

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第70回会合議事録

1. 日時 平成29年12月15日（金） 14：01～16：08

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（ジアチノン、プロベナゾール）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、小野座長代理、納屋座長代理、腰岡専門委員、中島（裕）専門委員、
根岸専門委員、福井専門委員、美谷島専門委員

（専門参考人）

永田専門参考人、松本専門参考人

（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、吉田評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、諧係長、
一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、河野技術参与、
進藤技術参与

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 | ジアチノン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 3 | プロベナゾール農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 | ジアチノン参考資料（非公表） |
| 机上配布資料 | プロベナゾール参考資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第70回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方8名、専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。

食品安全委員会から2名の委員が御出席でございます。

また、本日、三枝座長の御都合により、以後の進行を小野座長代理にお願いしたいと思います。

○小野座長代理

本日も私が座長代理として進行を務めさせていただきます。

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（ジチアノン、プロベナゾール）の食品健康影響評価についてです。

開催通知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。

まず初めに、事務局より資料の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 ジチアノン農薬評価書（案）、

資料3 プロベナゾール農薬評価書（案）、

資料4 論点整理ペーパー。

また、机上配布資料は5点ございまして、机上配布資料1がジチアノンの遺伝毒性に関する以前のコメント回答資料、机上配布資料2と3がプロベナゾールの資料、机上配布資料4と5はジチアノンに関しまして遺伝毒性に関する文献を御用意しております。

不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。先生方、不足等はありませんでしょうか。

続きまして、事務局より「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

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、御報告を申し上げます。

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

○小野座長代理

ありがとうございます。先生方、御提出いただいた確認書に相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、農薬（ジチアノン）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。

○山本専門職

資料2をお願いいたします。

3ページ、経緯でございます。第2版関係のところでございますように、本年8月、厚生労働大臣から、うめの適用拡大に関しまして、食品健康影響評価について要請があったものでございます。

8ページをお願いいたします。剤の概要でございます。構造式は28行目のとおりでございまして、キノン系殺菌剤で、酵素のSH基と不可逆的に反応して、菌の代謝経路を阻害することによって殺菌作用を示すと考えられているものでございます。今回、適用拡大申請に伴う評価ということで、作物残留試験、そのほか急性毒性試験、眼・皮膚刺激性試験、原体混在物の遺伝毒性試験が追加されております。本日は、追加されたデータと、急性参照用量の設定をお願いするのでそれに関係する部分、また、いただいたコメントを中心に御説明させていただきます。

10ページ、1. 動物体内運命試験でございます。こちらは今回新たに追加されたデータはございませんで、最近の評価書のまとめ方に従って一部修正をいたしております。

24行目のボックスのところ、杉原先生から、 α 相、 β 相のデータを確認しておりませんが、抄録の終末半減期とは異なっています。初版でこれになったのでしょうかと御質問いただきました。

こちら、初版の審議において、血漿中の動態が二峰性を示しているように見えるため、 α 相、 β 相それぞれの半減期を求めるよう確認事項が出されておりました、再計算された半減期が評価書に記載されたというものでございました。

11ページの6行目から分布でございまして、消化管の放射能濃度は内容物を含む値のため削除しましたということで、先生方より御了解のコメントをいただいております。

12ページの2行目からの代謝の試験でございますが、中島美紀先生より記載整備の御修正をいただいております。

また、18行目のボックスのところですが、17行目の網かけ部分について、この抱合体がラットの体内で生成しているような誤解を招きます、代謝物Dが生成していることを確認するためにペンタフルオロベンジルブロマイドを試料に添加して誘導体化した実験

結果のようですので、単に代謝物Dが生成されたことの説明でよいと思いますとコメントいただきまして、そちらは削除する修正をいたしております。

13ページの胆汁中排泄試験でございますが、11行目のボックスの部分、杉原先生より、表3の網かけ部分の肝臓とカーカスがまとめて記載されているのですけれども、こちらをまとめたのはなぜでしょうかと御質問いただきました。

まとめた理由は確認できませんで、抄録にはそれぞれ記載されておりますので、扱いについて御検討いただければと思います。

14ページをお願いいたします。ラットの2つ目の試験の代謝の記載でございます。24行目からの網かけの部分ですけれども、まず、永田先生、中島美紀先生より、26行目に「グルクロニル抱合体」という記載があったのですが、「グルクロン酸抱合体」という記載に修正をいただいております。

また、杉原先生からは、35行目のボックスのところですが、イオウ基、ナフトキノン基とはあまり言わないと思いますということ、また、不明瞭な部分があるということで御修文案をいただいております。そちらの記載が、12ページの1つ目のラットの試験の代謝経路を記載したところがあったのですけれども、そちらと同様かと思いましたので、2つの試験の代謝に関してまとめて代謝経路を記載するという案で、今、14ページの32行目から記載をしております。御検討いただければと思います。

16ページをお願いいたします。9行目にニワトリの代謝試験ですけれども、排泄物中に0.306 µg/g未変化のジチアノンが認められたという記載がございまして、この部分の記載が4.5か月保存した排泄物の数値を用いていたのはどうしてでしょうかということで御質問いただいております。

こちらは確認中でして、追ってまた先生方に御連絡させていただければと思っております。

動物体内運命試験については、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、杉原先生と中島美紀先生はお休みということですので、永田先生、全体を通して何かコメントがありましたら、お願いします。

○永田専門参考人

最初の11ページは、今、事務局から説明があったものでいいと思います。

全体的に、杉原先生のコメントにつきましては、指摘されたところはなるほどと、私もちょっとそこまで思いが至らなくて指摘されていますけれども、この修文で私はいいかと思っております。

以上、ほかに問題はありません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

13ページのカーカスと肝臓が今、表3でカーカス及び肝臓となっていますが、これは分けられるみたいなのですけれども、分けたほうがいいのですか。

○永田専門参考人

これは恐らく、事務局が今、わからないと言われているのですね。抄録にも一緒に出ているとか。

○小野座長代理

抄録にはそれぞれ記載されておりますと【事務局より】に書いてあるのです。

○永田専門参考人

あるのだったら、分けたほうがいいですね。

○小野座長代理

では、ここは分けて記載するということ。

あと、杉原先生と中島美紀先生には、事務局から確認をお願いいたします。

それでは、先をお願いいたします。

○山本専門職

16ページ、2. 植物体内運命試験でございます。植物体内運命試験から、環境について、今回新たに追加されたデータはございません。記載の修正を一部行っております。中山先生、腰岡先生より、御意見がない旨、コメントをいただいております。

22ページ、6. 作物残留試験でございます。今回、うめの作物残留試験成績が提出されましたので、別紙のほうにまとめております。

9行目からは記載整備を行っております、最大残留値がももで、可食部では温州みかん（果皮）で最大残留値が認められております。

18行目からの推定摂取量につきましては、今回追記しております、表9のとおりでございます。

毒性の前まで、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

腰岡先生、特にコメントないということですが。

○腰岡専門委員

はい。特に気がついたところはありませんでした。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、毒性の部分に進んでください。

○山本専門職

23ページから7. 一般薬理試験でございます。

まず、24ページ、表10の一番上の一般状態の試験で、最低用量の30 mg/kgで無関心、下痢等の所見が見られております。

25ページをめくっていただきまして、網かけの泌尿器系の試験ですけれども、義澤先生より、10 mg/kgで尿たんぱく増加というのが見られていることを御指摘いただきました。尿たんぱく増加につきましては、より高用量を投与した反復投与試験において認められていないため、ARfDのエンドポイントとしておりませんでした。本剤の投与により腎臓への影響が認められるため、扱いについて御検討いただければと思います。

続きまして、8. 急性毒性試験でございます。こちらはラットの経口・経皮・吸入試験が一部追加されておりまして、表に追記いたしました。

LD₅₀はラット、マウスの経口試験ですと500前後ということで、急性毒性強めの剤となっております。ラットでは、最低用量50～100 mg/kgで鎮静や下痢等の所見が見られているものでございます。

29ページ、5行目のボックスのところですが、義澤先生から、吸入試験なのでLC₅₀値ではという御質問をいただいております。吸入試験の最初の行のところにLC₅₀値ということに記載してございます。

小野先生から、28ページ目の腹腔内のNMRIマウスの試験の溶媒についてですけれども、抄録で5%CMCと記載されているという御指摘をいただきました。報告書のほうで0.5%CMCと記載されておりましたので、その記載に基づき記載しておりますので、御確認をいただければと思います。

7行目から9. 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。こちらは一部追加されておりまして、15行目のボックスのところですが、このうちの皮膚感作性試験について、モルモットの系統が以前記載していたのと同じHartleyモルモットであることで、試験結果が強い刺激性とありましたので「強い」と追記したということで、御確認をお願いしておりました。

三枝先生から、系統によって反応が異なることを追記してはいかがかといただきまして、13行目の網かけ部分を追記いただいております。

また、松本先生より、「強い」という記載がありますかと御質問いただきまして、報告書の記載は“Dithianon has a sensitizing effect”との記載でしたが、抄録には「強い皮膚感作性を有すると判断する」と記載されておりましたので、強いと記載しております。記載について御確認をお願いできればと思います。

亜急性の前まではこちらでございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

初めに、26ページに義澤先生から、泌尿器系の薬理の試験で尿たんぱく増加が見られますというコメントがありましたが、今日は義澤先生はいないので、ARfDのエンドポイントとするかしないかという部分だと思うので、後ほど必要があれば議論したいと思います。

急性のところ、29ページの5行目で義澤先生から、吸入試験なのでLC₅₀値ではという

コメントがありますが、これは恐らく29ページの一番上のところがLD₅₀になっているので、これを何とかLC₅₀に直していただければと思います。

私からのコメントで、媒体が抄録では5%CMCとなっていたのは、抄録が間違っていたようですので、事務局案どおりで結構です。

それから、刺激性・感作性の部分です。松本先生から「強い」という記載がありますかということですが、事務局からこの記載のと通りの回答ですが、松本先生、どうでしょうか。

○松本専門参考人

この“sensitizing effect”という言葉だけで、程度がないのではないかと思ってお聞きしたのですけれども、スコアを見たら強い変化の部分があるので、このままで結構です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生から、モルモットの系統を追加してはどうかということで、事務局で追加していただいておりますが、これでよろしいでしょうか。

○三枝座長

結構だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、ほかは特にコメントはいただいておりますので、亜急性毒性試験の部分について説明をお願いいたします。

○山本専門職

30ページ、10. 亜急性毒性試験でございます。

めくっていただきまして、31ページのイヌの90日間亜急性毒性試験でございます。1,000 ppm投与群の雌で投与1週から体重増加抑制傾向が認められておりますが、混餌投与であり、摂餌量減少を伴っていることから、ARfDのエンドポイントとしないという案で御意見を伺っておりました。先生方より、エンドポイントとしなくてよいとのコメントをいただいております。

次のラットの28日間亜急性神経毒性試験でございますが、32ページのボックスの1つ目に、60 mg/kgの雄で体重増加抑制が認められていますが、同様にARfDのエンドポイントとしないという案。また、一般状態について、投与初期に変化がないことから、ARfDのエンドポイントとしないという案で御意見を伺ってございまして、いずれもARfDのエンドポイントとしなくてよいと先生方より御意見をいただいております。

亜急性毒性試験については、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

亜急性毒性試験については、いずれも事務局からのコメントに対して先生方は御同意と

ということで、よろしいでしょうか。追加のコメントがある先生は特にいらっしゃらないですね。

ということで、先の説明をお願いします。

○山本専門職

33ページから11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

1つ目のイヌの1年間慢性毒性試験ですが、34ページで義澤先生から、表16の中に肝組織球内色素沈着という所見がございまして、こちらは鉄染色陽性と記載がされていますが、脚注に記載する必要はありませんかと御指摘いただきました。表16に脚注を追記しておりますので、御確認いただければと思います。

次のイヌの2年間慢性毒性試験です。こちらは12行目に肝表面凹凸、肝小葉明瞭化の所見がございましたが、肉眼所見は記載の必要がないかもしれませんと義澤先生から御指摘いただきまして、削除しております。

35ページから、ラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。こちらは前版のADIの設定根拠となった試験でございます。

36ページのボックスで、体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしないという案で御意見を伺っておりまして、松本先生からは、投与初期の状況がわかりづらいですが、事務局案でよいと思いますとのコメントをいただいております。また、ほかの先生方からも、エンドポイントとしなくてよいとの御意見をいただいております。

次に、マウスの18か月間発がん性試験でございます。37ページ、13行目からのボックスで、表22の網かけ部分「綿状物質」と書いてあるところですが、報告書では“flocculent eosinophilic material”となっていますので、「好酸性物質」にしたほうが違和感がないと思いましたと御意見をいただいております。用語について御確認いただければと思います。

慢性毒性は以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

33ページからの1年間のイヌの試験について、義澤先生から、鉄染色陽性であるという記載がされていますのでとコメントがありまして、事務局のほうで脚注に記載していただきましたので、これでよろしいかと思います。先生方、よろしいですね。

次の(2)の2年間のイヌの試験に関しては、肉眼所見の記載は必要ないですという義澤先生のコメントで、これもコメントのとおり対応していただいて、これでよろしいかと思います。

その次の35ページです。こちら表の中の記載の整備を事務局でしていただいておりますので、これでよろしいかと思います。600 ppmの雌雄で体重増加抑制が認められていますが、摂餌量の減少も伴っているので、急性参照用量のエンドポイントとしないということに関しては、いずれの先生方も御同意ということで、よろしいかと思います。

その次の18か月のマウスの試験です。100 ppm以上で認められた綿状物質と書いてある

部分について、義澤先生より、好酸性物質にしたほうがよろしいのではないかという意見がありますが、この辺、三枝先生、いかがでしょうか。

○三枝座長

“eosinophilic”と記載がありますので、義澤先生の提案どおりでいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

美谷島先生もそれでよろしいでしょうか。

○美谷島専門委員

はい。私は気づきませんでしたが、報告書を見るとこの用語なのですが、好酸性というほうがなじみがありますので、そちらの用語でいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。ということで、義澤先生の御提案どおり、好酸性物質に記載を変更してください。

ほかについては、コメントを特にいただいておりませんので、生殖発生毒性試験の部分について説明をお願いいたします。

どうぞ。

○納屋座長代理

専門外のところで口を出して恐縮なのですが、35ページの表19などで、肉眼所見だから全部外しましたよと書いてあるのですが、ここの確認をさせてください。病理組織学的所見と一致するような肉眼所見の場合には外そうというふうになっていたと思うのです。これはただ単に、肉眼所見を全部ばつと外しているだけで、病理組織学的所見と一致するような所見でないものも外しているけれども、それはそれでいいのですかというお尋ねですが、いかがでしょうか。

○小野座長代理

先生方、いかがでしょうか。御意見いただけると。お願いします。

○三枝座長

肉眼所見というのは必ずしも組織学的な所見と一致しないのですけれども、肉眼的に認められないこともあるので、組織学的所見があれば、私はいいのではないかと思います。肉眼的所見は、死後変化とかそういうことを反映するものがあるので、特に肉眼所見を羅列する必要はないと私は思います。

○吉田委員

恐らく納屋先生がおっしゃったのは、今、三枝先生がおっしゃったこと以外に対応しないようなもので自動的に外してもいいのですかという御質問ですね。例えば、表19だと眼の蒼白とかそういうところだと理解しますが、そういう考えですか。

○納屋座長代理

はい。

○小野座長代理

病理所見が出ていない臓器の肉眼所見で、これは明らかに被験物質の投与の影響であろうと思われるものについては記載を残したほうがよいというコメントだと考えてよろしいでしょうか。

○納屋座長代理

はい。

○小野座長代理

私もそういう方向のほうがよろしいかと思うのですが、今、外してしまった所見の中で、これは事務局のほうで自動的に外していただいていますけれども、これは残したほうがいいと思われる所見がもしありましたら、先生方、確認をいただければと思うのですが、どうでしょうか。

美谷島先生。

○美谷島専門委員

そういう観点でいきますと、すみません、腎臓だけマークしていたのですが、毒性学的に意味のある所見として捉えられそうなのは、例えば貧血に伴う眼の蒼白、それは肉眼所見ですが、意味があるだろうなと。そういうふうの一つ一つ見ていきますと、ただ、大体貧血とか、あるいは臓器障害みたいなことを想定するのですが、意味があれば残すということで、私が気がついたのは貧血に関連するような所見等は残していいのではないかと思います。

○小野座長代理

どうぞ。

○三枝座長

今、御指摘のところは、赤血球とかヘモグロビンの低下というデータがありますので、特に私は残す必要はないと考えます。

○美谷島専門委員

そういうほかで補完できる、担保できるよというような意味合いで削っていいというのであれば、もちろんそれは関連している変化なので、むしろ蒼白というののも取り消します。つまり蒼白とか、色が悪い、退色しているような所見は全て貧血に関連している所見ではないかと考察できると思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そういった観点からすると、今、美谷島先生がおっしゃったように、貧血に関連する所見、それから腎臓に関しては病理所見が出ていますし、精巣萎縮という肉眼所見がありますが、精巣も動脈炎という形で影響を捉えられていると思いますので、今、記載削除された部分に関しては、これでよろしいのではないかと思いますので、どうでしょうか。

松本先生、何か気になる部分がありましたら。

○松本専門参考人

削除しても、そう大きな問題はないと私は思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田委員

申しわけないのですが、これは専門調査会なので、納屋先生は非常に重要なポイントを言ってくださったと思っていて、例えばこの600 ppmをNOAELにすることはできないですからというのはあるのですが、これが一番低い用量で出てきた場合とかは、ぜひ慎重に御判断いただきたい。例えば蒼白と書くと、かなり激しい貧血だなということを読む方はわかると思いますし、そういうのもあるので、自動的にというよりも、やはり今の納屋先生のような御意見は非常に貴重というように私は思っておりますので、ありがとうございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

もちろん自動的に外すというよりも、通常も先生方、気にしてはいらっしゃると思いますので、今後もそういう方向でということで、今回に関しては、今、議論したような内容で、特に残さないといけなような所見はないという判断にさせていただきます。

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

○山本専門職

37ページから12. 生殖発生毒性試験でございます。

福井先生から、コメント等はありませんと御意見いただいております。

38ページ、9行目のボックスで、600 ppm投与群の親世代雄で認められた体重増加抑制について、差は僅かと考えられることからARfDのエンドポイントとしないという案で御意見を伺ってございました。

先生方より、エンドポイントとしなくてよいとの御意見をいただいております。

ラットの発生毒性試験でございます。39ページのところでボックスを作っておりまして、1つ目のポイントとして、体重と摂餌量について、50 mg/kg以上投与群でいずれも体重増加量の抑制と摂餌量減少について統計学的な有意差が認められ、程度も大きいと考えられることから、ARfDのエンドポイントとする案で御意見をお伺いしてございました。先生方より、エンドポイントとしてよいとの御意見をいただいております。

2つ目といたしまして、50 mg/kg投与群の母動物で認められた全胚吸収個体数の増加、胎児で認められた着床後胚損失率の上昇等について、母動物で毒性影響が認められていることからARfDのエンドポイントとしないという案で御意見を伺ってございました。なお、EPAは本試験の50 mg/kg投与群で認められた早期吸収胚増加による着床後胚損失率の上

昇を根拠にして、13～49歳の女性に対するARfDを設定しております。

こちらについて、中島先生、八田先生から、EPAの考え方に同意し、ARfDのエンドポイントとするとの御意見をいただいております。

また、納屋先生からは、急性参照用量に関する基本的考え方に従えば、母動物に毒性が発現する用量での発生毒性所見なので、エンドポイントには該当しませんと御意見をいただいております。扱いについて御検討いただければと思います。

次に、(3)マウスの発生毒性試験でございます。40ページ、2行目からボックスを作っておりまして、1点目、90 mg/kg投与群で認められた鎮静及び運動失調について、投与初期に認められているということで、ARfDのエンドポイントとする案で御意見をお伺いしておりました。

八田先生、納屋先生、松本先生から、御同意のコメントをいただいております。

2つ目といたしまして、母動物で摂餌量減少については、グラフからですが、反復投与により影響が出ていると考えられることから、ARfDのエンドポイントとしないという案、体重につきましては、データが測定値として示されているのは妊娠6、15、18日となっておりまして、増加量から、6～15日で減少がみられた90 mg/kg 体重/日投与群をARfDのエンドポイントとする案で御意見をお伺いしておりました。

中島裕司先生から、本剤によって消化管粘膜の傷害、出血が起こるようです。よって10 mg/kg投与群で認められた体重増加抑制、摂餌量減少は消化管障害に起因することが示唆されます。したがって、10 mg/kg投与群で妊娠6日から見られた体重増加抑制はARfDのエンドポイントとして採用できると考えますとの御意見をいただいて、また、39ページの8～9行目の網かけ部分を追記いただいております。こちらについて、39ページの8行目で、「母動物では妊娠7～15日の間に全例が死亡した。」の後に剖検で見られた所見を書いているのですけれども、こちらは死亡動物の所見でしたので、それが明確となるように「全例が死亡し、剖検では」とつなげさせていただければと考えております。御検討いただければと思います。

先ほどの体重の部分ですけれども、八田先生からは、事務局案に同意します。

松本先生からは、了解しましたといただいております。

納屋先生からは、原著のグラフからは妊娠期間中に毎日体重測定をしており、投与初期には体重に対する影響はありません。したがって、エンドポイントにはならないと考えますと御意見をいただいております。

(4)ウサギの発生毒性試験の1つ目でございます。41ページの【事務局より】のボックスでございますが、1つ目の点といたしまして、体重と摂餌量について、40 mg/kgと25 mg/kgというところで御意見をお伺いしておりまして、どちらも有意差は認められていないのですけれども、程度が大きいということで、40 mg/kgをエンドポイントとする案で御意見を伺いしておりました。

中島裕司先生からは、25 mg/kgをエンドポイントとすべきとの御意見。

八田先生、納屋先生からは、40 mg/kgをエンドポイントとするという御意見をいただいております。

義澤先生より、申請者がこの試験のNOAEL、10 mg/kgをARfDの設定根拠にしているという御指摘をいただいております。

2点目といたしまして、40 mg/kgの胎児で着床後胚損失率の増加が認められていることについて、ARfDのエンドポイントとするかどうかお伺いしております。中島裕司先生、八田先生から、ARfDのエンドポイントとするという御意見、納屋先生からは、ARfDのエンドポイントとしないという御意見をいただいております。

41ページの6行目から、発生毒性試験、ウサギの2つ目の試験でございます。こちらの13行目の部分も先ほどと同様でして、死亡動物の剖検所見ということで、「全例が死亡し、剖検では」とつなげさせていただきたいと思っております。

42ページのボックスですが、1点目といたしまして、90 mg/kgで認められた鎮静、歩行失調、流動又は液状便について、投与初期に認められていることから、ARfDのエンドポイントとする案で御意見をお伺いしております。八田先生、納屋先生、松本先生から御同意いただいております。

2点目ですが、体重増加抑制及び摂餌量減少ですけれども、30 mg/kgまでは程度が僅かと考えられることからARfDのエンドポイントとしないということで御意見をお伺いしております。なお、90 mg/kgにつきましては、データが妊娠6日までしか示されておりました。

中島先生からは、30 mg/kgをエンドポイントとすべきとの御意見。

八田先生、納屋先生、松本先生からは、エンドポイントとしなくてよいという御意見をいただいております。

3点目といたしまして、30 mg/kg投与群の胎児で胎児数の減少が認められていることについて、ARfDのエンドポイントとするかどうかをお伺いしております。中島裕司先生、八田先生からは、妊娠可能な女性のエンドポイントとしたほうがよいという御意見。

納屋先生からは、原著のグラフで2日ごとの測定値が示されており、妊娠7～9日の間で30 mg/kg投与群で体重減少があるということで、母動物で毒性影響ありと判断してもよいでしょうといただいております。

発生毒性については以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

1つずつ行きたいと思います。（1）のラットによる2世代繁殖試験ですが、こちらについては事務局からの意見に対して、いずれの先生も同意ということですので、よろしいかと思います。

（2）の発生毒性試験です。事務局からの質問としまして、①50 mg/kg以上の母動物の体重増加抑制に関して、ARfDのエンドポイントとするということについては、いずれの

先生方も事務局案に同意ということですが、同群の母動物で認められた全胚吸収個体数の増加や、胎児で認められた着床後胚損失率などについては、中島裕司先生、八田先生は、EPAのほうではこれを急性参照用量のエンドポイントとしているようですが、それが妥当であると。急性参照用量のエンドポイントとしたほうがよいという意見ですが、納屋先生は、母動物に影響がある用量なのでエンドポイントに該当しないだろうという意見ですが、これは中島裕司先生、どうでしょうか。母動物に影響のあるドーズだと思いますが。

○中島（裕）専門委員

こういうのは妊娠可能な女性という限定で設定するというチョイスだと理解したのですが、けれども、そういうことはないのでしょうか。

○小野座長代理

例えばこのケースの場合だと、事務局からの質問の①で、50 mg/kgの母動物自体の影響は急性参照用量のエンドポイントとするので、仮にそれで急性参照用量を設定した場合には、全てのジェネレーションに対しての急性参照用量になるので、わざわざ妊娠可能女性に同じ用量を設定する必要はないと思うのです。妊娠可能女性だけにすごくスペシフィックな影響が出ていて、それで低い用量を設定しなければいけないようなときは、それをとることになると思うのですが、50 mg/kgでは母動物のほうに影響が出ているという納屋先生の意見が妥当ではないかと私は思ったのですけれども、よろしいですか。

○中島（裕）専門委員

了解しました。

○小野座長代理

納屋先生もそれでよろしいですか。

○納屋座長代理

私は、急性参照用量に関する基本的な考え方というのが数年前に公表されているので、そこに書いてある解説に従うようになりますよと言っているだけで、必ずしも私の意見ではないのですよ。

○吉田委員

事務局の問いかけが悪かったと思うのですが、EPAだってジェネラルポピュレーションに設定していないからなのですね。後ろを見ると、設定していないからというので、状況が違うので、それだけだと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

今、吉田先生から説明があったとおり、EPAはジェネラルポピュレーションの設定をしていないので、これをとっているという部分もあります。

納屋先生は、これは納屋先生の意見ではないということで、納屋先生の意見をぜひどうぞ。

○納屋座長代理

EPAの考え方もわかるのですが、実はこの試験は失敗しているのですよ。38ページに用量を書いていますけれども、最初は0と20と70と100、この4用量で試験を始めて、100でばたばた親が死んで、最高用量が成立しないから、試験途中で0と50というのをまた妊娠動物を追加して始めたのです。ですから、途中から追加した0と50については2群間の統計検定をやっていて、統計を見るまでもなく、50は70よりもより毒性が強いかなのような影響が出ている用量なのです。

ですから、この成績だけを見ると、やはり50というのは無視できないよねというのが私の思いなのですが、ただ、我々が作ったルールに従えば、わざわざ妊婦を対象にする必要はないですよということになってしまいますね。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございました。

今、解説があったとおりということで、この試験に関しましては、一応50の母動物への影響を急性参照用量の根拠とするという形にしたいと思います。

(3)の発生毒性試験について、まず記載のほうで本文中、39ページの8～9行目あたり、「剖検では」と書いてあるその所見に関しては死亡例の所見であったということで、文章を「死亡し、剖検では」と修正するというので、これはそれでよろしいかと思います。

40ページの【事務局より】で、90 mg/kg 体重/日で認められた鎮静、運動失調について、急性参照用量のエンドポイントとするということに関しては、いずれの先生方も御同意ということで、②のほうです。母動物で認められた摂餌量、体重増加抑制について、八田先生、納屋先生に関しては、事務局からの提案である90 mg/kgを急性参照用量のエンドポイントとして、30 mg/kgを無毒性量とするという提案に御同意ということですが、これを中島裕司先生は、消化管への影響によって、10 mg/kgで認められた体重増加抑制等々についてもエンドポイントにできると考えますということですが、ここはコメントいただけますでしょうか。

○中島（裕）専門委員

39ページにも挿入していただいたように、消化管の傷害がすごく出ていますので、そういったものの影響が出ていると考えれば、ここで所見が出ていると考えたのですけれども、いかがでしょうか。

○小野座長代理

この剤は眼刺激性が結構強く出て、多分、粘膜刺激性がかなり強い剤だと思うので、消化管影響もそういった部分が絡んできているのだと思うのですが、この39ページに書いてある所見は死亡例のものであるという部分もあって、体重増加抑制、刺激による影響みたいなものは急性参照用量の影響とするべきなのかどうか、これは納屋先生はどうでしょうか。

○納屋座長代理

ごめんなさい。ほかのことを考えていたので聞いていなかった。

○小野座長代理

すみません。

では、体重増加抑制で特に生殖発生の話ではないので、毒性の先生方にも御意見を聞きたいと思いますが、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

事務局案に同意というところで、この用量ですね。エンドポイントにはならないのかなと思っていました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生は。

○三枝座長

この死亡例の肉眼所見というのは、必ずしも毒性を反映しているのではなくて、単なる死後変化かもしれないと私は思います。ですから、この所見はそれほど重要ではないのではないかと考えます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

あと、私は原著まで確認していませんが、納屋先生のコメントにあるとおり、原著のグラフからは、初期には影響は出ていないということですので、影響ではあっても、急性参照用量のエンドポイントにはならないのではないかと考えますので、これは事務局案どおりでよろしいのではないかなと思うのですが、よろしいでしょうか。

松本先生も了解しましたということですので、これは事務局案どおりとさせていただきますと思います。

(4)のウサギの発生毒性試験です。こちら事務局からの質問の2番です。40 mg/kg 体重/日の胎児において認められた着床後胚損失率の増加について、事務局ではエンドポイントとしませんでしたということですが、中島裕司先生は、妊娠可能な女性のエンドポイントとしたほうがよろしいということですが、これは先ほどと同じ理由で、40 mg/kg 体重/日は母動物の影響としているので。これはしていないのか。していないですね。ここも中島裕司先生、コメントいただけますか。

○中島（裕）専門委員

これも先ほどと同じ考えなのですから、②か。

○小野座長代理

一般で40をエンドポイントにしているのですね。だから、少なくとも40 mg/kg 体重/日は母動物への影響がある用量という考えで、②のほうはあえてとらなくてよろしいですね。

あと、①のほうの事務局からの質問で、いずれの先生方も、40を影響として、25はとら

ないという形ですが、中島裕司先生は25もとったほうがよろしいということですが、これについてコメントいただけますか。

○中島（裕）専門委員

これも消化管への影響が出ているのではないかと考えまして、このように書かせてもらいました。

○小野座長代理

あと、義澤先生は今日御欠席ですが、申請者は無毒性量10を設定根拠におりますと。だから、25をとって10を根拠にしておりますということですが、納屋先生からコメントいただけますでしょうか。

○納屋座長代理

義澤先生は急性参照用量のエンドポイントを25でいいのではないかということなんでしょう。

○小野座長代理

申請者はということです。

○納屋座長代理

義澤先生はそうしろとは言っていないのか。申請者はこういうふうに行っているよと。でも、事務局は、40はとるけれども、25は微妙だからとらなかったよと言っていて、私はそれでいいですよと言っていますので、今さらここで、だめよというのも何かすごく無責任のそしりを受けると思いますし、私自身は事務局のお考えどおりでいいのではなかろうかと思います。

ウサギは2つありますので、2つの試験を見て、より厳し目のところになれば、それはそれでいいのではなかろうかと思いますが、次を見てから考えるのも一つかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○小野座長代理

ありがとうございます。

恐らく体重増加抑制の程度が僅かであると考えるのは、どのくらいから僅かであると考えるかという部分なのだと思うのですけれども、今先生がおっしゃったように、ウサギの試験はもう一つありますので、そちらを確認したいと思います。

（5）発生毒性試験、ウサギです。こちらに関しては、【事務局より】で、90 mg/kg 体重/日で認められた鎮静等々については、エンドポイントとしましたということについて、いずれの先生方も御同意と。それから、30 mg/kg体重/日で認められた体重増加抑制等につきましては、エンドポイントとしませんでしたということで、ここは中島裕司先生は、エンドポイントとすべきと。八田先生、納屋先生、松本先生は、事務局に同意ということだと思います。

それから、③30 mg/kg体重/日では胎児数の減少が認められて云々について、事務局では、母動物の毒性が認められている用量ですのでエンドポイントとしませんでしたという

ことで、中島裕司先生と八田先生は、エンドポイントとするということだと思います。納屋先生は、事務局案どおり母動物の影響があると判断できたということですが、結構意見が違ふような気がします。

では、最初に、②の30 mg/kg体重/日の部分、エンドポイントとすべきであるという、中島裕司先生、どうでしょうか。

○中島（裕）専門委員

これも先ほどと同じで、消化管の影響が出ているのではないかと判断したのです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

その上の用量の90 mg/kgでは全例死亡しているという形ですね。

これは納屋先生は、事務局に賛成、エンドポイントとしなくてよいということですか。

○納屋座長代理

②の問い合わせですね。②については、30での体重の変化はそんなに大きくないからエンドポイントにしなかったという御判断で、それはそれで私は納得いくものでした。

○小野座長代理

そうですね。体重は、事務局のこの記載からすると、妊娠6～7日で対照群ではプラス0.1、30 mg/kgではプラスマイナスゼロ、特に投与初期はほとんど変わらないという形になると思いますので、急性参照用量のエンドポイントとしてはどうかと。投与期間が延びてくるともうちょっと差があるようですが、急性参照用量のエンドポイントとはしないという形にしたいと思いますが、中島裕司先生、それでよろしいでしょうか。

○中島（裕）専門委員

はい。

○小野座長代理

納屋先生、お願いします。

○納屋座長代理

私は②と③で言うことが変わっているのです。よく御覧ください。納屋の③のところは、30で体重が下がっていると言っているのですね。

○小野座長代理

これは投与初期ではなくて。

○納屋座長代理

投与初期。7～9日で下がっているのです、この間に母動物に対して毒性影響が出ていると判断してもいいと言っておきながら、なおかつ急性参照用量のエンドポイントにしなくていいと言っているのですね。そこは自己矛盾していることに今、気がつきましたので、②の30についてはエンドポイントとすべきだということになりそうではありませんでしょうか。

○小野座長代理

その③の記載からすると、そう書いてあるのかなという気もしてはいたのですが、では、②の30の体重増加抑制については、エンドポイントとするということによろしいですか。

○吉田委員

先生、すみません、数字も大切なのですが、先ほどちょっと小野先生がおっしゃった、この剤はすごく強い眼の刺激性。皮膚にはないみたいなのですが、粘膜刺激があることについて、先生方がエンドポイントとしたものは、そのものが吸収されて起きた可能性を否定できないと考えてのエンドポイントということによろしいのでしょうか。というのは、多分、最後までいくとこの数字は使わなくてよさそうなので、あるのですが、一応、よろしくお願いいたします。

○納屋座長代理

胃粘膜に対する刺激性なり傷害性がある、それで餌を食べなくなって体重が下がっている可能性も十分あるのです。化合物が持っている本来の毒性で体重が下がっているかどうかに加えて、そのような物理的な影響もあろうかとは思いますが、しっかりとそこで切り分けるのは難しいですね。わかりません。ですから、吉田先生がおっしゃっているように、刺激性で餌を食べなくなっている可能性は十分にあります。

○小野座長代理

はい。

○吉田委員

御提案なのですが、最後の表で単回投与によるというのを作りますね。そのときに、それをとるときは、脚注などで、可能性もあるが、今回は全てを否定できなかったのを記載したというようなことを書いていただけますと、いつになるかわからないですが、第3版になったときに、御覧になる方が、そのように先生方は御判断されたのだということがわかりますので、よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

わかりました。

今の議論からすると、今のウサギの（5）の試験については、30 mg/kg体重/日で認められた体重増加抑制に関しては、急性参照用量のエンドポイントとするという形によろしかったでしょうか、先生方。先ほど納屋先生が言われたように、刺激性と吸収された影響を完全に切り分けるというのは、今、アベイラブルなデータからだけではなかなか難しいものもあるので、基本的にはエキスパートジャッジになると思うのですが、前の試験の毒性の出方との比較みたいなものも御検討いただいた上で、いいですか。

では、この試験に関しては、30 mg/kg体重/日を急性参照用量のエンドポイントとするという形にして、事務局からの③の同群で認められている胎児数の減少等々に関しては、母動物への影響が認められている用量であることから、あえて急性参照用量の影響と切り分けてはしないということにしたいと思います。

では、急性参照用量そのものについては、全部が終わった段階でもう一度議論したいと

思います。

はい。

○納屋座長代理

先生、ウサギの①に戻って、**25**をどうするか結論を出さなければいけない。

○小野座長代理

では、今の話も加味した上で、(4)ウサギ①の試験です。こちらの試験のほうがより新しいということも気にしていただいた上で、**25 mg/kg**体重/日に認められた体重増加抑制をエンドポイントとするかどうか、御意見をいただけたらと思います。

中島裕司先生はどうでしょうか。

○中島（裕）専門委員

25と**30**ですね。微妙な量なのですからけれども、自分は**25**でも症状が出ているのではないかと一応判断をしました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

納屋先生、どうでしょう。

○納屋座長代理

30をとって、**25**をとらないという理由はないので、**25**もとるということになるのではないのでしょうか。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、ウサギ①の試験については、**25**で認められた体重増加抑制について、急性参照用量のエンドポイントとするという形にしたいと思います。

では、先に進みたいと思います。遺伝毒性試験の部分について、説明をお願いいたします。

○山本専門職

42ページから13. 遺伝毒性試験でございます。

根岸先生より御修文をいただいております、18行目のボックスのところですが、生体にとって問題となる遺伝毒性はないとの判断に異議はありませんが、少し修文をいたしました。表24に入っておりますDNA共有結合試験につきましては、メカニズム試験ということで、その他の試験に入れるよう御指摘をいただいております。また、本文の御修文とあわせて、表24の復帰突然変異のところの処理濃度につきましても御追記をいただいております。DNA共有結合試験につきましては、その他の試験に記載しておりますので、御確認いただければと思います。

また、43ページ、17行目のボックスのところですがけれども、本間先生より、ジチアノン は恐らく変異原性物質です。キノン化合物は求電子物質であり酸化剤です。代表的なAmes試験陽性アラートであり、類縁物質である1,4-naphthoquinoneも変異原性物質です。これ

らは細胞たんぱく又はDNAのアルキル化を通じて有害効果を及ぼす可能性がありますと。GSHやたんぱくのシステイン残基などの硫黄求核物質と直ちに反応し、DNAだけでなく細胞のGSH値の低下やたんぱくのアルキル化を引き起こしますということで、本剤のAmes試験や哺乳類細胞突然変異試験で陽性を示しているという御指摘をいただいております。腎臓で腫瘍が観察されることから、腎臓でのコメット試験が実施されておりますが、この試験がOECDテストガイドラインができる前の試験であり、陰性とは言い切れないかもしれません。第2版ということで、原体の試験結果は既に評価済みと考えますが、作法どおりであれば腎臓でのトランスジェニック試験を要求するケースかと思えますとコメントをいただいております。

また、46ページですけれども、今回、原体混在物D7及びD8の復帰突然変異試験と原体混在物D8のマウスを用いた*in vivo*小核試験が実施されておまして、表25に記載をしております。結果は全て陰性でございました。

遺伝毒性試験については、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

こちらについては、本日欠席の本間先生より、恐らく変異原性物質ではないかという、全部読み上げはしないですが、ここに記載のようなコメントを出されておりますが、根岸先生、どうでしょうか。

○根岸専門委員

本間先生も山添先生もいらっしゃらないので非常に頭が痛いのですがけれども、追加の机上配布資料にもありましたけれども、ナフトキノン類については変異原性が観察されているものが幾つかあります。今回の代謝の最後についていた図を見ますと、ここで机上配布資料1についている構造式のもので入っているのは、恐らく1,4-naphthoquinoneだけだと思うのです。可能性としてはゼロではないけれども、いろいろナフトキノンについているグループで、どうもいろいろと反応が違う。山添先生のコメントをいただいていたのですがけれども、TA104で反応がよく出るというのは、酸化傷害が影響している可能性が高くて、ただ、酸化傷害をDNA傷害とするかどうかというところが問題だと思うのです。実際には遺伝毒性物質ではあるのですがけれども、今回、腎腫瘍が出ているので非常に遺伝毒性によるかが問題になっていて、だから、*in vivo*の試験が問題になると思うのです。

表の中から見て、*in vivo*の試験はいずれも陰性という結果になっていますので、私としては、生体で問題となる遺伝毒性はないと考えていいのではないかという判断をしたのですがけれども、本間先生はコメット試験というのが問題視されています。申請者は、コメット試験というのはメカニズム試験というか、遺伝毒性試験として取り出していないのですが、遺伝毒性試験の一つに入っていますのでここで入れてもらっていいのですが、これは非常に微妙な数値だと思うのです。それで問題にされたのだと思うのですが、抄録の何ページでしたっけ。

○横山課長補佐

218ページ以降でございます。

○根岸専門委員

4回試験がしてありまして、本間先生が指摘されている処理時間というか、投与時間の6時間か24時間かという屠殺までの時間なのですけれども、6時間で試験されたものがむしろ陽性として結果が出ているのですね。特に実験1だから218ページ、実験7で、結果としては221ページに出ているのですが、陽性となっているものというのと雄の6時間、これは溶媒対照が5.8、DNAの相対軌道というところです。ジチアノンで7.2で、陽性対照物質で7.7、もう一つの物質だと23.5、そのようにすごく値が一定していないというのがあるのと、溶媒対照が5.8あるいは8.2、9.3と非常にばらついているところがあって、数値をどれだけ背景データとするかというのが、私としてもちょっと決めかねるのです。

申請者が言っているように、どうもばらついているけれども、陽性対照のように大きな値のものはないので、はっきりと陽性とは言えないという判断でいいのではないかなと、私はこの結果からは判断しました。

○吉田委員

すみません、根岸先生、お伺いしたいのですが、先生が今おっしゃったのは雄ですか。腎腫瘍が増えているのは雌なのですけれども。

○根岸専門委員

はい。雄です。

○吉田委員

雌はどうですか。

○根岸専門委員

雌に関しては、この場合、溶媒対照も高いのですけれども、陽性対照が非常に高いので実験1ではポジティブに出ていないのだと思うのです。

ただ、24時間で見たのは信用できないというような本間先生のコメントがあるのでちょっと問題なのですけれども、申請者が言っているのは、実験1の雄のそのデータが微妙にポジティブだということだけなので。

○吉田委員

雌ではないのですね。

○根岸専門委員

雌では。

○吉田委員

雌ではなし。

○根岸専門委員

雌ではポジティブに出ているという結果はないです。

○吉田委員

私、よくわからない。こういうものの見方として、例えば、腫瘍が今回、雄はクリアにネガティブなのですけれども、出ているのは慢性腎症が増悪化しただけなのですけれども、雌で慢性腎症も雄より増悪化し、かつ腫瘍が出ているというような状況なのですね。コメントアッセイのようなものは、ほぼ性差はないと考えて評価をするのですか。特にこれはターゲットに腎臓を使っていますね。

○根岸専門委員

*in vivo*なので、一応性差としては考えてもいいのではないかと思います。雄の6時間のその点だけなので、評価判断するのはそこだけだと思うのです。用量としてはほかの*in vivo*の試験より低いのではないかといいましたが、そんなには違っていません。50 mg/kgが最高用量でやってありますので、そこが判断として、もしかしたらポジティブではないかということだけなのです。

なので、確かに本間先生が言われるように、トランスジェニックでミューテーションが出るかどうか見るというのが一番いいとは思いますが、そこまで要求しなくても、第1回の判断でよろしいのではないかと私は思った次第です。

○小野座長代理

これは根岸先生、本間先生は用量が十分でないと言っているのですけれども、発がん性試験で雌で腫瘍発生が認められているのは30 mg/kgで、先ほどウサギのところで色々議論していたように、あまり用量を上げるとこの剤は死んでしまうので、多分この50とか75ぐらいで、試験自体がそれ以上やると動物が死んでしまうのではないかという気がします。

○根岸専門委員

*in vivo*の小核試験などについても、150までやってあるものもあるのですけれども、それに比べて用量が低いと言われる指摘は、ちょっと当たっていないのではないかと私も思っています。だから、せいぜいこれくらいで結論するしかないと思っているのです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

○根岸専門委員

それで、山添先生にいただいたコメントは、ナフトキノン類は二次的な酸化傷害でということで、*in vivo*でというか、+S9とかで陽性になっている。*in vivo*の場合はそういうものが非常に不安定なものなので、中間体というものが反応して遺伝毒性は出さないだろうと考えてということだったというお話でしたので、そういう判断でいいのではないかと考えました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、コメントいただいた本間先生はお休みということもあって、ここで結論まで出すわけにいかないと思いますので、根岸先生は恐らく生体にとって問題となる遺伝毒性はないであろうという意見だと思いますが、本間先生がコメントしているように、コメントア

ッセイ、*in vivo*の試験がこれで十分なのかどうかも含めて、申請者のほうでこの剤の遺伝毒性をどう考えるのか、構造的な観点だとか、コメントアッセイの部分だとか、申請者のほうのコメントもいただいた上で、改めて本間先生の意見を聞くという形にしてはどうかと思うのですが、根岸先生、どうですか。

○根岸専門委員

申請者も再現性がないとか個体変動が大きいということをコメントアッセイについては言っているので、それを踏まえて、二次的なDNA損傷だから遺伝毒性ではないということを行っています。これ以上のコメントが返ってくるかどうかわかりませんが、本間先生からの疑問も含めて、尋ねていただくのはいいかと思います。

○吉田委員

そうすると、ある意味では、S2あたりで代謝を受けて、このものになって、腎臓の尿細管のS2あたりで変わってというような可能性ですね。本当は肝臓の薬物代謝酵素を測るのだったら、一緒に腎臓も測っておいていただきたかったですね。

○横山課長補佐

そうしましたら、今日根岸先生からいただいた御意見、少なくとも用量はこれ以上上げられないだろうというところ、部会での御意見と、あと山添先生の文献はお送りはしているのですが、もう一度御連絡をとって、部会の御議論はお伝えした上で、申請者にコメントをとるという方向になりましたということで確認をとりつつ、進めさせていただくということによろしいでしょうか。

○小野座長代理

そのような形でお願いします。

それでは、遺伝毒性の部分の結論については、申請者の意見だとか本間先生の意見を待つということにさせていただくということで、その他の試験の部分について説明をお願いいたします。

○山本専門職

48ページをお願いいたします。14. その他の試験の(3)①の7日間混餌投与試験でございます。こちらは小野先生より、腎毒性試験が実施されたと書いてあったのですが、このような試験はないと思いますということで、「腎臓について検査」と御修文をいただいております。

こちらの試験について、22行目からのボックスで、600 ppm以上投与群で認められた近位尿細管上皮水腫変性について、投与4日に認められていることから、ARfDのエンドポイントとする案で御検討をお願いしておりました。なお、JMPR及びEFSAは本試験の腎毒性を根拠にARfDを設定しています。

高木先生からは、御同意のコメント。

松本先生からは、この剤は腎毒性を有することから、雌600 ppm以上の水腫性変性は4日後の所見ではあるものの、単回投与により生じる可能性は否定できないと考えられます

との御意見。

三枝先生からも、48時間後には認められていないので単回投与の結果とは考えにくい、腎への蓄積性及び腎毒性が強いことを考慮すると、ARfDのエンドポイントとするという御意見。

美谷島先生からは、2日後では認められなかったことから、エンドポイントと設定するのは無理があるように思いました。ただし、その上の用量の投与群では2日後で腎比重量増加が認められておりまして、腎臓への影響は極めて早期から発現する可能性があることを考慮すると、この変化を設定根拠にせざるを得ないのではと考えますといただいております。

義澤先生からは、投与2日では観察されていないので、24時間以内で現れる変化ではないと判断しますので、エンドポイントにするには、ウサギ発生毒性試験の10 mg/kgと同程度の投与量であることなど、何か理由が必要と思います。

小野先生からは、水腫変性については48時間後は認められておらず、ARfDの根拠とはならないと考えますと御意見をいただいております。扱いについて御検討いただければと思います。

その次の28日間混餌投与試験につきましても、小野先生から御修文をいただいております。

50ページの(4)の部分ですが、先ほど遺伝毒性試験の表に入っておりましたDNA共有結合試験につきまして、根岸先生からのコメントをいただきましたので、こちらに移しております。

その他の試験については、以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

(1)(2)については、特にコメントいただいてないので、よろしいかと思います。

(3)腎発がん機序に関する試験のうち、①7日間混餌投与試験につきまして、記載については特に問題ないと思うのですが、600 ppm以上の雌雄で認められた近位尿細管上皮水腫変性について、投与初期と書いていますけれども、投与4日に認められていることから、急性参照用量のエンドポイントとしましたというコメントについてです。本日御欠席の高木先生からは、同意しますとなって、松本先生からは、4日での所見ではあるものの、単回に生じる可能性は否定できないと考えられますということですが、これはどのような観点から単回による影響が否定できないと考えられたという判断でしょうか。

○松本専門参考人

大きくくりなのですけれども、肝毒性の場合は反復投与でどんどん変化が起こっていくということが多いけれども、腎臓はちょっと気をつけないと、2日目にはないのは私ももちろん承知しているのですけれども、ないからそれが1回投与で起きないかというところをどうやって否定するのだろうかというところで、実は否定できないので、これをARfD

の判断にしないのはどうかなと考えましたというのが私の意見なのです。

ただ、病理の義澤先生が、48時間目にないので、近位尿細管の変化は2日目に観察されていないから、24時間以内にあらわれる変化はないと判断したというふうに言われているので、その辺の発生の機序の時間的なところがわかれば。私はちょっとわからないので、どなたかからその意見をいただけると判断しやすいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

この試験、単回投与ならまだしも、7日間混餌投与という形でなかなか判断が難しいとは思いますが、美谷島先生はどうでしょうか。

○美谷島専門委員

義澤先生の書かれたのはもちろんわかっていまして、単回投与で48時間、2日後に出ていないというのはそのとおりなのですが、これをずっと見ていくと、腎臓の変化がすごくきつく出ているというのがずっと気になっておりました。4日間でもこれだけちゃんと上皮の水腫性変化と再生というところまでいくということは、わりとこの変化が早く出るのではないかということが推察できると思いましたので、簡単に定義どおり削ってしまうのはちょっとどうかなというのが私の危ういというか、ちょっと中途半端なコメントになってしまったのですが、そのように考えている次第です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ここは事務局からは、JMPR、EFSAは根拠にしていますと書いてありますが、先生方、それは無視して考えてください。

では、三枝先生、コメントをお願いします。

○三枝座長

ここに書いたとおりなのですが、48時間で出ていないということで、考えにくいとは思いますが、いつまでも腎臓にたまっているというか、そこでじわじわと来る可能性もあるのではないかと。だから、松本先生がおっしゃったように、否定し切れないというのはひっかかりまして、それで、とってもいいのではないかとこのような結論を持ちました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

今、腎臓にたまっているみたいな発言がありましたが、体内分布のデータはあるのですか。

○横山課長補佐

評価書案ですと11ページを御覧ください。18行目からの分布の試験が比較的長時間見えていまして、128時間のデータもあります。単回のデータと反復のデータを「～」でつないでいるのですけれども、腎臓は25行目です。0.12～0.17 µg/gぐらい低用量でもあるとい

う結果です。

○三枝座長

単回投与でも結構腎臓に残っているのですね。

○吉田委員

この分布を見ると肝臓より高いのですね。ということは、蓄積というよりも、かなり腎の排泄経路が高いということもあるし、普通は肝臓が高くてもよさそうですけれども、肝臓より4倍ぐらい高いですね。

○小野座長代理

永田先生、この数字的には腎臓に滞留しているという感じですか。

○永田専門参考人

今おっしゃったように、短時間なら肝臓が高いはずですね。腎臓に168時間後においても血中より一番高いと書いてある、この濃度は、やはり私としてはかなり高いのではないかと感じます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

ということであれば、単回で、その後、腎臓に長いこと滞留している可能性が否定できないという形になるかと思うのです。

私は、単純に、急性参照用量の設定のルールに従って、24時間以内の影響をとることになっていますので、それに従うとこれはとらないということになると思うので、もしとるということであれば、それなりの、この剤に特定の理由をつけてとるということになると思うのですけれども、先生方、どうでしょうか。今の体内動態の部分なども加味した上で、やはりとるべきだと考えるかどうかというのをもう一度お聞きしたいと思いますが、美谷島先生はどうでしょうか。

○美谷島専門委員

繰り返しになりますけれども、やはり腎臓の変化はきつくて、割と早いというのは言えると思います。そして、蓄積性があるということと、初めのほうの一般薬理で尿たんぱくが出ているというのは、本当に毒性学的に意義があるかどうかわからないのですけれども、やはり腎臓への影響は非常に早いのではないかと、そういうものも相まって考えると、とっていいのではないかと考えました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

否定できないので、答えとしてはとるという考え方でどうでしょうかと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生。

○三枝座長

先ほども申しましたけれども、松本先生と同じ考え方です。

○小野座長代理

了解しました。

本日御欠席の高木先生は事務局案に同意しますということですし、義澤先生は、ほかの理由が必要だと思いますと書いておりますが、今のような議論であれば、恐らく影響としても問題ないと判断されると思います。私も、この剤に限って、今のような理由をどこかに記載できるのですか。

○吉田委員

小野先生、御提案なのですけれども、いきなり指名して恐縮ですが、美谷島先生と永田先生に協力してその文章を書いていただくのはいかがでしょうか。多分これは動態を少し絡めていただかないと難しいと思うので、美谷島先生、いいですか。

○美谷島専門委員

はい。

○小野座長代理

永田先生、よろしいですか。

○永田専門参考人

言われれば何とか考えますけれども、体内の残留に関するデータはあまりないのですね。でも、腎臓に局部的に残るというのは、やはりその剤による結果、腎臓での毒性が出やすいというのは確かだと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、そうした動体の部分も含めた形で、通常のルールからは若干逸脱しますが、7日間の混餌投与試験で認められた影響を急性参照用量の影響とするということにしたいと思います。

今したような議論は、文章的にはどこに載せるのですか。

○横山課長補佐

48ページの試験の該当部分の①の最後のところに「また」か何かで2～3行で、動態で比較的高濃度で長時間滞留していたということと、病変としては急性的に出る可能性があるのと、この試験で認められた変化が強い変化だったのだというような案をいただくというイメージでよろしいですか。

○小野座長代理

そのような形で、美谷島先生と永田先生、よろしく願いいたします。

○納屋座長代理

今、もう事務局が大体答えを書いてくれた。

○小野座長代理

事務局がとりあえず案を作成して、意見をいただくという形でよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長代理

では、そのような形で進めていただきたいと思います。

はい。

○吉田委員

議事録に残るので。せっかくこの試験をされたのですから、できれば尿検査と血液検査ぐらいはしてもらいたかったですよね。そうしたら、もっとはっきり単回だということがクリアになりましたよね。

○小野座長代理

本来であればそのとおりです。

はい。

○中島（裕）専門委員

ちょっと教えていただきたいのですが、これは腎臓に特に滞留するということが考えられるようなメカニズムとか、そういったことを予想されることがあったら教えていただきたいという質問なのですが。

○永田専門参考人

わかりません。やはり代謝された化合物がというのが考えやすいですね。ただ、どれがどういう代謝産物が、ちょっともう一回考えてみますけれども、今、即答はできません。

○中島（裕）専門委員

すみません。ありがとうございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

これはナフトキノロン類で腎臓にたまりやすいとか、そういうのはあるのですか。

○永田専門参考人

そこまで私は理解していないですね。

○小野座長代理

ありがとうございます。

では、ちょっと難しい部分もあるとは思いますが、そのような形で記載をお願いします。

ほかのその他の試験に関しては、おおよそ記載整備のみだと思いますので、よろしいかと思います。

DNA共有結合試験については、その他の試験に記載するという事でよろしいですね、根岸先生。

○根岸専門委員

前、そのようになったと思います。

○小野座長代理

ということですので、よろしいかと思います。

それでは、食品健康影響評価の部分の説明をお願いいたします。

○山本専門職

52ページをお願いいたします。こちらは最近の記載ぶりに合わせて修正をして、御確認をいただいております。10行目、11行目のところ、杉原先生から、代謝物に関して御修文をいただいております。

ARfDの設定に関してですが、53ページ、1行目から記載がございまして、先ほど御議論いただきましたウサギの発生毒性試験で、63ページを御覧ください。表30のARfDに関する表でございまして、一番下のウサギの発生毒性試験①、②のところ、今、無毒性量をそれぞれ25、30と記載してございまして、こちらがいずれも10ということで御議論いただきまして、一番下の無毒性量となりますので、ARfDのNOAELを10、安全係数100で除して、ARfDは0.1ということになろうかと思います。そのようにしてよろしいか、御検討いただければと思います。

以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

食品健康影響評価の部分、細かい修文は杉原先生がされておりますが、こちらは杉原先生に確認していただいて、急性参照用量に関しましてですが、今、せっかく腎発がん機序に関する試験についていろいろ議論しましたが、ウサギの発生毒性試験の無毒性量は急性影響で10という形になったということで、そちらを根拠として、安全係数100ということで0.1となるということですが、どうでしょうか。先生方、コメントがもしあれば。

○吉田委員

繰り返しますが、これは全身の影響を否定できないということですね。

○納屋座長代理

体重変化ですね。それを書いておかなければいけませんね。

○吉田委員

はい。それは書かないと、実を言うと、OECDのテストガイドラインにはローカルエフェクトはとらないと納屋先生が教えてくださったので。

○小野座長代理

その辺も記載をしていただくということで、基本、10と12で大して変わらないと言えど変わらなくて、ちょっと根拠の記載がどうなるかという部分はあると思うのですが、値としてはよろしいぐらいなのではないかと私は判断しますが、どうでしょうかね。よろしいですか。

では、そのような形にさせていただきたいと思います。

本剤については、遺伝毒性の部分の結論が出ていないので、最終にはならないとは思いますが、一応、ADIと急性参照用量については、本日決定しておくという形をとらせていただきたいと思います。

ADIに関しては、以前の版のとおり、ラットを用いた2年間慢性毒性試験の無毒性量、1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.01、変更なしと。それから、急性参照用量に関しましては、本日の御議論を踏まえまして、ウサギの発生毒性試験、2つの試験ですね。両方ともで認められた体重増加抑制等々を影響としまして、無毒性量10を安全係数100で除した0.1 mg/kg体重を急性参照用量という形にしたいと思います。

今後の進め方について、事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

評価書案自体は急性参照用量の値まで御議論いただきましたので、整えまして、少し追記などするところもありますので、もう一度メールでお送りさせていただきます。

遺伝毒性に関する要求事項は、回答が出次第、御確認をいただくということでお願いしたいと思います。

○小野座長代理

要求事項の内容については、本間先生の意見も聞いていただければと思います。ありがとうございます。

では、本剤については、そのように進めさせていただきます。

続きましては、そのまま続けてよろしいでしょうか。休憩とかをとりますか。

では、5分ほど休憩にしたいと思います。

(休 憩)

○小野座長代理

それでは、続きを始めたいと思います。よろしいでしょうか。

続きまして、農薬（プロベナゾール）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料3をお願いいたします。

3ページをお願いします。まず、経緯でございますが、2010年に評価依頼がありまして、2011年に1回目の御審議をいただいて、追加資料要求事項がありまして、回答が出てきたということで、本年2017年5月に本部会で御審議いただいて、また一部、急性参照用量と暴露評価対象物質に関連して確認事項がございまして、その回答が出てきたため、今回再度御審議いただくものでございます。

このものではございますが、8ページをお願いいたします。構造式は5行目にあるとおりでございまして、ベンゾイソチアゾリン系殺菌剤で、宿主の病害抵抗反応を誘導することに

よって、病害に対する防除効果を発揮するとされているものでございます。

9 ページからの 1. 動物体内運命試験につきましては、審議済みでございます。

植物、環境についても審議済みで、特段のコメントはいただいております。

毒性ですけれども、22 ページからになります。今回、急性参照用量の御議論をいただきますので、7. 一般薬理試験から簡単に御説明いたしますが、22 ページのとおり結果が出ております。経口投与による試験は、マウス、ラットとも最高用量100で実施されておまして、マウスでは100でも影響なし。あと、網かけがある体温のところですよ。100で体温低下の所見があったのですけれども、こちらはおめくりいただいて、23 ページの 3 行目の脚注のところにありますとおり、前回の御審議の際に、生理的な変動の範囲内での変化で急性参照用量のエンドポイントとしなかったと御結論いただいていたものでございます。確かに100 mg/kgでは有意差がある低下が認められているというものでした。

義澤先生から、その点、申請者はこの試験結果を急性参照用量の根拠としていますということでコメントをいただいているものでございます。

23 ページの11行目から表19がありますとおり、急性毒性試験の結果がございまして。経口のLD₅₀自体はラット、マウスとも2,000超で、数字としては大きいものです。ただ、死亡例といたしましては、最低の投与量が高いのですが、1,500 mg/kg体重投与以上ですと死亡例が出ているという結果でございまして。

27 ページをお願いいたします。確認事項が出されていた部分です。27 ページの 6 行目からの (2) 90日間亜急性毒性試験 (ラット) ②と、29 ページの (3) 90日間亜急性毒試験 (ラット) ③、30 ページの (4) 90日間亜急性毒試験 (マウス) ①、31 ページの (5) 90日間亜急性毒試験 (マウス) ②、これらにつきまして、比較的古い試験でして、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査を実施していないため、参考資料とされたのですけれども、体重、摂餌量、一般状態の観察が実施されているので、急性参照用量の評価に用いることができるのではないかと前回御審議いただきました。

具体的には、27 ページの 9 ～12 行目、ほかの試験も同様の部分に記載しているのですが、このように明記して、急性参照用量に用いることができるのではないかとというふうに御議論いただいたものです。この試験は強制経口投与で実施していることから、そのように御議論いただきました。

その際に、まず表23の中を御覧いただければと思うのですけれども、どの試験も最高投与量が400 mg/kgで実施されておまして、その下が200になるのですが、400のみ単回投与の影響としてよいのではないかとという意見と、200もそうすべきという意見がありました。というのは、全体で4本試験がありまして、400は体重も摂餌量も投与すぐに減少するのですけれども、200では摂餌量が先に減少して、その後、体重が減ってくるというものでしたので、200はとらなくてもいいのではないかとという御意見と、摂餌量が早くから落ち始めるので、200もエンドポイントにしたほうがよいのではないかとという御意見が出まして、1週間ごとの結果しかなかったのを確認しにくいというところもあって、毎日の測定

結果がないか確認されたものです。確認の結果、毎日のデータはなくて、1週間ごとということで、前回と同じデータでもう一度御覧いただくこととなりました。

この部分、ポイントですので、念のためデータを御用意していますので、御覧いただければと思うのですが、机上配布資料2と机上配布資料3をお願いいたします。

まず、机上配布資料2です。ラットの②の試験とマウスの①の試験が同じ教室で実施されております。この資料のうち、右下に手書きでページが振ってあるのですが、6ページと7ページがマウスの体重の変化です。400ですとすぐ体重が落ち始めるのですが、200ですと少しおくらせて有意差がつき始めるというものです。この有意差は、アラビアゴム投与群に対する有意差ということで整理されております。

摂餌量につきましては、9ページです。200でも経過日数0日から落ち始めているのかと思われま。

ラットのほうは10ページと11ページに体重がありまして、12ページに摂取量があります。体重推移のグラフは12ページにございます。

机上配布資料3ですが、こちらはラットの③の試験とマウスの②の試験、こちらは別の研究所で試験が実施されたものです。

7ページと8ページに体重変化がございまして、雄ですと28日ぐらいから有意差がつくのですが、おめくりいただいて8ページ、雌ですと200でも7日目から有意差がある。少し早目に有意差がついてくるというものです。

摂餌量は10ページです。

ラットの体重が12ページ、13ページ、今度は雄で200で7日目から有意差がついてくる。15ページに摂餌量のデータがあるというものです。

このような結果のものでして、おおむね先生方から、400だけでいいのではないかと御意見をいただいているのですが、29ページにありますとおり、高木先生からは、ラット③の200で7日目に体重増加抑制が出ていることについては考慮したほうがよいのではないかと御意見もいただいているところでございます。

急性参照用量につきまして、御議論いただければと思います。

午前中、親委員の先生からコメントいただいたのですが、この試験はアラビアゴムの水溶液で投与されている試験で、200以上でかなり死亡が出たりしているのですが、例えば37ページのラットの発生毒性試験、こちらのCMCの溶液で実施されている試験ですと、200でも体重増加抑制はそんなに早いタイミング出ているわけでもなくて、ちょっと結果が違ような結果も得られていて、投与溶媒の影響などもあるのではないかと御指摘をいただいているところでございまして、その点も含めて御議論いただければと思います。

まず、毒性につきましては、以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

これは前回コメントを出させていただきまして、たしか抄録のほうには毎日測定したと書いてあったけれども、データはあるのかという質問を出させていただいたのだと思いますが、ないという回答だったということで、結果自体は前回書いてあるものと特に変わりません。

急性参照用量は、前回の段階では400 mg/kgは急性影響だろうと。ほぼ全例死亡していますが、200を無毒性量とするという形ではどうかという議論になったと思いますが、今回、高木先生からは、ラット③の200 mg/kg 体重の雄で7日目に体重増加抑制、これは有意差があるのを今確認しましたが、それも根拠にしてはどうかという意見で、ほかの先生方からは、おおよそいずれの試験も同じぐらいの用量で影響が出ていますけれども、400は急性影響ととれるだろうと。200は急性影響の無毒性量でいいのではないかということですが、どうですか。もう一度確認のために先生方の意見を聞きたいと思いますが、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

前回も確認して、またもう一回、実際に報告書を見せていただいて、やはり明らかなのは400 mg/kgのところでありますので、私としては、前回同様といいますか、400は明らかな急性症状と捉えていいのではないかということで、200に関しては、もちろん有意差がついていますが、程度と時期からしてあまり急性症状と言及しづらいのではないかと考えます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

最初の測定が7日目ということもありますので、200を急性影響とするのはどうかと思いますが、松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

400を毒性とするということでいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生は。

○三枝座長

私も400を毒性としたほうがいいと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それから、事務局から先ほど説明があったように、この4本の試験は、古いのは置いておいたとして、いずれもアラビアゴムを媒体として投与されていて、ほかの試験よりも毒性が強く出ているのではないかというような、そういったコメントだったかと思いますが、その辺について意見等々ありましたら、お願いします。

美谷島先生。

○美谷島専門委員

媒体の差が出ることは毒性試験の中であるとは思いますが、例えばそれに伴うTKの違いとかがあれば、もちろんそれについてははっきりとコメントできるのですが、見た感じで今回、アラビアゴムのほうが強いのはもちろんなのですが、その根拠がないので、そこまで言及するのは難しいのかなと私は考えます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生、お願いします。

○松本専門参考人

私も説明ができません。すみません。

○小野座長代理

三枝先生はどうでしょうか。

○三枝座長

私も説明はできないのですが、もし強く出ているとしたら、それは安全サイドに傾いて判断したということになると思うので、これはこれで結構だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

今、媒体が違うということしか判断材料がないので、なかなか議論は難しいと思うのですが、この媒体がアラビアゴムだったことによって強く影響が出ているということであれば、これでとって安全側という言い方がいいかどうかわかりませんが、これ以上に強く影響が出ることはないだろうという考え方からすれば、よろしいのではないかなと私も思いますので、今の評価書案どおり、400は影響として、200を急性影響の無毒性量とする形でよろしいのではないかと思います。そういう形にさせていただきたいと思います。どうぞ。

○吉田委員

古いですね。私も今回、机上配布資料を拝見して、マウスとラットと同じ研究室で同じ時期にやると、これは絶対に影響を受け合いますね。同じ人が見えていますしというのがありますから、もう少しまともな急性参照用量が見られるようなデータを本来は出していたかかないと、先生に御苦勞ばかりかけるなというのが大変申しわけないです。ごめんなさいのコメントです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

あるデータでできる限りの評価をするということしか。

○吉田委員

だから、その場合は厳し目で。

○小野座長代理

ということで、今回はそのようにさせていただきたいと思います。

もし、申請者のほうで新たに試験をして、もっと急性参照用量が高いという根拠になるようなデータがあるようなら、将来それは出してもらって結構だと思いますので、今回に関しては、今の評価書案どおりとさせていただきたいと思います。

それでは、事務局からほかの部分の説明をお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書ですと41ページをお願いいたします。植物の代謝物関係で暴露評価対象物質の検討に関連する要求事項が出されておりました。水稻とキャベツで10%TRRを超えて認められる代謝物M11について、化学構造が代謝経路からして考えにくいということで再度確認がなされました。その結果、41ページの中ほどにあるとおりの構造ではないかと説明がなされて、代謝マップにつきましては、抄録の350ページにあるのですけれども、代謝マップ自体も見直されたものでございます。

回答のほうをまず御紹介いたします。代謝物のM2とM4が主要代謝物だったのですけれども、それと24 min代謝物、これがM11に該当するのですけれども、これらの残留量が多いということで、その毒性の情報はないかということで確認されたわけですが。毒性の情報はなかったのですけれども、LogPowの値が計算によって算出されて、M2というのがサッカリンなのでも、それよりも水溶性が高いということが示されて、吸収しにくいということで毒性が高くなるようなことはないと推定されたものでございます。

これらに関しまして、腰岡先生、中山先生からは、24 min代謝物の構造についてはオーケーということなのでも、代謝経路のうち29 min化合物（M12）から23 min化合物（M10）への代謝経路はちょっと疑問が残るので、削除をお願いしますというようなコメントが来ています。

こちらの経路につきましては、評価書上は関連いたしませんので、そういった御意見があったということについては、申請者のほうにお伝えさせていただきたいと思います。

これら代謝物の水溶性が高いことが確認されたということで、暴露評価対象物質につきまして、40ページのとおり、植物で10%TRRを超えた代謝物といたしましては、M2、M3、M4、M9、M10、M11、M12があったのですけれども、それぞれについて説明を加えて、暴露評価対象物質は親化合物のみという文章をつくっております。

代謝物M2、こちらがサッカリンなのでも、ラットでも認められているということ。代謝物M3はM2の抱合体であるということ。代謝物M4の急性経口毒性は2,000 mg/kg超と弱いということと、復帰突然変異試験が陰性であるということ、代謝物M9、M10、M11、M12は、いずれも代謝物M4を経由して代謝された化合物であるということ。代謝物M10は、M4がセリンとアミド結合した化合物であって、M11はM4のアミノ基がアセチル化された化合物、M12はM4がグリセリン酸とエステル結合した化合物であることから、いずれもM4より水溶性が高いと考えられたという内容にしました。

また、代謝物M9は、キャベツの外葉部の中間採取でのみ10%TRRを超えて認められたと

ということもあって、暴露評価対象物質とはしなくてよいのではないかと考えました。これらのことから、暴露評価対象物質は親化合物のみというような案文を作成してみました。御確認いただければと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

まず初めに、40ページの32行目の途中が「化合物でり」となっているので、「であり」だと思いますので、直しておいてください。

今、申請者への質問から、24min代謝物M11は推定構造は41ページに記載のとおりで、計算値ですが、LogPowが低いということで、体内の蓄積はないだろうという回答を得られておりますが、この点について、腰岡先生、コメントをいただければと思います。

○腰岡専門委員

これでいいと思います。ちゃんと訂正していただいて、結構だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、暴露評価対象物質も親物質のみという形でよろしいですか。

○腰岡専門委員

はっきり言って、私はよくわかりません。代謝に関しては、それぞれの代謝物が多分毒性が低いだろうという説明は、多分そうなるのだろうと納得しました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

永田先生、どうでしょうか。この代謝物は毒性、極性が高いのでという部分ですが。

○永田専門参考人

何とも言えませんが、そんなに毒性はないのではないかと印象しか私は今のところ申せません。

○小野座長代理

ありがとうございます。

おおよそ申請者の回答で受け入れ可能だというふうに判断しますので、暴露評価対象物質は親化合物のみとする形にさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

あと、中山先生と腰岡先生から、代謝経路図についてコメントいただいておりますが、これは事務局から先ほど説明がありましたとおり、抄録の記載内容ですので、評価書には直接関係する部分ではないので、申請者に伝えてもらうという形にしたいと思います。

この剤について、ほかはよろしいですね。

それでは、この剤につきましては、食品健康影響評価の部分についても今の案のとおりとしまして、ADIについては前回設定済みです。慢性毒性試験、イヌの1年間の試験の無毒性量1 mg/kg 体重/日を安全係数100で除して0.01 mg/kg 体重/日、急性参照用量につきましては、ラット及びマウスの90日間強制経口投与試験の無毒性量200 mg/kg 体重/日を

安全係数100で除して、2 mg/kg 体重とさせていただきたいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

こちらは修正があまり大きくないので、事務局のほうで修正いたしまして、もし何かございましたら、座長、座長代理に御相談させていただくということでもよろしいでしょうか。

○小野座長代理

それで結構だと思います。よろしくお願いします。

本日の議題はここまでだと思います。よろしいでしょうか。

そのほかに事務局より何かございましたら。

○横山課長補佐

日程でございます。本部会につきましては、次回は1月11日木曜日、幹事会は12月21日木曜日の開催を予定しております。

本日は本年最後の部会でございます。1年間ありがとうございました。

○小野座長代理

ありがとうございました。

本日、部会としては最後ということですので、皆様、よいお年をお過ごしくださいませ。
ありがとうございました。

以上