

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第23回会合議事録

1. 日時 令和5年11月13日（月） 10:00～11:18

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（フェンプロピジン）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）

平林座長、義澤座長代理、小澤専門委員、久野専門委員、小嶋専門委員、
八田専門委員、安彦専門委員、山手専門委員、渡辺（雅）専門委員

（専門参考人）

杉山専門参考人、中島専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、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、藤原専門職、松元技術参与

5. 配布資料

資料1 フェンプロピジン農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第23回農薬第三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。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを

併用として、登庁又はWebにて御参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員9名、専門参考人2名に御出席いただく予定でございます。〇〇は直前の会議が長引いて少し遅れられると聞いております。間もなく参加されると思われま。

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、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思ひます。

〇 〇〇

おはようございます。それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フェンプロピジン）の食品健康影響評価についてです。

開催通知で御連絡いたしましたとおり、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願ひします。

事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇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ひいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、座席表、農薬第三専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、フェンプロピジン農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパー。

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ください。

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Web会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

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。

〇 〇〇

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でした。

〇 〇〇

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。

ありがとうございます。

それでは、農薬（フェンプロピジン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思ひま

す。

経緯も含め、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○ ○○

それでは、資料1、農薬評価書案（フェンプロピジン）を御用意ください。

フェンプロピジンは殺菌剤で、日本国内で農薬登録がされておられません。今回、インポートトレランス設定（バナナ）の要請がされています。前回の調査会において発生毒性試験（ラット）②まで御審議をいただきましたので、引き続き御審議をお願いいたします。

では、審議の経緯は評価書案の3ページにございます。食品安全委員会での要請事項説明は今年9月5日に行われておまして、10月23日に前回の第三専門調査会で御審議いただきました。本日2回目の審議をいただくものとなっております。

評価対象農薬の概要は5ページからございます。構造式などは記載のとおりでして、開発の経緯はその次のページ、8. にございます。本剤はピペリジン系殺菌剤であり、細胞膜のステロール生合成阻害作用を示すと考えられております。海外では欧州で登録がされています。

それでは、次のページからが安全性に係る試験の概要になります。

生殖発生毒性試験の前まで、前回の御審議いただいた結果に基づいた修正を行っている部分を中心に御説明したいと思います。

まず、7ページの18行目から、4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験ですが、こちらは特に修正しておりませんで、また、先生方からもコメントはありませんとのことですので、いただいております。

続いて、動物体内動態試験、17ページの1行目からです。こちらの動物体内動態試験についても、修正は特に追加でございまして、先生からも特段意見はありませんというふうにいただいております。

急性毒性試験等が21ページの19行目からです。上のボックスに記載していますが、一般毒性試験の全般に関してまとめてコメントいただいている先生方が3名いらっしゃいまして記載しております。○○、○○、○○から、特段ありませんということで、事務局の修正案で御同意をいただいているところです。どのような修正があったかはこれから説明したいと思います。

では、まず、急性毒性試験については、22ページの表15を御覧ください。こちらの急性毒性試験結果概要の表の中ですが、2,401 mg/kg体重の雄で認められた肺の所見について、前回の御審議の結果を踏まえまして、所見の名前を修正しております。

続いての修正点は、亜急性毒性試験に移りますが、24ページの5行目（2）90日間亜急性毒性試験（ラット）①です。こちらは15行目から修正の入っている箇所がございまして、こちらは前回の御審議の結果、雄でみられた食道及び前胃の上皮角化亢進と雌の食道の上皮角化亢進を当初1,500 ppmの毒性所見としていたところ、150 ppm以上の毒性所見とすることになりましたので、それを踏まえた修正を行っております。なお、こちらの所見に

については、後ほど出てくるADIの設定にも関わってくるところとなっております。

その次の試験が25ページの4行目から(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)②です。こちらの修正箇所は12行目から14行目です。これはラットを用いた90日間のほかの試験において影響が認められた食道及び膀胱の病理組織学的検査は実施されていなかったということを追記することに前回なっております、その審議結果を踏まえて追記した部分となっております。

続いて、26ページ、7行目から(4)90日間亜急性毒性試験(マウス)です。こちら先ほどのラットと同様ですが、マウスを用いた80週間の試験において検体投与の影響が認められた食道の病理組織学的検査は実施されなかったということについて、16行目から追記をしております。

また、その次のページ、表23、毒性所見の表ですが、死亡動物で認められた所見の書き方の記載整備だけなのですけれども、しております。

続いて、その下、(5)26週間亜急性毒性試験(イヌ)です。こちらの修正箇所は、次の28ページの表24の毒性所見の表でございます。表の下の【事務局より】ボックスにありますとおり、雄の死亡例で認められた主要な剖検所見について、報告書を確認して追記しました。こちらは前回の審議時に、〇〇から、主要な剖検所見を追記したほうがいいのではないかと御提案いただきまして、審議の結果もそのようになって、また、事務局で念のため確認の上追記しようとなったところとなっております。

確認した結果、報告書では、肝臓及び消化管の炎症は死亡につながるほど重篤なものではないことから、これらの所見が死因とは考えにくく、ウイルス感染及び検体投与のストレスが死因である可能性について考察されていましてというのは情報としてあるものの、認められた主要な剖検所見としては、御提案いただいた内容、中等度の肝臓及び消化管の炎症ということで追記をしております。

続いて、その次のイヌの1年間の試験は特にございませぬ。

29ページ、5行目から(2)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)です。こちらは、まず30ページの表27を御覧ください。御審議いただいた内容を踏まえまして、口の周囲、前肢・後肢また尾の所見は、直接的な刺激によると考えられる所見であったので、注釈をつけることとなっておりますので、aとして注釈をつけることとしております。

関連しまして、本文2行目からですが、当初は、250 ppmに濃度変更後は尾への影響が継続した以外に、被験物質投与に関連した変化は認められなかったと記載していたのですけれども、尾の影響というのは直接的な刺激が要因でして、また、250 ppmに濃度変更後、雄ではカリウム増加、雌ではカリウム増加と体重増加抑制、小葉中心性肝細胞脂肪変性が認められたことから、尾への影響以外にもカリウム増加などがあるので、この2行目から5行目の記載は削除をしております。

また、投与用量を下げた時期について分かりやすくするために、その前のページの表26の検体摂取量について分かりやすい記載とするように改めております。

また、10行目、本試験における無毒性量に関する記載ですが、当初の案では、尾の欠損及び短尾等が認められたことから、無毒性量は50 ppmというふうにしていたのですけれども、直接的な刺激が要因と考えられた所見ではなくて、カリウム増加等が認められたことから、とする案としております。

その次のマウスの80週間慢性毒性/発がん性併合試験と、その次のラットの発達神経毒性試験については、特に修正、追加等はありませんで、コメントもありませんでした。

生殖発生毒性試験の前まで、審議済みの部分ではありますが、御説明は以上となります。

○ ○○

ありがとうございました。

では、お戻りいただきまして、まず7ページ、4. の植物、家畜等における代謝及び残留試験ですが、これにつきましては○○、○○から特段のコメントはございませんとありますが、よろしゅうございますでしょうか。

その次が、17ページの5. 動物体内動態試験です。

○○から特段意見はありませんといただいておりますが、○○もよろしゅうございますでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

そうしますと、21ページ、6. の急性毒性試験等に飛びます。

まず、表15の所見を少し直していただきましたが、これはよろしゅうございますか。

○○。

ありがとうございます。

それから、次が24ページです。(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①です。御審議の結果、所見は150 ppmまでとろうということになり、無毒性量が20 ppmになるのという修正がなされております。ここもよろしゅうございますでしょうか。

その次が、25ページ、26ページの(3)と(4)の毒性試験につきましては、検体投与の影響が認められた食道及び膀胱の病理組織学的検査が実施されていないので、その旨を追記していただいております。よろしゅうございますか。

ありがとうございます。

おめくりいただきまして、27ページ、28ページでございます。イヌの試験で途中死亡があったものを、死亡動物で認められた所見ということで括弧書きにさせていただきました。一応御審議いただきたいのが、その死亡動物でみられた主要な所見が、死亡につながると思えにくい肝臓及び消化管の炎症で、それほど重篤なものではないということで、評価書のほうではウイルス感染及び検体投与のストレスが死因である可能性について考察されていたということでございます。この辺りを追記する必要があるかどうかといったことで少しディスカッションいただければと思いますが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

記載していただいた形で私はいいのではないかなと思います。確かに事務局で書かれたようにウイルス感染の可能性ということで、ただ、イヌの肝臓に慢性の炎症を起こすウイルス感染ってちょっと想像できないのですよね。伝染性肝炎というアデノウイルスはあるのですけれども、あれはどちらかというと急性の病変を起こしますし、まれに慢性化することもありますけれども、ほとんどないかなと。あと、それ以外にもウイルスといえばパルボウイルスとか、ジステンパーとか、あとヘルペスもあるのですけれども、イヌの場合、それらも多くは急性ですね。あと加えて、今言ったウイルスに対しては、きちんとその当時からワクチンはあると思います。今は一般のようにワクチンを打たれていますので、ウイルスというのはむしろ僕自身は否定的な考えを持っています。

ストレスというところは非常に表現が、ウイルスが持続的にあってストレスという意味かもしれませんけれども、そういう意味ではストレスというのをどうとるかというのは難しい面があるかと思いますが、私自身はウイルスを含めてストレスも考えにくいなと思っています。

加えて、このところの文章で、28ページになるのですけれども、先ほど事務局が書かれた文章の後に、“However it can be concluded that the hepatitis might have been favored by the administration”、その後の理由として、“As one dog in the pilot study”、このイヌにおいては100 mg投与していて、同じように肝臓の酵素が増加した、肝炎があったと書いてあります。このことを含めると、全くこの剤の投与の影響がなかったということは否定できないと私は思っていますので、私はここにある中等度の肝臓及び消化管の炎症は追記していただきたいなと思います。

ちょっと長くなりました。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

今の○○の説明で非常に納得できると思います。ぜひ残していただきたいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしゅうございますか。

ありがとうございます。

では、事務局案どおり、括弧に入れた状態でこの所見の記載を残すということにさせていただきます。

では、次に行きまして、試験としては1年間の慢性毒性試験（イヌ）になります。29ページ、30ページになりますけれども、まず、投与量を途中で変更したので、それが分かりやすいように表26は直してあります。

それから、所見は表27でございまして、途中で変更したところまでの所見とその後の所見ということで区別をして考えたほうがいだろうということになっておりまして、最終的には250 ppmでみられた所見、つまり長く104週まで見た濃度ですけれども、それで残った所見をどう整理するかということでございました。

当初はカリウム増加のほかに、尾の欠損及び短尾等が認められたというようなことになっておりましたが、尻尾の所見については直接的な刺激が要因と考えられるというところで、そこは記載から外しました。ただ、みられた所見としては投与4週以降というふうに残すというようなこと。それから、口の周囲とかの所見については、高濃度のところでみられたということで、投与2～10週というふうに記載が追記されております。

そうしますと、残った所見が雄の場合にはカリウム増加、それから、雌の場合にはカリウム増加に加えて小葉中心性肝細胞脂肪変性と体重増加抑制が認められております。それらをひっくるめて、カリウム増加等というふうにとまとめたということでございますが、この点はいかがでしょうか。一応皆さん御確認いただいて、特段御意見はないということになっていたかとは思いますが、よろしゅうございますか。

ありがとうございます。では、事務局の記載どおりということにさせていただきます。

そうすると、(3)は終わって、神経毒性試験も特になかったから、生殖発生毒性試験のほうにお願いします。

○ ○○

では、32ページ、21行目から生殖発生毒性試験です。

まず(1)の2世代繁殖試験（ラット）①ですが、一部審議が終了していないところがございます。

次の33ページの3行目から5行目の二重下線部です。F₁世代の雄離乳児で胸腺の萎縮、F₁世代の雄離乳児及びF₂世代の雌雄離乳児で胸腺の食細胞増加が認められたが、体重増加抑制に起因した二次的な影響であると考えられたとしている部分です。

こちらの先生からのコメントは33ページの下の方に記載しております。【○○より】を御覧ください。前回いただいたコメントですが、前半部分は胸腺萎縮や食細胞増加について離乳児の観察における所見であるということを書いたほうがいいということで、本文でこの点線部分、離乳児というのを追記したというのが前回審議の結果です。

後半部分ですが、胸腺萎縮は、体重増加抑制のみで発現する事象ではありません。萎縮がみられたということは体重増加抑制が毒性であり、その結果、ストレス等で萎縮がみられたと考えるほうが自然と考えます。記載方法をもう少し丁寧に記載したほうがよいと感じておりますといただいておりまして、前回の御審議の結果、もう少し報告書を詳しく見ていただきまして、どのような記載案とするか御検討いただくということになっておりま

した。

御検討いただいた結果が34ページボックス内の【〇〇より】のところでは、まず、胸腺萎縮は、胸腺皮質の萎縮ということでした。また、肉眼所見ではなく、病理組織所見であることを御確認いただきました。器官重量で小さかった胸腺重量は病理組織検査で皮質萎縮と所見をとった。発達段階でまだ皮質の厚さが薄く、免疫教育中のため食細胞が多い状態と推察されますとのことで、胸腺皮質の萎縮であるということ、「皮質の」を追記することでいかがでしょうかといただいております。肉眼所見ではないと分かるように記載することで、ストレスによる萎縮、先天異常による小型とは異なると分かります。性成熟遅延、胸腺所見は体重増加抑制によるもので2次的変化であるという考察に異論はございませんといただいております。

それにつきまして、〇〇、〇〇からは、〇〇にいただいた修正案に同意いたしますとコメントをいただいております。御確認をお願いいたします。

続きまして、その次が（2）2世代繁殖試験（ラット）②です。こちらは下の脚注の記載ですが、御審議いただいた内容を踏まえまして、実施されていない試験項目があるが、評価資料としたということについて脚注に追記をしました。

先生方から内容に御同意いただいておりますけれども、ちょっと誤記がございまして、〇〇に修正をいただいております。10の（2）としていたところ、正しくは（1）でしたので修正をしております。

その次、35ページ、（3）発生毒性試験（ラット）①は審議済みでして、特に追加の修正、コメントもございません。

その次、（4）発生毒性試験（ラット）②です。こちらは誤記の修正のみ追加でしております。36ページの4行目と表35の中の記載ですが、摂取量減少としていたところを摂餌量減少というふうに修正をしています。

ここまでが前回審議済みの部分になりまして、次からは今回新しく御審議いただくところになっています。

36ページ、11行目、（5）発生毒性試験（ウサギ）①です。認められた所見は、次のページの表36にございます。伺っている内容は、その下の【事務局より】ボックスにございます。まず①としまして、20 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制について、妊娠7～10日、7～13日といった投与初期に統計学的有意差が認められなかったことから、母動物の体重増加抑制については、ARfDのエンドポイントとしませんでした。この点については、先生方から御同意をいただいております。

続いて、②ですが、胎児で認められた重度の胸骨分節不整配列について、ARfDのエンドポイントとするかどうかという点ですが、こちらはその次の③と④に関わってくる場所ですので、後ほど御説明したいと思っております。

③ですが、20 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた重度の胸骨分節不整配列について、報告書では奇形とされていますが、ドシエでは、dev.tox.comに従って変異に分類した

とあります。このdev.tox.comを確認しましたところ、“gray zone”といった記載となっていて、本所見を奇形とするのか、変異とするのか扱いについて御検討くださいとしておりました。

いただいたコメントは38ページのボックス内にございます。まず、〇〇からは、重度の胸骨分節不整配列ということで、生体機能に影響を及ぼす可能性が高いと思われ、奇形とするのが適切なように思います。

続いて、〇〇からは、〇〇の御意見をお聞かせいただければと思いますとのこと。

その下、〇〇からのコメントですが、DevToxの考え方は同じ所見名を程度によって異常と変異に分けるという考え方です。今回は重度のというものになっていて、試験成績報告書でも同じように異常と変異に程度によって分けられていて、今回の重度のものは異常に分類されているというものです。ということで、異常というふうに分類するのが妥当ではないかとの御意見でした。

ちなみに、日本先天異常学会の実験動物先天異常データベースでは、胸骨分節配列異常と表記していますということで、所見の名称についても御指摘をいただきました。

また、注釈に、この所見は重篤であったことから奇形と判断されたといったことを記載したほうが良いと考えますといただいておりました。

これを踏まえまして、〇〇からは、〇〇の御説明、全て納得いたしましたということで、これを奇形とすることに異存はございませんというコメントをいただいておりました。

今回、〇〇は御欠席のため、事前に注釈をどのように記載するかというのを御相談しておりまして、その内容が39ページのボックスの中の【〇〇より】に記載しております。まず、「胸骨分節配列異常」は変異に分類される所見と勘違いされる可能性がありますので、表36記載の「重度の胸骨分節配列異常」が今回は異常と分類されることが分かるような注釈が必要だと考えます。原報（試験報告書）では胸骨分節配列異常を程度によって異常と変異に分類しており、重度の胸骨分節配列異常は異常と分類されているというような案をいただきました。

それを踏まえまして、37ページの表36にaとして注釈を追記する案としております。

続いて、37ページの【事務局より】の④です。20 mg/kg体重投与群の児動物で認められた総動脈幹遺残について、ドシエにおいて、背景データの範囲内であり被験物質投与の影響ではないというような見解が示されておりました。また、評価書案も同様に毒性所見としない案としていたところでした。一方で、海外の評価書では毒性所見とされていることから、扱いについて御検討くださいとお願いをしておりました。

いただいた御意見は38ページのボックス内です。まず、〇〇からは、胸骨分節不整配列と総動脈幹遺残が共通のメカニズムで起きている可能性もあるように思います。米国と同様、ともに毒性所見と扱うのが適切かと考えられますとのこと。

〇〇からは、報告書70ページから“Combined”で有意差があること、総動脈幹遺残は心大血管系発生過程から考えると重篤な奇形と考える。3腹で各腹1腹ずつ認められている

ことから、検体投与との関連を否定できないと考えますといただいています。

また、〇〇からは、〇〇の下のコメントですが、当初、椎骨分節配列異常、これは胸骨分節配列異常かと思うのですけれども、総動脈幹遺残のいずれも統計学的に有意差がないため積極的に毒性ととるのは難しいと判断しました。その後、〇〇がコメントしてくださった“Combined”、椎骨、肋骨、胸骨の奇形と総動脈幹遺残を有する胎児の数を全部足したものを奇形胎児の総数として検定した場合、有意差ありという結果を私も確認しました。奇形胎児数の出現確率という視点からの評価になりますので、20 mg/kg体重投与群では奇形が誘発され得る用量であると判断することに異存はありません。しかし、統計上、20 mg投与群で奇形胎児数に有意差を出した要因の分析はなされていませんので、しても差は出ないと思いますが、総動脈幹遺残と胸骨、椎骨、肋骨の奇形は可能性という参考としての記載にとどめるべきなのではないかと思いました。

その理由として、これより低い用量の10 mg/kg投与群で肺葉の欠損が2/197あり、これを毒性影響なしとして棄却し、20 mg/kgの胸骨分節配列異常と総動脈幹遺残いずれも3/204それぞれの表現型を特異的な毒性影響とすることに科学的な根拠を見いだせません。したがって、20 mg/kgで奇形が誘発され、そのバリエーションとして胸骨分節配列異常や総動脈幹遺残、肋骨・椎骨の異常などが含まれる（それぞれの出現頻度に有意差はないが）と内訳を記載するにとどめるべきであると考えました、といただきました。

先生方のコメントを踏まえまして、本文36ページの16行目から修正をしております。記載案としまして、20 mg/kg体重/日投与群で総動脈幹遺残及び重度の胸骨分節配列異常の発生頻度の増加が認められた。それぞれの発生頻度は対照群に比べて統計学的有意差は認められなかったものの、胎児異常発現率増加（総動脈幹遺残、重度の胸骨分節配列異常のほか、椎骨、肋骨の異常も含む。）については統計学的有意差が認められたことから、食品安全委員会農薬第三専門調査会は、検体投与の影響である可能性を否定できないと判断したとする案としておりまして、また、無毒性量については、20 mg/kg体重/日投与群の母動物で排便減少、体重増加抑制等が、胎児で胎児異常発現率増加が認められたことから、無毒性量は母動物及び胎児とも10 mg/kg体重/日であると考えられたとする案としております。

同様に、表の中の所見名についても本文とそろえて修正をする案としております。

続いて、【事務局より】の②に戻りますけれども、これらの異常について、ARfDのエンドポイントとするかどうかという点について、先生方からコメントをいただいております。

まず、【〇〇より】は39ページの真ん中辺りにあるのですけれども、いずれの奇形も単発でも出得ると考えられますから、これをARfDの設定根拠としてもよいように思えます。胸骨分節と総動脈幹の異常を一まとめにして奇形胎児数として評価して、20 mgで奇形が有意に誘発されて、これをARfDの設定根拠としてもよいと考えますとのコメントをいただいております。

また、【〇〇より】はこのボックスの一番下のほうですが、ステロール生合成経路に作

用する剤であることから、“sonic hedgehog pathway”への影響があり得るのではないかと思います。胸骨分節不整配列、総動脈幹遺残とも“shh pathway”阻害の結果として矛盾はないと考えます。特定のシグナル経路に作用するとすれば、母動物への毒性と関係なく単回投与で影響すると考えられ、ARfDのエンドポイントとするのが妥当だと思いますというふうにいただいております。

ということで、現時点の案ではこちらの所見、ARfDのエンドポイントとする案としております。

続いて、39ページ、2行目から（6）発生毒性試験（ウサギ）②です。こちらは試験の結果としましては本文に記載をしておりますが、母動物では対照群を含めて死亡例が認められております。本試験では30 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が認められておまして、胎児ではいずれの投与群においても検体投与に関連した毒性影響は認められなかったとしております。

また、この試験は参考資料とする案としておりますが、母動物の死亡率が高かったこと等からそのようにする案としておまして、その妥当性について、次の40ページの【事務局より】ボックスで伺っております。

〇〇、〇〇から、参考資料とする案で同意いただいております。一方、〇〇からは、参考資料でもよいですが、誤投与、脊椎骨折による死亡例が対照群も含め、1～2割認められていることから、試験結果の信頼性に欠けるともいえます。溶媒が変わったことで胎児形態への影響がなくなったと考察するのは難しいでしょうということで、削除してもよろしいのではないのでしょうかといただいております。参考資料として残すのか、又は削除するのか、御検討をお願いいたします。

遺伝毒性試験の前まで、生殖発生毒性については以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

では、32ページにお戻りいただきまして、10. 生殖発生毒性試験でございます。

（1）の2世代繁殖試験（ラット）①の試験につきましては、所見のところ、前回の審議を踏まえて修文がされております。今日は〇〇がいらっしゃらないので、まず、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

〇〇が丁寧に調べていただいて、このとおりで私は結構だと思いました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

私も〇〇に調べていただいた内容で結構だと思います。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

そうしましたら、これは事務局案どおりということにさせていただきます。

(2) の 2 世代繁殖試験のラットの試験は、番号がちょっと違っていたということでございまして、これは〇〇に修正いただきました。ありがとうございます。

それから、その次、(3) はなくて、(4) が摂取量ではなくて摂餌量というふうに直ったというだけのことございまして、(5) からが御審議いただきたいところでございます。発生毒性試験 (ウサギ) ①でございます。

大分詳しく事務局のほうから説明をいただいたところではございますが、〇〇がいらっしやらないので、まず〇〇、胎児異常発現率増加ということで所見をまとめて記載する、そして、20 mg が毒性所見であってというような記載ぶりになっているかと思いますが、いかがでしょうか。

〇 〇〇

まず最初に、私が前回のコメントで書かせていただいたのが、1 番を除いて全部撤回ということで大変申し訳ありませんでした。ただ、議論をしていただいて、非常に有意義な時間をいただいたと思っております。というのは、結局この 2 つはどちらも統計学的には有意差が出ていないものでありまして、それを無理にエキスパートジャッジと言われても到底できるものではないと私は考えておったのですけれども、まず 1 つは、胸骨分節の配列の異常なのか、変異なのかというところで、これはまず奇形ととるかどうかというところがとても大きいところだったのですが、私の不勉強なこともあったのですけれども、私はこれは変異だろうということで、見逃すという言葉は悪いのですけれども、厳しく取り扱う必要はないのではないかなと思っていたのです。ただ、ちょっと自信はなかったものですから、先天異常学会の用語委員会でこういうものの取扱いは御審議いただいて、パブリッシュされているのですが、〇〇はそのメンバーでいらっしやったので、ちょっと調べてもらえないかということで、〇〇に振らせていただきました。

結局、結論としては、胸骨の分節の不整の配列というものは、先天異常学会のほうでは異常として取り扱うと。ただ、分かりにくいので、〇〇は重度のという言葉をつけた状態で、奇形であるということを誤解しないようにする書きぶりにするという取扱いで、そういう判断をそこでされるということであれば、“Combined” したときに総動脈幹遺残ですね。総動脈幹症は明らかな奇形ですので、これと組み合わせることによって奇形を有する胎児の数ですね。これは恐らく一番重要なポイントだと思うのですけれども、これははっきりと有意差が出ているということで、この剤を考えると色々なところに奇形が出てきおかしくはないと思います。ですから、奇形胎児数というのが、要は体重が増加したとか減ったというのと全く同じだと思うのですけれども、要因は分からないのですが、例えばこの臓器が軽くなったとか重くなったというのはなくて、個体全体として評価したときに奇形を有する個体が何個体、どれぐらい出現するかという尺度が恐らくリスク上は一番大事なところだと思います。それが有意に出てくるということですから、これは剤の影響

として記載しておくべきだと判断いたしました。

それから、〇〇が御説明いただいていますけれども、これは恐らくシングルショットで出てくる奇形だと思います。なので、ARfDの設定の根拠として、単回投与で出得るだろうということで、ARfDを設定してもいいのではないかというふうに考えました。

ということで、すみません。2番から以降も全部撤回になりましたけれども、以上でございませぬ。

〇 〇〇

ありがとうございました。〇〇が整理していただいたことを〇〇がさらに分かりやすく説明いただいたと思います。

〇〇、さらに追加はありますか。

〇 〇〇

ありがとうございます。私、前回非常に簡単にしかコメントせず申し訳ありませんでした。〇〇、それから〇〇が詳しく御説明していただいて、蛇足になりますけれども、胸骨分節の異常に関して、重度のというのがついていましたので、奇形と変異の分かれ目は生体機能に異常があるかどうかということが頭の中にありまして、重度のとついているからには生体機能に異常があるであろうということから、これは奇形とみなすのがよいのではないかというふうに考えました。

DevToxに従って変異にしたという申請者の説明はおかしいと思っております。DevToxで“gray zone”となっているのは、重度と軽度、程度によって変異か奇形かが分かれるということで、これは〇〇に御説明いただいたとおり、もともとの報告書で重度と軽度としっかり分けられて、それぞれ“malformation”と“variation”というふうに分けて項目が設けられていますので、“malformation”に入っているこちらは奇形とするのが正しいであろうと思います。

それから、そのように奇形とされているものが“Combined”であれば有意差が出るということで、これを所見ととるというのでいいと思うのですが、さらに蛇足になりますが、私は、この剤がステロール生合成経路に働くということで、まず“sonic hedgehog pathway”を連想したのです。その観点から資料を調べ過ぎたかもしれないのですが、胸骨の分節の異常ですとか総動脈幹遺残についても、どちらも“sonic hedgehog pathway”の異常として矛盾はない。実際、ステロール生合成ですとかステロールの輸送に関わる遺伝子に異常のある先天異常でも、胸骨ですとか総動脈幹、心血管系に異常が出るという所見はあるようですので、この剤の作用であることを否定できないのではないかと考えました。その意味で、ここに記載されている異常を全て合計したものであれば、20 mg/kgで有意差が出るということから、20 mg/kgをARfDの選定根拠としていいのではないかとコメントした次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、まず、この本文の修文もこれでよくて、表の書きぶりもこれでよくて、それから表の下の追記部分もこれでよいという御意見だったかと思います。

それから、〇〇にはARfDのエンドポイントとするというところまで御意見を頂戴いたしましたが、〇〇もそれでよろしゅうございますか。

○ 〇〇

ありがとうございます。それで結構です。

○ 〇〇

〇〇はあえてとらなくてもというような御意見ではありましたが、ここはやはり単回で起こるだろうというお二人の御意見を尊重して、ARfDのエンドポイントとしてとるという案にさせていただきたいと思います。よろしゅうございますでしょうか。

○ 〇〇

恐れ入ります。事務局でございます。

ARfDのエンドポイントとするかどうかというところで、今、単回で起き得るのでエンドポイントという御意見をいただいたところですが、念のためではあるのですが、ガイダンスのほうで母動物に重篤な毒性があって、そのために起きている影響の場合はARfDのエンドポイントとしない場合もあるというような記載もありますので、その辺、念のために御確認だけお願いできればと思うのですけれども。

○ 〇〇

ありがとうございます。確かに〇〇がそのところを御指摘になっていらしたということでございますので、一応念のため御確認をいただきたいと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

私が前回ARfDのエンドポイントにしなくていいというふうに申し上げたのは、母動物の体重増加抑制がということだったのですけれども、体重増加抑制で逆に言うと総動脈幹の遺残であるとかいうのが出るというのは、ちょっと考えにくいと思うのです。ただ、統計をすると、要因の分析をかけても出てこないと思うのですけれども、ただ、“sonic hedgehog pathway”と〇〇が説明しておられましたけれども、奇形の表現型として、それぞれ出てきている表現型が全部体重増加抑制で説明できるのかと、逆に思いました。それが説明できるのかというのは、そのまま到底受け入れられるものではないということで、リスクとしてこれが奇形として認められるということであれば、僕はARfDのエンドポイントに入れておいていいのではないのかなと考えた次第です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、追加ありますか。

○ 〇〇

〇〇の御説明に全く同意です。ここに記載されたような異常が体重増加のこのぐらいの抑制で出るのかということになりますと、私もちょっと考えにくいのではないかなと考えた次第です。

ここでARfDをとらないとしますと、単回のARfDの次の根拠の値としては、たしか30倍以上上になってしまうかと思えますので、このような特定のpathwayに作用する疑いが捨て切れないものをいきなり30倍以上も単回投与の基準を上げてしまうというのは、幾ら体重増加抑制があったとしても、かなりためらうというのが私の意見です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

お二人の御意見をまとめると、母動物の毒性はあるとはいうものの、体重増加抑制だけでこういった児の異常が起こるとは少し考えにくい所見であるということから、これはARfDの設定根拠としてよいという御意見でございますので、そういうところでよろしゅうございますか。

ありがとうございました。

では、(5)はとりあえずここでおしまいにして、次に(6)のウサギの試験でございます。(5)が2011年の試験でGLP対応なのに対して、同じウサギの試験ですが、1981年、非GLP試験ということで、また、質としても死亡例が全群で認められているというようなことから含めて、参考資料として今ついております。これを残すか残さないかというところで一度御審議をいただきたいと思えます。

参考資料とすることには〇〇、〇〇は同意していただいているところでございますが、〇〇は削除でもいいのではないかなという御意見でございますので、一応念のため伺いしたいと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私も、首を骨折というところでちょっとどうかなとは思ったのですが、ウサギの試験が1つしかないということなのですね。ただ、これを入れたからといって参考資料ですから、これが毒性の評価に対して決定的な重みがあるわけではないかなとも思います。

削除していいのであれば削除に僕自身は賛成なのですが、評価書を整えるという意味で、ウサギの試験が、古いものですから非GLPでしょうがないのですが、複数回の実験を行っているというような意味合いで、あったほうがいいということであれば、参考資料としてあえて残すと。

ただ、胎児に関する内訳がほとんど何もないということで、1つ前の(5)の試験結果とは整合性がとれないところもありますので、そういう意味では削除してしまったほうが分かりやすい評価書案になるのかなとは思いました。だから、削除のほうがいいのかなということです。撤回ばかりしていて本当に申し訳ありません。

○ ○○

○○はいかがですか。

○ ○○

○○です。

私も○○が今おっしゃっていただいたように、これを削除しますと、ウサギの試験は1つになってしまうということがまず考えとしてありまして、参考資料として残すのでいいのではないかと思ったところなのですけれども、確かに古いということと、非GLPであるということ、それから、実験としても、首の骨折のような非常に初歩的などいいますか、実験上、手技上問題がありそうだとということで、これを削除しても、評価書として1つの種類の動物の実験が2つ以上あったほうがいいということであれば参考資料として残すのでいいかと思えますけれども、もし1つでもいいというのであれば、より新しいものが既にありますので、これをあえて残す必要はないのかなと、私も考えが変わっております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

質の悪い試験をわざわざ残す必要は、私はないかなと感じているのですけれども、事務局、いかがですか。

○ ○○

ウサギの試験は1個で大丈夫かという御質問かと思いますが、2つ記載することで“weight of evidence”が高まるであるとか、こういった事例があるということを残したい場合は記載していただくのがよろしいかと思うのですけれども、今お話を伺いますと、この試験から得られる情報が追加であるわけではないということと、信頼性を疑うものであるというような内容を伺いますと、そういった理由でわざわざ残していただく必要はないようなこれまでの扱いになっております。より新しい試験で、より信頼性の高い試験がある場合は、信頼性の置けない試験のほうを削除していただいた事例はございます。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、そうしたことを踏まえて、(6)の試験は削除ということにさせていただきたいと思いますが、いかがでしょうか。

(同意の意思表示あり)

○ ○○

ありがとうございます。

生殖毒性はここまでですね。

では、事務局、説明を続けてください。

○ ○○

では、遺伝毒性試験です。40ページ、4行目からでございます。

試験の概要、結果については次のページの表37にございまして、その次のページにまたがっていますけれども、いずれも結果は陰性となっております。

先生方からは、特にコメントございませんというふうにいただいております。

遺伝毒性試験については以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方からも特段のコメント等はございませんといただいておりますが、よろしゅうございますか。○○、大丈夫ですか。

○ ○○

私からは追加のコメントはございません。よろしくお願いたします。

○ ○○

○○は。

○ ○○

私からも特にございません。

○ ○○

ありがとうございます。

では、次の説明をお願いします。

○ ○○

では、42ページ、13行目から12. 経皮投与、吸入ばく露等試験です。

まず（1）急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）です。概要は表38にございます。

続いて、その下（2）眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験です。眼刺激性、皮膚刺激性試験の結果、いずれも刺激性が認められております。また、皮膚感作性試験では結果は陽性となっております。こちらは特段先生方からコメントいただいております。

○ ○○

ありがとうございます。

経皮投与及び吸入ばく露等の試験についてでございます。（1）の急性毒性試験、それから（2）の眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験が追記になってはいますが、特段先生方から御意見を頂戴してはございませんが、何かここでお気づきの点とかはございませんでしょうか。

○○。

○ ○○

○○です。

特に意見はございません。これでいいかと思えます。

○ ○○

○○、大丈夫ですか。

○ ○○

〇〇です。

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしゅうございますでしょうか。

〇 〇〇

特にありませんけれども、吸入のところの所見で無気力というところがちょっと気にはなりますけれども、大体イメージはつきますので、これで結構です。ぐったりしたのだと思います。

以上です。

〇 〇〇

〇〇もよろしゅうございますか。

〇 〇〇

特段コメントはありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、事務局案どおりとさせていただきます。

次、食品健康影響評価ですね。説明をお願いします。

〇 〇〇

では、44ページ、食品健康影響評価です。

まず最初の部分は、植物代謝試験、作物残留試験、家畜代謝試験、動物体内動態試験の結果について概要を記載しております。毒性試験の結果の概要は19行目からです。

フェンプロピジン投与による影響は、主に体重増加抑制、胃の角化亢進等（ラット及びマウス）、食道角化亢進等（ラット及びマウス）、及び膀胱の上皮過形成等（ラット及びイヌ）に認められた。発がん性、発達神経毒性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。ウサギを用いた発生毒性試験において、母動物に毒性影響の認められる用量で胎児異常発現率増加（総動脈幹遺残、重度の胸骨分節配列異常等）が認められたとする案としております。

このウサギの発生毒性試験の結果に関する記載ですけれども、胎児異常発現率増加の後の括弧内の記載を試験の記載のところとは少し変えておりまして、36ページの発生毒性試験（ウサギ）①のほうでは、括弧内は総動脈幹遺残、重度の胸骨分節配列異常のほか、椎骨、肋骨の異常も含むというふうな記載にしていたのですけれども、食品健康影響評価と、またこれと同じ記載をする要約のほうの記載では、何々のほか、何々も含むというふうに記載すると、その意図が分かりづらいかなと思ひまして、総動脈幹遺残、重度の胸骨分節配列異常等というふうな記載とする案としております。このようなことで問題ないか御確認をいただきたく思います。

続いて、ばく露評価対象物質についてが26行目からです。植物代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、MF-3及びMF-19が認められた。MF-3及び19はラットで認められていないが、MF-3はフェンプロピジンの酸化により生じる高極性の物質であると考えられ、MF-19はラットでも認められたMF-1の抱合体であることから、農産物中のばく露評価対象物質をフェンプロピジン（親化合物のみ）と設定したとする案としております。

〇〇からは、ばく露評価対象物質の選定に係る根拠は事務局が示されている文案で結構かと思えますといただいております。

続いて、ADIの設定について、その下から記載がございます。34行目からですが、食品安全委員会農薬第三専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験①の1.14 mg/kg体重/日であったが、より長期の2年間慢性毒性/発がん性併合試験における1.68 mg/kg体重/日が、ラットにおける無毒性量としてより適切であると判断した。したがって、これを根拠として、安全係数100で除した0.016 mg/kg体重/日をADIと設定したとする案としておりますので、こちらについてその下の【事務局より】ボックスでお伺いをしております。

内容としましては、前回の御審議の結果、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験①の1.14 mg/kg体重/日というのが各試験で得られた無毒性量のうちの最小値となったのですが、ADI設定根拠としては、より長期の試験結果を採用することが適切と考えられること、2年間の試験と90日間の試験との無毒性量の違いは用量設定の違いによることから、2年間のほうの結果を根拠としてADIを設定する案としました。

一方で、少し御確認をいただきたいのですが、まず1点として、90日間の試験では、2年間の試験で認められていない胃と食道の角化亢進が認められており、90日間の試験のほうはより鋭敏に毒性を捉えた試験とも考えられることから、ADI設定根拠とすべき試験について御検討いただきたいということ。また、その下には海外でのADIの設定について記載しておりますが、いずれも外国でも2年間慢性毒性/発がん性併合試験、同じ試験結果を基に設定しているのですが、今回作成している事務局案のほうは海外よりも低い値となっております。というのも、海外のほうは雄ではなくて雌の所見を基に設定しているということが原因でして、それについては2年間のほうの試験を御確認いただければと思うのですが、評価書案の30ページを御覧ください。表27が2年間の毒性所見をまとめているものになります。先ほども御説明しましたとおり、625 ppmから250 ppmに投与量を下げた後は、雄ではカリウム増加のみ認められております。ほかに尻尾の変化などが認められているのですが、こちらは直接的な刺激ということで、ADIの設定根拠として扱わないということで前回御審議をいただいておりますので、現状の評価書案では、雄のカリウム増加というのを根拠としてADIを設定する案としております。

一方、外国のほうでは、カリウム増加というのは雄の所見ではとっておりませんで、雌で認められた体重増加抑制は11週から80週で認められておりますし、そのほか小葉中心性肝細胞脂肪変性という所見を基にADIを設定しております。検体摂取量はその前のページ

に記載しているのですけれども、雌のほうを根拠として、無毒性量が2.27 mg/kg体重/日となりますので、そういうところで今の1.68 mg/kg体重/日をとっているものと、海外で2.27 mg/kg体重/日をとっているところで違いが生じているということにして、雄のカリウム増加のみをもって、現在のADIの設定根拠とすることでよいか、念のため御確認をいただきたく思います。

続いて、戻りまして、ARfDについての記載は45ページの7行目からです。単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、ウサギを用いた発生毒性試験の10 mg/kg体重/日であり、認められた所見は、胎児異常発現率増加であったことから、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDは、これを根拠として安全係数100で除した0.1 mg/kg体重と設定し、次のページですが、一般の集団に対しては、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量である359 mg/kg体重/日を根拠として、それを100で除した3.5 mg/kg体重を一般の集団のARfDと設定する案としております。

先生方からは事務局案で御同意をいただいているところでございますが、御確認いただければと思います。よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

まず、代謝のほうについては特段御意見がなかったということで、毒性試験の結果の書きぶりですね。先ほど御議論いただきましたウサギを用いた発生毒性試験においてという所見の書きぶりでございますが、36ページを見ていただくと、18行目、胎児異常発現率増加で括弧して、総動脈幹遺残、重度の胸骨分節配列異常のほか、椎骨、肋骨の異常も含むというふうに書かれています。その後ろ2つの所見を等でまとめてしまいましたが、それでよかったですでしょうかということです。

○○、いかがですか。

○ ○○

僕はこれで大丈夫だと思いました。

○ ○○

○○もいいですか。

○ ○○

はい。“Combined”でとるということで、決して軽視するという意味ではなく、ただ、この椎骨、それから肋骨の異常というのは原報でも、椎骨で肋骨の異常はあるともないとも、with or withoutということですので分かりませんが、それぞれ数としては少ない。低用量で1匹、高用量で1匹というふうな出方をしておりますので、これは等でまとめてしまっている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。

そうしますと、事務局案どおりとさせていただきます。

〇〇からも特に問題ないというコメントをいただいている、ここまではよろしゅうございますか。代謝の先生方もよいですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、ADIの設定に移りたいと思います。事務局案としては、まず、最低の用量としては、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験の1.14 mg/kg体重/日ということが出てくるわけですが、より長期の試験があればそちらのほうをとということと、あと、用量設定の問題で、それよりも急性毒性で1.68 mg/kg体重/日より低い用量で出てきたわけでもないというようなところからすると、2年間慢性毒性/発がん性併合試験における1.68 mg/kg体重/日が適当であろうということになっています。

ただし、この1.68というのが、30ページにお戻りいただくと、雄のカリウム増加のみでとっている所見であるというところ。カリウム増加をとらないと雌の所見で2.27 mg/kg体重/日になるのだけれども、そのところをもう一度確認していただきたいということでございますので、御議論いただければと思うのですが、いかがでしょうか。

〇〇。

〇 〇〇

〇〇です。

ちょっと悩ましいところですが、この剤は経口ということ考えると、割と早い段階で食道、胃の扁平上皮の障害から多分角化亢進が起きているというのが一番のポイントかなと。その後、若干長目に投与すると、投与量の影響もありますけれども、そこら辺の所見が目立たなくなってくるのかなという気がします。特にラットの試験になるのですが、そういう意味では、より長期の試験を見てどう判断するかという意味では、私は、ここに書かれているように長い試験のほうを用いるのがいいのかなと思います。

もう一つの議論としては、いわゆるカリウムの増加を、たしか前回の議論では毒性所見とはとりにくいですが、雄雌とも動いたということで記載しておきましょうという、多分そういう意見が多かったと思うのです。では、ラットの2年間の場合、雄と雌を比較したときに、雄はカリウムの増加、雌はカリウムの増加と肝臓の小葉中心性の脂肪変性があるということで、これは雄雌どちらをとるかというのがまた悩ましいところで、私としては、これは先生方の御意見も聞きたいと思いますが、かなり確定的に毒性と言えるのは雌の肝臓の脂肪変性かなという気がします。

そういう意味では、雌のほうをとるのがいいのかなと思うと同時に、一方、カリウムの増加は毒性とは明確に言えないけれども、雌雄とも動いているということになれば、やはり大事な所見かなという気がします。

ちょっと難しいところがあるのですが、私は事務局案で雄の1.68 mg/kg体重/日を根拠にしていかなと思います。すみません。ちょっと揺らぎながら意見を言ってしまったので。

○ ○○

ありがとうございます。難しい所見だと思います。いつもトップバッターにしてすみません。

○ ○○

よろしく願いいたします。議論してください。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

まず、前半の食道と胃の扁平上皮の角化亢進の話ですけれども、剤に刺激性があるということで、長期のラットであまり目立たないということと、イヌのカプセル投与でも出ていなかったと思いますので、これはやはり長期のほうをとるべきだと思います。

2点目のカリウムの件です。雄のカリウムをとるかという話なのですが、○○が悩まれたように、カリウムの毒性学的な意義がちょっと不明な点は気にかかっています。ただ、これは前回議論になったと思うのですけれども、皆さん毒性でいいんじゃないかということでしたので、特に蒸し返す必要性はないかなとも思ったのですけれども、本当のことを言えば、雌の脂肪変性のほうが毒性としては適切ではないかとちょっと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがですか。

○ ○○

まず、90日間試験のラットのほうは刺激から来た、食道、前胃の上皮角化亢進ということですが、より長期の2年間のほうの結果をとるということでよろしいかと思います。

それで、カリウム増加なのですけれども、先生方がおっしゃるように、カリウム増加だけというのは、毒性学的に影響というのは、私もどうなのかなと思います。前回の議論でも、そのほか変化のあった項目も議論して、カリウム増加というのは残したところでもありますので、雄のほうの変化というのでとってもいいのかなと思いましたが、確かに毒性という面では、小葉中心性肝細胞脂肪変性や体重増加抑制がみられているということでは雌のほうは毒性と表現するには適切かと思いますが、悩ましいなとは思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、どうでしょうか。

○ ○○

先生方の御意見に同意するのですが、90日間試験の食道の変化とか前胃の変化は多分軽

い変化だと思えます。投与をずっと継続することによってそれが分からなくなってきたのかなとも思いますが、やはり原則に立ち返って、より長期の試験で判断すべきだと思いますので、私は2年間の試験の結果を重要視すればいいと思います。

それと、2年間の毒性、カリウム増加と雌の体重増加抑制、小葉中心性肝細胞脂肪変性、カリウム増加については雌雄ともに明らかでしたので、そのメカニズムは分かりませんが、やはりこれは雄のカリウム増加を重要視すべきかなと。毒性としては、私は、雌の体重増加抑制のほうが、重篤度でいったらそちらのほうが重要かなと思います。これはやはり雄のデータで決めるべきかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そうしますと、このカリウムをとるのはなかなか毒性とするのが難しいかなという御意見も少なからずあったものの、前回の御審議も踏まえて、雌雄差がなく両方とも明らかに上がっているというところからすると、メカニズムは分からないまでも、剤の投与の影響であろうということで、この所見は残すということをものままま堅持して、そうしますと、最終的にはADIは1.68 mg/kg体重/日という事務局案どおりということにさせていただきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

ありがとうございます。

そうしますと、続きまして、ARfDでございます。ARfDは、先ほど御議論いただいたウサギの試験で、発生毒性試験の10 mg/kg体重/日で認められた胎児異常発現率増加というところをとって、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するARfDは0.1 mg/kg体重と設定、それから、一般の集団に対してはマウスで90日間亜急性毒性試験の無毒性量であった359 mg/kg体重/日を根拠として、100で除した3.5 mg/kg体重をARfDと設定したという事務局案に対して、先生方は特段御意見がなかったかとは思いますが、これでよろしゅうございますでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。

ほかに何か言い残したこととかはよろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、本日の審議を踏まえ、フェンプロピジンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、先ほども言いましたが、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1.68 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI 0.016 mg/kg体重/日、また、フェンプロピジンの一般の集団に対する急性参照用量（ARfD）につきましては、マウスを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量である359 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除した3.5 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につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である10 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ ○○

ありがとうございます。

そうでしたら、今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

御審議ありがとうございました。

本日の御審議では、評価書の修正内容を具体的にお示しいただきましたので、そのお示しいただいた内容に従いまして、評価書を修正して、食品安全委員会のほうに報告する予定でございます。

○ ○○

それでは、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。

本日、フェンプロピジンの御審議を終了していただきましたので、次回の12月はお休みとしまして、その次、次回は年明け、令和6年2月1日木曜日の午後を予定しております。

○ ○○

以上でよろしゅうございますか。

そのほか事務局から何かございますでしょうか。

ございませんようでしたら、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