

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第76回会合議事録

1. 日時 平成30年9月14日（金） 14:00～16:43

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（ゾキサミド、プロパニル）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）

松本座長、平林座長代理、義澤座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、
本多専門委員、増村専門委員、若栗専門委員、渡邊専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、宮崎係長、
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、海上技術参与、
河野技術参与

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 | ゾキサミド農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | プロパニル農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料1 | ゾキサミド参考資料（非公表） |
| 机上配布資料2 | プロパニル参考資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第76回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解・御協

力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方9名に御出席いただく予定です。小澤先生は少しおくれて御到着されると伺っております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ゾキサミド、プロパニル）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2、ゾキサミド農薬評価書（案）、

資料3、プロパニル農薬評価書（案）、

資料4、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料1-1から1-3がゾキサミドのイヌの体重と摂餌量の資料、

机上配布資料2-1が、プロパニルの代謝マップです。

机上配布資料2-2が、松本先生からいただいた参考資料になります。

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

○松本座長

先生方、よろしいでしょうか。

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

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

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

以上です。

○松本座長

先生方、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)

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、農薬（ゾキサミド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○宮崎係長

御説明いたします。資料2をお願いいたします。

表紙にボックスを設けておりますけれども、今回はたまねぎ及びバナナのインポートトレランス申請に係る評価依頼に関して、第2版の評価をお願いするものです。

今回新たに提出された試験は、下に記載のとおりです。また、食品安全委員会でARfDの評価を始めて以降、今回が初めての審議となりますので、ARfDの設定についても御審議をいただくものとなります。

本剤は、初版審議時には海外評価書のみが評価に用いられましたが、今回、概要書及び報告書が提出されたため、審議済みの部分についても追記等を行いました。また、前回評価以降、評価書の記載様式が変わった部分については、記載整備の上、反映しております。

ADIの設定根拠試験であるイヌを用いた1年間慢性毒性試験について、最小毒性量では肝肥大が認められていませんが、試験成績が提出されたため、情報の追記を行うとともに、肝肥大ガイダンスに沿った見直しも行っております。

3ページ、これまでの経緯でございます。ゾキサミドは過去に評価書評価をしていただいております、今回は第2版となります。今回はインポートトレランス申請として、たまねぎ及びバナナについて作物残留試験成績等が提出されています。

8ページ、本剤の概要でございます。2行目に用途が記載されております、本剤は殺菌剤として使用されております。構造式は28行目に記載のとおりです。32行目から開発の経緯でございますが、本剤はベンズアミド系の殺菌剤でございます、今回、インポートトレランス設定の要請がたまねぎ及びバナナについてなされています。

○横山課長補佐

通常でしたら、動物体内運命試験から御説明するのですがけれども、小澤先生が少し遅れていらっしゃいますので、植物体内運命試験から始めていただいてもよろしいでしょうか。

○松本座長

よろしくお願いします。

○宮崎係長

では、植物体内運命試験につきまして御説明いたします。動物体内運命試験から作物残留試験につきましては、今回改訂に当たり修正した部分を一度反映した上で、先生方からいただいたコメントを踏まえて修正をさせていただいております。16ページ13行目から、

植物体内運命試験について記載されております。その上に、事務局よりボックスを設けております。植物体内運命試験につきましては今回新たに追加された試験項目はございませんが、初版審議時に海外評価書に基づき評価された試験につきまして、概要書及び報告書が提出されましたので、最近の評価書のまとめ方に従い、記載を修正しております。また、主要代謝経路につきまして、（４）トマトの後ろにまとめて記載をさせていただいております。

14行目からぶどうの項目でございます。25行目にボックスがございます。渡邊先生から①16行目の波線部分につきまして処理方法は散布でしょうかというコメントをいただいております。報告書を確認し、「散布処理」と修正しております。

②二重下線部分につきまして、きゅうり及びトマトの試験結果の書きぶりのように、残留放射能濃度を記述した後、「主要成分は未変化の」と修正したほうがよいと思いますとのコメントをいただいております。

③として網かけ部分につきまして、「特徴づける」と「同定する」が同じ意味合いを持っているのでしょうか、要するに、総残留放射能の90%TRRは化学構造がわかったことを示しているのでしょうかとのコメントもいただいております。

報告書を確認させていただきましたところ、評価書には「成熟果実、未成熟果実及び葉」と記載されておりましたが、実際に分析されているのは成熟果実のみでございましたので、同定されたもののほか、極性等による分画等がなされたものの合計が約90%TRRでございましたので、そのように修正させていただいております。

17ページ2行目から、ばれいしょの項目でございます。13行目にボックスを設けておりますが、渡邊先生から①、4行目の波線部分について処理方法についてコメントをいただいております。報告書を確認し、葉に散布処理した旨、修正させていただいております。

②として、ばれいしょについて、主要代謝物B及びCは塊茎に吸収されたゾキサミドの土壌中分解物から生成することを加筆すべきかと思ひますとのコメントをいただいております。修文させていただいております。

17ページ15行目から、きゅうりの項です。18ページ1行目のボックスですが、渡邊先生からこちら処理方法につきましてコメントをいただいております。報告書を確認し、「散布処理」と修正しております。

本多先生から、22行目の二重下線部につきまして、①代謝物BはKとの混合物として同定されているように思ひますが、いかがでしょうか。また、きちんと同定されているものはKのほうですので、「K(B)」と書くのがよいのではとコメントをいただいております。

また、②として、代謝物Lは同定されていないように思ひます。報告書に“metabolite”ではないとの記載がありますとのコメントをいただいております。

さらに③として、M44について、どのような代謝物か探しましたが、見つけれませんでしたとのコメントをいただいております。確認いたしましたところ、M44は代謝物Gのことでございます。①から③につきまして御指摘のとおり修正させていただいております。

④として、茎葉部も含めて同定されている物質は、K(B)、F、G、D及びRH-9231ではないでしょうかとのコメントをいただいております。この点につきまして、報告書の6.2.1.4の46～17ページに果実と葉の定量データがございまして、こちらを確認しましたところ、代謝物K(B)、D、E、F、G及びOが記載されておりました。

18ページ2行目から、トマトの項でございます。12行目に、事務局よりボックスを設けています。渡邊先生から、4行目の波線部分につきまして、処理方法についてコメントをいただいております、「散布処理」としております。また、農薬ドシエによりますと、Fr-2RH-141452及びFr-〔糖配糖体-2〕が10%TRRを超えて認められておりますけれども、脚注で、画分の活性の一部としてこの化合物を含むとされているため、評価書案では10%TRRを超える代謝物とはしませんでしたという点につきまして、全ての先生から御同意をいただいております。

19ページ2行目から、植物における主要代謝経路についての記載です。9行目のボックスでございます。中島先生から「脱塩素」について、動物体内運命試験では「還元的脱ハロゲン化」になっていますが、統一しなくてよろしいでしょうかとのコメントをいただいております、「還元的脱ハロゲン化」に修正しております。

また、中島先生及び渡邊先生から、5行目の「アミノ」につきまして、「アミノ」ではなく「アミノ酸」とのコメントをいただいております、修正しております。

さらに、渡邊先生から、ばれいしょなど地下茎を可食部とする作物に関しては、ゾキサミドの土壤分解物が地下茎から吸収され、結果として代謝物BやCが認められることを加筆したほうがよろしいかと考えますとのコメントをいただいております、修正しております。

19ページ11行目から、土壤中運命試験です。10行目にボックスを設けておりますけれども、土壤中運命試験については、今回、嫌氣的湛水土壌中運命試験が新たに追加されましたので追記をし、また、初版審議時におきまして海外評価書に基づく評価された部分につきまして、概要書及び報告書が提出されましたので、最近のまとめ方に従い、一部記述を修正しております。

渡邊先生からは、環境動態に係る試験について、事務局案に同意いたしますとのコメントをいただいております。

19ページ12行目から、好氣的土壤中運命試験の項ですが、20ページ6行目にボックスを設けておまして、ここにまとめて記載されておりました土壤表面光分解試験と土壤吸脱着試験については、農薬ドシエの記載に基づきまして（3）と（4）として記載をしております。

20ページ8行目から、今回追加されました嫌氣的湛水土壌中運命試験です。嫌氣的湛水土壌におけるゾキサミドの推定半減期は14.2日と算出されております。

21ページ13行目から、水中運命試験の記載でございます。水中運命試験につきましては、今回、新たに提出された試験項目はございませんが、初版審議時に海外評価書で御評価いただいた試験につきまして、概要書及び報告書が提出されましたので、最近のまとめ方に

従い、記載を修正しております。

22ページ9行目から、作物残留試験でございます。今回、たまねぎ及びバナナについて、海外における作物残留試験が新たに追加されました。結果は44ページからの別紙3にお示しをしております。

44ページをめぐっていただいて、47ページにボックスを設けておりますが、本多先生からコメントをいただいております。この表には試験実施場所が記載されていますが、通常の場合、これらは書かれていないような気がしますとのコメントをいただいております、国名のみに修正をさせていただいております。

また、47ページ、右の列の二重下線部の数値、0.0667のみ別の注釈がありますとのコメントをいただいております、注釈を追記させていただいております。

植物体内運命試験等につきまして、事務局からは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、16ページ、植物体内運命試験でコメントをいただいた部分について確認させていただきます。まず、16ページ14行目からのところですが、渡邊先生から、今御紹介がありましたけれども、散布でしょうかということで、そのように修正されています。

もう2点、②③のところを書きぶりを修正したほうがいいのではないかということで、今、御説明があったように修正いただきましたけれども、渡邊先生、何か追加等はございますでしょうか。

○渡邊専門委員

これで結構だと思います。

そして、16ページ15行目、マイナーなところですが、「14C」の「14」を上付きに修正したほうがよろしいかと思います。

○松本座長

事務局、よろしくお願いします。ありがとうございました。

次が17ページのばれいしょの部分ですが、渡邊先生より、波線の部分、それからばれいしょについての意見をいただいておりますが、そのように修正されているようですが、この点、渡邊先生、どうでしょうか。

○渡邊専門委員

結構でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

次がきゅうりについてですが、これは散布ということで、今までのものと同じということです。

それから、今、事務局からの御説明にあった、本多先生から御意見をいただいた④の代謝物の話ですが、【事務局より】の④のところに書いていただいておりますが、代謝

物EとOが記載されていたということですが、この点はいかがでしょうか。本多先生にお聞きすればよろしいでしょうか。

○本多専門委員

まず、私の質問の④の「茎葉部も含めて」というのは、私の勘違いかもしれません。文章でそういう書きぶりになっていると思って、こう書いたのかしれません。ですから、これは無視していただいて、物質は、私も報告書の原本、6.2.1.4のほうを確認しているので、合っていると思うのですけれども、一つだけちょっと気になっていることがあって、非常に細かいことですが、果実のほうでRH-9231と書かれているものは一応同定されていて、茎葉のほうではないのですけれども、その化合物名がどうしてもわからなくて、それでこのような質問をさせていただいたのです。こっちを見ても、こっちを見ても、全然わからなくて、量も少ないし、無視してもいいのかもしれないのですけれども、そこはちょっと気にはなっているのですが、事務局のほうはいかがですか。

事務局が御指摘くださった報告書6.2.1.4の46ページ、iPadのほうにあるものですが、ここで果実のほうで同定されているのは、私はもう一回確認したのですけれども、K(B)とL、G、Dと、RH-9231というのが書かれていて、これの構造がどこにも書いてなくて全然わからなかったのです。茎葉のほうは、それは同定されていないような感じなのです。

○横山課長補佐

確認いたしました、後ほど御相談させていただきます。

○本多専門委員

後ほどでいいと思います。

○松本座長

事務局で御確認ください。

次に進めさせていただきます。18ページの一番下ですが、これも散布ですからこれで問題ないかと思います。

もう一つは、本多先生からは事務局のとおりでよろしいですということなので、(4)のトマトのところは特に御追加がないということでしょうか。

それと、19ページの2行目からですが、中島先生から、今日は御欠席ですが、「脱塩素」について「還元的脱ハロゲン化」になっていますというところと、「アミノ」ではなくて「アミノ酸」ではないかと。同じように渡邊先生からも御指摘いただいていますし、ばれいしょ等で主要代謝物BとかCが認められることを加筆したほうがよいのではないかとということで、事務局より修正をいただいています。

まず、この点について、渡邊先生、本多先生、この事務局の修正で特に問題ないでしょうか。

○渡邊専門委員

私は問題ないと思います。

○本多専門委員

私は見落としですけれども、問題ないと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それと、10行目からの【事務局より】ですけれども、土壌中運命試験について一部修正しましたということで、渡邊先生からは同意いたしますというお返事でした。

渡邊先生、これも追加等はないということでよろしいですか。

○渡邊専門委員

特段ございません。

○松本座長

わかりました。

本多先生も特によろしいでしょうか。

○本多専門委員

大丈夫です。

○松本座長

ありがとうございました。

次が土壌中運命試験ですけれども、ここは今回追加された試験を含めて特に御意見をいただいていませんが、新たに御追加等、気になったところはございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

コメントを申し上げたとおり、土壌と水中の試験に関しては事務局案に同意いたします。

○本多専門委員

私は何も送っていませんけれども、一応全部見せていただいております。大丈夫だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

それから、水中運命試験も特に御意見がありませんでしたが、その点と、もう一点は44ページと47ページの資料ですけれども、先ほど事務局から御説明いただいたように、まず資料のタイトルですけれども、実施場所は国の名前だけにするという点を御指摘いただきました。ありがとうございました。修正されていると思います。

それから、47ページの下ですけれども、本多先生から数値の修正をしたほうがいいのではないかとということで、それも直していただいていると思います。この2点について、本多先生、これでよろしいでしょうか。

○本多専門委員

大丈夫だと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

植物体内運命試験について、二人の先生から御意見をいただいたところを直していただきました。まとめて何かお気づきの点、追加の点等はございますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、先ほどの宿題の件はどうになりましたでしょうか。

○横山課長補佐

確認不足で申しわけありませんでした。特段に略称などもつけておりませんで、構造不明です。

○本多専門委員

色々全部見たのですけれども、わからなかったのも、もしあれだったら何かのついでに聞いていただければ。ごくごく少量ではあると思うのですけれども、せっかく報告書もあることですし。原文とこちらの翻訳を見比べると、化合物の番号も間違ったりしていて、非常に読みにくくて、原本のほうも見ていたのですけれども、私が見る限り資料に載っていないので全然わからなかったのも、その辺はメーカーサイドに聞いていただくことができれば、聞いていただいてもいいかなと思います。

○横山課長補佐

わかるかどうか確認してみます。

○本多専門委員

もちろんわからないということもあると思いますけれども。

○横山課長補佐

確認できれば確認いたしますが、仮にわからない場合は、量が少ないということで、また先生方に御相談させていただきたいと思うのですけれども、大きな問題はないということではよろしいでしょうか。

○本多専門委員

量も少ないので、わからないということもある、その場合にどうするのかというのは私もわからないのですけれども。

○横山課長補佐

先生のおっしゃるとおり、報告書のレベルで構造が全く記載されていないので、多分、申請者に聞いてもこれ以上のことはわからないと思うのです。

○本多専門委員

その場合、通常はどうするのですか。

○松本座長

今のお話を伺うと、とにかく一度確認はしていただくということで。

○横山課長補佐

では、その回答をもっともう一度本多先生と御相談させていただくということではよろしいでしょうか。評価自体としては、この物の構造がわからなくても、少量のものであるし、進めて構わないということではよろしいでしょうか。

○松本座長

私はそれでいいと思います。

○本多専門委員

少量であることは確認しているので、例えば構造不明と書くのかどうか分かりませんが、そういうことを書くのか、もう削除するのか、そこはどうすべきなのか、私もすぐは。

○横山課長補佐

評価書ですけれども、もともと「等」というふうに記載しておりまして、その中に含まれると思いますので、それでよろしければ。

○本多専門委員

それでも私はいいと思います。量も少ないということで。

○松本座長

それでは、今の点は17ページの23行目のところだと思うのですが、この部分を確認して修正いただくということにさせていただこうと思います。

渡邊先生、それでよろしいでしょうか。

○渡邊専門委員

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験はこれで終了させていただいて、次は一般薬理試験をお願いします。

○宮崎係長

22ページ19行目以降が毒性試験となります。18行目に事務局よりボックスを設けております。今回、代謝物B及びCの急性毒性試験が新たに追加されましたので、追記しました。ADIは設定済みでございます。また、初版審議時に海外評価書に基づき評価された試験につきまして、概要書及び報告書が提出されましたので、情報の追記等を行うとともに、肝肥大ガイダンスに沿った見直しも行いました。さらに、最近の記載ぶりに合わせまして一部を修正し、ARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。久野先生から、確認いたしましたとのコメントをいただいております。

22ページ22行目から、急性毒性試験の項です。23ページ5行目から、今回追加されました代謝物B及びCの急性経口毒性試験について記載されています。いずれのLD₅₀も5,000 mg/kg体重を超えております。

24ページ6行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験について記載がなされております。

急性毒性試験等につきまして、事務局からは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

今、御説明がありましたように、ADIは設定済みなのですけれども、2007年でしたでしょうか、初版の審議のときには海外評価書に基づいて評価されたということがあったのですけれども、それに対して概要書と報告書が新たに提出されたので、その情報の追記をしていただきましたということです。

その内容の一つが、23ページの9行目、表7にありますBとCに関する急性経口毒性試験の概要でして、急性毒性はLD₅₀値が5,000 mg/kg体重以上ということで、特に明らかな毒性所見はみられていないということでございます。

あとは記載を整備していただいたということですので、毒性の先生方、一般薬理試験、急性毒性試験について何か御追加等はございますか。よろしいでしょうか。

では、ないようですので、次に進めてください。

○宮崎係長

24ページ17行目から、亜急性毒性試験です。18行目から、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験です。27行目の二重下線部分につきまして、平林先生から「悪影響」を「検体投与による影響」へと御修正いただいています。

25ページ2行目のボックスですけれども、義澤先生から、①として7,000 ppm投与群の雌で体重増加抑制を毒性と判断しなかった根拠は何でしょうか、ドシエでは検体による影響と判断し、雌のNOAELを2,500 ppmとしていますとのコメントをいただいています。

また、平林先生から、結論は事務局案で結構だと思いますが、ドシエでは有意差はないものの投与の影響と判断していますので、これを否定した理由の記載は必要だと思いますとのコメントをいただいております。

【事務局より】の記載でございますけれども、初版の審議におきまして、CDPRの雌におけるNOAELの574 mg/kg体重/日と、EPAのFederal RegisterにおけるNOAELの1,666 mg/kg体重/日のどちらを採用するのかについて議論がなされておきまして、EPAの見解であるFederal RegisterのNOAELを採用することとなっております。

義澤先生からは、②といたしまして、肝比重量の増加は体重増加抑制による二次的な変化であると考察されていますが、この記載でよいと思いますとのコメントもいただいております。

25ページ4行目から、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験です。12行目、二重下線部分につきまして、義澤先生から御修正をいただいております。26ページ18行目から、事務局よりボックスを設けている箇所でございますけれども、30,000 ppm投与群の雌雄で投与1週以降に認められた体重減少/増加抑制について、摂餌量減少がみられていることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたという点と、初版において30,000 ppm投与群の雄に記載のRBC減少、MCH及びMCHC増加は、海外評価書にはそのように記載されておりますけれども、報告書では雌で有意な変化が認められているため、修正をいたしました。この2点につきまして、全ての先生から御同意をいただいております。

また、山手先生から、25ページ12行目の波線部分の多発性動脈炎症候群について、確かにビーグル犬ではこのような血管病変が偶発的にみられることがあります、発生率などの背景データがあると評価するのに助かるのですがとのコメントをいただいております、申請者に提出を求めましたが、ラボとの契約がなく入手ができなかった旨、回答がなされております。

義澤先生から、26ページ2行目の破線部分について、「これらの変化はビーグル犬の自然発生病変であり、検体投与による影響ではないと判断した」と変更してはどうでしょうかとのコメントをいただいております、修正をさせていただきます。

27ページ2行目のラットを用いた90日間亜急性神経毒性試験の項でございます。この試験の検査項目等を確認させていただきましたところ、90日間亜急性毒性試験と90日間亜急性神経毒性試験が併合で行われておりましたことから、本項の試験名を「90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験」と修正をさせていただければと思いますので、この点も御検討いただければと思います。

亜急性毒性試験につきましては、事務局からの説明は以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

亜急性は24ページからですが、マウスの試験のところ、1つは義澤先生から7,000 ppmの投与群について体重増加抑制を毒性としなかった根拠という点の御指摘がありましたけれども、この点、御説明をいただけるでしょうか。

○義澤座長代理

マウスのこの試験では、毒性の60のところにデータがそのまま出ていますけれども、7,000の雌の実際の値はどうなっていますか。

○横山課長補佐

今おっしゃったのは、ゾキサミドのほうのドシエの毒性60ページというところです。

○義澤座長代理

表の5.3.1.2-3で、実際の値を見てみますと、例えばわかりやすいのは13週のところが、コントロールで平均体重が30.6 g、これに対して7,000 ppmで25.8 gです。やはり数字的には低いということと、加えて報告書のほうでも7,000 ppmの雌の値に影響と判断しているので、あえて影響としなかった理由はどこにあるのかなと単純に疑問に思いましたので、質問させていただいたのです。

○松本座長

その答えが、その下の海外評価書云々というところですね。

○横山課長補佐

そうですね。前回はデータ自体は御覧いただけていない、海外の評価機関がどう判断しているかという点で御評価いただいております。今回はデータがございますので、データに沿って御判断いただければと思います。

○松本座長

わかりました。統計学的処理はどこかでされているのでしょうか。この文章によると、雄で有意差がみられたが用量相関性がなかったので云々と書かれていて、有意差がないので影響としなかったということかなと思いますけれども、久野先生、この数字を御覧になってどうお考えになりますか。

○久野専門委員

確かに、平林先生がコメントされているみたいに、まず初期値が低いということと、ばらつきが大きくて差は出なかったのだろうということですから、そういうコメントを残して、毒性としなかったということで解決ができるかなと思います。

○松本座長

ありがとうございます。先に平林先生にお聞きすればよかったです。今、お話しいただいたのですけれども、何か追加することはございますか。

○平林座長代理

おっしゃっていただいたとおりでございまして、平均値で見ると確かに低いということで、これはと思いましたが、個体別のデータを見ますと、コントロールももともと低いものが増えていないという個体もございましたし、そういう意味でばらつきがかなり大きいということがありまして、あと、初期値が確かに低いネズミが多かったということでしたので、これは毒性としなくてもいいかなと思いました。

○松本座長

ありがとうございます。

私もそれでいいと思うのですけれども、義澤先生、それでよろしいでしょうか。

○義澤座長代理

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、初版の審議のとおり、そのままで、雌の体重については影響としないということにさせていただきます。

○横山課長補佐

影響としないということで、特に有意差もなくということでしたら、この評価書から体重に関する記載は全て削除でもよろしいでしょうか。

○松本座長

そうですね。体重増加抑制という言葉のことですよね。

○横山課長補佐

若しくは、体重の増加抑制がみられたのは有意差のない変化であり、一時的なものというように書くというのもあるのですけれども、今お話を伺っていましたら、有意差もないし、大した変化でもないということであれば、記載そのものを何も書かないという選択肢

もあるかと思ひまして、御確認をお願いできればと思います。

○松本座長

今、毒性の先生方のお話を聞いたところでは、もう毒性にしないということでよろしいのではないかと伺いましたので、それで削除するという事でどうでしょうか。何かありますか。

○吉田（緑）委員

これが初版であればいいのですけれども、報告書に立ち戻った2版なので、初版では記載してあるものが2版で消えているということで、ここでそれが多分NOAELの差になってくるのであれば、大変恐縮ですけれども、一言書いていただいて否定したほうがありがたいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。ということは、ここに書いてあるとおりで、体重増加抑制が認められたが、この変化は検体投与による影響ではなかったという、もとの文章を残すということによろしいでしょうか。

○横山課長補佐

もともと書いてあった文章ではあるのですけれども、最近の評価書の記載で、病理組織学的検査で影響がなかったので体重の変化もなかったらという理由はあまり見かけたことがなくて、それを戻すとまた色々あるかと思ひますので、程度が僅かですとか、そういったことで記載し直すということによろしいでしょうか。

○松本座長

それで結構だと思います。よろしいですね。

○義澤座長代理

はい。

○松本座長

では、今の事務局の案のようにお願いします。

次がイヌの90日間の亜急性試験で、7,500 ppm投与群の雄で「幼若性」というような言葉があったのを、義澤先生から「若年性」と直していただきました。これは慢性の試験にも出てくるのですけれども、義澤先生、この点についてお願いいたします。

○義澤座長代理

これはビーグル犬のペインシンドロームという有名な病気です。ブリーダーによって発症頻度が偏ってくるということはよく経験します。90日間の試験と1年間の試験はほぼ同時期に同じ研究施設で実験をされて、同じブリーダーだということが推定できます。したがって、これはビーグル犬の自然発生病変のペインシンドロームという病気であると判断できると思います。その発生頻度と程度から私は判断し、このような修正をさせていただきました。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生、今の点についてはよろしいでしょうか。

○久野専門委員

はい。そのとおりだと思います。

○松本座長

平林先生もよろしいでしょうか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

もう一つの指摘は表10ですけれども、雄の症状の記載の部分が雌の部分であったということで、移動していただきました。

イヌの亜急性については、30,000 ppmの雌雄で認められた体重減少あるいは増加抑制については、摂餌量の減少がみられるのでARfDのエンドポイントにはしなかったという点。それから、今の表10のボックスのところですが、初版のものと若干違うところがあったので修正しましたという2点が事務局からありましたが、この点については山手先生、義澤先生、久野先生、平林先生から、それで了解しましたというお返事をいただいています。

それから、山手先生から多発性動脈炎についての御質問がありましたが、今、義澤先生から御説明していただいたとおりで、ここに反映されているということで、イヌの亜急性の試験はこれでよろしいかと思います。

それから、27ページの(3)の90日間ラットの亜急性神経毒性試験ですけれども、このタイトルですが、亜急性と神経毒性の併合だということで、亜急性/神経毒性併合試験とタイトルを変更しましたということです。

内容には特に先生方から御意見はありませんでしたが、亜急性について何か御追加等、先生方からございますか。よろしいですか。

では、亜急性を終わらせていただいて、小澤先生が見えたので、動物代謝のほうをお願いいたします。

○宮崎係長

動物体内運命試験でございます。10ページ12行目から動物体内運命試験が記載されております。その上に事務局よりボックスを設けておりますが、動物体内運命試験につきまして、今回新たに追加された試験項目はありませんが、初版審議時に海外評価書に基づき評価された試験につきまして、概要書及び報告書が提出されましたので、最近のまとめ方に従い、記載を修正しています。小澤先生から、特段のコメントはありませんとのコメントをいただいております。

10ページ13行目から、ラットの試験でございます。14行目から吸収の項がございまして、

11ページ1行目から吸収率について記載されています。本剤の低用量単回投与後72時間の吸収率は58.5%～62.7%と推定されております。

7行目から分布の項でございます。分布につきましては、本剤は肝臓、腎臓、副腎及び甲状腺で高く認められているというふうに記載されております。

12ページ2行目から代謝の項でございます。24行目のボックスでございますが、中島先生から、推定代謝経路について植物代謝における記載のように「～による○の生成・・・」のような表現に統一するとわかりやすいかもしれないとのコメントをいただいております、修正をさせていただいております。

iPadに推定代謝経路を用意させていただいております。「ゾキ54推定代謝経路図ラット」というファイルでございますけれども、こちらを御覧いただければと思います。中島先生から、図中に矢印はございませんけれども、本剤の酸化的脱ハロゲン化によるGの生成、またGの閉環によりますEの生成につきまして、部会当日に小澤先生にも御確認をいただくよう御意見をいただいております。

13ページ3行目から、排泄の項でございます。4行目から尿及び糞中排泄ですが、主に糞中に排泄されたと記載されております。また、14ページ10行目から胆汁中排泄ですが、胆汁中に47%TAR前後、尿中に11%TAR前後、糞中に33%TAR前後が排泄されたとされております。

動物体内運命試験につきましては、事務局からは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

動物体内運命試験につきましては、事前に小澤先生から、特段コメントはありませんということでございましたので、12ページへ移らせていただきます。今事務局から御説明がありましたように、中島先生から、まず1つは植物代謝における記載のように表現を統一するとわかりやすいかもしれないということで、事務局から修正を加えていただいているのですけれども、この点について、小澤先生、何か御意見はございますか。

○小澤専門委員

遅くなりまして申しわけありません。

中島先生の御意見に対応していただいたというのが、12ページの13～14行目ぐらいからの波線のところということでよろしいですか。

この波線の前半部分、つまり見え消しになっていない部分は、この記載で私は問題ないと思います。

伺いたいのは④のところですが、**「代謝物Bの生成」**の後のところが見え消しになっているのは理由があるのですか。

○横山課長補佐

これは初版のときにもともと記載されていた経路ですけれども、より具体的に記載したほうがよいという中島先生の御意見を踏まえて、全体的に見直したものです。

○小澤専門委員

初版が「 α -ケトアルコール」のどうのこうのという、それを代謝物の名前を出すとともに、どういう代謝経路でそういう代謝物ができたのか、そういう説明をするということですね。わかりました。

それでしたら、それはそれで問題ないと思いますけれども、先ほどのiPadを拝見しているのですけれども、これは紙ではないのですか。ドシエにあるのだね。

○横山課長補佐

すみません。今日はお配りしていません。ドシエにあります。ただ、EとかDとかの代謝物記号が評価書固有のもので、突き合わせが簡単だろうと思ひまして。

○小澤専門委員

ドシエにはEとか書いてないから。

○横山課長補佐

はい。次のページを御覧ください。

○小澤専門委員

そうすると、M26と書いてあるもののことですかね。了解しました。

私は何を気にしているかというと、このブラケットになっている、本試験では確認されなかったのですけれども、加水分解試験で認められたということですね。それはドシエに書いてあると思うのですけれども、それはどういうことかということですが、「本試験では」の本試験は、ラット、動物に投与して体内に検出されなかったという意味でよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○小澤専門委員

加水分解試験をやってこういうのが出てくるだろうということだということですね。

そうすると、このブラケットに出ている試験を評価書に堂々と載せてしまって大丈夫なのか、1点、そこだけということです。そういう目で見えていきますと、代謝物Dの生成、この辺はいいと思うのです。Dのベンジル基の水酸化によってHができる。それから、②も大丈夫だと思います。脱ハロゲン化及び閉環により生成した代謝物Eができると。この辺は、体内ではつかまっていないわけですがけれども、脱ハロゲン化及び閉環により生成したというのは事実だと思うので、これでいいのではないかなと思います。それから、加水分解によるGの生成はいいですね。続く、Gの酸化による代謝物N、Mの生成とGのグルクロン酸抱合、ここまではいいと思います。M25の生成ですね。それから、③はグルタチオン抱合による代謝物M13及びM26の生成ということですかね。これは上のほうですかね。M13はiPadのどこにあるのか。

○横山課長補佐

毒性19という、次のページです。

○小澤専門委員

わかりました。グルタチオン抱合によるM13、こういうものが生成している。それはいいですね。

それから、④アミド結合の加水分解及びベンジル基の水酸化による代謝物Bの生成。Bというのも、今の毒性19のボックスの中、M27とM15というところを指しているということでもいいですか。

○横山課長補佐

Bは毒性18のほうのM17のほうです。一番左側の列。

○小澤専門委員

わかりました。ベンジル基の水酸化による。確かにそうですね。アミド結合の加水分解並びにベンジル基の水酸化による代謝物Bの生成。こういうことであれば、ここは残しておいてもいいのかなと思います。

気にするとすれば、この評価書を御覧になった方々が、アルファベットの代謝物は後ろを見ればわかるわけですので、この会議に出ていらっしゃらないというか、一般の方が御覧になっても、これを御覧になればここで追うことはできるということでもいいですね。わかりました。それでしたら、これで間違いはないと思いますので、このように直していただければよろしいと思います。

時間がかかりまして、どうもすみません。

○松本座長

ありがとうございました。

EからGの生成というところで、この逆についてはどうでしょうか。

○横山課長補佐

そうですね。EからGの生成というのを今②として記載されているのですけれども、中島先生からこれとは別に、今度はGの閉環によるEの生成ももしかしたらあるような気がするのだけれども、小澤先生の御意見も伺ってくださいという御意見をいただいています。その点について御意見をいただければと思います。

○小澤専門委員

Gから逆にEができるというものです。中島先生がそうおっしゃるからには、大変申しわけないのだけれども、私はそこまでフォローできない。

○横山課長補佐

GからEの生成については、申請者が作成しているドシエには一切記載がなくて、中島先生のお考えとしてはそういうのもあり得るかもしれないという御意見で、そういったことをこの評価書に書く必要があるかも含めて、御意見をいただければと思います。

○小澤専門委員

申請者はEからGはこのとおりで書いている、推定しているが、GからEに関して申請者は何も触れていないと。そうすると、中島先生はGからEの生成というのは、何らかの根拠

を、元データでもいいですけども、そういったものから拾っていらっしゃるということではないのですね。

○横山課長補佐

そこまでは伺っていません。

○小澤専門委員

そうすると、GからE、これは水酸化でEからGができるのですけれども、これがもとに戻って閉環するというのは。

これを何の酵素がやるかということも含めて考えないといけないと思うのですけれども、私の意見ですけども、GからEへの閉環によるEの生成という可能性を評価書に堂々と書くのは気が引けますね。議事録に残していただいて全然構わないと思いますけれども、そこまでは書かないということで私はいいいと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

私は専門外なのですが、小澤先生が言われるようなことでいいのではないかと、このままでということでもいいのではないかと思います。

○小澤専門委員

もうちょっと安定に生体内で生成してつかまっているというのならともかく、そこはもうスペキュレーションにすぎませんし、ここは学問をやる場ではなくて安全性評価の場なので、そこは所掌業務とは違うのではないかとということで落としていただいてどうですか。

○松本座長

わかりました。そういうことを御説明いただいたので、12ページの13行目からの記載は原案のとおりということにさせていただきます。ありがとうございました。

○小澤専門委員

それでよろしくお願いします。

○松本座長

小澤先生、動物のほうはほかによろしいですか。

○小澤専門委員

大丈夫です。

○松本座長

それでは、次に進めさせていただきます。亜急性まで行きましたので、28ページの慢性発がん性の説明をお願いいたします。

○宮崎係長

28ページ19行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験です。

20行目から、イヌを用いた1年間慢性毒性試験について記載がなされております。28行目及び30行目の二重下線部分につきまして、義澤先生から御修正をいただいております。

29ページ11行目から、事務局よりボックスを設けており、30,000 ppm投与群の雌雄で

投与1週以降に認められた体重減少/増加抑制について、摂餌量減少がみ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という点につきまして、全ての先生から御同意をいただいております。

また、山手先生から28ページ28行目の波線部分、多発性動脈炎症候群について、確かにビーグル犬ではこのような血管病変が偶発的にみられることがありますが、発生率など背景データがあると評価するのに助かるのですがとのコメントをいただいておりますが、先ほど申し上げたとおり、申請者に提出を求めましたけれども、入手ができなかった旨、回答されております。また、7,500 ppm投与群の雌で体重減少/増加抑制がみられたことから、無毒性量が1,500 ppmとされており、この試験がADIの設定根拠となっております。

なお、初版において48 mg/kg体重/日とされておりましたけれども、今回、概要書及び報告書が提出され、端数処理前の値を確認できましたので、47.5 mg/kg体重/日と修正しております。

この所見につきまして、机上配布資料1-1として体重の推移、1-2として摂餌量の推移、1-3として累積体重増加量の推移をお配りしております。雌についてはそれぞれ2ページ目にグラフがございます。○のグラフが対照群、□のグラフが7,500 ppm投与群でございます。体重につきまして統計学的有意差はついておりませんが、対照群に比べて7,500 ppm投与群で低く推移をしているかと思えます。また、累積体重増加量につきましては、対照群に比べて7,500 ppm投与群で低く推移しており、3週及び4週で統計学的有意差がついております。摂餌量につきましては、統計学的有意差はついておりませんが、1週から3週にかけて対照群に比べて低く推移をしているかと思えます。この体重減少、増加抑制につきまして、初版のとおり毒性として扱ってよいかについても御審議をいただければと思います。

また、表13の7,500 ppm投与群の雌につきまして、「肝比重量増加」と記載されておりますところ、単独でございますので、こちらを削除させていただいて、もう一つ上の段階、30,000 ppm投与群のほうですけれども、こちらにび慢性肝細胞肥大等がみられておりますので、そちらに追記をさせていただいております。

慢性毒性試験につきまして、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

今御説明いただいたとおりで、まず(1)のイヌの慢性試験ですけれども、文中の「幼若性」という、先ほど御説明いただいた点ですけれども、義澤先生から意見をいただいております。これは特に問題ないと思います。

【事務局より】というところですが、まずARfDのエンドポイントについてですが、30,000 ppmの体重減少あるいは増加抑制について、摂餌量減少がみられるのでエンドポイントとしなかったということについて、山手先生、義澤先生、久野先生、平林先生から、事務局案に同意しますという御意見をいただきました。これでいいと思います。

それで、今、事務局から御説明がありましたように、この1年間のイヌの慢性試験がADIの設定根拠になっているのですが、雌の7,500 ppmの所見のまず1つは肝の比重量増加という点が、今の肝毒性の考え方から、用量が1つ上がって、7,500 ppmの比重量増加という所見がなくなりました。それで、体重の減少と増加抑制という項だけが残るわけでして、これがADI設定の根拠としてこのままでいいかという点を確認したいと思います。

それで、机上配布資料1-1、1-2に雄、雌それぞれの体重の変化のグラフと値が出ているのですが、この点について毒性の先生から御意見を聞かせていただこうかと思っています。

7,500 ppmの雌の体重の減少あるいは増加抑制について、久野先生、グラフからどういうふうと考えられるか、御意見をいただければと思うのです。

○久野専門委員

たしか3週以降に有意差をもって増加抑制があったのでしょうか。

○宮崎係長

1-3の資料ですけれども、2ページを見ていただきますと、□で表されているグラフが7,500 ppmですが、この3週と4週につきましては有意差がついております。

○久野専門委員

あとはついていないということですね。ちょっと頭を整理して、後ほどでよろしいですか。

○松本座長

若干摂餌量の減少があるかもしれないですね。平林先生、何かお気づきになった点がありましたら。

○平林座長代理

摂餌量の減少がかなり大きいのではないかという気がいたします。あと、動物の初期値も若干低いですね。この摂餌量の減少をとれば、体重の減少は毒性ではないということになろうかと思っています。

○松本座長

義澤先生、何かお気づきの点は。

○義澤座長代理

今、ポイントは7,500 ppmの雌をどうするかというお話ですね。机上配布資料の1-2の64ページ、Table 4というところです。7,500 ppmの雌の餌をずっと見ていくと、対照群と平均値が変わらないように思います。いかがですか。

○平林座長代理

そうです。

○義澤座長代理

そうですね。そこで体重がどうなのかというのを見てやると、机上配布資料1-3の58ページ、Table 3というところ、これは累計ですけれども、途中から体重は有意差が出てき

ています。雌の7,500 ppmを見ていると、やはり体重は、累計ですから、コントロールに比べたら増加率は低いということがわかると思うのです。いかがですか。

○吉田（緑）委員

今回は忌避が多分若干あるのですね。そこをどう引きずっているかを見るということだと思うのですが、にもかかわらず、それよりも下がっていると御判断いただければ、それは毒性となりますし、体重が50 gぐらい1週目で下がっているのが1例、多分300 gぐらい食べると思うのですが、7,500 ppmの場合、影響しているかどうか。それから、今回、“body weight gain”が“cumulative”なので見にくいのです。これが“cumulative”でなければもう少し見やすいのですが、それをコントロールやロードーズに比べてさらに開いているのか、平行なのかというあたりでしょうか、松本先生。

○義澤座長代理

30,000 ppmは忌避だと思います。7,500 ppmの雌は餌の量は変わっていないと思いますが、それで忌避があると考えていいのですか。

○吉田（緑）委員

机上配布資料1－2の156ページ、2枚目が雌ですよ。見ますと、□は1例、25 gぐらい、1週で半目盛り下がっていますよね。あとは若干上がっている。忌避というのはそういうことですよ。どこかで諦めて食べ始める。それから何か盛り返してしまっていてというのが7,500 ppmの動きではないかと思って拝見していたのです。

○松本座長

1－3の154の“cumulative”のグラフですけれども、わかりにくいのですが、よく見ると、ずっと用量相関性に体重の抑制といいますか、低いのが続いていて、単に初期の忌避だけではないというような見方ができないかなと見ていたのですけれども、いかがですか。

○吉田（緑）委員

松本先生、もし毒性の先生方がそういうふうに御判断になれば、これは一般と同じようにやはり体重増加抑制があるだろうという御判断でいかがでしょうか。

○松本座長

久野先生、どのようにお考えでしょうか。

○久野専門委員

明確な線引きというのがなかなか難しいと思うのですけれども、グラフだけを見ていけば、30,000 ppmは明らかに差が、もちろん忌避かもしれないし、その可能性をどうやって排除していくという作業がうまくできるかどうかでちょっと悩んでしまって、一般をもちろんそれなりに根拠があって採用されたと思いますので、それを踏襲するというのが一番わかりやすいかなと思うのです。

○松本座長

ありがとうございます。

義澤先生、どうですか。

○義澤座長代理

私は、体重影響ではないかと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

平林先生、どうでしょうか。

○平林座長代理

忌避は否定できないと思いますが、確かに体重は減っていると思いますので、このままです。

○松本座長

ほかに何か御意見はございますか。遺伝毒性の先生方から何か。よろしいですか。忌避というか、摂餌量の減少は初期にあるのですけれども、17週ぐらいまでずっと体重が低い状態が続くということなので、そういうことで前回、判断した7,500 ppmの雌の体重増加抑制、減少を毒性とすると判断してよろしいでしょうか。

特に御意見はないようなので、そのように判断させていただきたいと思います。ありがとうございます。

慢性はそれでよかったでしょうか。

それでは、次に発がん性ですか。発がん性まで行きましたか。

○宮崎係長

次は生殖かと思います。

○松本座長

30ページは特に意見がなかったということですね。失礼しました。

それでは、12番の生殖発生毒性をお願いします。

○宮崎係長

31ページ1行目から、生殖発生毒性試験でございます。30ページに戻っていただきまして、31行目のボックスですけれども、桑形先生から追加のコメント等はございませんとのコメントをいただいております。

31ページ2行目から、ラットを用いた2世代繁殖試験です。18行目にボックスを設けております。こちらは山本先生からコメントをいただきまして、またそれに対して桑形先生からコメントをいただき、さらに山本先生からコメントをいただいております。

内容を要約して御紹介させていただきます。まず桑形先生の御意見でございます。20,000 ppmの雌の体重はP及びF₁ともに体重推移が対照群と比較して低値に推移しており、再現性が確認できるのではないかと。20,000 ppmの雄の1週にみられた体重増加抑制は、摂餌忌避によるものとも考えられます。同系統、同週齢、同用量で実施をされました90日間反復経口毒性・神経毒性併合試験においては、雌雄ともに体重に影響がみられていません。したがって、P雌、F₁雌は同じ事象が認められたことから毒性とし、Pの雄は摂餌忌避、また投与初期のみの変化であるということ、F₁で再現性がないということを考慮し、毒性

としないということではいかがでしょうかというコメントをいただいております。

続きまして、山本先生の御意見です。こちらも要約させていただきますと、20,000 ppmのF₁雌雄の体重は、投与開始前において対照群より有意に低く、その後の体重増加は対照群より有意に低いとは判断できないため、F₁の雌雄は毒性としなくてもよいのではないかと。Pの雌の体重増加抑制は4週及び10週で有意に減少していることから、また、ほかの期間も低値で推移しており、P雌の体重増加抑制は毒性と判断できるのではないかととのコメントをいただいております。

ドシエの毒性の131ページに、体重、また体重増加に関して記載がございます。御検討いただければと思います。

生殖発生毒性試験について、事務局からは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

生殖関係のお二人の先生は今日御欠席なのですけれども、事前にメールでかなり突っ込んだ意見のやりとりをしていただいています。それで、お二人の先生の意見はおおむね一致しているのですけれども、F₁の体重は、意見が食い違っているのです、そこをどうするかということなのですが、131ページのF₁というのはどこを見るのですか。

○宮崎係長

F₁というのは、ドシエ上ではP₂と記載されております。

○横山課長補佐

毒性131の表の5.6.1-4と1-5をご御覧いただきまして、今、問題になっているのは雌でして、5.6.1-4で御覧いただくとP₁とP₂というのがありまして、評価書上はこのP₁がP、P₂はF₁世代ですが、P₂の雌のほうは0週から84%、これはコントロール群に対して84%ということなのですけれども、最初から体重が少ないけれども、ずっと割と低値を続けているというものです。

一方、P₁のほうは最初の値はコントロール群と同じくらいで、途中から抑制があつて、1-5の下のほうを見ると、途中で累積増加量では有意差もついてくるというものになります。

○松本座長

ありがとうございます。

結局、0、1というところで非常に体重が低くなっていて、この際には当然Pを考えなければいけないのですけれども、それを引きずっていると見るか、あるいはずっと影響があつたと見るかというところだと思うのですけれども、義澤先生、何か御意見はありますか。

ドシエには、P₁の雌は影響というふうな記載はありますね。

○吉田（緑）委員

20,000 ppm、2%という非常に高用量でございますし、こういうのが飼料でしたら体重増加抑制も起きてくることもあるかもしれませんが、それ以上のことは、試験もそんなに

新しいものではないし、わからないこともあるので、コンサバかもしれないですけども、前回の御判断と同じようにとられたらいかがでしょうか。忌避のことはむしろ私たちがちゃんと判断基準を決めないと、その時々によってあまりに違うものになってしまうというのもあれですし。

○松本座長

今、吉田先生からサジェスションをいただきましたけれども、なかなか判断が難しいので、もとの判断を尊重するというようなところでよろしいでしょうか。久野先生、よろしいですか。

○久野専門委員

はい。

○松本座長

平林先生、よろしいですか。

○平林座長代理

覆すだけの新たなデータがないという。

○松本座長

そうですね。今、御意見があった、どうしてもこれを毒性とするという新たな知見がないように思いますので、これはこのままにさせていただくということにさせていただこうと思います。よろしいでしょうかね。ありがとうございました。

生殖発生は今のよろしいですかね。

それでは、遺伝毒性のほうをお願いいたします。

○宮崎係長

33ページ4行目から、遺伝毒性試験です。4行目のボックスですが、表17の復帰突然変異試験の処理濃度・投与量の欄の波線部分につきまして、増村先生から、復帰突然変異試験の検体濃度について最高濃度は5,000 µg/プレートでよいと思います（析出のため数値データはないが、実施はされている）とのコメントを、若栗先生からも、①でございますけれども、波線部分の復帰突然変異試験の検体濃度について、最高濃度は2,000 µg/プレートではなく5,000 µg/プレートではないかとのコメントをいただいております、修正をしております。

また、若栗先生から、同じ表の遺伝子突然変異試験の処理濃度・投与量の欄の中、二重下線部分につきまして、②として遺伝子突然変異試験の検体濃度について、最高又は最低濃度は65、2.0、50 µg/mLではなく、それぞれ50、5.0及び45 µg/mLではないかとのコメントをいただいております。

農薬ドシエでは、最高又は最低濃度は50、5.0、45となっておりますけれども、報告書のほうでは65、2.0、50となっていましたので、評価書には報告書の値を記載いたしました。御検討いただければと思います。

遺伝毒性試験について、事務局からは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

まず1つ目の御指摘は、最高濃度について増村先生、若栗先生から5,000ではないかという指摘をいただいて、直っています。この点は、増村先生、若栗先生。

○増村専門委員

数字については直していただいたとおりでいいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

若栗先生もよろしいでしょうか。

○若栗専門委員

実際に試験をして、復帰突然変異のカウントできるプレートを作っている最高濃度が5,000なのですね。実際に評価ができている濃度というのは別の濃度なのですが、とりあえず評価をするためのプレートまで作っているというところで、5,000の最高でよろしいかなということを考えました。

○松本座長

ありがとうございました。お二人の先生に修正していただきました。

それから、若栗先生から最高濃度についての御指摘がありまして、それに今、事務局から回答があったのですが、この点についてはいかがでしょうか。

○若栗専門委員

この濃度をどの濃度にするかというのが、突然変異試験などの場合は難しいのですが、報告書の34ページ及び37ページを事務局のほうから出していただいています、35ページ、36ページ、38ページを確認しますと、実際に突然変異をカウントするためのプレートを作っている濃度というのは、私の修正したほうの濃度なのですね。ただ、初めに処理をしている濃度は、事務局が指摘していただいた濃度なのです。突然変異試験ですので、実際にクローンをつくったプレートからカウントしますので、突然変異試験の評価のできるプレートを作っている濃度ということで今回訂正いたしておりますが、実際に初めに処理をした濃度で統一しているということであれば、事務局の提出していただいた濃度で問題ないかと思います。いつもどちらでやっていたかなというものが時々混乱するのですが、今回、プレートができていたほうの濃度で修正してございます。

あと、増村先生の御意見をいただきたいと思います。

○松本座長

増村先生、どうでしょうか。

○増村専門委員

私も確かにどっちにするのだろうと混乱はしたのですが、たしか最初の復帰突然変異試験のときと同じで、実施濃度で統一していたような気がします。そのほうが限度試験はやられているというのがわかりやすいので、今回は事務局案の数値、要するに試験の

実施の濃度ということでよろしいのではないかと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

そういうことでよろしいでしょうか。実施濃度、事務局案。

○若栗専門委員

それであれば、実施濃度で記載していただければと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

遺伝毒性について、実は34ページの一番上に骨髄分布試験についての記載があるのですが、これは次の説明をしていただいてから御説明させていただこうと思います。33ページの分については、もうこれでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、その他試験の骨髄分布試験をお願いいたします。

○宮崎係長

34ページ14行目から、その他の試験です。15行目から今回追加されたマウスを用いた骨髄分布試験でございます。試験のタイトルに括弧書きで「(ラット)」と記載しておりますが、マウスでございます。申しわけありません。

結果ですけれども、投与4時間、8時間、24時間、48時間後における骨髄中の平均放射能濃度は、雄で55.5、34.1、8.9及び5.1 µg/g、雌で39.3、25.0、8.5、5.0 µg/gとされております。

35ページ2行目にボックスを設けておりますが、平林先生から、小核試験の陰性結果を受けて、骨髄に被験物質が到達しているにもかかわらず陰性であるということを示すのが目的のようですので、その旨、追記されてはいかがかとコメントをいただいております。34ページ20行目の下線部分のとおり追記をしております。また、33ページ、表17の小核試験の注釈も追記をしております。

その他の試験につきまして、事務局からは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

今、御説明のとおりで、平林先生から、この試験の目的をはっきり書いたほうがいいのではないかと、そういう御指摘をいただきました。その修正の方法ですけれども、細かな部分については、34ページの1行目から3行目にありますように、遺伝毒性の小核試験のところにマークをつけて、こういう骨髄分布試験を行いましたという説明をつけていただきました。骨髄分布試験の文章については、ゾキサミドが骨髄に到達していることが確認されたという文章を追加していただきました。

平林先生、修正についてはこれでよろしいでしょうか。

○平林座長代理

はい、結構です。

○松本座長

ありがとうございます。

そうすることで、先ほど先にその他試験を説明してからと言いましたけれども、遺伝毒性試験の脚注にその目的を書かせていただいたということでございます。

この点については、増村先生、よろしいでしょうか。

○増村専門委員

はい。この脚注を入れていただいたのはよかったなと思います。というのは、この剤は作用機構が、9ページに書いてある通り、チューブリンへの結合による核分裂阻害、微小管細胞骨格の破壊ということで、染色体異常誘発性が懸念されます。実際、遺伝毒性試験でも、*in vitro*の染色体異常試験で数的異常が若干出ているため、*in vivo*の小核試験の陰性結果が大事になります。

この*in vivo*の小核試験では、結果的に2,000 mg/kgというガイドラインの上限の限度試験で実施されて陰性という結果が出ていますので、総合的に問題となる遺伝毒性はないという結論になっています。申請者から今回追加されたデータでは、さらに骨髄への分布の確認ということで骨髄分布試験を追加されて、ちゃんと骨髄まで剤が行っていて、そこで小核試験をやって陰性であるというデータでもって染色体異常誘発性の懸念を払拭したという形になっていると思いますので、この脚注を入れていただいたことで、より明確になったのではないかと思います。

○松本座長

ありがとうございました。若栗先生はよろしいでしょうか。

○若栗専門委員

今、増村先生が全ておっしゃっていただいたのですけれども、ふだんですと、前のほうの動物体内運命試験とか、そういうところを見ながら骨髄に実際に分布が行っているかどうかというのを見るのですけれども、この試験をわざわざやっていただいておりますので、数字が入っていると見やすいかと思いますし、ちゃんと届いているというのがわかってよろしいかと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

以上で各試験の確認をさせていただきましたが、何か御追加等はございますでしょうか。よろしければ、食品健康影響評価のほうに進んでいただきたいと思います。

○宮崎係長

36ページから、食品健康影響評価です。31行目、暴露評価対象物質についての記載です。植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてB及びCが認められていますが、Bはラットで認められていること、Cはラットで認められていないものの、急性毒性が弱く、復帰突然変異試験結果が陰性であったことから、農産物中の暴露評価対象物質をゾキサミドと設定する案としております。

35行目にボックスを設けてと思いますが、渡邊先生から、妥当だと判断しますとのコメントをいただいております。

37ページ1行目から、ADIについての記載でございます。各試験で得られた無毒性量のうち最小値であったイヌを用いた1年間慢性毒性試験の47.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.47 mg/kg体重/日をADIとする案としております。

5行目からARfDについての記載です。ゾキサミドの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量は設定する必要がないとする案としております。

7行目のボックスでございますけれども、山手先生から、急性参照用量を設定する必要がないということについて、了解ですとのコメントをいただいております。

食品健康影響評価につきまして、事務局からは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。渡邊先生と山手先生から御意見をいただいておりますけれども、いずれもこれで了承ですという御意見ですけれども、改めて何か御追加等はございますか。

○本多専門委員

非常に細かいことで申しわけないのですが、先ほどの動物の代謝のところ記載していただいたところですが、「ベンジル基の水酸化」という文言が引っかかって、「ベンジル位」ではないのかなと思うのです。

○小澤専門委員

そのとおりです。

○本多専門委員

12ページの「ベンジル基の水酸化」という文言は、「ベンジル位の水酸化」にしないと、ちょっと何かおかしいかなと。

○小澤専門委員

「ベンジル位」です。すみません。

○松本座長

わかりました。ありがとうございました。では、そのように修正をお願いいたします。ほかに御意見はございますでしょうか。

よろしければ、結論へ行ってよろしいですか。

それでは、長い間、ありがとうございました。本日の審議を踏まえ、ゾキサミドの一日摂取許容量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である47.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.47 mg/kg体重/日、また急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfDの設定は必要なしとすると思いますが、よろしいでしょうか。

特にないようですので、了承いただいたことといたします。ありがとうございました。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

植物代謝のところでは不明な画分が1つございましたので、念のため確認するというところで、結果については本多先生に御相談させていただきます。

そのほかの部分は、事務局のほうで修正してよろしいでしょうか。それとも、先生方にもう一度御覧いただいたほうがよろしいでしょうか。

○松本座長

先生と事務局にお任せするというところでよろしいと思います。

○横山課長補佐

それでは、不明な点などが出てまいりましたら先生方に御相談させていただくかもしれませんが、基本的には事務局のほうで修正の上、幹事会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○松本座長

それでは、そのようにお願いいたします。

ここで10分ほど休憩とさせていただきます。

(休 憩)

○松本座長

続きまして、農薬（プロパニル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門職

資料3、農薬評価書案、プロパニルをお願いいたします。

3ページに審議の経緯を記載しております。本年5月に食品健康影響評価について要請を受けたものでして、一度、本年7月9日に部会で御審議いただきまして、今回引き続き御審議いただくものとなっております。

6ページ、本剤の概要でございますが、除草剤でございます。27行目から開発の経緯を記載しておりますが、今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請及び魚介類への基準値設定の要請がされているものでございます。

7ページから安全性に係る試験の概要について記載をしております。9行目から動物体内運命試験について記載をしております。小澤先生から、特段のコメントはありませんという旨のコメントをいただいております。

9ページ1行目、③代謝の部分でございますが、前回御審議いただいた際に、この部分について中島先生から1点確認事項が出されております。中島先生からは、報告書では代謝物WからRへの代謝経路は記載されていないが、ドシエでは当該代謝経路が記載されているので、記載をした理由を示すことという要求事項でございました。

机上配布資料2－1をあわせて御覧いただければと思います。ラットにおける推定代謝

経路でございまして、ドシエからの抜粋でございしますが、ドシエにおいて代謝物の略称の記載が間違っておりましたので、事務局が手書きで修正を入れたものとなっております。

回答の概要について御紹介いたします。代謝物R、机上配布資料2-1では一番右上に位置しておりますが、これはラットの尿及び糞中において、僅かであるが検出されており、報告書では代謝経路にその記載が省略されたと思われました。申請者のほうで、当初、代謝物Rが最も生成しそうな反応として、その左にありますWのN-ホルミル化と考えて、WからRへの経路を追記しました。

ただ、今回、中島先生からのコメントを踏まえて、代謝物Rが生成する代謝経路を再度検討した結果、9ページのちょうど真ん中に入れておりますように、代謝物Aから推定化合物DCFを挟んでRができるというほうが妥当であるという考察がなされております。

理由としては、まずp-クロロアセトアニライドについては、ハムスターの肝ミクロゾーム系においてN-ヒドロキシ化が起こることが証明されております。本試験においても、代謝物NがN-ヒドロキシ化されて代謝物Oが生成する経路が推定されております。

また、EUにおける3,4-ジクロロアニリンリスク評価書においては、この3,4-ジクロロアニリン、これは代謝物Aのことでございますが、*in vitro*研究においてDCFが検出されたとの報告例が紹介されております。このことから、推定化合物DCFというものがDCA、つまり代謝物Aの*in vitro*の代謝物と考えられるということ。また、N-ホルミル化がN-アセチル化と同じN-アシル化の一つであり、動物代謝の抱合化反応ですと。

以上のことから、代謝物AからRが推定化合物を挟んでできるというほうが妥当であるという考察がなされております。

「なお」とありますが、代謝物Rの生成経路として、代謝物Gが脱炭酸された後にN-水酸化が起こるというような経路も考えられなくはないが、そういった経路の化合物例は見つけられませんでしたという回答でございました。この点について、中島先生からは了解しましたという旨、コメントをいただいております。

なお、今回、評価書案を御確認いただいた際に、中島先生からは2点コメントをいただいております。まず、①ラットにおける推定代謝経路、ドシエのページについて、今回再度考察された結果が出されておまして、訂正された考察に基づいて差しかえをいただけたらと思いますという点。②として、評価書案の別紙1、こちらは代謝物/分解物の略称を記載しているところですが、代謝物U、V、W、これは机上配布資料2-1でいいますと括弧書きになっておまして、これらの記載が抜けているのではないのでしょうかという点でございます。

この代謝物U、V、Wについてはいずれも推定中間代謝物でございまして、評価書本文中に出てこないものですので記載をしていないというところでございます。

動物体内運命試験については、その後、14ページ7行目まで続きますが、その他特段のコメント等はございません。

続いて、植物のほうも御説明いたします。14ページ9行目から植物体内運命試験でござ

いますが、以降、残留試験の部分まで、今回、本多先生、渡邊先生から、追加のコメント等はない旨、コメントをいただいております。

一度ここまで御確認をお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

プロパニルについては、この部会で7月に議論させていただいて、宿題で残っているところを中心に進めさせていただきます。

まず1つ目の要求事項、9ページにありますけれども、ドシエでは当該代謝経路が記載されているので、この点について理由を示すことということで、今、事務局から御説明があったとおりで、中島先生からも例を提示いただいたことで納得しましたということですので、これはこれでよろしいかと思いますが、小澤先生、何か御追加はありますか。

○小澤専門委員

特に追加はありません。中島先生が幾つか御指摘をくださっているようですけれども、今、事務局のほうから説明をいただいて、中島先生の①に関しては代謝物の名前が間違っているという意味ですか。それを机上配布資料のように修正していただくということでしょうか。

○横山課長補佐

経路について中島先生の前回の御指摘を受けて、違う経路が新たに提案されていまして、それがドシエに反映されていなかったという御指摘ですが、ドシエは基本的に申請者が報告書に基づいて作成するものでして、私どもからこうしろというような指示はしないということで、中島先生には御説明の上、御納得いただいています。

○小澤専門委員

わかりました。それならそれでよろしいです。

別紙1のほうは、U、V、Wは特に定量されているわけではないですしということですよ。それなら全然問題はないかと思います。経路についても、これは妥当だと思うので、結構だと思います。どうもありがとうございます。

○松本座長

ありがとうございました。

要求事項だけお聞きして、次に①②をやろうかと思ったのですがけれども、今、全部お答えいただいたので、9ページのところは済んだということにさせていただきます。

次は、動物のほうはなくて、植物のほうも特段の御意見、御指摘がなかったのですがけれども、本多先生、渡邊先生、何か御追加等はございますでしょうか。

○本多専門委員

ありません。

○松本座長

ありがとうございます。

特にこのままで結構だということですので、次に一般薬理試験をお願いします。

○藤井専門職

19ページの25行目から一般薬理試験でございます。平林先生からは、以降の毒性のパートは全般的に特にコメントはない旨、コメントをいただいております。

急性毒性試験から亜急性毒性試験については審議済みで、追加のコメント等はいただいております。

27ページ1行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

30ページ17行目から記載をしております、マウスを用いた2年間発がん性試験の②について、前回御審議いただいた中で、腫瘍性病変の発生頻度について確認をする旨、久野先生及び義澤先生から要求事項が出されております。

31ページ15行目からのボックスをお願いいたします。本試験において、全組織及び脾臓における悪性リンパ腫が認められていまして、中間と殺動物、途中死亡/切迫と殺動物、最終と殺動物及び全動物と、それぞれの検査動物数及び所見が認められた動物数並びに統計検定の結果を確認することという内容でございます。回答の概要について、以降、31ページの終わりから32、33ページにわたって記載を入れております。

結論としては、前回、御確認いただいたとおりでございまして、1,000 ppm投与群の雌で悪性リンパ腫、特に脾臓での発生頻度の増加が認められたというものになっております。回答を踏まえまして、事務局のほうで表27の全組織及び脾臓の各記載について見直して、修正を行っております。

また、ページを戻っていただいて、30ページの30行目、31行目をお願いいたします。先生方に評価書案を御確認いただく際に、事務局案のほうで30ページ30行目の「これは」以降の部分、記載を追記いたしました。このことも含めて、山手先生、義澤先生、久野先生からは事務局修正案に同意しますとコメントをいただいているところでございますが、この30ページの事務局修文の部分ですが、表27の結果を確認すると、もうわかり切ったというか、特に記載がなくてもいいのではないかという御意見をいただきまして、先生方に確認はいただいているところですのでけれども、差し支えなければこの記載は削除して、ものとおりとさせていただければと思っております。御確認をいただきたいと思います。

発がん性試験までは以上となります。よろしくお願いします。

○松本座長

ありがとうございました。

亜急性から審議済みになっていたと思いますけれども、特に御意見がありませんでした。

30ページのマウスの2年間発がん性試験ですけれども、悪性リンパ腫について要求事項がありました。回答があって、その回答に沿って表の修正をしていただきましたけれども、回答の概要について、山手先生、義澤先生、久野先生から、了解いたしましたという返事をいただきました。

まず、この点ですけれども、久野先生、義澤先生、何か御追加はございますか。

○義澤座長代理

特にありません。

○久野専門委員

ちょっと海外評価書と違っているところがあるということで、確認をしていただいたのですけれども、わかりやすく表を整理していただいて、納得いたしました。

あと、傾向検定があるものは再度検定をかけてもらって、有意差があるものをしっかり表示してもらって、納得いたしましたので、これで結構です。

○松本座長

ありがとうございました。

その確認が済んで、これも事務局から御説明がありましたが、30ページの30行目から31行目に修正があったのですけれども、これは戻してもいいのではないかということでしたが、この点について、義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤座長代理

事務局の御提案のとおり、戻してもらっていいと思います。

○松本座長

久野先生もよろしいですか。

○久野専門委員

結構です。

○松本座長

平林先生は。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、皆さんから了解を得ていますので、生殖発生毒性試験に進んでいただけますか。

○藤井専門職

33ページ6行目から生殖発生毒性試験でございます。まずラットを用いた2世代繁殖試験については、前回審議、御確認をいただいているところでございます。

34ページ21行目からのラットを用いた発生毒性試験、その次の35ページ10行目からのウサギを用いた発生毒性試験、こちらが未審議となっております。

35ページ23行目からのボックスについて御説明をいたします。前回の部会におきまして、この両方の発生毒性試験について、例えばラットの試験では投与期間や最高用量、ウサギを用いた試験では投与期間等が現在のガイドラインを充足しておらず、試験成績の扱いについて御議論をいただきました。

今回、この剤につきましては新規申請がされているものでございまして、古いガイドラ

インに沿っていることをもって問題ないと判断をしていいのかどうか。また、現行のガイドラインにつきましては投与期間がより長くなっておりまして、ガイドラインに即した投与期間とした場合に、体重への影響等が強く現れる可能性があるのではないかという意見が出されまして、前回、部会を御欠席されました桑形先生に、部会の審議を踏まえて改めて御意見をお伺いすることとされました。

35ページのボックスの下の部分、前回部会後に桑形先生からいただいたコメントについて記載をしております。桑形先生からは、投与期間の違いについて、また最高用量の設定について、それぞれコメントをいただいております。

まず、投与期間のほうでございますが、当時行われたEPAのガイドラインに基づく投与期間については、現行の医薬品ガイドラインと一致していますと。医薬品のガイドラインにおいては、胎児の主要な器官が形成される時期「着床から硬口蓋閉鎖時期」とされておりまして、当時のEPAガイドラインにて実施されたラット及びウサギの発生毒性試験については、催奇形性を評価するには十分な投与期間であると考えますというコメントをいただいております。また、2世代繁殖試験の結果とあわせて評価をすることで、評価が可能と考えていますというコメントをいただいております。

②最高用量設定についてですが、こちらはラットの繁殖試験やラットの慢性毒性/発がん性併合試験の各予備試験において、約100 mg/kg体重の用量で種々の毒性影響が認められておりますので、ラット及びウサギを用いたいずれの発生毒性試験の最高用量設定も妥当と判断しましたという内容のコメントになっております。

このコメントに対しまして、前回部会後に山本先生からは、桑形先生の御意見を尊重しますというコメントをいただいております。

今回改めて評価書案を御確認いただいた結果でございますが、まず山手先生からは、桑形先生のお考えでよいかと思えます。限られた資料で評価する必要があるので、評価対象とするとの判断でよいと思えますとのコメントをいただいております。

また、桑形先生からは、前回部会後にいただいたコメントと同様の考え方を持っていますと。毒性関係の先生方にも御意見をいただければと思えますという旨、コメントをいただいております。ただ、今後の方針として、剤ごとには慎重に審議をしていかないといけないと感じていますという旨のコメントもいただいております。

さらに山本先生から、投与期間と最高用量設定について改めてコメントをいただいております。まず投与期間のほうでございますが、催奇形性の有無を確認することのみを目的とするのであれば、試験実施時のガイドライン、EPAガイドラインの投与期間で十分と考えますと。しかし、現在はガイドラインが改訂されており、着床以降から妊娠末期にわたって母体に投与された農薬の胎児への影響を評価することが目的と類推されますと。改訂の趣旨として、そういった目的が類推されますと。もちろん2世代繁殖試験の結果とあわせて評価することで、かなりの部分は対応できると思えますという旨、コメントをいただいております。

また、②最高用量設定については、桑形先生の御意見で十分と考えますというコメントをいただいております。ただ、今後、親委員会あるいは幹事会において、新規の農薬申請におけるガイドラインのあり方については御検討いただけましたら幸いですというコメントもいただいているところでございます。

生殖発生について以上となります。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

33ページからですが、2世代繁殖試験は審議済みですが、発生毒性試験2本が未審議です。ただ、本日、桑形先生、山本先生、御専門のお二人の先生が御欠席ですが、前回も審議をさせていただいておりますので、特に問題がなければ、今御報告いただいた内容で先生方に確認させていただこうかと思います。

まず1点は、35ページのボックスにありますけれども、現行のガイドラインとは合わなくて、投与期間が特に充足していないということが発生毒性試験のウサギでありまして、この点は評価することに問題ないかということについて、今、事務局から御説明がありましたけれども、お二人の先生とも、今回の内容を見たところ、古いガイドラインというか、現行のガイドラインに即していない部分はあるけれども、このまま評価ができるのではないかというお返事でした。

一応毒性の先生方に御確認させていただこうと思うのですが、久野先生、今のガイドラインを充足していないという点についてよろしいでしょうか。

○久野専門委員

このデータでやるしかないという感じです。

○松本座長

ありがとうございます。

義澤先生、よろしいでしょうか。

○義澤座長代理

はい。これで結構です。

○松本座長

平林先生、よろしいでしょうか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

ありがとうございます。

私もそう思いますので、今回の評価についてはこの評価書の判断でよろしいのではないかと思います。

山本先生から、今後ということで、幹事会等で御検討いただけましたらということを書いていただいているのですけれども、今日のところは一応この結果をまとめるということ

にしておきたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

それでは、この評価書のとおりということで、遺伝毒性に移ってください。お願いします。

○藤井専門職

37ページ2行目から遺伝毒性試験でございます。こちら審議済みでございます。今回、増村先生、若栗先生から、追加又は修正のコメントはない旨、コメントをいただいております。

○松本座長

ありがとうございました。

増村先生、若栗先生、特によろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、次に行ってください。

○藤井専門職

38ページ3行目からその他の試験でございます。こちら既に前回の部会において審議をいただいているものでございます。今回、追加のコメント等はございません。

○松本座長

ありがとうございます。審議済みということですので、特に毒性の先生方、よろしいでしょうか。

特にないようですので、次をお願いいたします。

○藤井専門職

42ページから、食品健康影響評価についてでございます。ここは未審議でございます。まず、3行目からでございますが、ラットを用いた動物体内運命試験の結果について記載をしております。投与放射能は主に尿中へ排泄され、主な代謝物としてE、F、G、H、J、K及びLが認められたというものでございます。

8行目から、ヤギ、ニワトリを用いた体内運命試験について記載をしております。10%TRRを超える代謝物として、ヤギではF、G、H、I、J、K、L、N、Y、Z及びI又はJの遊離酸、ニワトリではA、L、N及びZAが認められたという記載にしております。

11行目からは、植物体内運命試験の結果について記載をしております。代謝物Aが稲の未成熟地上部で10%TRRを超えて認められたという記載にしております。

14行目からは、作物残留試験の結果について記載をしております。水稻を用いてプロパニル及び代謝物Aを分析対象化合物として行われたものでございます。プロパニルは玄米を含むいずれの試料においても定量限界未満、代謝物Aについては稲わらで0.40 mg/kg認められたという記載にしております。なお、可食部（玄米）においては全て定量限界未満という結果でございました。

19行目から、各種毒性試験結果について記載をしております。プロパニル投与による影響は主に体重（増加抑制）、血液、肝臓及び腎臓に認められたという記載でございます。繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとしております。

なお、20行目の「血液」の後ろの括弧書きですけれども、今、「溶血性貧血、MetHb血症等」としているのですが、本剤の毒性プロファイルを考慮して「MetHb血症」を先に記載をしてはどうかという御意見をいただきましたので、もし問題がなければ、ここの記載を修正させていただければと思っております。御検討いただければと思います。

23行目から、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果について記載しており、雄で精巣間細胞腫、雌で肝細胞腺腫の発生頻度の増加傾向が認められ、またマウスを用いた2年間発がん性試験で、雌で悪性リンパ腫（脾臓）の発生頻度の増加が認められたとしております。ただ、発生機序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、閾値を設定することは可能であると考えられたとしております。

28行目から、暴露評価対象物質に関する記載となっております。10%TRRを超える代謝物として、植物ではA、畜産動物ではAからZAまで、そこに記載をしているとおりですけれども、代謝物A、F、G、H、I、J、K、L及びNはラットでも検出され、代謝物Y、Z及びZAはラットでは認められませんでした。プロパニルの予想飼料負荷量における残留量は僅かと考えられました。代謝物Aについては、家畜の飼料として利用される稲わら中の残留量はプロパニルに比べて高かったのですけれども、ニワトリを用いた体内運命試験でのみ10%TRRを超えて認められ、ヤギを用いた試験では残留量は最大1.33%TRRと僅かであったことから、農産物、畜産物、魚介類中の暴露評価対象物質をプロパニル（親化合物のみ）と設定する案としております。

43ページ、上の部分に、このことに関して【事務局より】で、暴露評価対象物質を親のみとすることについてお尋ねをさせていただいておりました。この点について、渡邊先生、本多先生、義澤先生、いずれも事務局案に同意しますという旨、コメントをいただいております。

43ページ4行目から、ADIに係る記載でございます。まず、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量5 mg/kg体重/日でございました。ここで認められた所見について軽微であると考えられたことから、最小毒性量を用いたことによる安全係数を3とすることが妥当であるとする案としております。

この点について山手先生から、3とした根拠については同意しますが、2あるいは4としない理由について、過去の同様の剤に照らし合わせて部会での議論が必要ではないでしょうかという旨、コメントをいただいております。

なお、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で無毒性量を設定できなかったのですけれども、最小毒性量及び認められた所見の程度から、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量を根拠としてADIを設定するという事で、安全性は確保できるという案としております。

ADIについては、イヌの1年間慢性毒性試験の最小毒性量から安全係数300で除した0.016 mg/kg体重/日という案にしております。

43ページ17行目からARfDに関する記載でございます。この点について、44ページ5行目からの【事務局より】のボックスの中を御説明いたします。まず、本剤については急性毒性試験において750 mg/kg体重投与群の雌雄で嗜眠、運動失調等が投与1時間後以降に認められております。また、同用量で死亡が雌雄各1例、雄は投与1日後、雌は投与2日後に認められていることから、ARfDを設定する案としております。

その検討に当たって、以下①、②、③の部分について御説明いたします。まず、前回御審議いただいた際に、その他試験に記載をしておりますラットを用いたMetHbに対する影響検討試験において、500 ppm以上投与群の投与1日に認められたMetHbの増加について、対照群又は投与群の投与前値の範囲内であって毒性学的意義はないと考えられ、ARfDのエンドポイントとはしないという旨、御審議をいただきました。

一方、本剤の投与によって貧血が生じていること、また、SDラットを用いた急性経口毒性試験において1,080 mg/kg体重以上の雄でチアノーゼが認められていることから、先ほどのラットを用いたMetHbに対する影響検討試験で700 ppmを超える用量を投与した場合に、投与1日で毒性学的意義のあるMetHbの増加が起こるという可能性を否定はできないと考えました。

②として、今回、一般薬理試験において幾つかの所見が認められておりますけれども、いずれの試験も片性5匹での実施でございまして、認められた所見について程度が軽度であると考えられたことから、あわせてARfDのエンドポイントとはしないと考えました。

急性毒性試験をARfDの設定根拠とする場合、最低用量で毒性所見が認められたということから、追加の安全係数を10とした場合にARfDは0.75 mg/kg体重となります。一方、ラットを用いたMetHbに対する影響検討試験を設定根拠とする場合ですが、ARfDは0.57 mg/kg体重というふうに算出されます。後者のほうが値が小さいということから、ラットのMetHbに対する影響検討試験からARfDを設定することで、安全性は担保されると考えた次第でございます。

以上の点につきまして、先生方に御確認をいただいたところ、山手先生、義澤先生、久野先生からは、事務局の提案に同意しますという旨、コメントをいただいております。

松本先生からいただいたコメントについて御紹介します。机上配布資料2-2をあわせて御覧いただければと思います。松本先生からは、事務局案のとおり、ARfDの設定を考慮する必要があるということについては同感ですといただいておりますが、チアノーゼがMetHbの上昇によるとすれば、数%を超えている可能性が考えられます。前回御審議いただいた中で、その他試験のMetHbに対する影響検討試験（ラット）、また同試験（イヌ）の結果がARfDの設定根拠にならなかったという点に注意する必要があると思いますと。

ラットを用いた影響検討試験においては、対照群の値が1.9%、2.0%を示すものもあり、最大で2.9%でございました。平均でも1.2%の群があったということから、投与群の値と同等であり、前回御審議の際には毒性と判断されませんでした。この測定値のばらつきについては、測定法が関係していると考えられますと。

机上配布資料 2-2 を御覧いただきたいのですけれども、MetHb の測定法として Evelyn & Malloy 法がすぐれているということ、こちらは 1 ページに記載をされております。また、ヒトの臨床領域でもこの方法で 1.5% を超えた場合は酸化剤等の暴露を疑うべきとされております。松本先生のところでも、Evelyn & Malloy 法で測定した無処置ラットの値は 1% 未満で、1% を超えるのは薬物投与の場合のみであったということを経験していますと。今回出されている試験成績で MetHb のデータを見る限り、その他の試験では簡易法が用いられたと思われますと。したがって、個人的には毒性ターゲットとなる項目を簡易法で測定し、経時的变化も調べられていないという点については、評価上の支障になっていると思いますが、方法論まで入り込めないのでしょうと。いずれにせよ、結論を導かないといけけないので、委員の先生方に御意見をいただきたいという旨のコメントをいただいております。

以上となります。御検討をお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。

食品健康影響評価のまとめですけれども、まず、動物代謝の部分で、小澤先生、何か御追加とかはありますか。

○小澤専門委員

特にはないのですけれども、休んでいたのが悪いので、今ごろ蒸し返して申しわけないのですけれども、やはり先ほどの中島先生のコメント対応のところを見ていて、芳香族の第一級アミンの *N*-ヒドロキシ体が出るので、これは血液に出るのだろうかと思いながら拝聴していたのですけれども、やはり考えなければいけないことが色々出てきているということで、これは毒性の先生方の御意見を拝聴したいと思いますけれども、やはりその点は大いに気になったところです。方法論の問題もあるようですし、何%以上出ているような動物の所見が出ているということは、実際はどうなのかということは考えていかなければいけないのかなと思いました。それだけです。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、植物代謝のほうで何か御意見、御追加はありますか。本多先生、渡邊先生は。

○渡邊専門委員

特にございません。

○本多専門委員

私もございません。

○松本座長

ありがとうございました。

事前に確認いただいて、先生方から暴露評価対象物質についての御意見もいただいておりますので、それでよろしいかと思います。

あと、毒性の部分ですけれども、1点、43ページの13行目ですが、山手先生から、安全係数の追加3ということを用いた理由というか、3を用いたことについて議論をしておく必要はないかという御指摘がございましたが、この点、平林先生、よろしいですか。

○平林座長代理

これはNOAELがとれないで、LOAELをとるということからすると、追加の係数が必要になるということとして、標準は大体3を使ってきたと認識しております。

ここでの200 ppmのデータが、かなり軽いものであればもうちょっと減らす、あるいは重いものであれば、もう少し増やすという調整をするということはある得ると思いますが、ここでは大体10%ちょっとを超える程度の、弱過ぎるということはありませんが、懸念がかなり強いということでもないということからすると、標準的な3を使うということによってよろしいかと思えます。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生、何か御追加はありますか。

○久野専門委員

平林先生と同じで、経験的にそうであればそれでいいかなと思います。

○松本座長

義澤先生もよろしいですか。

○義澤座長代理

特にございません。

○松本座長

ヘモジデリンの沈着も弱いですが、病理の所見が伴っているし、今、平林先生が御説明になったように、一般的という言い方は変ですが、ごく通常にみられる毒性の所見だったのではないかと私も思いますので、そういうことで追加の安全係数を3にしたということによろしいのではないかと思います。

次にARfDについてですけれども、先生方からは、今御説明いただいた事務局案で問題ありませんという御意見でしたが、特に御追加はございますか。よろしいですか。

私から幾つかコメントをさせていただいたのですが、修正でもないのですけれども、書き過ぎたかなという部分もあって、私の意見の3行目ですけれども、チアノーゼがMetHbの上昇だけによるものであれば数%と言ってもいいのですけれども、循環障害のような影響も高用量で少しあるので、MetHbのみでチアノーゼが起こったとはちょっと考えないほうがいいのかなと思いました。そういう意味で、数%というのは少し書き過ぎたかなという気がしました。

私が言いたかったのは、この剤のエンドポイントといいますか、毒性の一番大事なところの一つとしてMetHbの値があるのですけれども、今御説明いただいたように、どう見てもばらつきの大きい簡易的な方法で測定したのではないかなという気がしています。それ

で、せっかくちゃんと評価したいのに、例えば経時的な変化が1日置きにしかデータがない。本来だったら3時間後、6時間後、12時間後というデータがあって、その推移を見た上で急性参照用量をもちろん考えればいいと私も思うのですけれども、その辺が評価書の不備とも言いにくいのですけれども、難しくしているなとは思いました。

ただ、これも事務局から御説明がありましたけれども、1,000 mg/kg体重を下回る750 mg/kg体重で死亡例があるということが明らかですので、何らかの方法でARfDの根拠になるものを探さなければいけない。そこは私も全く同感でして、そういう意味で事務局から出していただいたMetHbに対する影響検討試験の中から拾い出していただいたこの値というのは、私は納得できるかなと思いましたが、ここは大事なところなので、毒性の先生方、オーケーですという意見はいただいたのですけれども、特に何かございましたら。久野先生、何かありましたら。

○久野専門委員

松本先生が言われることはよくわかりましたし、その上でARfDを設定するという方向性もよくわかりますので、事務局案はよく練られていますので、これでいいかなと考えます。

○松本座長

ありがとうございます。

義澤先生、平林先生、よろしいでしょうか。

○義澤座長代理

はい。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

特に先生方からの意見がないようですので、ARfDについては、45ページにありますけれども、ラットのMetHbに対する影響検討試験から、57 mg/kg体重を無毒性量としてARfDを0.75にするということにさせていただこうと思いますが、これでよろしいですか。何かございますか。

○義澤座長代理

これでいいです。

○松本座長

ありがとうございました。

○横山課長補佐

終わりかけのところ、申しわけありません。ADIの設定のところでも事務局のほうから具体的に御説明が欠けている部分があったので、少し補足で御確認いただきたい点がございまして、申しわけございません。

47ページを御覧いただくとわかりやすいかと思うのですけれども、無毒性量のとれてい

ない試験が、先ほど御確認いただいたイヌの試験のほかに、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験がございまして、こちらの最小毒性量が9になります。最初の最小毒性量はイヌの5になりまして、今の案がこの5から安全係数3を追加したということで御提案いただいているもので、こちらのラットの併合試験のLOAEL所見、最小毒性量の所見も、具体的には28ページから29ページになるのですが、ラットのほうのLOAEL所見もヘモジデリン沈着とか、腎の近位曲尿細管の上皮細胞の褐色色素沈着、MetHb増加といった、先ほどのイヌのLOAEL所見と似たような所見になっております。これを両方比較しまして、ラットの最小毒性量のほうがイヌの最小毒性量より大きな値、上の用量ということもありまして、イヌから3を追加してADIで管理できればラットのほうは大丈夫であろうというような内容としているところございまして、念のため、ここの考え方もよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

○松本座長

今、事務局から御説明いただいた、ラットでもNOAELがとれていないという結果ですが、今の説明でよろしいでしょうか。用量差もあるので問題ないかなと思いますけれども、そういう回答でよろしいでしょうか。

それでは、もとに戻らせていただいて、この評価書の原案どおりのADIはイヌ試験の最小毒性量の5 mg/kg体重/日をベースにして安全係数300で設定するという、この原文のままとさせていただきます。

それでは、本日の審議を踏まえ、プロパニルの一日内摂取許容量(ADI)につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の最小毒性量である5 mg/kg体重/日を安全係数300で除した0.016 mg/kg体重/日、また急性参照用量(ARfD)につきましては、ラットを用いたMetHbに対する影響検討試験の無毒性量である57 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.57 mg/kg体重としたいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○松本座長

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御説明願います。

○横山課長補佐

軽微な修正がございましたが、先ほど御確認いただきましたので、事務局のほうで修正させていただいてよろしいでしょうか。

○松本座長

よろしくお願いします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○松本座長

今後の進め方についてお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案については以上でございます。特にございませんでしたら、日程をよろしいでしょうか。

○松本座長

よろしくお願いします。

○横山課長補佐

本部会につきましては、次回は11月5日月曜日、幹事会につきましては10月12日金曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長

ほかに何かございますでしょうか。ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。

以上