

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第58回会合議事録

1. 日時 平成28年10月17日（月） 14:00～17:06

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（2,4-D、DCIP、マンジプロパミド）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）

西川座長、長野座長代理、與語座長代理、石井専門委員、太田専門委員、
川口専門委員、久野専門委員、篠原専門委員、高橋専門委員、中塚専門委員、
吉田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、濱砂課長補佐、横山課長補佐、
岩船係長、諧係長、小田嶋係員、小牟田専門職、高嶺専門職、河野技術参与、
鈴木技術参与、吉田技術参与

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 DCIP農薬評価書（案）（非公表）

資料3 マンジプロパミド農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 2,4-D農薬評価書（案）（非公表）

参考 「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第58回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は評価第三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2名の委員が出席でございます。

まず、人事異動について報告させていただきます。10月16日付で課長補佐の堀部が農林水産省に異動となりまして、後任として濱砂が着任しております。

○濱砂課長補佐

濱砂です。引き続きよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を西川座長にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬2,4-D、DCIP、マンジプロパミドの食品健康影響評価についてでございます。

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。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○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 DCIP農薬評価書（案）、

資料3 マンジプロパミド農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー、

机上配布資料が3点ございます。机上配布資料1、2、3とも2,4-Dに関する参考資料になります。

また、参考資料として「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書の太田先生のものに修正がございましたので、こちらを配布させていただきます。

資料については以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申し付けいただければと思います。

○西川座長

続きまして「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、事務局から報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事について確認書を確認しましたところ、議事（1）の農薬DCIPに関連いたしまして、平成15年10月2日委員会決定の2の（1）に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に太田専門委員が該当しておりまして、太田専門委員から改めて参考資料

のとおり確認書が提出されております。また、それ以外については、本日の議事について同委員会決定に規定する事項に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○西川座長

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。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、同委員会決定2の(5)では、2の(1)に該当する専門委員は調査審議等に参加させないとなっております。したがって、太田専門委員におかれましては、DCIPの審議の間は御退席いただくことになりますので、よろしくお願いいたします。

また、公表した議事とは異なる順番となりますが、本日の審議は2,4-D、マンジプロパミド、DCIPの順に行いたいと思います。

それでは、農薬2,4-D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。

○濱砂課長補佐

それでは、お手元に机上配布資料1、2及び3の御用意をお願いいたします。

机上配布資料1の2,4-Dの評価書、こちらは前回の審議後の版になってございます。こちらの4ページを御覧ください。こちらの剤の経緯ですけれども、4行目以降に記載しておりますが、本剤につきましては、2010年2月に厚生労働大臣から残留基準設定、こちらは暫定基準のあるものでございますが、こちらに係る食品健康影響評価、また、同6月に農林水産大臣から飼料中の残留基準値設定に係る食品健康影響評価について、それぞれの要請を受けた剤でございまして、さらにその3年後、2013年6月にカカオ豆のインポートトレランス設定の要請が追加でございまして、これら全体につきましては、2013年7月10日の第28回農薬専門調査会の旧評価第四部会で御審議いただきまして、追加要求事項が出たものでございます。

今回、申請者より、こちらの回答書が提出されましたので、それに基づきまして追加の御審議をお願いするところですが、それとは別に、さとうきびに関する適用拡大、綿実のインポートトレランスに係る要請も追加でございましたので、これらも含めて今後、ARfDの設定も含めて御審議をお願いすることになる剤でございます。

本日は評価に当たりまして、綿実のインポートトレランス設定のデータにつきましては、机上配布資料2を御覧ください。遺伝子組換え体の綿実での残留値で左側が親化合物の2,4-D、右側が代謝物として2,4-DCP、評価書ですと代謝物Cとなりますが、これらのものがそれぞれ出てくるといったものがございます。

こちらの2,4-DCPですけれども、EPAの最近の評価書の中でも同様に遺伝子組換え大豆でありますとか、遺伝子組換えとうもろこしを用いました植物体内運命試験等が記載されてございまして、こちらにおきましても2,4-DCPの抱合体も含めて、親化合物に比べて、かなりの量が出てくると。また、当食品安全委員会の遺伝子組換え食品等専門調査会におきまして、こちらは大豆のほうの審議でございすけれども、その際に2,4-DCPが増加することについて懸念が示されておりまして、これらも含めて農薬専門調査会のほうで御審議をお願いしたいと考えてございます。

こちらの2,4-DCPが一定程度出てくることについて食品健康影響評価を行うに当たってどう考えればいいか、事前に吉田先生、與語先生よりコメントをいただいております、こちらは机上配布資料3でお配りしております。

1行目から吉田先生からのコメントでございす。EPA評価書の内容としまして、1つ目のポツとしまして、2,4-D耐性植物では2,4-DCPに分解される速度が速く、2,4-DCPが多く検出される。

2つ目としまして、2,4-DCPの毒性は2,4-Dの毒性よりも弱く、食の安全に関するリスクを高めるとは考えられない。

3つ目としまして、2,4-DCPは糖抱合体となり、分解され植物に同化されるので、植物体内に多量に蓄積することはない。

4つ目としまして、遊離の2,4-DCPの量は抱合体の検出量よりも少なく、親化合物の2,4-Dに比べても10分の1以下の量しか検出されていない。

以上を考えると、2,4-Dの耐性付与により、食用及び飼料用とうもろこし及び大豆のリスクは高まらなないと考えられます。ただ、この結論を導き出すための試験データなり論文を食品安全委員会農薬専門調査会としてはそろえておいて食品健康影響評価を行うべきと思いますとのコメントをいただいております。

與語先生からもコメントをいただいております、23行目以下です。

非GM作物では2,4-Dだけがリスク評価の対象だが、GM作物では2,4-DCPも対象とする。

食餌量から考えると、とうもろこしでは、GMにおける2,4-Dと2,4-DCPとの含量値は非GMの2,4-D単独でも少ない。一方、大豆では多い。また、家畜においても2,4-DCPは考慮に値する量ではない。または摂取量は増えないということからして、こちらはまずGM、非GMはそれぞれ別の作物と考えたほうが食品安全上はよいと思います。

その上で、通常のフローを考えれば、10%TRRを超える代謝物かどうか。超える場合、動物代謝における存在の有無、存在しない場合は作物残留試験における残留量の検討の手順で考えればよいと思いますとのコメントをいただいております。

今回出てきております遺伝子組換え体の植物体内運命試験、こちらは海外の評価であります、それにあわせまして、2,4-DCPの毒性といったような試験につきましても考慮する必要があるかどうか、また、要求する必要があるかどうか、御検討をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

2,4-Dの評価に当たって、特に遺伝子組換え植物では2,4-DCPが検出されるということで、それをどのように対応したらよいかということで、お二人の専門委員に事前にコメントをいただいております。事務局から説明していただいたとおりですけれども、まず吉田先生から追加説明がございましたらお願いいたします。

○吉田専門委員

特になのですが、私は大豆ととうもろこしのデータからすると、特に組換え体だからといってリスクが高まらないのではないかと思いますのですが、その根拠はきちんと捉えておく必要があります。今回ワタが出てきたので、ワタについても同じように見ていかなければいけないのですが、これはまだきちんと見ていないのでよくわからないところです。與語先生がおっしゃるように、普通のプロセスを踏んで評価をしていけばいいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

科学的根拠が重要ですから、そのために試験データとか論文等を収集して、総合的に検討したらよいのではないかと御意見かと思えます。

與語先生はいかがでしょう。

○與語座長代理

基本的には私も事務局から説明があったことと、今、吉田先生が説明したことと同じです。確認しましたら、2,4-DCPに関しましては、通常ですと代謝物の場合、急性毒性のデータだとか変異原性とか遺伝毒性などのデータがそろっていて、それを根拠にして毒性が弱いということの根拠になっているのですが、なかなかそういうデータが明確には示されていないようなので、もしも、今、西川座長がおっしゃったみたいに、そういう根拠があるのであれば、示していただければいいかなと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

お二人の御意見は一致しているかと思えますので、そのように進めたいと思いますが、現時点で追加試験、例えば、植物体内運命試験が必要であるかどうかについては不要ということでしょうか。與語先生、吉田先生。

○與語座長代理

私は不要だと思います。

○西川座長

吉田先生はいかがですか。

○吉田専門委員

きちんとデータを見てみないとわかりません。

○西川座長

とりあえずデータを集めるということですね。

○吉田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

では、そのように進めたいと思います。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、海外評価書に記載のある植物体内運命試験と、非常に多量に出るような代謝物がある場合には、その代謝物の毒性試験を、入手可能な範囲でということになるかと思いますが、提出を求めて、その上で次の御審議をいただくということによろしいですか。

○西川座長

それでいいと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、次に進みたいと思います。次は農薬マンジプロパミドの食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、資料3をお願いいたします。マンジプロパミドでございます。今回は適用拡大とインポートトレランス設定の要請に係る評価依頼に関しまして、第4版の評価をお願いするものでございます。あわせて、急性参照用量の設定についても御検討をお願いいたします。今回、作物残留試験、植物体内運命試験、遺伝毒性試験、その他の試験が追加されておりますほか、海外評価書に記載のあった試験についても評価書に追記をしてございます。

3ページ、本剤は2008年に第1回の御審議をお願いしたものでございます。

4ページに第4版、今回の御審議の関係を書かせていただいておりますが、本年7月に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請が来たものでございます。

10ページ、28行目にマンジプロパミドの構造式がございます。この剤はマンデリック酸アミド構造を持つ殺菌剤でございまして、卵菌類に対する高い活性を持っております。被嚢胞子又は孢子嚢からの発芽管伸長を阻害し、病原菌の菌糸伸長及び孢子形成を抑制するものと考えられております。

12ページ、Ⅱ．安全性に係る試験の概要でございます。こちらからは先生方からいただいたコメント、追加した試験について中心に御説明をさせていただきたいと思います。

12行目から1．動物体内運命試験でございます。動物体内運命試験につきましては、今回新たに追加されたデータはございませんが、JMPR及びカナダの評価書に記載されておりましたイヌ及びヤギの結果について追記いたしました。そのほかは最近の評価書のまと

め方に従いまして、一部の記載を修正してございます。

16ページ、14行目から（２）イヌの試験でございます。こちらは海外資料をもとに今回追記した試験でございます。23行目に網掛けの部分といたしまして、加藤先生から「反復投与群」と御修正をいただいております。この100 mgと800 mgの投与群に関しましては、16ページの15行目、16行目に反復投与という定義を既にしておりますので、反復投与群と記載してはいかがですかとコメントをいただいております。

24行目の波線部分ですが、篠原先生から「単回経口投与群」と御修文をいただいております。

17ページ、2～3行目の二重下線の部分でございます。玉井先生から、吸収過程に飽和があるということまでは記載する根拠は弱いと判断します、この原因は溶解度が低いため高投与量では十分溶解できず、結果として未吸収のまま糞中排泄される割合が増えることと判断できますという御意見をいただきまして、この2行について削除をしていただいております。

この試験ですが、糞中におけます主要成分は未変化のマンジプロパミドでございました。ほかに代謝物Dのグルクロン酸抱合体、代謝物B、C、Eが認められております。尿中におきましてはBとCの抱合体が認められております。

同じく17ページの12行目から（３）ヤギの試験でございます。こちらも海外資料をもとに追記した試験でございます。主要な残留成分といたしましては、未変化のマンジプロパミドが認められておりまして、ほかに代謝物B、C、D、E、H、Yが認められております。

28行目の網かけのCでございますが、篠原先生、加藤先生から、代謝物Cも含まれるのではないですかと御意見をいただいております。確かにこちらはCが含まれておりますので、御指摘のとおりで修正をさせていただきました。申しわけございませんでした。

動物体内運命試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、コメントをいただいたのが16ページの23～24行目で、加藤先生と篠原先生から記載整備の御意見をいただいております。ありがとうございます。そのように直っているかと思います。

17ページの2～3行目にかけて、本日御欠席の玉井先生から、吸収過程に飽和があるところまでは記載する根拠が弱いので削除してはどうかという御意見が出ておりまして、そのようにしたいと思いますが、加藤先生、篠原先生、よろしいですか。

○加藤専門委員

はい。

○篠原専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

17ページ、これはヤギの試験ですが、28行目に代謝物Cも加えるべきという篠原先生、加藤先生の御意見がありました。ありがとうございます。動物体内は以上ですね。

それでは、続いて、植物体内運命試験から一般薬理試験の前まで説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、19ページ2. 植物体内運命試験につきましては、今回新たに、ばれいしょの2つ目の試験が追加されておりました、(2) ばれいしょ②として記載しております。また、最近の評価書のまとめ方に従いまして修正を記載しております、代謝経路につきましては植物全体としてまとめまして、5つ目のぶどうの後に記載しております。吉田先生からは代謝経路の記述に関して修正案を示しましたと御意見をいただいております。

6行目から(1) ばれいしょ①の試験でございます。17行目の最後の波線部分ですが、吉田先生から「標準散布区の」と修正をいただいております。この試験につきましては、高用量散布区と標準散布区の2つの散布区がございますので、より正確性をということで標準散布区と追記をしていただいております。

18行目の二重下線部でございますが、與語先生から御修正をいただいております。こちらは20ページの上のボックスでございますが、供試作物がばれいしょ、根菜類ということにして、土壌表層の10 cmに限定することなく、測定した全ての土壌層の中で最大の値を書いてはいかがでしょうかということで御意見をいただきまして、そのようにさせていただいております。

19ページの26～27行目の網掛けの部分でございますが、吉田先生からグルコースの検出が何を意味するのか明確になるようにということで御修正をいただいております。

20ページの2行目、表8につきましては、吉田先生から数値の御修正をいただいております。

4行目からの(2) ばれいしょ②の試験は、今回追加されたものでございます。残留放射能の主要成分といたしましては、未変化のマンジプロパミド及び代謝物Sが10%TRR以上認められております。ほかに代謝物BとCが認められておりました。

21ページ、23行目から(4) トマトの試験でございます。22ページの6行目の下、吉田先生から、前のページの30～33行目ですが、こちらの二重下線部では未成熟果実を含まない値が述べられています。21ページの36行目から22ページの1行目にかけてですが、波線部では未成熟果実を含む値が記述されています。果実の記載を統一したほうがいいのではないかと御意見をいただいております。

この御意見を頂戴いたしまして、21ページの26～27行目に初めて果実という記載が出てくるのですけれども、こちらで最初に「成熟及び未成熟」として果実を定義させていただきました。30～32ページにかけた二重下線部分ですけれども、こちらは成熟果実のみの記載でございますので、30行目の頭に「成熟」と入れさせていただいております。

22ページの表11でございますが、こちらにも成熟果実と未成熟果実を分けた記載にしております。網掛け部につきましては、吉田先生から数値の修正をいただいております。

22ページの14行目から（5）ぶどうの試験でございます。こちらにも24～25行目にかけて、網掛け部分を吉田先生から御修正いただいております。

23ページの3～6行目の網掛け部分につきましても記載の整備をいただいております。

7～8行目の網掛け部分でございますが、こちらは高用量散布区で何が同様であったのか明確になるようにということで吉田先生から御修文をいただいております。

22行目からの植物全体の主要代謝経路の記載でございますが、網掛け部分につきましては、吉田先生から修正をいただいております。

29行目の下のボックス【事務局より】といたしまして、土壌中運命試験について今回追加された試験はなく、最近の評価書のまとめ方に従いまして修正をしましたということにつきまして、吉田先生から、確認いたしました問題ないと思いますとコメントをいただいております。

24ページ、2行目からの（1）好氣的及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。こちらの試験のタイトルでございますが、與語先生に「、」を「及び」に修正をいただいております。

5行目の最後のほうですが、温度の記載でございます。±0.3℃ということで吉田先生に修正をいただいております。

25ページ、5行目の温度につきましても、先ほどと同様でございます。

26ページの3行目からの（3）好氣的土壌中運命試験でございますが、6行目にも同様に吉田先生から温度の記載の修正をいただいております。

12～13行目でございますが、與語先生から、半減期はR体のほうがS体よりも短いことをまず述べたほうがよいとのことで御修文をいただいております。

14行目のR体、S体についても御追記をいただいております。また、14～15行目にかけての網掛けの部分でございますが、この記述の出典を教えてくださいと御意見をいただいております。こちらの記述につきましては、平成20年の第1版、最初の御審議の際に専門委員の先生に御追記をいただいた文章でございますが、報告書の62～63ページがもとになっていると思われます。

ただいまタブレットのほうに出させていただきます。左上のタブをタップしていただきますと、Table 30というものが出てまいります。こちらがシルト質壤土のものでございます。次のページに進んでいただきますと、こちらが壤質砂土の結果でございます。こちらの表の値をもとにして、この文章が追加されたのではないかと考えております。

27ページ、3行目から4. 水中運命試験でございます。

（1）加水分解試験（緩衝液）でございますが、8行目にインキュベート期間を「5日間」から「7日間」に與語先生、吉田先生から御修正をいただいております。

28ページ、（3）水中光分解試験（滅菌自然水）の主要分解経路の記載でございますが、

こちらは吉田先生から「プロパギル基の脱離」と御修正をいただいております。

9行目からの5. 土壌残留試験でございますが、抄録のページにつきまして、篠原先生から御修正いただいております。

19行目から6. (1) 作物残留試験でございます。こちらは今回作物が一部追加されております。残留値は今回追加されましたホップが最大の残留値となっております。こちらでも抄録のページにつきまして、篠原先生から御修正をいただいております。

29ページ、8行目から(3) 推定摂取量でございます。表16の推定摂取量でございますが、ページが飛んで申しわけございません。66～67ページをお願いいたします。網掛け部分でございますが、吉田先生から御修正をいただいたものでございます。67ページに吉田先生からのコメントを記載させていただいております。残留値に修正を入れましたので摂取量の再計算をお願いいたしますということで、御修正いただきました値で再計算をしまして、先ほどの表16に反映をさせていただいております。

作物残留試験の別紙3におきまして、はくさいの使用量に上つきのaがあるのですが、これは登録された使用方法を逸脱した試験というマークでございます。本来は摂取量の計算に用いないものなのですが、66ページの表に加えてしまっておりましたので、こちらを削除いたしました。

また、みかんの4.36という値でございますが、こちらは皮の値でございましたので、今回は果肉の値に修正をした上で再計算をしております。

29ページにお戻りいただけますでしょうか。こちらの表16に、先ほどの表、吉田先生の御修正をもとに再計算をした数値を入れさせていただいております。

植物、環境関係は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず19ページからです。20ページの冒頭のボックスにありますように、與語先生、吉田先生からコメントが出ておりまして、それを踏まえて修正がなされております。さらに主に記載整備が追加されております。與語先生、吉田先生、何か追加はございますか。よろしいですか。

○與語座長代理

特にはありません。

○西川座長

ありがとうございます。

20ページの表8には、吉田先生から数値の修正の御意見が出ておりまして、そのようになっています。

21ページ、23行目からトマトの試験です。これについては22ページの6行目からのボックスで、吉田先生から未成熟と成熟の果実が不統一に見えるので、記載を修正してはどうかという御意見が出ておりまして、そのように直っているかと思っております。吉田先生、よろ

しいでしょうか。

○吉田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。表11もそれに関連する修正です。

次が23ページの10行目からのボックスで、やはり吉田先生からコメントが出ておりまして、高用量散布区で何が同様であったのかがわかるように記載を修正というか、加筆をしたということです。特に問題ないかと思いますが、吉田先生、この文章でよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

大丈夫です。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは植物のまとめを23ページの22行目からに記載したというところですが、23ページの一番下のボックスに土壌中運命試験について今回追加試験はないけれども、最近のまとめ方に従って一部記載を修正したということで、吉田先生からは確認しました、問題ないというコメントが出ております。ありがとうございます。

24ページから細かい数値の追加、土を加えるとか語句の追加等、主に吉田先生からいただいております、そのように修正されているかと思います。

26ページも同様ですが、ここで25行目からのボックスに與語先生から2つコメントをいただいております、半減期がR体のほうがS体よりも短いことをまず先に記載したほうがよいということで、12行目からのところにそのように修正されているかと思います。

14～15行目について、今、事務局からデータを示していただいたところですが、この記載の出典を教えてほしいという與語先生からの御意見が出ておりましたが、與語先生、これについてはいかがでしょうか。

○與語座長代理

今、事務局から説明がありまして、確認しました。確認したところ、値は壤質砂土のほうですが、もしかしたら違うかもしれません。0.53～0.87のような気がします。確認していただけだと思います。

○西川座長

壤質砂土の数値が少し異なるのではないかという御意見ですので、確認をお願いいたします。

27ページに行きます。ここでも数値、記載整備等の御意見が與語先生、吉田先生、篠原先生から出ております。そのように直っていると思います。

28ページの作物残留試験ですが、これは今回一部追加された試験です。ここには特にコメントをいただいてはいないですね。

29ページの推定摂取量のところで先ほど事務局から説明がありましたように、66ページの別紙5のところで、67ページのボックスで吉田先生から残留値の修正と、はくさいとみかんについて御意見をいただいております、削除等の修正がなされているかと思います。吉田先生、よろしいでしょうか。

○吉田専門委員

これで問題ないと思います。修正ありがとうございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、きちんと修正されているということを確認いただきましたので、そのようにしたいと思います。

あとは特に残りはないかと思うので、続きまして、一般薬理試験から刺激性・感作性試験まで説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、29ページ、19行目から7. 一般薬理試験でございます。表17に結果をお示ししてございますが、中枢神経系、呼吸器系、循環器系、腎機能、いずれも最大無作用量が2,000 mg/kg体重でございまして、投与による影響は認められておりません。

30ページ、5行目から8. 急性毒性試験でございます。経口投与によるLD₅₀は5,000 mg/kg体重を超えております。この5,000 mg/kg体重の投与群におきまして、投与5時間後に1例において肛門生殖器部位の汚れが認められておりますが、この用量につきましてはARfDのカットオフ値であります500 mg/kg体重以上となっております。

代謝物Sを用いた急性経口毒性試験が実施されております。結果は31ページの上の表に記載してございますが、LD₅₀は1,049 mg/kg体重と、親化合物のマンジプロパミドより小さい値となっております。

急性神経毒性試験につきましては、検体投与による影響は認められておりません。

13行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。眼及び皮膚に対して、ごく軽度の刺激性が認められております。皮膚感作性試験につきましては、いずれも陰性でございました。

急性毒性試験関係は以上でございます。よろしくをお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

特にコメントをいただいておりますが、特に現時点で御意見がなければ、先に進みたいと思います。

それでは、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、31ページの21行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)でございますが、32ページの8行目に網掛けを

してございます。山手先生から、こちらは「投与群」がよいと思いますということで御修正をいただいております。

(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。33ページの6行目の網掛けの部分でございますが、篠原先生から、脾絶対及び比重量に関しましては、増加ではなく低下ではという御意見をいただいております。抄録を確認しましたところ、御指摘どおりでございましたので、ほかの評価書の記載に合わせまして、「減少」と修正をさせていただいております。御確認いただければと思います。

33ページの18行目の下のボックスでございます。【事務局より】といたしまして、投与2日に認められました統計学的に有意な体重減少は、摂餌量に影響が認められませんでした。雌雄とも体重に比べて、わずかな変化と考えられたことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということにつきまして、先生方に御検討をお願いしております。川口先生、山手先生、長野先生、久野先生、高橋先生から御了承いただいております。川口先生、長野先生からは1週目の体重に有意な変化がないということもあわせて御意見をいただいております。

34ページ、2行目から90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。表24でございですが、ポルフィリンという言葉に網掛けをさせていただいております。35ページにボックスがございまして、山手先生から、網掛けの部分ですが、ポルフィリンにつきましては体重減少や消瘦時に生じる色素はリポフスチンが一般的だと思います。この沈着の意義を含めて、この点は調査会で議論をしておく必要があると思いますとコメントをいただいております。

報告書を確認しましたところ、こちらは組織化学的染色を用いまして、ヘモジデリンとリポフスチンの有無をそれぞれ確認しておりまして、あわせまして偏光下でポルフィリンと一致する屈折性の色素を観察したと記載がございました。そして、結果といたしましては、ヘモジデリン及びリポフスチンに対する組織化学的染色につきましては陰性でありまして、偏光下での観察におきまして複屈折が認められたということから、考察においてこの色素はポルフィリンであると記載がされております。親委員の先生からはこちらにつきまして、脚注に偏光下での観察において複屈折が認められたと入れてはいかがですかと御意見をいただいております。

35ページの19行目から(5) 28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)でございます。こちらは今回、海外資料をもとに追記した試験でございます。検体投与による一般毒性につきましては影響が認められておりません。投与局所におけます刺激作用では全ての投与群で紅斑、浮腫及び落屑が認められておりまして、本試験におきまして全身に対する無毒性量は雌雄とも最高用量の1,000 mg/kg体重/日、局所投与に対する無毒性量は雌雄とも250 mg/kg体重/日未満であると考えられております。

亜急性毒性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

すみません、1点補足させてください。32ページにお戻りください。先ほど西川座長から御指摘いただいた点が2か所ございます。31ページからのラットの亜急性毒性試験についてですが、32ページの3～5行目、こちらの「5,000 ppm投与群の雄で」と始まる場所ですね。好中球と単球の減少につきまして、総白血球数又はほかの白血球型に投与の影響がなかったので毒性学的意義がないという記載ぶり、その下のパラグラフの8～12行目の記載の腎臓の尿細管好塩基性変化につきまして、片側での発現は毒性影響でないと判断されることからということで、雄の2,000 ppm投与群以外の変化を否定しているのですけれども、こういった考え方は問題ないかどうかという点について御指摘をいただいております。

まず1つ目の血液の変化につきましては、抄録ですとt-29ページに結果がございまして、好中球ですと雄の5,000 ppmで71%になっているということ。単球数は同じ雄の5,000 ppmでは67%になっています。一方、雌ですと100 ppmだけで66%というようなデータもございます。

また、腎臓の変化につきましては、t-33ページからt-34ページに説明がございまして、t-34ページに表9-bというものがございます。こちらに両側性と片側性の発現数と合計の発現数、パーセント、背景データもございまして、両側と片側の両方を合わせたものの発生数を背景データと比較した場合に、雄の5,000 ppmだけ背景データより高い値となっております。

こちらについての抄録での説明がt-33ページにありまして、真ん中のパラグラフの中ほどから下側に説明があります。両側性については統計学的に有意でなかったという説明があるのと、両側性と片側性の発現頻度を合計すると雄の5,000 ppm以外は背景データの範囲内であるという説明があるということで、結果としまして評価書の32ページの表21のとおり、雄の5,000 ppmだけ影響をとっているということです。本文中のほかの投与群の否定の説明ぶりがこれでよろしいものかどうかという点になるかと思います。御確認をいただければと思います。

○西川座長

それでは、31ページのラットの90日試験からです。32ページ、今、説明をいただいたように、大きなことではないのですが、少し疑問を感じましたのでコメントをしました。

まず、3～4行目、5,000 ppm群の雄は一番高い用量の雄で、好中球と単球の減少が見られた。しかし、総白血球数または他の白血球系に影響はなかったから、毒性学的意義はないと考える。ここは何か、少し短絡的な文章のような気がしたので一応確認していただいたのですが、これについて御意見をいただきたいと思います。

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

特に白血球数が変わらないからといって、無視することはないと思います。ただし、単球自体はもともと少ないですから、減少しても意味がありませんから、好中球の減少を

5,000 ppm群の雄だけ入れたらどうでしょう。

○西川座長

一応これは重版ものなのであまり変更はしたくないのですが、改めて見て、少し奇異に感じたものですから、単球の減少はもともと数が少ないのであまり意義がないということだと思いますが、好中球まで下がっているということなので、これを追加という御意見が出ましたけれども、その他はよろしいでしょうか。

久野先生、いかがですか。

○久野専門委員

減少しているので、私も記載すべきだと思います。

○西川座長

川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

記載するほうでいいと思います。

○西川座長

それでは、好中球の減少だけを追加するということにしたいと思います。

2つ目が8～12行目までのところで腎臓の尿細管好塩基性変化、この文章でおやっと思ったのが9行目からの文章ですが、「毒性影響は通常両側性であり、片側での発現は毒性影響ではないと判断されることから」、ここが気になったのでコメントをしたのですが、事務局の説明ですと、そもそも統計学的有意差はないし、背景データの外に出るのが5,000 ppm群の雄であるということから、結論が変わらないということで、この理由を少し、有意差がないということと背景データを絡めて、その根拠としたほうがよいと思いますが、この点についてはいかがですか。

長野先生。

○長野座長代理

データはt-34ページに出ておりまして、一番下の用量が対照群に比べると少し高いデータということで、こうした文章ができてしまったのだと思います。ただ、もともと有意差がないということを考えますと、本来は全部なくてもいいようなものかなと思います。ただし、1ページ前のt-33ページに申請者からの意見としては、雄の一番高い5,000 ppmだけは背景データを超えているので影響かもしれないという記載がありますので、それを尊重して、5,000 ppmの雄に尿細管好塩基性変化の増加というものだけは残してもいいかもしれません。ただし、8～12行目の文章だけはとるというほうがいいと思います。

○西川座長

単純に削除ですか。

○長野座長代理

8～12行目のところは単純に削除してもいいですし、有意差はないけれども、背景データを超えるので採用したという文章を入れてもいいですし、それはどちらでもいいかなと

思います。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかに今の点について御意見をお願いいたします。どうぞ。

○高橋専門委員

私もこの理由、片側性というところは除いたほうがいいと思います。恐らく毒性ではなくて、感染によって起こる場合に片側でというようなことを言われる場合があるので、そういうことで毒性影響ではないということを多分言われているのだと思いますけれども、実際はそういうことではないと思いますので、ここは単純に削除して、5,000 ppmについては毒性影響ということでよろしいかと存じます。

○西川座長

そうすると、この該当する文章を全部削って、表中にはありますので、それで十分ということですか。

○高橋専門委員

はい。

○西川座長

なるほど。それが一番すっきりすると思います。

どうぞ。

○吉田委員

先生方の御判断でいいと思うのですが、感染だからといって片側はないし、通常、血中の濃度が上がって起きる毒性というのは両側で起きるとというのが原則ではありますけれども、ここは非常に微妙なところですから、そういうのが西川座長の御指摘だったのではないかと思いますので、感染だからというのはあくまで推測なのでということだけは評価に、4月からの先生もいらっしゃるので、お伝えしたいと思います。

○西川座長

化学物質の影響がある場合に、その片方がやられた際にもう一方が代償性に機能亢進するということもありますので、全く同じ変化が来なくてはいけないということはないと思います。したがって、ここではそういう文章は削除するということにしたいと思います。そうしますと、8～12行目は全部削除するということで、所見としては表21に残すということにしたいと思います。よろしいですね。

あとは細かいのですが、増加と減少が逆ではないかという、33ページの6行目に篠原先生から御指摘いただいて修正されております。ありがとうございました。

33ページの18行目からのボックスで、体重減少について、それを急性参照用量の設定のエンドポイントとしなくてよいかという事務局の質問に対して5名の専門委員から、それでよいという御意見が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

35ページ、1行目からのボックスに本日御欠席の山手先生から、肝臓における色素沈着

をポルフィリンとして括弧書きで追記していることについて、沈着の意義を含めて、とりあえず調査会で議論をしておく必要があるのではないかという御意見が出ています。これも第4版でして、既に本来、部会で審議済みのところかと思うので、細かい議論はむしろ省略したいと思いますが、本当にこれがポルフィリンかどうかについて、事務局から説明がありましたように、報告書を見ますと、偏光下でポルフィリンと一致する屈折性の色素を観察したということと組織化学的にはヘモジデリン及びリポフスチンではないということが確認されていること。偏光下で複屈折が認められたということからポルフィリンの可能性は高いということを表の脚注に追記してはどうかという意見があったという説明がありました。それが妥当かなと思いますけれども、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

あとは全て終わっていると思いますので、続きまして、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、36ページ、10行目から（1）1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。こちらの試験がADIの設定根拠の試験となっております。表26に山手先生からのコメントといたしまして、先ほどの90日の試験と同じくポルフィリンについて御意見をいただいております。こちらにつきましても報告書を確認したところ、肝臓に軽度から中程度のポルフィリンと一致する色素が認められたという記載がございました。

長野先生からこの試験につきまして、JMPRはアルカリフォスファターゼの増加と肝臓の色素沈着をエンドポイントとして、イヌの90日試験のNOAEL25 mg/kg体重/日と1年間試験のNOAEL5 mg/kg体重/日から総合判断して、イヌのNOAELを25 mg/kg体重/日としております。この総合評価の可否について検討しておいたほうがよいと思いますと御意見をいただいております。90日試験のほうで認められたNOAEL25 mg/kg体重/日のほうが1年間の試験で認められたNOAELより大きいものでして、25 mg/kg体重/日の用量を1年間投与したときの影響はわからないということで、今まで日本の場合は、総合評価はしていないということでございます。

37ページ、2行目から（2）2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。表28の記載につきまして、38ページの上のほうでございます。腎腫大、蒼白化、嚢胞、表面粗造増加というものにつきましては肉眼所見のため、事務局削除とさせていただいております。

慢性毒性試験、発がん性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず36ページのイヌの試験からです。22行目からのボックスに山手先生から先ほどと同じようにポルフィリンの沈着について議論しておいたほうがよいという御意見ですが、判断は一任しますということです。先ほどと同じような取り扱いにしたいと思います。

その下に長野先生からイヌの90日試験のNOAELが25 mg/kg体重/日で、このイヌの1年間の試験はNOAELが5 mg/kg体重/日で、総合判定してイヌの25 mg/kg体重/日をJMPRは採用していることを考慮しなくてよいかという御意見でしたが、食品安全委員会ではより長期の試験を優先するという観点から、このイヌの試験の無毒性量をADIの根拠にしていますが、長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

今の事務局と西川先生から御説明があったように、JMPRでは2つの試験、すなわちイヌの90日と1年で、高いほうのNOAELである90日の試験からイヌのNOAELを決定していますけれども、食品安全委員会での基本方針である、より長期での5 mg/kg体重/日ということで納得いたしました。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次が37ページのラットの併合試験について、20～21行目は事務局の追記ですね。脾臓の腺房細胞腺癌が観察されたけれども、それは背景データと同程度であるので、投与に関連する変化とは考えなかったということになっております。あとは表中から肉眼所見を削除したということとですね。

ここもそれほど御意見をいただいておりますので、次に進みたいと思います。生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、39ページをお願いいたします。(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。

40ページの1行目の下にボックスがございます。【事務局より】といたしまして、1,500 ppm投与群のP世代雄における摂餌量減少は増加の誤りで、体重変化について毒性所見とされていないことから食餌効率低下を含めて削除しましたということについて、先生方に御検討をお願いしていたものでございます。

中塚先生からは摂餌量及び体重とも減少ではなく、増加傾向にあることを確認しました。食餌効率に関しては有意な低下が見られていますけれども、毒性学的に意味のある所見とは思いませんということで、削除することに御了承いただいております。

代田先生、塚原先生からは摂餌量を毒性としないということについては御了承いただいておりますが、食餌効率の低下については毒性所見となりますということで、一度、事務局で表32の中から摂餌量、摂餌効率の低下を削除しているのですけれども、改めて代田先生から追記をいただいたものでございます。

40ページ、3行目から(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。こちらの検体投与の期間でございますが、中塚先生から御修正いただいております。

8行目の記載でございます。「胎児では、1,000 mg/kg体重/日投与群の」から始まる文章でございますが、こちらの文頭の「胎児では」を事務局で削除しまして、「投与群の胎児で」

とこちらに新たに入れてしまったのですけれども、この文章を読み進んでいただきますと「外表/内臓の異常所見を伴う胎児」と「胎児」がまた出てきてしまいまして、文章的におかしいということを親委員の先生から御指摘いただきまして、事務局が追加した「1,000 mg/kg体重/日投与群の胎児」の「胎児」を削除させていただきたいと思っております。申しわけございませんでした。

同じく40ページの18行目からの（3）発生毒性試験（ウサギ）でございます。こちらは事務局案のARfDの設定根拠の試験となっております。こちらの投与期間につきましても、中塚先生に御修正をいただいております。

41ページ、9行目の下【事務局より】といたしまして、250 mg/kg体重/日以上投与群の胎児で認められております歯突起骨化不全及び第5胸骨分節骨化不全につきまして、こちらは母動物で影響の認められない用量での変化でございます。そのためARfDのエンドポイントといたしましたが、JMPRを初めとしますほかの海外評価機関では影響と判断されておられません。その結果、ARfDも設定の必要なしとされておりますので、こちらの扱いについて御検討をお願いしたものでございます。

中塚先生から御意見をいただいております。①といたしまして、胎児の体重に変化がない状況におきまして、妊娠4日の投与の影響で一部の骨化不全が生じるとは考えられないということで、ARfDのエンドポイントとはならないと思いますと御意見をいただいております。それ以前にこの2つの所見でございますが、これらが本当に検体投与の影響であるかの議論が必要だと御意見をいただいております。

③でございますが、歯突起骨化不全の発生率増加につきましては用量相関性があり、第5胸骨分節骨化不全や骨格異常の総出現頻度については用量相関性がないということについて、背景データがないのですけれども、初回の審議で背景データの提出は認めなかったのでしょうか。個人的には検体投与の影響とは思いませんと御意見をいただいております。こちらでございますが、平成20年に初版の審議をいただいた際に背景データの提出は求められておりませんでした。

代田先生からは第5胸骨分節の未骨化または不完全骨化は用量反応性に乏しいということで、毒性影響とみなすのは疑問ですと御意見をいただいております。歯突起骨化不全、不完全骨化につきましては用量反応性が軽度ですが認められているということで、こちらは影響と判断してもよいと考えますが、こちらについては急性変化とは考えられないので、ARfD設定の根拠にはなりませんと御意見をいただいております。

塚原先生からも代田先生と同じ御意見で、歯突起骨化不全には相関性があるけれども、第5胸骨分節骨化不全にはないということで、ARfDのエンドポイントとはならないと思いますということで、3名の先生方からARfDのエンドポイントにはならないと御意見をいただいております。

中塚先生から御意見をいただいております歯突起骨化不全と第5胸骨分節骨化不全の出現頻度の増加、これらが検体投与の影響であるかということについて御検討をいただきました

と思います。よろしくお願いいたします。

生殖発生毒性試験については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、39ページのラットの繁殖試験からです。40ページの冒頭のボックスに1,500 ppm投与群のP世代の雄における摂餌量の減少は増加の間違いで、したがって食餌効率低下を含めて削除したということですが、それに対して、中塚先生からはそれでよいという御意見です。代田先生、塚原先生からは摂餌量の増加を毒性としないことは了承するけれども、食餌効率の低下は毒性所見になるという御意見です。

本日、代田先生、塚原先生は御欠席ですので、とりあえず中塚先生に御意見をいただきたいと思います。

○中塚専門委員

代田先生らの食餌効率の低下が毒性だというのはどうしてか理由を伺いにきたのですけれども、今日はおられないようで、本当の専門家ではないですけれども、摂餌効率の低下はあくまで体重減少とか体重増加抑制があって、それに対して摂餌量があまり変化なければ、餌の効率が悪いという毒性と捉えるのはわかるのですけれども、この場合は体重減少方向にあるわけですよね。それ以上に原因はわかりませんが、摂餌量は増加、餌のこぼしが多かったのかもわかりませんけれども、要するに摂餌量の増加のほうが体重の増加よりも大きかったということで効率が低下している。これを毒性ととるのかというのは、私は理解できないです。

○西川座長

代田先生、塚原先生は御欠席ですけれども、その後に何か御意見はいただいていますか。

○横山課長補佐

ここまでの御意見にとどまっております。

○西川座長

私も常識的に考えて、摂餌効率の低下を毒性とするのはちょっと行き過ぎかなという気がします。それ以外に毒性関係の人で御意見があれば、お願いします。

川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

中塚先生の意見に同意します。

○西川座長

高橋先生はいかがですか。

○高橋専門委員

私も体重低下が認められないのであれば、影響とは認めない方向だと思います。

○西川座長

ですよね。普通はそうだと思いますので、中塚先生の御意見のとおり、食餌効率の低下

も削除ということで、その旨を代田先生、塚原先生にお伝えいただければと思います。

40ページ、ラットの発生毒性試験です。8行目に「の胎児」という追記があったのですが、それを削除して、そうすると冒頭の「胎児では」はどうなるのですか。

○高嶺専門職

冒頭の「胎児では」もそのまま消していただきまして、「1,000 mg/kg体重/日投与群で外表/内臓の異常所見を伴う胎児の発生率」と、こちらで胎児が出てきますが、いかがでしょうか。

○西川座長

その前の7行目の「母動物では」は消しているのですね。では、いいかと思いますので、そのようにしたいと思います。

40ページの16行目からのボックスに中塚先生から投与期間の修正が出ておりまして、確認したところ、そのとおりであったということで修正がなされております。

41ページ、これはウサギの発生毒性試験について、250 ppm群の胎児で認められた歯突起骨化不全と第5胸骨分節骨化不全、これをまず影響と見るかどうか。影響と見た場合に急性参照用量のエンドポイントとなるかどうかについて事務局から質問が出ておりまして、3名の専門委員からそれぞれ御意見が出ております。

中塚先生からは、そもそもこの2つの所見が影響であるかどうかをまず議論すべきであるということという御意見が出ております。あとの2人からは歯突起不完全骨化、これは用量相関性があるので影響としてもよいということですが、第5胸骨分節骨化不全は影響ではないということで、最終的に皆さんがそろって急性参照用量のエンドポイントにはならないという御意見ですが、まずこの歯突起骨化不全を影響と見るかどうかについて、中塚先生から御意見をお願いします。

○中塚専門委員

確かにt-131ページにあるのですけれども、きれいな用量相関性があって、高用量の2群で有意差があるという形なので、このデータだけを見ると確かに投与の影響かなと思うのですけれども、通常、発生毒性試験で胎児の異常の頻度の検定というのは、まず総異常の発現頻度の有意差を見るわけです。この実験でそれも有意差があるのですけれども、全投与群で有意差があって用量相関性がないということで、全ての異常の出現頻度は増加していない。ただ、個々の異常を有意差検定してみると、この2つについては有意差が出たということで、投与の影響とされているということです。

ただ、通常の場合、その投与の影響かどうかを考えると、胎児体重とかいうのは数字ではなくて、まれな異常のときにはバックグラウンドを見ないと私には判断できない。バックグラウンドが1回目に審議されて、バックグラウンドの範囲外なのでとか思ったのですけれども、そうでもないみたいですし、よく見るとこのラットの実験では内臓異常の所見が増えていて、最高用量群で統計学的に有意に増えていたと。ただし、個々の異常について見ると、統計学的有意差はなかったということで、投与の影響を否定しているので

す。

その理論からいくと、このウサギの試験も同じようにやって、個々の異常で見られたもののだけを投与の影響としたという形で、わからないことはないのですが、個人的には背景データを見せていただいて、範囲内であれば、歯突起不完全骨化についても私は検体投与の影響とは思わないのです。思わないのですが、ただ、これはもう第4版ということで、明らかな間違いではないので、無毒性量に影響してしまうので、お二人の先生が歯突起については投与の影響というのであれば、私もこれについては用量相関性が認められるので、本来はバックグラウンドを見せていただかないと投与の影響とは私は断定しがたいのですが、歯突起については高用量群2群で増えていて、無毒性量はこのままとする。私の考えはそうです。

○西川座長

中塚先生の御意見ですと、胎児の無毒性量が少し値が上がると、そういうことになりませんか。

○中塚専門委員

はい。

○西川座長

皆さんの意見が全く一致していれば、その値を変えることも検討すべきかと思えますけれども、意見が分かれているところもありますし、第4版という重版ものですので、現状のままにさせていただきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

○中塚専門委員

重要な所見ではないので、結構です。

○西川座長

では、そのようにさせていただきたいと思えます。

次に進みたいと思えます。遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、42ページから13. 遺伝毒性試験でございます。増村先生、太田先生からは特段のコメントはありませんとコメントをいただいております。

表33の一番上の復帰突然変異試験ですが、石井先生から処理濃度の御修正をいただいております。

13行目から代謝物Sの記述でございます。代謝物Sのヒトリンパ球細胞を用いました染色体異常試験におきまして、代謝活性化系非存在下で染色体異常細胞数の増加が用量相関性をもって認められ、陽性と判断されております。しかし、*in vivo*で実施されました小核試験が陰性であったことから、代謝物Sに生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。

表34の*in vitro*の遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、*in vivo*の小核試験が今回追加された試験でございます。

遺伝毒性試験については以上でございます。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

少し追加された試験もありますが、特には事前にコメントをいただいていないと思います。

石井先生、いかがですか。

○石井専門委員

訂正で1か所、濃度の訂正を入れたところで、それ以外の試験の結果に関しましては特にコメントはありません。

○西川座長

失礼しました。石井先生から訂正の御意見が出ておりました。ありがとうございます。

太田先生、よろしいですか。

○太田専門委員

表34の脚注のところに「ドナー2の試験において」と書いてありますね。ドナー1は陰性だったというのも追記していただけますでしょうか。再現性はないです。それもあって全体で問題ないということにしておりますので。

○西川座長

ありがとうございます。

では、脚注にドナー1についても記載をするということにしたいと思います。ありがとうございました。

それでは、その他の試験について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

43ページの8行目から14. その他の試験でございます。

今回、ラットとマウスにつきまして、こちらは肝腫大と記載しているのですけれども、こちらは肝肥大に訂正をさせていただければと思います。申しわけございませんでした。

マウスとラットにつきまして、肝肥大に対する検討が行われております。肝細胞増殖、アポトーシス、肝酵素誘導試験につきまして、14日間の試験と28日間の試験が行われております。結果はそれぞれ表35、36に記載されてございます。44ページの表36につきまして、雌の500 ppm以上のところに非タンパク性スルフヒドリル増加と記載してございますが、こちらは試験期間を通じて増加しているのは3,000 ppmでございますので、500 ppm以上というところの非タンパク性スルフヒドリル増加を削除させていただきまして、上の3,000 ppmの投与群で認められております上から4行目のNPSHという記載を略さないで、非タンパク性スルフヒドリルと記載を変更させていただければと思います。申しわけございませんでした。

次に、*in vitro*の肝ミクロソームによる代謝について検討が行われております。45ページの3行目からでございます。NADPHの存在下におきまして、代謝物B及びCを含む4種

類以上の代謝物が生成しているということでございます。

12行目から、ラットの2つ目の検討でございます。こちらにつきましては、肝絶対及び補正重量増加等が認められておりまして、肝細胞増殖能力亢進及びアポトーシス数の増加は認められていないということでございます。

肝肥大に関する検討でマウスの試験でございますが、こちらは肝薬物代謝酵素の誘導が認められているということございました。

46ページの5～8行目に、ラットとマウスの肝肥大に関する検討のまとめといたしまして、マンジプロパミドの投与によります肝臓への影響につきましては、肝薬物代謝酵素の誘導というものが考えられております。肝細胞増殖及び肝細胞のアポトーシス増加は認められなかったということでございます。

10行目から（4）28日間免疫毒性試験（マウス）でございます。この試験の条件下におきまして、免疫毒性は認められていないということでございます。

その他の試験については以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

ここはあまりコメントをいただいておりますが、43ページの9行目、「肝腫大」を「肝肥大」に直すということで、それ以下、同様に直すということです。

44ページの表36、雌の500 ppm以上の群で認められた非タンパク性スルフヒドリルの増加。これは3,000 ppmにあるNPSHのことであるので、500 ppm以上からは削除して、非タンパク性スルフヒドリル増加ということで修正するということです。あとは特になかったですね。

それでは、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○高嶺専門職

それでは、48ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。こちらは主に記載整備をさせていただきます。

25行目からでございますが、今回提出されました作物残留試験でホップの残留量が最大となりましたので、その旨を追記してございます。

35行目から植物体内運命試験の結果でございますが、10%TRRを超える代謝物として、ばれいしょの試験でSが認められております。この代謝物Sでございますけれども、急性経口毒性試験におきまして、その毒性は親化合物より強かったものでありますが、遺伝毒性の結果、こちらは與語先生から「から」という言葉を入れて修文をしていただいております。遺伝毒性試験の結果から、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられ、作物残留試験におきまして残留量は低かったということで、農産物中の暴露評価対象物質をマンジプロパミド（親化合物のみ）と設定したとしております。

ARfDにつきましては、案を2つ記載させていただいております。まず10行目でございますが、案①といたしまして、もともとの事務局の案でございます。こちらはウサギ発生

毒性試験の歯突起骨化不全及び第5胸骨、こちらは申しわけございません。「分節」が「文節」となっておりまして、「分節」で訂正をお願いしたいと思います。大変失礼をいたしました。第5胸骨分節骨化不全をエンドポイントとする場合といたしまして、認められた所見につきましては母動物に影響がみられない用量での胎児における骨化不全であるということから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDといたしまして、こちらのウサギ発生毒性試験の結果を根拠として、安全係数100で除しました0.5 mg/kg体重と設定したというものでございます。

また、一般の集団に対するものとしたしましては、ラットを用いました急性毒性試験の最小毒性量5,000 mg/kg体重から、こちらはカットオフ値以上であったことからARfDは設定する必要がないと判断したというものが第1案でございます。こちらの案につきましては、山手先生、久野先生から御了承をいただいております。

案②といたしましては、ウサギ発生毒性試験の歯突起骨化不全及び第5胸骨、こちらの「分節」も間違えておりますので、申しわけございません。訂正のほうをお願いいたします。第5胸骨分節骨化不全をエンドポイントとしない場合でございます。こちらにつきましては、ラットを用いた急性毒性試験におけます5,000 mg/kg体重が単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響ということで、カットオフ値以上だったことから急性参照用量を設定する必要がないと判断したとしております。

先ほどのウサギの発生毒性試験の御議論におきまして、こちらの所見をそのまま影響として残すと御結論をいただいております。ARfDのエンドポイントとするかどうかというのは改めて御検討をお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。

事務局から記載整備が幾つかなされていますけれども、48ページの37行目に與語先生から「結果から」の「から」の追記が出ています。ありがとうございました。

あとは特に問題はなくて、急性参照用量をどうするかということです。49ページの10行目に案①、21行目に案②があって、先ほどのウサギの発生毒性試験における議論を踏まえますと、3名の専門委員から骨化不全をエンドポイントとしないほうがよいという御意見が出ておりましたので、案②を採用することになるかと思いますが、案①について、山手先生、久野先生から、それでよいという御意見が出ておりますので、とりあえず久野先生から御意見を願います。

○久野専門委員

案②のほうでいいと思います。すみません。

○西川座長

案②でよろしいですね。ということで、この点について御意見があれば、お願いいたします。どうぞ。

○吉田委員

今回、母毒性がない低い量で、これが投与の影響だということにしますと、最初の事務局案にあったように、これを今までとってきましたから、とってきたものに対して、何でもこれが単回投与によって起きなかったかという理由を書いていただく必要があると私は思います。

ただ、私は中塚先生がおっしゃるように、今回は投与の影響でない可能性もあるかなと思って、実を言うと評価書を読んできました。今までこれを動かさなかったのは、版を重ねたときにARfDの設定という概念がございませんでしたから。今回は確かにほかの2名の先生も単回投与の影響ではなくていいですよと書いてありますけれども、その明確な理由を書いている先生は一人もいらっしゃらないのですね。中塚先生には、もしこれを影響とするならば、それを何でもとらなくてよいかというようなことを簡単に書いていただくとともに、さっきの議論にもう一回戻ってしまいますけれども、少なくとも第5胸骨につきましては、発生頻度は上がっていますが、リッターは全然上がっていません。用量相関性もないので、むしろこれは本当に投与の影響なのかと、今、報告書の表を見ていて思ったのですけれども、両方とも投与による影響ということではよろしいのですか。

○西川座長

先ほどの議論をもう一回確認しますと、第5胸骨分節骨化不全は投与の影響でないと皆さんがおっしゃっています。歯突起骨化不全については少し議論が分かれていまして、中塚先生の御意見では、妊娠4日投与の影響で一部の骨化不全が生ずることは一般的には考えられません。これが恐らく根拠らしいところですが、中塚先生、追加でございますか。

○中塚専門委員

追加に書くとすれば、骨化不全ですよ。胎児の骨発生を考えると、骨化が起こるのは妊娠16日以降です。とすると4日の影響が16日まで残ったということですよ。それはどうして歯突起だけというのが考えられない。文章は作りますけれども、エンドポイントにはならないのは皆さんが同じ考えで、私もこれを母動物毒性がないからというのが、それこそどうして母動物毒性がないのだけをエンドポイントにするのかというのは、反対に私にはわからない。それは科学的には説明できないでしょう。母動物毒性がないからエンドポイントとするという科学的根拠が全くわからないわけです。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

これは基本的な考え方なのですけれども、もちろんケース・バイ・ケースだし、そこは重要に慎重に見てくださいというのは基本的なガイダンスにも書かせていただいたところですが、ものすごくシリアスな母毒性があったときに奇形が増えたりすることもあるけれども、そういうのはとらないというのは書いてあります。ただ、何も母毒性がないとしたときに胎児に影響があった場合というのは、急性参照用量というのはそもそも大人に対する急毒を見るだけではなくて、奇形というのが1か所で起き得るだろうという、そういっ

た基本的概念で成り立っているということです。

○中塚専門委員

ですから、私も以前議論した横隔膜ヘルニアについては、なるという形で一人頑張ったつもりだったのですが、これは骨化不全ですね。歯突起というのは第2頸椎から軸椎のある部分の骨化だけの話でしょう。これが毒性的にどういう影響があるかというのは、まずこれを毒性とされる先生の論文は見たことがないですし、いわゆる奇形とは違いますからね。ですから、重篤度が奇形とは全然違うので、エンドポイントとはならないというのも一つの理由ではないですか。先ほどの吉田先生の話からいくと。

○吉田委員

そうです。

○中塚専門委員

母動物毒性がない状態で本当に重篤な胎児奇形が生ずるのであれば、それは少なくとも奇形というのは単回投与で起こりますから、それはわかるのです。ですが、骨化不全が妊娠4日の投与で妊娠30日の胎児の骨化が一部分だけ遅れるというのは科学的に説明しようがないほど、常識ではないというのが私の考えです。

○西川座長

専門領域では常識的なことであれば、あえてそのエンドポイントとしない理由を記載する必要はないかと思いますが、いかがでしょうか。

○中塚専門委員

重篤度の点で書く必要がない。

○吉田委員

ただ、専門家だけが読むわけではありませんので、今後、例えば、こういうようなことが起きた場合に、この時にこういうふうに判断されたということが残りますので、確かに議事録には残りますけれども、やはり重要な点は評価書に書き込んでいただくのが一番ありがたい。私は今、先生のお話を聞いて、毒性としなくていいならば、今回は新しいエンドポイントで見るわけだから、これが投与の影響でないということで無毒性量を上げることも可能なのではないかと思ったので、あえて先生に伺ったまでです。でも、ぜひ書き込んでいただきたいというのは私からのお願いです。

○西川座長

それでは、書くとしたら、食品健康影響評価のどこかということですね。

○横山課長補佐

41ページのウサギの試験の本文のところでいかがかと思います。41ページの最後に「なお、250 mg/kg体重/日以上投与群の胎児で歯突起骨化不全が認められ、母動物毒性の認められない用量での変化であったが、〇〇〇の理由で単回投与の影響とは考えなかった」というような形の文案でどうかと思います。

○西川座長

それでいいと思います。〇〇〇を追加していただければ。

○中塚専門委員

今日書いてきます。

○西川座長

よろしくお願いします。

そうしますと、これで審議はほぼ終了かと思いますが、何かお気づきの点があれば、お願いいたします。

ないようですので、本日の審議を踏まえまして、マンジプロパミドの一日摂取許容量（ADI）につきましては、前版から変更なしで0.05 mg/kg体重/日とし、急性参照用量としましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量及び最小毒性量は全てカットオフ値以上であったことから、急性参照用量（ARfD）の設定は必要ないしたいと思います。よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局よりお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、先ほどのウサギの発生毒性試験のところについては中塚先生に案文をいただきまして、整えた上でもう一度、先生方にメールでお送りして御確認いただくということによろしいでしょうか。

○西川座長

それで結構です。よろしくお願いします。

それでは、次に移りますが、冒頭でも述べましたように、DCIPにつきましては、太田専門委員は審議に参加されませんので、ここで御退席いただくことによりまして、

（太田専門委員退室）

○西川座長

それでは、次に農薬DCIPの食品健康影響評価について、経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、資料が前後いたしますが、資料2をお手元に御用意をお願い致します。DCIPにつきましては初版の剤となっております。本剤は3年ほど前の平成25年3月8日の旧

第四部会で御審議いただきまして、その際に提出された要求事項の回答が今回提出されましたので、その部分につきまして御審議をお願いするものでございます。また、あわせてARfDの設定についても御審議をお願いいたします。

7 ページ、本剤は6. に示すような構造式となっておりまして、殺線虫剤でございます。角皮より体内に浸透し、酵素の塩基性求核中心部と結合し、酵素阻害により殺線虫効果を示すものと考えられているものでございます。

8 ページ、1. 動物体内運命試験でございます。

20行目 b. 吸収率でございますが、25行目のボックスといたしまして、前回の部会審議におきまして、吸収率の算出に呼気中への排泄量を加算していますが、呼気からの排泄は腸内細菌による代謝/分解を受けたものも含まれる可能性があると考えられることから、「少なくとも」と記載するのであれば加算しない値としたほうがよいのではないかと御意見をいただいております。また、DCIPは脂溶性が高く腸内細菌の生息する腸管下部まで到達する量は少なく、腸管内でCO₂が生成されたとしても、呼気中に検出するには一旦吸収されることが必要と考えられるので、吸収率の算出に入れるべきではないかと御意見もいただいております。前回の審議では結論に至りませんでしたので、取り扱いについて御検討くださいということにつきまして、篠原先生、玉井先生、加藤先生より「少なくとも」と記載して吸収率に加算しておくのがよいと思いますということで御意見をいただいております。

また、篠原先生より「呼気のみトラップ？」とございましたので、こちらの呼気についてのトラップの方法としましては、2-エトキシエタノールとエタノールアミンの混液でトラップしたと記載されてございましたので、あわせて御紹介させていただきます。

10ページ、③代謝をお願いいたします。14～16行目に代謝のまとめの記載を追記させていただきました。玉井先生、加藤先生より、この記載で御了解を得ているところでございます。また、加藤先生からは、抄録の記載ページを間違えてございまして、御指摘をいただいております。ありがとうございます。

動物体内運命試験は以上でございます。

○西川座長

ありがとうございます。

これは初版ですけれども、継続審議のものでありますので、ほぼ審議は終わっているものです。

8 ページの25行目からのボックスに、これは前回の部会審議において出されたコメントですけれども、吸収率の算出に呼気中への排泄量を加算してよいかどうかということについて、3名の専門委員の方々から算出に加えてよいという御意見が出ておりますので、一応そのようにしたいと思います。

加藤先生、篠原先生、よろしいですね。

○加藤専門委員

はい。

○篠原専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは10ページの17行目からのボックスに、ラットにおける代謝経路の記載がないので追加したということについて、これは14～16行目のことですが、玉井先生からはそれではないということで、加藤先生からは数値が違っているのではないかとということで確認をしたところ、間違っていたので修正したということですね。加藤先生、よろしいですか。

○加藤専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

あとは特に抄録のページ数が違っているとかの修正がありますが、特に大きなところはないと思います。

それでは、植物体内運命試験から一般薬理試験の前まで説明をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、12ページ、12行目、2. 植物体内運命試験でございます。

(1) トマトの試験といたしまして、13ページの5行目に吉田先生から、「10%TRRを超える代謝物は認められなかった」とあるが、抄録の記述によると未同定の代謝物で10%を超えるものがあるので、「10%TRRを超える代謝物は同定されなかった」とするのがよいという御意見をいただきまして、12ページの26行目に修正させていただきました。

13ページ、9行目からといたしまして、追加要求事項が與語先生より出されていたものでございます。こちらは抄録の記載の本文につきまして、「果実及び葉の代謝物の多くは、天然成分の水様性多糖類、・・・と結合」とあるが、214、215ページの表の脚注では、残渣が天然成分と結合しているとあり、矛盾しているということで、抄録の修正を要求されてございました。こちらは申請者からといたしましては、抄録のほうを修正いたしましたという回答がございまして、與語先生に御確認いただきまして、こちらの修正で確認しましたということでございます。

13ページの11行目 (2) トマト葉試料中の画分の分析でございます。

14ページ、2行目からのボックスといたしまして、こちらは與語先生より前回出されておりました要求事項といたしまして、TLC分析で得られた2つの画分のTm-A-5とTm-A-7に関する検討につきまして、データがあれば示すこと。また、②といたしまして、Tm-A-5の酸処理で代謝物Vが同定されたとあるが、その結果、何を結論するのか不明であるので説明することということで、申請者のほうからデータが提出されてございまして、②といたしまして、Tm-A-5の酸処理で認められた代謝物Vについても酸との広範囲な反応により人工的に生成したものであるといったような回答を得てございます。

そちらに対しまして、與語先生からは御了解いただきまして、13ページの17～18行目の「Tm-A-7の酸処理で代謝物Vが同定されたが、酵素処理ではこの代謝物は検出されなかった。」の一文は削除したほうがよいと思いますということで御意見をいただいております。

14ページ、20行目の吉田先生からの御意見といたしまして、14日後で最大0.068 mg/kg体とあるが、抄録の表3では0.068 mg/kg未満となっているので、1日後で最大0.039 mg/kgとするべきではないかということで、14行目のほうを修正させていただきました。

15ページ、(4)はくさいの参考資料の試験でございます。

18行目といたしまして、吉田先生から、12行目のほうに「消失した」とあるが、抄録の表では3日後にも0.02 ppm検出されているので、抄録にあるように「減少した」と記載したほうがよいのではと御意見をいただいております、「減少した」と修正をいたしました。

16ページ、16行目からといたしまして、植物代謝のまとめの記載を追記させていただきました。また、表10の数値ですけれども、こちらは吉田先生から、数値のほうが大きいほうから小さいほうに書いてございましたので、小さいほうから大きいほうへと御修正いただいております。ありがとうございました。

植物のまとめの記載については、吉田先生、與語先生より、これで問題ないと思いますということで御意見をいただいております。

続きまして、環境の試験に入ります。18ページ、8行目、④土壤微生物による分解の試験でございます。こちらは前回の御審議の際に與語先生より、抄録233ページの「代謝物Vの量は初期を除き増大しないので順次捕捉不能な化合物に変化している」との記載につきまして、捕捉不能な化合物とは何ですかということで要求事項が出されてございまして、申請者のほうからはCO₂と思われるということでございますが、こちらは微量成分についての分析技術が整っていない古い試験でございますので、あくまでも推測ですということで、與語先生からはCO₂をトラップしていないのであれば、仕方がないと思いますということで御了解を得てございます。

19ページの17行目といたしまして、①好氣的土壤中運命試験でございます。吉田先生より、「そのほとんどが非抽出性であった。」とあるが、抄録の表1では、火山灰土壤の7日後では、抽出物0.46%に対して抽出残渣0.23%で、ほとんど抽出性である。一方、抄録にもあるように、84日後以降になると土壤残留放射能のほとんどが非抽出性となる。よって、「84日後以降はそのほとんどが非抽出性であった。」とすべきということで御意見をいただいております、「84日後以降は」ということで10行目に追記している状況でございます。

2ポツ目といたしまして、放射能の減少量が揮発性放射エネルギーと一致し、その大部分が未変化のDCIPであるのは火山灰土壤も砂壤土も同じですので、「砂壤土で7日後の累積揮散量は93.1% TARであり、」は削除したほうがよいということで、11行目の砂壤土から始まる文章は削除している状況でございます。

20ページ、6行目からのボックスとしまして、吉田先生から残留放射能のほとんどが上澄みに存在したのは、抄録の記述からすると施用後0日のことと読み取れますので、30日や60日もそうだとは限らないので、「残留放射能のほとんどは試料を遠心分離して得られた上澄み液に存在した。」の一文は削除してもよいのではないのでしょうかということで、19ページ、23行目の一文を削除させていただいてございます。

20ページのボックスの2ポツ目といたしまして、「分解物はいずれも1% TAR以下であった。」という記述は抄録のとおりなのですが、抄録のこのページの表では未同定物質由来の放射能が1%以上認められています。未同定物質のことは考えずに「分解物1% TAR以下」という記述でよいのでしょうかということにつきまして、こちらは調べましたところ、抄録に記載された情報以外は得られてございませんでしたので、①の好氣的土壤中運命試験のほうと記載ぶりをあわせまして、現在は削除させていただいた状態で御提案をさせていただきます。御確認をいただけましたら幸いです。

環境の試験は以上でございます。

続いて、残留の試験ですが、土壌残留試験、作物残留試験は全て審議済みとなってございまして、作物残留試験の結果ですけれども、こちらはDCIP及び代謝物Ⅲを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されてございまして、最大残留値は最終処理68日後に収穫しただいこん（根部）の0.880 mg/kg、代謝物Ⅲの最大残留値は最終処理57日後に収穫したはくさいの0.02 mg/kgとなっております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、12ページからです。トマトの試験で一番下の行に吉田先生から細かい修正案ですけれども、出ておりまして、そのように直っているかと思います。

13ページの9行目のボックスに與語先生から、これは抄録の修正ですが、與語先生の指摘どおりであることを確認したので該当箇所を修正したということで、與語先生からその修正を確認したというコメントが出ております。與語先生、よろしいですね。

○與語座長代理

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

次に13～14ページにかけて、これはトマトの葉の分析に関する試験です。14ページの2行目からのボックスに與語先生から、データを示してほしいということ。それに対してデータが提出されて、與語先生からそれで理解したという回答が出ております。

2つ目が、これについて酸処理で代謝物Vが同定されたとある、その結果が何をするのかがわからないので説明してほしいということでしたが、申請者から酸との広範な反応によって生成したアーティファクトであるということが回答されまして、與語先生からは、

それを踏まえて13ページの17～18行目にかけての文章を削除したほうがよいということです。與語先生、補足説明をいただけますか。

○與語座長代理

結果として実験系の中で出てきたものであって、生物体内で起こった代謝ではないということです、あえて書く必要はないのではないかとということです。

○西川座長

ありがとうございました。

14ページのかんきつの試験ですが、14行目に数値の訂正が吉田先生から出ています。ありがとうございました。

15ページのはくさいの試験について、12行目に「消失した」を「減少した」という言い回しがよりよいということで、吉田先生からのコメントを受けて修正がなされています。

16ページについても吉田先生から表10の数字の修正が出ておりまして、そのようになっているかと思います。

16ページの18行目からのボックスは植物における代謝経路の記載はなかったので、16～17行目に追記したということ。それについて、吉田先生、與語先生から、それでよいという御意見が出ています。ありがとうございました。

あとは環境ですが、18ページの22行目からのボックスに捕捉不能な化合物に変化したとあるけれども、それは一体何であるかという與語先生の質問に対して、申請者からCO₂と思われる揮発性化合物であると。ただし、そのCO₂については分析していないということです。與語先生はやむを得ないということですが、與語先生から何か追加はございますか。

○與語座長代理

特にありません。このままで結構です。

○西川座長

仕方がないということですね。ありがとうございます。

19ページについて、17行目からのボックスに吉田先生から2つコメントが出ておりまして、そのコメントを受けて2つとも修正されているかと思いますが、吉田先生、追加説明はありますか。

○吉田専門委員

特に、この修正でいいと思います。ありがとうございます。

○西川座長

ありがとうございます。

もう一つが20ページの6行目からのボックスに、これも吉田先生から2つコメントが出ておりまして、それを踏まえて修正がなされているという事務局の説明だったのですが、この点についてはいかがでしょうか。吉田先生。

○吉田専門委員

ちゃんと修正していただいていることを確認いたしました。ありがとうございます。

○西川座長

ありがとうございます。

ということで、環境までは特に審議を忘れたところはないと思いますので、続いて、一般薬理から感作性試験のところまで説明をお願いします。

○小牟田専門職

それでは、7. 一般薬理試験をお願いいたします。22ページの一般状態、ICRマウスの雄4匹で行われた経口の試験につきまして、23ページをお願いいたします。4行目からの【事務局より】といたしまして、マウスを用いた一般状態の試験において、100 mg/kg体重でも影響が認められますが、1例のみの軽度な影響のため、ARfDのエンドポイントは300 mg/kg体重としました。

こちらについて御検討くださいということにつきまして、川口先生からは1群4匹の1例に見られた変化です。発生率は25%になります。投与150分後に軽度の無反応及び背弯姿勢、無反応は投与300分後まで継続（1例）より、比較的短時間で回復する軽度な変化と解釈できますが、ARfDに対する毒性学的意義を否定してよいかは疑問です。当日審議をお願いします。

長野先生からは、100 mg/kgの所見は、300 mg/kg群と同様な所見であることから、投与による影響と考えたほうがよいと思います。ただし、100 mg/kgはARfDの設定根拠としないほうがよいと考えます。その理由といたしまして、①片性4匹の試験である。②動物種は異なるが、より信頼性が高いと考えられるラットの28日間神経毒性試験でのNOAEL50 mg/kgを優先するほうが妥当であるということです。

久野先生からは事務局の判断を支持しますということで、こちらはどの用量からをARfDのエンドポイントとするかについて御審議いただけましたら幸いです。

続きまして、8. 急性毒性試験、審議済みの試験でございます。こちらは24ページをお願いいたします。LD₅₀といたしましては、ラットの経口の試験で500～700 mg/kg体重くらいとなってございまして、特段ARfDを設定しても問題とならないような値となっております。また、川口先生からは用量が不明で例数が不明であることから、ARfDの設定ができないといったようなコメントをいただいております。

24ページ、代謝物の試験でございますが、こちらは参考資料として審議済みのところでございます。

25ページの9. 皮膚感作性試験につきましても審議済みとなっております。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、21ページからの一般薬理試験について、これは審議済みなのですが、急性参照用量のエンドポイントを検討する必要があるので、もう一度見ていきます。

23ページの4行目からの【事務局より】のボックスということで、マウスの経口投与試験で認められた100 mg/kg体重投与群における1例のみですが、軽度の影響があったということです。それをどのように考えたらよいかということで、長野先生は影響ではあるけれども、ARfDの根拠としないほうがよい。久野先生は影響であり、急性参照用量のエンドポイントとしてもよいということでしょうか。川口先生は比較的短時間で軽度の変化であるので、当日審議をしたほうがよいという御意見で、微妙に三者三様の御意見かと思えますので、追加の発言をお願いしたいと思います。

まず、長野先生、お願いします。

○長野座長代理

300 mg/kg体重投与群で出ている変化は無反応とか背弯姿勢でありまして、100 mg/kg体重投与群も同じように無反応、背弯姿勢なので、この100 mg/kg体重投与群の4匹中1匹の変化は影響とは思いますが。ただし、急性参照用量として採用するかどうかについては、やはり薬理試験であって片性で動物の数が少ないという意味で、採用しないほうがいいかなと思っております。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

まず100 mg/kg体重投与群では軽度に見られた無反応と背弯姿勢は、300 mg/kg体重投与群では抄録によると1日中認められたということで、同様の所見が見られているので、長野先生が言うように影響としてはとっておいたほうがいいと思います。ただ、ARfDをこの片性でn数が少ないから否定していいのかというと、実際に4例中1例が見られているので、そこは本当に否定していいのかなというのは頭の中がすっきりしない状況です。

○西川座長

まだ、どちらか決めかねているということでしょうか。

○川口専門委員

そうですね。否定し切れないのではないかというほうが強いです。ARfDのエンドポイントとして100 mg/kg体重投与群は考えたほうがいいのかなと。

○西川座長

なるほど。100 mg/kg体重投与群をそのエンドポイントとして。

久野先生はいかがですか。

○久野専門委員

300 mg/kg体重投与群のよたつき歩行とかは中枢神経症状ということで、歩行異常としてとって、これをエンドポイントとしていいと思うのですけれども、100 mg/kg体重投与群のほうはこの1例の捉え方だと思うのですけれども、1匹というのはとらなくてもいいかなと考えてしまったので。

○西川座長

非常に微妙で、1例のみで軽度の変化であるということから、この100 mg/kg体重投与群のところをエンドポイントにするかどうかというので、あと一人、高橋先生はいかがですか。

○高橋専門委員

私もどちらかと言うとというか、意見としましては、川口先生の意見ですね。この一般薬理試験はこういうエンドポイントに注力して見ているので、1匹であったとしても、その結果としてはやはりあると思いますので、100 mg/kg体重投与群で影響があったというのはとるべきではないかとは思いますが。

○西川座長

非常に微妙な判断をしないといけないのですが、このデータは抄録上ではどうなっていましたでしょうか。

○小牟田専門職

今、タブレットの左上のほうに報告書をお示しいたしました。“apathy”が一番左端のほうで、100 mg/kg体重投与群で2匹と出ています。

○横山課長補佐

あと、表の中ほどに“hunched posture”ということで、これもノーマルのスコアがゼロのところ、2で出ています。このスコアが300になりますと、さっきの“apathy”もそうですけれども、最高用量では4というスコアになっております。

○西川座長

具体的なデータを見た上で、また意見を伺いたいと思うのですが、長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

やはり200 mg/kg体重というのはかなり弱いです。その100 mg/kg体重投与群では出ているけれども、急性参照用量の設定のガイドラインを見ると、薬理試験の扱いとして、ほかによりいいエンドポイントがあれば、そちらを使いなさいというふうに見ていますので、そういう意味で、この100 mg/kg体重は使わないでいいのではないかと思います。

○西川座長

そうですね。薬理試験ですから、みられた所見が毒性なのか影響なのかというのは、確かにそこを踏まえた上で議論をしないといけないと思います。その影響として弱い、つまりあまり毒性ではないというのであれば、あまり積極的にとる必要はないかなと思いますが、いかがですか。高橋先生。

○高橋専門委員

長野先生にお伺いしたいのですが、先生の急性参照用量としては28日の神経毒性試験の50 mg/kg体重/日というほうを採用するということですか。

○長野座長代理

私はそう思いました。雄雌10匹ずつですし。

○西川座長

ちなみにそもそもの事務局案はラットの試験、あるいはイヌの試験を採用していて、この薬理試験は採用していないですね。これを採用すると事務局案よりも低い急性参照用量の設定になる。結構重要なところなので、微妙な変化ではあるのですが、慎重に議論をしたいと思います。

○高橋専門委員

承知しました。こちらではARfDとしないという方向で。

○西川座長

川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

生データを見ても非常に軽微な変化で、ひょっとしたら検体投与の影響ではないくらい軽い変化だったかもしれないので、それを加味すると100 mg/kg体重はARfDとはせずに、300 mg/kg体重にしておいたほうがいいと思います。

○西川座長

影響である可能性は否定できないのですが、積極的に毒性とするまでもないような気がします。久野先生もいいですか。

○久野専門委員

はい。

○西川座長

ということで、時間をかけてしまいましたが、23ページの4行目からのボックスの議論については、100 mg/kg体重はエンドポイントとせず、300 mg/kg体重のみを急性参照用量のエンドポイントにするということにしたいと思います。

○横山課長補佐

先生、すみません。あらかじめ事務局案でお示しできればよかったのですが、今、一番下の用量も影響という意味では否定できないということだったので、22ページの表の最大無作用量と最小作用量はそのまま、この100 mg/kg体重投与群の影響については非常に軽微で1例のみの影響だったので、急性参照用量の設定根拠とはしなかったというような記載をどこかに。

○西川座長

そうですね。先ほどと同じような形で、この試験の最後でいいのではないですか。

○横山課長補佐

脚注ですか。

○西川座長

どこでもいいと思いますので、わかるように記載をお願いします。

○横山課長補佐

どこかにわかるように記載いたします。

○西川座長

あとは特にはなかったですね。

それでは、続けて、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

10. 亜急性毒性試験でございます。

26ページの13行目からのボックスに追加要求事項4といたしまして、本剤が揮発性であるため、混餌試験について飼料調製法を明記することといったような要求が出されてございまして、こちらは申請者からの回答といたしまして、ラットの②の試験とマウスの90日試験については揮発性を考慮して飼料を調製していますが、その他について揮発性を考慮していません。

また、先ほどのラットの②とマウスの90日試験以外のものにつきましては、加熱していない粉末飼料のまま試験が行われていますということで回答を得てございまして、こちらは長野先生から飼料の調製時に加熱していない粉末飼料を用いていることから、DCIPの揮発は無視できる程度であると判断しますということで御意見をいただいております。山手先生からも了解しますということで御意見をいただいております。

27ページ、こちらは【事務局より】といたしまして、体重増加抑制につきまして、2週または4週以降で認められていること。また、本剤の強い刺激臭に起因した飼料忌避による可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、川口先生、山手先生、長野先生、久野先生、高橋先生から同意しますということで御意見をいただいております。

28ページ、(2) 90日試験亜急性毒性試験(ラット)②でございますけれども、体重増加抑制の発現時期は投与12日以降であること。また、摂餌忌避の可能性が考えられることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、川口先生、山手先生、長野先生、久野先生、高橋先生より御同意いただいている状況でございます。

29ページ、(3) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。こちらの体重増加抑制につきましても、投与12日以降であることと摂餌忌避の可能性が考えられることからエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、川口先生、山手先生、長野先生、久野先生、高橋先生から御同意いただいております。

30ページ、(4) 28日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。表25の雄の150 mg/kg 体重/日投与群のところで、切迫と殺例につきまして体重減少が投与1週から認められてございます。こちらにつきまして、雄ではカプセル経口投与1～2週で認められ、その後、死亡していることから、雌では体重減少が認められたものは投与2週以降であるため、雄はエンドポイントとし、雌はエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、川口先生から、死亡を根拠にARfDを設定すべきではないと思います。抄録を見てもARfDの根拠となるような全身状態の悪化の所見、軟便、粘性便はないと思います。当日審議で

お願いします。

山手先生からは、雄のみARfDのエンドポイントとすることについて了解します。

長野先生からは、雄の体重もARfDのエンドポイントとしないほうがよいと思います。理由として、①体重測定が週1回である。②雌雄とも切迫と殺後の体重は他の群との差がなくなることから切迫と殺動物以外の動物には体重への影響がなかったと推定される。

久野先生からは、雄のみARfDのエンドポイントとすることについて、久野先生、高橋先生から御同意いただいている状況でございます。

こちらは報告書のほうを確認いたしましたところ、雄は投与初日で認められた一般状態の所見として3例とも嘔吐をしております。また、雌につきましても3例とも嘔吐しているような状況でございましたので、あわせてお伝えいたします。雌については切迫と殺例1例について粘性便もございましたので、あわせて御報告させていただきます。

31ページ、29行目の【事務局より】といたしまして、28日間亜急性神経毒性試験のラットの試験ですけれども、100 mg/kg体重/日で強制経口投与後の雌雄で閉眼が認められてございまして、同投与量の雄では投与4日以降に体重増加抑制が認められてございましたので、これらをARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、川口先生、山手先生、長野先生、久野先生、高橋先生から同意しますといただいているところです。

山手先生より、「閉眼の臨床所見の本質が良く分かりません。元気がなくなり眼瞼を開くができなくなったのか、目やにのような炎症所見で開かなくなったのか、薬効として開眼筋肉が影響を受けたのか？一応調査会では議論し、そのうえでエンドポイントとするのが良いと思います。一任します。」ということで御意見をいただいておりますので、こちらは先日、親委員の先生から、この剤につきましては麻酔作用があるので、そのせいではないかといったような御意見もいただいておりますので、麻酔作用の影響かどうかといったところも含めまして、あわせて御議論をいただければと思います。仮に閉眼の所見がARfDのエンドポイントから外れたといたしましても、体重増加抑制のほうのエンドポイントとして残るような状況になってございますので、あわせて御説明させていただきます。

32ページの(7)28日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。こちらは12行目からといたしまして、3,000 ppm投与群の雌では、体重測定開始時点の投与1週より体重増加抑制が認められますが、有意差のないものの同時に摂餌量減少が認められてございまして、摂餌忌避による影響も考えられることからエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、川口先生、山手先生、長野先生、久野先生、高橋先生から御同意をいただいております。

以上で亜急性までの御説明を終了いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、25ページからですね。ラットの90日試験です。26ページの13行目からのボッ

クスに、ラットの90日試験と後から出てくるマウスの90日試験は揮発性があることから、飼料の調製時に損失分の考慮をしているかどうかについて確認したところです。この2つの試験以外には調製は行っていないということでした承したいと思うのですが、長野先生から追加説明をお願いします。

○長野座長代理

資料の27ページと28ページの(2)と(3)90日間亜急性毒性試験のラットとマウス、これだけがペレットでやっていて、加熱しているために揮発分を考慮したと。ほかの試験は確認しましたら全て粉餌の試験でしたので、加熱については考慮する必要がない。特にこの検体自体の沸点は187℃、蒸気圧も75 Paですから100,000の75ということなので、揮発性はかなり弱いと考えるので、揮発した部分は無視してもいいと思いました。

○西川座長

確認いただいたということで、試験自体は問題ないいたします。

27ページ、ラット①の試験における体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしないという事務局の案について、5名の専門委員から、それでよいという回答が出ておりますので、そのようにしたいと思います。

28ページ、4行目からのボックス、これはラットの②の試験ですが、同様に体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントとしないことについて、5名の専門委員から、それでよいという意見が出ております。ありがとうございました。

29ページ、これはマウスの試験ですが、これも同様に体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントとしないことについて、5名の専門委員から、それでよいという回答で出ております。

続いて、イヌの試験ですが、30ページの4行目からのボックスに、まず切迫と殺の動物が1例あったということについて、その切迫と殺動物における体重減少をARfDのエンドポイントとしないということについて、川口先生からはARfDの根拠とすべきではないということです。意見がいろいろ分かれていますけれども、長野先生はエンドポイントとしないほうがよい。久野先生と高橋先生は事務局案でよいということで、まずこの切迫と殺動物1例における体重減少をARfDのエンドポイントとするかどうかについて議論をいただきたいと思います。

○川口専門委員

先に事務局に示してほしいのが、体重の変化の生データとかがあるのだったら、それを見せていただけないですか。事務局がARfDのエンドポイントとするとした根拠の所見とか、私は見つけ切れなかったもので。

○小牟田専門職

今、タブレット左上のほうのタブをタッチして下さい。グラフでお示ししたのが体重の変化でございます。

○濱砂課長補佐

今、左上に光ったと思うので、もう一度押していただくとTable 7で、こちらは個別の各週での体重が示されてございます。

○川口専門委員

これは1週間のデータですか。翌日のデータではないということですね。

○小牟田専門職

はい。

○西川座長

川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

時間をください。

○西川座長

長野先生、いかがですか。

○長野座長代理

今の体重なのですけれども、青い表紙のほうの72ページに折れ線グラフになっていて、それで見ますと一番下のところ、ひし形のものは雌の一番高い150 mg/kg体重/日投与群です。減って行って、21日目から元に戻ってしまうのですけれども、これは25日目に1匹死んでいます。その1匹さえ死んでしまうと、ほかの動物では2匹とももとに戻る。上のほうの下がっている白丸です。白丸も16日に死んでしまいます。そうしますと、14日は低いのですけれども、21日目はほかの群と変わらなくなってしまいます。これから見ますと、このタブレットに出ている数値もそうですけれども、ほかの2匹には影響はないです。そういう意味で本当にこの2匹自体が投与による影響かどうかは私は疑問でした。

○西川座長

なるほど。そうすると今は雄のほうを見ているのですが、雌についてもエンドポイントとしないほうがよいということですか。

○長野座長代理

雌も同じです。最初に説明したのは雌です。21日で下がっているけれども、28日はほかの群と変わらなくなってしまいます。これは雌のほうです。

○西川座長

どうぞ。

○吉田委員

今、長野先生が、これは投与による影響かとおっしゃったのですけれども、これは1年の予備試験として行われている試験で、ただ、この剤はLD₅₀が低いので、少なくともARfDは設定すべき剤です。それが1つ。

もう一つが、150 mg/kg体重投与群で1匹ずつとはいえ、同じような変化が出たということを見ると、やはりこれが単回かどうかは別としても、投与による影響と見ざるを得ないという、この審議済みという御判断は正しいのではないかと私は思うのですが、いかが

でしょうか。

○西川座長

確かにこれは審議済みなのですが、ただいまの吉田委員の御意見に対して、長野先生はいかがですか。

○長野座長代理

既に審議済みなので結構です。

○西川座長

そうしますと、雄についてはエンドポイントとするけれども、雌についてはエンドポイントとしないというのが事務局案ですが、川口先生はいかがですか。

○川口専門委員

事務局案は両方ともARfDのエンドポイントとするということですか。

○小牟田専門職

事務局案は雄のみエンドポイントとなつてございます。

○長野座長代理

その理由は何なのでしょう。雄と雌とほとんど同じような変化だと私は思います。

○横山課長補佐

これはあくまで事務局案なのですが、体重減少が認められたのが雄のほうが早かったので、そういうのが早期から始まって結局死亡に至ったという点で、雄はとって、雌はとらない案としたのですが、先生方の御判断をいただければと思っております。

○長野座長代理

雌のほうは投与による影響ではないということですか。

○横山課長補佐

急性参照用量を考えると投与初期からということで、投与初期に影響が認められたかだけを考えたものです。

○川口専門委員

一応、具体的には雄が8.6 kgから7.0 kgなので約18%、1週間で体重が落ちているということを加味して、ARfDのエンドポイントにしたということですか。

○小牟田専門職

はい。

○川口専門委員

雌の場合は7.6 kgから7.6 kgなので変化がない。その2週目でまた出てきているのですが、急性期ではないかもしれないという判断ですね。

○西川座長

そういうことだと思います。事務局案でよろしいということですか。

○西川座長

よろしいですか。

○長野座長代理

はい。

○西川座長

高橋先生はいいですか。

○高橋専門委員

事務局案で、このグラフを見ると雄のほうが急激に1週間で落ちていっているの、ざっくり1 kg近く見えていたので、これはやはり影響としてとったほうがいいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、ただいまの点につきましては、事務局案どおりと判断したいと思います。

今度はラットの亜急性神経毒性試験です。31ページからですが、29行目からのボックスで【事務局より】、これは100 mg/kg体重/日投与群ですね。一番高い用量の100 mg/kg体重/日投与群の雌雄で閉眼が認められた。同時に体重増加抑制も認められていますけれども、まずこの閉眼についてですが、この2つの所見をARfDのエンドポイントとしてよいのかについては4名の専門委員から、それでよいという意見が出ております。ただ、長野先生と山手先生から、閉眼については議論をした上でエンドポイントとするかどうかを決めたほうがよいということです。山手先生は今日御欠席ですので、長野先生にその点について説明をお願いしますか。

○長野座長代理

私はその閉眼の意味はあまり考えずに、単に状態が悪くなったのかなと考えました。そういう意味で否定するものではないし、あとは1日目の発生率だけからエンドポイントとして推薦しました。

○西川座長

先ほど事務局から、この剤そのものに麻酔の効果があるかもしれないということなので、そういうことを加味すると影響と考えてもよいということですね。ありがとうございます。では、そのように判断したいと思います。

32ページ、これはラットの28日間試験で非GLPとなっていますが、これについても一番高い用量の雌における体重増加抑制は同時に摂餌量の減少を伴っていて、飼料忌避の影響も考えられるので、ARfDのエンドポイントとしなくてよいかということに対して5名の専門委員から、それでよいという回答が出ておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

それでは、続いて、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、慢性毒性試験をお願いいたします。

34ページ、(2) 2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット)でございます。12行目からといたしまして、体重増加抑制につきまして、400 ppm投与群の雌雄では投与2週又は4週

以降に認められていることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。また、2,000 ppm以上投与群の雌雄では、最初の測定時点である投与1週以降に認められていますが、摂餌量減少も顕著であり、飼料忌避の影響も関連していると考えられることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、川口先生、山手先生、長野先生、久野先生、高橋先生から御同意いただいております。

35ページ、20行目からといたしまして、山手先生より、前のページの表28では脾臓となっており、脾とするか脾臓とするか、記載ぶりを評価書を通じ統一するのがよいと思いますということで、こちらは記載ぶりのほうは脾へモジデリン沈着と脾髄外造血という記載に統一し修正いたしました。

21行目からのボックスといたしまして、追加資料要求事項の5番目で、長野先生より、EPAのほうでは2,000 ppm投与群の雌において脾臓のヘモジデリン沈着が見られたことから、NOAELを400 ppmとしているが、抄録では、脾へモジデリン沈着は2,000 ppmの雌では増加していない。試験報告書を提出の上、脾臓のヘモジデリン沈着の発生数を示すことということで要求事項を出されてございまして、こちらは申請者のほうから報告書のデータのほうが提出されまして、それを受けまして、長野先生からは脾臓のヘモジデリン沈着の増加は雌雄とも10,000 ppm群だけであることが確認できましたということで御意見をいただいております。無毒性量は雌雄とも前回の審議と変わらぬ2,000 ppmのままでよいということでコメントをいただいております。また、山手先生からも了解ですということでコメントをいただいております。

36ページ、1行目の【事務局より】といたしまして、10,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が投与1週から認められてございますが、こちらは同時期より摂餌量減少も認められており、摂餌忌避による影響も考えられることからARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、川口先生、山手先生、長野先生、久野先生、高橋先生より御同意いただいております。

37ページ、5行目から長野先生より、無毒性量を記載していない理由を記載したほうがよいと思いますということにつきまして、こちらは前回の審議の議事録等を見直しましたところ、本試験につきましては2用量における発がん性を中心に検討されてございまして、血液検査もされてございませんでした。

前回の議論におきまして、腫瘍の発生が増加しているわけではなく、血液検査もない。また、発がん性試験であり無毒性量は必ずしもつける必要はないといったような御審議をいただいているところでございますが、親委員の先生からも今、改めて見直しまして、2用量の試験ですし、血液検査もされてございませんで、参考資料として扱ってもよいのではないのでしょうかということで御意見をいただいておりますので、あわせて御検討をいただければ幸いです。

以上で慢性毒性試験のほうを終了いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、33ページからですね。まず34ページの12行目からのボックスに、400 ppm投与群の雌雄における体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしないこと。また、2,000 ppm投与群以上の雌雄における摂餌量減少ですか。まず、400 ppm投与群における雌雄の体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントにしなくてよいかということについて、5名の専門委員から、それでよいという回答が出ております。この2,000 ppmというのは何ですか。2,000 ppm投与群の雌雄における、これは何を所見としているのですか。体重増加抑制ですね。

○小牟田専門職

はい。

○西川座長

だから、両方ともARfDのエンドポイントとしないということについて、合意が得られているということです。

35ページのマウスの併合試験について、20行目からのボックスで「脾臓」を「脾」にするということで、大きな変化ではないのですが、そのように修正したということです。

21行目からのボックスで長野先生から、脾臓のヘモジデリン沈着に基づいてEPAではNOAELを400 ppmにしているけれども、一応データを確認したいということで、申請者から実際にその数字が出てきまして、やはりここでは2,000 ppm投与群におけるヘモジデリン沈着はほとんどないということなので、脾臓のヘモジデリン沈着の増加は10,000 ppmだということで確認できたということです。これは何でEPAは2,000 ppmをとったのでしょうかね。

その他はいいですね。山手先生からはそれで了解しましたという回答が得られております。

次が、マウスの試験の10,000 ppm投与群の雌雄における体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしなくてよいかということについて、5名の専門委員から、それでよいという回答が出ております。

最後がラットの発がん性試験ですが、37ページの5行目からのボックスに長野先生から、無毒性量を記載していない理由を教えてくださいということですが、これはたしか前回の会議で長野先生も御出席していたのではないかと思いますけれども、議事録に残っているとおり、血液検査もしていないし、あえて無毒性量をつける必要はないよねと自分で言った覚えがありますので、それはそれでいいと思うのですが、ただ、これを参考資料とする必要がないのは、これはあくまでも発がん性試験であって、発がん性があるかないかの記載は必要なので、そういう意味で参考資料としないほうがよいと今も考えております。

○長野座長代理

私は全くその記憶がなくて、また指摘してしまったのですけれども、やはり理由を書いておいたほうがいいのかと思うので、事務局でNOAELを設定しなかった理由を先ほどの議事

録から拾って書いていただけるとありがたいと思います。

○吉田委員

先生、ガイドライン上は3用量なのですね。これは2用量なので、というので申し上げたのです。

○西川座長

ただ、発がん性があるかないかのほうが。

○吉田委員

でも、ほかにラットの試験がございますから。

○西川座長

ありますけれども、十分投与した量において発がん性がないという結果は非常に重要だと思います。

○吉田委員

28ページの10,000 ppmは、ほとんどMTDを超えていてリミッティングドーズ以上なので、発がん性試験といたしましては十分オーバードースに近いと思うのです。ですから、特にあえて前回の御審議のように書かれなくても、これを参考資料と落とされるだけでもいいのかなと。

○西川座長

私は、これは参考資料にしないほうがいいと思います。2つ行ってあっても結果が同じであるということは非常に重要だと思います。いかがですか。

そもそもこれは審議済みでありますし、あまり大きく変更したくないという気持ちもありますので、そのようにしたいと思います。よろしいでしょうか。

○吉田委員

では、先生、1点だけ。議事録に残りますので。今回の10,000 ppmというのは体重が50%なのです。ということは明らかに、いわゆる医薬品で言うMTDを超えているということですから、それにおいても発がん性がないということをこの場で御確認いただいたということですのでよろしいですね。

○西川座長

はい。議事録には残りますので、ありがとうございます。

それでは、続けていきたいと思います。生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、12. 生殖発生毒性試験でございます。

38ページ、8行目、追加要求事項の6番目といたしまして、代田先生より、親動物に影響が認められない用量で試験が行われているので、用量設定根拠を示すことということで要求事項が出されておりまして、申請者のほうからデータのほうが提出されました。代田先生からは予備試験での判断を評価書にも追記してはいかがでしょうかということで、37

ページの13～15行目にかけまして、予備試験の判断を追記させていただいてございます。このことにつきまして、中塚先生、塚原先生からは、こちらでよいと思いますということで御意見をいただいております。

39ページ、2行目からのボックスといたしまして、母動物の50 mg/kg体重/日投与群において、妊娠6～9日より統計学的に有意な摂餌量減少が認められましたが、体重増加量については投与2日目より低下しているものの、有意差が認められたのは投与4日目以降であったことから、摂餌量減少及び体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、中塚先生、塚原先生から御同意いただいております。

39ページの(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。16行目からのボックスといたしまして、追加要求事項の7番目。高用量で観察されている短指の背景データを示すこと。また、軟便が認められた母動物の例数を示すことということにつきまして、申請者からデータが提出されてございまして、40ページのボックスをお願いいたします。

代田先生からのコメントといたしまして、短指の発生頻度はかなり低くなっていますが、用量相関性に乏しいことから、催奇形性なしの判断でよいと考えます。また、軟便につきましては、125 mg/kg体重/日投与群で増加しておりましたので、有意差があるなら影響としてもよいのではないかと思いますということで、こちらは有意差がございましたので、本文中に軟便を追記している状況でございます。

中塚先生からも、代田先生のコメントに同意します。催奇形性なしで問題ないと思いますということで御意見をいただいております。

また、こちらの軟便につきまして、報告書を確認いたしましたところ、投与翌日に認められたのは1例のみで、2日後に認められたのが2例でございました。その他につきましては、8日以降に散発的に認められてございましたので、今回は特段ARfDのエンドポイントとはしてございません。あわせて御確認をいただきましたら幸いです。

以上で発生までの御説明を終了いたします。

○西川座長

ありがとうございました。

37ページからのラットの繁殖試験ですが、38ページの8行目からのボックスに代田先生から、親動物に影響はない用量で試験が実施されていることについて、用量設定の根拠を示してくださいということで、申請者から回答が得られています。その結果、予備試験があって、その結果が記載されております。代田先生は確認したけれども、できればその予備試験での判断を追記してはどうかということで、37ページの12～15行目にそれが追記されています。中塚先生、塚原先生からは、それでよいという御意見が出ています。したがって、そのようにしたいと思います。

次が38ページからのラットの発生毒性試験について、39ページの2行目から、これは母動物の50 mg/kg体重/日の投与群における摂餌量の減少が統計学的に有意なのですが、それと体重増加抑制を急性参照用量のエンドポイントとしなくてよいかということについて、

中塚先生、塚原先生から、それでよいという御意見が出ています。

39ページ、ウサギの発生毒性試験ですが、16行目からのボックスに中塚先生から、高用量群における短指の背景データ、軟便の実際の例数がわかれば教えてくださいということで申請者に回答を求めたところ、実際の数字が出てきております。代田先生からは、背景データを見ると短指の発生頻度がかなり低くなっているけれども、用量相関性に乏しいことから催奇形性なしの判断でよいということです。中塚先生もその代田先生のコメントに同意するというので、この点については特に問題はないかと思います。

一方、軟便についてもデータが出ておりますが、これについては一番高い用量、125 mg/kg体重/日投与群で発現数が増加していることから、しかも申請者から統計検定の結果、有意差があったということなので、これは毒性所見として追記するというので、代田先生、中塚先生、塚原先生にも御同意いただいておりますので、そのように取り扱いたいと思います。

中塚先生、何か追加説明はありますか。

○中塚専門委員

特にございません。

○西川座長

よろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、続きまして、遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、13. 遺伝毒性試験でございます。

42ページをお願いいたします。こちらは追加要求事項の8番目といたしまして、森田先生より、復帰突然変異試験においてS9非存在下では10,000 µg/プレートの濃度まで試験が実施されているのに対して、S9存在下では1,000 µg/プレートという低い濃度までしか実施されていない。in vitro染色体異常試験においてはS9存在下でより強い反応を示している。また、代謝物Vは極めて低用量で復帰突然変異試験陽性であるにもかかわらず、小核試験陰性のデータしか示されていない。以上より、抄録に記載されている知見のみからは十分な評価はできないため、これまで得られている知見を踏まえて、本剤の遺伝毒性について総合的に考察することということで、前回の議論におきまして、再考察を求められたものでございます。

こちらにつきまして、申請者から、予備試験の結果も踏まえまして再考察がなされまして、それが提出されて、森田先生に御確認いただいたところでございます。その結果、森田先生からは、「総合的にみて、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられる」とする申請者の結論は同意できるものです。」

増村先生からは、予備試験の結果について脚注を追記してはどうでしょうかということですが御意見をいただいておりますので、こちらは40ページの9～10行目の網かけ部分に、「DCIPに生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられた」という結論はその

ままといたしまして、41ページの3行目に予備試験の結果を脚注で追記させていただいている状況でございます。

以上で遺伝毒性のほうを終了いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

これについては42ページの2行目からのボックスに1つだけ、森田専門委員の追加資料要求事項に関するのですが、復帰突然変異試験においてS9の存在下における用量が少し低いのではないかとという疑念があったので、その設定の根拠を尋ねたものです。そうしましたら、予備試験を踏まえて考察すると妥当であるという見解が森田先生から出ておりまして、増村先生、石井先生からも、それでよいという回答が出ております。

増村先生のコメントを踏まえて、その旨を脚注に略記するという事で追記がなされております。

石井先生、何か追加はありますか。

○石井専門委員

特に追加はないですけれども、個人的には代謝物の復帰突然変異試験の結果が少し気になったのですが、参考資料であるということと、原体のほうはnが1ですけれども、2,500 µg/プレートと5,000 µg/プレートで陰性であるということが非常に重要な結果だと思いますので、増村先生のおっしゃっているような追記をするということに同意いたします。

○西川座長

ありがとうございます。特には大きな問題ではないということですね。

それでは、続きまして、食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○小牟田専門職

それでは、43ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。

動物体内運命試験の結果、DCIPの体内吸収率は少なくとも94.2%と算出されてございます。

8～10行目の記載といたしまして、DCIPを用いた植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物は認められなかったということで、前回記載したございましたはくさいの試験ですけれども、こちらは参考資料でしたので削除といった形で御提案させていただいております。このことにつきまして、吉田先生、與語先生からは問題ないと思いますということで御意見をいただいております。

11～13行目でございますけれども、作物残留試験の結果を記載してございます。

14行目からといたしまして、DCIP投与による影響は主に体重（増加抑制）及び血液（貧血）に認められてございまして、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとっ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記載してございました。

催奇形性、遺伝毒性につきまして、回答を踏まえて検討されることとされてございまして

たので、こちらは中塚先生より、催奇形性は認められなかったということで問題ないと思いますということで御意見をいただいております。

暴露対象評価物質につきましては、DCIPの親化合物のみと設定してございます。

続きまして、ADIの値でございますけれども、農薬専門調査会では、各試験で得られた無毒性量のうち最小値がラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の2.70 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.027 mg/kg体重/日を一日摂取許容量（ADI）と設定してございます。

また、DCIPの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた28日間亜急性神経毒性試験及びイヌを用いた28日間亜急性毒性試験の50 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として安全係数100で除した0.5 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定してございます。

47ページの表35をお願いいたします。こちらはラットの一般薬理試験のところですが、事務局のほうで間違えて記載してましたので、削除いたしました。申しわけございませんでした。

今回、ARfDのエンドポイントとなりましたところにつきましては、イヌの雄の50というところと、あとはラットの28日間の亜急性神経毒性試験の50でARfDの無毒性量となっておりますので、あわせて御確認ください。

以上で終了いたします。

○西川座長

ありがとうございました。

○横山課長補佐

1点だけ、時間がいないところを申しわけございません。急性参照用量の設定根拠となったイヌの28日の試験ですけれども、親委員の先生の御指摘で気がついたので、死亡動物で自発運動の低下という症状が投与2日から出ていまして、評価書に追記をさせていただいてもよろしいか御確認をいただきたいのですけれども、具体的には評価書の30ページの表25、雄の切迫と殺1例で認められた影響の中に体重減少などがあるのですが、それと同様に自発運動低下（投与2日以降）となります。これは抄録に記載がなかったので気がつかなかったのですが、今日報告書のほうを詳細に確認いただいた際に出てきたものなので、追記できればと思うのですけれども。

○西川座長

表25に今の所見を追記するということですか。

○横山課長補佐

はい。

自発運動の低下が切迫と殺例で認められていますので、表25の切迫と殺1例の下に括弧書きで症状がありますね。ここの中に追記をさせていただきたいと思うのですけれども。

○西川座長

自発運動の低下を追記するということですね。

○横山課長補佐

はい。それとともに、投与2日から認められておりますので、急性参照用量のエンドポイントは、今、体重減少と摂餌量減少になっておりますが、これに自発運動低下も追記したいと。それは47ページの表35です。イヌの試験です。

○西川座長

今のは雄雌どちらですか。

○横山課長補佐

雄です。

○西川座長

雄だけですね。わかりました。

43ページの9行目、はくさいの試験は参考資料であるので代謝物Ⅲに関する記載は削除ということで、吉田先生、與語先生から御確認いただいております。

16行目、中塚先生から催奇形性は認められなかったという結論で問題ないというお考えが出ておりますので、そのように記載がなっております。

あとは特になかったかと思いますが、全体を通して何かお気づきの点があれば、お願いいたします。

○與語座長代理

細かい部分です。16ページに戻ってしまって申しわけないのですが、先ほど吉田委員から御指摘があった部分なのですけれども、表がありますよね。見たら、水耕栽培の移植3日後の代謝物Ⅲも順番が逆になっています。大きいほうから小さいほうになっているので、%TRRとmg/kg、そこだけ修正をお願いします。申しわけありません。

○西川座長

事務局、確認できましたか。

○小牟田専門職

確認しました。ありがとうございます。

○西川座長

よろしくお願いいたします。

その他はよろしいでしょうか。ないようでしたら、結論に行きたいと思います。

本日の審議を踏まえまして、DCIPのADIにつきましては、ラットを用いた2年間慢性毒性でしたか。

○濱砂課長補佐

併合試験です。大変申しわけございません。

○西川座長

要約のところも併合試験にしないといけないですね。

○濱砂課長補佐

そうです。同様に修正したいと思います。申しわけございません。

○西川座長

この試験の無毒性量である2.70 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.027 mg/kg体重/日とし、ARfDにつきましては、ラットを用いた28日間亜急性神経毒性試験及びイヌを用いた28日間亜急性毒性試験の無毒性量である50 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.5 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、この剤につきましても評価書を整えまして、メールで先生方に御確認をお願いできればと思います。

○西川座長

それでは、続けて、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、日程です。本部会につきまして、次回は11月14日月曜日、幹事会は10月31日月曜日を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

よろしいでしょうか。

それでは、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上