

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第41回会合議事録

1. 日時 令和7年3月12日（水） 13:58～17:03

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（ベンジルアデニン及びマンジプロパミド）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）

佐藤座長、石井座長代理、楠原専門委員、駒田専門委員、高木専門委員、
永田専門委員、藤井専門委員、藤島専門委員、本多専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

小野専門参考人、小林専門参考人、杉原専門参考人、中山専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

（事務局）

中事務局長、及川事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、
栗山室長補佐、柴田室長補佐、糸井専門官、中井専門官、駒林係長、
鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、
石井技術参与、川井技術参与

5. 配布資料

- 資料1 ベンジルアデニン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料2 マンジプロパミド農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 参考資料 ばく露量算出結果の報告について
- 机上配付資料 ベンジルアデニン参考資料（非公表）
- 机上配付資料 マンジプロパミド参考資料（非公表）
- 机上配付資料 キノクラミン参考資料（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41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。

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にて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員10名、専門参考人4名に御出席いただいております。

食品安全委員会から3名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を○○に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（ベンジルアデニン及びマンジプロパミド）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、よろしく願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

○ ○○

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としてベンジルアデニン農薬評価書（案）。

資料2としてマンジプロパミド農薬評価書（案）。

資料3として論点整理ペーパー。

参考資料としてばく露量算出結果の報告について。

また、机上配付資料が4点ございまして、1つ目がベンジルアデニン評価書案の記載に関連して先生方から頂戴したコメント、2つ目がベンジルアデニンの確認事項に対するリスク管理機関からの回答、3つ目がマンジプロパミドの評価書案の記載に関連して先生方から頂戴したコメント、4つ目が1月の調査会で御審議いただいたキノクラミンの評価書案の抜粋でございます。

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でした。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、御提出いただいた確認書に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（ベンジルアデニン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて事務局より説明いただけますでしょうか。

○ ○○

事務局でございます。よろしくお願いたします。

お手元に資料1と記載のある評価書案を御用意いただければと思います。

ベンジルアデニンは植物成長調整剤で、りんご、ぶどう等に使用します。

今回、第1版で評価されたものとは異なる原体を用いた試験が別企業により提出され、りんごへの新規登録申請がされています。

前回までは発生毒性試験の途中まで御審議いただきましたので、本日はその続きからお願いできればと思います。

ページをおめくりいただきまして、4ページをお願いいたします。

審議の経緯について御紹介いたします。この剤は2024年10月に諮問を受けまして、前回、2025年2月にこの調査会で御審議いただき、本日2回目の御審議をいただくものとなっております。

続きまして、10ページを御覧いただければと思います。

評価対象農薬の概要でございます。

構造式は6. 構造式に記載のとおりでございます。8. 開発の経緯のところ、ベンジルアデニンは、サイトカイニン類の植物成長調整剤であり、細胞膜の受容体に感知されることで転写が活性化され、タンパク質合成促進効果や成長促進効果が引き起こされると考えられていると記載してございます。

では、前回の審議の続きをお願いしたいのですが、その前に前回御審議の後に修正した箇所について御紹介いたします。

まず、12ページを御覧ください。

安全性に係る試験の概要のところ、この評価書内で記載されている標識体についての説明をまとめてございます。前回、ラットを用いた動物体内動態試験において、標識体に混合物を用いているということが分かりましたので、その記載を追記いたしました。

それから、前回御紹介が漏れていたのですけれども、代謝物／分解物略称の別紙1、ページで言いますと75ページと76ページに先生方から修正やコメントを頂戴してございましたので、御紹介いたします。

まず1点目ですが、76ページの記号[33]と記載されているところを御覧ください。ラット動態試験に認められた代謝物M12につきまして、略称の記載について〇〇から誤記の修正をいただいております。

それから、5行目下の【事務局より】のボックスを御覧ください。〇〇より、りんごの植物代謝試験で認められた記号[5]のM5という代謝物について、ラットの動態試験で認められたM5という代謝物と同じかどうかというコメントを頂戴してございます。

【事務局より】のところに記載してございますが、りんごを用いた植物代謝試験とラットを用いた動物体内動態試験において記号のつけ方が異なっておりまして、同じM5と記載されていても実際には違うものというところでございます。御確認いただければと思います。

評価書案をお戻りいただきまして、12ページの8行目下のところから環境中の試験でございます。環境中の試験に関しては特に記載を修正などした点はございません。〇〇、〇〇より特に御意見はない旨頂戴してございます。

それから、18ページをお願いいたします。

植物代謝試験におきまして、前回、主要代謝経路について記載を確認することとされておりまして、19ページに先生方に御確認いただいた内容を記載してございます。

19ページの【事務局より】ボックスの一番上のところを御覧ください。前回審議において植物におけるサイトカイニンの生合成経路に沿った代謝が行われることを想定した追記が提案されましたが、参考資料とされている植物代謝試験が文献の内容であること、当該内容の確からしさも考慮する必要があることから、議論の内容を〇〇にお伝えし、御確認いただくこととされておりました。

〇〇、〇〇よりコメントを頂戴いたしましたので、御紹介いたします。

まず、〇〇よりいただいたコメントですが、評価書で参考資料としている④のダイズから⑦のトウモロコシの試験で、ベンジルアデニンの代謝に関する試験は④、⑤、⑥aのみで、⑥b、⑥cはゼアチンの代謝試験のようです。ベンジルアデニンの代謝試験において同定されている代謝物は、代謝物[9]のアデニン、代謝物[2]、[5]、[26]で、後者3つはベンゼン環が残っている代謝物です。〇〇が記載されているのは、[9]→[21]→[23]に至る経路と[21]→[20]、[23]→[22]の代謝ですが、これらの代謝が記載されているのは⑥b、⑥cでの試験で、ベンジルアデニンではなくゼアチンの投与試験のようですといただきま

した。

これに対しまして、〇〇より追加でコメントをいただきました。ベンジルアデニンではなくゼアチン処理した場合の代謝物でした、ですから元の記載で問題ないと考えますと頂戴いたしましたので、該当部分の記載、18ページの25～29行目に関しましては事務局案の内容に戻しております。御確認いただければと思います。

続きまして、動物体内動態試験でございます。19ページの11行目下に記載してございますが、前回、確認事項が出されてございました。代謝物、代謝分解物につきまして、代謝物[6]と[7]については水酸基の位置が特定されているが、この水酸基の位置の特定について、同定した方法の詳細を説明することということで出しております、この内容に関してリスク管理機関より確認事項に対する回答が提出されましたので、20ページに回答を記載してございます。

御紹介いたします。まず(1)ですが、こちらの試験は5の(3)なので、この評価書内でいいますと29ページの試験について記載されてございます。ラットにおける代謝試験(資料13)(本評価書案ではラット③)では、尿中主要代謝物の一つについて、TLCによる単離後、質量分析による構造解析を行っており、これにより水酸基の位置を推定しております。

¹⁴C標識ベンジルアミノプリンを投与したラットから採取した尿のメタノール抽出物をTLC展開した後、主要放射性画分のシリカゲルを採取してエタノールにより抽出し、直接導入プローブにより質量分析に供しました。

その結果、 $m/z=241$ のピークが観測され、親化合物より16大きいことから酸化体であることが示唆されました。また、マスフラグメンテーションの解析では、ベンジルアミノ部の開裂に起因するイオンが強く観測され、これは親化合物の質量分析でも同様に観測されていることから、酸化はベンジルアミノ部ではなくプリン核部で起こっていると推定しました。一方で、2位又は8位のどちらに水酸基が存在するか本試験では判然としておりません。

胆汁中の代謝物については、構造推定は行っておりませんと回答がありました。

続きましてラットの②、評価書案でいいますと26ページの試験の代謝物についての回答を御紹介いたします。20ページの確認事項に対する回答の(2)のところでございます。ラットにおける代謝試験では、合成標品との照合(コクロマトグラフィー)により代謝物の同定を行っております。具体的には、本試験では2-ヒドロキシベンジルアミノプリン、8-ヒドロキシベンジルアミノプリン及び2,8-ジヒドロキシベンジルアミノプリンを含む化合物群の合成標品を対照化合物として供試しており、尿、糞、胆汁及び組織の試料をこれら対照化合物標品とのTLC又はHPLCコクロマトグラフィーに供試することにより代謝物を同定しておりますとの回答でございました。

最後、イヌの試験の代謝物についてでございます。イヌの試験は本評価書では32ページからになります。リスク管理機関からの回答を御紹介いたします。イヌにおける代謝試

験では、合成標品との照合（コクロマトグラフィー）により代謝物の同定を行っております。具体的には、先ほどのラットと同様でございます、合成標品を対照化合物として供試して、尿及び糞の試料をこれらの標品とのTLC又はHPLCのクロマトグラフィーに供することにより代謝物を同定しておりますとの回答でございました。

以上より、代謝物[6]及び[7]については、農薬抄録に記載のとおり、水酸基の位置が同定できているとの回答であったことから、評価書案に追加の修正は行いませんでした、御検討くださいとしております。こちらは本日初めて御確認いただく内容かと思いますが、よろしく願いいたします。

20ページの2行目下のところ、ラット①の試験につきまして、前回、用いられている標識体が混合物であったということでしたので、それに伴う修正を行っております。この修正に関して特段コメントは頂戴してございません。

続きまして、31ページをお願いいたします。

こちらはラットの主要代謝経路についての記載でございます、前回いただいた御意見を踏まえまして、アラントイン、代謝物の記号でいうと[8]になりますが、[8]を含めたアデニン部分の代謝について回答書を基に追記を行いました。それが下線部のところでございます。

〇〇より修正を確認しましたといただきました。

それから、〇〇より、8行目から9行目の二重下線部のところの追記をいただいております。御確認いただければと思います。

失礼しました。1か所コメントの御紹介が漏れておりました。24ページにお戻りください。ラット①の試験でございます、前回、混合物が標識体として用いられていた点について、〇〇より、表15、この認められた代謝物の表につきまして、追記をいただいております。[27]という代謝物につきまして、24ページの表の下の2行目から3行目のところの注釈で、[混合物-14C]ベンジルアデニン投与群における代謝物[27]の尿中への排泄量は、混合比が1対1であることから、測定値の約2倍であると推定されるという追記案をいただいております。少し事務局のほうで修正を追加させていただいております。

毒性試験の前までは以上になります。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、確認していきたいと思っております。

まずは12ページ目です。修正箇所ですけれども、こちらは12ページ目の7行目からの表ですけれども、標識位置に混合のベンジルアデニン標識体というのを追加しているということですので。

それから、9行目から環境中の動態に関してですけれども、〇〇、〇〇より特に意見はございませんというコメントをいただいております。

続きまして、別紙のほうをまず見てみます。別紙のほうで75、76ページです。76のと

ころの記号[33]、こちらは〇〇より修正をいただいております。

また、〇〇より、ラットのM5とりんごのM5は一緒かということでコメントをいただきましたけれども、これは別々であるということでした。

ここについて、〇〇、大丈夫でしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

前も聞いたのですけれども、同じ資料に代謝物M5と書いて本当にいいのだろうかというのが基本的な質問です。ただ、前も議論になったように、メーカーが違うと言うのであれば、それは第三者がこれを見て気がつけば同じものが書いてあるような気がしないのかなというただそれだけの疑問でコメントしたわけですが、必要であれば、欄外というか脚注にその旨を書いたほうがいいのか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した。

同じ報告書の中で同じ略語が出てきて、それぞれ違う物質を指すというのはちょっと紛らわしいというコメントでした。何かの機会のとときに修正してもらえればと思います。ありがとうございます。

それでは、次の確認をしていきたいと思います。18ページを御覧ください。

こちらは植物の代謝経路のまとめですけれども、19ページの上の事務局ボックスのほうでこちらについての修文に対するコメントがございまして、〇〇、〇〇、いずれも⑥cはゼアチンの代謝試験で、ベンジルアデニンではないということで、元の記載でよろしいと〇〇のほうからいただいているのです。

〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

〇〇もよろしいでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。失礼いたしました。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、引き続いて19ページの11行目から動物体内動態試験のほうです。こちらは本日初めて出てきた内容ですけれども、御確認をよろしくお願ひします。代謝物[6]、[7]、それから、水酸基の位置について確かめてくださいということですね。(1)から(3)まであって、(1)はラットにおける代謝試験、(2)がラットにおける代謝試験、それから、(3)のイヌの試験になっております。

20ページ目のほうに回答が来ておまして、(1) 本試験の案ではラットの③の試験になりますけれども、結論から言うと、酸化はベンジルアミノ部ではなくてプリン核部で起きていると推定されたと。しかし、構造推定は行っていませんということです。

(2) はこの評価書案ではラットの②の試験になりますけれども、こちらは合成標品との照合でクロマトグラフィーで同定しているということです。

(3) イヌの代謝試験ですけれども、こちらも同様にクロマトグラフィーによって代謝物を同定しているということです。

これらの代謝物なのですけれども、水酸基の位置が同定されているとの回答であったことから、評価書に追加の修正はしていないということだったのですけれども、こちらについて、まずは〇〇、御意見をいただきたいと思います。

〇 〇〇

〇〇です。

これはもらったときに見過ごしていたのかなと思ったのですが、今日初めて追加なのですね。内容を始まる前にざっと読みましたが、上が今回提出されたデータなのですか。

〇 〇〇

(1) (2) (3) のいずれの情報も前版から提出されている試験で、評価書案ですとラット②、③、イヌのものです。

〇 〇〇

フォローし切れなかったかもしれないのですが、資料としてもらったものの中にこれはなかったような気がします。ただ、マスで測ると結果的にこれしか分からないと思います。水酸基がどこについているか、プリン基についているかというのは分かると。これはラット①とここまで同じなのです。ラット①はそれ以上やっていない。その後は代謝産物をベッドボックスにして、それでスパイクしてピークが一緒だったかというので同定したと書いてありますので、これはそのまま正確にやったなと受け止めてもいいと思いますので、記載に対しても全く問題はないと思います。最終的な代謝産物の記載は前の会議であったとおりで、その表示で十分ではないかと思いますが、いかがでしょうか。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、〇〇のほうから御意見をいただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

私のほうからは、内容を今回改めて読ませていただいて、クロマトグラフィーで水酸基の部位を同定したということなので、事務局のほうで提案いただいたとおり、変更なしで結構かと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしく願いいたします。

〇 〇〇

水酸基の位置とかが確認されているというものに関しては、それを用いるのでいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、ここの記載はこのまま事務局案でよろしいということだったと思いますので、次に進めさせていただこうと思います。ありがとうございます。

それでは、22ページの表14の下も修文されているのですね。混合物のベンジルアデニン、標識体のところの記載も修正されております。

そして、24ページですけれども、こちらの表15の下です。[混合物-14C]ベンジルアデニンの文章ですけれども、〇〇より修文していただいた部分を事務局がアレンジしている部分になります。

〇〇、こちらの記載にコメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

修正も含めてありがとうございます。これで結構です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、次に進みたいと思います。31ページになります。

こちらはラットの代謝物の部分ですけれども、アラントイン[8]を含めたアデニン部分の代謝について修文されております。こちらは〇〇より修文を確認いたしましたというコメントをいただいております。

〇〇から若干修文をいただいております。こちらについてもコメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

机上配付資料2にこれについてのコメントと回答が書いてあって、明らかにアデニンが半分できて、それが一部吸収されると明記されていますので、そういうことを含めて、ここにやはりはっきりと書いたほうが、いわゆる残留性が高かったという理由がここで分かると思うので、結構かなと私は考えております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、植物代謝、動物代謝全体を含めて先生方のほうから何かコメントはあります

でしょうか。ただいま修文いただいた以外でも、何かお気づきの点がありましたらコメントをよろしくお願ひします。

大丈夫でしょうか。

大丈夫そうですね。ありがとうございます。

それでは、事務局、説明をよろしくお願ひいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き毒性試験をお願ひいたします。

35ページをお願ひいたします。

毒性試験に関しましては、○○、○○よりコメントがない旨頂戴してございます。

そのほか、このページから生殖発生毒性試験の前まで幾つか記載整備を事務局で入れさせていただいておりますが、特段内容についてコメントを頂戴している点はございません。

続きまして、47ページをお願ひいたします。

生殖発生毒性試験でございます。

2世代繁殖試験は審議済みでございます。

○○より、追加のコメントはございませんといただいております。

49ページの20行目からが今回御審議を継続していただく発生毒性試験（ラット）になります。前回はテストガイドラインとの相違点まで御審議いただきまして、今回、内容について引き続き御審議をお願ひできればと思います。

事務局からお伺ひしている点は5点ございました。49ページの下から50ページにかけて記載してございます。

まず①でございますが、一番上の用量で認められた母動物の体重減少／増加抑制、摂餌量減少につきまして、ARfDのエンドポイントとするかどうかお伺ひしてございました。体重増加量の減少は対照群に対して微量ですが減少していること、それから、摂餌量も有意に減少していることから、ARfDのエンドポイントとするという案で作成いたしまして、先生方より御同意をいただいております。

続きまして、②でございますが、一番上の用量の胎児で2腹3例で水頭が認められてございました。報告書では、胎児はいずれも著しい低体重である、ドシエにおいては、胎児生存率が低い、着床数9に対して生存胎児は1例となっていて、母動物の胎児又は胎児体重が低い母動物の胎児で認められたこと、そのほかの母動物では生存胎児数に被験物質投与の影響は認められず、胎児体重への影響も対照群と比較して軽微であったとの考察がなされていたことから、毒性所見としない案で作成いたしました。

こちらに関して、先生方からいただいたコメントを御紹介いたします。

50ページの一番下から51ページにかけて記載してございますが、まず○○より今回、②については、ほかの先生方と同様で、低体重が検出されている濃度であることから、水頭の発生が背景データの範囲内であることを示す必要があると考えますといただいております。

います。

それから、〇〇からは、高用量であることと複数腹での発生から、検体投与との関連性を否定できないと考えます。背景データの範囲内でしょうか。高用量なので、発現個体の体重低値や生存率の低下は偶発性とする根拠にはならないと思いますといただいています。

〇〇からは、②のところですが、ドシエによると「当該所見は被験物質投与とは関連のない変化であると考えられた」と記述がありますが、投与に関連する水頭と考えますといただいています。

事務局で報告書を確認いたしました。水頭の背景データに関する記載はございませんでした。

こちら、もし毒性所見とするということであれば、一番上の用量に記載することになるかと思いますが、催奇形性についても併せて御検討いただければと考えております。

続きまして、事務局からお伺いしていた3点目をお願いいたします。50ページにお戻りいただきまして、上のほうから③と記載されている部分になります。一番上の用量の胎児において指骨不完全骨化が認められていますが、有意差がない、明確な用量相関性がない、当該所見を認めた胎児の平均体重は群平均と比較して低値を示していたことから、発育遅延に起因した発現頻度の増加であり、発現頻度は背景データの範囲内であったとの考察がなされていたことから毒性所見としない案としておりまして、こちらにつきましては先生方より御同意をいただいています。

〇〇からは、低体重による発育遅延に関連する変化と考えられるので、毒性所見としなくてもよいと思いますといただいております。

続きまして、50ページの事務局からお伺いしていた4点目でございます。胸骨分節未骨化という所見についてお伺いしております。【事務局より】ボックスの下のほうの表を御覧いただければと思いますが、投与量の増加に伴い有意な増加傾向を示していますが、報告書やドシエにおいて、対照群と各投与群を対比較したときには有意差は認められない、明確な用量相関性も認められない、背景データの範囲との差は僅かであったとの考察がなされていたことから、毒性所見としない案で作成しました。

これに関しましては、〇〇より同意しますといただきました。

〇〇からは、低体重による発育遅延に関連する変化と考えられるので、毒性所見としなくてもよいと思いますといただきまして、事務局案に同意の旨を頂戴してございます。

〇〇からは、発現数を見ますと影響があるように思われましたが、データを見直しまして、低体重であり、用量依存性や背景データより僅かな増加ということから影響なしと思っておりますといただいています。

続きまして、事務局からお伺いしていた⑤でございます。一番上の用量で胸骨分節異常配列が僅かに増加していますが、統計学的有意差がないことから毒性所見としなかったということでお伺いしていただきまして、〇〇と〇〇からは事務局案に同意といただきまして、〇〇からは、統計学上の差がないことを再考しまして、事務局案に同意しますといただい

ています。

②から⑤の所見はこのような形で記載してございますが、EPA及びEFSAでは毒性所見とされているということでお伺いしてございました。

以上、御検討をいただければと思います。

続きまして、51ページの発生毒性試験（ウサギ）①でございます。今回追加された試験でございますが、結果は表55に記載してございますが、無毒性量が取れておらず、母動物で無毒性量が10 mg/kg体重/日未満、胎児で20 mg/kg体重/日という案で作成してございます。

これに関しまして、〇〇から表55の注釈aにつきましてコメントをお寄せいただきました。この注釈aについて、上のカラム内にこの脚注の内容を収めるのはいかがでしょうかといただいておりますが、その脚注というのが10 mg/kg体重/日の母動物の摂餌量減少についている脚注aのことかと思っております。

こちらですが、認められた所見は一番下の用量に記載しておりまして、これより上の用量に関する内容は注釈として記載しているところです。ほかの試験でいいますと、48ページの2世代繁殖試験などでも同様の記載にしているところでございます。御確認いただければと思います。

それから、52ページの3行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。

事務局から2点お伺いしてございました。

1点目が、10 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制と摂餌量減少を毒性所見とするかどうかについてお伺いしてございました。EPAは毒性所見としない、EFSAは毒性所見としているという状況でございます。体重については統計学的に有意な低値で背景データよりも低いと考察されていることから毒性所見、摂餌量減少も同時期で認められていますので毒性所見とするという案で作成しまして、先生方より御同意をいただいております。〇〇からはEFSAの評価を支持しますともいただいております。

続きまして、②でございますが、用量設定試験の扱いについてお伺いしてございます。用量設定試験の報告書が提出されてございますが、供試動物数が少なく、高用量で実施された用量設定試験のため、評価書案に記載しないという案でお伺いしたところ、先生方より同意をいただいております。

続きまして、53ページになります。

こちらは以前から提出されていたウサギの発生毒性試験②でございます。前版においてADIの設定根拠となった試験でございますが、無毒性量が母動物で6.25 mg/kg体重/日、胎児で12.5 mg/kg体重/日となっております。

事務局から2点お伺いしてございます。まず1点目が体重増加抑制についてARfDのエンドポイントとするかどうかお伺いしてございました。投与6～8日には有意差があるのですけれども、投与8日の体重には有意差がないということで、差は大きくないと考え、ARfDのエンドポイントとしないという案で作成してございます。先生方より御同意をい

ただいています。

それから、摂餌量減少についても②でARfDのエンドポイントとするかどうかお伺いしてございまして、体重について有意差がないので、摂餌量についてもARfDのエンドポイントとしないということで案を作成いたしまして、先生方より御同意をいただいています。

生殖発生毒性試験につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、ページをお戻りください。35ページです。

毒性試験のところから始めたいと思いますけれども、○○と○○からは追加コメントはございませんということです。

ページをおめくりいただいて、47ページまで、事務局のほうで修正箇所は若干ございますけれども、全体を通して○○のほうから何かコメントはございますでしょうか。

○ ○○

○○です。

特にありません。大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○のほうからいかがでしょうか。

○ ○○

私からも特にコメントはありません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、追加のコメント等がありますでしょうか。

○ ○○

特にありません。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、毒性試験のほうは事務局の修正どおりということにしたいと思います。

引き続きまして、47ページ目です。生殖発生毒性試験のほうに移りたいと思います。

ページをめくって49ページ目を御覧ください。

こちらは発生毒性試験のほうで継続審議の部分です。こちらですけれども、事務局のコメントが49ページ目の下から50ページのほうに記載されております。①から⑤まで事務局からの確認事項がありましたけれども、①、③、④、⑤については事務局の御提案どおりということで先生方から御同意を得られております。

②のほうですけれども、最高用量の胎児において2腹3例で認められた水頭に関してですけれども、原案では毒性所見としなかったということですが、いずれの先生からも偶発

の根拠とはならない、あるいは背景データをしっかりと示しなさい、又は投与に関連する水頭を否定できないというような意見をいただいております。

事務局のほうから回答としまして、水頭の背景データを調べていただいたのですけれども、どこにも記載はなかったということです。

先生方の意見をまとめると、毒性所見として高用量のところに挙げて催奇形性について判断するかどうかというところだと思うのですが、まず〇〇、コメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

複数の腹で確認されていること、3例あること、あと、背景データが示されていませんので、背景データを求めるとともに、催奇形性のあるものと高用量のところで記載したほうがいいのではと考えます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、コメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

ここに書いたとおりのことで、〇〇と同じく、EFSAではまれな所見であると評価しており、これは背景も示されていませんので、催奇形性ありでお願いします。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしくお願ひいたします。

〇 〇〇

〇〇です。

水頭に関しましては、〇〇、〇〇もおっしゃいましたけれども、見逃せない毒性であり、最高用量で出ています。背景データが示されていないことも含めて毒性として見逃せないと考えています。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

3人の先生方は御意見が合致しておりまして、175 mg/kgで水頭は毒性所見として取り上げる。そして、催奇形性はあるというまとめになるということです。事務局のほうでこちらは修正をよろしくお願ひいたします。

こちらの発生毒性試験（ラット）で全体を通して何かコメントはありますか。大丈夫でしょうか。次に進んでも大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次の51ページ目の（4）発生毒性試験（ウサギ）①です。これは今回追加された試験で、ここから未審議のものになっております。

こちらは無毒性量が設定できなかったのかな。母動物が10 mg/kg未満、胎児では20 mg/kgであると考えられたということです。

表55です。52ページの上のほうになりますけれども、フッターに書かれていますが、〇〇のほうから、注釈についてカラム内に書いたほうがいいのではないかというコメントをいただいておりますけれども、従前どおり、フッターに入れているような表記で今まで来ているので、これは事務局の案でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。それでは、このままでいきたいと思っております。

それから、52ページ3行目から事務局ボックスがありまして、2点確認事項がございます。

①は体重増加抑制、摂餌量減少については毒性所見とする案とした。

②は用量設定試験は評価書案に記載しませんでしたということについて御意見を伺ったところですが、①、②いずれも3名の先生方から御同意をいただいております。ありがとうございます。

引き続きまして、次の53ページです。（5）発生毒性試験（ウサギ）②です。こちらがADIの設定根拠になった試験ですが、無毒性量が母動物で6.25 mg/kg、胎児で12.5 mg/kgということです。

こちら事務局のほうから確認事項がありまして、12行目のボックスです。①は体重増加抑制についてですが、ARfDのエンドポイントとしなかった。②は摂餌量減少ですが、こちらでもエンドポイントとしませんでしたということで、いずれのコメントに対しても先生方は事務局の案に御同意いただいております。

では、発生毒性試験のところを全体的に見て、先生方のほうから何か追加コメントあるいは修正箇所とかはございますでしょうか。

なければ、次に進めさせていただきます。

では、事務局、説明をよろしく願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。それでは、引き続きお願いいたします。

54ページを御覧ください。

1行目下のところに記載してございますが、遺伝毒性試験に関しましては、今回、復帰突然変異試験、遺伝子突然変異試験（マウスリンフォーマTK試験）、小核試験が提出されてございまして、54ページから56ページにかけて表を記載してございます。今回追加された試験と記載されている試験ですが、いずれも陰性の結果でございます。

テストガイドラインとの相違点につきましては、57ページでお伺いしてございました。まず、今回追加されたマウスリンフォーマTK試験につきましては、4点相違点が特定

されて考察が提出されてございます。

1点目が、プレート播種後の培養期間が異なる。

2点目としまして、24時間処理の最高用量における細胞毒性がガイドラインの規定を満たしていない。

3点目としまして、陰性対照の突然変異頻度及び浮遊細胞増殖比がガイドラインの基準を満たしていない。

4点目については、陽性の判定基準が当該試験とガイドラインとで違いがあるというところでございます。

それから、今回追加された小核試験につきましても相違点が特定されてございまして、小核を有する多染性赤血球の出現率を算出する際に各個体につき測定する数が基準を満たしていないというものでございます。

先生方よりいただいたコメントを御紹介いたします。

〇〇より、現ガイドラインとの相違点はありますが、当時のガイドラインに従って実施されたGLP試験であり、評価に問題ないと考えますといただいております。

〇〇より、本剤はどの遺伝毒性試験でも陰性でありますし、いずれの考察も許容できる範囲ではないかと考えますといただいております。

また、今回の審議に当たりまして追加でいただいたコメントを54ページの2行目下に記載してございますが、追加のコメントはない旨を頂戴してございます。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

〇 〇〇

御説明ありがとうございました。

毒性試験に関しましては54ページ目からです。

ガイドラインの相違に関しては57ページに記載されておりました、説明があったとおり、4点逸脱というか相違点があったということです。小核試験においても個数について相違があったということですがけれども、〇〇、〇〇、いずれの先生も許容できる、評価に問題ないというコメントをいただいております。

〇〇、全体を通して何かコメントはございますでしょうか。

〇 〇〇

追加のコメントはありません。大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、全体を通して陰性ということですがけれども、コメントをよろしく願います。

〇 〇〇

〇〇です。

私も特に追加のコメント等はありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、遺伝毒性の部分まで終了ということで、事務局、続きの御説明をよろしくお願ひします。

○ ○○

承知いたしました。

続きまして、57ページの3行目下からお願いいたします。

原体を用いた経皮投与、吸入ばく露等試験についてございまして、今回、急性毒性試験と眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験、21日間亜急性経皮毒性試験が提出されてございます。

まず急性毒性試験でございますが、追加された試験は58ページの表57の経皮、吸入それぞれに1試験ずつ追記してございます。

こちらに関しまして、59ページの7行目下にテストガイドラインとの相違点について記載してございまして、まず経皮の急性毒性試験でございますが、2点相違点が特定されてございます。推奨されている固定用量法を実施していないこと、投与30分後に動物の観察を行っていないということが挙げられています。

続きまして、吸入毒性試験については6点相違点が特定されてございまして、ばく露期間外に温度と湿度が規定の範囲外になったというのが1点目で記載されてございます。

続きまして、60ページに参りまして、2点目としまして、5群のうち2つの群のチャンパー内の粒度分布後の未測定。

それから、3点目で各チャンパーにおける平均粒子径がガイドラインの規定を超えている。

4点目でばく露後3日に動物の体重を測定していない。

5点目で全身ばく露の妥当性が示されていない。

6点目でチャンパー内の空気流量測定結果の記載がないといったところございまして、これらの点につきまして、先生方よりいずれも考察は受入れ可能、試験は評価可能といただいています。

続きまして、60ページの2行目からが眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございまして、テストガイドラインとの相違点についてお伺いしてございました。

61ページでございまして、まずウサギの眼の刺激性の試験ですが、動物飼育室の温度と湿度がガイドラインの規定範囲外。

ウサギの皮膚刺激性試験につきましては、動物例数が多かったことと飼育温度がガイドラインの規定の範囲外。

モルモットの皮膚感作性試験でも飼育室の温度と湿度が規定の範囲外といったところございまして、いずれについても先生方より受入れ可能、評価可能といただいています。

61ページの1行目下の【事務局より】ボックスを御覧ください。農薬抄録における日

本在来種ウサギを用いた皮膚刺激性試験では弱い刺激性、今回新たに提出されたドシエにおけるウサギを用いた皮膚刺激性試験では軽微から軽度の刺激性が認められたとされています。いずれもDraize法を用いており、いずれの試験でも紅斑・痂皮が認められ、前者の試験では平均スコア0.59、後者の試験では個体別評点が0.25～1.50と同様の結果が得られていると考え、前版の記載のままとしました。前版の記載のままとしたという文章は60ページの8行目、「皮膚に対して弱い刺激性が認められた」と記載している部分でございます。こちら、御検討くださいとしてございまして、先生方より事務局案に同意しますといただいております。

続きまして、62ページの2行目から亜急性経皮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、コリンエステラーゼ活性の測定もなされておりましたので、8行目から11行目にかけて記載をさせていただきます。本試験では、いずれの投与群にも投与に関連した毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は最高用量の1,000 mg/kg体重/日と記載させていただきます。

〇〇より、10行目から11行目の波線部のところにコメントをいただきまして、コリンエステラーゼ活性はラット慢性毒性/発がん性併合試験でも測定されていますので、ここで記載するのであれば、そちらにも記載してはどうでしょうかといただいております。

前回審議の際に対応した旨を御紹介いたしました。44ページの32～33行目、45ページの2～3行目にコリンエステラーゼ活性について記述を追記しています。御確認いただければと思います。

続きまして、62ページの17行目からその他の試験でございまして、今回光毒性試験が提出されましたので追記させていただきます。結果につきましては23行目から24行目に記載させていただきますが、ベンジルアデニンに光毒性はないと考えられたと記載させていただきます。

テストガイドラインとの相違点を63ページに記載させていただきますが、相違点は細胞へのUV照射後、EBSSでの洗浄が1回のみということが特定されてございまして、先生方より評価可能と思っておりますといただいております。

食品健康影響評価の前までは以上でございます。

〇 〇〇

御説明ありがとうございました。

それでは、57ページ目にお戻りください。

皮膚投与、吸入ばく露試験になります。結果は表57、58ページ目の経皮、そして、59ページの吸入のところに追記されております。

こちらですけれども、事務局よりガイドラインとの相違点についてのコメントをいただいておりますが、経皮毒性のほうは2点、吸入毒性のほうは6点のガイドラインからの相違がありましたけれども、いずれの先生からも受入れ可能という判断をいただいております。

また、60ページ目、(2)眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ですけれども、

こちらにも次の61ページ目にガイドラインからの相違点が挙げられております。ウサギを用いた眼の刺激性が1点、ウサギを用いた皮膚刺激性に関して2点、モルモットを用いた皮膚感作性で1点の相違点がございますけれども、こちらに関してもいずれの先生も受入れ、評価可能ということでございます。

また、その下、1行目からのボックスの事務局より、皮膚刺激性試験のまとめについて、前回は弱い刺激性ということ、今回は軽微から軽度で幅を持たせた記載方法となっておりますけれども、前回の弱い刺激性という表現のままとしましたというコメントです。60ページの8行目に当たりますけれども、これに関していずれの先生方も事務局の案に同意というコメントをいただいております。

その次、62ページ目、(3) 21日間の亜急性経皮毒性試験ですけれども、こちらについてはコリンエステラーゼ活性について〇〇からコメントいただいております。

こちらについて〇〇からコメントをよろしく申し上げます。

〇 〇〇

こちらは前回コメントしたと思いますが、この試験で測定がされていて記載がされております。全く同じではないですけれども、ラットの慢性毒性/発がん性併合試験のほうでも測定がされておりましたので、影響はもちろん認められていないのですけれども、せっかくなので記載をしておいてはどうかということで事務局のほうで記載していただきました。ありがとうございました。

以上です。

〇 〇〇

コメントありがとうございました。

ということで記載させていただきました。

その次はその下、13ポツ、(1)で哺乳類の培養細胞を用いた光毒性試験ですけれども、63ページ目のボックスにガイドラインとの相違点が記載されておまして、コメントをいただいた先生方からは評価資料として良いということです。

〇〇も〇〇も多分コメントはないと思いますけれども、全体を通して何かありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

では、食品健康影響評価のほうの御説明をよろしく申し上げます。

〇 〇〇

事務局でございます。

恐れ入ります。食品健康影響評価に入る前に1点確認をさせていただければと思います。

評価書案49ページの発生毒性試験(ラット)のところ、先ほど一番上の用量で認められた胎児の水頭を毒性所見とするということで頂戴いたしました。この水頭についてARfDのエンドポイントとするかどうかお伺いできればと思います。当日の御検討で恐縮ですが、お願いできますでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

こちらは急性ばく露で出てくる変化かどうかという可能性があるかというところの判断だと思いますけれども、まずは〇〇、コメントをいただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

すぐには難しいのですけれども、データを見直さないと何とも言えないのですが、ARfDにできるとまでは言えないかなと思いました。ちょっと苦しいのですが。

〇 〇〇

ありがとうございます。急に考えていただくというところで、急に振ってすぐ出てくるものではないかもしれませんが、すみませんでした。

〇 〇〇

申し訳ありません。

〇 〇〇

〇〇、コメントはありますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

水頭ですよ。これは母動物に影響がみられているので、ARfDは考えるのでしたか。なくても大丈夫なのかなと思いますが、もう少し検討していいですか。すみません。

〇 〇〇

よろしくお願いします。

〇〇も急に回ってコメントをいただきたいと思いますが、準備があまりできない中ですみません。

〇 〇〇

〇〇です。

私も今見直しているのですが、お時間をいただければと思います。申し訳ありません。

〇 〇〇

すみません。よろしくお願いします。

では、そこを考えていただいている間に進められるところまで進めるということではよろしいでしょうか。

では、事務局のほうで進められるところまでの御説明をよろしくお願いします。

〇 〇〇

承知しました。

では、食品健康影響評価のところをお願いできればと思います。ページは64ページでございます。

まず、64ページ2行目から5行目は提出された試験の概略を述べております。

6行目から植物代謝試験の結果を記載してございます。今回りんごが追記されましたの

で、ぶどうとまとめて記載をしてございまして、10%TRRを超える代謝物として[2]、[5]、[26]が認められたという追記をしてございます。

それから、10行目からは作物残留試験の結果を記載してございまして、今回代謝物[5]の内容も追記されましたので、その内容を反映してございます。提出された残留試験はいずれも定量限界未満といったデータでしたので、最大値に変更はございません。

それから、13行目がラットを用いた動物体内動態試験の結果を記載してございます。複数の試験があり、2社からのデータがそろっているので、25行目下にどのように修正したかの事務局の案を記載してございます。

ラットの体内動態試験は3試験ありますが、ラット①と②、③は異なる標識体を用いていることから、各試験に共通する情報を中心に食品健康影響評価に記載する案としました。

具体的には、吸収率は一番小さい値となったラット②の情報を前版のとおり記載する。

②としまして、残留性の高い臓器につきましては肝臓、腎臓、肺が挙げられますが、いずれの試験でも共通であったことから、前版のとおり記載する。

代謝物につきましては、今回追加されたラット①の試験で認められたものを追記しました。具体的には、尿中の主要代謝物として[8]、[27]、[28]（[6]を含む）、少量の代謝物としては[29]、[30]、[31]、[32-1]、[32-2]を追記、糞の代謝物として[27]、[28]、[29]を追記、胆汁中の代謝物として[6]、[31]、[32-2]、[33]を追記しています。

まとめますと、各試験に共通しない内容は削除、追記した部分は今回追加提出されたラット①の試験の内容という方針で修正を行っております。

〇〇からは、第2版ですし、事務局案で結構ですといただいています。

糞の代謝物として、事務局案では[27]、[28]、[29]を追記しましたが、〇〇からは[27]は削除ということで修正をいただいています。糞中の[27]につきましては、評価書案24ページの[phe-14C]ベンジルアデニンの糞に、雌雄ともに[27]の代謝物が認められているところですが、こちらは削除でよろしいかどうか、御確認をいただければと思います。

最後、22行目から24行目にかけて、〇〇より追記の御提案をいただいています。「代謝物[27]の生成時に[9]が遊離し、一部が生体で利用されている可能性が推定された」との追記案をいただきました。御確認をいただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価で代謝のところですが、今、御説明があったところですが、まず1点確かめたいところは、ラットの代謝のほうですけれども、糞中の記載があります。20行目です。糞及び胆汁中では[6]、[27]、[28]と続きますけれども、[27]を〇〇に削除いただいております。

一方、24ページの表を見ますと、[phe-14C]の雌雄の糞のところ[27]が出ているということで、これは消してもよろしいですかということですが、〇〇、これはどのように対応したらよろしいでしょうか。

○ ○○

すみません。見落としていました。これはそのまま残してください。

○ ○○

それでは、[27]の代謝物はそのまま残すということでよろしくをお願いします。

また、22行目から「また、」として代謝物[27]の生成時に[9]が遊離して、一部が生体で利用される可能性の示唆ということで、追加文章を○○からいただいております。こちらについてもコメントをいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

上の16行目のところにあった投与168時間後の濃度が高い値を示したという記載を削除してありますし、先ほども言いましたように、配付資料の中にはっきりとアデニンが遊離して体内でと書いてありますので、これはむしろ上を消すのならば、生体利用されることをここに残してははっきりとしたほうがいいかなと思います。

それでもう一つ、実はコメントを出したときにアデニン[9]と記載していたのですが、事務局はアデニンを取ってしまっているのです。これは迷ったのですが、一部が生体で利用される可能性が推定されたということを書くのだったら、ここにアデニンと書いたほうがいいのかという理由なのです。事務局として省いたほうがいいのかというのであれば、それはそれに従いますので、よろしく願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。65ページのボックスのコメントのほうには[9]の前にアデニンが残っているのですが、文章のほうではアデニンがないというところですか。

この文章について、あるいは全体を通して、ほかの専門家から御意見をいただきたいと思いますが、○○、コメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

分からなくなったところが1か所ありまして、尿中の主要代謝物、18行目で[8]と挙げられていますけれども、23ページの代謝のところには[8]に対しては言及がないのですが、よろしかったのですか。見落としているのかなと思って自信がなくなりました。

○ ○○

23ページですね。

○ ○○

事務局です。よろしいでしょうか。

すみません。先ほど御説明のときに間違えてしまったのですが、代謝物[8]は28ページのラット②の試験で認められた代謝物でございまして、こちらは従来からの代謝物でございます。

○ ○○

承知いたしました。ありがとうございました。

私からはそれだけです。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがでしょう。

○ ○○

今、修正された部分で大丈夫だと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、植物のほうはいかがでしょう。

○○、いかがでしょう。

○ ○○

私は特に記載事項に対してコメントはございません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょう。

○ ○○

私も異論はございません。大丈夫です。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、64ページ目まではオーケーということですね。

では、次は65ページ目からになりますけれども、先ほどの水頭をARfDのエンドポイントとするかしないかに関してですが、急なので判断に苦しむと思いますけれども、コメントをいただければと思います。

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

先ほどは失礼いたしました。ARfDのところに母動物の体重減少及び摂餌量減少というのが入ってしまっていて、これに水頭も追記するかどうかということだったと思うのですが、発生毒性試験は臨界期の考え方から1回の投与で発現する可能性がありますので、胎児について水頭を追記するというので私は個人的にいいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。臨界期に1回でもばく露されれば発現の可能性があるという判断だと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私もいろいろ今調べていたのですけれども、今の〇〇の御指摘と一緒に、あと、胎児のほうも175 mg/kg体重/日で低体重が出ておりますので、私も水頭が出ている175 mg/kg体重/日をARfDとしてよいのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

先ほどはARfDにしなくていいみたいなことを言ってしまいましたけれども、先ほど〇〇が臨界点の考え方をおっしゃってくださり、そのことを考慮しますと、ARfDにしているのではないかと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

臨界期、器官形成期に1回でもばく露されると奇形が発現する可能性があるということで、175 mg/kg体重/日のエンドポイントに水頭も入れるということでまとめたいと思います。

それでは、事務局、お願いします。

〇 〇〇

事務局ですけれども、質問を申し上げてもよろしいでしょうか。

臨界期の1回のばく露で発生するという御判断いただいたところなのですが、念のためではあるのですけれども、同じ用量で母動物でも体重減少などが認められる用量なのですけれども、今回のこの水頭の発生というのは母動物の毒性を受けたものではなくて、臨界期の胎児のばく露により生じたものという御判断をいただいたということでよろしいでしょうか。念のための確認です。

〇 〇〇

先生方、よろしく申し上げます。

御同意いただければカードでお願いします。

(同意の意思表示あり)

〇 〇〇

3名の先生から御同意いただきました。

ということなので、母動物の体重減少とは別個に催奇形性作用はあるということの判断

です。ありがとうございます。

それでは、事務局のほうで、その後、毒性のところのまとめの御説明をよろしくお願ひします。

○ ○○

恐れ入ります、事務局でございます。

先ほどの○○より代謝物[9]に関してアデニンの追記をされていたという点ですが、こちらは代謝物の記号を本文中に書くときにそのものが何であるかは通常記載しないので単純に消したのですけれども、よろしければ、64ページの23行目、代謝物の[9]の後ろに括弧でアデニンと追記させていただくということによろしいでしょうか。

あわせて、食品健康影響評価だけに記載するのとも思ひまして、31ページのラットの体内動態試験のまとめのところの8行目にも代謝物の[9]、アデニンが出てきますので、こちらにも[9]の後に括弧をつけてアデニンと追記させていただくことによろしいでしょうか。御確認いただければと思ひます。

○ ○○

○○です。

今、[9]の後に括弧でアデニンがよかったなと思ひていました。そのとおり訂正していただきましたので、ありがとうございます。

実は前のところも入れようかと思ひたのですが、そこは細かくデータとか何とかをみれば分かるかなと思ひていました。入れていただければそれにこしたことはないと思ひますが、食品健康影響評価だけはやはり最終的にポイントになる評価ですから、入れたらいいかなというのが私の判断です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、31ページ目の8行目の[9]の後ろのアデニンには要らないのだけれども、64ページの23行目の[9]の後ろにはアデニンが必要だということによろしいでしょうか。

○○、よろしいでしょうか。

○ ○○

いえ、両方入れるという話ではなかったかと思ひました。

○ ○○

承知しました。

それでは、31ページ目と64ページ目の[9]の後ろに括弧でアデニンを追加でお願いいたします。

それでは、事務局、説明をよろしくお願ひします。

○ ○○

ありがとうございます。

では、引き続き食品健康影響評価の毒性試験部分について御検討をお願いいたします。

65ページの2行目からになります。各種毒性試験での結果を記載してございます。前版までは体重増加抑制、肝臓の重量増加等、それから、腎臓はイヌで尿細管上皮変性等と記載されていたのですが、〇〇より尿細管上皮変性等にラットを追記いただいております。

それから、5行目から神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響について記載してございまして、先ほどラットで水頭が認められたことに関して催奇形性は認められなかったとはしないといただきましたので、5行目の催奇形性は認められない旨の記載は削除させていただきます。ですので、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかったと修正させていただければと思います。

この段落の後に、ラットで水頭が認められたという内容、それから、ウサギにおいては催奇形性は認められなかったという内容を追記させていただくことで考えています。御確認をお願いできればと思います。

続きまして、7行目からばく露評価対象物質に関する記載でございまして、植物代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物として[2]、[5]、[26]が認められました。これらの代謝物はラットにおいて検出されなかったが、代謝物[2]はベンジルアデニンのリボース抱合体、代謝物[5]はベンジルアデニンのグルコース抱合体であり、作物残留試験における残留値は定量限界未満であったこと、代謝物[26]のグリシン抱合体である[27]がラットにおいて認められていることから、代謝物[26]はラットにおいても生成すると考えられたという追記の案を記載しまして、ばく露評価対象物質は、前版のとおり、ベンジルアデニンのみという案にしてございます。[M27]と記載がありますのは、正しくは[27]でございします。

それから、15行目からがADI、ARfDに関する記載でございまして、各試験の無毒性量を70ページから73ページの表58に記載してございます。先ほど水頭が毒性所見とされましたので、71ページのラットの発生毒性試験の胎児の所見に水頭を追記いたします。

それから、表59、ページでいいますと74ページでございします。こちらがARfDのエンドポイントとしたものの一覧ですが、こちらにつきましても、先ほど胎児の水頭についてARfDのエンドポイントとするということでしたので、ラットの発生毒性試験のところの無毒性量及びARfD設定に関連するエンドポイントのところには胎児の無毒性量として50、所見として水頭を追記いたします。

食品健康影響評価の本文にお戻りいただきまして、65ページの17行目から、今回提出された試験でウサギの発生毒性試験①があったのですけれども、無毒性量を設定できませんでしたので、そのことに関して記載してございます。「無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量において認められた毒性所見は体重増加抑制及び摂餌量減少であり、同様の所見はより低い用量まで検討されたウサギを用いた発生毒性試験②においても認められ、無毒性量が得られている」という追記の案を記載してございます。

21行目からがADIの設定に関する文章になります。無毒性量を得られていない試験が

ございましたので、それに関する記載整備を行っております。今回新たに追加された試験でより小さい無毒性量となる試験はなかったのですけれども、〇〇より、波線部のところに関しましてコメントを頂戴してございます。設定根拠となったウサギの発生毒性試験②ですが、ウサギの発生毒性試験の①と②は実験条件が異なっています。最新のテストガイドラインを満たしていない投与期間が短い試験の②のほうの無毒性量をADIの設定根拠としてよいのかどうか判断が難しいので、ほかの先生方の御意見を伺いたいと思っておりますといただいております。

それから、65ページの25行目からがARfDの設定に関する文章でございまして、74ページの表59を御覧いただきますと分かりやすいかと思いますが、一番小さい無毒性量となる試験がラットの90日間亜急性毒性試験③ですので、こちらの35 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.35を急性参照用量と設定したという案で記載してございます。

こちらに関しましては、66ページ、事務局から1点記載してございましたが、前回審議において、イヌの嘔吐についてはARfDのエンドポイントとしないこととされたことを踏まえ、ARfDに関する記載を修正しましたということで、〇〇から御同意をいただいております。

あとは、66ページの1行目下のところ、事務局から2点お伺いしていた点とお伝えしていた点がございました。

まず1点目なのですが、今回、第1版で評価されたものとは異なる原体を含む農薬の新規申請に関して評価依頼がされ、ドシエのデータが新たに提出されました。ドシエのデータには長期試験が含まれてございません。リスク管理機関では、ガイドラインにおいて、農作物を通して人が有効成分等を摂取するおそれがきわめて低い場合は、慢性毒性、発がん性及び繁殖毒性について、試験成績の提出を要しないとされており、今回申請されている使用方法の範囲ではこの場合に該当すると考えているとのことです。

一方、既存の原体を含む農薬の使用方法では、アスパラガスのデータで最大残留値0.09 mg/kgが認められてございまして、ベンジルアデニンとしては残留基準値も設定されています。また、両原体の混在物の種類、含有量等を考慮した同等性については判断されておりません。

ベンジルアデニンの評価に当たり、これまで得られていた代謝・毒性プロファイルに関する情報と今回追加されたデータから得られている情報の比較から、既存の評価結果に影響を及ぼす可能性があるかについて、追加試験の実施の必要性も含めて御検討くださいとお送りしてございました。

それから、②につきましては、海外での評価状況について記載してございます。

まずEPAですが、本剤は“biochemical pesticide”として扱われ、長期の毒性試験は求められていません。評価においては、提出されている試験の中で最も小さい無毒性量はウサギを用いた発生毒性試験①の胎児における20 mg/kg体重/日ですが、5点ほど理由を

挙げ、2世代繁殖試験の児動物における36 mg/kg体重/日がcRfDの設定根拠として選択されています。理由としては、胎児へのばく露が慢性的なばく露でない、繁殖試験のほうは複数世代にわたって明確な用量反応がある、ばく露の方法が混餌投与であるなどと挙げられています。

続きまして、67ページにEFSAでの状況を記載してございます。EFSAでは、ピアレビューによると、当初、ベンジルアデニン天然に存在する植物ホルモンであると想定されていまして、ADIは設定されていませんでしたが、その後見直されまして、ADIが設定されているという状況でございます。

ADIの値ですけれども、0.01という値が設定されております。根拠試験は示されておきませんが、ウサギを用いた発生毒性試験①に安全係数1,000が用いられる案がDARに記載されてございましたので、恐らくそちらではないかと思われます。係数の理由としては、LOAELの使用と弱い毒性データベース、つまり、げっ歯類を用いた長期試験がないということが挙げられています。

なお、ARfDにつきましては、EFSA、ECいずれも設定の必要なしとされているところす。

最後、オーストラリアのAPVMAでは、慢性毒性試験がないこと及びウサギを用いた発生毒性試験①において無毒性量が得られないことを理由に、ADIに不確実係数1,000が用いられているといった状況でございます。

海外の評価書では本評価書の前版での試験が全てない状態です。海外では長期試験が提出されていないという状況でございますので、日本とは状況が異なると思ひますが、御参考として記載してございます。

なお、最後に御紹介いたしますが、〇〇より、事務局からお伺ひした1点目につきましては、毒性プロファイルからは既存の評価結果に影響がないと考えますといたひていませす。

食品健康影響評価につきましては以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、65ページの毒性のまとめのところからになります。

まず、〇〇のほうから、腎臓の変化にイヌに加えてラットを追加していただひておりませす。これに関して異論はないかと思ひませす。

そして、5行目のところに催奇形性及び遺伝毒性は認められなかつたということすけれども、催奇形性を外すということす。段落を変えて、ラットでは水頭があつた、ウサギでは催奇形性はなかつたという文章を追加していただひていただく予定す。

また、11行目す。グリシン抱合体である[M27]と記載されていませすけれども、こちらはただのシンプルな[27]に変更す。

それから、17行目下からの記載すけれども、ウサギで無毒性量が得られなかつた試

験がある旨の記載を追加するという事です。

ADIの設定は、ウサギを用いた発生毒性試験②の無毒性量を根拠とするのですが、
〇〇のほうから、投与期間が短いので、ADIの設定根拠としてこれでいいのかという
のをほかの先生方から御意見を伺いたいといただいておりますけれども、まずは生殖発
生毒性の御担当の先生から御意見を伺いたいと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も〇〇の意見に同意です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがでしょう。

〇 〇〇

〇〇です。

結構難しくて、御意見のあるほかの先生方の御意見も伺えればありがたいと思ってい
ます。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これはもう少し長期に投与していくと、毒性が強くなるかという懸念があるかとい
うことだと思いますけれども、〇〇、お願いします。

〇 〇〇

余分なことを言ってしまうと申し訳なかったので、ADIの根拠になっていたので考
えてしまいました。ウサギ①の試験は、ウサギ②に比べて妊娠末期の9日間投与期
間が延びるのですが、ストレスの多い動物です。ウサギ①の試験では40 mg/kg体
重/日の最高用量まで流産はみられていないので、予測ですが、ウサギ②も投与期
間が延長されても流産はみられないと思います。投与期間が延長されることによ
って、ウサギ②のNOAELが低くならないのかなと予測したのですが、今ウサギ①
の試験の結果を見て、大丈夫かなと考えました。

〇 〇〇

では、毒性の先生方にも聞いてみたいと思いますが、〇〇、いかがでしょうか。設
定根拠にはなると思うので、追加係数を掛けるかどうかというところだと思うので
すが、〇〇のほうからは多分要らないだろうということでした。

〇 〇〇

私も多分要らないという意見に同意します。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私も○○の意見に同意します。

○ ○○

ありがとうございます。

では、○○にまとめていただきます。

○ ○○

○○にお尋ねしたいのですけれども、9日間も投与期間が違いますよね。①は6～28日で、②は6～19日で、9日間投与を延長したとしても②の試験で毒性が強くない、大丈夫だろうというのは、どこからどういうふうに判断されたということなのですか。

○ ○○

○○。

○ ○○

○○です。

大丈夫ということではなくて、私が考えたのは、妊娠後期だと流産が増えたり、また、体重や摂餌量ももっと減少したり、低くなったりするかもしれないので、ほかの先生の御意見を伺いたいなと思ったのですが、ウサギ①の投与期間の長い試験で投与期の後半のデータを見ていただいて、投与期の後半では、10 mg/kg体重/日ではちょっと低いのですけれども、有意差はなくなっているのです、それでこのウサギ②のNOAELを使用しても大丈夫かなと思いました。

以上です。

○ ○○

○○、よろしく申し上げます。

○ ○○

御担当の先生方が大丈夫だろうということであれば、僕もそれでよろしいかと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、今の説明、全体を通していかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

○○の御指摘に追いつけていなかったのですけれども、○○、根拠のところの説明をもう一度お願いしてもよろしいですか。すみません。

○ ○○

○○、よろしく申し上げます。

○ ○○

ウサギ①の試験の投与の影響ですけれども、ドシエを見ますと、10 mg/kg体重/日ではNOAELは取れなかったのですけれども、10 mg/kg体重/日での影響が妊娠21～22日の体重の低下と、妊娠20～21日の摂餌量の低下なので、後半の投与期間が延びたとしても、そこからもっと低下するということはなさそうだなと推定しました。

以上です。

○ ○○

○○、ありがとうございます。今の説明でよく分かりました。

○○の御意見に同意させていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

先ほど全然追いついていなくて申し訳なかったのですけれども、○○の御説明で体重の伸びなどを見て、私もそれでよろしいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

ということで、ADIはこちらでオーケーということです。

また、ARfDの設定根拠の部分ですけれども、破線部を事務局のほうで修文していただきましたけれども、こちらでお願いしますということです。

これに関連して、70ページから74ページのサマリーの表のほうですけれども、ラットの水頭に関する情報が追記される予定です。

それから、66ページ目、ボックスの2段目です。事務局よりのところ、前回審議においてイヌの嘔吐についてはARfDのエンドポイントとしないということが同意されましたけれども、○○から同意いたしますというコメントをいただいております。○○も○○も同意だと思いますので、次に進めさせていただきます。

下のボックスです。1行目下から事務局のほうから2点確認というか情報共有です。

1点目は確認です。異なる原体を含む農薬の新規申請だったのですけれども、長期が含まれていないということです。それから、最大残留値は0.09 mg/kgのアスパラガスがあるのだけれども、これについては原体の同等性が判断されていないということで、追加試験の必要性も含めて検討してくださいということですけれども、○○のほうからプロファイルはそんなに大きく変わらないだろうということで、長期は追加しなくてもよいだろう

ということです。

毒性の先生方も皆さん多分そうだと思うのですが、動物代謝の先生方、違う代謝物が出てきて、これは問題だということはなかったと思うのですが、代謝の立場から何かございますでしょうか。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

特に私のほうからはありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

代謝のほうは大丈夫だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

代謝産物は、ここにあるように馬尿酸が半分出てきて、馬尿酸はすぐグリシン抱合が出ますので、動物が違って馬尿酸抱合を受けると思うので、大まかに変動はないかと私は思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、こちらは長期の試験は特に影響しなくても評価できるということだと思います。

〇〇のほうから何かコメントはございますか。

〇 〇〇

いえ、特にコメントはないです。さきにコメントしたとおり、出ている毒性も2つの剤で何か大きく違うとかそういうものではないので、既存の評価に影響はないと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、こちらはオーケーということで、あとは海外情報です。EPA、EFSA、APVMAですけれども、こちらは長期試験がない時点での評価ということで、日本とは若干状況が異なるので、参考までということだと思います。

以上、全体を通してですけれども、先生方、何かコメントはございますでしょうか。

なければ、この化合物については終了でよろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえまして、ベンジルアデニンの許容一日摂取量 (ADI) に

つきましては、以前と同じウサギを用いた発生毒性試験②の無毒性量である6.25 mg/kg体重/日を根拠として安全係数を100で除したADI 0.062 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）については、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験③の無毒性量である35 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.35 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（首肯する専門委員あり）

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局より御説明をよろしく願いいたします。

○ ○○

本日の審議結果を踏まえまして、評価書を修正し、先生方に御確認をお願いいたします。その後、評価書案を食品安全委員会へ報告する予定でございます。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、そのようお願いします。

続いての審議はマンジプロパミドでよろしいでしょうか。

○ ○○

事務局でございますが、キノクラミンのほうを。

○ ○○

分かりました。

次はキノクラミンの確認をお願いしようと思います。農薬「キノクラミン」評価書案における記載の修正についてです。

事務局より御説明をよろしく願いいたします。

○ ○○

事務局でございます。

それでは、お手元に机上配付資料4を御準備いただければと思います。

キノクラミンの評価書案の現時点の抜粋でございます。

1月10日に第39回農薬第四専門調査会で御審議いただいたキノクラミンにつきまして、評価書案を一部修正の上、食品安全委員会に報告することとされているところですが、一部記載の修正について御確認をいただきたい箇所がございました。

順番に御紹介いたします。

まず、下にページ番号で22と書いてある表紙のほうを御覧ください。

10行目のところに尿及び糞中排泄の%TRRを記載してございまして、そちらの数字を修正しました。以前は表18の合計値のところ、一番小さい値の90.6を記載していたのですが、これにカーカスが含まれていることから、カーカスを除いて尿、糞、それから、ケージ洗浄液を足した値に差し替えることでどうかと考えましてお伺いした次第でございます。

〇〇より確認しましたといただきましたが、〇〇より、下の表18の合計の注釈aでケージくずの値を含むことになっていきますので、表にケージくずの値も書き込んだほうが合計値が計算できてよいかと思います。これは本文のほうの修正かと思いますが、（ケージ洗浄液、ケージくず）を含むと記載するのでいかがでしょうかといただきました。

こちらはケージくずの列がないのですけれども、合計値として報告書に記載されているものをそのまま記載した次第でございまして、ケージくずの値を含むほうがよろしいかどうか、御確認をいただければと思います。値として載っていたのが尿と糞とケージ洗浄液でしたので、表にすることができましたけれども、いかがしたらよろしいか御検討いただければと思います。

それから、25ページに一般薬理試験の抜粋を記載してございまして、上から3つ目の行でございまして、誘発痙攣（レプタゾール痙攣時間）という箇所がございまして、この一番右側に波線を引いている箇所がございまして。波線部として100 mg/kg体重以上で死亡例と記載してございまして、報告書を確認しましたところ、全ての死亡例は強直性痙攣によること、溶媒対照群においても死亡が認められていることが記載されてございまして、この死亡がキノクラミン投与による影響ではないと考えたことから、修正若しくはこの記載を削除することでいかがかと思ひまして、先生方にお伺いしてございまして。修正がよいと御回答いただいた先生が2名、削除でよいといただいた先生が2名いらっしゃいましたので、こここのところの記載ぶりについて御相談させていただきたいと考えております。

続きまして、38ページからの生殖発生毒性試験に関する内容でございまして。こちらは評価書の抜粋を広めに御用意していますが、御相談したい箇所が41ページでございまして。繁殖試験のまとめと記載されている部分でございまして、先生方に調査会当日でいただいた御意見を踏まえて記載を追記し、御検討くださいとお送りしておりました。

当日の御審議の内容を御紹介いたしますと、今回、この剤では評価可能とされた1世代繁殖試験があるけれども、2世代目が得られていないということ、過去に出されていた2世代繁殖試験は、感染症の影響とテストガイドラインを満たしていないという理由で参考資料とされたこと、この2世代繁殖試験は参考資料とされたのですけれども、本剤を2世代にわたって投与した場合の繁殖能に対する影響について評価可能かどうか議論されたという状況でございまして。評価可能な2世代目のデータが得られていないが、2世代繁殖試験のテストガイドラインとの相違点を1世代繁殖試験で補っており、繁殖能を評価するデータはそろっている、一般毒性試験において繁殖能に対する影響を示唆する所見は認められないとの意見が出されたことを踏まえまして、その内容をまとめとして2～7行目に記載したものでございまして。

これに関しまして、〇〇より、一般毒性試験及び参考資料からは繁殖能について評価できませんので、1世代繁殖試験の評価から繁殖能を評価していたかと思ひます。そのため、二重下線部「一般毒性試験及び参考資料の2世代繁殖試験においても繁殖能に対する影響を示唆する所見が認められないことを加味し」の部分までを削除してはいかがでしょうか

といただいています。

〇〇から、「1世代繁殖試験が実施され、当該試験において2世代目の検討は実施されていないが、繁殖能に対する影響を示唆する所見は認められなかった」との記載に関しまして、この記述だけでは実施しなかった検討の内容や評価に至る根拠が明確に示されていないため、次のように記述するのはいかがでしょうかといただきまして、修正案をいただきました。「キノクラミンを用いた1世代繁殖試験が実施され、当該試験において2世代目（F₁世代）の繁殖は実施されていないが、哺育期間中に肛門生殖突起間距離測定が、離乳後10週間の育成期間中に性成熟検査、発情周期検査が、並びに剖検時に精子検査、乳頭数検査、甲状腺ホルモン測定、臓器重量測定、病理組織学的検査（原始卵胞数を含む）が実施されており、これらの結果に、F₁世代の繁殖能に対する影響を示唆する所見は認められなかった」と修正する案をいただいています。また、二重下線部は、一般毒性試験及び参考資料の2世代繁殖試験からは、繁殖能を評価するに当たり有用な情報がほとんどないと思いますが、加味する必要はありますか。記載に関してはほかの先生方の御意見に合わせていただいて問題ございませんといただいています。

それから、〇〇からは、この二重下線部に関しまして、「参考資料の2世代繁殖試験においても繁殖能に対する影響を示唆する所見が認められないことを加味し、」とありますが、2世代繁殖試験は参考資料にするということで、評価に用いることは不可能という結論になっておりました。1世代繁殖試験の結果を前に出すようにして、この試験から繁殖能に影響がないことが推測されるという前提を基にした旨の記載をお願いしますといただいています。

〇〇、〇〇からは、同意します、この案でよいと思いますといただいています。

最後でございますが、48ページを御覧ください。

食品健康影響評価のところ〇〇より修正の御提案をいただきましたので、御紹介いたします。48ページの9行目から12行目、それから、50ページの3行目から6行目の部分でございます。内容といたしましては、植物代謝試験で10%TRRを超えて認められた代謝物Gの記載が漏れてございましたので、その記載を追記して、かつ、作物残留試験で検出限界未満だったからという理由でばく露評価対象物質には含めないという内容で修正の御提案をしたところ、〇〇より下線部を整えていただいたという次第でございます。

キノクラミンに関しては以上でございます。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

それでは、机上配付資料4の22ページです。こちらですが、まずは尿及び糞中排泄の部分で10行目のところ、90.6% TARと書いたところは89.3% TARに修正。それで、〇〇のほうから、ケージくずの値を含むということになっているので、フッターに入れたほうがいいのではないかとということです。

この部分で、〇〇からは確認しましたというコメントをいただいていますけれども、ま

ず、ケージくずの具体的な値は示されていないけれども、合計値はケージくずの値を含む
というような形にしております。

この辺について、〇〇、コメントをよろしくお願いします。

○ 〇〇

合計で尿と糞とケージ洗浄液、カーカスなどを足しますと、ケージくず分は1%にも満
たないぐらいなのですけれども、ちょっとずれてくるので、何となく合計というのは気持
ち悪いなというので書いてみましたが、aで合計値はケージくずの値を含むと書いてある
ので、これでいいのではないかと思います。

あと、本文のほうで尿（ケージ洗浄液を含む）というところにケージくず分を含むと入
れるかどうかというところなのですけれども、ごく僅かですが、含んでいるのは含んでい
るのかなとは思っています。いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇から文章のほうの修正案もいただいております。

こちらについて、〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

特に私は原文のとおりでいいのではないかと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

細かく言えばそうなるかもしれないのですけれども、僕は元でいいかなと思いました。
以上です。

○ 〇〇

では、これはどうしましょうか。迷ってしまいますね。

事務局、何か御提案はありますか。もし表18のケージくずの値を含むと書くのであれば、
文章中にもあったほうが良いような気がします。

○ 〇〇

事務局でございます。

表18の注釈aは消せないなので、ケージ洗浄液とケージくずを含むというように10行目の
本文に記載することで承知しました。そうしますと、値のほうも表18の合計値からカー
カスを引いて出し直して修正をさせていただこうかと思います。

○ 〇〇

代謝関係の先生、それでよろしいでしょうか。御異論がなければ、これでまとめさせて
いただきます。

○ 〇〇

すみません。よろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次のページです。25ページ目、一般薬理試験でレプタゾールの痙攣の試験ですけれども、100 mg/kg体重以上で死亡例と書いてありますけれども、全部死んでしまうみたいな感じですね。これは事務局の案1と2、どちらでもいいのだと思いますけれども、ちょうど2つに分かれたということで、多数決で決めるには半分なので、結局、これは死ぬ試験で、死にますよという情報を与えるか、情報を与えないかというところなのですが、どちらでもよいのかなと思っています。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

書いたように、デフォルトでほぼ死ぬのが確定している試験で、試験条件みたいなものだから、これを結果の概要欄に書く必要性はないと思うのですよね。ということで、僕は書かないということでよいと思っています。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、コメントをよろしくお願いします。

○ ○○

○○です。

それでよろしいかと思います。キノクラミン投与による影響ではないという結論でもありますので、特に書く必要はないかもしれません。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしくお願いします。

○ ○○

デフォルトでほとんど死ぬので、案2のほうにしました。案1のほうも分かりやすいということはあるのですけれども、検体投与群でどれくらい死亡が増えたのかという程度が分からないところがあるので、2のほうにしました。

以上です。

○ ○○

ということで、記載をやめるということでまとめさせていただきたいと思います。なので、案2の100 mg/kg体重以上で死亡例の記載を削除でお願いいたします。

それでは、次のページに行きたいと思います。38ページ目、生殖発生毒性試験です。

下の事務局ボックスです。F₁の結果を云々のところですがけれども、○○、○○より事務局案に同意します、確認しましたといただいています。

○○もこれでよろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、次のページに行って、41ページの記載内容です。こちらは二重下線部、一般毒性云々というところは削除がいいのではないかという意見もいただいております。また、1世代繁殖試験からF₁の繁殖能への影響がないということを通推する文章の修正案を○○からいただきました。事務局案ではない表現がいいという御意見だと思うのですが、○○の修正案について、○○のほうからコメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

○○です。

細かくて申し訳なかったのですが、本来だとF₁の繁殖の成績がないと駄目だと思うのです。しかし、検査項目がすごく手厚くて、F₁の繁殖以外のほとんど全ての検査が行われているので、この結果から判断、評価しているということが分かるように書いたほうがいいかなと思いました。

また、前回の会議で一般毒性試験と参考資料の2世代繁殖試験を参考にするとしたのかもしれないですが、やはり一般毒性試験だとホルモンも測定していないですし、精子検査もないですし、雌は妊娠動物でもないの、有用な情報はほとんどないと思います。ここに書いてもあまり中身がないのではないかなと思いましたが、記載したほうがいいのかという御意見の先生が多ければ、記載しても構いません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

この繁殖の部分は重要な点だと思いますので、しっかりと説明がなされていたほうがよいと思います。また、一般毒性も意味がなければ削除して構わないと思います。

○○の御意見も多分○○の意向に沿っていると思います。

○○のほうも、一般毒性の部分を削除すればこれで包括できているのかなと思いますけれども、一般毒性の先生方、いかがでしょうか。よろしければ、○○の修正案を基にまとめさせていただきたいと思いますが、御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局のほうで、○○のしっかりとした説明で2世代目を判断したということの説明になるように修文をお願いします。

ありがとうございます。

それでは、次のページに行きたいと思います。48ページ、49ページ目です。

こちらですが、○○のほうから代謝物Gについての記載のコメントがありまして、それを食品健康影響評価のほうに加えてあります。48ページ目だと11行目、それから、50ページ目だと3行目、4行目に加えてあります。

ということで、〇〇のほうからこちらについてコメントをいただけますでしょうか。

○ 〇〇

事務局でございます。

〇〇は所用により退席されました。

○ 〇〇

抜けてしまいましたね。

こちらのコメントは大丈夫ですよ。

〇〇、これで大丈夫でしょうか。

○ 〇〇

大丈夫だと思います。〇〇に見ていただいているので、大丈夫と思います。

○ 〇〇

ほかの代謝の先生方、大丈夫ですよ。特にコメントはないと思います。

それから、49ページ目の下のほう、19行目の下ですが、ラットを通じた体内動態のまとめです。こちらは〇〇のほうから確認しましたというコメントをいただいております。

〇〇のほうからコメントはございますでしょうか。こちらで大丈夫でしょうか。

○ 〇〇

これで結構かと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、こちらで大丈夫でしょうか。

○ 〇〇

結構です。

○ 〇〇

ありがとうございました。

それでは、特に説明を漏らしていなければ、全体を通してコメントはございますでしょうか。

御意見がなければ、今後の進め方について事務局より御説明をお願いします。

○ 〇〇

では、本日いただいたとおり、評価書を修正いたしまして、その後評価書案を食品安全委員会へ報告する予定でございます。

○ 〇〇

ありがとうございました。

それでは、続いてマンジプロパミドのほうに行ったほうがいいですよ。

ちょっと休みますか。5分程度、今、4時5分ですので、4時10分まで休憩ということではよろしいでしょうか。ちょっと休憩を入れさせていただきます。

(休 憩)

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、続きまして農薬（マンジプロパミド）の食品健康影響評価についてを始めた
と思います。

経緯も含めて、事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

それでは、説明させていただきます。

お手元に資料2、農薬評価書マンジプロパミド（第6版）の案を御準備いただければと
思います。

マンジプロパミドは殺菌剤で、ばれいしょ、いちご等に使用します。

評価書案の表紙にも記載しておりますとおおり、今回ははなやさい類への適用拡大申請並
びにかんしょ、パパイヤ等へのインポートトレランス設定の要請がなされています。

ADI、ARfDは設定済みでございます。今回新たに提出された試験には、試験の表題の
後に「今回追加された試験」又は「今回一部追加された試験」のマークを付しております。

第8回農薬第一専門調査会で審議された評価書の標準的な記載項目及び記載順序に基づ
く修正を行っております。

今回追加された試験については、表紙に記載しておりますとおおりでございますけれども、
各項目のところでお説明をさせていただければと思います。

それでは、おめくりいただきまして12ページをお願いいたします。

12ページ、Iとして評価対象農薬の概要を記載しております。

先ほどもお伝えさせていただきましたとおおり、用途は殺菌剤でございます。

3の化学名ですけれども、今回【事務局より】としまして、IUPAC名及びCAS名につ
いて、ISOwebサイトに掲載の名称に修正をしていたのですけれども、一部修正の漏れが
ございまして、○○よりCAS名のほうの英名のところを修正いただいております。そち
らを踏まえまして、和名のほうも事務局で修正を追加でさせていただいているところご
ざいます。

おめくりいただきまして、13ページをお願いします。

13ページ2行目から7として物理的・化学的性状を今回追記しております。特段のこ
メントはいただいております。

その次、8の開発の経緯でございます。マンジプロパミドはマンデル酸アミド系の殺菌
剤でございます。卵菌類に対する高い活性を有し、被囊胞子又は胞子囊からの発芽管伸
長を阻害し、病原菌の菌糸伸長及び胞子形成の抑制により、各種作物の疫病、べと病、褐
色腐敗病等に対して高い防除効果を示すことが確認されております。

続きまして、14ページからIIとして安全性に係る試験の概要でございます。

【事務局より】でございますけれども、まず1の土壌中動態試験に関しまして、今回新
たに追加された試験成績はありません。新しい評価書の標準的記載順序に基づき、《修正

後」のとおり修正をしております。

〇〇より、特に意見はありませんといただいております。

〇〇からは、こちらは評価書全体に関するコメントですけれども、代謝物Sの取扱いについては判断しかねるところがありますが、その他については特に意見はありませんといただいております。

代謝物Sについては、ばく露評価対象物質の検討に当たってのコメントかと思っておりますので、改めて食品健康影響評価のところでも紹介させていただければと思います。

おめくりいただきまして、18ページをお願いします。

18ページの24行目から水中動態試験でございます。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。〇〇より特に意見はありませんといただいております。

その次に、20ページの20行目から土壌残留試験でございます。こちらも今回新たに追加された試験成績はございません。〇〇より特に意見はありませんといただいております。

その次に、21ページの4行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験でございます。

【事務局より】といたしまして4点記載しております。

①ですけれども、後作物残留試験、家畜代謝試験については、今回新たに追加された試験成績はありません。

②植物代謝試験のうち、ばれいしょ①、トマト及びぶどうについて、今回修正書が提出されました。試験ほ場の土壌に含まれる砂土の割合の修正等、いずれも抄録の記載内容に修正が及ぶものではありませんでした。このため、修正書の内容に対応する評価書案の修正は行いませんでしたとしております。こちらについて、〇〇より了解しましたといただいております。

次に、③でございます。作物残留試験について今回試験が一部追加されましたので、別紙3、あと、記載が漏れておりますけれども、海外の試験として別紙4のほうにも追記をさせていただいております。〇〇より、追加データについて確認しました。修正点はございませんといただいております。

④でございます。推定摂取量に関する記載は、評価後にリスク管理機関から当評価結果を踏まえた推定摂取量報告を受けることとするため削除しましたとしておりまして、〇〇より了解しましたといただいております。

まず、5行目からの(1)植物代謝試験でございます。植物代謝試験はばれいしょ、レタスなどで実施されております。全体としましては、10%TRRを超える代謝物として代謝物Sがばれいしょの試験で認められたといった結果になっております。

一部、記載の整備をさせていただいておりますところを御紹介させていただきます。

22ページの10行目からのばれいしょの2つ目の試験でございますけれども、前版の記載では、11行目のところが「ばれいしょ(品種)塊茎片」という形になっていたので、12行目のところで、「マンジプロパミドを0.00628 g ai/種芋」となって

いたことを踏まえまして、11行目のところを種芋と修正をする案としておりました。

そうしましたところ、〇〇より塊茎片のままではよいのではないかといったコメント、12行目のところも種芋から塊茎のほうに修正したほうがよいのではないかといったコメントをいただきましたので、いただいたコメントに基づき修正をさせていただいております。

お進みいただきまして、25ページをお願いいたします。

25ページの9行目から(2)作物残留試験でございます。こちらは先ほども御紹介しましたとおり、別紙3と別紙4のほうに新しく追加された試験を追記しております。

追加した試験につきまして、一部コメントをいただいております。別紙4、78ページを御確認いただければと思います。

別紙4のほうでは海外の作物残留試験の結果を記載しているのですが、〇〇より、サマースカッシュはカボチャ、カンタロープはメロンとの表記でもよいのではと思います。これらの表記が最も正確で、厳密には違うのですが、これまでの評価書の記載ぶりに合わせるのもよいかと思っておりますといただきました。

【事務局より】ですけれども、参考までに過去の評価書を確認したところ、サマースカッシュやカンタロープはいずれも記載された例がございました。そういった情報も踏まえて、記載について御検討いただければと思います。

本文のほうにお戻りいただきまして、25ページをお願いいたします。

25ページの26行目から後作物残留試験ですけれども、こちらは追加された試験はございません。

(4)の家畜代謝試験についても追加された試験はございませんでした。特段のコメントもいただいております。

その次に29ページをお願いいたします。

29ページの13行目の下に【事務局より】ボックスを設けさせていただいております。推定摂取量はリスク管理機関から報告を受けることとしており、本剤については評価依頼時にばく露評価の結果が提出されたことから、当該結果を食品健康影響評価のところに記載して、本項、推定摂取量の項と元々ございました別紙5を削除する案としております。〇〇より確認しましたといただいております。

動物体内動態試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

説明ありがとうございました。

それでは、確認していきたいと思っております。

12ページを御覧ください。

こちらの3ポツの化学名のところ、IUPAC、CAS、ISOで名前を修正したのですが、英文に関して〇〇のほうから「-1-」を追記、修正いただいております。これに合わせて日本語も修正されているということです。

これに関して、〇〇がいらっしゃらないので、〇〇、大丈夫でしょうか。

○ 〇〇

今、どこの部分ですか。見逃してしまってすみません。どこの部分でしたか。

○ 〇〇

12ページ目です。

○ 〇〇

特に私は気にならなかったのですけれども、12ページですか。

○ 〇〇

ラインで19と22ですかね。こちらのCAS No.の下の和名と英名ですけれども、英名で〇〇から修正いただいておりますので、それに合わせて日本語のほうも。

○ 〇〇

分かりました。合わせたほうが良いと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それでは、次は13ページ目の7ボツの物理的・化学的性状を追記してもらっています。こちらに関してはコメントはございません。

続いて14ページ目です。【事務局より】ボックスがあって、新しい評価書の標準的な記載順序に基づいて、《修正後》のとおり修正をしたということで、〇〇のほうから特に意見はありませんということです。

〇〇のほうから、全体だと思うのですけれども、代謝物Sの取扱いについて判断しかねるところがあるというところで、食品健康影響評価のところでもこちらは挙がってくると思いますので、そちらのほうでまたコメントをいただきたいと思います。

続きまして、次は18ページ目です。18ページ目の下のほう、24行目の水中動態試験の記載なのですけれども、こちらは追加の試験はないのですが、〇〇より特に意見はありませんということです。

〇〇のほうもないということでよろしいかと思います。ありがとうございます。

続きまして、20ページ目です。20行目からの3. 土壌残留試験ですけれども、こちらにも追加された成績はないということで、〇〇から特に意見はないということです。

〇〇も大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

続きまして、21ページ目です。こちらには事務局ボックスが4行目から記載されておりますけれども、①は追加成績はありませんということです。

②ですけれども、修正が提出されたということ。評価書案は特に影響しなかったので修正しなかったということです。

③としては、別紙3、別紙4にも追記しましたということです。

④としては、推定摂取量に関しては削除したということで、いずれに関しても〇〇より了解しましたといただいております。

ここに関しても、〇〇、何かコメントはありますか。大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

続きまして、この下です。4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験になっていて、下のほうでばれいしょです。代謝物にはSが含まれております。

次の22ページ目、②のばれいしょの試験です。10行目からですが、こちらは〇〇のほうから、種芋という部分に関して、塊茎片あるいは塊茎に修正いただいております。これは当初の表現に戻ったというところだと思うのですが、〇〇のほうから何かコメントはありますか。

〇 〇〇

やはり植物的には塊茎のほうが正しい表現なので、こちらでよいと思います。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、こちらの修正のままでいきたいと思います。

続きまして、25ページです。こちらは作物残留試験のところ、これに関連して78ページの別紙に行きます。

78ページですが、下のほうにボックスがありまして、〇〇のほうから、サマースカッシュはカボチャ、カンタロープはメロンの品種だと思うのですが、この表現のほうがよいのではないかというコメントをいただいたのですが、事務局のほうでサマースカッシュ、カンタロープのいずれでも前例としてこういう記載方法があったということで、厳密に分けると違うので、このままでいいのかなということですが、〇〇のほうから何かコメントはありますか。

〇 〇〇

これは今まであまり意識していなかったのですが、サマースカッシュとかカンタロープと聞いて皆さん分かるのですかね。

〇 〇〇

分かりません。

〇 〇〇

分からないですよ。作物名で書いたほうがいいのではないかと思います。括弧して品種なのですかね。

〇 〇〇

サマースカッシュはカボチャのイメージはないですよ。さわやかな作物のような。

〇 〇〇

品種名なのですかね。私、今まで意識したことがなかったのですが、聞いてみると。

〇 〇〇

事務局、投げられても困るかもしれないですが、どうでしょうか。

○ ○○

作物残留試験は基本的にリスク管理機関から提出された作物名に沿っていつもまとめさせていただいています。仮にカボチャと直してしまうと、サマースカッシュ以外の品種のものも入るので、サマースカッシュのままの記載にした次第です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということなので。

○ ○○

サマースカッシュと書いて（カボチャ類）みたいな書き方のほうがいいのではないかな。分からないですよ。これはカボチャだとか、これはメロンだとか、注を書いておけばいいかなと思いました。そのほうが親切かなと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

コメントをいただいて議事録に残して、今後やはりファミリアな名前を書きましようみたいなことがあったら、表現を改めていくような形でとどめておいていただければと思います。ありがとうございます。

それでは、次は25ページの後作物残留試験を過ぎて、26ページの家畜代謝試験です。こちらをずっと見て行って、29ページの13行目から事務局ボックスです。推定摂取量は食品健康影響評価に記載して、本項の記載及び別紙5から削除しましたということで、○ ○のほうから確認しましたということです。

ほかの先生方から、今までのところで全体を通して何かコメントはありますでしょうか。なければ、続きを事務局のほうで御説明よろしく申し上げます。

○ ○○

それでは、説明を続けさせていただきます。

30ページから動物体内動態試験でございます。

1つ前のページの一番下の【事務局より】にありますけれども、今回新たに動物体内動態試験（ラット）②が提出されましたので、追記をしております。

まず（1）のラットの①の試験ですけれども、こちらは前版から記載されている試験でございます。こちらについて幾つかコメントをいただいておりますので、御紹介をさせていただきます。

お手元に机上配付資料3を御準備いただければと思います。

机上配付資料の3のほうにいただいたコメントについてまとめております。

まず1点目でございます。評価書でいうと30ページの11行目のところでございます。11行目に T_{max} に関して「雌より雄のほうが長い傾向が見られた」といった記載があるのですけれども、こちらについて、○○より「雌より雄のほうが遅い傾向がみられた」といった修正案をいただいております。

その次ですけれども、評価書でいうと31ページをお願いします。

31ページの1行目と2行目のところですが、分布に関しまして反復経口投与群でのまとめが記載されております。記載としては、反復経口投与群では、投与終了直後から放射能濃度は急速に減少し、試験終了時には検出限界近くまで減少したといったまとめになっております。

こちらについて〇〇からコメントをいただいております。内容については机上配付資料3のほうに記載しております。単回投与では投与8、96時間後の組織中濃度が採取されておりますが、反復投与時には1日後と28日後の採取であり、「投与終了直後から放射能濃度は急速に減少」、投与後1日のみですので、投与直後のデータではない。試験終了時では28日が経過しているため、急速に減少し、検出限界以下近くまで減少したという文から受ける時間の経過の印象は大分異なるのではないかと感じます。「検出限界近くまで」とありますが、「近く」では定量できている（定量限界より上）という印象を受けますが、実際には腎臓を除いて定量限界以下とあります。変更が必要かと思っておりますといただいております。

こちらは、評価書の31ページの表18の真ん中あたりに反復経口投与の結果がございまして、こちらの内容も踏まえたコメントをいただいておりますとごさいます。

修正案もいただいております。こちらにも机上配付資料3のほうに記載しておりますけれども、「単回投与後には、投与96時間後には顕著に減少し（概ね8時間後の10%）、反復投与時には最終投与28日後において、腎臓では僅かながら検出されたものの、他の臓器では定量限界以下であった。」といただいております。

その次にいただいたコメントですけれども、31ページの11行目から13行目にかけての記載でございます。こちらは認められた代謝物についてまとめてあるところでございます。

こちらについて、〇〇より、代謝物C及びその抱合体の尿中排泄量には明確な性差があります。雌のほうが多くなっているところがございます。性差には触れずによろしいでしょうかとコメントをいただいております。

また、関連するコメントかと存じますが、〇〇からは、その次の32ページの7行目の後ろのところに「また、代謝には性差が認められた。」と追記したらどうかといったコメントをいただいております。

こちらですけれども、ADIやARfDに関係しないといったコメントかと存じますが、申し送り事項とすることでよいか御確認をいただければと思います。

また、もう一点コメントをいただいております。評価書案のほうの33ページをお願いいたします。

33ページの8行目から10行目にかけて、少し修正が重なって見えづらくなっているところがございます。こちらはもともと事務局のほうで8行目から9行目にかけて「投与後168時間における糞中排泄率は42.9%TAR～91.0%TAR、尿中排泄率は2.3%TAR～55.2%TARであり、」という部分を追記する修正を行ってまいりました。こちらの表現が評

価書の後ろの食品健康影響評価のところにあった記載でございまして、食品健康影響評価のところに記載はあるのですけれども、本文のほうに記載がなかったというところで、こちらにも追記するといった修正をさせていただいております。

そうしましたところ、〇〇よりコメントをいただきました。内容については33ページの【事務局より】ボックスに記載させていただいております。ラベル位置による差はあまり見られませんが、低用量と高用量で排泄率が異なるので、吸収率と同様に用量別に記載したほうがよいと思います。また、低用量で顕著に見られる性差についても記入したほうがよいと思いますといただきました。

改めて事務局のほうで検討させていただきまして、本試験は今回追加されたものではないということもございまして、当初の事務局の修正案は前版の記載に戻させていただいて、〇〇よりいただいた御意見については、食品健康影響評価のほうの記載に係る申し送り事項として机上配付資料3のほうに記載させていただいております。御確認をいただければと思います。

その次に、34ページの(2)のラットの②の試験でございまして、こちらは今回追加された試験でございまして、こちらですけれども、吸収率と排泄について記載されてございまして、結果については、排泄率の結果については表22のほうにまとめております。その結果を基に吸収率が算出されているといった試験でございまして。

こちらにつきまして、〇〇よりコメントをいただいております。表21 低用量経口投与で見られるようにというところで、表21というのが前版から記載されていたラットの①の試験の排泄の結果でございましてけれども、この表21の低用量経口投与で見られるように、胆汁中に55%~73%と多く排泄されています。本試験で静注後に糞中に排泄された放射活性は、胆汁中に排泄されたものです。それを考慮しないで吸収率の計算をしている理由が理解できません。本試験は参考資料にするか、吸収率ではなく排泄の考察に用いるのがよいと思いますといただいております。試験の取扱いについて御確認をいただければと思います。

毒性試験の前までは以上でございまして。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、30ページです。体内動態試験のところでは。

種々コメントをいただいております。33ページのボックスで事務局は修正案を出したのですけれども、それに関しても〇〇からコメントをいただいて、取りあえず追加試験以外でいただいたコメントは机上配付資料3のほうにまとめていただいて、申し送り事項として扱いたいという事務局の御提案です。

1つずつ細かいことは話題にしませんけれども、全体を通して、こちらを申し送り事項にする件についてコメントをいただければと思います。

〇〇、いかがでしょうか。

○ ○○

第6版ですので、申し送り事項にさせていただいて結構かと思います。3人とも性差があるのがすごく気にかかっている、それが触れられていないというのが気にかかって、コメントが多くなっているのだと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

皆さん、性差についてコメントをいただいているのがその証拠だなと思います。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

今さらコメントしたのは、前に私が見たはずなので、でも、あえてしました。申し送りで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

申し送りで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、追加試験のほうです。34ページの12行目からの(2)ラット②です。

こちらの吸収、排泄の試験で、次の35ページ目を御覧ください。2行目からボックスがあって、○○からコメントがごさいます。表21です。①の排泄の試験ですけれども、低用量経口投与で見られるように胆汁中に55~73%多く排泄されているということです。本試験は参考にするか、あるいは吸収率ではなくて排泄の考察に用いるのはどうでしょうかということですけれども、○○、こちらのコメントの解説をよろしく願いいたします。

○ ○○

私がこの試験の内容を理解していないと思うので、解説してくださる方がいらしたらお願いしたいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

こちらについてなのですけれども、尿中に排泄された量を比較することで吸収率とすることの可否についてかと思いますが、静脈内投与しても経口投与しても尿中には血液中から排泄されますので、その量比を考えることで、投与した後の循環血中への吸収率ということでしたら、この方法で大丈夫かと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私はそこまで詳しくは述べられませんけれども、これは普通は経口投与でやりますよね。これは経口投与と静脈投与を両方やって、それで出しているの、静脈投与のほうを削って経口投与でもう一回計算し直して、そこでこれを示せばいいのではないかと私は思いました。

以上です。

○ ○○

ということは修正の必要があるのでしょうか。それともこのままでも受入れ可能ということでしょうか。

○ ○○

すみません。私からはこのままでよろしいかと思えます。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

専門の先生が言っていますので、それに同意いたします。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

もう一回咀嚼して考えます。すみません。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、進めさせていただければと思います。

それでは、毒性試験のほうの説明をよろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは、説明を続けさせていただきます。

36ページから毒性試験でございますけれども、【事務局より】ボックスに記載しておりますとおり、原体の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、生殖発生毒性試験、遺伝毒性試験、経皮投与、吸入ばく露等試験については、今回新たに追加された試験成績はございません。

新しい評価書の標準的記載順序に基づいて、代謝物についてはⅢのほうにまとめております。

○○より了解しましたといただいております。

試験の内容についてですけれども、急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん併合試験、神経毒性試験のほうでは特段のコメントはいただいております。

全体としてですけれども、マンジプロパミドの投与による影響として主に肝臓に認められたということで、食品健康影響評価のほうにまとめられております。

また、神経毒性や発がん性については認められなかったといったことになっております。続きまして、生殖発生毒性試験でございます。43ページをお願いします。

43ページの9行目の上のボックスですけれども、〇〇、〇〇よりコメントはない旨をいただいております。

また、〇〇からは、生殖発生毒性試験に追加データはないこと、今回追加されたエストロゲン及びアンドロゲン活性評価試験及び子宮肥大試験についても特段のコメントはございませんといただいております。

生殖発生毒性試験についてですけれども、食品健康影響評価のほうのまとめでは繁殖能に対する影響、催奇形性は認められなかったといった結論になっております。

次に、45ページから遺伝毒性試験でございます。〇〇からは、新しく追加されたデータはなく、現在は全て陰性、代謝物では、*in vitro*染色体では陽性の結果ですが、*in vivo*小核で陰性の結果ですので、特に気になる記載はなく、評価には問題ないと考えますといただきました。

〇〇からは、今回追加された遺伝毒性試験はなく、特段の修正やコメントはありません。総合判定として陰性で問題ないと考えますといただいております。

引き続き説明をさせていただければと思います。

48ページからその他の試験でございます。

1つ前の47ページで【事務局より】ボックスを設けさせていただいております。

まず1点目ですけれども、その他の試験については、今回新たに以下の試験が提出されましたということで、ラット、マウス、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームにおける比較代謝試験、エストロゲン及びアンドロゲン活性評価試験、子宮肥大試験というところで御紹介をさせていただいております。

2点目ですけれども、肝肥大に対する検討試験の①ラットと③のマウスについて、今回試験成績報告書の修正版が提出されておりました。修正内容については48ページの上のボックスに記載しております。いずれも評価書の記載内容に修正が及ぶものではないと考えまして、修正版の内容に対応する評価書案の修正は行っておりません。

こちらについて、〇〇、〇〇より同意します、問題ないと思っておりますといただいております。

個別の試験についてですけれども、今回追加された試験の御紹介をさせていただければと思います。51ページをお願いします。

51ページの6行目から(4)としましてラット、マウス、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームにおける代謝比較試験 (*in vitro*) の結果を記載しております。各肝ミクロソ

ームにおけるNADPH存在下における各試料中の代謝物については、表44のほうにまとめさせていただいております。

こちらについて、〇〇よりコメントをいただいております。52ページの2行目の下のボックスに記載しておりますけれども、P14だけでなく、主要な代謝物ピークであるP5、P7、P11の構造式が分かれば、*in vivo*試験の考察に役立つので、推定してほしいといただいております。

事務局のほうで報告書を改めて確認させていただいたのですが、特にP5、P7、P11に関する情報はなさそうございまして、得られた情報からどのように評価書を修正したらよいかというのを御確認いただければと思います。

次に、53ページの1行目から(6)としましてエストロゲン及びアンドロゲン活性評価試験(*in vitro*)でございます。こちらは今回追加された試験でございます。

記載について、〇〇よりコメントをいただいております。7行目の二重下線を引いているところでございます。こちらは全く問題ないところですが、結果の記載がダイレクト過ぎたので何か前置きが欲しいような気がしました。なくても問題はありませんということで、現在、「レポーター遺伝子アッセイでは、」と追記していたのですが、修文案として「その結果、」若しくは「レポーター遺伝子アッセイでは、」と追記する案をいただいております。このいただいた修文案を踏まえて、「レポーター遺伝子アッセイでは、」と追記をさせていただいております。

その次に(7)の子宮肥大試験でございまして、こちらも今回追加された試験です。特段のコメントはいただいております。

代謝物の試験の前までは以上でございます。御確認をいただければと思います。

〇 〇〇

それでは、時間が迫っているので急いでいきます。

まずは36ページを見てください。

毒性のほうですけれども、新たな試験はありませんということです。代謝物に関してはⅢとしてまとめましたということです。〇〇から了解しましたということです。ほかの先生方も特にコメントはないということだと思います。

よろしいでしょうか。次に進みます。

それでは、次は生殖発生毒性試験です。43ページ目、こちらも新たな試験はなくて、〇〇、〇〇、〇〇よりコメントはないということでいただいております。

先生方、追加はございませんでしょうか。よろしければ、次に進みます。

ありがとうございます。

それでは、45ページの遺伝毒性試験のところです。こちらは〇〇、〇〇から、陰性の結果なので特に問題にはならないだろうと。それから、総合評価しても陰性で問題ないでしょうという御判断をいただいております。ありがとうございます。

先生方、コメント、追加はないでしょうか。

ありがとうございます。なければ、次に進めさせていただきます。

それでは、46ページの12. 経皮投与、吸入ばく露試験等のところですが、47ページに事務局のほうからボックスが設けられておまして、こちらはその他の試験ですね。その他の試験について追加の試験がありますということです。それから、肝肥大に対する検討試験ですが、追加されたのですが、記載内容が評価書内の文章を修正するに至らないということで修正を行っていませんということで、〇〇、〇〇から御同意をいただいております。

〇〇も大丈夫ですよ。

多分大丈夫です。

次はその他の試験の個別の部分ですが、コメントがあるのが51ページのラット、マウス、ウサギ、イヌ及びヒト肝ミクロソームにおける代謝比較試験の部分です。こちらは18行目からヒト及びイヌ肝ミクロソームでのみ認められたP14について、LC-MS分析の結果が記載されています。

これに関して、〇〇のほうから、P14だけではなくて、主要な代謝物であるP5、P7、P11の構造式が分かれば*in vivo*試験の考察に役立つので、推定してほしいというコメントをいただいておりますが、事務局のほうで調べた限り、これには情報がなかったということです。

〇〇のほうから何かコメントはございますでしょうか。

〇 〇〇

前回、別の剤でも同じような*in vitro*の試験があつて、代謝物がHPLCのピークだけで示して、構造推定はされていないというのがありましたので、このような試験方法なのだと思います。今回P14は構造決定がしてあるので、ほかの代謝物もしていただければいいなという希望的なもので書かせていただきました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございました。

〇〇、よろしく申し上げます。

〇 〇〇

〇〇です。

前回、大分この点について言いまして、同定しろと。これを見て、そうだ、同定するべきだと思ったのですが、書き方が51ページの17行目のところに代謝パターンと書いてあるのです。代謝物と限定していないので、パターンであれば似てるよね。それだけの事実でしかないのですが、考え方から言うと、ここに代謝産物を強制的に出せというのはちょっと言い過ぎかなというか、私もトーンが落ちまして、それ以上コメントしないことにしました。ただ、あつたほうがいいというのもまた事実です。

以上です。

○ ○○

コメントありがとうございました。あったほうがよいと。ただ、強くは求められない。また、代謝物パターンと書いてあれば許容できるだろうということだと思います。

○○のほうからございますか。

コメントいただきました。○○のコメントに同意いたしますということです。ありがとうございます。

それでは、次のところです。53ページ、文章的にぶつっと切れていたのので、これをコメントさせていただいた点です。

代謝物の前まで、全体を通して先生方のほうから何かコメント、修正などはございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

なければ、あと5分残っていますね。事務局、54ページのⅢ、代謝物のところの説明をよろしくお願いします。

○ ○○

それでは、説明させていただきます。

54ページから代謝物の安全性に係る試験の概要でございます。

54ページの上に記載しておりますけれども、安全性に係る試験の概要（代謝物）について、今回新たに28日間亜急性毒性試験のラットで代謝物Sに関するもの、それから、マウスにおける代謝物Sの血漿中濃度測定試験が追加されております。

○○より確認しましたといただいております。

追加された28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物S）ですけれども、54ページの13行目から記載しております。結果としましては、事務局の案としましては12,000 ppmの投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたとしております。

こちらの結果について【事務局より】でお伺いしておりました。【事務局より】ボックスが55ページに記載してあります。

こちらですけれども、雌雄で認められた体重増加抑制について、体重増加量について雌雄の12,000 ppmで継続して有意差がみられたため、毒性所見とする案としましたが、体重測定値では10%未満の変化であること、試験成績報告書では、投与初期に認められた摂餌量減少による二次的影響であり、試験終了までに十分回復していることから、毒性影響とされていないということから、扱いについて御検討をお願いしておりました。

○○、○○からは、毒性影響とする案で結構です、事務局判断に同意しますといただいております。

○○からは、摂餌忌避による影響と考えてもよいと思いますといただきました。

○○からは、投与初期の摂餌量減少が体重増加抑制の原因と考えられることから、毒性影響としなくてもよいと考えますといただきました。御確認をいただければと思います。

その次の遺伝毒性試験ですけれども、先ほど御紹介さしあげましたとおり、○○、○○

より評価には問題ないといいただいております。

次に追加された試験としまして、58ページの4. その他の試験のところにもウスにおける代謝物Sの血漿中濃度測定試験を追記しております。こちらは代謝物Sのウスを用いた小核試験の補完試験でございます、特段コメントはいただいております。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ここだけ終わらせたいと思います。

まず、代謝物、急性毒性試験はなし、亜急性毒性試験が54ページ目からなのですが、55ページ目にボックスがあって、初期で見られた体重増加抑制、摂餌量減少について毒性影響としたという案に関して、意見が分かれておりますが、○○、コメントをいただけますでしょうか。

○ ○○

そんなに強い影響でないというのは確かなのですが、摂餌量の減少に伴う体重増加抑制ということで、毒性と捉えてよいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。回復性はあったのだけれども、かなり持続していたというところですね。

では、○○からのコメントを聞かせてください。

○ ○○

○○です。

私は、初日の摂餌量の減少がずっと響いて有意差がついてしまっているのが、忌避は否定できないかなと思ったので、毒性と取らないという考えもあると思ったのですが、どちらでも大丈夫ですというのが本音です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、よろしく申し上げます。

○ ○○

餌を食べ出してからは順調に体重が増えているので、餌を食べなかったことが原因かなと思ったのですが、特に強いこだわりはありません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

これは換算すると1,000 mg/kg体重/日ですから、かなりの高い用量で、通常に非特異的でも体重増加抑制とかがかかって毒性変化が出ているという判断でいいかと思っておりますけれども、御同意いただけますでしょうか。

では、毒性として事務局案で示させていただきます。

次のページです。遺伝毒性ですけれども、こちらのほうは〇〇、〇〇からは特にコメントはないということでいただいております。

先生方のほうから追加はございますでしょうか。

ありがとうございます。では、追加なしということで。

それから、58ページです。その他の試験でマウスにおける代謝物Sの血中濃度測定が実施されておりますけれども、こちらについては特にコメントはございません。

以上、ぎりぎり5時になってしまいましたけれども、食品健康影響評価の前までで終了とさせていただきますと思います。

こちらの評価書の続きの取扱いについて、事務局のほうで御説明をよろしく申し上げます。

〇 〇〇

では、マンジプロパミドにつきましては、本日いただいた修正を反映いたしまして、また引き続き御審議いただきたいと思っております。よろしく申し上げます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

全体的に何か事務局から追加、アナウンス等がありますでしょうか。

なければ、次回の予定等。

〇 〇〇

最後にばく露量算出結果の報告だけ。

〇 〇〇

これはやってしまったほうがいいですか。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

すみません。時間を超過してはおりますけれども、ばく露量算出結果の報告について説明をよろしく申し上げます。

〇 〇〇

それでは、お手元に参考資料の御準備をお願いいたします。

こちらは、ホスチアゼートについて消費者庁からばく露量算出結果の報告があったものでございます。

参考資料を御覧いただきますと、上の表では各集団におけます推定摂取量のADIに対する比率、下の表ではARfDに対する比率の最大値を示しております。

今回、上の表につきまして、対ADI比は幼少児の8.0%等となっていることの報告が来ております。また、下の表につきまして、対ARfD比は100%以下となっていることの報告が来ております。

以上です。

○ ○○

御説明ありがとうございました。

こちらのばく露算出結果について、先生方のほうから何か御意見あるいは質問はありますでしょうか。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、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

たくさんの議題の御審議をありがとうございました。

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4月11日金曜日午後の開催を予定してございます。

マンジプロパミドにつきましては引き続きお願いしたいと考えておりますので、データ等のCDにつきましてはお手元におとめおきいただきますようお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議はこれで終了させていただきますが、次回は4月11日金曜日に予定されております。

先生方、どうもお疲れさまでした。ありがとうございました。

以上