

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第24回会合議事録

1. 日時 令和5年6月23日（金） 13:58～15:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（イソピラザム、プロシミドン）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）

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、太田専門委員、楠原専門委員、
小林専門委員、杉原専門委員、永田専門委員、中山専門委員、納屋専門委員、
藤井専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

高木専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、
原田係長、山守係長、高橋専門職、町野専門職、海上技術参与、
吉田技術参与

5. 配布資料

資料1 イソピラザム農薬評価書（案）（非公表）

資料2 プロシミドン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 イソピラザム参考資料（非公表）

机上配布資料 プロシミドン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻より少し早いのですが、皆様おそろいですので、ただいまから第24回農薬第四専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

新型コロナウイルス感染症の感染拡大防止のため、令和2年度よりWeb会議システムを利用して本会合を実施しておりましたが、5月8日に新型コロナウイルス感染症が5類感染症に移行したこともあり、本日よりWeb会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただくハイブリッド形式で行います。

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

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員12名、専門参考人1名に御出席いただいております。

食品安全委員会から2名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を○○をお願いしたいと思います。

○ ○○

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（イソピラザム、プロシミドン）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。

まず初めに、事務局より資料の確認をお願いします。

○ ○○

ただいま○○から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないよう、お願いいたします。

お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、イソピラザム農薬評価書（案）。

資料2として、プロシミドン農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

机上配布資料として5点御用意しております。

机上配布資料1と2として、イソピラザムの参考資料。

机上配布資料3として、プロシミドンの参考資料。

机上配布資料4として、プロシミドンに関して○○から御提供いただきました資料。

机上配布資料5として、イソピラザムの参考資料。

こちらは本日追加させていただいたものでして、Web参加の先生方には先ほどメールにて送付させていただきました。

資料については以上でございます。追加の5番目も含めて、不足等ございましたら事務

局までお申しつけください。

では、本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項については、これまでのWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いいたします。

○ ○○

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。

○ ○○

それでは、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します。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認したところ、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。

○ ○○

先生方、御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬（イソピラザム）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、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

よろしくお願いいたします。それでは、お手元に資料1の用意をお願いいたします。

本日はイソピラザムの第5版を審議いただきます。今回、もも類への適用拡大申請及びその他のなす科野菜のインポートトレランス設定の要請がなされております。本剤、ADI及びARfDは既に設定済みの剤となっております。また、今回追加された試験については計3つございます。そのうちの2つは作物残留試験として、国内のももの試験及び海外のとうがらしの試験、また、もう一つの試験がメカニズム試験であるヒト培養肝細胞を用いた細胞増殖及び薬物代謝酵素誘導の検討試験（*in vitro*）の計3つが追加で提出されております。

それでは、内容の説明に入る前に、先に机上配布資料1について説明したいと思いますので用意をお願いいたします。イソピラザム評価書案（第4版）の記載に関連したコメントでございますが、イソピラザムについてですが、前版、第4版については昨年4月に本調査会にて審議いただいております。こちらの机上配布資料1は、その第4版を審議していただいた際に委員の方々よりいただいたコメントをまとめたものとなっております。こちらのコメントにつきましては再評価の際に対応することとなっておりますので、あらかじめ御紹介いたします。

それでは、資料1にお戻りいただきまして、5ページ目をお願いいたします。

4行目から第5版関係の審議の経緯について記載しております。イソピラザムは、本年

5月30日に食品安全委員会にて要請事項説明を受け、本日、本調査会にて審議いただく剤となっております。

続いて、13ページ目をお願いいたします。7行目から開発の経緯について記載がございます。イソピラザムは、ピラゾールカルボキサミド系化合物に属する殺菌剤です。作用機構はミトコンドリアの電子伝達系のタンパク質複合体Ⅱ、コハク酸脱水素酵素を阻害することにより呼吸機能に影響を及ぼし、その結果、抗菌活性を示すものと考えられております。

それでは、安全性に係る試験の概要について説明を移ります。14ページをお願いいたします。11行目から土壤中動態試験の記載がございます。本項目につきましては、追加の試験はございません。また、〇〇より、特に意見はありません。〇〇より、特段の修正意見はございませんといただいております。

続いて、17ページをお願いいたします。16行目から水中動態試験の記載がございます。こちらも追加の試験はなく、委員の方々からもコメントは特段いただいております。

続いて、18ページ目をお願いいたします。16行目から土壌残留試験です。こちらも追加試験はなく、委員の方々から特段のコメント等はいただいております。

続いて、19ページ目をお願いいたします。3行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験です。こちらについては今回新たに提出された試験がございます。また、委員の方々からは特段コメント等はいただいております。

それでは、23ページ目をお願いいたします。1行目から作物残留試験について記載がございます。今回追加された試験がございますので説明をいたします。今回追加された試験としては、国内のもの試験及び海外のとうがらしの試験がございます。

それでは、まず、国内の試験から説明いたします。国内の試験の詳細については、別紙3に記載がございます。84ページをお願いいたします。84ページ目から別紙3ということで国内の作物残留試験の結果がまとめられております。まず、別紙3の上に【事務局より】ということで委員の方々に評価書案を確認いただく際に事前に補足をしておりましたので、御説明いたします。まず、今回提出されたものの作物残留試験ですが、報告書と抄録とで希釈倍数の条件の記載に違いがありました。こちらの表においては、一次資料である報告書に記載されている条件を利用し、表における使用量の計算を行っております。

また、同じく追加された試験ですが、残留濃度について2通りの記載がありました。1つ目は実際に測定した測定値、分析値です。こちらは種子を除いた状態で測定を行ったのですが、その分析値と、種子を含めた場合へと計算によって換算した残留濃度の2種類が記載されておりました。こちらの表においては両方とも記載を行っております。

追加試験については92ページに記載をしております。

続いて、海外の作物残留試験について説明いたします。今回、とうがらしの試験が提出されており、結果は別紙4に記載しております。こちらは105ページから106ページ目にかけて記載をしております。今回、とうがらしの試験が提出されたことにより、最大残留

値に更新がありましたので、本文のほうも修正をしております。

それでは、本文にお戻りいただきまして、23ページをお願いいたします。13行目から14行目にかけて最大残留値の更新による修正を行っております。

その他、本項目で追加試験等はありません。

続いて、25ページをお願いいたします。16行目から動物体内動態試験を記載しております。今回、追加の試験はありません。また、〇〇より、コメントはありませんといただいております。

また、本項目において〇〇よりコメントをいただきました。そちらの試験については27ページの5行目から記載がございます。③代謝の試験です。こちらは尿及び糞中排泄試験等で採取された試料に対して代謝物の同定や定量を行ったものとなっております。

コメントをいただいた箇所としましては、28ページの表21の下に胆汁中排泄試験についての記載がございます。こちらでコメントをいただいております。コメントにつきましては机上配布資料2に記載をしております。コメントとしましては、糞中には硫酸抱合体が多く検出されているが、なぜ胆汁中からは検出されないのかといただいております。

こちらの内容については、冒頭に説明をしました机上配布資料1に記載されているコメントとも関連する内容となっております。今回いただいたコメントにつきましては、再評価の際に対応させていただければと考えております。

その他、本項目でコメント等はありません。

それでは、ここままで御議論いただければ幸いです。よろしくをお願いいたします。

〇 〇〇

それでは、一度まとめてみたいと思います。

土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験については追加の試験がないということで、特にコメントはありませんと先生方からコメントいただいておりますが、よろしかったですか。〇〇。

〇 〇〇

はい。別に特に意見するところはなかったですね。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、今回は作物残留試験が追加で提出されたということで、最大残留値が新たに提出されたとうがらしの試験ということで、その修正がされております。こちらもこれでよろしかったですか。〇〇。

〇 〇〇

大丈夫だと思います。大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それ以外は植物の代謝試験は特に追加の試験はありません。

それから、動物体内動態試験のほうです。こちらも追加の試験はないのですが、先ほど御紹介がありましたように、〇〇のほうから糞中の硫酸抱合体が検出されているのに胆汁中から検出されていないのはなぜでしょうかということで、机上配布資料2という形でコメントが配布されているかと思いますが、事務局から説明がありましたように、こちらは再評価の際に検討いただく扱いにさせていただきたいということですが、先生、よろしいですか。

○ 〇〇

実はそのつもりで書いたのですけれども、以前に審査したときもこの質問をしたような気がするのです。

○ 〇〇

そうですね。以前の机上配布資料1のほうにも同様のコメントがされていて、これも再評価の際に検討いただくということで。

○ 〇〇

私的には、ここに書いておりますように、硫酸抱合体が糞中に出るのだったら絶対的に胆汁中に出ていいはずなのですね。〇〇、どう思いますか。

○ 〇〇

これで実際、原因としては何か考えられることがあるのですか。

○ 〇〇

それは分らないです。硫酸抱合体はかなり大きな性差がありますね。雌でしか出なくて、雄で出ないと。硫酸抱合体は、実はアルコール体の抱合はラットでは雌のほうが活性が高いのですよ。だから、ある程度これは納得いくのですけれども、雄から全然出てこないというのもちょっと疑問なので、それと、今言ったように絶対的に胆汁に硫酸抱合体は出ているはずなのですね。胆汁から出た後に腸管内で硫酸抱合体が起こるなどというのは絶対に考えられなくて、もう一つは胆汁中ではなくて腸管から排泄されるということもあるかもしれないのですけれども、その辺は私は専門じゃないので分かりませんが、理論的に考えて、ちょっとこれはおかしいなということで、再評価のときにちゃんとその辺のところをもう一回調べていただきたいというのが私のコメントです。

○ 〇〇

ありがとうございます。再評価の際には申請者にコメントを出して調べてもらうようにしたいと思います。

動物代謝、ほかの先生方はこれに関連して何かコメント等ございますでしょうか。〇〇、〇〇、どちらでも。

○ 〇〇

先ほど案として出た消化管の中、上皮細胞にも硫酸抱合活性はあるので、腸管の中で起こった反応が糞中に出ているというのは一つ可能性としてはあるかなと。雄雌いずれにせよグルクロン酸抱合体しか胆汁中には検出されていないので、雌のほうも硫酸抱合体とし

て胆汁中には出てきていないので。

○ ○○

基本的に出てきていいと思います。例えば腸管内上皮にあったとしても、一部は胆汁中にあってもおかしくない。そこはちょっと疑問です。

もしそうでなくて、腸管上皮で起こるのであればそのぐらいちゃんと出てくると思いましたが、そうでないと内容がかなり変わってきます。というのは、恐らく今話にあった、硫酸抱合体は抱合した後に分解されないのですね。そのまま出てくるのです。グルクロン酸抱合体はグルクロニダーゼによってほとんど分解されているような感じに見受けますので、そうすると雄のほうはかなり腸肝循環があって、血中濃度がある程度維持されるのではないかというのが予測されますけれども、その辺のところは全然この評価書の中に書いていないので、といいますか、申請書に書いていなかったのも、そういうことも含めてコメントをさせていただきました。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、何かございますでしょうか。

○ ○○

いえ、これ以上ありません。

○ ○○

ありがとうございます。動物代謝のところはほかには先生方から特にコメントをいただいていませんが、よろしかったですか。追加のコメント等はございますか。大丈夫ですか。ありがとうございます。

それでは、先に進みたいと思います。急性毒性試験の部分から説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、32ページをお願いいたします。12行目から急性毒性試験等について記載がございます。

上の【事務局より】ボックスに複数の項目についてまとめて記載させていただいておりますが、今回、急性毒性試験と亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、神経毒性試験については、新たに提出された試験はございません。○○より、承知しました。○○より、特にコメントございませんといただいております。

それでは、42ページをお願いいたします。17行目から生殖発生毒性試験です。こちらについても今回新たに提出された試験はございません。○○より、コメントございません。○○より、コメントはありません。○○より、コメント等はございませんといただいております。

続いて、48ページ目をお願いいたします。5行目から遺伝毒性試験について記載がございます。遺伝毒性試験についても新たに提出された試験はございません。○○より、コメントはありません。○○より、コメントや修正はありませんといただいております。

それでは、ここまでで御議論いただければ幸いです。

○ ○○

急性毒性試験から遺伝毒性試験までの部分、追加の試験は提出されておられません。先生方からは特にコメントはございませんという御意見をいただいておりますが、何か先生方、通してコメント等はございますでしょうか。

発生毒性試験の部分について、○○から以前、机上配布資料1にあるような幾つかコメントをいただいておりますが、こちらは先ほど説明がございましたように再評価の際に検討いただく事項として申し送りということにさせていただきたいと思いますが、○○、それでよろしいですか。お願いします。

○ ○○

○○です。実はこれは前版を私は見せていただいております、そのことをすっかり忘れてあのようなコメントを出させていただいたようだったのです。なぜかうサギの予備試験がいっぱい書いてあって、それぞれに無毒性量が書いてあるのはけしからんじゃないかと、自分で審査をしておきながら、そのことをすっかり忘れて再度そのことを指摘したという無様なことを一度やりました。

なぜその予備試験についてまで無毒性量のことをあえて記載したのかという理由を前回の審議のときに事務局から丁寧に説明していただきました。そのことをもちまして、これはやはり予備試験の成績をここに紹介した上で、そして、毒性発現量がどこからで、無毒性量はどうなんだということを書いた上で、本試験をレビューしてもらって、総合的に判断したという形が分かるのが一番いいと思いますので、前回の私が指摘をいたしましたコメントは撤回あるいは無視ということをしていただいたほうがよろしいかと思っておりますので、どうぞよろしくお願ひしたいと思ひます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。予備試験の結果、無毒性量は要らないというコメントを前回いただいておりますが、そちらは申し送り事項としなくてよろしいということですね。

それでは、事務局、そのような整理でお願いできますか。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

評価書については現在の案で結構だと思います。

それ以外に全体、ここまでの部分を通して先生方、コメント等はございますでしょうか。よろしいですか。ありがとうございます。

では、先に進みたいと思ひます。経皮投与のところから説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、49ページ目をお願いいたします。5行目から経皮投与、吸入ばく露等試験

です。こちらについても今回追加の試験はございません。〇〇より、承知しましたとコメントをいただいております。

続いて、50ページ目をお願いいたします。14行目からその他の試験について記載がございます。今回、本項目において追加試験が提出されております。順に説明をいたします。

まず、19行目の①の試験で〇〇より修文をいただいております。箇所としましては24行目から25行目にかけての修文です。PROD及びERODにCYPの補足をするということと、その文章に対してもともと「EROD活性が増加した」で終わっていたところ、「活性が増加したが、T68H（CYP3A）活性の増加は認められなかった」との修文をいただいております。

続いて、次のページ、51ページの6行目をお願いいたします。②の試験として記載がございますが、こちらで〇〇より修文をいただいております。場所は16行目になります。こちらのBRODについて、後ろにCYPの補足を行うといった修文をいただいております。

続いて、同じページの21行目をお願いいたします。③の試験がございますが、こちらで〇〇より修文をいただいております。場所としましては30行目「BRODの活性に影響を及ぼさず」と記載していたところ、「有意な影響を及ぼさず」と記載するようにとの修文をいただいております。

今、御説明いたしました①から③の試験につきましては審議済みの試験ですが、この後紹介するコメントにも関連する内容であることから、今回の審議において対応したいと考えております。

続いて、36行目をお願いいたします。④として記載があり、こちらが今回追加された試験ですので説明をいたします。2名のヒト、ドナーA及びドナーBから得られた凍結肝細胞に対し、イソピラザムを処理してP450活性及び細胞増殖の誘導性が検討されたものです。試験の結果、イソピラザム処理によるBrdU標識率及びPROD活性への影響は認められませんでした。BRODの活性においては、ドナーBにおいては統計学的に有意な上昇が認められましたが、ドナーAにおいては上昇は僅かという結果でありました。陽性対照であるPBの処理においても同様の傾向が認められており、この結果からドナー間の個体差はあるものの、イソピラザムはCYP2B、CYP3Aを誘導することが示唆されました。

以上のことから、イソピラザムはPBと同様にヒト肝細胞中のP450を誘導するが、細胞増殖活性は有さないと考えられたとの結果となっております。

下に【事務局より】のボックスがございますが、こちらにつきましては、今説明しました試験の結果について、この記載で問題ないかを問うものとしておりました。

委員の方々からのコメントは次のページに記載しております。真ん中辺りに記載をしているのですが、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇よりそれぞれ、事務局案に同意する旨のコメントをいただきました。

また、〇〇よりコメントをいただいております。波線部、場所としましては1ページお戻りいただきまして52ページをお願いいたします。13行目から15行目にかけてなのです。

が、もともと「イソピラザムはCYP2B又はCYP3Aを誘導する」という記載をさせていただいたのですが、この「CYP2B又はCYP3A」の「又は」の部分は「及び」でいいのではないかとのコメントをいただいております。

1 ページ進んでいただきまして、53ページをお願いいたします。一番下にいただいたコメントに対する回答を載せております。今回、「CYP2B又はCYP3A」という表現を用いた理由についてなのですが、またページをお戻りいただきまして、51ページをお願いいたします。21行目の③の試験です。先ほどもちょっと紹介した試験であります。こちらは審議済みの試験なのですが、こちらの試験は今回追加提出された④の試験と類似の試験となっております。51ページの32行目を御覧いただきたいのですが、③の試験において「P450 (CYP2B又はCYP3A)」との表現を用いておりまして、今回追加された試験においてもこちらに倣って記載をさせていただいております。

またページを進んでいただきまして、53ページの下を御覧いただきたいのですが、追加された試験について、報告書ではどのような記載をされているのかというのを確認いたしました。その結果、報告書のほうでは「CYP2B/CYP3A」ということで、スラッシュという表現が利用されておりました。

またページをお戻りいただきまして、51ページをお願いいたします。6行目から始まる②の試験ですが、こちらの16行目です。先ほど御説明いたしました〇〇からの修文におきましては「CYP2B/3A」という表現が使われておりました。

今度はページを進んでいただきまして、54ページをお願いいたします。⑤及び⑥の試験として、こちらにもメカニズム試験の記載があるのですが、13行目においては「BROD (CYP2B/3A)」という表現が用いられており、また、⑥の試験では、28行目を御覧いただきたいのですが、こちらでは「BROD (CYP2B/3A)」という表現が用いられております。このように同じ評価書内でも表現の統一が図られていない状態になっております。

それぞれについて指し示している文章の中身が異なりますので、一概に表現が統一できるものでもないと考えておりますが、こちらの記載について御議論いただければ幸いです。

また、先ほども説明した内容の部分ではあるのですが、例えば13行目を御覧いただくと「PROD (CYP2B)」などの表現があり、PRODの後にそれに関連するCYPが記載されているという状態になっております。今回このような表現が複数箇所にわたって登場するのですが、こちらに関して座長より御意見をいただいております。今回このようにPROD (CYP2B) などの表現が複数箇所に登場していますので、最初にPRODやBRODが登場した部分において、そのPRODやBRODがどのCYPに関連するのかを脚注で説明すればいいのではないかとの御意見をいただいておりますので、御説明いたしました。

続いて、54ページの32行目をお願いいたします。こちらに一連のメカニズム試験のまとめを記載しております。こちらにつきましては、机上配布資料5を御覧いただきますようお願いいたします。当日の説明となり申し訳ないのですが、こちらのまとめの文章につきましては、机上配布資料5のとおりでよいかというのを御確認いただければと思います。

まず、机上配布資料5の3行目から4行目につきましては、〇〇よりいただいた修文を反映しております。また、こちらのまとめの記載について、食品安全委員会の委員より、こちらの文章について見直しの必要はないのかとの意見をいただいております。それを受け、事務局にて一連のメカニズム試験の内容を改めて見直し、6行目から7行目にかけて記載しているような修文を考案いたしました。こちらの記載について問題がないかにつきましても御議論いただければ幸いです。

それでは、また評価書案のほうにお戻りいただきまして、54ページ目をお願いいたします。37行目から(2)ということで、もう一つのメカニズムである子宮内膜腺癌の発生メカニズムについて記載がございます。こちらの項目において〇〇よりコメントをいただいております。場所としましては56ページ目をお願いいたします。2行目からの④の試験においてコメントをいただいております。こちらのコメントにつきましては、机上配布資料2に記載させていただいております。場所としましては、9行目から10行目にかけての文章について、CYP1B1というのが登場するのですが、こちらについて脚注で補足をするようにとのコメントをいただいております。

こちらにつきましては、再評価にて対応させていただければと考えております。

その他、本項目で追加試験等はございません。

それでは、ここまでで御議論いただければと思います。よろしくをお願いいたします。

〇 〇〇

新たに追加された試験は、肝細胞腺腫の発生メカニズムで51ページの④の試験が新たに追加されたもので、先生方からコメントいただいたのは、記載の内容そのものではなくて、どちらかというところ記載整備的なものですが、〇〇から50ページのほうにPROD、ERODの後に括弧書きで対応するCYPを入れていただいております。あと、51ページもERODの後にに入れていただいておりますが、見ていたら、54ページのもともとの評価書の部分だった⑤、⑥の試験で書いてあるところと書いていないところがあったり、全体を通して括弧書きで書いてあったり書いていなかったり、ちょっと統一感がないなという気がしたのと、全部に入るとこれはまたかなり重たいというか、うるさい感じになってしまうかなと思ったので、先ほど事務局からちょっと説明がございましたように、初出のところに脚注で説明を入れてはどうかと思ったのですけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

実は50ページにラットの試験、これは審議済みですけれども、あえてここで代謝活性に括弧してP450を入れたのは、この基質の代謝がこのP450によって特異的にいきますよという基準で測定されているのですね。重要なポイントは、2Bと1Aがされるけれども、抄録の中には3Aの活性は増加しなかったと書いてあるのですね。6Bの活性は3Aの活性のマーカーになります。これはラットなのですね。僕も迷ったのですけれども、後で出てくるのはちょっとずつ使っている基質が違って、これ以降はT68H活性が測定されていなくて、BROD、ベンジルオキシレゾルフィンO-ベンジラーゼですか。この活性は教科

書的といいますか、一般にCYP2B/3Aでいくというふうに書いてあるので、一応そういう基準としてここに最初に出てくるので、P450の名前をまず入れさせてもらいました。

そうすると後は要らないかなと思ったので、よっぽど消そうと思ったのですが、以降はラットではなくてヒトになってしまうのですね。肝細胞を使ったヒトの酵素活性で、実は厳密に言うとラットとヒトでは同じP450でもここにマーカーとしてある代謝活性を必ずしも代謝しない場合もあるし、代謝する場合もあるのです。何が言いたいかというと、色々な基質として、P450のマーカーとして使われている代謝活性は厳密に言うと非常にアバウトなのですね。正確にこの活性があるからこのP450でいっているというわけでもなくて、言い換えると、3Aなんかは色々な基質としますので、場合によってはBRODは代謝するかもしれないけれども、実際に調べるにはやはりウェスタンブロットをやるとか、少なくともmRNAを測って増えているか増えてないかをやるのが本来正確な実験結果だと思うのですが、この中で評価すると、ヒトの場合はやはりちょっとラットと違った観点で誘導される酵素を考えたほうがいいのかと思って、これはそのまま私は消さないで残したというのが現状です。

だから、私が何を申したいかというと、もしスラッシュを使うのであれば、基質の代謝活性の括弧の中にスラッシュでやってもいいけれども、実際の中では「CYP2B又はCYP3A」でいいのではないかなと思うのです。何でかということ、さっきも言いましたように、3Aが本当に誘導されているかどうか、はっきり分からないのですね。ただ、2Bに関しては、これは恐らく誘導されているというふうに考えていいと思います。フェノバルビタールで強く誘導されるのがCYP2Bなので、それからすると、それに比較的似た誘導を示すのであれば、これはこのままでいいだろうけれども、3Aが本当に誘導されているかというのは、私が見たところ、このデータだけからは分からないのですね。だから、一応「又は」ということでいいのかなと思って、私はそのままこれを残したというのが現状です。

以上です。

○ ○○

まとめると、どうしたいのですか。2B/3Aというところは「又は」でいいという意見。

○ ○○

基質の後ろの括弧なんかにはスラッシュでいいと思うのです。これは抄録の中にもそういう表現がしてあるのですね。ただ、実際に、例えばヒトの肝細胞を使った場合、P450となっていますね。これは基質ではないのですね。だから、こういう表現でいいかなと。P450が増えたというのであれば、こういう表現で、基質がどのようなP450を誘導するかというのであればスラッシュでもいいのかなというのが私の最終的な結論といいますか、考えたことなのです。

○ ○○

基質の後ろの括弧書きがあったりなかったりというのは全体として統一感がないので、

括弧書きではなくて脚注で書いてはどうかと思ったのですけれども。

○ ○○

おっしゃるとおりです。最初に先ほど言いました**50**ページで書きますよね。実はこれを書けば後はもう要らないだろうと私も思ったのですよ。前に書いてあれば分かるので、最初に出てきたところでこれを入れれば、あとは基質の後ろに**P450**の名前を入れる必要はないというのが私のコメントだったのですけれども、そこを消すところまでは私も怠ってやっていませんけれども、消していいと思います。脚注でもいいし、脚注にそのように書いていただいて、あとは全部省略すればいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方、よろしいですか。○○からは、「**CYP2B**又は**3A**」というところは「及び」でよいのではないのでしょうかとコメントをもらいましたけれども、○○は「又は」でよいのではないかという話でしたが。

○ ○○

今読み直してみて、ほかのところは「又は」になっていて、同じような文章がいっぱい出てきているので、統一してまとめられるのがいいと思います。実際のところは、先ほど○○も言われましたように、活性で見ているので、分子種は正確には分からない。また、ラットとヒトで分子種が同じだとしても、代謝する基質が変わってくるというようなところもあります。ここでは誘導を見ているので、脚注で予測される分子種を書いておくのいいのではないかと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今のような形でよろしいですか。

○ ○○

ちょっと今、混乱しているのは、**51**ページの**PROD**活性に有意な影響を及ぼさず、**BROD**活性を上昇というのがありまして、前のほうですと**PROD**は**CYP2B**のバイオマーカーになっているので、**PROD**の活性に影響を及ぼさないというのは、**2B**の活性に影響しないというふうに読んでいいのかどうかということところとかも多分色々混乱してくるので、分子種の表記はないほうがいいのかないかなと思いました。

○ ○○

分かりました。では、そのような形で、脚注で一応書かせていただくということで。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

記載ぶりなのですけれども、事務局があまりよく分かっていないので、**PROD**は

CYP2Bの基質というような記載ぶりでいいのですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

ERODはCYP1Aで。

○ ○○

T68Hが3A。

○ ○○

BRODは2B又は3Aでいいですか。分かりました。承知しました。

○ ○○

括弧書きは削除という形にさせていただきたいと思います。

それから、54ページの32行目からのメカニズムの記載の部分です。○○からちょっと修文をいただいているのとは別に、今日、机上配布資料5という形で配布していただきましたが、細胞増殖の検討の結果がラットでは増殖活性が認められて、ヒトの細胞では認められなかったということに記載してはどうかということで机上配布資料を作っていただきましたが、先生方、こちらについてはどうでしょうか。コメントをいただければなど。

○ ○○

最終的に発がん性の問題が出ているので、これはここで、明らかにヒトとラットではここに書いてあるように誘導が違いますので、私はこれはここではっきり一度書いたほうがいいかなと思います。事務局の意見に賛成します。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの先生方もよろしいですか。ありがとうございます。

では、御同意いただきましたので、机上配布資料5のような記載ぶりにさせていただきたいと思います。

それから、56ページは特に新しい試験ではないのですが、④の試験で子宮におけるCYP1B1のmRNA、このCYP1B1の意味付けについて脚注、エストロゲンを代謝する代謝酵素であることを記載したほうがいいのかというコメントをいただきましたが、こちらについては再評価の際に検討いただく事項ということにさせていただきたいということですが、○○、それでよろしいですか。

○ ○○

いや、私もCYP1B1が何でここに出てくるのだろうと思ったのです。ここら辺の知識がなかったのもう一回調べてみたら、1B1はエストロゲンを代謝するというふう書いてあるので、恐らくそれがあって1B1を使ったというふう思ったので、脚注でもその意味を加えたほうがいいのかと思って、意見として出しました。

私としては、ここに書いたほうがいいのかと思うのです。じゃないと、ここは何で1B1が出

てきているのか誰も分からない。かなりの専門の方じゃないと、ここに1B1が出てきた理由が分からないと思うのです。というのが私の意見です。

以上です。

○ ○○

ということで、今の時点で書いていいのではないかということですね。抄録とかにこの試験の意味は書いてあるのですか。

○ ○○

評価書に記載の範囲で記載がありまして、17B-エストラジオールから2-ヒドロキシエストラジオールへの代謝ですか。こちらの影響を確認するための試験というふうな記載ですね。

○ ○○

ありがとうございます。ということですが、ほかの先生方、いかがですか。もうこの時点で○○にコメントいただいたような形で記載をするかどうかということですか。これは今入れることも可能なのですか。

○ ○○

整理としましては、重版の場合は、食品健康影響評価の部分に関連するようなものは積極的に議論していただくけれども、そのほかの部分で影響のないようなものについては。

○ ○○

特に変えないという方針ですね。

○ ○○

そうですね。ただ、誤記のようなものですね。

○ ○○

明らかな間違いとかは修正をかけるけれども、それ以外の部分は重版の場合は特に変えないというような方針のようなのですが。

○ ○○

重々承知ですけれども、ちょっと許せないなと思ってつついコメントさせていただきました。それで結構です。

○ ○○

ということで、何らかの説明は必要だということは、再評価の申し送り事項とさせていただきますと思います。

評価書については、現在のままとさせていただきますと思います。

では、先に進みたいと思います。お願いします。

○ ○○

それでは、64ページをお願いいたします。こちらに安全性に係る試験の概要、代謝物の試験について記載がございます。今回こちらの項目については追加試験はなく、また、委員の方からもコメントはいただいております。

続いて、68ページをお願いいたします。食品健康影響評価です。今回こちらの記載に関して大きく変わったところはないのですが、修正した部分につきましては、3行目から5行目の今版の改訂に当たって提出された試験についての記載、また、14行目から15行目にかけての海外の作物残留試験の最大残留値の更新による修正をしております。

また、次のページ以降にばく露評価対象物質やADI、ARfDの記載はございますが、従前どおりの案とさせていただきます。

説明は以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

代謝物の安全性に係る試験の部分については、特に新しい試験は提出されておらず、先生方からも特にコメントはいただけていません。よろしいですか。何かコメントのある先生はいらっしゃいますでしょうか。

食品健康影響評価の部分です。68ページの一番最初のところに第5版の改訂に当たっての説明と、最大残留値が新しい作物残留試験が提出されて変わっていますので、そちらの修文はされています。

それ以外の部分については特に前版から記載の変更はございませんということで、先生方、何かこの部分でコメント等はございますでしょうか。よろしかったですか。

ありがとうございます。

それでは、本日の審議を踏まえまして、イソピラザムの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である5.5 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.055 mg/kg 体重/日、また、イソピラザムの急性参照用量（ARfD）につきましても、以前の結論と同じラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である30 mg/kg 体重を根拠として、安全係数100で除したARfD 0.3 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）

○ ○○

ありがとうございます。

以降の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

御審議ありがとうございます。評価書につきましては、具体的に修正の御指示をいただきましたので、事務局のほうで修正ということでよろしいでしょうか。

○ ○○

そういうことで、先生方、よろしいでしょうか。

では、それをお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、修正して整えた上、食品安全委員会に進めさせていただきます。ありがとうございました。

○ ○○

それでは、イソピラザムについてはこれで終了とさせていただきます。

引き続き、農薬（プロシミドン）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。

○ ○○

事務局でございます。そうしましたら、資料2、農薬評価書（プロシミドン）（第4版）をお手元に御準備ください。

表紙に記載しておりますとおり、今回、畜産物への基準値設定に係る評価依頼に関しまして、第4版の評価をお願いするものでございます。本剤、ADI及びARfDは設定済みとなっております。今回追加された試験は、ヤギとニワトリの家畜代謝試験、ウシの畜産物残留試験でございます。

ページをおめくりいただきまして、5ページをお願いいたします。第4版の審議の経緯でございます。5行目から記載しております。本剤、5月30日に要請事項のあったものでございます。

14ページをお願いいたします。本剤は殺菌剤でございます。化学名、分子式、分子量、構造式等は記載のとおりでございます。31行目から物理的・化学的性状につきまして、今回追記しております。

15ページ、2行目から開発の経緯でございます。本剤、ジカルボキシイミド系の殺菌剤でございます。植物病原菌に対し、菌糸の伸長生育を阻害すると考えられている剤でございます。

16ページから安全性に係る試験の概要でございます。土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験につきましては、今回新しく追加された試験成績はございません。○○、○○より、意見はありませんとのコメントを頂戴しております。

今回追加された試験ではないのですが、事務局で修正した箇所がございます。御紹介させていただければと思います。21ページをお願いいたします。表5、土壌溶脱試験の概要及び結果につきまして、表中一番右の列でございますが、主要分解物としてGと記載しております。こちらは前版までは溶出液中に分解物Cが認められたと記載してございましたが、今回表を作成するに当たり確認いたしまして、こちらは分解物Gの誤りでしたので、今回修正しております。

ページをおめくりいただきまして、25ページをお願いいたします。15行目下から、植物、家畜等における代謝及び残留試験といたしまして、今回、家畜代謝試験（ヤギ及びニワトリ）、畜産物残留試験（ウシ）が提出されております。○○、○○より、意見ありませんといただいております。

今回追加されました試験、29ページでございます。22行目からヤギの家畜代謝試験が追加されております。

結果につきましては、表14、15、16に記載されております。投与された放射能につきましては、主に糞中に排泄されたという結果でございます、残留放射能といたしましては、消化管及び脂肪に高く認められたという結果でございます。

6行目から10行目につきましては、認められた代謝物等の情報を記載しておりますが、こちらにつきましては、〇〇よりコメントを頂戴しております。30ページ、12行目下のボックスでございます。二重下線を引きました10行目の「それぞれ」というところですが、それぞれとすると腎臓のプロシミドンも10%TRRを超えるという意味にならないでしょうかといただきました。こちらは事務局でもともと記載していた案、複数の捉え方ができるような記載となっていた部分もございましたので、改めて見直しまして、修正しております。こちら御確認いただければ幸いです。

ページをおめぐりいただきまして、31ページ、9行目からニワトリの試験でございます。結果につきましては、表17、18に記載のとおりでございます。

いただきました御意見、32ページの3行目下のボックスに記載しております。〇〇より、波線部でございますけれども、31ページの19行目でございます。肝臓及び腎臓で比較的高く認められたと記載していた部分、%TARに注目すると肝臓に次いで高いのは生殖器官ですが、肝臓及び腎臓としてよいのでしょうかといただきました。こちらは畜産物中のばく露評価対象物質の検討に資するため、残留放射能濃度に関して記載する案としております。御確認いただければ幸いです。

もう一点御意見を頂戴いたしましたのは、32ページ、4行目の下のボックスに記載しております。31ページの21行目でございますが、卵白の部分に二重下線を引いております。表18では、卵白ではプロシミドンは検出されていない。卵白では未同定代謝物に言及すべきではないでしょうか。複数の化合物を含む可能性が記載されているので言及しなくてもよいということでしたら御放念ください。卵黄についても未同定代謝物については言及していませんが、同様という理解でよろしいでしょうかといただいております。

こちらは表18を併せて御覧いただければと思いますけれども、代謝物の記載といたしまして、未同定代謝物①、②、こちらは複数の成分を含むものでございますけれども、このような結果となっております、それを踏まえてコメントをいただいたものかと思いません。

最初の事務局案では、まとめの記載、臓器及び組織並びに卵黄及び卵白というふうにくくりにして説明文を書いていたところ、卵黄と臓器及び組織を分けて記載するような案に修正しております。こちら御確認いただければ幸いです。

また、未同定代謝物につきましては、10%TRRを超えて認められてはいますが、複数の成分を含んでいること、詳細な情報が不明であることから、本文に記載しない案としております。御確認ください。

続きまして、33ページ、9行目の下のボックスでございますけれども、こちらは表18に関しまして、事務局よりデータの出典について記載していたところ、ページ数とTableのナンバーを〇〇に修正いただいております。

続きまして、34ページ、2行目から8行目につきまして、畜産動物の主要代謝経路についてまとめの記載がございます。こちらは元の事務局案では、ヤギとニワトリ両方に共通の経路としてCが生成、次いでDが生成される経路があり、ヤギではCのグルクロン酸抱合体も生成されるというような書き方をしておりました。こちらにつきまして、〇〇よりコメントを頂戴しておきまして、ヤギはグルクロン酸抱合体のほうが生成量が多いのですが、この表現では反対の印象を与えるのではないのでしょうか。ニワトリでは排泄物の分析結果がないので、仮に肝臓が主排泄臓器と仮定すると、既知代謝物DとCで説明できる割合が少ないです。14C体の挿入位置から、C及びDからさらに代謝が進むと考えることが妥当でしょうか。CやDとは異なる経路で代謝が進むとなると、この表記は正しくないこととなりますといただきました。

こちらにつきまして、コメントに基づきまして、事務局でヤギとニワトリについて記載を書き分けるような修正をいたしました。御確認いただければ幸いです。

なお、これまでの評価書の記載を参考に、未同定代謝物への経路については言及しない案としております。

続きまして、34ページ、11行目からは畜産物残留試験、ウシの試験でございます。こちら今回追加された試験でございます。こちらにつきましては、今回、先生方から特段御意見を頂戴しておりません。

ページをおめくりいただきまして、35ページをお願いいたします。3行目から(5)推定摂取量、今回再計算しております。表19の数値を更新しております。

動物体内動態試験の前まで、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験の部分は、一部間違いがあったということで表5が修正されているのと、最近の書き方に合わせて修正がされていますが、新たな試験は追加されておりません。先生方から特に意見ありませんといただいておりますが、〇〇、よろしいでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、植物の代謝試験のほうも特に修正は、一部、28ページにBと追加されておりますが、それぐらいですね。

コメントいただいた部分として、29ページからのヤギの今回追加された試験の30ペー

ジの記載部分について、それぞれとすると腎臓のプロシミドンも10%TRRを超えるという意味にならないでしょうかということコメントいただいて、事務局のほうでそれに合わせて修文がされております。〇〇、こちらはいかがでしょうか。

ありがとうございます。

では、この事務局案でよろしいということですか。

それから、31ページも新しく追加されたニワトリの試験です。こちら卵白の記載がありました。表18を見ると卵白では未変化のプロシミドンは認められていなくて、未同定代謝物について言及されないことについては、先ほど事務局から説明があったとおりで。

それから、もう一個、上のコメントです。%TARに注目すると肝臓に次いで高いのは生殖器ですがというコメントをいただきましたが、事務局から説明があったとおり、残留放射能濃度に関して記載しているということですが、こちらは〇〇、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

では、いずれも現在の修文案でよろしいということとさせていただきますと思います。

それから、34ページに行きまして、ヤギとニワトリの主要代謝経路の記載について〇〇からコメントいただきまして、それに基づいて、ヤギとニワトリの経路を別書きにする形の案が示されています。こちらはいかがでしょうか。

大丈夫ですか。ありがとうございます。

ということで、この先にウシの畜産物残留試験も今回追加された試験ですが、こちらには先生方から特にコメントいただいておりません。推定摂取量は新たに提出された試験を基に再計算がされています。ここまでのところ、ほかの先生方。

〇〇、よろしくお願ひします。

〇 〇〇

34ページの1行目から9行目、修正された文章はいいのですけれども、「代謝物C」と書いてありますね。前で〇〇が代謝物を全部外しているの、これは合わせるために、代謝物Cとか代謝物Dの代謝物は取ってもいいのではないかと思います。いかがでしょうか。

〇 〇〇

そうですね。

〇 〇〇

そちらなのですけれども、〇〇の修文で、例えば32ページの1行目「超える代謝物として」として、「代謝物として」という記載があるのでCとかDの前の代謝物は消したのですけれども、それぞれが単独で出てくるときは基本的には書きたいのですが。

〇 〇〇

そう思ったのですけれども、この2行目に主要代謝経路と書いてあるので、だったら要らないのかなと思って、今コメントしたわけです。

○ ○○

ほかの評価書ではどうなっていたか覚えてないのですけれども、どうですか。

○ ○○

ほかの評価書でも基本的には書いていまして、念のためもう一度事務局で確認しまして、ほかに合わせるということでもよろしいでしょうか。

○ ○○

それで結構だと思います。では、念のため確認をお願いいたします。

説明いただいたのはここまでですね。では、先の説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、35ページ、12行目から動物体内動態試験でございます。今回、動物体内動態試験につきましては、新たに追加された試験成績はございません。

36ページの4行目でございますけれども、○○より修文をいただいた部分がございます。もともとの記載、体内吸収率は少なくとも79.6%であると考えられたとしていたところ、79.6%以上であると考えられたということで、以上を入れる修文案をいただいております。

こちらなのでございますけれども、ほかのこれまでの評価書の記載等も確認いたしまして、このような場合、少なくとも何%であると考えられたと通常記載しておりますので、元の案のとおりとさせていただければと考えております。御検討をよろしくをお願いいたします。

続きまして、43ページをお願いいたします。急性毒性試験等の試験でございますけれども、急性毒性試験と亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、神経毒性試験につきましては、今回新たに追加された試験成績はございませんで、○○、○○、○○、○より、コメントはありませんといただいております。

54ページをお願いいたします。生殖発生毒性試験でございますが、こちらについても今回新たに追加された試験成績はございません。○○、○○、○○より、コメントはありませんといただいております。

続きまして、59ページをお願いいたします。遺伝毒性試験でございますが、こちらについても今回新たに追加された試験成績はございませんで、○○、○○より、コメントはありません、修正はありませんといただいております。

続きまして、新しく追加された試験成績ではないのですけれども、コメントをいただきました点について御紹介いたします。机上配布資料3も併せて御覧いただければと思いますけれども、まず、78ページでございます。表84につきまして、表題のところに%**TAR**と記載してあります。こちらについて○○から、%**TRR**ではないかということで御意見を頂戴しております。こちらについて事務局で試験成績等を確認いたしまして、**TRR**の間違いであることを確認いたしました。こちらは次回以降修正するということで、机上配布資料3に記載させていただいております。

続きまして、88ページの14行目の下のところに○○からいただきましたコメントを記

載しております。こちらは表99についていただいたコメントでございます。消化管の内容物が少ないにもかかわらず、排泄された量が少ないが、その理由は、といただいております。〇〇の御質問にお答えできるかどうか分かりませんが、表99の結果に關しまして、事務局で試験成績等を確認いたしまして、【事務局より】ボックスに情報を記載しております。

消化管内容物の¹⁴C量については測定されておまして、表99には記載がないのですが、胃で33.44%TAR、小腸で2.01%TAR、盲腸で12.56%TAR、大腸で1.33%TAR認められたという結果がございましたので、こちらは情報提供させていただければと考えております。

続きまして、御意見いただきましたのが94ページでございます。机上配布資料3の2点目に記載している御指摘でございます。10行目から12行目につきまして、種差検討試験のまとめといたしまして、これらのことから、ラットでは水酸化体の血漿中濃度が腸肝循環により高く維持されることが種差の主たる要因であることが示唆されたと記載しておりますところ、修正案を頂戴いたしました。これらのことから、ラットでは水酸化体の血漿中濃度が腸肝循環により高く維持されており、これが種差を引き起こす要因であることが示唆されたとという修正案をいただいております。こちらにつきましても、次回以降、修正する点といたしまして申し送り事項とさせていただければと考えております。

食品健康影響評価の前まで、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

35ページからの動物体内動態試験以降は新たに提出された試験はございません。先生方からコメントを幾つかいただいておりますので、見ていきたいと思っております。

36ページの吸収率の部分について、〇〇から、79.6%以上というのを追加いただいておりますが、先ほど事務局から説明がありましたとおり、少なくとも何%であるという記載に通常しているということで、以上は削除させていただきたいということですが、よろしいですか。

〇 〇〇

上のデータを見ると、つつい以上と言いたくなかったのでコメントさせていただきました。今までそういうふうになっているのであれば結構です。

〇 〇〇

少なくとも書いているので、以上を兼ねていると思うので、意味としてはよろしいかと。では、以上は削除させていただきたいと思っております。

39ページに吸収のところがありますが、こちらも少なくとも何%であるという記載になっているかと思っております。

それからずっと、一部記載の整備がされている部分がありますが、コメントをいただいた部分は、78ページの表84、尿及び糞中代謝物の括弧内の%TARは、〇〇からTRRじゃ

ないかというコメントをいただきまして、事務局で確認したところ、これはTRRが正しいということで、先ほどの説明だとこれは申し送り事項というふうに言っていましたが、これは間違いなので、こちらは修正したほうがよろしいかと思うので、今回修正することによってさせていただきたいと思いますが、いいですね、事務局。修正をお願いいたします。

○ ○○

承知いたしました。

○ ○○

それから、94ページの種差検討試験のまとめの記載について、こちらでも○○から修正案をいただいておりますが、こちらに関しては申し送り事項とさせていただくということで、どちらの文章でも意味としては間違いではないと思いますので、○○、よろしいですか。

○ ○○

結構です。ただ、1点、どこか忘れたのですけれども、硫酸抱合体の分子量によって動物間でふるい分けがあって、尿中に落ちるか、糞中に落ちるかというところが結局この種差の大きな原因になっていると思うのです。後半のところ追加の代謝試験を色々されていますけれども、大体その内容を示唆している内容なのですが、1点だけこれはおかしいなとか、違うなというのが、コメントはしなかったのですけれども、反復投与です。76ページに反復投与の実験がありますね。まずc-1、ラットの反復投与があって、表78に動態学的パラメータが書いてあります。これはこれでいいのですけれども、前の代謝のところでは、ラットのほうが排泄が少なくて血中濃度、AUCが高いというような感じで、それで毒性が出るということだったと思うのですけれども、この場合、ラットの次にサルが出てくるのですが、サルの血中薬物動態学的パラメータを見ると、ラットに比べるとAUCもめっちゃくちゃ高いのです。だから、このデータだけ、c-2のサルの実験のデータだけ、今お話しした種差の原因を説明するにはちょっと無理があるのかなと思って、ついででコメントさせていただきました。

何が言いたいかというのと、再評価のときにこれは再検討していただければいいのではないかと思います。サルですからすぐできるかどうか分かりませんが、このデータは矛盾していると思います。あとはほとんどきちんと証明されていますので、いいかと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。ということで、再評価の際に再度検討いただくということで申し送り事項とさせていただきたいと思えます。

それから、ちょっと飛ばしてしまいました、88ページに○○より、消化管の内容物が少ないにもかかわらず排泄された量が少ないけれども、その理由はというコメントをいた

だきまして、事務局から説明がされたとおりですが、こちらはこれでよろしいですか。

○ ○○

私は抄録というか、ちょっとそこまでフォローできなくて、ほかのところは実は腸管の内容物が表に書いてあるのですけれども、ここだけそれが抜けていたのですね。だから、このコメントをいただいて納得いたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。それ以外にコメントいただいたところはないかと思いますが、先生方、食品健康影響評価までの部分で何か追加でコメント等はございますでしょうか。よろしかったですか。

では、特にコメントはないようですので、食品健康影響評価の部分に入っていきたいと思います。事務局、説明をお願いいたします。

○ ○○

そうしましたら、97ページをお開きください。食品健康影響評価でございます。今回の改訂に関連の記載を3行目から4行目に記載しております。

9行目から11行目にかけて、家畜代謝試験の結果を記載しております。

また、12行目から15行目につきまして、畜産物残留試験の結果を記載しております。こちらの12行目から15行目につきまして、○○より投与量記入の必要がないでしょうかといただいております。これまでの評価書では、こちらの記載に関しては最大残留値とその残留が認められた臓器のみ記載しまして、投与量については記載していないものが多いという状況でございましたので、今回も記載しておりませんでした。御確認いただければと思います。

続きまして、98ページに進んでいただきまして、7行目でございますけれども、水酸化体（代謝物C及びH/I）ということで、○○に御修正いただいております。

同じく6行目から8行目の記載につきまして、○○より修正案をいただいております。机上配布資料3の3点目に記載しております。水酸化体の血漿中濃度が腸肝循環により高く維持されており、これが種差を引き起こす要因であることが示唆されたというような修正案をいただいております。こちら次回以降の修正事項としまして、検討事項として申し送り事項とさせていただければと考えております。

9行目から16行目でございますけれども、こちらはばく露評価対象物質の選定に係る記載でございます。今回、畜産物中のばく露評価対象物質につきまして御検討をお願いしておりました。

【事務局より】で2点お伺いしておりました。まず1点目といたしまして、今回、ニワトリを用いた畜産物残留試験は実施されていませんが、予想飼料最大負荷量に比べて高い用量で実施されましたニワトリを用いた家畜代謝試験の結果を勘案しまして、予想飼料最大負荷量における残留値は僅かと考えられることから、畜産物中のばく露評価対象物質を

設定可能とするとさせていただいております、先生方より、こちらの①については同意いたします、了解しましたといただいております。

続きまして、②でございます。今回事務局からの御提案といたしまして、10%TRRを超えて認められた代謝物、代謝物C、Cのグルクロン酸抱合体とDがございますけれども、こちらについて、畜産物中のばく露評価対象物質に含めない案としておりました。その理由につきまして、いずれもラットの代謝試験において認められていること、また、畜産物残留試験（ウシ）の結果、代謝物Cが肝臓と腎臓、代謝物Dが腎臓で認められておりました、その他の組織においては定量限界未満という結果でございました。

一方としまして、その下に【事務局より】で記載しております。代謝物Cにつきまして、ラット及びヒトアンドロゲン受容体に対して抗アンドロゲン活性があるということ、また、プロシミドンと同様に肛門生殖突起間距離の短縮及び尿道下裂を惹起するということが示されていることを記載してございました。ただ、その下に続けて記載しておりますけれども、プロシミドンの催奇形性には種差がありまして、ウサギ及びサルの子供に類似の所見は認められないということも示されております。これらの情報を加味して御検討をお願いしていたところでございます。

代謝物CとCのグルクロン酸抱合体及びDにつきまして、畜産物中のばく露評価対象物質に含めないという案につきまして、〇〇、〇〇、〇〇より、提案に賛同しますということでございます。

〇〇からは、種差につきまして御考察いただいております、代謝物C及びDについては、原体プロシミドンより弱い抗アンドロゲン活性を有するが、グルクロン酸抱合体の胆汁中排泄の種差によるという現行の説明でいいと思いますといただいております。また、〇〇よりコメントも頂戴しております。

机上配布資料4を御覧いただければと思います。腸肝循環が生じ得ること、濃度の増加に寄与することまでは同意です。程度の問題と腸肝循環と毒性とを結びつけていか判断がつかかれています。ラットで影響が大きい理由ですが、母体側の動態特性だけではないような気がしますといただいております。こちらにつきまして、御解説いただければ幸いです。

ADI、ARfDにつきましては、前版から修正はありません。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

食品健康影響評価の部分は、まず初め、3行目に第4版の改訂に当たっての文章が追加されています。それから、9行目から家畜代謝試験の結果を基にした追記がされております。〇〇から下線を引いた部分、投与量の記載の必要はないでしょうかとコメントいただきましたが、事務局から説明がございましたように、通常投与量は記載していないということで、こちらはよろしいですか、〇〇。

御同意いただきました。

98ページには植物代謝試験の結果の記載がされておりますが、ここに関して【事務局より】で、こちらは畜産物のほうですね。ニワトリを用いた畜産物残留試験は実施されておきませんが、畜産物中のばく露評価対象物質は設定可能とする案としましたということに関しては、いずれの先生方からも御同意いただいております。

これも家畜代謝試験ですね。代謝物C、Cのグルクロン酸抱合体、Dが10%TRRを超えて認められましたが、ここに記載のような理由から、ばく露評価対象物質と含めないということについては、先生方、いずれも御同意いただいております。

Cは抗アンドロゲン活性があるということで、プロシミドン未変化体と同様の催奇形性が認められていますが、ラットでも認められているということで、ばく露評価対象物質とはしないということになっております。

これに関して、〇〇のほうでラットで影響が大きい理由について、母体側の動態特性だけではないような気がしますということで、机上配布資料4のような資料を御提供いただいておりますが、〇〇、ちょっとこれは説明いただいでよろしいですか。

〇 〇〇

こちらのグラフのほうは表88、表90、表91、それぞれの動物種でプロシミドンの母体側の血漿中濃度と胎児のプロシミドンの濃度の比、それと縦軸の代謝物の濃度の比を取っているのですけれども、母体側の問題であったらこの比は等しくなっていてほしいなと思うところですが、ラットのほうは比較的代謝物Cのばく露が高いことはウサギとサルとは大きく違っていて、ですので、代謝物Cが原因かどうかというところにどれだけ自信を持って言えるかということにもよると思うのですけれども、胎児側か胎盤側で、結果としてその代謝物が蓄積しやすい環境が整っている要因もあり得るのではないかと思います、記載させていただきました。

〇 〇〇

ありがとうございました。ただいま説明いただいたとおりですが、これに関してほかの先生方から何かコメントございますでしょうか。〇〇とか、よろしいですか。

〇 〇〇

すみません。ちょっとよく分からなかったのですけれども、Cの胎児でのばく露が大きい。

〇 〇〇

親というか、母体側の血漿中濃度から推計される、母体中の血漿中濃度の割には胎児中の代謝物の量が高いということは、別に比を取る前に表88のCのところを見ていただきますと、胎児側ですと12、7.6と出ていますけれども、ウサギだとそれが1とか、サルだと0.1となります。もちろん投与量も違っているので、血漿中濃度で比を取って補正したということですかね。

〇 〇〇

それでラットで影響が出てきたと。

○ ○○

そうですね。ウサギは未変化体が母体側の血漿中で検出されていないので、ウサギだったらどうかという比較はされないのですけれども、比較的ラットとサルで大きく違うところかなと思います。

あとは、先生が御指摘されたようにCも抗アンドロゲン作用を持っていますので、胎児ばく露が高いということも背景の一つにはあってもいいのかなと思います。

○ ○○

○○、何かコメントございますか。

○ ○○

今の話、毒性に関してお話しされているのは、胎児に対する毒性に特化してという話ですね。これはちょっとこれだけでははっきり断定できないですね。ただ、基本的に先ほどから言いますように、この剤はラットの場合は糞中に移行するのが早くて、腸肝循環が起こるので血中濃度が上がる。これは全体的な毒性につながるのはやはり正しいと思うのです。ただ、今おっしゃったところで、胎児に対してどうかというのは、今述べられたデータからこうだというふうにはちょっと判断しづらいのではないかと考えています。

ちょっと話が違いますが、これと似た例は、実はインドメタシンが有名なのですね。インドメタシンをラットに投与すると毒性が出てしまうのですけれども、ヒト、サルでは出ない。全くこれと同じメカニズムなので、私はそれが頭の中にあっただけで、全体的に見てデータを読み直してちゃんと証明されているなど。先ほども言いましたけれども、一部のデータですね。だから、受け入れていいかなというのが私の意見です。

○ ○○

ありがとうございます。

今、○○から説明いただいたとおり、確かに胎児のCの濃度がほかに比べると、母体の血漿中濃度との比というのですかね。ウサギはNDなので何とも言えないですけれども、高いようには見えますが、得られているデータから結論まで行かないということで、ありがとうございます。次回の申し送り事項か何かになりますか。

○ ○○

いえ、もうお任せします。

○ ○○

いいですか。ありがとうございました。

○○、お願いします。

○ ○○

○○です。○○の御懸念はごもっともだと思いますが、ラットの発生毒性試験で胎児にみられた影響がウサギで出るかどうかとか、それから、サルで出るかどうかということで丁寧に実験をやったださっています。それが66ページ以降のところでの補足試験とし

て色々なことをやってくださっていて、その中で血中濃度も測って、TKのようなことをやっています。かなり高い用量までやった上で、ウサギ胎児、あるいはサルの子供には影響が出ていないということを確認した上で、彼らは催奇性に関する種差の考察をしておりますので、一応それぞれのデータは納得できるものだというふうを考えて、前回の版ではこのようなまとめ方をされておりますので、そこも含めて薬物代謝の先生方にも御覧いただいて、これで満足いくのかいかないのかということをもう一度考えていただければありがたいと思ひまして、発言をいたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。ということで、よろしいでしょうか。

幾つかの可能性がまだ残されているとはいえ、ラットで認められたような催奇形性はほかの動物では認められていないということについては明らかだとは思ひます。

ほかに先生方、追加で何かコメント等ございますでしょうか。よろしいですか。

では、評価書の食品健康影響評価の記載については、今回の事務局案のとおりとさせていただきますと思ひます。

本日の審議を踏まえ、プロシミドンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、ラットを用いた発生毒性試験②の無毒性量である3.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.035 mg/kg体重/日、また、プロシミドンの一般の集団に対する急性参照用量（ARfD）につきましても、以前の結論と同じ、ラットを用いた急性神経毒性試験及びマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量である30 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除したARfD 0.3 mg/kg体重、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDにつきましても、以前の結論と同じ、ラットを用いた発生毒性試験②の無毒性量である3.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したARfD 0.035 mg/kg体重としたいと思ひますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、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。

○ ○○

ありがとうございました。

本日の御審議では、評価書の修正点を具体的にお示しいただきましたので、事務局のほうで修正いたしまして、食品安全委員会のほうに報告したいと考えております。

○ ○○

ということですが、先生方、よろしかったでしょうか。

では、そのようにお願いいたします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。本調査会については、次回は8月10日木曜日の午後の開催を予定しております。

○ ○○

先生方、何かございますでしょうか。

以上ですが、事務局から追加で何かございますか。よろしいですか。

○ ○○

特にございません。

○ ○○

ございませんようでしたら、本日の会議はこれにて終了とさせていただきますと思います。ありがとうございました。

以上