

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第89回会合議事録

1. 日時 令和2年3月23日（月） 13:59～16:30

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（エタボキサム、プロクロラズ）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、小澤専門委員、久野専門委員、栗形専門委員、
本多専門委員、増村専門委員、山本専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、
塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、川井技術参与、
柳澤技術参与

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 エタボキサム農薬評価書（案）（非公表）

資料3 プロクロラズ農薬評価書（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 エタボキサム参考資料（非公表）

机上配布資料2 プロクロラズ参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第89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名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます

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（エタボキサム、プロクロラズ）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として農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2としてエタボキサム農薬評価書（案）、

資料3としてプロクロラズ農薬評価書（案）、

資料4として論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を5点御用意しております。

机上配布資料1－①がエタボキサムのイヌのデータ、

1－②はコレステロールの値です。

1－③が今回主に御審議いただく内容以外の点についていただいたコメントをおまとめたもの。

机上配布資料2がエタボキサムに関するもので、2－①がウサギの発生毒性試験の予備試験、

2－②が本試験の体重の推移に関するデータとなります。

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

○松本座長

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

○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。

○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、議事に入ります。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、プロクロラズ、エタボキサムの順に行いたいと思います。

それでは農薬（プロクロラズ）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、事務局より説明いただけますでしょうか。

○福地専門官

よろしくお願いいたします。

それでは、資料3をお願いいたします。農薬評価書（案）プロクロラズでございます。

前回2月の部会で、食品健康影響評価の前まで御審議をいただいております、引き続き御審議をお願いいたします。

前回御審議いただいた際に、本剤のARfDを設定する必要があるかどうかということについて御議論をいただきまして、急性毒性試験等における毒性影響の発生状況から、本剤はARfDの設定が必要と御意見をいただきまして、具体的なエンドポイントの御検討について、本日お願いいたします。

4ページをお願いいたします。

審議の経緯でございますけれども、本剤は暫定基準が設定されている剤でございます、昨年12月に小麦、大麦等の残留基準設定に係る評価要請がなされたものでございます。

9、10ページをお願いいたします。

本剤の概要でございますけれども、イミダゾール系の殺菌剤でございます、糸状菌に対してステロール生合成におけるC14位の脱メチル化酵素を阻害することにより、殺菌作用を示すと考えられているものでございます。

11ページをお願いいたします。動物体内運命試験でございます。

こちらは審議済みでございます、先生方から特段のコメントはいただいております。

14行目からのラット①の試験でございますけれども、こちらは審議済みでございますが、川西委員から御指摘をいただいております。

表1の T_{max} 、 $T_{1/2}$ の値を御覧いただきたいのですが、 T_{max} と $T_{1/2}$ の値が非常に近いということと、100 mg/kg体重投与群の雄の血漿中の値を御覧いただきますと、 T_{max} の値よりも $T_{1/2}$ の値のほうが小さいところがございまして、ちょっとおかしいのではないかと御指摘をいただきました。

こちらの報告書で確認しましたところ、 $T_{1/2}$ については、計算式を使って算出されておまして、 T_{max} の値につきましては、試料を採取した時点で測定した濃度のうち、 C_{max} が

得られた測定時の時間を記載しているというところでございまして、よろしければこの点
が分かるように表 1 の脚注に記載をさせていただきたいと思います。御確認をお願いいた
します。

こちらの剤ですけれども、吸収率は12ページの 4 行目に記載のとおり、72.4～75.6%と
いうものでございます。

代謝物としまして、22行目から代謝の試験ですけれども、代謝物D、I、B、C等が認め
られております。

また、17ページからウシを用いた代謝試験がございまして、22ページにはニワトリを用
いた代謝試験がございます。

10%TRRを超える代謝物として、B、C、D、E、F、J等が認められているものでござい
ます。

動物体内運命試験まで、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、この評価書については一度審議済みですけれども、今、
事務局から御説明があった11ページの動物体内運命試験の①のところなのですが、今御説
明いただいたことを基に、表 1 の脚注に何か言葉を追記していただきたいということなの
ですが、今日は小澤先生お一人なので、今、急にこういう話が出てきていますので、この
後少し先生にお考えいただいてということですのでよろしいですか。

それとも、今でもよろしいですか。

○小澤専門委員

すみません。ちょっと全く予期していなかったもので、どうしましょう。

T_{max} とか C_{max} に関しては、測定値上から得られているということでしたね。

○横山課長補佐

そうですね。

測定ポイントが2時間、10時間、20時間、40時間というような形でプロットされていま
して。

○小澤専門委員

2時間、10時間、20時間。

○福地専門官

20時間、40時間、56時間、72時間。こちらが低用量の投与群になります。

○小澤専門委員

これが低用量ですね。

それで、10時間目の測定値が6.73で、これが一番高かったということなのですね。

そこは多分そうだろうと思うのですが、 $T_{1/2}$ については、2時間、10時間、20時間、40
時間、56時間、72時間と6ポイントあれば、多分消失相のところの傾きは出せるのだと思

うのですけれども、そうやっているということですか。

○横山課長補佐

そうですね。 $T_{1/2}$ は回帰式で計算したというような記載がありました。

○小澤専門委員

回帰式。そうでしたね。

○横山課長補佐

脚注に算出の仕方の違いを記載することで。

○小澤専門委員

そうですね。

というか、それ以外にやりようがないかと思うのです。

○川西委員

今日、ぱっと見たときに、あれっと思ったのですけれども、特に100 mg/kg体重のほうで T_{max} が20で $T_{1/2}$ が11.8とか、 T_{max} が20で $T_{1/2}$ が10.9ということで、いかにそうであろうと、どんな求め方をしても、こういう数字になるということがあるのかというのが非常に素朴な疑問です。

○小澤専門委員

それは確かにううっと思います。

私は低用量のほうを見て納得してしまったものですから、どうなのでしょう。

すみませんけれども、ちょっと考えさせてもらってもいいですか。

農薬抄録に少なくとも図ぐらいいは出ているのではないのかという気もするので、後で申し上げます。すみません。

○横山課長補佐

後で御覧いただけるとありがたいのですが、農薬抄録ですとIX-18ページに血中濃度の曲線と、その前のIX-17ページに消失半減期の値が出ていますので、御確認いただければと思います。

○小澤専門委員

そうですね。分かりました。

では、すみません。ちょっと時間を下さい。

○松本座長

進めていますので、小澤先生、よろしくお願いします。

お願いをしておきながらまた確認をするのは変ですけれども、動物代謝は全体的には特によろしいですか。

○小澤専門委員

全体的には問題ありません。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、次をお願いします。

○福地専門官

では、23ページの16行目からお願いいたします。

植物体内運命試験は審議済みでございまして、渡邊先生より特段修正点はない旨をいただいております。

植物体内運命試験では、24ページ以降ですけれども、10%TRRを超える代謝物として、B、C、Cの抱合体、D、E等が認められております。

そのほか、作物等残留試験まで特段のコメントはいただいてございません。

よろしくお願いいたします。

○松本座長

植物体内運命試験については、渡邊先生から特に修正点はございませんということですが、本多先生はいかがでしょう。

○本多専門委員

特にございません。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、次に進みましょうか。

○福地専門官

では、34ページからお願いいたします。

毒性試験全般につきまして、山手先生、久野先生よりコメントはない旨を頂戴しております。

35ページをお願いいたします。

急性毒性試験でございますけれども、表29につきまして、3行目の【事務局より】でございますけれども、ARfD設定に係る議論と関連するため、JMPR⑧のみに記載ある試験を全て追記した案としておりまして、平林先生から御同意をいただいております。

本剤ですけれども、36ページにございますとおり、ラットの経口でLD₅₀が1,600～3,240というものでございます。

37ページにマウスの結果がございまして、LD₅₀が1,650～2,400と算出されております。

また、1,000を少し超える用量で死亡がマウス、ラットともに認められております。

41ページから刺激性、皮膚感作性試験でして、こちらは審議済みで、特段コメントは頂戴しておりません。

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。

特段のことはなかったのですが、【事務局より】で表29についてJMPR⑧のみに記載ある試験を追記しましたということで、これは久野先生、よろしいですね。

○久野専門委員

はい。先に行ってください。

○松本座長

ありがとうございます。

私もこれでいいと思います。

ほかに、もしなければ、次に進んでください。

○福地専門官

41ページの12行目からお願いいたします。亜急性毒性試験でございます。

こちらは全て審議済みでございます、特段コメントは頂戴してございません。

次の慢性毒性に進めてよろしいでしょうか。

では、46ページをお願いいたします。慢性毒性試験、発がん性試験でございます。

イヌの2年間慢性毒性試験でございますけれども、こちらは審議済みでございます、11行目から15行目の記載につきまして、前回の御審議の結果を受けまして追記をさせていただいております。

こちらの13行目の「また」以降ですけれども、同個体で多形核好中球浸潤が認められたが、本剤投与による毒性影響ではないと考えられたと、この「毒性」の部分につきまして、平林先生から「要りますか」とコメントを頂戴しまして、削除をさせていただいております。

そのほか、慢性毒性試験、発がん性試験につきまして、コメントは頂戴しておりません。

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す。

まず、41ページからの亜急性毒性試験ですけれども、ここは特に御意見はないということですのでよろしいでしょうか。

○久野専門委員

はい。

○松本座長

そうしましたら、慢性毒性試験ですけれども、46ページの15行目のところに、平林先生から毒性影響ではないという「毒性」が不要ではないかとコメントをいただきましたけれども、これは取ってもよろしいですか。

○平林座長代理

はい。

○松本座長

久野先生、よろしいですか。

○久野専門委員

はい。結構です。

○松本座長

では、これはこのようにします。

あとは、慢性試験について特段コメントはございませんでしたが、よろしいですね。

特にないようですので、次に生殖発生毒性のほうをお願いします。

○福地専門官

では、49ページ目の4行目からお願いいたします。生殖発生毒性試験。

5行目から、ラットの2世代繁殖試験でございます。

こちらの13行目から17行目をお願いいたします。

P世代の、親動物の雄で認められました攻撃的行動の期間延長につきまして、前回部会で御議論をいただきまして、13行目から17行目について事務局より追記をさせていただいております。

先ほどの2年間のイヌの試験のところで、平林先生からコメントをいただいた関連でございますけれども、16行目から17行目について「検体投与による影響ではないと考えられた」との記載としております。

こちらの攻撃的行動の期間延長ですけれども、対照群を含む全ての群で認められておりまして、150 ppm以上投与群からその攻撃的行動が見られた期間が延長したという所見でございます。

こちらについて「検体投与による影響ではない」としたほうがよろしいか、「検体投与による毒性影響ではないと考えられた」との記載としたほうがよろしいか、御確認をいただければと思います。

続きまして、50ページ目の【事務局より】のボックスをお願いいたします。

前回の御審議で、難産による死亡や分娩時間延長等の繁殖毒性について、単回投与により生じる可能性があるかどうか、御議論をいただきました。いずれも単回で起き得る影響であるけれども、所見の程度から考えて、単回投与によるものではないと考えられるとの御意見をいただいております。

先生方からは特に追加のコメントはいただいております。

続きまして、51ページの24行目をお願いいたします。発生毒性試験（ウサギ）②でございます。

52ページの【事務局より】をお願いいたします。

前回、事務局がARfDの案として御提示したものとして、ボックスの1ポツ目にありますとおり、本試験の最高用量の160の投与群で体重増加抑制、また摂餌量減少が認められておりまして、こちらについてARfDのエンドポイントとする案としておりました。

先生方から、こちらの変化の程度が僅かであり、エンドポイントにならないとの御意見をいただいております。

一方で、予備試験の結果ですけれども、250の用量で死亡が認められておりまして、また、その下の200の用量で妊娠6～11日に体重減少が認められておりまして、エンドポイ

ントになり得るとの御意見をいただいております。予備試験の結果であること、また、本試験の最高用量の160との用量の差が小さいことから、引き続き御議論をいただくこととされました。

こちらの試験を根拠として、ARfDを設定する案としまして、前回審議で御提示しました事務局案〈案1〉に加えまして、予備試験の結果を用いた〈案2〉を作成しまして、また、52ページの10行目、13行目にARfDのエンドポイントの判断に関する記載案を脚注として記載をしております。

案1ですけれども、本試験の160で認められた体重増加抑制と摂餌量減少をARfDのエンドポイントとする案としておりまして、こちらは対照群との差は僅かですが、胎児期に吸収数増加を伴う用量でございます。

案2ですけれども、予備試験、また本試験を総合評価しまして、予備試験の200で認められた体重減少、摂餌量減少をARfDのエンドポイントとする案でございます。

こちらにつきましては、無毒性量160と死亡が認められた用量250の差が小さいということがございます。

先生方からのコメントですけれども、53ページのボックスをお願いいたします。

栗形先生から、予備試験では毎日体重が測定されており、投与開始直後の200と250の体重の推移から、単回投与というよりも3～4回の投与によって影響が出ると考えられること、投与開始後の体重の推移も、初期は僅かな変化であること、また、250の死亡も投与5～8回後に死亡していること、また、予備試験のせいか、体重が対照群、低用量群、高用量群という動物の順番でスタートしており、再現性に不安を感じるということ、これらから考えると、ARfDの対象とするにはやや弱い変化と考えられるといただいております。

ただし、投与開始後、比較的初期に死亡することから、カットオフとするよりも、予備試験の結果からARfDを設定することでもよいかと思っておりますといただいております。

また、山本先生から、予備試験の200の投与群で、投与1日目から体重が減少しているもので、案2がよいと思うとのコメントを頂戴しております。

また、1点御確認をお願いしたいところがございまして、52ページにお戻りいただきまして、表50の胎児の胎児吸収数増加の所見でございますけれども、こちらは前回部会の際に、先生方から本試験で12例の胎児吸収が認められておりまして、このうち胚子期では3例、胎児期では9例の死亡が認められておりまして、対照群に対して増加しているのは胎児期の死亡であるため、単回投与により生じるものではないと御意見を頂戴しております。

こちらの点も考慮しまして、こちらの所見名は「胎児吸収数増加」でよろしいか、「胎児死亡増加」としたほうがよろしいか、いま一度御確認をお願いしたいと考えております。

生殖の試験まで、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

49ページからですけれども、今、事務局から御説明いただきましたように、13行目から

17行目ぐらいのところですけども、前回の議論を踏まえて文章を作っていただきましたけれども、この5行について特に御意見等がありますか。「検体投与による影響ではないと考えられた」というところの「影響」の前に「毒性影響ではない」と「毒性」を入れるかどうかという点について御意見をいただけましたらと思います。

49ページの17行目です。

○栗形専門委員

イヌと統一していただいて、「毒性」はなくていいと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

では、この本文のままということにさせていただきます。

次が50ページの3行目からのボックスですけども、前回、審議させていただきましたが、この点については、単回投与によるものではないという意見をいただいたということで、これはこれでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

次が51ページの発生毒性、ウサギの②ですけども、52ページにボックスがけの部分がありまして、今、御説明いただいたように、前回の審議も踏まえまして、事務局より案1と案2を提案いただきました。

案1は、本試験の160 mg/kg体重で見られた体重増加抑制と摂餌量減少をARfDのエンドポイントとするという点については、お二人の先生ともエンドポイントにしないほうがいいという御意見で、案2の予備試験及び本試験を総合評価して、200 mg/kg体重/日で見られた体重減少と摂餌量減少をARfDのエンドポイントとする。そういう意見に対して、案2がいいのではないかというお二人の先生の意見なのですが、この点について、特にコメントといいますか、何か御追加はありますか。

○栗形専門委員

53ページのボックスに記載したとおりなのですが、試験だけ見ればARfDに取るには若干弱い毒性なのですが、本試験あるいは予備試験の結果を考えてみますと、160 mg/kg体重/日、200 mg/kg体重/日、250 mg/kg体重/日はいずれも近いのですけれども、やはりどこかで投与初期に動物が死亡する確率は否定できないので、案2でよろしいかと思います。

○松本座長

ありがとうございます。

試験も古い年代のもので、評価が非常に難しいと思いますけれども、専門の先生にそのように判断いただきましたので、ここは案2ということで進めさせていただこうと思います。

もう一点、52ページの表50の記載ぶりなのですが、胎児の部分の「胎児吸収数増加」と、この表現はこれでよろしいですか。

○葉形専門委員

このままで大丈夫です。

○松本座長

ありがとうございました。

そうしましたら、発生毒性の点でほかに何か御追加等がありますか。よろしいですか。

よろしければ、遺伝毒性試験のほうをお願いします。

○川西委員

先ほどの点で、私の勘違いもあって、混乱をさせたことが解けたので、これは前も一度勘違いしてしまったことがあって、半減期というのは、結局、マックスのときからの時間だということで、 $T_{1/2}$ は開始点からのちょうど2分の1のときの時間ではなくて、マックスからの時間が $T_{1/2}$ だということを、私は勘違いをして取ってしまった。

小澤先生、悩ませてしまつてすみませんでした。

○小澤専門委員

いいえ、とんでもないです。

○川西委員

そういうことで、これの表記を僕は時々勘違いしているようです。

すみませんでした。

以上です。

小澤先生、すみません。わざわざ来ていただいているのに。

○小澤専門委員

とんでもないです。

○松本座長

分かりました。

そうしましたら、11ページの表1の脚注はなしということでよろしいのですか。

○川西委員

脚注はあっても。

○小澤専門委員

あったほうがいいですか。

○松本座長

つけますか。

○川西委員

いや、こういうものだと分かっているれば。

○松本座長

そうですね。

○小澤専門委員

ちょっといいですか。

この種の議論というか、 $C_{\max}$ あるいはそれを与える $T_{\max}$ 、それから $T_{1/2}$ というものを決めるに当たっては、農薬抄録のIX-18を御覧になっていただいたほうがいいのかも分かりませんが、IX-18にいいグラフが載っているのです。

IX-18を見ますと、雄ラットの一番高いところは123だと。それが投与後20時間を経過したところだということですよ。

その後、40時間が次の測定値になるのだと思いますが、そこではかなり急峻に落ちていて、縦軸はいわゆる算術目盛りですから、0、30、60とあるので、大体40ぐらいかと読むわけです。

それから、その次が56時間ということで、10～12ぐらいと読みますかという感じです。

最後の72時間が、これはなかなか読み難いものがありますけれども、3～5ぐらいのどこかと、そんなふうを読むわけです。

そうすると、40時間ぐらいから後のところを、縦軸を今度は片対数目盛りにするのです。底を10にした目盛りにして、私は今、この評価書案の余白のところにそういう形で書いてみたのですが、40時間の40のところから、32時間経過した、32時間というのは大体30時間ぐらいかと思っていと思うのですが、30時間ぐらい経過した、つまり72時間ぐらいの値が3～5まで落ちているというわけです。ということは、その40時間40から10分の1ぐらいに落ちているという形になるわけです。

そうすると、半減値が大体10～11時間というところだと言っていますが、11時間で考えると考えやすいかと思うのですが、40時間目から72時間目までは32時間経過しているわけです。半減期が11時間だとすると、3半減期経過しているわけです。

そうすると、40が半分になると20になります。それがまた半分になると10になります。そこからまた半分になったということですから、ちょうど5ぐらいということで、大体そうやって半減期は出すものなので、本当にアバウトな縦軸対数目盛りのグラフも書いてみたのですが、10.9時間というのはリーズナブルな線ではないかと思えるので、私としては特段脚注を書かなければいけないとは思わないのですが、後はどうしましょう。事務局にお任せしてもいいですか。

松本座長

そうですね。

今のような御説明でよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

分かりました。

では、脚注の件は、それで一旦。

○小澤専門委員

いいと思いますけれどもね。

○松本座長

ありがとうございました。

○川西委員

申し訳ないです。私は納得しています。

○松本座長

それでは、話を元に戻させていただいて、次は、遺伝毒性のほうに移ってよろしいでしょうか。

よろしくお願いします。

○福地専門官

54ページから遺伝毒性試験でございます。

こちらは審議済みでございまして、生体において問題となる遺伝毒性はないと御判断いただいております。

増村先生から特段コメントはない旨を頂戴しております。

○松本座長

ありがとうございました。

遺伝毒性については、特にコメントはございませんということでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、その他の試験のほうをお願いします。

○福地専門官

では、56ページの3行目から、その他の試験でございます。

肝薬物代謝酵素誘導試験は審議済みでございますが、事務局から1点お伺いをさせていただきます。59ページのボックスの中をお願いいたします。

前回御審議の際に、本試験ではBrdUによる増殖活性や核内受容体への活性が測定されておらず、フェノバルビタールの発がん性機序と同等であると判断できないことから、フェノバルビタールの発がん性機序と類似したものであると考えられたとの記載はせずに、事実のみの記載とすることとされておりました。

「肝腫瘍の発生機序は明らかとはならなかった」との記載は必要ないか、御確認をお願いしておりました。

小澤先生、中島先生より、事実のみの記載でよいと思いますとの旨を頂戴しております。

小澤先生から、ほかの剤も含め、腫瘍プロモーション関連作用がありそうかどうかを推定する目的で、薬物代謝酵素誘導試験が組まれてきます。プロクロラズのその他の試験の結果から、腫瘍プロモーション作用との関連の推定にまで持っていくのは無理があると考えますといただいております。

また、中島先生から、58ページ目の5行目から6行目につきまして「14. (1) ②」は次の文にもあると内容が重複するので、1文目は「14. (1) ①」のみとして、ラットだけでまとめるのはいかがでしょうかと頂戴しまして、事務局のほうで修文をさせていただ

いております。

これに関連しまして、ページをお戻りいただきまして、56ページの5行目から8行目の記載について御覧ください。

平林先生から、先ほどの【事務局より】を受けまして、この試験だけで発がん機序が明らかにできるわけではないということかと思えますとコメントを頂戴しまして、御修文をいただいております。

こちらはいただいた御修文案でございますけれども「手がかりを得る」との記載が、これまでの評価書で記載をしておりますので、よろしければ、こちらについては事務局案とさせていただきます。先生の御趣旨であるこれだけの試験でその機序が分かるわけではないという意味が伝わるように、58ページからのまとめの文章について少し工夫をさせていただきますと考えております。

また、58ページの5行目、6行目を御覧いただきたいのですが、プロクロラズは、陽性対照のフェノバルビタールと同様に、肝薬物代謝酵素誘導を示したという文につきまして、こちらは事務局のほうで記載をしているのですが、フェノバルビタールと同様にと記載をしておりますが、本剤がフェノバルビタール型の酵素誘導と言ってよいのかどうかということも含めて、御確認をいただきたいと考えております。

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。

その他試験については、今の説明の順番で行くと、59ページに【事務局より】というボックスがあって「肝腫瘍の発生機序は明らかにならなかった」という文面の記載は必要ないかということについて、小澤先生、中島先生からも、お二人の先生とも事実のみを記載するということだと思いますというお返事をいただきました。

この点については、小澤先生、特によろしいですか。

○小澤専門委員

ええ。私の言ったとおりです。事実のみの記載でいいと思います。

○松本座長

それと、このことに関連して、中島先生から、14. (1) ②、58ページの下ですが、そのところに重複している部分があるので、ラットだけでまとめるのはいかがでしょうかということで、これは直っているのですか。工夫することだったのですか。

○平林座長代理

直っています。

○松本座長

直っていますね。

それで、コメントは、平林先生から、56ページの6行目から7行目ですが、今、赤字になっているとおり、修正をいただきましたが、この点については、特によろしいで

すか。

○平林座長代理

これは、ただいま事務局のほうから御説明がありましたとおりで、これまでどおりの書き方で、後のまとめのほうにこの試験の意味づけを分かるように書いてくださるということです、それで結構でございます。

○松本座長

ありがとうございます。

今、事務局から御説明いただいた事務局案とさせていただくということです。

もう一点が、58ページの5、6行目のところですが、プロクロラズは陽性対照のPB型の酵素誘導と同様にという修文案をいただきましたが、小澤先生、この点はどうでしょうか。

○小澤専門委員

「プロクロラズは陽性対照のPBと同様に」なのですよ。 「PB型」ではないですよ。

○平林座長代理

多分、事務局の御質問はPB型の酵素誘導とまで言えるのか否かというような御質問だったかと思います。

○小澤専門委員

私は言えないと思います。ここは絶対に言っては駄目だと思います。

○松本座長

ということは、この元のままでいい。

○小澤専門委員

元のままというか、ここに書いていただいたように「PBと同様に」ならまだいいかなと。

シトクロムP450の含量が上がっていることは確かですから、書くのなら「PBと同様に」ならいいのです。もう一言言いますと、「PB型」と言うためには、ペントキシレゾルフィンというCYP2Bにスペシフィックな基質の上昇を測らないと駄目なのです。それがあつたら「PB型」と言ってもいいかもしれないぐらいは思いますけれども。

○松本座長

分かりました。

○小澤専門委員

これはトータルP450なので、それをもって「PB型」などと言っては絶対に駄目だということです。

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、この文案は、元の文章のままということです。

○横山課長補佐

今、お伺いした御意見ですと、フェノバル型とは到底言えないということで、今の書き方ですと誤解が生じるので、あえてフェノバルビタールのことは記載しなくてよろしいの

かと思ったのですけれども、いかがですか。

ここに書けることがほとんどないかと思うのです。「P450とCYBの酵素誘導を示したが」でしょうか。

小澤先生からは、書くに及ばずとは言われているのですけれども、何か「腫瘍の発現機序との関係は明らかにならなかった」とか、そういうものを加えておいたほうがむしろ分かりやすいかと思うのですけれども、いかがですか。

○小澤専門委員

そこは、私は色々とうるさいことを言いたいところなのです。

書くのなら「代謝酵素誘導」と書かないで、「シトクロムP450含量の増加」にとどめたらどうですか。だって、事実はシトクロムP450含量の増加ではないですか。なので、事実だけを書くのであれば「プロクロラズは陽性対照のフェノバルビタールと同様に、肝シトクロムP450含量の増加を示した」と言うのなら、私は納得します。

○松本座長

ありがとうございました。

では、この文章に「P450」を入れるということですか。

○小澤専門委員

「肝シトクロムP450含量の増加を示した」ならいいかと思います。

○松本座長

ということでよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。ありがとうございます。

○川西委員

57ページの表53に、ラットのほうはAHとNADMは、一応は誘導しているのですよね。

だから、この時代は1983年だから、フェノバル型とか何とか言うのは、この当時でもこのままではまずいけれども、酵素誘導というのは、マウスのほうがP450とシトクロムb5しかないけれども、酵素誘導までは言ってもいいのかと思います。

○小澤専門委員

なるほど。

○吉田（緑）委員

私は、2020年現在を評価しているので、足りないところは足りないと言っておきませんと。

酵素誘導は、腫瘍には結びつかない、肥大だけを示すものでございます。アソシエートイベントであって、キーイベントではないという考えでよろしいのですよね、小澤先生。

○小澤専門委員

そのとおりだと思います。

○吉田（緑）委員

肥大はキーイベントではございません。

○小澤専門委員

もう一つ思いついてしまったのですけれども、中島先生のラットのことだけにしたらどうかという御意見がありました。それに従って直していただいているので、私がさっきシトクロムP450含量と言ったのは、マウスのデータで、ラットにもあることはあるのですが、ラットについては、川西先生から御指摘いただいたように、AHとNADM、恐らくこれはCYPの1Aの酵素誘導なのだと思うのです。

だけれども、まさか評価書に「1Aの」とは書けないでしょうから、悩めますね。

ラットでまとめているので、「肝薬物代謝酵素誘導を示した」でもいいかという気にもなってしまうのですけれども。

○吉田（緑）委員

結局、腫瘍の増殖活性がより強く出ているのは、恐らくマウスだと思うのです。ラットは、確かに非常に有意差はついているけれども、この程度ということですよ。

今までよく見るのは、実際に活性を測っていただくと、やはり数倍上がっているというようなパターンではないかと思うのですが、小澤先生にラットとマウスは測っている酵素は違いますし、実際に出てくる毒性としても、結局ラットは肥大にとどまっていて、マウスは恐らくそこからもう一段先に進んでいるというパターンだと思うのです。

ラットとマウスをあえて一緒にしていただく必要はないと私は考えますので、その辺りは中島先生と小澤先生で文言を決めていただくのが一番私たちとしてはありがたいと、きっと皆さん思っているのではないかと思います。

○小澤専門委員

分かりました。

そうしたら、事務局に間に入っていて、関係者全員入りで中島先生とのやり取りをするというような形を作っていただければ、協力させていただきたいと思いますが、それでいいですか。

○松本座長

よろしいですか。

そうしましたら、今のまとめの部分も文案をお二人の先生と事務局で案を作ってくださいということでお願いします。

○小澤専門委員

分かりました。

○松本座長

ありがとうございました。

それでその他試験はよかったでしょうか。全部やりましたね。

そうしましたら、食品健康影響評価をお願いします。

○福地専門官

では、60ページの食品健康影響評価でございます。

4行目からラットを用いた動物体内運命試験の結果を記載しております。

10行目から畜産物を用いた動物体内運命試験、13行目から植物体内運命試験の結果を記載しております。

また、16行目から作物残留試験、22行目から畜産物の残留試験の結果を記載しております。

25行目から毒性試験の結果を記載しております。プロクロラズ投与による影響は、主に体重、肝臓、前立腺に認められた。催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったとの記載案としております。

また、マウスを用いた発がん性試験において、雌雄で肝腫瘍の発生頻度増加が認められたが、腫瘍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、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられた。

ラットを用いた2世代繁殖毒性試験において、親動物の難産による死亡、分娩時間延長等が認められたとの記載案としております。

34行目から暴露評価対象物質に関する記載案でございます。植物体内運命試験、畜産物を用いた動物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、B、C、D、E、F、J並びに2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群が認められております。

代謝物B、C、D、E、F、Jはラットで認められております。

代謝物B、C、D、E、Fは2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物であり、作物及び畜産物残留試験ではプロクロラズ及びこれらの代謝物が一括して分析されていること、植物体内運命試験、畜産物を用いた動物体内運命試験の結果、これらの代謝物がプロクロラズより多く認められる場合があることを勘案し、農作物及び畜産物中の暴露評価対象物質をプロクロラズ及び2,4,6-トリクロロフェノキシ基を有する代謝物群と設定したとの記載案としております。

渡邊先生、本多先生から御同意をいただいております。

続きまして、7行目からですけれども、プロクロラズを用いた各試験における無毒性量等は、65ページにございます表55、単回経口投与等により生じる可能性があると考えられる毒性影響等は、69ページから記載があります表56に示しております。

ラットを用いた90日間亜急性毒性試験②において無毒性量が設定できておりませんが、より低い用量で検討されたラットを用いた90日間亜急性毒性試験①において無毒性量2.30が得られております。

さらに、より長期間実施された2年間慢性毒性／発がん性併合試験において無毒性量5.1が得られております。

また、イヌですけれども、90日間亜急性毒性試験における無毒性量は2.5が得られておりますが、より長期間実施された2年間慢性毒性試験において4.07が得られております。

これらは用量設定の差によるものであり、ラットにおける無毒性量は5.1、イヌにおける

無毒性量は4.07と考えられたとの記載案としております。

18行目からADIについての記載でございまして、以上のことから、イヌを用いた2年間慢性毒性試験における無毒性量4.07 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.04 mg/kg体重/日をADIと設定したとの記載案としております。

その下の【事務局より】ですけれども、こちらは先ほど御議論いただきましたARfDについて案1、案2を事務局のほうで記載させていただいておりましたが、先ほどの御議論を受けまして、案2ですけれども、62ページの9行目からになります。また、プロクロラズ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又は最小毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量160 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1.6 mg/kg体重をARfDと設定したとの記載案としております。

また、表56でございすけれども、70ページの案2のほうの表になるかと思しますので、こちらについて御確認いただければと思います。

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。

食品健康影響評価について御説明いただきました。

この点については御意見をいただいていませんが、渡邊先生、本多先生から、暴露評価対象物質は事務局案で問題ないと思いますという意見をいただきました。ありがとうございました。

先ほど、発生毒性のところで、ウサギの試験の案2を採用するとしていただきましたので、食品健康影響評価については今の御説明のとおりなのですが、この点に何か御追加等がありますか。

よろしいですか。

よろしければ、今回はARfDを設定するというのが目的でしたけれども、最後に行ってよろしいですか。

それでは、本日の審議を踏まえ、プロクロラズの許容一日摂取量、ADIにつきましては、イヌを用いた2年間慢性毒性試験における無毒性量である4.07 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.04 mg/kg体重/日、また、急性参照用量につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験における無毒性量である160 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した1.6 mg/kg体重としたいと思います。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、事務局より説明願います。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

評価書案を修正いたしまして、今の代謝による酵素誘導のところのまとめのところだけ、小澤先生と中島先生に御相談をさせていただきながらまとめさせていただきたいと思います。

ありがとうございました。

○松本座長

小澤先生一人ですけれども、よろしくお願いいたします。

○小澤専門委員

分かりました。

○松本座長

それでは、そのようにお願いします。

一旦、これで終わりでよろしいですね。

少し休みますか。

では、35分頃から再開ということでよろしくお願いします。

(休 憩)

○松本座長

それでは、時間になりましたので、続きまして農薬（エタボキサム）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、事務局より説明いただけるでしょうか。

○藤井専門職

では、資料2を御覧ください。農薬評価書（案）エタボキサム（第2版）でございます。

本剤の審議の経緯について、3ページにまとめております。

4行目からでございますが、今回、適用拡大申請に伴いまして、本年2月に厚生労働大臣から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。

本剤の概要については8ページを御覧ください。

用途は殺菌剤となっております。

構造式等については、記載のとおりでございます。

35行目から開発の経緯の記載がございます。チアゾールカルボキサミド系殺菌剤でございまして、病原菌の孢子形成等を阻害することにより殺菌効果を示すと考えられておりますが、具体的な作用機序の特定には至っていないというところでございます。

この点につきまして、9ページにボックスがございますが、義澤先生から1点コメントを頂戴しております。後ほど、その他の試験のところに記載がございますが、本剤は病原

菌の微小管に作用することで薬効を示すという記載がございますので、この具体的な作用機序の特定に至っていないというところとそこがあるのではないかと御趣旨のコメントをいただいております。

【事務局より】として、初版審議の経緯を書かせていただいております。

その他の試験に記載がございます、このサイトカラシンBを用いた細胞毒性試験については、*in vitro*の染色体異常試験の補足的な試験として行われたものでございます。

こちらは、細胞毒性が見られない低濃度で認められた分裂指数の増加に対する考察として、初版審議の際にその考察が出されておりました、その際の回答としてこういった病原菌の微小管に作用することで薬効を示すことが示唆されているというところから出てきておりました、評価書にも記載がされたところでございます。

一方、本剤は殺菌剤としての作用機序につきましては、検討が行われたのですが、十分な特定には至っていないというところが抄録に記載がございまして、よろしければ、開発の経緯の記載についてはこの前版までのとおりとさせていただければと考えております。

本剤は、海外では米国、カナダ等において登録されているものでございます。

10ページから安全性に係る試験の概要でございます。

動物体内運命試験について、今回追加されたデータはございません。小澤先生から特段の御意見はない旨を頂戴しております。

一部、事務局で最近のまとめ方に伴いまして、記載の修正等を行ったところがございしますので、御説明を申し上げます。

12ページをお願いいたします。

3行目から分布②として記載がございまして。こちらは、消化管内容物を含むものとしての記載が本文8行目、また、表3の中も消化管の内容物を含む値がございまして、こちらの記載を削除する案としております。

15ページをお願いいたします。

排泄のところの尿及び糞中排泄ですが、こちら9行目から11行目のところで、投与放射能が主に糞中に排泄されたという結果でございしますが、こちら最近のまとめ方に伴いまして、事務局で修文をさせていただいております。

動物体内運命試験については以上となります。

○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いて御説明いただきました。

まず、開発の経緯が8ページの37、38行目ですけれども、経緯について義澤先生から、資料の中で薬効がちゃんと書かれていますということでしたが、今、事務局からの御説明のとおりで、ここは「具体的な作用機序の特定には至っていない」という元の文章のままにしたいということでした。この点はよろしいでしょうか。

動物体内運命試験については、小澤先生からは特段意見がありませんということでした。

書きぶりについて、今、事務局から御説明いただいて、12、13、14、15ページに記載整備をしていただきました。

小澤先生、特によろしいでしょうか。

○小澤専門委員

「内容物を含む」は、今は書かないことにしているということです。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、特によろしいかと思いますので、次の植物体内運命試験のほうをお願いします。

○藤井専門職

では、16ページの13行目からお願いいたします。

17ページから植物体内運命試験でございますが、その前のページに【事務局より】を設けております。

今回、植物体内運命試験、またそのほかに環境の部分を含めまして追加されたデータはございません。植物体内におけるエタボキサムの主要代謝経路につきましては、こちらも最近のまとめ方に従いまして、各試験の結果を書いた後に、まとめとして記載を修正しております。

今回、本多先生からは特にコメントはない旨、また、渡邊先生からも植物代謝、土壌等環境動態について修正すべき点はない旨のコメントをいただいております。

今、御説明した植物体内における主要代謝経路については、20ページの6行目から8行目の部分に、これまでぶどうとばれいしょそれぞれの試験のところで本文中に記載がございましたが、まとめて20ページの部分に記載をするように事務局で修正を行っているところでございます。

そのほか、20ページの10行目から土壌中運命試験、また、24ページの10行目から水中運命試験等でございます。

26ページの16行目から土壌残留試験ですが、こちらは追加のデータはなく、先生方からコメント等もいただいております。

26ページの27行目から作物残留試験でございます。

今回、新たにキャベツ、ブロッコリー等の作物残留試験が提出されましたので、別紙3、60ページ以降に追記を行っております。

それに伴いまして、エタボキサムの最大残留値について、27ページの3行目以降の記載の修正を行っております。

併せて、推定摂取量につきましても、今回追加されたデータに基づきまして再計算を行っております、27ページの表18の記載の修正を行っております。

残留までは以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

17ページからの植物体内運命試験ですけれども、今、事務局から御説明がありましたように、記載ぶりの修正をさせていただきましたということと、26ページの作物残留試験に一部追加された試験がありましたけれども、これも特に御指摘の箇所がなかったということ、今回の再計算を基に、60ページ以降の作物残留試験成績の表を修正いただいて、それを基にエタボキサムの推定摂取量を計算し直しましたということです。

本多先生、渡邊先生から、特にコメントや修正すべき点はありませんということですけれども、本多先生、何か御追加はありますでしょうか。

○本多専門委員

ありません。

○松本座長

ありがとうございました。

それでは、次に一般薬理試験のほうをお願いします。

○藤井専門職

では、27ページの18行目からをお願いいたします。毒性の部分でございます。

今回、毒性試験につきましては、新たにラットを用いた急性神経毒性試験のほか、同じくラットを用いた亜急性経皮毒性試験、遺伝毒性試験の一部の試験、また、ラットを用いた免疫毒性試験が追加されております。

今回、ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。

また、イヌを用いた1年間慢性毒性試験がADIの設定根拠となっております。最小毒性量で肝細胞肥大のほか、コレステロールの増加も認められていることから、肝肥大ガイドラインに沿った所見の見直しを行いませんでしたというところです。

肝肥大の見直しについては、後ほど改めて御説明をしますが、以上について、義澤先生から承知しましたとのコメントを頂戴しております。

本剤は、急性毒性については、表20に記載のとおりで、経口のLD₅₀は5,000超というような結果となっております。

29ページをお願いいたします。7行目からラットの急性神経毒性試験でございます。

今回追加された試験でございまして、事務局から事前に2点お伺いをしていたしました。

①が1,000 mg/kg体重以上投与群の雄における投与6時間後に認められた運動性の増加及び立ち上がり回数増加と自発運動量低下についてです。こちらを毒性所見としない案としておりまして、その理由として3点記載をさせていただいております。

特に、運動性については、用量相関性が不明確であるということと、投与1日の運動性及び立ち上がり回数については、いずれの投与群においても投与前値に比べて低値であること、特に対照群で顕著であったことに起因して統計学的有意差が認められたと考えられ

ること。

自発運動量の測定については、投与 6 時間後において、高用量群で高ビーム及び低ビーム遮断回数の低値が認められておりますが、FOBでの結果と検体投与の影響に一貫性が認められないと考えられること。

さらに用量設定試験において、1,000 mg/kg体重以上投与群で、運動性であるとか立ち上がり回数に対する投与の影響が認められないということから、毒性所見としない案としております。

また【事務局より】②としましては、同じく1,000 mg/kg体重以上投与群の雌における投与 6 時間と 8 日後に認められた自発運動量の減少、こちらは高ビーム遮断回数の減少につきまして、同時期のオープンフィールド観察では、運動性及び立ち上がり回数に投与の影響が認められておらず、投与 1 日では対照群の投与18～24分の結果が高値であったことに起因して統計学的有意差が認められたと考えられること。

また、投与 8 日では用量相関性が不明確と考えられたことから、こちらも毒性所見としない案としておりました。

以上の 2 点につきまして、毒性の先生方から①、②ともに事務局案に同意する旨のコメントを頂戴しているところでございます。

急性神経毒性試験の結果ですが、1,000 mg/kg体重以上投与群の雄及び2,000 mg/kg体重投与群の雌で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雄で300 mg/kg体重、雌で1,000 mg/kg体重であると考えられ、急性神経毒性は認められなかったという記載案としております。

亜急性の前までは以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

一般薬理試験ですけれども、事務局からARfDの設定のための関連した所見を追記しましたということと、ADIの設定根拠であるイヌの 1 年の試験のトータルコレステロールについて、肝肥大のガイダンスに沿った肝臓の所見の見直しは、コレステロールのことがあるのでなかったということですので、これは個別にこの後出てきますので、そこで議論しようと思います。

一般薬理試験については、特にありません。急性神経毒性試験が今回追加されました。

急性神経毒性試験のうち、運動性の増加とか立ち上がり回数の増加、それから自発運動低下、こういう点について、いずれも毒性所見としませんでしたという点が一つ。それから、2 番目として、同じ1,000 mg/kg体重で認められた自発運動量の減少も毒性所見としませんでした。

この 2 点について、いずれの先生からも了解しましたということでした。

何か御追加はありますか。特によろしいですか。

よろしければ、亜急性毒性試験に進めてください。

○藤井専門職

では、30ページの9行目からお願いいたします。亜急性毒性試験でございます。

まず、ラットの90日間亜急性毒性試験に関しまして、32ページの5行目からのボックスを御覧ください。

今回、各所見の発生時期の追記を行っておりますが、ラットの90日試験について、①ですが、雌雄における体重増加抑制と摂餌量減少についてです。

報告書では、投与期間累積の増加量についてのみ統計検定が実施されておりました、各週の増加量を用いた検定が実施されておりましたが、報告書又は抄録の記載等を参照しまして、所見が認められた時期につきまして、まず、体重増加抑制について、650 ppm投与群の雄は投与2週以降、2,000 ppm投与群の雌雄については投与1週以降とし、摂餌量減少について、650 ppm以上投与群の雄は投与1～13週、2,000 ppm以上投与群の雌は投与1週以降という記載とする案としました。

併せまして、この2,000 ppm投与群の雌で投与1週に認められた体重増加抑制につきまして、同時期に摂餌量減少が認められておりました、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ない案としております。

これらの扱いについて、いずれの先生方からも事務局案に御同意いただく旨のコメントを頂戴しております。

また、亜急性のところでございますと、35ページをお願いいたします。15行目から今回追加されましたラットの28日間亜急性経皮毒性試験でございます。

本試験の結果としましては、全身性の無毒性量としましては、雄で300 mg/kg体重/日、雌で本試験の最高用量の1,000 mg/kg体重/日というような結果でございました。

こちらは先生方から特段のコメント等はいただいております。

亜急性については以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

30ページの下からですけれども、今回は2版で、特にARfDのエンドポイントを中心に問いかけがありました。

一つは、32ページのボックスですけれども、雌雄における体重増加抑制と摂餌量減少について所見が認められた時期をそれぞれ記載しましたということで、650 ppm以上で体重増加抑制と摂餌量の減少が見られて、2,000 ppm以上で1週以降で見られたという点の追記がありましたという点。

もう一つは、2,000 ppmの雌の投与1週に認められた体重増加抑制は、摂餌忌避の可能性が考えられるので、ARfDのエンドポイントとしなかったということ、その2点について、いずれの先生方からも同意しますという御回答でした。

あと、新しく追加された35ページですけれども、28日間亜急性経皮毒性試験、ラットの試験については、事務局の案について特段のコメントはございませんでした。

ということで、亜急性については特段の御意見がありませんでしたが、これでよろしいでしょうか。御追加等がありますか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、慢性試験及び発がん性試験のほうをお願いします。

○藤井専門職

では、評価書の36ページをお願いいたします。21行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

その下のイヌの1年間慢性毒性試験について、ページをおめくりいただいて37、38ページのところにボックスがございますので、御覧ください。先ほども御紹介しましたとおり、この試験はADIの設定根拠とされております。

【事務局より】として記載がございますが、10 mg/kg体重/日投与群の雌で肝細胞肥大のほかにコレステロールの増加も認められていることから、肝細胞肥大を毒性影響と考え、肝肥大ガイドランスに沿った肝臓の所見の見直しを行っておりませんが、コレステロールの増加につきまして有意差が認められるのが投与12週です。

すみません。こちらに「12か月」と記載ございましたが、久野先生から「12週」に御修正いただいております。

12週のみでありまして、また、その12週の値に用量相関性が認められないと考えられましたので、念のため、こちらの扱いについて御確認をお願いしたところでございます。

初版審議の際には、コレステロールの増加につきまして、特段の議論は行われていないというところでございます。

こちらは、久野先生からは、一貫して増加傾向が認められますので、毒性としてよいと考えますとコメントをいただいております。

また、山手先生からは、脂質代謝は肝機能と関連するものの、コレステロールの増加との関連で肝細胞肥大を議論することは、ASTやALTとは違って難しい点もあります。他のラット等の試験であるとか、本試験の30 mg/kg体重/日投与群においても肝細胞肥大があるので、イヌであることも含めて、肝細胞肥大は採用しておいてよいかと思えますとコメントをいただいております。

松本先生からは、イヌの試験は1群の匹数が少ないので、群ごとの統計学的な比較ではなく、基準範囲（平均値±2SD）の考え方で個体ごとの値を確認してみました。

なお、慢性毒性試験の開始時の月齢は7.5～8.5月で、雌のコレステロールは12か月齢を過ぎるとやや上昇することを考慮しました。コレステロールのデータを見ると、基準範囲の上限が5.0、12か月齢以降は6.0でした。

この上限値と慢性試験の個別データを比べるとということで、雌で基準範囲を超えた個体番号、またその週については記載のとおり、御確認をいただいているところでございます。

併せまして、このコレステロールの増加に関連して、試験実施施設の背景データが確認

可能でしょうかとコメントを頂戴しております。

こちらは確認を行いました、現時点で試験実施施設から背景データの入手は困難と回答が得られているところでございます。

また、義澤先生からもコメントを頂戴しております。

①ですが、所見名について、肝細胞肥大を「中心性」と「び漫性」に分けて記載をしてはどうでしょうかというところ、また、②については、コレステロールの値と肝肥大の所見とを個別別に見比べて議論をしてはどうかというところをコメントとしていただいております。

こちらの試験に関連しまして、机上配布資料を御用意しております。

机上配布資料1-①が義澤先生から御提供いただいたもので、イヌの1年間の慢性毒性試験と90日の試験で、個別別にコレステロールの値と肝肥大に関する所見の発生状況を御整理いただいたものでございます。

また、机上配布資料1-②については、報告書から雄、雌、また各投与群におけるコレステロールの群平均値と個別別が分かる資料を御用意しております。こちらの扱いについて御確認をいただければと思います。

あと、平林先生から、義澤先生の別表、机上配布資料①であるとか、松本先生の例示もあるので、当日議論を行いたいという旨のコメントを頂戴しているところでございます。

御検討をよろしくお願いいたします。

そのほか、マウスの発がん性試験まで、追加のコメント等はいただいております。

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。

慢性及び発がん性ですけれども、一つは36ページの一番下からですけれども、1年間慢性試験（イヌ）で認められた毒性所見というところの雌の10 mg/kg体重/日で認められたコレステロールの増加という点について、事務局より確認してくださいということがありました。

今、御説明いただいたとおりで、久野先生からは10 mg/kg体重/日を毒性としてよいという意見、山手先生からはイヌというようなことも含めて肝肥大を採用しておいていいのではないかという意見がありました。

私からは、こういう検査値は統計学的有意差で比較するのがもちろん大原則なのですが、4匹ということで1群の数が少ないので、別の見方という意味で基準範囲といいますか、2SDの中に収まっているかどうかということを確認してみました。

ところが、この最後にありますけれども、試験機関の背景データがあると一番いいので、そういうものがあるかということをお尋ねしたのですが、ないということでした。私の手元には、安評センターがまとめているイヌのかなりの数のデータがありましたし、山口大学が2018年に公表したイヌの成績がありましたので、それらを基に2SDを見てみたら、こ

ここに書いたようにほとんどがその範囲内に入っていて、対照群と10 mg群で1例ずつ高いものがあつた程度だったということでした。

このことが、先ほど事務局から話がありましたが、机上配布資料1-②に、このコレステロールの値を四角で囲んだ個体別のデータが添付されていますので、これを御覧いただいたらいいと思いますけれども、それほど大きな変化ではないとお考えいただければよろしいのではないかと思います。

このことについて、義澤先生から病理所見等をきっちりとまとめていただきました。それが机上配布資料1-①でして、私がこれを色々としゃべるのも変なのですけれども、見ていくと、用量相関性に病理所見の程度が高いといえますか、変化が強いといえますか、そういうところが伺えると思えました。

義澤先生からは「中心性」と「び漫性」に分けて記載してはどうかという点が一つ。それと、先に2番を言ってしまいましたけれども、個体別に比較してみたら、先生からお送りいただいた1-①の結果のようになりましたということです。

義澤先生にこれの御説明をいただいたら一番いいのしょうけれども、あとは久野先生がご感じになったところをお話しいただければいいと思うのですけれども、その先へ進めましょうか。

久野先生は、この義澤先生が病理の所見でまとめていただいたものについて、何か御意見はありますか。

○久野専門委員

このび漫は雌で、全てではないのですけれども、び漫性の肥大があるものでコレステロールが高い傾向がある、そういった傾向が少し伺えるというのは、この表を見て感じました。

この剤は、肝肥大とコレステロールの上昇が種を超えてとりあえずみられるということで、ASTやALTなどに比べて肝障害という意味では非常に微妙なところかと思うのですけれども、ガイダンスに沿っていけば、コレステロールの上昇を毒性に取るという方針でいいと思います。

松本先生のこの例もあって、10で取るというのは非常に微妙なところだと思うのです。

多分、90日のイヌの結果を見ても、15 mg/kg体重/日のところではっきりとした結果も出ていないし、しかも、1年のほうは12週でしか差が出ていませんから、本当にぎりぎりのところといったイメージで見ていたのですけれども、平均値が一貫して高いですし、ここで取らないと、ラットの精巢のほうで毒性を取ることになりますし、それは多分、ヒトへの外挿を考えると、適当かどうかという点で少し疑問は残るので、肝障害のほうで取ったほうがヒトへの外挿性という意味ではいいかと考えました。

○松本座長

ありがとうございます。

平林先生は何か御追加といえますか、御意見がありましたらお願いします。

○平林座長代理

特に追加はございませんが、確かにコレステロールの用量の増加は微妙ではあるものの、一貫して見られるということと、雌の場合の、義澤先生のおまとめにいただいた病理所見が少し違うというようなことを考えますと、このまま初版の評価を維持することでよいのではないかと考えます。

○松本座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

先生、すみません。一言だけ。

申し訳ありませんけれども、コレステロールと肝肥大だけを直接リンクさせるというのは、ぜひ気をつけていただきたいということだけでございます。

例えば、げっ歯類などは脂肪代謝が動くことによってコレステロールが動いた結果として、肝肥大もコレステロールの変化も起きるのかもしれないのですが、コレステロールが上がったから肝肥大が起きるというのを直接リンクするのだけはどうかお気を付けていただきたい。

私は、今回、コレステロールを取るということについて、先生方のジャッジが正しいと思うのですが、くれぐれも肝肥大はコレステロールの変化によってだけ起きると考えないでいただきたいというようなことをお願いしたいと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

ほかの先生方は特に御意見はありますか。よろしいですか。

それでは、イヌのコレステロールの件は一応そういうことで、あとは記載ぶりの変更だけだったと思いますので、生殖発生毒性のほうをお願いします。

○藤井専門職

では、評価書の40ページをお願いいたします。13行目から生殖発生毒性試験で、その下がラットの2世代繁殖試験でございます。

ページをおめくりいただいて、表34の中で、事務局のほうでこちらも最近のまとめ方に伴いまして、児動物の包皮分離遅延、膣開口遅延につきまして、所見の記載場所を修正しております。

こちらは先生方から特段の追加のコメント等はいただいておりますが、一点事務局から事前に確認をすべきところを失念しているところがございまして、この場で追加の確認をお願いしたいことがございます。

この包皮分離遅延と膣開口遅延につきまして、実は初版審議の際に、特に雄の性成熟の遅延については、本剤エタボキサムにテストステロン分泌抑制作用が認められているということから、そういったホルモンの影響による直接的な影響の可能性について考察が出さ

れております。

回答としましては、そういったホルモンの影響というよりは、発育の遅延に関連した二次的な影響であるというところが出てきておりまして、当時の先生方もそういった二次的な影響であるという回答は御了承をいただいているところでございます。

そういった背景を踏まえまして、この包皮分離遅延、また膣開口遅延について、ARfDのエンドポイントとしないということによろしいか御確認をいただきたいと思います。

そのほか、ラットの発生毒性試験については、所見の発現時期を追記しておりまして、追加のコメント等はいただいております。

43、44ページにウサギの発生毒性試験がございまして、こちらは事務局案としましては、ARfDの設定根拠とする案としているものでございます。

44ページのボックスに【事務局より】で2点ございます。

母動物で認められた所見に関しまして、①ですが、125 mg/kg体重/日投与群で妊娠6～8日に体重減少が認められております。摂餌量減少と併せてARfDのエンドポイントとする案としましたが、体重減少の程度が僅かな変化と考えられましたので、その扱いについて御検討をお願いするものでございます。

また、②について、その下の75 mg/kg体重/日投与群で認められた摂餌量の減少につきまして、同投与群では投与による体重への影響が認められていないということから、ARfDのエンドポイントとしない案としたところでございます。

山本先生、栗形先生ともに、①については微妙なところですが、ARfDのエンドポイントとしてよいのではないかとコメントを頂戴しております。

②については、事務局案のとおり、エンドポイントとしないというところで御確認をいただいております。

ウサギの発生毒性試験の本文でございます。43ページの23行目からを御覧いただきたいのですが、「母動物では」から始まるところで、今回、投与初期の後に「妊娠6～8日」というところを追記しておりますが、その後、前版の記載では「顕著な体重減少」と記載がございましたが、こちらは栗形先生から「僅かな」と御修文をいただいております。

体重減少の程度が、先ほどの【事務局より】の中でも僅かな変化と御確認をいただいたところですが、どの程度をもって減少の程度が僅かかどうかというところもございまして、「僅かな」という表現でよろしいか、あるいはよく使うところでいいますと「軽度な」という表現もございまして、こういった記載ぶりがよろしいかを御確認をいただければと思います。

また、「体重減少が認められ」の後ですが、2例切迫屠殺がされております。この切迫屠殺動物においては、状態悪化により切迫屠殺が妊娠15日と16日にされておりますが、個体別でこの切迫屠殺例を見ますと、投与初期から切迫屠殺まで継続して顕著に体重減少と併せて、摂餌量の減少の度合いも割と大きいようなところでございまして、今、事務局のほうで「状態悪化により」という記載を追記する案としているのですが、より具体

的に体重であるとか摂餌量への影響について記載をすべきかどうか御確認をいただければと思います。

また、この試験の本文のところで、その下の25行目で「75 mg/kg体重/日以上投与群で」の後ですが、「長期の食欲不振及び」という部分がございます、こちらは栗形先生から記載を削除してはとコメントを頂戴しております。

長期の食欲不振については、一般状態の観察で認められておりますが、こちらの記載の扱いについて御確認をいただければと思います。

生殖発生毒性試験については以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

40ページからですが、まず、表34の650 ppmの児動物の記載ですが、包皮分離完了遅延と膣開口遅延について、これをARfDの根拠としないということによいか。つまり、単回投与では起きないという判断でよろしいかという問いかけがありましたが、栗形先生、どうでしょうか。

○栗形専門委員

私は、ARfDのエンドポイントにはならないと考えています。

○松本座長

ありがとうございます。

山本先生。

○山本専門委員

同じです。

○松本座長

ありがとうございました。

お二人の先生にそう言っていただきましたので、単回投与では起きないという判断にさせていただきます。

次が、記載ぶりの修正がありますけれども、ボックスを先にやりましょうか。44ページの上のボックスですが、【事務局より】の問いかけで、125 mg/kg体重/日の母動物で認められた体重減少についてARfDのエンドポイントとしましたがという点ですが、それが一つと、もう一つが75 mg/kg体重/日の摂餌量減少についてはARfDのエンドポイントとしなかったという点について、山本先生からは、1番はエンドポイントとしてもよいと思うという意見、2はエンドポイントとしない事務局案に賛同しますと。

栗形先生からは、僅かであるけれども、1番はエンドポイントとすればよい、2番は事務局案でよいということで、お二人の先生から1番の母動物の体重減少についてはエンドポイントとするということと、75 mg/kg体重/日の摂餌量減少についてARfDのエンドポイントとしないという事務局案でいいということですが、何か御追加はありますか。この点は特によろしいですか。

もう一つは、本文のほうですけれども、43ページの23行目からの部分で、23行目の終わりに「僅かな体重減少」ということがあるのですが、先ほど事務局から「軽度な」という言葉はどうかという案がありましたが、その点はどうかでしょうか。

○栗形専門委員

今までの評価書の慣例というか、確におっしゃるとおり、どこからが「僅かで」というのは難しいので、「軽度な」でよろしいかと思います。

続いて、25ページに私がコメントした食欲不振なのですけれども、第1版で気がつかなかったのですが、ネズミに食欲不振が認められたというのも観察者による意見だと思うので、摂餌量が減少していると捉えられているので、ここは削除でいいかとコメントさせていただきました。

○松本座長

ありがとうございます。

そうしましたら「僅かな」は「軽度の」体重減少ということと、「長期の食欲不振」というところは削除するということによいということですね。

それでよかったですか。

○山本専門委員

評価書案にコメントを入れたつもりで入れていなかったようなので、42ページの表35を御覧ください。そこに胎児のところで「内臓奇形（下垂体前葉の蝶形骨への突出）」というのがあります。

下垂体は、口腔上皮がこのように盛り上がって下垂体ができて、口腔上皮と下垂体の原基の間が途切れて、そこに蝶形骨ができます。

これは、報告書をちゃんと見ると、このつながりが遺残している可能性がある。そこで蝶形骨の中に前葉が突出しているように見えるけれども、突出は間違いなので、報告書の言葉は“misshapen”なので、変な形、要するに変形だと思いますので、これは「下垂体前葉の変形」だけでいいのではないかと思います。

下垂体から見ると蝶形骨に突出しているように見えますけれども、でき方としては、口腔上皮とのつながりが残ったがゆえに、骨がうまく閉じていないので、出っ張って見えるだけなので「出っ張り」というのは発生学的にいうと承服しかねるので、「蝶形骨」は入れないで「変形」だけにしたらいかがかと。

ちょっと専門的で細かいことですが、報告書にもその可能性があるときちゃんと記載されているので、それで間違いはないのだと思います。ただ、抄録には一切それがないので、「突出」という言い方も報告書で初めて出てきていますから、「変形」ととどめておくのがいいと私は思います。

○松本座長

ありがとうございました。

解剖が御専門の先生でいらっしゃるから、そのとおりでよろしいかと思います。

よろしいですか。

ありがとうございました。

では、その「蝶形骨への」云々を「変形」とお願いします。

○山本専門委員

お願いします。

○松本座長

それで発生毒性はよろしかったですか。

何か追加はよろしいですか。

よろしければ、遺伝毒性試験のほうをお願いします。

○藤井専門職

では、評価書の44ページの2行目からお願いいたします。遺伝毒性試験でございまして、今回、一部試験が追加されたものがございます。

45、46ページの表37を御覧いただくと分かりやすいかと思いますが、追加された試験につきましては、*in vitro*の小核試験、こちらはヒト末梢血リンパ球を用いた試験ですが、合計3本追加されております。また、*in vivo*では、マウスに対して腹腔内投与を行った小核試験が2本追加されております。同じくマウスを用いた経口投与による染色体異常試験が追加されております。

*in vitro*の小核試験につきましては、3本とも結果を陽性とする案としております。

また、*in vivo*の小核試験については、2本あるうちの1本目の骨髓細胞のみで標本作製したものについては結果を陰性とし、骨髓細胞及び末梢血での標本作製を行ったものについては結果を陽性とする案としております。

マウスを用いた*in vivo*の染色体異常試験については、結果は陰性とする案としております。

46ページの27行目から【事務局より】がございしますが、今回追加提出されたマウスを用いた*in vivo*小核試験のうち2試験目、2009年に行われた試験について、300 mg/kg体重/日投与群で、最終投与24時間後の標本で認められた小核を有する多染性赤血球の増加につきまして有意差があるということ、また、試験実施施設の背景データを超えることから、結果を陽性とする案としております。

ただ、個体別のばらつきが大きく、陽性対照群と比べて増加の程度が弱かったとされておりまして、扱いについてお伺いをしておりまして。

増村先生からいただいたコメントについてです。300 mg/kg体重/日投与群の24時間後標本作製については、6匹について分析されておりますが、PCE2000個中の小核を有するPCE数が2、1、0、2、18及び14個でございまして、2匹が高値を示したために有意差がついて陽性となっています。事務局案のとおり、判定は陽性として「死亡例が認められる用量でのみ小核出現頻度の増加が認められた」という表現でよいと考えますとコメントをいただいております。

また、若栗先生からも、有意差のついた用量は死亡例が認められておりまして、毒性が強かったということ、また、FISH検査の結果、異数性によるものと考えられるので、事務局案で問題ないとコメントをいただいております。

以上の結果を踏まえまして、44ページから45ページにかけて、本文中の記載ですが、増村先生から事務局案での追記に加えて、さらに御修文をいただいております。

具体的には、44ページの16行目からで申し上げますと、腹腔内投与により実施されたマウスを用いた*in vivo*小核試験のうち1試験において、死亡例が認められる用量でのみ小核出現頻度の「僅かな」と書いておりましたが、こちらの「僅かな」を削除して「増加が認められたが」として、また、その後ろに「FISH検査の結果、小核誘発は異数性誘発性によるものと考えられた」という御追記をいただいております。

45ページの2行目からの「以上のことから」として、まとめの部分ですが、「*in vitro*小核試験及び腹腔内投与で実施されたマウスを用いた*in vivo*小核試験の一部において小核誘発頻度の増加が認められたが、誘発機序は異数性であり閾値があると考えられた。経口投与で実施されたラットを用いた*in vivo*小核試験は陰性であり」というところを御追記いただいております。結論としましては、エタボキサムには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たというおまとめとしていただいております。

こちらの本文の記載について、1点若栗先生からコメントをいただいております。具体的には44ページの13行目以降ですが、ヒト末梢血リンパ球を用いた*in vitro*の小核試験の結果を記載しております。

こちらは、当初は事務局でもFISH検査の結果として異数性、誘発性に起因するものと考えられたという追記案としておりまして、その下の16行目から先ほど御紹介したとおり、*in vivo*小核試験の結果ですが、同様に増村先生からFISH検査の結果について追記する案をいただいております。

若栗先生からは、このFISHに関する一文について、*in vitro*、*in vivo*の両方に係るような書き方にするという考えもあるかと思えますと御提案をいただいているところでございます。こちらの記載ぶりをどのような形にすれば最適か御確認をいただきたいと思いますと思っております。

遺伝毒性試験については以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

記載ぶりの整備と新しく追加された試験の御説明がありました。

まず【事務局より】のボックスですけれども、46ページの下から47ページにかけてですけれども、*in vivo*小核試験について、小核を有する多染性赤血球の増加について統計学的有意差があるので陽性としたという点について、増村先生からその事務局案の判定どおり陽性として、「死亡例が認められる用量でのみ小核出現頻度の増加が認められたが」という表現でいいと思えますということと、若栗先生からも事務局案で問題ないと考えま

すという意見をいただいています。

それから、これは後で御説明がありましたが、若栗先生からFISHに関する一文を*in vivo*、*in vitro*の両方に係るような書き方をするという考えもあるかと思えますという点も御指摘いただきました。

1つ目が44ページの13行目から19行目にかけてなのですが、増村先生から御修文をいただいているのですが、一点確認させていただきたいのは、14行目の最後からですけれども、「異数性誘発性に起因するものと考えられた」という文章と、18行目に同じように「異数性誘発性によるものと考えられた」と同じ文章が2回出てくるのですけれども、これはこれでよろしいでしょうか。

○増村専門委員

はい。

どちらもFISH検査をやって異数性について示唆されているので、片方にしかついていなかったもので、両方に入れたということです。

若栗先生のボックスの中のコメントの2つ目でも、*in vitro*のところに書いてあるFISHに関する一文を*in vivo*のほうに記載するかどうかということで、私は記載するというところで1行追記したということです。

○松本座長

ありがとうございました。

あと、45ページの3行目の後ろのほうからなのですが、誘発機序は異数性であり、閾値があると考えられたと、この辺は具体的にはどういうことなのでしょう。

○増村専門委員

今回追加された試験は、*in vitro*の小核試験と*in vivo*の小核試験、あとは*in vivo*の染色体異常試験もありますけれども、メッセージとしては、小核試験で非常に高用量で毒性が強いときに小核が出るのだけれども、FISH解析をやってみると、染色体の断片化ではなくて、染色体が丸ごと小核に入っているものが多いので、メカニズムとしては細胞分裂異常であるので、DNAへの直接反応性ではなくて、細胞分裂装置に対する阻害であるので、閾値が想定されるというところが今回追加された試験のメッセージです。それを45ページの2行目以降の「以上のことから」というところに、少し行数をいただいて追加させていただいたということです。

○松本座長

ありがとうございました。

遺伝毒性についてはこれでよかったでしょうか。

よろしいですか。

○吉田（緑）委員

今、増村先生の御解説をいただいて、私もよく分かりました。

恐らく今までも聞いていたのでしょうけれども、今おっしゃったことをもうちょっとイ

ンプットして、ここに加えていただく。今のままですと、異数性である、閾値があると思われたと、今は異数性と閾値の間の御解説をいただいたのですけれども、もう少し加えていただけますとありがたい。これは脚注でもいいのですけれども、今後、このような場合に非常にありがたい。

もちろん議事録に残るので、それで先生方がいとおっしゃるならば、もう一回議事録をそのたびに見ればよいのですが、ここの遺伝毒性は非常にハザードのところでは重要なポイントになるので、もう一行ぐらい加えていただくことは可能ですか。

○増村専門委員

評価書に書くかどうかは別にしまして、小核試験は染色体異常の誘発性を見る試験ということになっていますけれども、実際は染色体を見ているわけではなくて、小核を見ているわけですので、今回用いられているようなFISH解析をやりまして、セントロメアが小核に含まれているかどうかを見ることで、染色体が切断されてその断片が小核になっているのか、それとも染色体が分離するときの不具合でもって染色体1本が丸ごと小核として出てきているのかを判別することができます。

それをやることによって、いわゆる異数性の誘発物質とクラストジェン、DNAを切断するような物質をメカニズム的にある程度区別するようなフォローアップ試験がありまして、今回FISH検査が実施されているのは、小核の誘発性が異数性であるのか、あるいはDNAの切断によるものかを探ろうとしたということだと考えています。

結果的に異数性であると判断された場合は、DNAを直接切断するような剤のDNA直接反応性ではなく、細胞分裂装置、染色体の分離装置の阻害ということになりますと、標的はむしろたんぱく質ですとか、チューブリンですとか、そういうものも含まれますけれども、非DNAのターゲットと考えられますので、間接的なメカニズムの“aneugen”ということとで閾値が想定されるということを、申請者はこの追加試験で示そうとしていると考えています。

実際に資料でも、変異原性に関する考察というところで、この追加試験も含めた遺伝毒性に関するメカニズムの考察をして、閾値があるから生体にとっての問題はないであろうと主張しているところで、それについては納得できるものと思います。

○松本座長

ありがとうございました。

詳しく説明していただいてよく分かった気がするのですけれども、今のを文章にするのはちょっと大変かもしれないので、どうしましょう。

議事録を読んでいただくほうが。短くまとめたほうがいいですか。

○横山課長補佐

手短かにまとめるとすると、異数性誘発性に起因するものというのを前段で今書いていただいている、まとめのところで、DNAの切断に関するものではなくて、細胞分裂装置の異常であって、閾値があるというような、今御教示いただいたことを全部書けていないと思

うのですけれども、そういったイメージで少し解説を入れることが可能でしたら、今の親委員の先生の御意見に答えられるかなと思います。

○吉田（緑）委員

事務局、ありがとうございます。

もし、先生方が、こんなことは当たり前だとおっしゃるならば、私はあえてと思うのですけれども、今回、特に、これはちょっとメカニズムが違うのですけれども、精巣間細胞腫が増えていて、これは恐らく現在の科学だとラットスペシフィックと言われるようなメカニズムだと思うのですけれども、そういうこともあるので、今、事務局が言われたようなことを1行加えるだけで、大分皆さんがこれをそういうことなのだと思っていただけるのではないかと思います。

今回、特に追加された試験で陽性ということなので、2版ではございますけれども、追加された部分についての追記であればいいと思いますので、事務局が今言ったことを記載した場合、もう一回増村先生に御確認いただいてということによろしいでしょうか。

○増村専門委員

もし、一言でというのだったら、「DNA直接反応性ではない」という書き方が一番いいかと思います。

○吉田（緑）委員

それなら私にも分かります。

○増村専門委員

細胞分裂云々となると、別に細胞分裂に関する試験をやっているわけではないのです。小核を染めているだけなのです。

これでセントロメアが染まらない小核が多かったら、DNAの断片だろうというところまでは言えるのですけれども、これは染まっているので、DNAの断片ではないだろうぐらいのところなので、そうすると「DNA直接反応性ではない」という一言ぐらいかと思います。

○吉田（緑）委員

それだけで十分。

○松本座長

DNAの直接作用ではないと、その辺だけを追記するという事で、事務局はよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

はい。

○松本座長

ありがとうございました。

詳しくなっただと思います。

○横山課長補佐

すみません。それと、44ページをもうちょっとよろしいですか。

本文の記載ぶりなのですけれども、44ページの13行目からの「FISH検査の結果」というところが2回出てくるところなのですけれども、これを拝見しますと、FISH検査の結果、異数性誘発性に起因するものと考えられたというところは共通ですので、*in vitro*の小核試験の代謝活性化系非存在下と*in vivo*の死亡が認められる陽性での出現頻度増加をまとめて「FISH検査の結果、異数性誘発性によるものと考えられた」とまとめさせていただいたほうがコンパクトでよろしいかと思ったのですけれども、よろしいですか。

そのときに「構造異常誘発性ではなく」というのは記載しておいてもよろしいですか。異数性誘発性に起因するという点のみの確認ということであれば、あまり書き過ぎなくともいいのかなと思ったのですけれども、念のため御確認ください。

分けて書いたほうが分かりやすいということであれば、このまま書いていただくということを疑問に思うものではないのですけれども、ちょっと長いかと思いました。

○増村専門委員

重複しているので、一つにまとめるということであれば、それで構いません。

その場合、構造異常誘発性をなくしてもいいとは思うのです。どちらが分かりやすいか。まとめるのだったら、なくしたほうがすっきりしますかね。

○横山課長補佐

このFISH試験で確認しているのは、異数性誘発性であるというのが染めて分かったということでもよかったのでしょうか。

○増村専門委員

それでいいと思います。

どちらにしろ、構造異常誘発性なのか、異数性誘発性なのかを判断するためにFISH検査をやっているので、今の文でも間違っていないと思いますけれども、メッセージとしては、異数性に起因するので閾値が設定できるだろうということが主なメッセージなので。

○横山課長補佐

承知いたしました。

それでは、修正案を作りまして、また御確認いただいてもよろしいでしょうか。

○増村専門委員

はい。分かりました。

○松本座長

それでは、事務局に文面を考えていただいて、増村先生に御確認いただくということで、よろしくお願いします。

ほかに何かありましたか。これでよかったですか。

ないようでしたら、その他試験をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書47ページの11行目からその他の試験でございます。

49ページの本文中の4行目と12行目のところですが、中島先生から数字と単位の間半

角が空いておりませんで、その点を御指摘いただき御修文いただいております。

また、(3)の9行目からのテストステロン合成に対する影響検討試験について、山本先生から、抄録の該当ページが抜けておりましたので、その点を御確認いただき、御追記いただいております。

50ページの11行目から、今回追加されましたラットの28日間免疫毒性試験でございます。

こちらは、結果としましては、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったというものでございます。

その他の試験については以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

その他試験については、49ページに中島先生、山本先生から修正をいただきました。これはこれでいいと思います。

それで、今回追加された28日間免疫毒性試験も特に御指摘はありませんでした。

これでよろしいでしょうか。何かありますか。

どうぞ。

○山本専門委員

またコメントを書いたつもりで書いていなかった。すみません。

49ページの19行目から「以上の結果から」というまとめがあつて、その前半の21行目に、エタボキサムの薬効として菌の分裂装置に作用することが示唆されているから、精子細胞の分裂に影響した可能性も一因として挙げられるけれども、機序は不明であるとして書いてあるにもかかわらず、精巣の間細胞が細胞分裂するのには影響していないのかと。

LHがたくさん出ているから、精巣間細胞がたくさんつくられているという記載はあつても、それに対してこのエタボキサムが細胞分裂に対応した反応をしていないのかと疑問がありました。

それとは別に、精子形成については、テストステロンがとても強い作用を示しているのので、テストステロンが低濃度であれば精子形成も当然抑制されるというほうが、私は納得ができるかと思います。

だからこれを直せというわけではないのですけれども、アンドロゲンレセプターも変化していないということは、精子形成が抑制されるのはテストステロンが恒常的に低濃度であることが主原因だと思うのですが、いかがでしょうか。

○松本座長

どうしますか。

どうぞ。

○藤井専門職

事務局から一点御説明します。

今、御紹介いただいたコメントもそうなのですが、机上配布資料1-③に、今回

第2版というところで、基本的にARfDの設定を中心に御議論をいただきたいというところがございましたので、今回のARfDの設定等に直接関係しないと思われましたコメントについては、机上配布資料1－③にまとめさせていただいております。

また、再評価もございますので、次回の評価書作成の際には、今回いただいたコメントも踏まえて、事務局で確認等を行いたいと考えているところでございます。

○松本座長

ありがとうございました。

よろしいですか。

ありがとうございました。

そうしましたら、ほかに何かありますか。よろしいですか。

よろしければ、食品健康影響評価のほうをお願いします。

○藤井専門職

では、51ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

3行目から5行目の部分が今回追加された試験等について追記を行っております。

また、6行目からラットの動物体内運命試験の結果についてまとめられておまして、10行目の部分が主な排泄経路の記載です。本文中について修正させていただきましたので、こちら最近の書きぶりとさせていただいております。

14行目から植物体内運命試験の結果でございますが、こちらは前版から修正はございません。

また、18行目から20行目は作物残留試験の結果ですが、エタボキサムの最大残留値について、追加提出された試験に基づきまして記載の修正をしております。

21行目から各種毒性試験結果からでございます。

主な投与による影響については、前版まで記載のとおり、精巢、肝臓、及び血液という記載でございまして、23行目の部分は「神経毒性」の後の「生体において問題となる遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかった」と追記、修文を行っております。

36行目から暴露評価対象物質の選定に関する文章でございます。

こちらは、最近の書きぶりに基づきまして、今回、事務局で記載を修正する案としております。

具体的には、植物体内運命試験の結果として、10%TRRを超える代謝物としてGが認められたとしております。代謝物Gはラットで認められていませんが、急性経口毒性試験の結果はエタボキサムと同等、LD₅₀が5,000超というところで、また、90日間亜急性毒性試験では、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったことから、エタボキサムに比べて毒性は弱いと考えられたという記載、また、細菌を用いた復帰突然変異試験及びヒト末梢血リンパ球を用いた染色体異常試験の結果はいずれも陰性であったという記載としております。

「更に」として、作物残留試験における代謝物Gの残留値は、エタボキサムに比べて僅

かであったということから、農産物中の暴露評価対象物質はエタボキサム（親化合物のみ）と設定するという記載としております。

こちらは、本多先生から事務局案で問題ないと、また、渡邊先生からも代謝物Gの扱いについて、事務局の提案のとおりで結構だと思いますとコメントをいただいております。平林先生からも事務局案に同意しますとコメントを頂戴しております。

52ページの18行目から、ARfDに関する記載を追記しております。

ADIについては、前版と同様でございまして、イヌを用いた1年間慢性毒性試験に基づきまして、0.05 mg/kg体重/日としたという記載のままでございます。

ARfDですが、エタボキサムの単回経口投与により生ずる可能性がある毒性影響に対する無毒性量又は最小毒性量のうち、最小値はウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量75 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0.75 mg/kg体重を急性参照用量と設定したという記載案としております。

食品健康影響評価については以上となります。

○松本座長

ありがとうございました。

食品健康影響評価については、今、御説明をいただいたとおりで、新しく追加された試験と書きぶりを修正しましたということで、特段の変更点はありません。

単回投与により生ずる可能性がある急性参照用量ですけれども、57ページに表42としてまとめられていまして、この中から一番低い数字はウサギを用いた発生毒性試験の母動物で見られた体重減少及び摂餌量減少で、75 mg/kg体重/日という数字になります。

今も御説明がありましたが、ADIについては、前版のとおりイヌの試験の5 mg/kg体重/日という無毒性量を使うということでございます。

この点について、何か御追加等がありますか。よろしいですか。

紹介を忘れましたけれども、暴露評価対象物質については、本多先生と渡邊先生から事務局案でいいですということ、それから、平林先生からもそういうお返事をいただいております。

よろしければ、まとめをしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

それでは、特に意見がないようですので、本日の審議を踏まえ、エタボキサムの許容一日摂取量、ADIにつきましては、以前の結果と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.05 mg/kg体重/日、また、急性参照用量、ARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験における無毒性量である75 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.75 mg/kg体重としたいと思います。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す。

何かありますか。よろしいですか。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明願います。

○横山課長補佐

評価書案を修正いたしまして、メールでお送りさせていただきます。御確認のほどをお願いいたします。

○松本座長

それでは、そのようをお願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

プロクロラズの先ほどの小澤先生に修文をいただくという件なのですが。

○小澤専門委員

先ほどいただきまして、私の引っかかっている点は、やはりフェノバルビタールと同様にということなのなのですが、ちょっと考えました。

評価書たたき台の何ページですか。

○横山課長補佐

58ページです。

○小澤専門委員

58ページですか。

5行目ですか。「陽性対照のPBと同様に」というところを何とかできないかと考えまして、こういうのはどうでしょうということなのですが、「14. (1) ①の結果から、ラットにおいて陽性対照をPBとしたとき」というのを先に出してしまう。「ラットにおいて」の後に「陽性対照をPBとしたとき」と先に出して、「プロクロラズは肝薬物代謝酵素を示した」と書けば、PB色は薄まるし、メカニズムに関する誤解も少なくなるのではないかと。

次のページのマウスのことも、これでいいのではないか。マウスのほうでも、59ページの1行目を「14. (1) ②においても陽性対照をPBとしたとき、肝P450の含量の増加が認められた」ぐらいにすればいいかと。

よろしいですか。そうすれば、僕は納得するのですが。

○松本座長

「陽性対照をPBとしたとき」というふうにまとめるということで、事務局はよろしいですか。

○小澤専門委員

どうですか。いいですか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

この内容で、中島先生が御欠席ですので、念のためメールで確認をお願いいたします。

○小澤専門委員

そうしていただければ。

○松本座長

それでは、よろしくお願いします。

事務局から何かございますか。

○横山課長補佐

日程等でございます。

次回以降の日程につきましては、今、先生方の御都合を伺わせていただいております、今後調整させていただきたいと存じます。

どうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○松本座長

ほかには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