちらガイドラインとの相違点が幾つかあるということですが、先生方からは評価資料としてよいということかと思いますが、よろしいですか。

ありがとうございます。

次の試験、(5) 発生毒性試験(ラット) ②ですが、こちらは【事務局より】ということで2つ事務局から質問がございますが、②のほうを先に御検討いただけたらと思います。この試験は非GLP試験で、本文へのこの試験の取扱いです。記載が必要かどうかということで、栗形先生からは必要なし、堀本先生からは不要と考えますと回答いただいておりますが、これは削除でよろしいということでしょうか。

ありがとうございます。

ということで、(5) 発生毒性試験(ラット) ②は今、参考資料となっておりますが、こ

れは削除ということにさせていただきたいと思います。

それから、(6) 発生毒性試験については、200 mg/kg体重/日の母動物で認められた肝臓の絶対、比重量増加については、血液学的検査等はされていないですけれども、評価書としては記載はそのままということで、先生方に御同意いただいております。堀本先生から一般毒性の結果と整合性を考慮してということですが、200 mg/kg体重/日と結構高い用量で実施されていますので、恐らく肝臓への影響は認められると思います。

それから、【事務局より】ということで、ガイドラインとの相違点がいくつかありますが、栗形先生からは基本的にいずれも申請者の考察のとおりでよいということかと思えます。堀本先生から、投与されていない期間の影響について考察が必要ではないかとコメントいただいておりますが、こちらの説明をいただけますでしょうか。

○堀本専門委員

堀本です。

ガイドラインが変更されたところで以前も話したかもしれないのですが、この試験自体は催奇形性という狭い範囲ではなくて、発生毒性の評価という形で評価目的が変わっていますので、催奇形性だけの期間ではなく、それ以後の期間の影響も評価する必要があるということで、そこについての考察を求めたということです。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

こちら事務局より既にリスク管理機関を通して考察を求めているということですので、後日考察が提出されるかと思えます。

○横山課長補佐

座長、少しよろしいでしょうか。

堀本専門委員からの考察するよという御指摘の御趣旨としまして、投与されていない期間に起きる可能性がある検体投与による影響について考察がちゃんと必要ということで、投与されていない期間、生殖器ですとか脳の発達が継続してみられるような時期というようなことを考慮して考察が必要であるというような御趣旨でよろしいのでしょうか。

○堀本専門委員

堀本です。

それでよろしいと思います。お願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○小野座長

よろしくお願いたします。

では、先に進みたいと思います。(7) 発生毒性試験(ウサギ)②となっていますが、こちらは非GLPで参考資料となっています。この試験はもともと用量設定試験です。これ

の前の試験の用量設定試験として実施されたもので、動物も少ないというものです。

栗形先生から記載があってもよろしいのではないかとコメントをいただいています。それから、堀本先生からは記載するほどの必要はないのではないかとコメントいただいています。まず、これは記載したほうがいいのかどうか決めたいと思うのですけれども、堀本先生、いかがですか。

○堀本専門委員

堀本です。

本試験のほうで今、最高用量のところ、肝重量のところ、毒性所見ということになっていきますので、中毒量を取られているという意味ではわざわざ入れる必要はないのかなというのと、もう一つ、やはりこの試験自体のクオリティーがあまりというか、当時のウサギ自体はコンベのウサギを使っていて、あまりクオリティーが高いというものでもないのかなということを考えて、私は参考資料にしなくてもいいのではないかとということでコメントさせていただきました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということですが、栗形先生、いかがですか。

御同意いただきました。

ということで、であれば、この試験は記載を削除という形にさせていただきたいと思えます。ありがとうございました。

一部、リスク管理機関の回答を待たなければいけない試験がありますが、生殖発生毒性関係についてはここまでとさせていただきます。

では、引き続きと言いつつ、結構時間が押してしまっていますが、事務局。いかがいたしましょうか。毒性試験もやってしまえますか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。もし可能でしたら、遺伝毒性までお願いできればと思います。

○小野座長

そうですね。

では、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○高橋専門職

遺伝毒性試験まで進めさせていただきたいと思えます。

80ページの【事務局より】のボックス、一番下、11行目下からでございますけれども、遺伝毒性試験についてでございます。前回審議の際に【事務局より】ボックスに記載しております①～④のような考察をいただきまして、生体内で問題となる遺伝毒性を発現する可能性は低く、安全係数については100で問題ないと結論いただいております。

ボックス内でお伺いしておりました点、81ページのほうになるのですけれども、本剤は

EUにおきましては農薬登録はありませんで、その理由の一つといたしまして、遺伝毒性物質であるということが挙げられております。欧州における評価と異なる評価となっておりますのが、83ページの*in vivo*の試験の一番下のところです。UDS試験①、②とございますけれども、こちらの①の試験が、EUにおきましては500 mg/kg体重投与群におきまして”equivocal”、UDS試験②のほうが、こちら500 mg/kg体重で”positive”という結果で評価されておりました、これを理由に登録されていないということがございました。

先生方に念のため御確認いただいておりますところ、杉山専門委員からは、げっ歯類においては発がん性が認められないことから、生体内において遺伝毒性を示す懸念は低いとの考察に異論はございませんといただいております。

本間専門委員からは、特段コメント等はありませんといただいております。

遺伝毒性試験につきまして、結果は82ページから83ページにかけて表43に記載のとおりとなっております。

83ページ2行目の下からの【事務局より】ボックスでございますけれども、1点目が記載の修正についてお知らせしているところでございます。

2点目でございますけれども、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエの考察を記載してございます。①～⑧につきまして考察されておりました、主な相違点といたしましては、試験菌株の相違や設定用量の違い、プレートの数、3連で実施するところを2枚のプレートで実施している。また、観察細胞数の不足等が挙げられているところでございます。杉山専門委員からは、①～⑧の考察につきまして追加のコメント等はございませんといただいております。

遺伝毒性試験につきまして以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

遺伝毒性試験について、順番が逆になりますけれども、83ページ、84ページでいくつかの試験で現行ガイドラインとの相違点の考察が記載されていますが、こちらについてはいずれも評価資料としては採用してよいということで、先生方、よろしかったですか。

ということで、試験結果が一覧されていますが、一部、83ページの*in vivo*のUDS試験①、②というのが、今の表で陰性になっていますが、EUでは”equivocal”若しくは”positive”という判断をされているといったことは事務局から説明がございましたとおりですが、先生方、全体を通していかがでしょうか。

杉山先生。

○杉山専門委員

杉山です。

既にコメントは載せさせてもらっておりますけれども、やはりげっ歯類で遺伝発がん性は認められないということも踏まえますと、一部試験で陽性というのは確かにございますけれども、相互関係として生体内において特段問題になる遺伝毒性はないと考えられると

いう結論で問題ないかと考えます。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

本間先生、いかがでしょうか。

○本間専門委員

私のほうも特にありません。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、いずれの先生からも、一部、*in vitro*のほうの試験ですかね。陽性の結果がございしますが、全体として毒性について懸念はないという考察でよろしいのではないかとということでございました。

では、遺伝毒性試験の部分については、表の修正が一部されていますが、現在の評価書案どおりとさせていただきたいと思います。

では、いかがいたしましょうか。

○横山課長補佐

この先は次回以降ということでお願いできればと思います。

評価書の記載で1点だけ御確認をお願いしたい点がございまして、75ページにお戻りいただいてもよろしいでしょうか。

75ページのラットの発生毒性試験の記載ぶりなのですけれども、こちらは栗形専門委員からは本文の記載を修正するという御意見をいただいている一方で、堀本専門委員からは表を作って見直しをしたほうがよいという御意見をいただいているところでして、どちらの記載にしたらよろしいか御指示いただいていたと思いますので、すみませんが、念のためお願いいたします。

○小野座長

これは、栗形先生は堀本先生に御提案いただいた表の形でよろしいですよ。

○栗形専門委員

栗形です。

表に記載するというので、75ページの8行目の一文は表に含まれるようになるかと思えます。

○小野座長

ありがとうございます。

表の形で記載するのが最近の評価書の形式だと思いますので、堀本先生に御提案いただいたとおり、表に記載するというので、今、本文中に記載されている所見について、表に含まれる部分は削除でよろしいのではないかと思います。堀本先生、先ほど一度コメントをいただきましたけれども、よろしいですよ。

○堀本専門委員

何で表にしたのかというと、母動物の体重増加抑制には統計学的有意差はないので、最近の書き方だと統計学的有意差がない場合はこういう形式で毒性所見と判断したという脚注を入れるパターンかなと思ったので、表形式にしてみました。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

ということで、事務局、表の形ということでよろしいですか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そうしましたときに、9行目からの記載です。骨格変異が母動物の体重増加抑制に関連するものという記載がなくなってしまうと、今回、児の骨格変異なのですけれども、ほかの毒性がみられる用量なのでエンドポイントにしないでよいというような御判断をいただいていることもございますので、この辺は表の脚注に説明を入れておくということでもよろしいでしょうか。

○小野座長

堀本先生もよろしいですか。

○堀本専門委員

堀本です。

それをお願いします。これはあくまでも胎児のほうの低体重に関連した骨化遅延ということになりますので、胎児と母動物の関係はあえて言わなくていいのではないかとということで、そのとおりでいいと思います。よろしくをお願いします。

○横山課長補佐

かしこまりました。ありがとうございます。

○小野座長

よろしく願いいたします。

それでは、本日、食品健康影響評価のところまで行きませんでしたので、この剤のADI、ARfDの議論については次回以降とさせていただきたいと思います。

では、今後の進め方について事務局からお願いします。

○栗山課長補佐

本剤については次回以降また継続審議ということで、今、確認事項を出しておりますので、その回答の時期とかも踏まえまして、次回以降のどこかでまた審議させていただければと思います。

あと、今後の日程ですけれども、本調査会は次回、3月17日金曜日の午前の開催を予定しております。

以上です。

○小野座長

ありがとうございました。

ほかに何かございますでしょうか。先生方からでも。

與語先生、お願いします。

○與語専門委員

簡単ですが、先ほど代謝の話が植物と動物であったので、その後色々考えたのですけれども、メールで全体でやり取りしても構わないですが、やはり次回もう一回審議したほうがいいですか。色々と頭で整理したほうがいいかなと思ったものですから。

○小野座長

どちらでもよろしいかなと思うのですけれども、記憶がフレッシュなうちにもしかしたらやり取りしたほうがいいのかなという気はしますので、メールでやり取りをまずしていただいて結構だと思います。修正いただいた部分については次回また議論することも可能ですので、よろしく願いいたします。

○與語専門委員

では、メールでよろしく願いいたします。失礼します。

○小野座長

先生方、ほかによろしいでしょうか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局からお知らせさせていただいてもよろしいですか。

今回の評価書案なのですけれども、今日の午後お送りさせていただくことになりまして、お忙しいところ、申し訳ございませんが、よろしく願いいたします。

それと、評価書の記載内容なのですけれども、本日、ガイドラインからの逸脱と試験の内容についてのお伺いがお問い合わせする順番が逆になっていて、進行がやりづらい内容になっておりまして申し訳なかったのですが、既に次の評価書案を準備していることもございまして、お送りする時点の評価書案ではガイドラインからの逸脱が後の記載の今の評価書の状態になっていますので、その点、お許しいただければと思ひまして御説明させていただきました。当日資料は御説明しやすいように逆にしようと思っております。申し訳ございません。

○小野座長

了解です。やはり採用していいかどうかを判断してから中身を議論したほうがよろしいかなと思いますので、よろしく願いいたします。

では、ほかに何かございますでしょうか。よろしいですか。

ないようでしたら、以上をもちまして第13回の農薬第一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