

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第 38 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 8 月 22 日（金） 14:00～17:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

3. 議事

- （１）農薬（シモキサニル、メタム）の食品健康影響評価について
- （２）その他

4. 出席者

（専門委員）

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、浅野専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、
林専門委員、平塚専門委員、福井専門委員、藤本専門委員、堀本専門委員、
山崎専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
丸野専門官、磯技術参与、河野技術参与、賀登係長、齊藤係長、木村専門職、
小牟田専門職

5. 配布資料

- | | |
|----------|------------------------------------|
| 資料 1 | 農薬専門調査会での審議状況一覧 |
| 資料 2 | シモキサニル農薬評価書（案）（非公開） |
| 資料 3 | メタム農薬評価書（案）（非公開） |
| 資料 4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 資料 5 | 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件について |
| 机上配布資料 1 | ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネートについて（非公開） |
| 机上配布資料 2 | メチルイソチオシアネート評価書案（非公表） |
| 机上配布資料 3 | ダゾメット評価書案（非公表） |
| 机上配布資料 4 | メタムアンモニウム塩のイヌ 1 年間慢性毒性試験報告書抜粋（非公表） |

机上配布資料 5 メタムアンモニウム塩の回答書（非公表）

机上配布資料 6 シモキサニルのイヌ 90 日間亜急性毒性試験報告書抜粋（非公表）

机上配布資料 7 メタムアンモニウム塩に関する参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 38 回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

なお、内閣府において 5 月 1 日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方、12 名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは 3 名の委員が出席しております。

もう 1 カ月たつのですが、7 月 15 日付で上席評価調整官であった前田が異動いたしまして、後任として高崎が評価調整官として着任しております。

○高崎評価調整官

高崎と申します。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、以後の進行を上路座長にお願いしたいと思います。

○上路座長

本日は暑いところを御出席いただきまして、ありがとうございます。

本日の議題は、シモキサニルとメタムの食品健康影響評価でございます。

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非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局のほうから資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料 2 シモキサニル農薬評価書（案）。

資料 3 メタム農薬評価書（案）。

資料 4 論点整理ペーパー。

資料 5 評価部会から幹事会に検討を依頼された案件についてということで、先日の 8 月 20 日の幹事会で検討された内容について御報告させていただきたいと思います。

また、机上配布資料 1 といったしましては、ダゾメット、メタム及びメチルイソチオシアネート、これら関連する物質ということで、どのような関連があるかということをもとめた資料を御用意しております。

また、机上配布資料 2 といったしまして、既にこの部会で御審議いただきましたメチルイ

ソチオシアネート、ダゾメットの評価書案をつけさせていただいております。今日御審議いただきますメタムとともに、この3剤、最終的には総合評価をお願いしたいと考えているところでございますので、今日のメタムの評価におかれましても、毒性のプロファイルなどを適宜御確認に御利用いただければと思います。

また、机上配布資料4といたしまして、メタムアンモニウム塩のイヌの1年間慢性毒性試験の抜粋を御用意しております。これは嘔吐が認められておりまして、その頻度と時期について御確認いただける資料となっております。

また、メタムアンモニウム塩につきまして、事前に先生方からいただきました、申請者に確認してくださいといったものの中で確認がとれたものにつきまして、机上配布資料5として御用意させていただいております。

続きまして、机上配布資料6ですが、こちらはシモキサニルの試験の報告書です。イヌの報告書で、体重及び摂餌量、こちらは御議論の中で必要に応じて御利用いただきたいと思いますと考えております。

机上配布資料7、これがメタムに関する資料で、こちらは御審議の中で御説明させていただきたいと考えております。

資料につきましては以上でございます。不足等ございましたら、随時事務局までお声かけいただければと思います。

○上路座長

続きまして、事務局のほうから、食品安全委員会における調査審議方法についてということで、調査審議等への参加に関する事項について御報告願います。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等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でした。

以上です。

○上路座長

確認書について相違ないと思います。

それでは、早速、シモキサニルの食品健康影響評価に入りたいと思います。

経緯も含めまして、事務局のほうから御説明願いたいと思います。

○丸野専門官

それでは、資料2をお願いいたします。シモキサニル農薬評価書でございます。

4ページをお願いいたします。4ページに審議の経緯が記載されておりまして、本剤につきましては、2011年1月24日にポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準及びインポートトレランス設定の要請に関して厚生労働大臣から評価要請があったものでございまし

て、2011 年 8 月、第 10 回農薬専門調査会評価第一部会で御議論いただいております。

前回の議論におきまして、食品健康影響評価以外の各項目について御審議いただきまして、追加資料要求事項を整理いただいたところでございます。今回は、これらの追加資料要求事項について申請者回答を中心に先生方に御検討いただければと思っております。

11 ページをお願いいたします。こちらの【事務局より】は前回も御説明したところでございますが、簡単に御説明させていただきます。

シモキサニルにつきましてはデュポン社、以下評価書では D 社とさせていただきますが、それと後発品メーカーである Oxon 社、以下評価書では O 社とさせていただきます、この 2 種類の原体がございまして、農薬抄録中の試験は D 社の原体を用いた結果ということでございます。一方で、O 社の原体につきましては、試験成績が入手できなかったということで、海外評価書を参照している形になっております。

その下の【事務局より】の 3. のところにもございますが、JMPS におきましては、D 社と O 社の原体は生体と環境への影響は同等であったと判断されているところでございます。

それでは、13 行目から動物体内運命試験でございます。

ラットの①吸収でございますが、12 ページ、追加資料要求事項 2 ということで出されております。

1. でございますが、血漿画分の $T_{1/2}$ には雌雄差がほとんどないということだが、全血中の $T_{1/2}$ は雌雄差が認められるということにつきましては、回答では、個体別の血中残留放射能推移及びグラフ、今回追記されたものですが、雌雄間に違いはほとんどなかったということで、平塚先生からは、了承という形でいただいております。

13 ページをお願いいたします。12 行目から③代謝でございます。

まず 26 行目からの文章でございますが、こちらは先ほどちょっと山添先生から御指摘があったところでございます。農薬抄録の IX-64 ページをお開きいただければと思うのですが、この代謝マップが示されているところでございます。代謝物 C から A まで、代謝物 H はグリシンなのですけれども、C というのがこの代謝マップの真ん中らへんにありますが、そこからグリシンが生成されるとなっているのですが、この閉環体である代謝物 C からグリシンに代謝されるのはちょっと考えにくいのではないかというコメントをいただいております。

それで、修文案として、評価書のシモキサニルはラット体内で、代謝物 A 又はシモキサニルの閉環体 C を経てというところですが、閉環体 C に変換され、さらにということに修正してはどうかと山添先生からコメントいただいております。閉環体 C に変換され、さらに H (グリシン) 及び極性アミノ酸抱合体の極性成分へと代謝されると考えられたということでございました。御検討いただければと思います。

続きに行かせていただきますが、14 ページの 2 行目から【事務局より】のボックスがご

ざいます。こちらは矢印の下にポツが3つありますが、2つ目のところですが、報告書を確認したところ、尿中には未変化のシモキサニルは認められず、糞中には痕跡程度検出されたということ、また3つ目のポツで、胆汁中には未変化のシモキサニルは認められていないということでした。

この旨を13ページの本文17行目から追記する形で、事務局送付後修文となっておりますが、文章を追記いたしております。御確認いただければと思います。

その下の14ページの2個目のボックスの追加資料要求事項1、2は、抄録の記載整備に係るものということでございます。

その次の5行目からがb. ラット②ということで、15ページをお願いいたします。4行目から追加資料要求事項3、平塚先生からいただいているところで、1. の下線が引かれているところですが、馬尿酸及びフェニルアセト尿酸と抱合体を形成しということで、回答が下にあるのですが、「フェニルアセト尿酸」を「フェナセツール酸」に訂正しということで、化学構造から、代謝物が形成される可能性があると考えられたと回答がありました。

その下、平塚先生からは、申請者の回答について了承しますということでいただいております。

16ページのb. のところは、事務局修文ということで記載しております。

(2) 畜産動物(ヤギ)は特にございませぬ。

動物のほうは以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

もう既に3年も前に審議された剤ですので、皆さんお忘れかもしれませんが、前の評価第一部会のメンバーで出された申請者への質問事項に対しては、その時点で問題を提起された先生方には回答を了承していただいているということになっています。そういう意味で、この動物体内運命のところは、平塚先生が出されたところ、それも平塚先生が一応御了承いただいているということで話は進めていきたいと思ひます。

毒性のところについても相磯先生がたくさん出していただいていますけれども、それも一応御了承いただいているということで進めさせていただきたいと思ひます。

今、動物体内運命のところでは幾つか説明がありましたけれども、13ページの27行目の山添先生からの御指摘のところは、確かにCからHに行くというわけではないと思ひれますので、先生からの御指摘のとおり直すのが一番妥当だと思ひます。

平塚先生、これについてはよろしいですか。

○平塚専門委員

はい。

○上路座長

あと、事務局のほうで幾つか修正がありましたけれども、修文案に対しましては、動物の先生方、平塚先生、山崎先生、篠原先生、何か御意見ございますか。よろしいでしょう

か。

○山崎専門委員

結構です。

○上路座長

篠原先生もよろしいでしょうか。

それでは、御了承を得たということで、動物のところは終わりにしたいと思います。

次をお願いします。

○丸野専門官

それでは、17 ページをお願いいたします。13 行目から「植物体内運命試験」ということでございます。

まず(1)①ぶどうでございますが、22 行目から、上路先生と清家先生から修正の御指示をいただいているところでございます。網かけしているところが各先生からいただいたところでございますが、大変恐縮ですけれども、25 行目の 64.7%TRR の水溶性画分のところの上路先生からの削除の指示が抜けておりまして、上路先生から削除の指示をいただいております。ということで、清家先生の修正の指示とかぶる形になりますので、ここは御検討いただければと思います。

あとは、18 ページ以降、各項目がございますが、先生方から修文の御指示をいただいております。18 ページの一番下の追加資料要求事項 1、4 のところは、抄録の記載整備等の御指摘をいただいたところでございます。

19 ページをお願いいたします。以降(2)レタス①、(3)レタス②、(4)ばれいしょ①等、記載されておりますが、修正の指示をいただいているところと、あと、ばれいしょとレタスのところで代謝物 H、こちらは先ほども出ましたグリシンですけれども、あと A が 10%TRR を超えて認められているということで、食品健康影響評価、後のところでございますが、そこで暴露評価対象物質の御検討をいただければと思います。

21 ページをお願いいたします。土壌中運命試験でございますが、(1)好氣的土壌中運命試験の追加資料要求事項 5 ということで上路先生、田村先生からいただいているところですが、こちらは抄録の整備ということでございます。

22 ページをお願いいたします。4. の(3)水中光分解試験でございますが、23 ページをお願いいたします。23 ページの 2 行目からのボックスで追加資料要求事項 6 ということで、親化合物の減少量と、分解物 C 及び E の生成量の物質収支が著しく異なるということで、つきまして、回答としては、多数の微量分解物が生成して、これらが合算したら良好な物質収支となるということでございました。

また、23 ページ、13 行目から土壌残留試験でございますが、24 ページのボックスに追加資料要求事項 7 ということで、代謝物 C を加えた半減期を算出し、追記ということで、表のとおり追記されております。

6. 作物残留試験は、特に追加資料要求事項はございません。

植物環境は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

前の指摘に対しましては、田村先生からの御了承もいただいておりますし、私自身もオーケーしております。

清家先生、これは直していただきたいと思いますけれども、植物と環境のところで何かお気づきの点はございますか。

○清家専門委員

特段大きなところはありません。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、了解ということで、次へ進んでください。

○丸野専門官

先生、すみません。17 ページの（１）①のところで、22～27 行目が上路先生案、28～33 行目が清家先生案ということですが、こちらはどういたしましょうか。

○上路座長

修正がほとんど同じですから、どちらか片方を取ればよいということです。同じことだと思いますから、22～27 行目を取っていただければ、それでいいのではないかと思います。お願いします。

○丸野専門官

それでは、24 ページをお願いいたします。15 行目から一般薬理試験でございます。一般薬理試験につきましては、特に追加資料要求事項はございません。

25 ページをお願いいたします。7 行目からボックスがございますが、ARfD のエンドポイントにつきまして、臨床症状や体重増加抑制等の影響につきましては、投与後のどの段階で認められたかを報告書で確認いたしまして、表中の各項目にマーカーをしておりますけれども、事務局送付後修正ということで記載しております。

26 ページをお願いいたします。8. 急性毒性試験ですが、表 9 の下から 1 つ目のカラムの吸入のところで相磯先生から修正いただいております。

また、表の上から 2 つ目の経口の SD ラットのところで、事務局送付後修正ということで報告書等を踏まえて確認して追記したところなのですが、体位屈曲のところで報告書は low carriage となっております、こちらはこの所見名で正しいかどうか御確認いただければと思います。これが正しければ、英語は削除して日本語だけでいいのか確認いただければと思います。

27 ページをお願いいたします。眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験は特に追加資料要求事項はございません。

急性毒性は以上でございます。

○上路座長

ありがとうございます。

ARfD の設定が最近始まったものですから、それに見合った評価書の書き方になったということで、表 8 の死亡の例数とか、その後のほうにも出てくると思いますがけれども、その症状が出たのが一体いつなのかということが少し加えられたという、評価書の書き方が変わってきたということがございます。

まず最初に、表 8 の一般薬理試験のところを御確認いただきまして、ここで何かおかしいことはありませんか。修正がありますけれどもこれでよろしいでしょうか。

特に御指摘がなければ、そのまま続けます。

○赤池副座長

そのまま問題ないと思います。

○上路座長

よろしいでしょうか。

それでは、表 9 のところにつきまして、まず最初に、先ほど事務局のほうで言われた経口の SD ラットのところで体位屈曲 (low carriage)、ここについて体位屈曲という訳でいいのだったらこの括弧の中の low carriage を外すということなのではけれども、それでよろしいですか。

浅野先生。

○浅野専門委員

体位屈曲と low carriage はイコールですか。ちょっと low carriage とは結びつかないと思うのですが、結びつくのですか。いいですか。

○赤池副座長

これでもいいかなと思ったのですが、おかしいですか。

○浅野専門委員

屈曲ですね。

これは初めて見る所見だったので、ちょっと違和感があったのですが、大丈夫ですか。

○赤池副座長

要するに低くしているということですが、屈曲して低くしているという解釈でいけば、これでもいいかなと思ったのです。

○浅野専門委員

低姿勢とか。

○赤池副座長

ええ。

○浅野専門委員

わかりました。

○赤池副座長

低体位というのもちょっとおかしいですので、全体に体を沈めたような状態ですけれども、山添先生、いかがですか。私も初めて見る用語であるので、まあ、これでもいいかなというぐらいのことなのですが。

○山添委員

浅野先生は屈曲というのをちょっと心配されているのではないかと思いますのですけれども、でも、ほかに何があるかといったら、なかなかないですね。

○上路座長

林先生。

○林専門委員

では、このまま英語も残しておけばいいのではないですか。

○上路座長

でも、残したら今度は、体位屈曲というのは訳し方がおかしいではないかと言われませんか。

○林専門委員

では、もしいい訳が出てきたら、それに置きかえる。

○上路座長

そうしましょう。では、2つ並べておいて、うちの部会としては、適切な訳がなく、英語が本当にいいのかどうかという疑問を残しながらこう書いたということにしましょうか。

相磯先生。

○相磯専門委員

私もいい訳が思い浮かばないのですけれども、その1つ前の腹臥位と低姿勢というのはほぼ同じようなものと考えれば、不確実な訳を残しておくよりも、切ってしまったらどうでしょうか。

○上路座長

腹臥位だけ残して体位屈曲を削除。いいですか。では、そうさせてください。お願いします。

あと、そのほかの ICR マウスの経口のところとか吸入の試験のところ、相磯先生から背部びらんという修正が出ておりますけれども、これにつきましては。

○相磯専門委員

これは背中のびらんと言うよりも背部びらんとしたほうが通りがいいのかなということです。

○上路座長

ほかの先生方、この症状について、おかしいという御指摘はございませんでしょうか。いいですか。

では、今御覧いただきました表9のところの症状は修正が入りましたので、事務局で対

応いただきたいと思います。

それでは、次の亜急性毒性のところからお願いします。

○丸野専門官

27 ページをお願いいたします。13 行目から亜急性毒性試験、(1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験でございます。

まず、28 ページの本文中ですが、相磯先生から 6～11 行目にかけて修文いただいております。

その下ですが、表中も相磯先生から修正いただいております。

23 行目から追加資料要求事項 9 というところのボックスで、白血球及びリンパ球の減少について、メカニズム等を再考察することということで、29 ページにその回答が記載されております。ちょっと多岐にわたるのですが、造血に關与する臓器・器官には変化が見られなかったということで、ストレス及び内因性糖質コルチコイドの放出増加が可能性のある一つの原因と、まとめるとそういう形で記載されています。

こちらにつきましては、藤本先生、浅野先生から、了解という形でいただいております。

追加資料要求事項 10 がその下のボックスで 30 ページにかけてございますが、こちらは要求事項に従って修正された抄録が提出されたということで、先生方からは、回答内容を了解という形でいただいております。

(2) 90 日間亜急性毒性試験(ラット)のほうは、特段の要求事項はございません。

18 行目からが(3) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)①になります。

31 ページをお願いいたします。こちらの 18 行目からボックスで追加資料要求事項 11 がございます。膵臓腺房細胞変性・壊死等、所見のメカニズムを考察することということで、以下、回答に個別項目について記載されておりますが、膵臓腺房細胞変性等の作用機作は不明。32 ページにボックスの続きがありますが、腸間膜リンパ節のリンパ節炎は、膵臓の変化や腸間膜リンパ節に關係している可能性も考えられた等、以下記載されております。この内容につきましては、藤本先生と浅野先生からは、回答内容を了解という形でいただいております。

(4) 90 日間亜急性毒性試験(マウス)②は、特に追加資料要求事項はございません。

18 行目から(5) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)①でございます。

33 ページをお願いいたします。まず、13 行目から表 19 がございますが、250/500 ppm の雄のところで相磯先生から乏精子症という形で修正をいただいております。

また、雌の 200 ppm 以上のところで体重増加抑制とございます。こちらはいつから見られた所見なのかというところを書いていなかったのですが、雌の 200 ppm のところについては、体重増加抑制が 0～1 週で認められたと。一方で、摂餌量減少も 0～1 週で認められたということで、こちらはこういう形でみられておりますが、単回投与による影響とみなしてよいかどうか御検討いただければと思います。

続きまして、34 ページに、同項目でございますが、追加資料要求事項 12 という形でメ

カニズム等の要求事項がございます。1. では、切迫と殺された個体で見られた変化及び考察ということで、その下の回答でございますが、以下のとおり整理されておまして、直接的な原因としては消化管内にみられた出血によると考察されるということでございます。

2. が精巣・精巣上体の所見が観察されているということで、そのメカニズムでございますが、35 ページのボックスの続きに記載されております。ちょっと長文でございますが、要するならば、精巣に対する直接的な毒性を示唆する所見は観察されなかったということで、成長抑制及び体重に対する影響に伴うものだという形で書かれております。

また、3. のところでは貧血のメカニズムですが、35 ページの3. では貧血のメカニズムは不明という形でございまして、以上につきましては、藤本先生から、回答内容を了解ということでございます。

精巣上体の動脈周囲炎のところは、追加資料要求事項 13、この次のところでございますけれども、これで影響と判断しないとなっておりますので、それでよいと考えますという形でいただいております。

35 ページの2 行目からが(6) 90 日間亜急性毒性試験(イヌ)②でございます。こちらはO 社の原体の試験でございまして、冒頭でもちょっと御説明しましたけれども、米国とEU の評価書をもとに事務局案がつくられております。前回審議でも胸腺重量の扱いについて御議論いただいたところでございます。

10 行目からが米国の評価書評価となっておりますが、米国の評価におきましては、最低用量から胸腺の重量減少又は萎縮が認められたということで、無毒性量は得られていない形になっております。

また、36 ページの2 行目からがEU の評価になっておりまして、こちらのほうは、400 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制や胸腺の影響、胸腺萎縮や胸腺重量減少が認められたということで、無毒性量が雌雄 200 ppm となっております。

こちらにつきましては、36 ページのEU の評価書評価と書いているところの上のボックスになりますが、藤本先生から、前回審議されたとおりという形でいただいておりますけれども、EU 同様に 400 ppm から影響と判断でよいと考えるということで、相磯先生、浅野先生からも、同じように御意見をいただいております。

表 21 のところなのですが、胸腺の重量減少の 400 ppm の雄のところでは脚注 a としております。この脚注 a は、ちょっと見切れておりますが、37 ページの一番上のところで 400 ppm では有意差はないが投与の影響と判断したとしてございます。

その下の表で、前回の審議の際に相磯先生と義澤先生からまとめていただいた表でございますが、(6) のところですが、こちらの雄の胸腺比重量については 800 ppm でも有意差が認められていないという形になっておりますので、脚注 a のところは 400 ppm の記載を削除して有意差はないが投与の影響と判断したとするほうが適切かということにつきまして、御検討いただければと思います。

次の3行目からの追加資料要求事項 23 については試験報告書は提出されなかったということで、浅野先生から、了解という形で回答いただいております。

亜急性は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

27 ページに戻ってください。亜急性毒性試験についてまとめていきたいと思います。

まず最初に、(1) 90 日間亜急性毒性/神経毒性併合試験(ラット)のところですか。ここに関する追加資料要求事項が 28 ページ以降にありますけれども、これについては、相磯先生、藤本先生、浅野先生、了承したということです。

それに基づきまして、表 11 の括弧の中です。この所見について御意見ございませんでしょうか。

相磯先生、修正が入っておりますけれども、これでよろしいでしょうか。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

そうしますと、それをもとにしまして上の文章をもう一度確認していただきたいのですが、9 行目からのところですか。3,000 ppm で投与群の精巣に長円形が認められたけれども異常はなかったということ。それと、13 行目、本試験において、1,500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制、3,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制等が認められたので、無毒性量は雄が 750 ppm、雌が 1,500 ppm ということでまとめられております。これでよろしいでしょうか。

藤本先生、よろしいですか。

○藤本専門委員

はい。

○上路座長

それでは、ラットの(1)のところはオーケーということにしたいと思います。

その次に、30 ページの(2)のところですか。ここに関しては何もございません。結局 2,000 ppm のところでの所見がとられておりまして、無毒性量は雄が 1,000 ppm、雌で 2,000 ppm ということでございます。これもこれでよろしいですね。

その次の(3)のマウスの1番目のところですか。これについても追加資料要求が出ていますけれども、これも御了承いただいたということになります。

表 15 の中の所見のところは少々御意見をいただいております。事務局で修正していただいておりますけれども、これはこれでよろしいでしょうか。

7,000 ppm のところの括弧は、死亡又は切迫と殺(全例)、そして、その後に括弧として蒼白以降の所見が全部入るということですね。

○横山課長補佐

死亡動物で認められた所見を括弧の中に入れました。

○上路座長

そのように書いたということですね。

○横山課長補佐

はい。

○上路座長

あと、体重増加抑制を 500 ppm でとっています。それも事務局が修正してくださったということになります。無毒性量は雄が 500 ppm で雌が 1,750 ppm ということです。藤本先生、よろしいですか。

○藤本専門委員

はい。

○上路座長

それでは、その次の亜急性のマウスの 2 番目の試験です。これについて大きな修正はございません。ここでの無毒性量が 450 ppm になっています。

その次のイヌのところですか。ここについて申請者のほうから回答が出されて、相磯先生、浅野先生から、了解しましたということですが、浅野先生、ここはいいですか。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

それと、表 19 の毒性所見、これについても先ほど説明がありましたけれども、括弧書きで死亡の事例、死亡の動物でどういう症状が認められたかということを追記いただいております。それが 1 つ。

それと、先ほど事務局のほうから説明がありましたけれども、表 19 の体重増加抑制及び摂餌量低下、0～7 日間というところをとっていいかどうか。これをとるかとりないかによって ARfD の所見に加わるかどうかになるものですから、これはデータを見たほうがいいのか。

○丸野専門官

でしたら、机上配布資料 6 をお願いいたします。開いて、表の横にページが書いてありますが、63 ページというところをお願いします。

こちらに“Body Weight Gains”、“Female”となっておりますが、横に“Week”を書いております。“Week”の“0 to 1”というところが上から 2 つ目になりますが、こちらは 100 ppm、200 ppm、500 ppm で有意差がついております。一方で、それ以降は 100 ppm、200 ppm では有意差がついてございません。

摂餌量については、今度は 69 ページをお願いいたします。“Weekly Food Consumption”ということで“Female”を書いてありますが、“Week”の“0 to 1”で 100 ppm、200 ppm、500 ppm で有意差がついております。

データはこのような形になっております。御検討いただければと思います。

○上路座長

どこからとるか。

○堀部課長補佐

補足ですけれども、100 ppm での体重、10 g 減少なのですが、このときの動物は 8 kg を超えています。9 kg 近くある動物の投与 1 週目の 10 g の減少で、その後は増加というか、増え方もそんなに対照群と遜色ない形に戻っているという状況です。

200 ppm のところは、9 kg での 200 g 以上、300 g 近い減少ですので、100 ppm のところと 200 ppm のところの出方をどう見ればいいのかというのが論点になってくようかと思っています。

実測のデータは、先ほど御紹介していたページ数で言うと、雌は 57 ページに実測値のデータの平均値がございます。

○上路座長

相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

今、事務局から説明いただいた雌 100 ppm のマイナス 10 g、この 9 kg の 10 g というのは毒性として余りはっきりしないと見ていいのではないかと思います。その次の 200 ppm の 8 kg の 200 g、これはやはりとらざるを得ないかと思います。

○上路座長

200 からとるのですか。

浅野先生の御意見は。

○浅野専門委員

まず 100 ppm に関してはとらなくてもいいと思います。200 ppm のほうも微妙なのですけれども、いつも反復投与の場合、有意差が最後まで残っているかというところで判断していたのですが、急性参照用量の件もありますので、ちょっとそこは注意しなければいけないなと思って、やはり変動の幅ということで検討すべきところだと思います。

今、200 に関して言えば、変化の数値というのが 200 か。

○相磯専門委員

よろしいですか。この 200 ppm、S.D.も大分広がってきていますから、これはやはり投与の影響とするには慎重にしたほうがいいかなと、今、意見を変えました。确实なところで 500 からにしたほうがいい。

○上路座長

藤本先生、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

そうですね。今おっしゃったように、200 ppm は最初からこの群だけすごく S.D.が大きいのですね。なので、ちょっと判断ができないかなという感じはあります。

その前に、ちょっと疑問なのですけれども、急性参照用量というのは、混餌で投与するときに忌避で食べなくなったようなときはどのように判断するのですか。そこがちょっと。一方で、これがそうかどうかよくわからないですけれども。

○横山課長補佐

今の御意見については幹事会でも随分御議論いただいております、混餌投与の場合、飼料の忌避が明確にわかっている、それによって体重が落ちているようなときは単回投与の影響と判断しなくてもいいのではないかという御意見をいただいているところでございます。

○藤本専門委員

もちろんそれがはっきりわかるときはそうなのですけれども、例えば今回の剤の場合、これは摂餌量が減少していますね。これは長期的に見て戻ってくれば忌避だとはわかるのです。でも、長期的に体重が落ちていれば、当然その分、なかなかそこは難しいなという気はするのです。

○上路座長

浅野先生のお考えはいかがでしょうか。

○浅野専門委員

試験期間を通じて有意差が出ているところからしっかりと毒性ととるというのが妥当ではないかと考えています。それなので、100は毒性としない。200の場合は最終的に有意差がついていますね、最後の段階で。これを毒性としないというのは、私自身としてはちょっと苦しいのかなと考えています。

○上路座長

ということになると、200で体重増加抑制。

○林専門委員

このへんは幹事会のときでもかなりもめるところで非常に難しいのですけれども、ARfDはそもそも単回投与の影響を、今この場合だと可能性で評価するということになるわけですね。だから、そこでも1つバイアスというかステップがかかっている。

あと、確かに餌の忌避というのはなかなか証明するのは難しいですけれども、摂餌量の低下というのがずっと起こっているわけで、やはりそれだけ食べにくいというところはあるのではないかな。

実際の体重の増加を眺めていても、全てずっと用量依存的についているわけでもないですね。だから、有意差もあちこちにぼつぼつとはついてはいるけれども、こういう状態のデータをARfDの設定根拠の候補として使っていいものなのかどうなのか。

これは90日間投与ですね。90日の試験が始まった頭のところだけ、それも幅があって少なくとも1週間の結果を見ているわけですね。投与初日のデータではないわけですね。だから、それも踏まえると、最終的にはエキスパートジャッジでお願いすればいいと思うのですけれども、非常に難しいなと思いながら見ていました。

○上路座長

今、林先生からそういうコメントが出ましたけれども、毒性の先生方のエキスパートジャッジです。

○堀部課長補佐

2つの事柄を分けて整理していただいたほうがよくて、1つは、先ほど浅野先生がおっしゃったように、この試験における90日間の影響としての体重増加抑制をどこからとるかということで、恐らく浅野先生は、先ほど、有意差がある程度ついている200からとってという御意見だったし、相磯先生は500からでもいいのではないかと御提案だったのではないかと思います。

それはそれで、毒性所見の表としてどこからとるとするのは、そこをご判断をいただいた上で、では、最初の1週目の体重の減り方をどのようにとるのかという別の問題として2つの事柄を整理していただいたほうがいいと思っています。

なので、先ほどから相磯先生、浅野先生から御提案があったのは、まずはこの試験の無毒性量を得るための毒性としての体重増加抑制がどこから出ているのかということを御判断いただくのと、切り離して、0～1週をどう見るかという2種類の御議論をいただけるとよいのかと思います。

ちなみに、ラットの試験などでも、この剤は比較的早い時期から体重に影響が出ていそうだというのは、例えば繁殖の試験などでも、発達毒性試験は強制経口の試験ですがけれども、ここでもラットの妊娠7日目で体重増加抑制が出るという所見はありますので、剤のプロファイルとして、比較的早い時期に体重に何か影響があるかもしれないというのは恐らくあるのだらうと思うのです。

○上路座長

事務局のほうでまとめていただきましたけれども、量的に200というところで体重増加抑制をとってもいいのではなかろうかというのが浅野先生で、そこは。

○浅野専門委員

”Weekly Food Consumption”のほうは最後まで有意差がついているのですけれども、体重増加に関しては200で有意差がついているのは最初だけですね。それが確認できましたので、私の意見としても、毒性用量というのは90日間の反復投与毒性試験としては500ppmが妥当ではないかと言わせていただきます。

○上路座長

ありがとうございます。

500のところで体重増加抑制ということで、1つ上に上がるわけですね。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

摂餌量は 200 ということですか。

○堀部課長補佐

摂餌量は基本的には体重とセットの用量でとっていただくので、体重も摂餌量も今の御判断だと多分 500 に上げるという形になろうかと思います。

○上路座長

わかりました。ありがとうございました。

○堀部課長補佐

そのときに 200 の 0～1 週のを単回投与の影響とするかどうかというところが。そこは無関係だという御判断をいただければ、それでここは決着かなと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

○三森委員

やはり 0～1 週の間に行っている変化なのですね。投与直後ということについては類推でしかないと思うのです。摂餌量が落ちていきますので、摂食忌避による可能性は否定できないと思います。ですから、先ほど林先生がおっしゃったように、ここから ARfD の根拠として持っていくのは少しきつい気がします。

○上路座長

わかりました。

最終的にまとめますと、結局 7 行目から書いてあるところになるのですけれども、200 ppm の雄で RBC 減少等、雌で尿ケトン体増加となるのですね。そういうことが認められたという結論でよろしいでしょうか。

尿ケトン体というのは重要な毒性所見なのですか。私はそこがわからないのですけれども。

○山添委員

この物質、先ほどからグリシンなどに代謝されるという話がありましたね。結局、脱アミノすればケトン体ですね。だから、本当に metabolic なのか、それとも代謝の寄与からそちらへ contribution しているのか、そのところが明確に区別できるのかどうか判断のポイントだと思います。

○上路座長

そういうのは毒性所見と言えるのですか。

○山添委員

私としては明確に判断できないのではないかと。

○上路座長

ということは、山添先生のお言葉を聞くと、雌に関しては無毒性量は 500 でもいいではないかという御判断のように伺いました。

○山添委員

そのへんの最終判断は毒性の先生ですけれども、検査値そのものについてはちょっとクエスチョンマークだと。

○上路座長

私も尿ケトン体というのは本当に毒性所見なのかと。そのように見えますか。

○浅野専門委員

尿ケトン体、アシドーシスというのがもし毒性だったら出てくると思うのですけれども、そうすると血液生化学データ、これもやはり相当するものが動いてくるはずですので、先ほどの山添先生のおっしゃられた可能性も考えると、毒性評価としてしっかりととるべきものかどうかというのは非常に疑問が残るところだと思うのです。ですから、この部分では尿ケトン体増加に関しては毒性ととらなくてもいいのかなと判断しています。

○上路座長

藤本先生はそういう判断でよろしいですか。

○藤本専門委員

表 19 を最終的にはどう修正するかということだと思うのですけれども、今の論理からすると、これは雄雌ともケトン体は削除するということですね。

○上路座長

そういうことですね。

○藤本専門委員

では、それで結構です。

○上路座長

表 19 は、250/500 ppm で雄のほうの「尿比重及びケトン体増加」、ここのところも外してもらおうということ。文章も、無毒性量は雄が 100、雌が 200 ということにしてください。

先ほど来出ていた ARfD のエンドポイントからも外すということになる。

○三森委員

座長、もう一ついいですか。表 19 の雌の 250/500 ppm 群の切迫と殺 1 例についての所見ですが、網かけをしてある消化管全体における暗赤色内容物云々とありますね。これは全て剖検所見ですが、34 ページの申請者からの回答の 1. に、切迫と殺 1 例に見られた変化で病理組織学的所見が載っています。盲腸粘膜下層における化膿性炎症、肺における化膿性炎症に匹敵するのではないのでしょうか。普通は組織学的な変化を載せるということだと思います。

○堀部課長補佐

切迫と殺の場合は、病理をやっている場合とやっていない場合があるので、やっていない場合には肉眼でも入れているケースがあって、今回、質問によって新しく病理の結果が出てきているので、病理をつけ加えたことによって、先ほど三森先生がおっしゃったように、いなくなる所見があるのであれば削除すればいいと思うのですけれども。

必ずしも病理をやらないケースがあり得ますので、念のために書いていたのですが、も

し病理で出てくる所見と重複するものがあれば、それは御削除いただいてもよろしいかと思ひます。要するに剤のプロファイルがわかればいい話ですので。

○三森委員

そうすると、やはり組織所見が載っていますから、こちらを書いたほうがよいのではと思ひますが、いかがでしょうか。

○上路座長

そうですね。

毒性の先生方、よろしいですか。では、そのように改めてください。

すみません、ごたごたしました。最終的には無毒性量が設定されたということになります。

もう一つ、亜急性毒性試験のイヌでございます。イヌについては米国の評価書と EU の評価書と両方に書いてあるのだけれども、どちらの所見のほうが合理性があるかということだと思ひます。藤本先生からは 200 ということで、EFSA のほうを支持したいということで伺いました。

相磯先生もそうですね。

浅野先生も、雌雄 400 から毒性所見としてとるということで、結局 EU の評価書評価のほうを採用するという結論に見えます。そういう判断でよろしいでしょうか。

藤本先生、よろしいですか。

○藤本専門委員

はい。書きましたとおり、前回御議論があったとおりで、重量だけで見るときには明らかに有意差がついていないことから判断して、200 ppm では、平均値だけ見ると非常に用量相関性は反映しているように見えるのですけれども、有意差がないということからは、かなりの個体差がうかがえて、前回の議論にあったように、もともとそういうものなのということです。ですから、最終的には次のページにある表を見て、実際に萎縮が見られるところを基準にとるという判断でよろしいと思ひます。

○上路座長

ありがとうございます。

書き方も、米国の評価書評価と EU と両方並べていますけれども、結果的に EU のほうだけ残して、米国のほうは削るということになるかと思ひます。

相磯先生、それでよろしいでしょうか。

○相磯専門委員

はい。

あと、表 21 の先ほど事務局から問い合わせがありました脚注の有意差の話で、400 ppm では有意差はないが投与の影響と判断したという脚注、これは雄の 800 で有意差がついていないのですね。だから、事務局案で、400ppm は取って、有意差はないがということで。

○上路座長

縛りをつけないで。

○相磯専門委員

はい。事務局案に従いたいと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○浅野専門委員

今の胸腺の重量のところなのですが、これは有意差がないのですね。胸腺の萎縮という病理所見はしっかりと 400 ppm でとれています。これは EU もその判断で評価していますね。ですから、あえて有意差がないものを毒性所見に加える必要もないのではないかと考えているのですけれども、いかがでしょうか。

○上路座長

そこは随分議論したのではないかと。

○浅野専門委員

そうなのですか。

○上路座長

そうなのです。確かに有意差がついていないのだけれども、このボックスの中の数字だけから見ると、いかにもあるように見えるのですね。

はい。

○林専門委員

このへんは昔からずっと議論のあるところで、マウス、ラットの試験においては統計学的な評価を十分尊重しましょうということなのですが、イヌの場合は 1 群の頭数も少ないし、あとはばらつきも大きいということが頻繁に見られるということで、イヌに関してはエキスパートジャッジというものを優先的に考えたかどうかというのが食品安全委員会の考えだと理解しています。

○浅野専門委員

わかりました。了解しました。

○上路座長

ということで、400 のところの胸腺萎縮の所見はそのままにしておく。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

ありがとうございます。

ということで、亜急性の 6 本の試験についてはまとめていただけたと思います。

事務局、それでよろしいでしょうか。

それでは、37 ページの慢性毒性のところからお願いします。

○丸野専門官

37 ページをお願いいたします。5 行目から 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験ということで、(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①でございます。

38 ページに追加資料要求事項 13 ということでございまして、精巣上体の動脈周囲炎が毒性でないとする根拠を示すことということです。

回答がその下のとおり示されておりまして、藤本先生と、次のページになりますが、ボックスの続きで浅野先生からは、了承という形でいただいております。

39 ページをお願いいたします。2 行目からが (2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②でございます。こちら O 社の原体を使ったものでございまして、10 行目から米国の評価書評価ということで、最低用量から胸腺の絶対重量及び比重量で萎縮等が認められたという形になっております。

また、17 行目からが EU の評価書評価ということで、雄では 100 ppm 投与群で精巣の萎縮が認められ、雌では検体投与による影響は認められなかったという形になっております。

こちらにつきましても、先生方に御検討いただきました。41 ページをお願いいたします。そちらに藤本先生、相磯先生からのコメントがございます。藤本先生からは、前回の提案どおり、EU と同様ということかと思いますが、重量で有意差のあった 200 ppm からの影響という形で、相磯先生からも同様にコメントをいただいております。

40 ページへお戻りください。表 25 の雄の 200 ppm 投与群のところですが、精巣上体の所見につきまして、相磯先生と浅野先生から同じ箇所について修正案をいただいております。相磯先生からは精巣管精巣上体管内というところを削除いただいていたところですが、浅野先生の修正案ではこちらが残った形になっておりまして、どちらが適切かということで御検討いただければと思います。

41 ページをお願いいたします。(3) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ①でございます。表 27-1 で相磯先生から表の修正をいただいております。

また、43 ページからボックスで追加資料要求事項 14 がありますが、こちらの 1. 2. は抄録の記載整備という形で、3. からメカニズムの考察、4. も同様の形ですが、回答が以下のとおり出されておりまして、先生方に事前に確認いただいたところ、藤本先生、浅野先生からは、了解という形でいただいております。

44 ページのもう一つのボックスのほうは追加資料要求事項 16 ということで、精巣、精巣上体の所見のメカニズムについてということで、回答がその下に記載されておりまして、45 ページに続きになっておりますが、先生方に確認いただきまして、藤本先生、浅野先生からは、回答内容を了解という形でいただいております。

続きまして、6 行目からが (4) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット) ②、こちらのほうは追加資料要求事項等は特にございません。

46 ページの 16 行目からが (5) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ①です。まず事務局

修文ということで、26 行目の十二指腸のところで腺ろ胞/拡張等とありますが、これは抄録等でも嚢胞とされていたものですので、申しわけございません、ちょっと修正を間違えておりました。もとに戻させていただければと思います。

同様に、47 ページの表 31 も空腸の腺嚢胞が腺ろ胞と修正されているところがございます、こちらすみませんが適切に修正させていただければと思います。

その下の 10 行目からのボックスが追加資料要求事項 15 ということで、1. の非腫瘍性病変ですが、所見の程度を加味した評価を実施するという事。

また、3. では、過形成性胃疾患及び嚢胞性腸症のメカニズムの考察ということ。

4. は、骨髓のうっ血ということに関して追加資料要求を出されていたところで、そのボックスの続きで 48 ページになりますが、回答が以下のとおり出されております。

藤本先生、浅野先生からは、了解という形で前もっていただいております。

48 ページの 2 行目からが、(6) 18 か月間発がん性試験 (マウス) ②でございます。こちら O 社の試験でございます。

49 ページをお願いいたします。こちらの 1 行目からが JMPS の評価書評価という形で記載されております。また、7 行目からが EU の評価書評価ということで、JMPS ではエンドポイントの記載等はなく、このとおりの結果の記載のみでございました。

先生方に御検討いただいたところでございますが、50 ページのボックスの続きですけれども、藤本先生からは、データが記載されている EU の評価結果を採用。また、相磯先生、浅野先生からも同様に、EU の評価結果を採用という形でいただいております。

また、49 ページの表 33 にお戻りいただきまして、相磯先生から表の修正、所見の修正をいただいております。

慢性毒性/発がん性は以上になります。

○上路座長

ありがとうございます。

それでは、37 ページに戻っていただきたいと思います。表 22 と表 24 のタイトルが亜急性毒性になっていますけれども、これは両方とも慢性毒性に直してください。

それと、ボックスの中は、藤本先生と浅野先生いずれの先生からも了承というのが基本的に出てきていると思いますので、御了承いただいたと思います。

最初のイヌの 1 年間のほうに関しましては、ここで毒性所見も御覧のとおりで、無毒性量が雄で 100、雌で最高用量の 300 という値です。

その次のイヌの 2 番目の試験で EU とアメリカの評価書評価ということですが、これに関しては EU の評価書評価のほうが適切であるだろうと考えているのですが、そういうことでよろしいでしょうか。

39 ページの 19 行目の病理組織学的のソという字が、ちょっと変な字が入っていますが、これは除いていただきまして、この無毒性量が雄で 50、雌で 100 という値でございます。これについて、これでいいかどうかを御確認いただきたい。

それと、表 25 の中の 40 ページの相磯先生と浅野先生の毒性所見はちょっと表現が違うので、ここだけ確認をお願いします。

○浅野専門委員

これは相磯先生の表現でお願いいたします。

○上路座長

それでは、40 ページの所見は浅野先生ではなくて相磯先生の所見に直してください。

それと、イヌの 2 番目の評価書評価のところの EU の評価書評価ということで、藤本先生はそれでいいですね。精巢の萎縮が認められたと非常に明確に書かれておりますので、それでよろしいでしょうか。39 ページのほうのイヌの 2 つ目の試験です。

○藤本専門委員

結構です。

○上路座長

浅野先生もそれでよろしいですね。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

その次のラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験につきましても、追加資料要求事項に対しては御了承いただいたということで、表 27-1 についていくつか修正がありますけれども、これはそれでよろしいですね。何かおかしいところはございませんか。それでよろしければ、ここでも無毒性量が雌雄とも 100 ということです。

赤池先生、42 ページの 5 行目に 700 ppm 以上投与群の雌雄で神経毒性が認められたと書いてあるのですけれども、これは問題ありませんか。

○赤池副座長

41 ページからつながっていきまして、700 ppm 以上の雄で網膜萎縮、同群の雌で坐骨神経軸索/ミエリン変性ですから、これは明らかな神経毒性ですので、この表現で結構です。

○上路座長

わかりました。どうもすみません。ありがとうございます。それでは、無毒性量のところはそれでいいということになります。

その次の 45 ページの (4) のラットの 2 番目の試験です。これは審議済み。これも無毒性量は雄が 100、雌が 500 ということです。

その次の (5) のマウスの 1 番目の試験、これは先ほど事務局のほうで言われました「腺ろ胞/拡張」の字をもとに戻してくださいということがありました。質問事項に対してもということになります。ここも何もないですね。

その次のマウスの 2 番目の試験、ここでも JMPS と EU の評価書評価が入っていますけれども、相磯先生、浅野先生から、EU の評価書評価結果を採用すべきということが書かれております。

藤本先生のお考えもそれでよろしいですね。

○藤本専門委員

そうなのですが、ちょっと不勉強でよくわからなかったのですが、事務局からいただいた、JMPS の評価は農薬のスペックの評価であることも考慮というところが正確にどういう意味合いなのかわからなかったのです。この JMPS の数値は実際低いので、それを採用しなかったことについて何らかの理由というか、それは少し書いて、データがないということでもいいかとは思ったのですけれども、今のスペック評価であることという意味合いのことをもしその理由として挙げるのであれば、それを含めて少し記したほうがいいかと思います。

○上路座長

もともと JMPS の評価書評価はここに書かないです。削除する。

○藤本専門委員

一切削除。そうですか。

○上路座長

今、2つのどちらをとろうかと考えていて、そういうことで来ていたと思うので。あえてまた入れましょうか。いいですか。

○藤本専門委員

わかりました。そこがよくわからなくて、書かなかったらそれははなから存在しない。

○上路座長

それでいいですか。

○藤本専門委員

わかりました。

○上路座長

ありがとうございます。

○堀部課長補佐

藤本先生、ちなみに JMPS で何を見ているかということなのですが、農薬のスペックを見ている会議の中で、ハザードを同定するために幾つかの毒性試験の結果を見えます。ハザードとしてどこらへんで影響が出るかだけを書いているもので、詳細に何が起こったかというのを掘り下げる性質の会議ではないので書いていなかったというのが実際です。

○上路座長

それでは、全体を通しまして、慢毒あるいは発がん性併合試験のところ、よろしいでしょうか。

それでは、50 ページの生殖発生をお願いします。

○丸野専門官

それでは、50 ページをお願いいたします。

3行目からですが、(1) 2世代繁殖試験(ラット)①でございます。こちらは51ページをお願いいたします。表35のところなのですが、大変申しわけございません。児動物のところ、雄の1,500 ppm、雌の500 ppm以上で低体重としておりますが、こちらは繁殖試験でございまして、一定期間体重の減少ということで、通常どおり体重増加抑制とするほうが適切かどうか御検討いただければと思います。

4行目から(2)のラットの②、こちらは審議済みということで、特段の追加資料要求事項はございません。

53ページをお願いいたします。(3)発生毒性試験(ラット)①ということで、18行目から追加資料要求事項17でございます。腹あたりの平均奇形胎児数及び平均変異胎児率奇形をまとめるのではなく、個別に用量と出現頻度を検討しということでございまして、回答が返ってきておりまして、内容を御確認いただいたところでございます。

それで、堀本先生から修正の御指示をいただいております。53ページにお戻りください。表のところ、当初、事務局案では、胎児で低体重が150 mg/kg 体重/日で、75 mg/kg 体重/日以下、毒性所見なしという形にしていたところでございますが、25 mg/kg 体重/日以上で骨化遅延(頭蓋骨、椎骨)ということで堀本先生から修正いただいております。それに伴いまして、150 mg/kg 体重/日のところも骨化遅延(胸骨分節、骨盤)等という形で修正いただいております。

したがって、本文の8行目以降になりますが、胎児では当初案で150 mg/kg 体重/日で低体重となっていたところでございますが、25 mg/kg 体重/日以上投与群で骨化遅延が認められたので、無毒性量は母動物、胎児ともに10 mg/kg 体重/日と御修文いただいております。催奇形性は認められなかったということでございます。

54ページをお願いいたします。2行目から(4)発生毒性試験(ラット)②でございます。

次のページをお願いいたします。55ページの3行目ですが、こちらはEFSAのCLHレポートをもとに整理されていたところでございますが、試験成績について改めて申請者に確認したところ、やはり出てこなかったということで、このEFSAのレポートの記載に基づき再度御確認をお願いしたところでございます。

堀本先生からは、記載等に特に変更はないという形で御回答いただいております。

続きまして、(5)発生毒性試験(ウサギ)①でございます。まず56ページをお願いいたします。3行目からですが、堀本先生からいただいているコメントでございます。55ページの12行目からの口蓋裂(2例、1.7%)について、EFSAの報告書では有意差があるように記載されていませんかという形でいただいておりますが、抄録又は報告書を確認したところ、そちらでは有意差がないとされていたということで、本文のほう、55ページの12行目のとおり文章を記載したところでございます。

56ページ、4行目から追加資料要求事項がございまして、「1腹当たりの椎骨及び肋骨の変化の数値を算出する基になった根拠」等がございました。

回答については、以下のとおり出てきました。

また、57 ページの次の【事務局より】のボックスのところになるのですが、前回の審議におきまして、「水頭症」は削除ということ、また、ウサギの口蓋裂は自然発生的にはあらわれにくいので記載するということになりましたので、申請者の回答や前回の審議を踏まえて、55 ページ、網かけの部分のとおりに修文という形になっております。

18 行目からですが、胎児では 32 mg/kg 体重/日投与群で口蓋裂が認められたので、無毒性量は母動物で本試験の最高用量、胎児では 8 mg/kg 体重/日ということでございます。

57 ページをお願いいたします。2 行目の（6）発生毒性試験（ウサギ）②につきまして、審議済みということで特に要求事項はございません。

（7）、（8）につきましては、追加資料要求事項、参考とした理由を抄録に記載することということで記載整備されております。

続きまして、58 ページの 2 行目から（8）発生毒性試験（ウサギ）④、こちらは参考資料扱いのものです。13 行目からのボックスですが、堀本先生から、この試験の結果については疑問だということで、抄録のデータから上のように文章を整備しているところでございますが、EPA の記載や申請者の回答からは、全ての投与群で頸椎、胸椎、肋骨の異常の増加が認められたが、詳細はよくわかりませんとコメントをいただいております。

15 行目からが（9）発達神経毒性試験（ラット）でございます。こちらは 59 ページにボックスがございまして、追加資料要求事項 20 で、小脳皮質高の計測法等を説明することということで、回答が返ってきております。また、この回答を踏まえて修正がされたところでございます。

生殖発生関係は以上でございます。

○上路座長

ありがとうございました。

生殖発生毒性試験、50 ページからです。ラットの 1 番目の試験、審議済みになっていすけれども、事務局のほうから修正が入っています。

先ほど事務局から、児動物の 1,500ppm のところに低体重ではなくて体重増加抑制という用語を使いたいということでしたが、堀本先生はいかがでしょう。

○堀本専門委員

非常に難しく、体重増加抑制となると、本来生まれた時点ではなかったのだけれども、成長するとともに抑制が起こってきたととられてしまいますね。データをこうやって見ていると、0 日の時点で 1,500 は有意差がついている形で来ているかと思うのです。ですから、データを見ながら用語を選ばないと、単純に繁殖試験だから体重増加抑制という言葉を使わないほうがいいのではないかと思ったのです。

○上路座長

いわゆる現実に低体重という事実だけを書いたほうがいいと。

○堀本専門委員

生まれた時点で低体重で生まれてきたという表現になってしまいますし、増加抑制になれば、その後の部分がありますから、使い分けたほうがいいのではないかと。

○堀部課長補佐

生まれた時に小さい子と生まれた後増えなかった子ですね。

○堀本専門委員

この場合は小さく生まれてきたという所見を重視した形で書いてあるのですけれども。

○上路座長

低体重というほうが、事実だけを見せると。

○堀本専門委員

21日の時点のデータでいくとかなり差があいていると思うので、その意味では、その後は大分広がっている部分があるのでしょうか。

○上路座長

21日になるとあれですかね。

○堀本専門委員

該当するところは抄録のⅧ－85 ページかな。

○上路座長

1,500 だけは有意差がついて、でも、体重増加抑制でも 21 日だったら。

○堀本専門委員

30 幾つですから、かなり小さい。児動物の欄に書く場合は生まれた時点でいいのではないの。その後の親の F₁ の場合は、0～42 日というのは上の親のところに来るのですね。

○横山課長補佐

離乳後は上に。

○堀本専門委員

でも、表 35 の事務局修正案は 0～42 日という形で書いてあるわけでしょう。

○横山課長補佐

0～42 日というのは、児動物に投与、お母さん経由ではなくて、児動物が大きくなって、その子に投与ができるようになってから 0 日なので、離乳するまでは児動物の欄に。

○堀本専門委員

ただ、混餌だから、投与スタートというわけにはいかないではないですか。食べ始めてということでしょう。

○横山課長補佐

すみません、F₁ のところに 0～42 日とか書くので、書いたものについて混乱を引き起こしたことについてはお詫び申し上げます。ちょっと記載が不適切だったと思います。

○堀本専門委員

どういうルールで書くかというところですね。

○横山課長補佐

そうですね。

何で何日から何日に起きたか記載したかという、ARfD の御検討のために書いているのですが、少なくともこの胎児はずっと生まれる前から暴露しているので、急性影響でこの体重増加抑制が起きたかどうかなんてわからないので、ここに括弧して範囲を書くのはやめさせていただきます。申しわけございませんでした。

先ほどの低体重の話に少しだけ戻らせていただきますと、小さく生まれてきて、その後、体重増加抑制も認められていると思いましたので、これはまとめて体重増加抑制でどうかと御提案させていただいた次第ですけれども、むしろ小さく生まれてきたところに重きを置いて評価いただいたということであれば、低体重若しくは低体重及び体重増加抑制と書くか。

○堀本専門委員

どっちみちこの F₁ の場合、恐らく親の世代のところでの評価、所見で体重増加抑制という形が出てくるのかなと。もし本当に離乳までの間だけの限定した体重増加抑制のような所見であれば、ここに低体重及び体重増加抑制という形で書いてもいいと思いますけれども、普通の場合、児動物の場合は低体重、小さく生まれてきたけれども、その後も体重増加抑制は親の世代になっても続いているものという形で使い分ければいいのではないかと思います。

○横山課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

○上路座長

それは少し整理をしてください。

○横山課長補佐

はい。

○上路座長

そうすると、低体重そのもののほうがよろしい、ベターということですね。

福井先生、こちらへんはこれでよろしいですか。

○福井専門委員

はい。

○上路座長

その次のラットの②の 52 ページのところ、ここにも体重増加抑制というのが記載されています。この児動物の低体重、これはそのままですね。

それと、(3) のラットの①のところで、骨化遅延が 25 から確認されたということになって、これを堀本先生に追加していただいたのですね。

○堀本専門委員

そうです。

○上路座長

それによって無毒性量が変わったということになります。

発生毒性のラットの②の所見、ここまでいいですね。

そうすると、ラットの①、②の試験、発生毒性と繁殖試験は一応見直しをしていただいたということで、福井先生、これでよろしいですか。

○福井専門委員

はい。

○上路座長

ウサギのほうを見てください。ウサギの発生毒性試験のところで、胎児の口蓋裂に有意差はついていないのだけれども、発現頻度が重要なのでということで、55 ページの 12 行目に堀本先生の修文が加えられています。ということで、事務局で背景データを追記していただきましたけれども、こういう記載でよろしいですか。

○堀本専門委員

これは非常に悩んだところで、2 例で本当に言えるのかということと非常に微妙なところだと思うのです。多分、事務局のコメントも裏にすごくそういう気持ちが出ているなと読んで、いろいろ考えて悩んだのです。2 例というのは、日本国内の背景データも調べてみたのですが、1 例もウサギの場合は本当にまれに、口蓋裂というのはラットの場合はよく出るのですけれども、ウサギの場合は自然発生でなかなか出にくいのですが、まれに出るのです。では、2 例出るかというところは、ないことはないのですね。ごくまれに出るといふぐらいの頻度だと。では、この試験のときはごくまれのケースでたまたま出たのかというところで非常に悩んでいたのです。判断をどうしようかというところで、EFSA の資料を見たら、EFSA2011 の 182 ページには有意差はありと書いてあるのですね。

事務局で言う報告書というのは、ファイナルレポートと理解していいのですか。

○横山課長補佐

ファイナルレポートがちょうど入手できたので確認したところ、有意差マークがついていなかったのをこのように書きました。

○堀本専門委員

抄録の表に有意差がついていないのですね。あれは、あってもないような形で書いているところがなかったのかなと心配しているのだけれども。

○横山課長補佐

今ちょっと確認しましたところ、検定はして、報告書のほうにはついていなかったですよという御紹介です。

○堀本専門委員

EU のほうの評価が、すごくこの口蓋裂と水頭症にこだわった記載がされていて、あえてそのところを尊重した形でこれを残したのですね。

○上路座長

水頭症に関しては削除したけれども。

○堀本専門委員

水頭症も、EFSA の評価書は 2 例と、この報告書と例数が違うのですね。そのへんが非常に。これはどちらも口蓋裂を持っているほうが水頭症があるような記載をしてあったので、どれが事実かよくわかりませんが、多分そちらの報告書のほうが事実だろうということですね。

○横山課長補佐

わかりました。報告書では Mann-Whitney で検定をやっていて有意差なしと、堀本先生に御確認いただいた EFSA のものについては Jonckheere。

○堀本専門委員

ヨンキー。

○堀部課長補佐

傾向検定ですね。

○横山課長補佐

その違いがあるのかもしれませんが。

○堀本専門委員

ということで、EU の評価をあえて切るほどの強いものもないということで、それはそちらを尊重した形で口蓋裂という記載を残したということです。

○上路座長

浅野先生、こちらへんはいかがですか。変なところで振ってしまいましたけれども、ウサギの口蓋裂。

○浅野専門委員

低頻度のことなので難しいですね。

○上路座長

そうですね。自然発生的にできるかもしれないけれども、症状としては注意しなくてはいけないということなのですね。それで、あえてこれを残したと。それも背景データがこうやって認められたと、非常に検討を十分した上で記載しましたということで、残しましょうか。

相磯先生、このままでいいですか。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

三森先生、この形でよろしいですか。ちょっと困ったよというように。

○三森委員

2 例ですからわからないですね。たまにあることはあるわけです。統計学的な有意差という面でもいま一つですので、エキスパートジャッジするしかないのではないですか。トリアゾール系の農薬のときもそうだったと思います。

○上路座長

そうですね。そうしましょうかね。

林先生も御了承していただきましたでしょうか。

○林専門委員

Mann-Whitney は非常に感度が悪いですからね。だから、今の堀本先生のエキスパートジャッジで私は全く異論ありません。

○上路座長

では、そういうことで、十分検討をしたということで、この文章を残したいと思います。

ウサギの2番目のところはこれでよろしいですね。

(7)のウサギの③は参考資料として残しておくのだと、予備試験であるためという注釈をつけていただきました。

58 ページのウサギの④についても参考資料とするということです。

(9)については事務局で修文していただきましたけれども、これでいいですか、堀本先生。

○堀本専門委員

その前に(8)の予備試験にしたというところの記載なのですが、このままの記載であれば回答と整合がとれないですね。これは抄録のⅧ-98 ページのデータになります。このもう一つ前のⅧ-97 ページにその結果が書かれてありまして、胎児動物の結果として、全ての試験群で中軸骨格に軽度から重度の骨格変化が認められたと。これらの対照群との差は認められたが、用量相関性はなかったという結果が書いてあるのです。それに添付されている評価概要表がこの表で、文章とこれがなかなか。

この表から読み取ると、この評価書に書いてある記載になるのですね。今回、回答をもらったときには全部の群で出ているからということで、これは予備試験という位置づけになっている。もし整合をとるのであれば、ここは全胎児、全群でこのように有意差が見られたという形の書き方をしておかないと。

○堀部課長補佐

先生、素朴な疑問です。この(7)、(8)は、結果的にとは言うものの(5)の用量設定試験だと書いてあるのですけれども、評価書に書いておく必要はありますか。すみません、事務局が今ごろ言うのは恐縮なのですが。

○堀本専門委員

私も非常にそれは疑問で、予備試験を載せるのかなというのがあって。

○堀部課長補佐

予備試験なので削除するというのも一つの手法なのかと思ったのですが、ウサギの試験でちゃんと評価できるのであれば、(7)も(8)も削除してしまったほうがすっきりするかなと。ありがとうございます。

○上路座長

ウサギの試験は前にも2つあるから。廣瀬先生とすごくなつかしい先生のお名前が出ています。

(9) 発達神経毒性(ラット) もいいですね。

○堀本専門委員

発達神経毒性のところも事務局から非常に50で影響があるのかというプレッシャーをかけられているのですが。

○横山課長補佐

抄録のⅧ-136 ページに体重がございます。

○堀本専門委員

50の群で妊娠6～9日の体重増加量が51%という部分だけが出て、あと当然、餌と両方出ているというところですね。このところをどうだと突きつけられているのだと思うのです。

○堀部課長補佐

体重そもそもには有意差がついていなくて、かつ100 mg/kg 体重/日投与群の体重の減少量もほんの数%であることと、もしかしたら、すみません、事務局がプレッシャーをかけておいて今ごろ言うなという話なのですけれども、推して知るべしなのかもしれないなと事務局の心変わりをしております。

○上路座長

そうすると、どう修正しますか。

○堀本専門委員

非常に悩ましいところで、急性参照用量の毒性の強さはどの程度で評価するかというところだと思うのです。当然何らかの影響はあるのでしょうけれども、非常に弱いというところで、多分すぐにそんなに強く出ていないところだと思うのです。

○堀部課長補佐

先生、今、原報告書があるようですので、少し情報を、先ほどの体重も実際のどのぐらいなのか御覧いただきますので、少し後回しにさせていただきます。

○上路座長

どうぞ。

○林専門委員

いつも私は発言するのだけれども、そうしたら少し休憩をとりませんか。

○上路座長

遺伝毒性のところまでやりましょう。

福井先生コメントをお願いします。

○福井専門委員

59 ページの9行目のところです。1. のところに小脳皮質高の計測部分及び方法を説明することとありますね。この回答を見ますと、用語の訳がおかしいですね。この原語を見

ますと、これは小脳皮質の高さではなくて小脳の厚さだと思うのです。要するに、この部分で測っているということは、この中に皮質も髄質も全部含まれているのですね。小脳皮質の表面から第四脳室蓋のところまでということは、小脳の厚さ全部、皮質も髄質も含めてなのですね。ですから、この訳がちょっとわからない。正確な訳は難しいのですけれども、この「高」というのを「厚」に変えて「皮質」を取ったほうがいいと思います。

小脳の厚さというか、この英語を忠実に見ますと、この中に髄質も含まれているのです。小脳皮質と髄質から成りますから、この髄質の中に深部小脳核があるのですね。その位置でずっと測っているのです。高さではなくて、これはコウでも厚さのほうのコウではないかと思います。皮質と髄質も含まれていますから、この用語がどうかはわかりませんが、意味としては小脳の厚さということになると思います。訳はちょっと置いておいても、「皮質」を入れたこの訳ではおかしいですね。

○上路座長

ということになると、58 ページの 28 行目の小脳皮質高増加という、この言葉がおかしいということですね。

○福井専門委員

おかしいですね。

○上路座長

それは直してください。

では、発生毒性試験のところは少し頭を冷やしてということで、遺伝毒性のところをお願いします。

○丸野専門官

60 ページをお願いいたします。2 行目から 13. 遺伝毒性試験でございます。

62 ページに追加資料要求事項 21、22 ということで若栗先生からいただいているところです。表に追記し、適切に修正すること等、抄録の表記の記載整備等ございまして、抄録を修正されたと回答がございます。

若栗先生から、確認を行い、問題はありませんでしたという形でコメントをいただいております。

遺伝毒性試験の結果につきましては、60 ページに文章がございますが、8 行目以降に記載整備されておりますけれども、UDS 試験で陽性であったが、細菌を用いた復帰突然変異試験、また *in vivo* 小核試験等で全て陰性ということで、生体において問題となるような遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

遺伝毒性は以上でございます。

○上路座長

林先生、コメントをお願いします。

○林専門委員

これも審議済みですし、全く問題ございません。

○上路座長

ありがとうございます。すみません。

それと、その他の試験につきましても審議済みになっておりますので、これでおしまいということになります。

ということで、堀本先生、どれぐらいお休みをとりますか。10 分ぐらい。4 時までお休みにさせていただきます。

(休 憩)

○上路座長

それでは、再開させていただきたいと思います。

先ほど残っていましたところです。配付された資料について解説をお願いします。

○横山課長補佐

今お手元にお配りした資料が妊娠動物の体重の表になります。”Day of Gestation”で、妊娠 6 日から投与が始まって、その後、明らかに体重が落ちているのが 100 mg/kg になります。先ほど御議論いただいていたのが 50 mg/kg で黒丸です。これをどう御判断いただくかというもので、このグラフは間隔もちょっとわかりにくいので、まずこのグラフを御覧いただきたいのですが、これは体重のグラフになるのですが、体重増加量のデータもあるということですので、追加で配らせていただくように手配しておりますので、まずはこのデータを御覧いただければと思います。

○上路座長

堀本先生、どうですか。100 では確かに影響がありそうなのですが、50 は。

○堀本専門委員

50 は、要するにほかの低用量群、コントロールは伸びているけれども、50 は伸びていない、3 日間は横ばいだという影響ですね。

○上路座長

50 ではもういいのではないかと判断するのですが、堀本先生、それでいいですか。

○堀本専門委員

ただ、初期のほうの影響でという形だけだと思うのです。それが本当に急性の影響だと言えそうなのでしょうけれども、程度の問題だけだと思います。

○上路座長

そうですね。

もう一つ図が配られたみたいですが、表を見ていただいて、いかがですか。

堀本先生、いかがですか。100 は確実に出ていますけれども。

○堀本専門委員

10 g ぐらい増えているところが 5 g しか増えなかったということで、影響的には恐らく

用量相関的に 50 というのは非常にボーダーな弱い変化という見方でいいと思います。だから、これを本当に毒性とみなすかどうかというところだけだと思います。

○上路座長

エキスパートジャッジをしてください。

○堀本専門委員

9～12 日でずっと投与が続いていますが、9～12 日はほとんど変わりなく伸びていますので、本当に初期の一時的なものを見れば、毒性という形で強くともなくてもいいのではないかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

100 だけでいい、100 はとると。

○堀本専門委員

100 は明確で、そのほうがいいのではないかと思います。

○上路座長

福井先生もその判断でよろしいですね。

○福井専門委員

はい。

○上路座長

ということで、決着はついたみたいです。

事務局、よろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

はい。

○上路座長

そうすると、発達神経毒性まで全部終わったということになります。

それでは、全体を通しまして、食品健康影響評価の前までで残っているところはございますでしょうか。代謝の先生、毒性の先生、よろしいですか。

福井先生。

○福井専門委員

先ほどの補足なのですが、小脳皮質高のところですが、この英文が **maximum** となっているので、訳は小脳最大厚でどうでしょうか。

○上路座長

ありがとうございます。

ほかにございませんでしょうか。なければ食品健康影響評価のところをお願いいたします。

○丸野専門官

64 ページをお願いいたします。食品健康影響評価のところでございます。

4 行目からが動物体内運命試験の結果でございますが、ラットに経口投与されたシモキサニルの吸収率は投与後 48 時間で少なくとも雄で 75.6%、雌で 75.5%ということでございます。投与後 96 時間の排泄率は、尿中で 63.8～74.8%TAR、糞中で 15.7～23.6%TAR で、主に尿中に排泄されたということでございます。尿、糞及び胆汁中に未変化のシモキサニルは認められずということで、代謝物 A 又は閉環体 C を経て、ここも前のところと合わせて修文させていただきますが、H（グリシン）及び極性アミノ酸抱合体へと代謝されると考えられたということでございます。

畜産動物のヤギのほうでは、24 時間後の可食部の残留放射能中に未変化のシモキサニルは認められなかったということでございます。

14 行目からが植物体内運命試験です。残留放射能中の未変化のシモキサニルは僅かということで、上路先生から 16 行目に御修文いただいておりますが、主要残留成分は代謝物 H が 13.0～78.5%TRR（0.139～3.3 mg/kg）ということです。また、A が 18.1%TRR ということです。

18 行目からが作物残留試験の結果で、シモキサニルの最大残留値はミニトマト果実の 0.31 mg/kg ということでございます。20 行目からが海外で栽培されている農作物において、シモキサニルの最大残留値はリーフレタスの 13.5 mg/kg でした。

22 行目からが各種毒性試験からの投与による主な影響ということでございまして、主に精巣（萎縮、乏無精子症：イヌ）ということで、ここは相磯先生から修文いただいております。また、精巣上体のところでは萎縮、長円形精子細胞変性、多核精子細胞増加等という形で、相磯先生、浅野先生から修文をいただいております。また、胸腺の重量減少及び萎縮：イヌ、眼（網膜萎縮）に認められた。発がん性、発達神経毒性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったということでございます。

27 行目からがラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験で、中間用量以上の雄で過剰反応及び攻撃性増加、また、同群雌で坐骨神経軸索/ミエリン変性の神経毒性が認められたということ。また、2 世代繁殖試験で黄体数、着床数減少等が認められた。発生毒性試験では胸骨分節形成不全等が認められたという形で、ウサギでは内臓異常、口蓋裂が認められたということです。

33 行目からが暴露評価対象物質の設定に係る項目になります。植物体内運命試験では代謝物 H 及び A が 10%TRR を超えて認められたがということですが、これらはラットにおいても検出された代謝物であったということでございまして、農産物中の暴露評価対象物質はシモキサニル（親化合物のみ）ということでございます。

36 行目から、各試験における無毒性量等ということで、次のページをお願いいたします。

65 ページの 2 行目ですが、発生毒性試験（ラット）で胎児骨格異常が認められ、無毒性量が設定できなかったが、より低用量で検討されたラットの発生毒性試験①で胎児の無毒性量が得られているということで、胎児の無毒性量は 10 であると考えられたということです。

6 行目にボックスがございますが、90 日間亜急性毒性試験（イヌ）と 1 年間慢性毒性試験（イヌ）の無毒性量につきましては、先ほど無毒性量が設定されるという形で御審議いただきました。7～12 行目のところは米国の評価に従って無毒性量が設定されないとされた場合の記載ぶりでございますので、ここは削除させていただければと思います。

また、14 行目のところで無毒性量が得られた場合ということで、14～19 行目のような形になりますが、ADI のところです。各試験で得られた無毒性量等でイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験②の無毒性量は 1.3 mg/kg 体重/日であったということで、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.013 を ADI ということで、21～31 行目は削除させていただければと思います。

68 ページから、各試験の無毒性量が表のとおり整理されております。

続きまして、ARfD でございますが、75 ページをお願いいたします。こちらは事務局案ということで、事務局送付後修正も含めてでございますが、反復投与も含めまして、投与初期に単回投与で認められるかもしれないという形で所見を一覧にしておいたものでございます。亜急性、慢性等も含んでおりますが、各種につきまして急性影響ととるかどうかということで先生方に御検討いただければと思います。特に発達神経毒性試験、76 ページの一番上のところですが、先ほどこちらは 1 つ上になりますということでございましたので、5 ではなくて 50 という形になるかと思えます。

また、イヌの 90 日間亜急性毒性試験、76 ページの一番下で、こちらは雌雄 5 となっておりますが、先ほど雌のところで単回投与による影響とは認められないと御判断いただいたところでございます。また、雄につきましても同じような傾向を示しているということで、こちらは単回投与による影響ではないと判断するのかどうか、御検討いただければと思います。

77 ページをお願いいたします。こちらは単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響等、催奇形性発生毒性等からのもので整理しているところでございます。

ウサギの発生毒性試験①で、胎児 8 で口蓋裂ということでございまして、発生毒性試験で奇形等が臨界期暴露で起こり得る影響ということで御判断いただいているところでございます。事務局案といたしまして、こちらは ARfD が 0.008 となっておりますが、NOAEL 8 を安全係数 100 で割ると 0.08 になりますので、大変申しわけございません、記載ミスがございました。このようにしているところでございます。

一方で、2 世代繁殖試験のところでは生存児数減少等が認められているのですが、これが単回により生ずる影響と考えられるのかどうか、考えられるのでなければ表から削除したらいいかどうかも含めて御検討いただければと思います。

本文のところにお戻りください。66 ページをお願いいたします。こちらの 9 行目からの【事務局より】のところで、体重増加抑制の所見ととられるかどうかで値が変わるということで記載いたしております。事務局案としては、臨界期暴露による奇形をエンドポイントとした ARfD（2）として記載しておりまして、対象集団として、案では分けておりま

すが、統一をするか、あるいは分けるかということで、一般の集団のほうでより低い NOAEL が得られるのであれば、集団を統一したほうがいいのかも含めて御検討いただければと思います。

以上でございます。

○上路座長

非常に難しくなってきましたけれども、まず動物体内運命試験のところは 13 行目までです。ここまでのまとめ方についてはよろしいでしょうか。特段の問題がなければ。

平塚先生。

○平塚専門委員

8～10 行の修文をしていただいて、それ以外はオーケーです。

○上路座長

そうですね。先ほど山添先生から御指摘があった C～H のところに対する結果を直していただくことを前提にしたいと思います。そこを直してください。

それと、14～21 行目の作物のところに関する評価はこれでよろしいでしょうか。

清家先生、よろしいですか。

それと、22 行目からの毒性所見の書き方について、相磯先生、浅野先生、修正をいただいています、これでよろしいでしょうか。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

それと、27～32 行目でいろいろな毒性の、具体的にどんなものが出たかというのが書かれています。これもこれでよろしいですね。

その次の 33～35 行目、いわゆる暴露評価対象物質 H と A が出ているのだけれども、親化合物のみということでもいいかと思います。

その次に、私がよくわからないのはここからなのですが、36 行目のところでございます。表 44 のところに、いわゆる ADI の検討のために。

○丸野専門官

ADI のほうは表 43 です。

○上路座長

表 44 の単回経口投与等により惹起されると、このところは、この前、藤本先生から、こういう表の題名でいいのかという言い方をされて幹事会で検討されたのですが、今までどおりということで表のまとめ方は。

○堀部課長補佐

今日は資料 5 として。

○上路座長

資料 5 として扱わせていただいています。「急性参照用量に関連する部分の記載方法につ

いて」ということで、今後どうするのかという検討をさせていただきました。もう少し具体的な事例が蓄積されてから再度検討するというところで、当分の間は現状のままで運用するというのですが、藤本先生からの回答は、そういうことにさせていただきたいということでございます。

表 43 と表 44 をもとにしまして、ADI と急性参照用量を決定したいと思います。

ADI に関しましては、この前出ていたのは、イヌの慢性毒性試験で無毒性量が得られるか得られないかという 1 つの問題点がありました。今回いろいろ御審議いただきまして、慢性毒性試験のところに出ています表 43 のイヌの 3 です。無毒性量 1.3、イヌの 1 年間慢性毒性試験について今回審議して検討するというところで、今回の検討事項で NOAEL としてこれが設定できるということで、14～19 行目の書きぶりによろしいかと思います。これが 1 つです。

ですから、66 ページの 7～8 行目にかけまして 2 段になっておりますイヌの②でやるのだけれども、安全係数 300 で割るのではなくて、100 ということで、左側の判断基準をもとにして ADI を決定したいということでございます。それでいいですね。

その次に、ARfD のことですけれども、これについては評価書の表 44-1 のラットの発達神経毒性。

○堀部課長補佐

ラットの発達神経毒性は評価書 58 ページから、つい先ほど御議論いただいたところですけれども、体重増加抑制は 100 mg/kg 体重/日と御判断いただきましたので、母動物の無毒性量は 5 ではなくて 50 に上がっていますので、これよりも低いものがあるかと。

○上路座長

ということになると、どれがいいですか。

○堀部課長補佐

最小は、そのすぐ下のマウスの 90 日間亜急性毒性試験の 8.25 という数字になりますので、NOAEL がとれておりますので、通常どおり考えれば、安全係数 100 で除しまして、こちらの ARfD は 2 桁でとりますと 0.082 という数字が出てまいります。

一方、77 ページなのですけれども、妊娠している可能性のある女性については、ウサギの口蓋裂で胎児の 8 というのが NOAEL になりまして、ARfD が、先ほど丸野が申し上げたように 0.08 という数字になります。

一見すると、0.08 と 0.082 は 0.082 のほうが数字が大きいのですがすけれども、有効数字の差で 0.08 のほうが幅が大きくなってしまいますので、一つの考え方としては、その両方の有効数字を考慮した上で 0.082 という数字を全体の集団につけるというのが一つの考え方になってくるかと思います。

というのは、ウサギの口蓋裂の認められた試験は 8 という数字しかないのです、その次の数字が 1 なのか、2 なのか、0 なのかというのはわかりませんので、0.080 という ARfD をつけることは不可能だと、難しいのではないかと思います。そこだけどのように数字を

扱うかということをお議論いただいた上、恐らく 1 本でお決めいただいたほうがきれいなのかなと感じます。御検討をお願いいたします。

○上路座長

その場合には、それなりのこの文章の中に、65 ページの 33 行目以降のところですけども、いわゆる一般集団の場合と妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性に対して、それぞれの毒性が幾らであるから、両方を勘案すると 0.082 という値を設定するという考え方を示すことになりますね。

○堀部課長補佐

両試験の投与量の有効数字等も考慮した上で、全体に対して 0.082 という数字をつけたということは、ここに書かざるを得ないと思います。

○上路座長

そういう前提のもとにまとめたいたのですけれども、いかがなものでしょうか。

堀本先生、それでよろしいですか。

○堀本専門委員

それでいいと思います。

○上路座長

毒性の先生方、そういうまとめ方でよろしいでしょうか。

○浅野専門委員

はい。

○上路座長

相磯先生、大丈夫ですか。

○相磯専門委員

はい。

○上路座長

藤本先生。

○藤本専門委員

結構ですけども、ちょっと先走ってしまいましたが、有効桁数が違う 2 つの数字を並べるとというのがよくわからない。8 しかないのだったら、これは可能性としては 7.5~8.4 です。そうすると、そちらのほうが優先されるのかなと。要するに、それよりも精度の高い数字を並べても、それは意味がない気もするのです。

○堀部課長補佐

ですので、結論としての数字を出すときに、8.4 までとられる可能性があるものと 8.15~8.24 までになりますので、高いほう、安全側という言葉は好きではないのですけれども、どちらが安全を見越した数字になるかということではないかと思うのです。

そうすると、0.084 までいいかもしれないというのと、0.0824 までいいかもしれないというのだと、より厳し目にとると 0.0824 までとなるし、そこまで厳しく締めなくてもいい

いのではないかとすると 0.084 までとなってしまうと思うので、そこはもう捉え方と判断の問題になってくるかと思います。

多分最高で、ここまでの範囲に基準値をおさめるということを考えないといけなくなってくると、そこまでの範囲で基準値を管理するという形になってくると思うので、下の幅のことよりも、多分一番上でどこまでいくかということが決定のときのキーポイントになってくるのかなと感じますが、すみません、その前に、どうも私は 1 つ先走っているようで、77 ページの 2 世代繁殖試験の生存児数減少が単回で起こると判断されれば、6.50 という数字があるので、今の議論は無意味なようです。すみませんが、2 世代繁殖試験の生存児数減少は単回で起こるものかどうかの議論が先に必要でした。申しわけありません。

○上路座長

これについては、堀本先生。

○堀本専門委員

わかりませんというのが本当だと思います。

○上路座長

単回で起こり得るのですか。

○堀本専門委員

起こり得るとことは起こり得るでしょうし、この場合がそれに当たるのかというところだと思うのですが、わかりませんね。

○堀部課長補佐

評価書ですと 51 ページ、表 35 の試験です。

○堀本専門委員

これは抄録にない試験なのですね。

○堀部課長補佐

抄録の具体的な結果の概要だと、VIII-84 ページからにある試験です。

すみません、今、隣から激白がありまして、生存児数減少が起こっているのは 1,500ppm だけの話なので、6 とか 8 とかそんな数字ではなくて 30 とか 40 の話なので、ここはそもそも議論にならず、かつ、F₁ 世代、児の F₂ の低体重は、この子は長期的に暴露して生まれてくる子なので、この子に関して臨界期暴露による影響はないので問題とはなりません。よって、やはり先ほどの有効数字問題に議論が戻ってしまいました。申しわけありません。

○上路座長

そうすると、私はよくわからないのですが、ラットの無毒性量及びこのところの表で児動物の 6.50 とか。

○堀部課長補佐

P 雄が 32.1、P 雌が 40.6 というように 1 段ずつ数字が上がっていますし、F₁ に至ってはもっと上の数字に、ここは低体重だけですので単回の影響はありませんので、あったとしても F₁ の雄は 126、F₁ の雌は 148 になります。ただ、F₁ は消してもいいと思うので、

P だけにして整理をしますが、数字としては一番低いものでも 32.1 になりますので、ここはエンドポイントの設定にはひっかかってきません。

○上路座長

ということは、先ほど藤本先生が問題視された 8. いくらの扱いですよ。どちらをとられるか。

○藤本専門委員

ですから、2 つの値を 1 つにとらなければいけないのであれば、単純に数学的な問題で有効桁数が少ないものをとる。要するに精度の高い数字と低い数字があれば、精度の低いほうに行ってしまうのではないかと思うのです。それか、別々にとるのであれば、片方は精度が高くて片方は精度の低い数字と。非常にテクニカルな問題かなという気はするのです。

○上路座長

でも、今、先生がおっしゃったのは、結局こういう可能性はあるので、結論としてはどちらがいいか。

○藤本専門委員

ですから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性の数字を別々に出す必要があるのか、丸める必要があるかどうかというのは判断できないところです。

○堀部課長補佐

リスク管理上のことを考えれば、できるだけ 1 つの数字にしておいたほうが管理の方は使いやすいと思います。ただし、科学なので、どうしても 2 本にしなければならないと評価側が決めるのであれば、それははばかれるものではないのですけれども、できれば一本の数字にしておいたほうが後を考えれば楽。そこを評価側がどこまで配慮するかという問題はあります。ただ、情報としてはそうなると思います。

○藤本専門委員

では、この場合は非常に数字が近いということもありますので、論理的には有効桁数 1 桁の 8 ということになるのではないかと思います。

○上路座長

ありがとうございます。

○藤本専門委員

ただ、有効桁数 1 桁というのは明確にわかるのですかね。最終的な数字を出したときに、そういう理解はしていただけるという前提なのでしょうか。

○堀部課長補佐

一応今までは有効桁数は食品安全委員会は 2 桁だけれども、それが書いていない最後の桁のときは 1 桁だと、桁が記載されていないときは 1 桁だと、いろいろなところで説明してきているところです。

ただ、もう一つのお考え、今、藤本先生がおっしゃったのも考慮の範疇で、細かいほう

の2桁目の2がどこまで意味を持つのかという話は多分あると思うので、そことの関連は科学的にどうかというのは出てくるかと思います。

ちなみに、補足情報ですがけれども、JMPRなどは1桁でしか出しません。ARfDもADIも1桁です。食安委は今まで2桁ルールで来ているので2桁で出していますけれども。

○上路座長

いろいろな意見があるし、果たしてどれがベターなのか、よくわからないところがあるしということもあります。

一般集団と妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性、こういうものを一つにまとめることが妥当なのかというと、リスク管理上は可能であればまとめたほうがいいということとは事実だと思います。ということで、まとめることになると、8という数字を使うことになるかもしれません。

このときの事務局のほうでARfDの、それは先ほどの65ページの下のほうから上のほうのところで書いていただくことを条件にして、一つまとめて0.08にするということになればよろしいわけですね。

○堀部課長補佐

どちらかの数字にするということで、それに合わせて理由を書く形になると思います。

○上路座長

それでよろしいでしょうか。非常に混乱しました。

○堀本専門委員

1つ質問ですがけれども、用量の場合、マウスのほうは混餌で平均検体摂取量から出しているだけですね。片や強制経口だと、きちんと量ってやっているわけですね。そのへんの、それこそ先ほどの有効数字以前のところのマウスの8.25というのがどれだけというところ。

○上路座長

先生、それは混餌のそもそも論になってしまうではないですか。

○堀本専門委員

だから、有効数字にこだわるのであれば、8.25自体の計算値の数字に意味がどれだけあるのかということになってくるのかなと、ちょっとひっかかったところなのです。

○上路座長

そうですね。毒性試験のやり方そのもの。

毒性試験の先生方はどうなのですか、この混餌の扱い方は。

相磯先生は。

○相磯専門委員

これは厳密にはわかりません。餌こぼしなどもありますしね。

○林専門委員

混餌の場合、そんなに正確に出るわけがないですね。それと、強制経口といっても、本

当に下何桁まできちんととれているかというところ、それとかなり難しいところがあります。だから、これはまた将来の問題になるのでしょうかけれども、JMPRのように私は1桁にも丸め込んでいったほうが、そんな細かい議論をしても余り意味がないと思うので、そのへんのところはもう少し現実味のある数字に落とし込んでいくのがいいのではないかと思います。

○上路座長

方向性としてね。何も部会だけではなくて、幹事会としてもそういう数字の扱い、今後のADIの出し方、ARfDの数字の出し方に関して、こういう問題があるという形でいつかは検討することになるのでしょうか。

○堀部課長補佐

今の話だと、恐らく理由として今のような話も書いて、両方の試験の投与形態も考慮した結果として、強制経口で得られた8 mgという数字をとったほうが妥当だと判断されたので、それを100で除した0.08だよというストーリーにするのが、今の議論を全部集約するとそういうことで、ほかのことを言い始めると、また2がどうだこうだとなってしまうので、それはやめて、こちらは混餌投与でやって8.25で、こちらは強制経口で8だったので、投与方法等も考慮した結果、8のほうが妥当だと考えられて、8.25は8をフォローするようなサポーティングなインフォメーションとしてありますよという書き方を今の66ページの頭あたりに入れて、0.08という御結論に導いていただく形かと思いますが、そんな理解でよろしいですか。

○上路座長

御了解いただきましたでしょうか。

○姫田事務局長

それをやってしまうと、今後、近い値が出たときに、混餌と強制経口投与で強制経口影響をとれということになるので、むしろ書き方は、今、藤本先生がおっしゃったような理由のほうがいいような、余り強制経口投与と混餌をそこで比べるのはよくないような気がします。

○堀部課長補佐

申し訳ありませんが、修文案を下さい。そうでないと事務局は書けません。

何をポイントにして書けばいいかポイントを明確にしていれば事務局は何度でも書くのですが、今ちょっと議論が見えていないので、それならば、何をポイントにして8 mgをとるのかということをはっきりしていればと思います。

○山添委員

これは何をやっても、いろいろな考え方があると思うのですが、今回、やはり1つはエンドポイントの重みづけというか体重の減少と催奇形性の問題で、そういうエンドポイントの違いも考慮して8にしたと。

○上路座長

最終的には総合的に判断するという言い方にしましょうか。

○山添委員

はい。

○堀部課長補佐

細かいようですが、何と何を総合的に判断しますか。

○山添委員

エンドポイントの違いの比較等も考慮して8にしたというように持っていけないですか。

○上路座長

ここはもう表現だけなのですね。

○林専門委員

1つ提案なのですが、今もちょっと話に出たのですが、これは8にする説明根拠というのは結構難しいのですね。恐らく数学的に考えても、どちらにするのが正しいかというのはなかなか難しいし、ましてこういう制度の中での議論になるともっと難しくなる。今ここで一番確実、正しいのは、2つの数字を両方とも並べてしまう。8.2、それから妊婦のほうには8というのが一番正しい記載方法だと思います。確かに管理機関は泣くかもわからないけれども、それ以上にここで8というものの正当性を書こうと思うと非常に難しくなってしまうと思います。

○山崎専門委員

もしこの農薬を含む食品が出回って人間が食べたことを考えますと、体重を掛けますので、8に70 kgを掛けるか、8.2に70 kgを掛けるかとする、より小さいほうが現実には後々きいてきますので、この数字が8か8.2かとする、小さなほうが後々の管理としてはいいのではないかと。人間の体重を掛け算するわけですから、70 kgぐらい掛けるわけですから、その0.2はすごく大きな差になってきますので、単純に小さな数字をとったというのではいかがでしょうか。

○林専門委員

その場合だったら、8.0という値であれば今の議論は成り立つと思うのですが、8.2と8ということになってしまうと、有効桁数のばらつきの範囲を当然考えないといけないので、そうなると、あるときには8.2のほうが小さくなるしということになって、それもちょっと難しいのではないかと。

○赤池副座長

そうすると、本当に元に戻りますけれども、8.2で統一するということではいかがですか。藤本先生がおっしゃっていることと逆の形にはなりますけれども、やはり安全サイドで考えた場合には、8というのは7.5～8.4の間を挟むものであるということを考えれば、上限でとれば8.2をとった方が低くなるわけですね。ということで8.2に統一しましたと、そこまで細かく書くかどうかは別にして、8.2に統一するというのも、これは一番最初の案がそうでしたけれども、さんざん議論しましたが、それに戻るといいかなと

は思うのですが、いかがでしょうか。

○上路座長

事務局も言っていたけれども、安全側に立つという言葉は余り使いたくないという気持ちもあるのですが、しょうがないのかな。

○赤池副座長

特に安全側に立つということを書く必要は私はないと思うのです。ただ結論として 8.2 にしたということではいかがなのですか。

○上路座長

先生、どうですか。

○林専門委員

でも、先生、逆に、それはもし妊婦さんがその文章を、この表の結果を眺めたときに、8.2 となっているけれども、実際は 8 というのがあるではないの、どうしてその高いほうをとったのという突っ込み方をされないですかね。

○山添委員

私はされると思いますよ。

○赤池副座長

それは有効数字の問題で、ここには明記できないですけれども、もし質問が来ればそこで答えることは可能なのではないですか。

○林専門委員

それは答えればいいのかもわからないけれども。

○姫田事務局長

議事録にも残ります。

○上路座長

先生方、いかがですか。赤池先生の 8.2 という値で収束しそうな形なのですから。

○山添委員

エンドポイントを何で決めたのだと言われたら、やはりそれは体重増加抑制と催奇形性ではバランスがとれないと思います。

○上路座長

体重増加抑制よりも、やはり胎児の奇形のほうが強いですね。それは感じ方としてありますね。

○佐藤委員

こんなことを言うと怒られるかもしれないですけれども、急性参照用量にしても、やはり一つの目安だと思うのです。薬の投与量を決めるというものではないと思うのです。そういう意味では、数値、有効桁数の問題はあるのですけれども、一般国民から見たときの見え方、つまり 8.2 と 8 を見たときに、赤池先生がおっしゃるように 7.5～8.4 の間だというように誰も見ないだろうと思うのです。やはり 8 と見ると思うのです。8.2 と 8 のとき、

林先生がおっしゃるように、妊婦さんから言われたらどうやって説明するのかという問題もあると思うので、数字としては小さいほうをとる。

もう一つ、山添先生がおっしゃっていたように、影響の深刻さみたいなものを見て、そういう点から考えて8をとるのだというのは一つの理由になるような気がしますし、国民がこれを見たときに安心する材料にはなると思うのです。

○上路座長

厳しくとったと。

○佐藤委員

厳しくとったというよりも、安心する。安全側に立っているという言葉ではなくて、安心する、不安の要素を取り除いてあるのだと私は理解するのです。

○上路座長

出発点は同じ2つのものを一つにまとめようというところに、それは数字が非常に近いから、こういうことになってしまったのですね。

○佐藤委員

だから、本当はどちらでもいいのかもしれないのですけれども。

○堀部課長補佐

それであれば、もう余り理由を書く、所見が出たとかそういうことを書くのではなくて、8と8.25と両方あったので8を根拠にしてとりましたと何も書かずに淡々と書いて、理由は議事録を見てくださいというのが一番いいということでしょうか。今、議論を聞きながら、そのように聞こえてきたので、そうしようかと思っています。

○上路座長

いかがですか。それでよろしいでしょうか。議事録を確認してくださいということです。

ということになりますと、ADIとARfDのところで、ADIについてはイヌの無毒性量から得られた1.3という値をもとにして100で割って0.013、それと、ARfDについては、これはラットの発達神経毒性と2つ並べるのですか。

○堀部課長補佐

ARfDの設定根拠はウサギの発生毒性試験の①の8かと思います。それをサポートするデータとしてマウスの90日間亜急性毒性試験があると。この間も幹事会でそういうのがありますので、同じような書き方にいたします。

○上路座長

そういうことで、100で除して0.08という値になりましたということで決着がつきましたけれども、お手数をおかけしますが、事務局のほうで修文をお願いします。

遅くなりましてすみません。どうしましょうか。

○横山課長補佐

まず、この剤については、今日議論いただいた内容を反映しまして、修正したものを送りさせていただきますので、御確認をお願いいたします。

○上路座長

はい。

○横山課長補佐

少しだけ次の剤、お時間をいただいて。

次の剤につきましては基本的に次回、御審議をお願いしたいと思います。ただ、次回までに事務局で準備しておく、例えば先生方から申請者に確認してくださいと御指示をいただいたもので、実は事前に申請者に投げかけたのですけれども、ちょっと時間もございまして、全てのものについて回答がそろっているわけではなく、今、回答が得られているものは、今日机上配布資料として配付したもののだけですので、こういった項目について次回までに聞いておいたらいいかという点について、少し整理をお願いできればと思います。

ちょっと事務局のほうからポイントについて御説明いたします。

○木村専門職

それでは、資料3、メタムをお願いいたします。確認事項として相磯先生から申請者へということで出されているもののみ説明させていただきます。

まず、32 ページ、イヌの1年間慢性毒性試験となります。

33 ページにボックスがあります。こちらは原案としてはADI、ARfDの設定根拠となる試験となっております。その中で33 ページ、相磯先生から15 mg/kg、100 mg/kg 投与群の死因と死に至る毒性について再考察が必要ということで、現在の考察ではあまり納得ができる考察ではないということで申請者に質問を出しておりますが、何分準備期間が短かったということで、まだ回答は得られておりません。こちらはADIとかを決めるに当たって要求を出すべき事項なのかどうなのかということで御確認いただければと思います。

続きまして、34 ページ、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験となります。こちらでも35 ページに相磯先生からボックスで要求事項が出されております。①、②、③、④ということで出されておりますが、①の体重増加抑制の推移のデータ以外については、今回、申請者から回答が間に合わなかった、得られなかったということで、総蛋白値の減少ですとか血糖値の増加についての考察、精巣重量についての考察はまだ得られておりません。こちらについても、今後審議をする上で要求事項として出すべきかどうかということをお確認いただければと思います。

続きまして、36 ページ、マウスの18か月間慢性毒性/発がん性併合試験となります。こちらの要求事項としては、37 ページのボックスの中、相磯先生からのコメントの③です。前胃粘膜の限局性増生と乳頭状過形成についての病理組織診断についていろいろコメントもいただいておりますが、結論次第では発がん性ありという可能性もあるということで、こちらについて再考察を要求するべきかどうかもお確認いただければと思います。

大きなところはそれぐらいかと思います。

以上です。

○上路座長

相磯先生から御質問いただいたもので、特に ADI あるいは ARfD のエンドポイントを検討する上でぜひとも聞いておかななくてはいけない点、これについて申請者のほうへ意見を求めたいと思います。相磯先生からいくつか質問が出ていますけれども、ここについては絶対という形で御提示いただきたいと思います。いかがでしょうか。

○相磯専門委員

まず、33 ページのイヌの 1 年間慢性毒性試験です。これについては、13 週のイヌの試験をこの 1 年間の慢性毒性試験で代用する、兼ねることが可能かどうかということが問題になります。

13 週の試験につきましては、農薬のテストガイドラインで毒性量を求めるということと、2 年の発がん性の用量を設定の材料にするということが書かれていまして、当然、病理組織検査等の毒性プロファイルが 13 週の試験で求められてわかってくるわけですが、この試験につきましては、結果的に 1 年の試験は最高用量でイヌが全滅しています。その下の用量でもイヌが死んでいる。

これにつきまして、瀕死・死亡例につきましては病理組織検査をしていますけれども、その結果は、どういう毒性なのか全くつかみどころがない。13 週の時点での生存動物の病理組織検査もされていないので、毒性のプロファイルはつかみようがない。かつ、臓器重量も 13 週の時点では測られていないということで、イヌの 13 週あたりの毒性が全くわからない状態です。

この調査会でよく、13 週間の試験で最低用量まで毒性が出てしまって NOAEL が求められず、より長期の試験で NOAEL がとれた場合にはそれで ADI を設定することがありますけれども、この場合は毒性プロファイルが高用量から低用量まではっきりしている。これについて、より長期にやった場合には 13 週の低用量で出た変化がないということで ADI を設定することが可能だと思うのですが、この場合は全く 13 週の毒性影響が出てきていない。これをそのままこの調査会で認めていいのかどうか。もしそれを認めていいとなりますと、ほかの剤でも、この試験、イヌの 13 週は飛ばして長期の試験で代用可能ではないかということにもなると思いますので、私の要求としては、13 週での毒性のプロファイルを可能な限り明らかにしてほしい。

特に何が死因になっているのかと、肝臓毒性が死因になっているのか、嘔吐による肺の病変が死因になっているのか、これもよくわからない。そのへんのところをはっきりさせてもらわないと、この剤の評価はなかなか決めにくいと思っています。

そうということで、特に死因に絡んだところとそれ以外のところについても毒性プロファイルをできる限り詳しく説明してもらいたいと思っています。

イヌに関しては以上です。

○堀部課長補佐

先生、それは考察ですね。

○相磯専門委員

そうですね。

○堀部課長補佐

一番極端な話をすると、13 週をやれという話もできるにはできますが、3R の観点を考えたときにそれが適切かどうか。プロファイルを得るためと評価をするためということを区別したときに、どこまで求めるかということの多分限界だと思うのです。

○相磯専門委員

今のあるデータでできる限りのものをしてもらいたいと、もうこれしか手がないかなと。これを許すか許さないかは行政判断になると思います。

○堀部課長補佐

わかりました。

ちなみに、もう一つだけなのですけれども、国際的な趨勢としては、実は 1 年のイヌの試験を求めているのは、御存じかと思いますが、日本とブラジルとアルゼンチンのみでして、今もうアメリカも EU も 90 日試験 1 本で求めています。

何でと聞いたら、そんなのは 90 日あれば 1 年も見られるのだとおっしゃるのですけれども、そこにはどうも世の中には異論もあるようなので、その妥当性を今議論する場ではないと思いますけれども、考察をさせるということで、はい。

○相磯専門委員

その国際的な趨勢で 90 日の急性毒性試験のデータが重要だとなっているのに、なおさらこのところはしっかり考察してもらいたいなど。

○上路座長

イヌについてはそうですね。

○相磯専門委員

はい。

次に、37 ページ。

○上路座長

ラットのところは。

○相磯専門委員

36 ページの（3）の 18 か月間慢性毒性/発がん性併合試験、その前にラットがあるのかな。

○上路座長

35 ページのところ。

○相磯専門委員

35 ページのボックスの要求事項の①体重増加抑制の推移というのは、抄録からではなかなかつかみ切れないので、この剤の投与量が適切であったかとか、そういったところの判断材料にもなりますので、このところは出していきたい。

○木村専門職

①の体重の推移については、机上配布資料5の中でデータとして出されております。具体的には2ページ、3ページ、4ページです。②、③、④については回答が間に合わなかったということです。

○相磯専門委員

②につきましては考察の問題です。これは申請者が出している考察がちょっと理解できないので、そのところを説明してくださいということです。

③の血糖値の増加につきまして、病理学的にどんな変化が血糖値の増加で認められるかと。これはもう聞かなくてもいいのですけれども、しかし、この血糖値の増加、私個人としてはこれは一過性の変化で投与の影響としなくてもいいと思うのですが、病理の変化がない、あるいは尿検査が陽性とならなかったから検体投与の影響ではないと切り捨てている。これは考察をもう少ししっかりしてもらいたいなど。

この剤の、例えば血液性化学的検査の前に絶食をしているかどうかという記載も抄録にはない。この血糖値の増加が、例えばたまたまその群の絶食を忘れたとか、あるいは対照群とこの分の血糖値が、あまりにもデータがそろい過ぎてS.D.が少なくなってたまたま有意差がついたのかとか、あるいは増加がされている群の平均値が対照群の上限値に近いということがあるかもしれない。いろいろな面から、短絡的に病理組織検査の結果が出てこない、あるいは尿検査で結果が出てこないというだけで切り捨てるのではなくて、そのへんの考察をしっかりしてもらいたいなどというところですね。

この件については、私個人としては、ここのところはもう投与の影響とはしなくていいと思っていますから、ADIに直接かかわってくるものではないのですけれども、そのへんのところを求めるかどうかというのはどうでしょうかというところですね。

○上路座長

ADIに関係しないから、回答に、相手側がたくさんの時間をとるということになりますと。

○相磯専門委員

②の総蛋白についても、考察をしっかり求めるというだけのものですから、ADIには直接かかわってきません。

④の精巣重量についても、申請者は対応する変化がないと言っていますけれども、これは確実にラットの精巣に発生する間細胞腫によるものと推察されます。これについてはヒトには外挿できないとされていますので、これも単に再考察してくださいというだけで、ADIには私としてはエキスパートジャッジでここのところは省いてもいいかと思っていますけれども、皆さん、毒性の先生方はどう判断されるかというところですね。

○上路座長

それと、最後のところの37ページのボックスはいかがでしょうか。

○相磯専門委員

腫瘍診断については確実にADIにひっかかってきます。これはしっかりとした診断、で

できれば外部機関に対象となる5例かそのぐらいの診断をつけて回答していただければと思います。

それと、その前の②の用量試験、用量設定について、この試験は非常に最高用量が低いのです。この投与量は、ここに書いていますように、4週間の強制経口の予備試験、30 mg以上の群でよだれが出て顎をこすりつけるという動作が見られたから、この30 mgを超えない用量で設定されています。実際には25 mgと。この試験の体重を見てみますと、18か月のマウスの試験の13週での体重は、雄は対照群と差がない、雌は対照群の98%で、本当にこういう用量設定でいいのかどうかと、この妥当性について申請者に考察を求めたいというところです。

③の腫瘍診断のところで乳頭状過形成、これは申請者はこう書いています。限局性増生よりも粘膜の増生程度が強い変化で、前胃粘膜上皮が正常よりも肥大して核も明瞭である。角化亢進も伴って腔内に乳頭状に増生する過形成病変であると、腔内に乳頭状に増生すると。高分化の上皮で覆われているのなら、これは通常扁平上皮乳頭腫ということになります。

その次の説明で、粘膜上皮の著しい異型性及び粘膜筋板への浸潤増殖が見られなかったと書いています。こうなると、この病変というのは、癌との鑑別診断を要する良性腫瘍である可能性が強いと思いました。

それで、ここの診断をもう少ししっかり確定してほしいというところです。もしこれが腫瘍性であるとすれば、たとえこの試験の用量が低いとしても、腫瘍が検出できる量で実験されたということにもなってくるかと思います。この②と③はADIに非常にかかわってくると思います。

○上路座長

ありがとうございます。

浅野先生、今、相磯先生からいくつかのテーマについて申請者に聞きたいということで提案されましたけれども、この部分はこう解釈するから、ここはいいのではないかとか、やはりここはとったほうがいいというような判断ができますか。

○堀部課長補佐

先生、すみません。事務局が今、何を事前に聞きましょうかといった意図は、来月、審議をしていただくことを前提として、それまでに補足情報的にとれるものでっておいたほうがいいものは何でしょうかということをお聞きしたつもりでした。

相磯先生からいただいた腫瘍の診断ですとか、そういうことになってきますと、むしろもしかしたらこの評価書の毒性プロファイルなどをしっかり押さえていただいた、要するに次回きちんと審議をしていただいた上で要求事項としてつけるべき事項なのかとも思ったのです。

そうでなければ、今、先生方にもこの剤の特徴もご覧いただいていない中で、あれもこれもということにしてしまうのは、それでも要求しなければいけないことであれば、そう

いう対応も可能かと思えますし、そうでなければ、今の状態で、例えば考え方に関して、今、申請者に問うているのだけれども回答が返ってきていないものは、とりあえず次回までに回答をとって、その状態で御審議をいただいた上、疑問点をもう一度投げかけるというのも一つのやり方です。今、座長が、浅野先生にこれはどうでしょうかと投げかけられたことだと、もう剤の審議を始めてしまったような印象があったので、そのへん、どのように進めたらいいかということを含めて御意見を賜われればと思います。

○上路座長

私としては、特に ADI なんかの設定根拠になるものはどうしても欲しいだろうと。それが本当に出しておいたほうがいいのかどうか、その判断だけしていただければ、それに基づく回答をいただけるのかなと思って、それが今回出してすぐに出てくるかどうかはわからないのですが、そういうことで相磯先生からの質問の、変な言い方ですが、それをうちの部会から出すのが適切なのかどうかを確認したいという思いで、今、浅野先生に振ったと。

○堀部課長補佐

外部再診断というお話が出てきたので、そうしたらもう多分、相当時間をとってしまうのだらうなと思ったので、そこも含めてどうかなと思っただけです。

○相磯専門委員

あるいはそれを、例えば標本を出していただいてこちらで診断すると。それは無理ですか。

○上路座長

いやいやいや。

○浅野専門委員

それはないでしょう。

○上路座長

事務局、どうしますか。今、相磯先生からそういう質問が出てきたけれども、そういう意図を持ちながら申請者のほうへもう一度、いただけない質問事項について確認して回答を出していただくということでお願いします。でも、うちの検討会は結構早いんですね。9月のいつでしたか。

○横山課長補佐

12日です。

○上路座長

では、そこまでにやってもらおう。

○堀部課長補佐

先ほど求められた浅野先生から何かコメントがいただけるのだったら別ですが。

○浅野専門委員

今、相磯先生が言われた疑問点に対しての回答を求められたらいいと思うのです。これ

が後で ADI にかかわるかどうかというところは、また深いディスカッションになりますので、特にイヌの最初の試験なんかでも、より長いところで評価していますから、それで毒性所見がないドーズもとれているからこれでいいのではないかとか、そういう意見も書いていますけれども、今、相磯先生が言われた中での質問というのは、いずれも投げかけるべきものかと思っています。

ただし、先ほど言ったように、ADI を決めるかどうかに関しては、先ほど相磯先生が言われたように、2 度目のラットの 1 年間にに関する内容については、恐らく今の所見だけで発がん性のありなしは判断できるのではないかと思いますし、そういった意味では、ちょっと長くなってしまいますので、今の質問に対しては投げかけていいのではないかという感想です。

○上路座長

わかりました。

○横山課長補佐

それでは、次回、本剤について引き続き御審議いただくという前提で、相磯先生から御説明いただいた疑問点、論点に関しまして、申請者のほうに問いかけて、可能な範囲で回答を出させて、それに基づいて御審議いただくということで準備させていただきます。

○上路座長

ということで、今日は非常に押し迫ってしまいまして、進行が悪くてすみません。シモキサニルについては、ADI と ARfD について決定したということになります。一応評価書の記載ぶりについて、もう少し見直しをしていただかなくてはなりませんけれども、よろしくお願ひしたいと思います。

中途半端なのですが、今日はこれで終わりにしたいと思います。

事務局のほうから何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

それでは、日程についてお知らせします。

本部会につきましては、次回が 9 月 12 日金曜日です。よろしくお願いします。幹事会につきましては、連日になってしまいますが、9 月 11 日木曜日です。どうぞよろしくお願いいたします。

○上路座長

以上で終わりにしていいですね。5 時を過ぎてしまいました。どうもすみませんでした。一応シモキサニルのほうだけ決定したということで、御協力ありがとうございました。