

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第7回会合議事録

1. 日時 令和3年3月4日（木） 14:00～15:51

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- （1）農薬（プロパルギット）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）

本間座長、代田座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、加藤専門委員、
久米専門委員、玉井専門委員、西川専門委員、根岸専門委員、美谷島専門委員

（専門参考人）

川口専門参考人、中島専門参考人、與語専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、
中井評価専門官、塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1	農薬に関する専門調査会での審議状況一覧
資料2	プロパルギット農薬評価書（案）（非公表）
資料3	論点整理ペーパー（非公表）
資料4	食品安全委員会での審議等の状況
机上配布資料	プロパルギット参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第7回農薬第五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会議システムを利用して行います。

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員10名、専門参考人3名に御出席いただいております。

食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（プロパルギット）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密また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。

資料ですが、お手元に議事次第、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、

資料1として、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、プロパルギット農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

資料4として、食品安全委員会での審議等の状況。

また、机上配布資料を3点御用意しております。

机上配布資料1が、先生方のコメントをまとめたもの。

机上配布資料2が、家畜における主要代謝経路のマップ。

机上配布資料3が、2世代繁殖試験のデータになります。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、お申しつけいただければと思います。よろしいでしょうか。

本日は、web会議形式で会議を行いますので、そちらの注意事項を3点お伝えいたします。

1点目は常時の内容ですが、カメラは基本的にオンにさせていただきますよう、お願いします。

また、マイクは、発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくよう、お願いいたします。対面の会議と同様でございます。

2点目、発言時の内容となりますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの挙手と記載されたほうをカメラに向けてください。万一、映像機能が途中で機能しなくなるなどの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただければと思います。

次に、事務局または座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を発言いただいた上で、御発言を開始していただき、発言の最後に以上ですとおっしゃっていただいて、マイクをオフとする対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時の内容ですが、会議中、通信環境により、音声途切れて聞きにくい状況になってしまった場合、カメラ表示を切ることによって比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のカメラのボタンをクリックいただくと、オン、オフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状態が続くようでしたら、お手数ですが、チャット機能等を使用して状況を御連絡ください。

以上、web会議における注意事項となります。どうぞよろしくお願いいたします。

○本間座長

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

○横山課長補佐

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

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ましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○本間座長

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。よろしいですか。

それでは、農薬プロパルギットについて、経緯を含め、事務局より説明していただけますでしょうか。

○藤井専門職

では、資料2、農薬評価書（案）プロパルギット（第2版）を御覧ください。

本剤の審議の経緯につきましては、4ページに記載しております。第2版関係としましては、昨年12月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請を受けたものでございます。

続きまして、本剤の概要につきましては10ページに記載しております。

用途としては殺虫剤（殺ダニ剤）と殺菌剤としての用途がございます。

構造式等は記載のとおりでございまして、37行目から開発の経緯について記載がございます。本剤は亜硫酸エステル系の殺虫剤（殺ダニ剤）となっておりまして、ATPase阻害及びモノアミン酸化酵素阻害によって殺虫活性を示すと考えられているものでございます。国内では1967年に農薬登録がされたというものでございまして、海外では米国、豪州等で農薬登録がされております。

今回、第2版では農薬登録申請（適用拡大：すもも）について評価要請がされていると

いうものでございます。

12ページから安全性に係る試験の概要でございます。

9行目から動物体内運命試験でございます。今回、動物体内運命試験につきましては、リスク管理機関からJMPR評価書が提出されておりまして、そのJMPR評価書に基づきまして、ヤギとニワトリを用いた動物体内運命試験について追記をしているところでございます。

10行目からラットの動物体内運命試験について記載がございます。今回、加筆修正を事務局のほうで若干行ったところがございますので、その点を中心に御説明をさしあげます。

24行目からの吸収率の部分につきまして、記載の整備等を行っているものでございます。

また、14ページに行っていただくと、6行目から代謝物の同定・定量に関する記載がございます。

こちらに関しまして、23行目から1点【事務局より】として記載をさせていただいております。SDラット雄6匹を用いて1,500 mg/kg体重での単回経口投与での試験がございます。抄録に記載がございましたが、これまで評価書に記載されておりませんでしたので、追記を行う案として御提案しております。ただ、代謝物の定量まで行われていないことから、脚注に記載する案としております。併せて、排泄の結果についてもございましたので、後ほどの尿及び糞中排泄試験－1の脚注に追記を行っております。

「一群雄各6匹」と書いていましたが、玉井先生から「雄6匹」と御修正いただいております。

追記に関しましては、玉井先生と加藤先生から御了解をいただいているところでございます。

続きまして、15ページの10行目から排泄のデータでございます。こちら先ほど御説明をしたとおり、1,500 mg/kg体重での単回経口投与での尿中排泄試験のデータがございましたので、そちらを脚注に追記を行っているところでございます。

また、15ページの25行目からの尿及び糞中排泄試験の2というものでございますが、次の16ページに行っていただいて、まず7行目から10行目にかけて、玉井先生から尿中、糞中の排泄に関する記載のところで、それぞれ「総排泄量の」と記載がございましたが、それぞれ「総尿中排泄量」「総糞中排泄量」と追記したほうが間違いがないというコメントをいただきまして、御修文をいただいているところでございます。

排泄のデータに関しまして、その下の表4でございますけれども、今回事務局のほうで総回収率を100とした場合の値について追記を行っております。こちらは冒頭の吸収率の記載に数字を合わせるために追記をしてはどうかという御提案をさしあげたところございまして、玉井先生と加藤先生から御了解をいただいているものでございます。

そうしましたら、評価書案の19ページまで行っていただいて、今回追記を行いましたヤギ、ニワトリの試験について御説明を申し上げます。

19ページの15行目から（5）ヤギ①の試験でございます。結果としては表9にまとめて

いるとおりでございます。投与放射能は、尿中に16%**TAR**、糞中に14%**TAR**排泄され、乳汁中への移行は僅かというふうなものでございました。乳汁中における主要成分としては、未変化体が認められたほか、代謝物**B**、**C**、**E**が10%**TRR**を超えて認められております。また、臓器及び組織中の主要成分としては、肝臓と脂肪で未変化体が認められたほか、代謝物**C**、**E**、**H**が10%**TRR**を超えて認められているというふうなものでございます。

表9でございますけれども、腎臓の代謝物のところでございます。玉井先生から、残留放射能濃度について**JMPR**評価書から確認できませんでしたというコメントをいただきました。こちら、**JMPR**評価書でも該当部分の記載は空欄となっておりましたので、腎臓における総残留放射能濃度4.8 µg/gに基づきまして事務局で計算をした値となっております。御確認いただければと思います。

その下、20ページの6行目から(6)ヤギ②の試験でございます。結果は表10にまとめているとおりでございます。乳汁中における主要成分としては、未変化体のほかに、代謝物**E**が10%**TRR**を超えて認められております。また、臓器及び組織中の主要成分としては、未変化体のほかに、代謝物**B**、**C**及び**O**がいずれもグルクロン酸抱合体を含む形で認められております。また、代謝物**D**と**E**がいずれもグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体を含む形で認められております。そのほかに代謝物**H**も含めてそれぞれ10%**TRR**を超えて認められたというふうな結果でございます。

こちらでございますが、21ページ10行目の表10の注釈hに加藤先生から記載の修正をいただいております。ありがとうございます。

その下、21ページの17行目からはニワトリの試験①でございます。こちら結果は表11に記載のとおりでございます。

玉井先生から「排泄物中に」というところを「糞中に」としてはどうかという御提案をいただきましたが、**JMPR**評価書の原語に基づきますと「糞中」になるのですけれども、ニワトリでは通常尿、糞の区別なく排泄されることから、これまでの評価書の記載にならしまして「排泄物」という記載とさせていただいたところでございます。こちら御確認いただければと思います。

この試験の結果としましては、22ページの5行目から記載しておりますが、卵における主要成分としては、卵黄で未変化体が認められたほか、代謝物**C**、**E**、**F**がそれぞれ10%**TRR**を超えて認められております。また、臓器及び組織中では脂肪で未変化体が認められたほか、代謝物**B**、**C**、**D**、及び**H**が10%**TRR**を超えて認められております。

その下、17行目からニワトリの試験②でございます。結果としては評価書案に記載のとおりでございます。82%**TAR**排泄されて、臓器及び組織中には7.8%**TAR**認められたというふうなものでございます。

23ページの8行目からは家畜における主要代謝経路のまとめを記載しております。

こちら、加藤先生からコメントをいただいております。14行目からのボックスでございます。代謝物**O**はフェニル環のアルキル側鎖の酸化だけではなく、シクロヘキシル環の酸

化もされているので、主要代謝経路の書き方をラットと同様にしてはどうかという御提案でございました。

まず、机上配布資料2にJMPR評価書から家畜の主要代謝マップを抜粋で御用意しておりますので、そちらと併せて御確認いただければと思います。主要代謝経路は、このJMPR評価書に基づきまして、具体的に代謝物Bのフェニル環のアルキル側鎖の酸化及び／またはシクロヘキシル環の酸化によってほかの各代謝物が生成されるということが明確となるよう、加藤先生からの御意見を踏まえまして、事務局のほうで10行目、11行目に若干修文をさせていただいたところでございます。代謝物Oにつきましては、代謝物Dのフェニル環のアルキル側鎖がさらに酸化された代謝物とされているところでございます。こういった記載ぶりでもよろしいか御確認いただければと思います。

動物体内運命試験は以上となります。

○本間座長

御説明ありがとうございました。

それでは、動物体内運命試験のボックスです。14ページの【事務局より】のボックスですけれども、事務局からこういった脚注をつけるというようなことで追記があり、これに関して玉井先生のほうから若干修文いただきましたが、玉井先生、加藤先生、これでよろしいでしょうか。

○玉井専門委員

玉井は結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

加藤先生もよろしいですね。

○加藤専門委員

結構です。

○本間座長

同じように、15ページにも脚注があるということですね。これもよろしいですね。

次に、16ページのこちらに関しても、玉井先生、加藤先生から分かりやすくなったということでしたので、こちらは問題ないですね。

そして、次はずっと飛んで20ページですけれども、こちらのほうは玉井先生から質問が来たことで、事務局より計算して表9の網かけ部分を修正したということで、玉井先生、これでよろしいでしょうか。

○玉井専門委員

玉井です。

これは確認しましたので、これでオーケーです。

○本間座長

ありがとうございます。

そして、次には21ページの表の脚注に関しても加藤先生から修正いただきました。ありがとうございます。

あと、22ページの3行目のボックスです。こちらは玉井先生から「排泄物中」を「糞中」に修文したほうがいいのではないかとありますが、事務局から排泄物のままということでしたけれども、玉井先生、これは了承できますでしょうか。

○玉井専門委員

そういう慣習ということで了解しました。

○本間座長

ありがとうございます。

あと、最後に23ページのまとめのところですけれども、加藤先生からの御意見で、もうちょっと代謝を分かりやすくしたほうがいいのではないかとありますが、事務局のほうで10行目、11行目ですね。青でこういった形で修文しましたけれども、加藤先生、これでどうでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○本間座長

よろしいですか。ありがとうございます。

ほかにないようでしたら、これで動物体内試験のほうは終わって、23ページ、2の植物体内運命試験のほうに行ってください。

○藤井専門職

では、23ページの16行目から植物体内運命試験でございます。

その上に【事務局より】で記載させていただいていますが、植物体内運命試験については今回新たに追加されたデータはございません。以後は残留のところまで含めまして與語先生から御確認をいただきまして、追加のコメント、修正案はない旨いただいているところでございます。

また、25ページに行っていただいて、24行目からは土壌中運命試験について記載がございます。こちらでも今回新たに追加されたデータはないところでございます。

同じく27ページの7行目から水中運命試験について記載がございますが、こちらでも新たに追加されたデータはございません。

また、29ページの3行目から土壌残留試験でございますが、こちらでも新たに追加されたデータはございません。

その下、29ページの13行目から作物等残留試験でございます。こちらですけれども、今回新たに作物残留試験（プルーン）のデータが追加されましたので、そちらを評価書では71ページからの別紙3に追記を行っております。また、JMPR評価書に基づきまして、ウシとニワトリでの畜産物残留試験について追記を行っております。さらに、推定摂取量の追記を行ったところでございます。

14行目からの（１）作物残留試験については、今御説明したとおり、ブルーンの作物残留試験について追記を行っております。評価書案75ページにブルーンのデータを追記しているところございまして、乾先生から試験実施年度の誤記について御修正をいただいているところでございます。

また、作物残留試験に関しまして、みかんにおける使用基準が、初版評価時以降に使用時期が「収穫14日前まで」から「収穫7日前まで」に変更となっていることを確認いたしました。それを踏まえまして、作物残留試験結果（別紙3）に当該使用時期のデータを追記しまして、可食部における最大残留値に関する本文の記載を修正しております。具体的には、評価書案29ページの19行目、20行目の記載でございまして、可食部における最大残留値は最終散布7日後に収穫したみかん（果皮）の9.6 mg/kgであったというものでございます。

その次、30ページ1行目から畜産物残留試験の結果でございます。

まず、2行目から①ウシの結果でございます。結果については別紙4－①、評価書案では77ページ、78ページに記載のとおりでございます。乳汁ではプロパルギットの残留値は500 mg/kg飼料相当投与群で投与期間中に定常状態とならず、最大残留値は投与28日の2.7 µg/gであったというものでございます。代謝物B及びCの最大残留値はいずれも同投与群で認められ、代謝物Bは1.4 µg/g、代謝物Cは0.28 µg/gでございました。また、臓器及び組織中における各分析対象化合物の最大残留値はいずれも500 mg/kg飼料相当投与群で認められ、プロパルギットは脂肪での30 µg/g、代謝物Bも脂肪における14.0 µg/g、代謝物Cは肝臓での4.3 µg/gという結果でございました。

その下、17行目から②ニワトリの試験結果について記載をしております。こちらも結果の詳細は別紙4－②に記載のとおりでございます。卵においては、プロパルギットはいずれの試料においても定量限界未満という結果でございました。臓器及び組織中におけるプロパルギット及び代謝物Cの最大残留値はいずれも50 mg/kg飼料相当投与群で認められ、プロパルギットは脂肪での0.8 µg/g、代謝物Cは肝臓での0.042 µg/gという結果でございました。また、代謝物Bはいずれの試料においても定量限界未満というような結果でございました。

最後ですが、31ページに行ってください、1行目から推定摂取量の追記を今回行っております。推定摂取量、結果は表18に記載のとおりでございまして、詳細は79ページから別紙5に記載しているところでございます。

毒性の前まで以上となります。よろしく申し上げます。

○本間座長

ありがとうございました。

植物体内運命試験は特に大きな問題はないですけれども、新しく追記されたブルーンに関しては別紙3ですか。乾先生のほうから少し修文をいただいたということですね。

あと、ほかの部分に関しても、別紙3、4ですね。事務局のほうから追記されて、この

とおりで問題ないということですが、與語先生、乾先生、ほかに何か追加でコメント等ありますでしょうか。

○與語専門参考人

與語です。

與語のほうからは特に追加コメントはございません。

以上です。

○本間座長

乾先生、よろしいですか。

○乾専門委員

乾です。

問題ありません。

○本間座長

どうもありがとうございました。

それでは、次に31ページの一般薬理試験からお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案31ページ、12行目から一般薬理試験でございます。

その上にボックスを設けておりますが、【事務局より】というところで、今回、ARfDの設定に当たりまして、関連した毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。また、ADIの設定根拠であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①において、最小毒性量で肝細胞肥大の所見が認められていないことから、各試験において肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行っていないところでございます。

こちらに関しまして、西川先生から御了解の旨コメントを頂戴しているところでございます。

一般薬理試験の結果については、表19に記載のとおりでございます。

こちらに関して、事務局より事前に5点お伺いをさせていただいておりまして、33ページから34ページにかけての【事務局より】というところに記載がございます。

順番に御説明をいたします。

【事務局より】①でございますけれども、マウスを用いた一般状態に対する試験におきまして、100 mg/kg体重以上投与群で立毛及び腹臥位が認められておりますが、同投与群においては軽度な変化と考えられたことから、300 mg/kg体重をARfDのエンドポイントに関する最小毒性量としたということでございます。

関連しまして、②ですが、マウスを用いた運動協調性試験につきまして、300 mg/kg体重投与群で最長落下時間の短縮が認められていることから、こちらもARfDのエンドポイントとしております。

今の①、②に関しまして、いずれも片性での試験結果ですが、マウスを用いた急性毒性試験におきまして、546 mg/kg体重以上で死亡例（当該用量では雌雄各1匹の死亡）が認

められていることも踏まえて、ARfDのエンドポイントとしてはどうかという事務局からの御提案でございます。

この①～③に関しまして、毒性の先生方から事務局案に御同意の旨のコメントを頂戴しております。西川先生からは議論の余地ありというコメントも併せていただいているところでございます。

また、【事務局より】④でございますけれども、ラットにおける胃液量の減少については、統計学的有意差がなく、報告書では軽度な変化と考察されていることから、ARfDのエンドポイントとしない案としております。

こちらもしずれの毒性の先生方からも御同意をいただいているところでございます。

また、最後、【事務局より】⑤でございますが、ラットを用いた泌尿器系に対する試験で認められた尿量減少等につきまして、より高用量を投与した反復投与試験で認められていないということも考慮しまして、ARfDのエンドポイントとしない案としております。

⑤に関しましても、毒性の先生方から基本的に事務局案に同意する旨のコメントを頂戴しているところでございます。併せまして、高橋先生から、尿量減少に関してはおっしゃるとおりですがということで、反復投与試験では腎臓への影響が認められていることから、腎臓は標的臓器の可能性がありそうですというコメント。また、川口先生からは、事務局案でよいと思いますがということと併せて、ラットの試験での腎尿路関連所見をまとめましたというところで、各反復投与試験での所見をおまとめいただいているところでございます。こちらは要検討というコメントも併せていただいておりますので、御確認等いただければと思います。

続きまして、34ページの2行目から急性毒性試験の結果でございます。結果は表20に記載のとおりでございます。

急性毒性試験につきましても、事務局から1点事前にお伺いしておりまして、そちらを37ページ5行目からのボックスに記載しております。ラットとマウスを用いた急性経口毒性試験で認められた下痢、腹部汚れ及び消瘦につきまして、この後出てきますけれども、本剤の消化管刺激に起因した二次的影響の可能性が考えられましたので、各所見につきましてはARfDのエンドポイントとしない案で御提案しているところでございます。

こちら、毒性の先生方からいずれも事務局案に御同意の旨コメントをいただいているところでございます。

また、当日の御確認で恐縮ではございますけれども、68ページの表41に飛んでいただきまして、表41ではARfDのエンドポイントとなる毒性所見等をまとめているところでございます。こちらのラット、マウスでの急性毒性試験の最小毒性量で認められた、例えば体重減少や運動抑制、あと、マウスでは抑うつと今書いておりますが、そういったところの所見につきまして、当初事務局案で整理の段階では刺激の可能性を必ずしも排除できないのではと考えたので、ARfDのエンドポイントとして御提案させていただいているところでございますが、こちら本剤の刺激に起因した二次的影響の可能性と考えてもよろしい

ものかどうか、追加で御意見をいただければと思っております。

もう一点、マウスの急性毒性試験のところで、抑うつという所見名が出てきておりまして、これに関しまして後ほど発生毒性試験のところ、ウサギの発生毒性試験で、評価書案では50ページでございますけれども、今回代田先生と宇田川先生から、ウサギの発生毒性試験のところでも抑うつという所見名が一般状態の変化として使われておりますが、精神症状を示すものなので、活動低下と所見名を検討してはどうかというような御提案をいただいているところでございます。急性毒性試験、発生毒性試験いずれも、原語としては“depression”又は“depressed”という同様のものが使われているところでございますけれども、こちらは所見名として抑うつという記載のままでよろしいか、併せて御確認をいただければと思っております。

あと、評価書案37ページにお戻りいただきまして、眼・皮膚に対する刺激性、皮膚感作性試験の記載が7行目からございます。こちらは結果としては記載のとおりでございまして、先生方から追加のコメント等はいただいております。

亜急性の前まで以上となります。よろしく申し上げます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、最初に戻っていただき、31ページの一般薬理試験です。ここは今回の重要なポイントであるARfDの設定になりますので、少し議論が必要かと思えます。

33ページの事務局からのボックスで、①、②、③、マウスに関する一般症状、あとは運動協調性試験、そして、死亡例といったものをエンドポイントとしてはどうかということ。こちらに関してはほとんどの先生が同意するということですが、西川先生から議論の余地があるということですが、西川先生、御意見をいただけますでしょうか。

○西川専門委員

西川です。

議論の余地ありと書いたのは、③で急性毒性試験で死亡例が546 mg/kg体重以上であったと。これは根拠にする必要はないのではないかということです。したがって、①、②、④、⑤については了承できると思っております。議論の必要がなければ、そのままでも結構です。

○本間座長

分かりました。恐らくこれでARfDが変わることはないと思いますので、このままでよろしいということにさせていただきたいと思えます。

④、⑤に関しては、川口先生から要検討とありますけれども、高橋先生と同じような意見だと思いますが、これも少し説明していただけますか。

○川口専門参考人

川口です。

基本的には事務局案でいいと思うのですが、尿検査をしていない試験も結構あり

まして、それを一応認識の上で、ただ、（３）の２年間の慢性毒性試験でしっかり調べられて、特に問題がないということもあるので、これでいいのかなとも思っています。ただ、尿検査がないラットの試験もありましたよというのも共有しておいたほうがいいかなという意見です。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

では、事務局案には了承されるということでもいいのですよね。分かりました。ありがとうございます。

それでこの部分はおしまいにします。

次ですけれども、37ページです。事務局より、5行目からのラット及びマウスを用いた急性経口毒性試験で認められた下痢、腹部の汚れ及び消瘦について、本剤の消化管刺激に起因する二次的影響の可能性があることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、毒性の先生、神経のほうの先生からもこれでよろしいということですが、68ページのほうで、先ほど表41で事務局から御説明がありました単回経口毒性投与により生ずる可能性のある毒性影響として、体重抑制と運動抑制、抑うつが刺激によるものであるかどうかということで、事務局のほうは、もし刺激の影響であるならばこれは除いてもいいかという意見でしたか。単に議論してほしいということですか。

○藤井専門職

事務局です。

それでは、もう一度御説明してもよろしいでしょうか。

今、座長から御説明いただきましたとおり、表41を見ていただくと、ラットの急性毒性試験、マウスの急性毒性試験で、先ほど御確認いただいた下痢とか腹部の汚れについては既にARfDのエンドポイントとしては記載していないところなのですけれども、事務局で刺激によるものかどうか判断ができなかったのが、今、ラットの急性毒性試験では雄の体重減少と雌の運動抑制、マウスの急性毒性試験では雌雄とも抑うつという所見をこの表41の中では残した形にしているところでございます。

この剤、後ほど刺激性というところが非常に顕著に認められているような剤でして、また、急毒試験では剖検所見として胃や小腸の出血、びらん等も認められているところではあるのですけれども、この表41の中で事務局で残したエンドポイントについて、そのままとしたほうがよろしいか、それとも、剤の刺激性に関するものと考えて表41から落としてしまってもよろしいものかどうかというところを御検討いただければと思います。

○本間座長

丁寧な説明、ありがとうございました。

では、毒性の先生、御意見をいただけますでしょうか。

西川先生、お願いします。

○西川専門委員

刺激による影響として下痢などが生じるのですが、それは二次的影響だと考えますけれども、その他の体重増加抑制や抑うつまでも二次的影響と考えてしまうのはちょっとやり過ぎのような気がします。議論があるかと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

川口先生はいかがですか。川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

川口です。

確認したいのですが、39ページの事務局のボックスからですと、投与初期の体重減少を確認しているので、ARfDがどうのこうのと言っているように見えるのです。ただ、39ページのボックスの上の表22を見ると、体重増加抑制のところは投与1週以降からしか見られていないということで、具体的に、例えば24時間後の体重のデータなどは見られていないということなのでしょうか。

○横山課長補佐

御意見ありがとうございます。

今、38ページから39ページのラットの90日の試験について御意見をいただいたかと思うのですが、まずは急性毒性試験についてお願いします。

○川口専門参考人

ごめんなさい。ちょっと見間違えていました。

○横山課長補佐

強制経口投与の試験について御意見を賜ればと思うのですが、

○川口専門参考人

急毒のほうですね。失礼しました。

○本間座長

では、川口先生はまた後ということで、美谷島先生、お願いします。

○美谷島専門委員

美谷島です。

今、急性毒性というところですが、もちろん刺激性があるのはよく理解できるのですが、ほかの急毒の所見として眼瞼下垂とかある程度中枢みたいのところ、自発運動減少とかというのを出ていて、そういったところは刺激性だけでは説明できない所見と考えます。基本的には嘔吐や下痢、流涎というところは刺激性なのだろうと見るのですが、そういう意味からすると、ここに挙げていただいた体重減少や立毛、腹臥位とか、多分抑うつというの自発運動減少とかに関連する所見だと思うのですが、そういったものは刺激性とは結びつくかもしれませんが、あまりダイレクトな感じは受けないので、

そこは切り離しておいていいのではないかと私は考えます。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

久米先生、いかがでしょうか。

○久米専門委員

先ほどの美谷島先生の御意見と同じで、やはり立毛とか抑うつというのは直接的な刺激ではないような気がします。

以上です。

○本間座長

体重抑制とか運動抑制は残したほうがよろしいという考えでよろしいですね。

○久米専門委員

体重抑制に関しては少し刺激性との関連というのは見られる可能性はあるかなとは思いますが、運動抑制と抑うつに関していうと、どちらかといったら中枢への作用があるのではないかと考えられます。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

川口先生、いかがですか。

○川口専門参考人

川口です。

35ページのラットの経口投与のデータですか。観察された症状を見ると、体重減少は投与1週間後というデータしかないということですね。比較的早期のがはっきり分かっていないというのがありますし、刺激性が強いということから、この剤の刺激性以外の作用で体重減少が急激に見られたのかということ、ちょっと考えにくいような気がします。また、後のラットの試験で摂餌量もかなり減っていますので、体重減少は外して、ARfDにせずに運動抑制だけでいいのではないのでしょうか。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

2つの御意見があったと思います。一つは、このまま3つとも残すべき。体重減少と運動抑制は残すべきということです。もう一つの意見としては、体重減少は刺激によるものではないかと考えて、これは削除してもいいのではないかと御意見だと思っておりますけれども、4人の先生方、また一回考えていただけますでしょうか。

吉田先生、お願いします。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

先生方の御判断なのですが、今回は急性神経毒性試験も亜急性神経毒性試験も提出されてきていない。そして、昨年ですかね。再評価が終わったアメリカでは、本剤には神経毒性はないというような記載が報告書にはあります。ただ、非常に高用量でございますので、神経毒性によるかどうかというのは分からないのですけれども、この試験というのは経皮毒性でも浮腫等も認められますし、吸入にしても恐らく刺激によるような影響は出ておりますので、かなり刺激性の強い剤なのだろうなというのがあります。ただ、切り取って抑うつだけを取ると、さもこの剤が神経毒性があるように見えてしまう。この剤は神経毒性がありと御判断するのは先生方の御決定なのですけれども、神経毒性について疑わせるような所見が並ぶのであれば、私は記載することについては記載していただきたいと思うのですが、そこだけを切り取ってしまうとそこだけが残ってしまいますので、そこについては少し御注意いただきたいなと思っております。

以上でございます。よろしくお願いいたします。

○本間座長

川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

川口です。

まず、ラットの急性毒性試験の所見⑤ということで話をしていました。その後のマウスの抑うつについてはまた別の考えがあります。

ちなみに、抑うつという言葉ではなくて、後ほど出てくる活動量低下ですか。表現を変えたほうがいいと思います。

以上です。

○本間座長

今の話だと、体重減少のほうはどうでしたか。

○川口専門参考人

体重減少はなくていいのではないかと。

○本間座長

なくていいということですね。分かりました。

体重減少をそのまま残したほうがいいとおっしゃったのは、たしか西川先生と美谷島先生でしたか。御意見をいただけますか。

○西川専門委員

西川です。

下痢等に関連して体重が減る可能性もあるのですけれども、あくまでも憶測であるので、ここは残したほうがいいのではないかと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

美谷島先生、いかがですか。

○美谷島専門委員

確かに刺激が強くて体重が減少、摂餌量も落ちるでしょうし、投与初期とかに体重が減少するのは十分あり得ることではあるので、そういう観点からはなくてもいいのかなと私は思うのですけれども、ただ、根拠というのは。もちろん強い中枢毒性はなくて、高いところで振戦とか眼瞼下垂がある程度あるというぐらいだから、これを取っても取らなくても、すごく強い中枢毒性を示唆することにはならないのかなというのを感じたりいたしました。だから、体重減少においては非特異的な部分は当然あるかなと思います。なので、なくてもいいということであれば、僕もそれはそれでいいかなと考えます。

○本間座長

先ほど吉田先生のほうからあった、ここではどういう表現、また後で議論しますけれども、抑うつとか運動抑制となった場合に、それだけが強調されてしまうような懸念があるとおっしゃったということもありますけれども、西川先生はやはり残したほうがよろしいと思いますか。

○西川専門委員

そうです。そういう趣旨で発言しました。

○本間座長

川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

分かりました。刺激性だけで否定するのはなかなか厳しいかもしれないので、体重減少は、一応その可能性もあるということで残すことに同意します。

○本間座長

分かりました。

では、ここは体重減少を残すということでよろしいでしょうか。

では、残すことにします。

あと、言葉の問題ですね。もう一つの運動抑制、抑うつ、あと、後で生殖毒性のところに出てきますけれども、活動低下。この3つの言葉がありますけれども、言葉としてはどれが一番適切かと思うのでしょうか。これも意見をいただけますか。

美谷島先生、お願いします。

○美谷島専門委員

一般的には自発運動減少とか活動低下みたいな所見を取っているのと共通かなと私は考えるのですが、原著で“**depression**”というようなことを書いてあるから、その意味合いが抑うつというふうになってしまっていると思いますので、急毒用語としては自発運動減少みたいなことに置き換えてもいいのではないかなと私は考えます。

以上です。

○本間座長

川口先生、お願いします。

○川口専門参考人

美谷島先生に同意します。その表現でいいと思います。

○本間座長

自発運動減少ですね。

西川先生、いかがですか。

○西川専門委員

西川です。

抑うつというのは気分障害であって、ラットがどういう気分であるかは本来は分からないのです。したがって、これは何度も指摘してきたことですが、抑うつという所見もありという前提で数多くの評価をしてきましたので、今さらという気もします。だから、私としては変えなくてもいいと思うのですけれども、しかも、抑うつ＝神経毒性というのはかなりつながりにくいところもありますので、その辺りは考慮した上で判断していただければと思います。

以上です。

○本間座長

久米先生、いかがですか。

○久米専門委員

久米です。

実際にこの“depression”という表現が出てきた試験の方法というのはどういった方法になるのですか。それが実際に抑うつをはかっているものなのか、単純に行動が抑制されているということだけなのかということによって評価が変わるかとは思いますが、その辺り、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

この試験では一般状態観察の結果から抑うつという結果が出ていて、運動量を何か測定してということではありません。

○久米専門委員

ということは、特に精神状態を見ているような試験をされているわけではないということですね。ということであれば、活動量低下ということなのではないかなと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

先ほど宇田川先生が挙手されていたかと思います。

○本間座長

宇田川先生、お願いします。

○宇田川専門委員

久米先生と同じ意見でして、抑うつという場合には、例えば強制水泳試験だとかテールサスペンションテストだとやるのですけれども、そういう評価がなされていなければ分からないのです。ですので、私も久米先生の御意見に同意いたします。

○本間座長

ありがとうございました。

では、ここは第三の言葉として自発運動減少ということでいかがかと思えますけれども、どうですか。美谷島先生、そうおっしゃいましたよね。

○美谷島専門委員

私はそういうことに置き換えることが可能なのではないかと考えます。ただ、自発運動減少と同じような用語も、運動抑制とかこの表に出てくるのですよね。申請者がちゃんと分けているのかどうかという部分ですが、一般的には僕は自発運動減少でいいかなと考えます。

以上です。

○本間座長

事務局はどうですか。今の自発運動減少がいいのか、それとも運動抑制のほうがよろしいのか。これまでの文章の前後を考えて。

○横山課長補佐

状況としては何か運動性が下がっているということが表現できればよいという先生方の御意見かと思えます。一方、用語で「自発運動低下」となりますと別の原語があるかと思うので、事務局からは活動性低下や活動低下などちょっと異なる用語を使ってみてはどうかということで先ほど御提案させていただいた次第ですけれども、あとは先生の感覚的なものでお決めいただいてよろしいのかなと思っております。

○本間座長

分かりました。

では、今事務局から提案があった「活動低下」でどうでしょうか。よろしいですか。

皆さん同意ですか。

川口先生。

○川口専門参考人

後ほど関わってくるのであれば、一応代田先生らの御意向を聞いたほうがよくないでしょうか。

○本間座長

多分、代田先生も活動低下がよろしいと思います。

(代田専門委員より同意の意思表示あり)

○本間座長

ありがとうございます。

では、ここは活動低下ということにさせていただきます。ありがとうございました。

これで急性毒性はおしまいですね。では、亜急性毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案38ページの1行目から亜急性毒性試験でございます。

その上に【事務局より】で記載がございます。混餌で行われた反復経口投与試験における投与初期に認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が認められる場合には摂餌忌避の可能性が考えられるということで、ARfDのエンドポイントとしていないものでございます。こちらは毒性の先生方からいずれも御同意いただいているところでございます。

また、亜急性毒性試験は今回追加されたデータはございませんが、その下の（1）ラットの90日間亜急性毒性試験①については、1点事務局からお伺いをしております。39ページに行ってください、1行目からのボックスでございます。こちらは1,000 ppm以上投与群の雌雄における体重増加抑制について、報告書から2,000 ppm投与群における投与初期の体重減少を確認しまして、同投与群の毒性所見として体重減少を雌雄ともに追記を行いました。こちらは美谷島先生、川口先生からいずれも御同意の旨コメントを頂戴しているところでございます。

亜急性毒性試験についてはそのほかに先生方からコメントはいただいております。よろしく願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

ここは大きな問題はないかと思います。最初の摂餌量減少に関しては全ての先生からARfDのエンドポイントとしないということ。

また、39ページのボックスの部分の追記に関しても、特に御意見なく同意するということで、ほかの先生もよろしいですね。

ありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

評価書案40ページの12行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

13行目からの（1）イヌの1年間慢性毒性試験でございますけれども、こちらは事務局から事前に2点お伺いさせていただいております、41ページ5行目からのボックスを御覧いただければと思います。

①ですが、雌雄における体重減少につきまして、こちらでも報告書から1,250 ppm投与群においても認められているということを確認いたしまして、1,250 ppm以上投与群における毒性所見という形で表25の中を修正させていただきました。こちら、いずれの毒性の先

生方からも御同意をいただいております。

その下、【事務局より】②でございます。本試験での雌雄での摂餌量減少につきまして、ARfDの検討に当たりまして改めて発生時期を確認いたしましたところ、今、毒性所見とされている1,250 ppm投与群では有意差が認められないということから、毒性所見とする用量の扱いについて念のため御確認をお願いしておりました。こちらは初版審議時にこの所見の扱いについては特段議論がされていないところでございます。摂餌量減少、雄雌に関しましては評価書案に記載のとおりでございます。

こちら、美谷島先生からは投与期間を通して若干低値で推移しており、毒性としてよいのではないかというコメントをいただいております。ただし、1週目の変化自体は明らかでないことから、ARfDのエンドポイントにはならないと考えますというコメントをいただいております。西川先生、高橋先生、川口先生からは、1,250 ppm投与群では投与の影響が認められないということから、最高用量投与群2,500/1,875 ppm投与群のみ毒性所見に修正してはどうかというコメントをいただいているところでございます。こちらはどのようにしたらよろしいか、御確認、御検討いただければと思います。

また、長期の試験につきましては、43ページ、44ページに行ってください、(4) 104週間慢性毒性試験、ラットの件でございます。こちらは参考資料ではございますけれども、【事務局より】としまして、この試験でも摂餌量減少につきまして初版審議時に特段の議論はされておりましたが、抄録と報告書から投与初期に統計学的有意な減少が認められているということを確認しまして、44ページの7行目から8行目にかけて所見の追記を行いました。こちら美谷島先生、高橋先生、川口先生から御同意をいただいております。

その下、17行目からラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験②<参考資料>というものの記載がございます。45ページ5行目から6行目にかけて網かけがございますが、本試験における無毒性量の記載でございます。こちら、初版審議時に2,000 ppm投与群の雄の死亡率の高さに対するJMPR評価結果のほか、試験に使用された動物数が少なかったことを踏まえて、発がん性の評価に用いることは不適切と御判断をいただき、この試験そのものを参考資料とするというところ、御確認をいただいているところでございます。これまで参考資料の場合にはこの試験の無毒性量を記載していないことから、今回、重版ではありますが、事務局で当該記載を削除したというところでございます。こちら御確認いただければと思います。

長期の試験については、そのほか、先生方から追加のコメントはいただいております。よろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験の最初のイヌの試験ですけれども、表25の追記に関してはほとんどの先生が同意いただいたということです。

ただ、2,500 ppm以上の記載についてどうするかということですが、西川先生、川口先生から御意見がありますが、基本的にはこれはARfDの設定にはあまり影響ないと思いますので、簡単に議論したいと思います。

西川先生、よろしくお願いします。

○西川専門委員

これは事務局案のとおりでいいということだと思うのですけれども。

○本間座長

よろしいですか。分かりました。

川口先生も特に議論することはないですか。

(川口専門参考人より同意の意思表示あり)

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、これは解決したということで、次は44ページの104週間のラットの試験、これは参考資料ですが、こちらに関しての事務局からの意見に対して、全ての先生が同意されたということと、次の参考資料2に関しても特に問題がないけれども、網かけ部分の削除に関しては、川口先生、これで納得されましたでしょうか。

(川口専門参考人より同意の意思表示あり)

○本間座長

ありがとうございます。

では、これで慢性毒性試験は終了で、発生毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案46ページの3行目から生殖発生毒性試験でございます。

生殖のところは幾つか先生方からコメントをいただいている部分がございますので、順番に御説明をさせていただきます。

まず、4行目から(1)ラットの2世代繁殖試験でございます。毒性所見は表33のとおりでございますが、こちらに関しても1点事務局からお伺いをさせていただいております、47ページ2行目からのボックスを御覧ください。

800 ppm投与群でのP世代の親動物の摂餌量減少につきまして、初版審議時に特段の議論はされておきませんが、報告書から、雄については400 ppm投与群で投与1週以降に散発的に統計学的有意差が認められているということを確認いたしまして、400 ppm以上投与群の毒性所見に修正するという御提案をしております。一方、雌については、400 ppm投与群で有意差が認められたのが投与6～7週のみであったことから、前版までの記載の

とおり、800 ppm投与群における毒性所見としてはどうかと考えたところでございます。

こちら、宇田川先生、中島先生からは同意しますというコメントをいただいております。代田先生からは、400 ppm投与群の雌の摂餌量について、有意差がある投与6～7週の前後も低値で推移しているのも、有意差は1区間のみでしか認められないが、400 ppm投与群も毒性としてもよいのではないのかという御提案をいただいております。本日、机上配布資料3としましてP世代の雄雌における摂餌量のデータを御用意しておりますので、御確認、御検討いただければと思います。

評価書に戻りまして、48ページ6行目からラットの発生毒性試験②でございます。

こちらは【事務局より】としまして1点お伺いをしてまいりました。105 mg/kg体重/日投与群における母動物の体重減少（妊娠6～9日）について、報告書を確認して毒性所見に追記を行いました。一方、当該期間の体重減少の程度は僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしない御提案でございます。

代田先生から、ARfDのエンドポイントとしないことに同意しますとコメントをいただいております。妊娠期間中の雌の体重に係る報告書のTable2を見ると、区間ごとの増加量にも投与期間中の累積増加量に有意差があったのでしょうか。有意差がなければ低体重としてよいのではないのでしょうかという御提案をいただいております。こちらは確認をいたしまして、雌の体重については妊娠9日以降の体重に統計学的有意差が認められているところでございます。なお、報告書では統計検定は母動物の群平均体重により実施されたと記載されているところでございます。また、こちらの件に関しましては、宇田川先生、中島先生から事務局に同意しますというコメントをいただいているところでございます。

49ページの2行目から（5）ウサギの発生毒性試験①でございます。

こちらは19行目から【事務局より】の記載がございます。3つございますので、順番に御説明をいたします。

まず①ですが、6 mg/kg体重/日以上投与群における体重減少について、報告書を確認して所見に追記を行いました。一方、本試験では妊娠6日の次は妊娠11日に体重測定が行われており、当該期間の体重減少の程度も踏まえまして、この体重減少についてはARfDのエンドポイントとしない案で御提案をしております。こちらは代田先生、宇田川先生、中島先生ともに御同意をいただいております。

また、【事務局より】②でございます。10 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた胸骨分節癒合の増加について、同用量投与群における5例中4例が同一腹で認められており、親動物の体重減少/増加抑制に関連する所見との考察に基づきまして、ARfDのエンドポイントとしない案で御提案しております。こちらは代田先生からリッターユニットで統計解析されているのでしょうかという御質問をいただきまして、事務局で確認いたしました。胎児の異常所見に関しましてはリッターユニットでの統計解析は行われていないところでございます。宇田川先生からは、検査胎児数21例は少ないですが、18 mg/kg体重/日投与群でも胸骨分節癒合が認められていないので、事務局案でよろしいかと思いますというコ

メント、中島先生からは同意しますというコメントを頂戴しているところでございます。

【事務局より】③でございます。18 mg/kg体重/日投与群の胎児における水頭症でございます。こちら、同投与群では重篤な母毒性が認められていること、また、水頭症を有する胎児が認められた母動物においても投与期間中に顕著な体重減少が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしない案で御提案をしております。

こちらについては、いずれの先生からも事務局案に御同意をいただいているところでございます。代田先生からのコメントといたしまして、水頭症の胎児は2例ですが、観察例数が少ないので出現頻度が高くなっています。著しい母毒性の認められた用量での奇形増加なので、エンドポイントとしないことに同意しますというコメント。併せまして、18 mg/kg体重/日投与群において母動物の死亡が著しく増加して胎児観察が4腹のみになったことは重大な毒性情報ですというコメントをいただきましたので、そちらのコメントを踏まえまして、本文でございますが、10行目から12行目にかけて、今、網かけにしておりますが、母動物の死亡数について18 mg/kg体重/日投与群で統計学的有意差が認められ、同投与群における帝王切開が4例になったという旨を追記させていただい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。

また、このウサギの発生毒性試験①に関しましては、中島先生から水頭症に関しましてコメントを頂戴しております。50ページの真ん中あたりを見ていただければと思います。水頭症が10 mg/kg体重/日投与群でも1例あります。また、18 mg/kg体重/日投与群では中等から高度の脳室拡大も認められているので記載をしてはどうかという御提案でございます。また、水頭症、脳室拡大の原因は検討されているのでしょうかというコメントもいただいております。

こちらでございますけれども、初版審議時にこの10 mg/kg体重/日投与群の水頭症につきましては1例の発生が認められていることを御確認いただいておりますが、統計学的有意差が認められないので影響ではないと考えられるという御意見に基づきまして、毒性所見としない旨の御判断をいただいているところでございます。なお、報告書には水頭症等の原因に関する記載はされていないところでございます。

続きまして、ウサギの発生毒性試験②を50ページの2行目から記載しております。

こちら【事務局より】としまして3点お伺いをさせていただいております。51ページに行っていただいて、10行目からのボックスに記載をしております。

【事務局より】①は、先ほどと同様に8 mg/kg体重/日以上投与群での体重減少につきまして報告書を確認して毒性所見に追記しましたが、体重測定の時期と体重減少の程度を踏まえてARfDのエンドポイントとしなかったというところでございます。

こちら、先生方から御同意をいただいております。代田先生からは、エンドポイントとしないことに同意します。確かに報告書には体重減少との記載がありますが、体重又は増加量に有意差があったのでしょうか。確認をお願いしますというコメントをいただいております。事務局で確認をいたしまして、8または10 mg/kg体重/日投与群ともに平均体重

に統計学的有意差は認められておりませんが、初版審議時に現在の記載ぶりにおまとめいただいたというところがございます。なお、報告書では統計検定は母動物の群平均体重により実施されたという記載がされているところがございます。

【事務局より】②でございます。10 mg/kg体重/日投与群の流産が認められた動物における一般状態の変化につきまして、1例で妊娠7日から脱毛が認められたとされておりますが、同時期にほかの一般状態の変化が認められず、同投与群でほかに同時期に脱毛が認められている動物もいないことから、こちらはARfDのエンドポイントとしない案としております。

こちらについてはいずれの先生方からも御同意をいただいております。

また、【事務局より】③でございます。10 mg/kg体重/日投与群の胎児における胸骨分節癒合の増加について、当該所見はウサギで一般的に認められる所見であると考察がされております。また、所見の発現頻度に有意差が認められず、背景データの最大値を僅かに上回る程度と考えられましたこと、また、先ほどのウサギの発生毒性試験①と同様に、本試験においても同投与群の親動物で体重減少/増加抑制が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしない案としております。

③につきましても、いずれの生殖の先生方から事務局案に御同意の旨コメントをいただいております。代田先生からは、有意差が認められていないのでエンドポイントとしないことに同意します。宇田川先生からは、報告書によると、対照群と比較しても10 mg/kg体重/日投与群の胎児で胸骨分節癒合の頻度に有意差が認められないことから、事務局案に同意しますというコメントでございます。中島先生からは、胸骨分節癒合の程度がどうだったのでしょうかというコメントを頂戴しているところがございます。

52ページの上のボックスに【事務局より】③としまして、改めて胸骨分節癒合の発現頻度について抄録から表を入れさせていただいておりますが、所見の程度については報告書に記載がされていないところがございます。こちらも初版審議時に所見の扱いについて御確認いただいております。10 mg/kg体重/日投与群については、対照群との間に有意差が認められないものの、腹及び胎児とも背景値を超えていることから毒性影響と御判断をいただき、8 mg/kg体重/日投与群については増加傾向が認められるが、背景値の範囲内であることから投与の影響とは判断されませんでした。本試験結果については、それらも踏まえて催奇形性は認められなかったとおまとめいただいているところがございます。

生殖発生毒性試験について、説明は以上となります。よろしく申し上げます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、生殖発生毒性の最初ですね。2世代繁殖試験のラットに関しては、代田先生から摂餌量のことを議論すべきではないかとありましたけれども、これは先ほどの机上配布資料3を使って先生のほうから御説明いただけますでしょうか。

○代田座長代理

分かりました。

では、御説明させていただきます。

事務局のほうからは400 ppm投与群は雄についてのみということで御提案がありましたけれども、雌も机上配布資料3を見ていただきますと、雌は裏側に書いてありますが、6～7週で400 ppm以上のところに摂餌量の有意な低下が認められています。ここだけで取り上げれば散発的、偶発的な影響かなとも判断できるかと思うのですが、少し前後を見てみますと、その前の段階、後の段階も対照群あるいはその下の用量群と比べますと、結構低くなっています。有意差はついていませんけれども、摂餌量の低下というのがここで傾向として認められているので、投与1回だけの影響ですが、雌のほうも400 ppm投与群の摂餌量低下は影響として考えてよろしいのではないかとというのが私の意見です。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

宇田川先生、中島先生、お二人の御意見はいかがでしょう。

宇田川先生、お願いします。

○宇田川専門委員

宇田川です。

確かに代田先生がおっしゃるとおり、全体的に摂餌量は減少していると思います。

私、今もう一つ確認したいのですけれども、例えばこれは実際の体重と比較していなかったのですが、生まれたときの体重などと比較してどうだったかというのを確認させていただきたいのですけれども、資料が今見当たらず。

○本間座長

事務局、何か指示を出せますか。

○横山課長補佐

ページなどを確認してお知らせさせていただきます。今、確認中でして、2～3分お時間をいただいてもよろしいですか。

○本間座長

分かりました。お願いします。

では、その前に中島先生、お願いします。

○中島専門参考人

中島です。

傾向が確かにありますので、この傾向をお認めいただけるということであれば、これは有意というか所見として取っていいのではないかと思います。ただ、傾向があるというだけではそれは取らないほうがいいということであれば、それは仕方がないのですけれども、ただ、この傾向を所見として取ることは問題ないかなと自分は思います。

○本間座長

ありがとうございます。

○藤井専門職

事務局です。

今、宇田川先生から、2世代繁殖試験のP世代の親動物の試験開始時期の体重についてということだったかと思えますけれども、お送りしています報告書、ファイル名はT-20029Eというものになるのですけれども、そちらの体重のデータで申し上げますと、107/1,185ページが雌の体重、week 0からのデータになっております。

○宇田川専門委員

すみません。もう一回お願いします。

○本間座長

CDを見ないと分からないと思います。

○宇田川専門委員

CDはありますが。

○藤井専門職

今、口頭で事務局のほうから試験開始時期の体重を御説明したらよろしいでしょうか。

○宇田川専門委員

はい。

○藤井専門職

そうしましたら、P世代の雌の試験開始時期の体重ですと、対照群が143.7に対しまして、80 ppm投与群が142.3、400 ppm投与群が141.5、800 ppm投与群が139.0という値でございます。

○宇田川専門委員

分かりました。ありがとうございます。

そうすると、やはり代田先生がおっしゃるのが私もよろしいかと思います。最初の開始時の体重が変わらないのに摂餌量は概して低くて、6～7週のところが低いということでしたら、こちらのほうは毒性としてもよいかと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

私も基本的には毒性の先生が取ったほうがよろしいということであれば取ってもいいのではないかと思います。事務局としては、これまでこういった傾向だけで取るという例はあったでしょうか。特に有意差がなくて。

代田先生、お願いします。

○代田座長代理

有意差はないわけではないです。有意差が認められるのは机上配布資料3を見ていただきますと、6～7週のところは有意差がついています。それから、表33を見ていただきますと、体重増加抑制が雌で投与0～7週以降となっております。ということで、体重増加

抑制にもつながる変化だと理解してもよろしいのではないかと思います。

○本間座長

分かりました。ありがとうございます。

事務局、これは取るということでよろしいですか。

○横山課長補佐

はい。かしこまりました。

○本間座長

では、表のほうは修正となりますね。これはどこをどう修正するのでしょうか。

○横山課長補佐

今のところですね。46ページの表33の雌の親P、雌の800 ppmに入っている摂餌量減少を400 ppmに移動させるということです。

○本間座長

分かりました。では、それでよろしくをお願いします。

次に、(4) 発生毒性試験のラット②です。こちらに関しては、事務局から母動物の体重減少をARfDのエンドポイントとしないということに関して、全ての先生からしないということで同意を得られていると思いますので、よろしいかと思います。

代田先生の質問に対する事務局からの返答に関しては、代田先生、よろしいですか。

○代田座長代理

私がお伺いしましたのは、体重そのものに有意差があっても、増加量に有意差がないような場合は、初めの体重が低くてそのまま低いまま移動したということではないだろうかということで伺った次第です。増加量に有意差があるのかどうかということで伺ったわけです。

○本間座長

事務局のほうはその回答になっていないということですか。

○横山課長補佐

御質問の御趣旨は理解しているのですが、増加量についての集計や統計検定がなされていないので、それなしで御判断いただけないかなというのが事務局からの御説明です。

○本間座長

どうぞ。

○代田座長代理

今までそういう場合は増加抑制という表現だったのでしょうか。従来の表現の仕方に合わせていただければよいかと思うのですが、増加が抑制されていたわけではないようなときの表現が何かあるようでしたら、そちらがよいのかな。あるいは、増加が抑制されていたかもしれないけれども、統計解析がされていないのでよく分からないということであれば、原文どおりでやっていただくことでもよろしいかと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

○横山課長補佐

増加量が分かる場合は、最初に一回低値になってしまったのがそのまま長引いているかどうかとか、詳細に判断いただくことも可能な場合があると思うのですが、今回は増加量が分からないので、測定値ポイントポイントの値で見ていただかざるを得ないのかなということで、体重が増えない、対照群に対して少ない状況が続いているということを示す用語としては体重増加抑制というのは一般的に使っていただいていまして、体重の測定の前値より次の測定ポイントが下がっていれば減少という言葉を使っていただいているという一般的な記載ぶりに合わせて記載されているものと考えます。

○本間座長

分かりました。ありがとうございます。

では、ここの部分はよろしいですね。

次に49ページです。ウサギの発生毒性試験ですが、こちらは事務局から3つについてARfDのエンドポイントとするかどうかということで意見を求めています、3名の先生とも基本的には同意するということです。

代田先生は②に関しての事務局からの回答に関しては、これでいいですね。代田先生、どうでしょうか。

○代田座長代理

結構です。解析しているかどうか確認したかったです。ありがとうございます。

○本間座長

分かりました。

あと、③に関しては、事務局がこういった文章を49ページの網かけ部分に修文したということですが、この修文案もよろしいでしょうか。

(代田座長代理より同意の意思表示あり)

○本間座長

ありがとうございました。

宇田川先生は②のことに、これは事務局案でいいということですね。ありがとうございます。

ボックスの次のところですが、中島先生から水頭症に関する質問がありましたけれども、中島先生、事務局からの回答に関してはこれでよろしいでしょうか。

○中島専門参考人

これで結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

次のボックスですけれども、これはさっき事務局が飛ばしたような気がするのですけれども、議論は済んだということですのでよろしいですか。分かりました。では、ここは活動低下ということにさせていただきます。

そして、次に（６）発生毒性試験（ウサギ）です。こちらに関しても、51ページ10行目のボックスで事務局から３つエンドポイントの可能性について質問がありました。３つともこちらに関しては代田先生、宇田川先生、中島先生、基本的には同意されていると思いますけれども、事務局から代田先生に対する回答、①ですね。代田先生、これはこれでよろしいでしょうか。

○代田座長代理

この回答で分かりました。ありがとうございます。

○本間座長

ありがとうございます。

③に関しては宇田川先生への回答だと思いますけれども、宇田川先生、これはどうでしょうか。

○横山課長補佐

③は宇田川先生は御同意いただいています、中島先生からの御意見に。

○本間座長

中島先生からの意見ですね。すみません。

中島先生、どうぞ。

○中島専門参考人

中島です。

これでいいのですけれども、やはり胸骨分節癒合というだけだと、軽いものからばっちりくっついてしまっているものがあるので、実際のところ、どういう程度だったのかなというのがあるともう少し解析しやすいのではないのかなと思いますので、書かせていただきました。

○本間座長

ありがとうございました。

これで基本的には合意は得られたということですので、これで生殖毒性はおしまいですね。

引き続き遺伝毒性試験をお願いします。

○藤井専門職

では、遺伝毒性試験につきましては、評価書案52ページ2行目からの記載でございます。

遺伝毒性試験については今回新たに追加されたデータはございませんで、今回の審議に関わるところで先生方からコメントは頂戴しておりません。

併せて御説明をさせていただければと思いますけれども、次回以降に向けてというところでもいただいたコメントを机上配布資料1におまとめさせていただいているところがございます。机上配布資料1を1枚めくっていただいて、2ページ、3ページに遺伝毒性試験に関しましていただいたコメントがございますので、まとめて整理をさせていただいております。

こちらに関して事務局から若干補足といいますか御説明をさせていただければと思います。評価書案でいいますと52ページの表35の中でございますが、復帰突然変異試験が合計3本記載されているところかと思えます。こちらの1991年に実施された3つ目のものに関しまして、西川先生、本間先生、根岸先生からそれぞれコメントを頂戴しているところがございます。いただいたコメントに関しましては、机上配布資料1の3ページを御覧いただければと思います。まず、本間先生から91年に行われたAmes試験の試料の調整等がよく分からないというところで、過去にどういった議論があったのかというコメントをいただいております。根岸先生からも本間先生と同様のコメントを頂戴しているところがございます。

【事務局より】として過去の議論の状況を御説明させていただいております。こちらは初版審議時、1回目の審議時には海外評価書に基づいて記載が確認されまして、詳細を確認する必要があると判断されましたので、原著の提出が求められたところがございます。その後、原著、報告書が提出されましたので、そちらも踏まえまして2012年の第四部会におきまして御確認をいただいているところがございます。その際、担当の専門委員の先生方からいただいたコメントを踏まえまして、今の表35、また、本文と脚注の記載におまとめいただいたというような経緯がございます。

また、この試験はDMSOが溶媒として用いられておりますけれども、処理量につきましては報告書に記載はされておきませんが、原著が追加提出された際の回答書に検体の比重を1とした処理量の併記がされていたところがございます。また、本試験の実施目的が報告書に記載されていることを確認したところがございます。

こちらの試験に関しましては、西川先生からは、評価書の本文ですと52ページの7行目からの記載でございますが、「結果は表35に示されているとおり、全て陰性であったことから」と書いていますが、後ほどこの試験に関しまして陽性の反応が得られたという記載がございまして、言い回しの検討が必要ではないかというコメントも併せて頂戴しているところがございます。

遺伝毒性試験については、事務局からの説明は以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

こちらは特に議論は必要ないと思いますので、言い回しをまた考えていただければと思います。

では、その他の試験をお願いします。

○藤井専門職

その他の試験につきましては、評価書案54ページの6行目から記載のとおりでございます。こちらについても事務局で所見の発現時期の追記を全体的に行っておりますが、先生方から追加のコメント等はいただいております。

以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

これも少し記載が整備されているけれども、特に議論は必要ないと思います。

それでは、食品健康影響評価をお願いします。

○藤井専門職

では、評価書案59ページを御覧ください。食品健康影響評価でございます。

5行目からラットの動物体内運命試験の結果について記載をしております。代謝物Mが雌の尿中に認められておりますが、そのことに関しまして記載の誤記がございましたので整理を行っております。

12行目からは畜産動物、今回、ヤギとニワトリの試験を追記いたしましたので、それを踏まえて全体的に記載の修正を行っているところでございます。

また、その下20行目からは植物体内運命試験の結果についてでございます。

その下、24行目からは作物残留試験の結果について記載をしております。可食部における最大残留値が変更されましたので、そのことと、ウシとニワトリでの畜産物残留試験の結果の追記を行っているところでございます。

33行目からは各種毒性試験結果からとしまして、プロパルギット投与による影響は主に体重（増加抑制）及び血液（貧血）に認められた、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いう記載となっております。

60ページに行っていただいて、4行目から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、事務局でこちら、全体的に追記を行っているところでございます。植物及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として植物でB、C及びE、畜産物の可食部でB、C及びOがいずれもグルクロン酸抱合体を含むものとして、また、代謝物D及びEがグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体を含むものとして、さらに代謝物F及びHが認められております。代謝物B、E、F及びHはラットにおいても認められ、細菌を用いた復帰突然変異試験の結果はいずれも陰性でございました。代謝物C、D及びOはラットにおいて認められていませんが、いずれも酸化されることによって代謝物E及びHとなるもの、またはグルクロン酸若しくは硫酸抱合化を受けると考えられるということから、農産物、魚介類に加えまして、今回、畜産物につきましてもばく露評価対象物質をプロパルギット（親化合物のみ）と設定する案としているところでございます。

こちら、與語先生から修正案で問題ありませんとコメントを頂戴しております。

60ページのその下、ADIにつきましては前版までの記載のとおり修正はございません。

32行目からARfDの設定に係る記載でございます。プロパルギットの単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量または最小毒性のうち、最小値はマウスを用いた一般薬理試験の無毒性量100 mg/kg体重であったことから、安全係数100で除した1 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定する案としているところでございます。

事務局からの説明は以上となります。よろしくお願いします。

○本間座長

ありがとうございます。

食品健康影響評価ですけれども、こちらは第2版で適用拡大と幾つか追記された部分、あと、今日の議論を抑えた部分で反映されていると思いますけれども、この事務局案の文章に関して何か質問、コメント等がありましたらお願いします。今回は最後のARfDの設定のところが重要なポイントかと思えますけれども、よろしいですか。

それでは、本日の審議を踏まえて、プロパルギットの許容一日摂取量（ADI）につきましては、これまでの結論と同じくラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験①の最小毒性量である2.95 mg/kg体重/日を根拠として安全係数300で除した0.0098 mg/kg体重/日、また、今回設定したプロパルギットの急性参照用量に関しては、マウスを用いた一般薬理試験における無毒性量である100 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

ありがとうございました。

今後の進め方について事務局よりお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

評価書案につきましては、修正ぶりなどにつきまして御確認いただきながらお進めいただきましたので、事務局のほうで修正させていただくということでよろしいでしょうか。

○本間座長

はい。お願いします。

○横山課長補佐

それでは、そのようにさせていただきます。

あと、机上配布資料1の御説明していないコメントについて御紹介させていただきます。それでは、机上配布資料1を再度御覧いただければと思います。

次回以降、再評価もあるということなので、今回いただいたコメントを踏まえてまた事務局のほうで検討させていただければというところを整理させていただいております。

順番に御説明をします。

1 ページの上からですけれども、西川先生から、要約と食品健康影響評価のところに記載がございます。ラットにおいて発がん性試験で空腸未分化肉腫（カハールの間質細胞由来）の発生頻度の増加が認められたというところについて、細胞分化が特定されている腫瘍を「未分化」と呼ぶのは矛盾を感じますというコメントを頂戴しております。

その下ですけれども、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験①、また、マウスの18か月間発がん性試験での肺の白血球増多症、リンパ球増生の所見名について「白血球浸潤」「リンパ球浸潤」という記載に修正してはどうかという御提案も併せていただいております。

また、ウサギの発生毒性試験②に関しまして、代田先生からコメントを頂戴しております。現在、評価書案では母動物では10 mg/kg体重/日投与群で流産が4例認められたという記載がございます。個体別表を見ると流産は4 mg/kg体重/日投与群と8 mg/kg体重/日投与群にも認められ、脱毛や便の減少も認められています。10 mg/kg体重/日投与群の例数も他の群と比べて増えているとは言い難い数で用量反応性が明確ではないのではないのでしょうかというコメントでございます。

2 ページ目から遺伝毒性試験でございます。先ほど一部御説明したものもございますが、遺伝毒性試験、1977年のAmes試験について根岸先生から、こちらは海外評価書から採用されたものと思いますが、投与量が通常の表記とは異なっており、また、検体の純度が不明とされているので、試料の濃度も不明ですのでμg単位の換算ができないようです。こちらは非GLP試験でもあるので、本試験を評価書に記載する必要はないのではないのでしょうかというコメントをいただいております。

その下、91年のAmes試験については先ほど御説明をさしあげたところでございます。

最後、4 ページでございます。その他試験として記載がございます、ラットを用いた混餌投与での空腸細胞増殖試験⑤でございます。こちらの現版の記載内容については資料に記載のとおりですが、西川先生から、腺癌も未分化肉腫と同じタイプの腫瘍であると考えるのは大きな無理があるのではないのでしょうかというコメントを頂戴しているところでございます。

事務局からの説明は以上となります。

○本間座長

その他、事務局から何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

資料4をお願いいたします。

前回の本調査会の後での食品安全委員会での審議等の状況になります。

1 番のリスク管理機関からの意見聴取にありますとおり、12月と2月に意見聴取がございました。12月は本剤プロパルギットを含む5剤、2月が7剤意見聴取されています。2 番にありますとおり、1 剤について国民からの意見・情報を募集中でございます。また、3 番にありますとおり、8 剤につきましてリスク管理機関へ通知しているところでござい

ます。ありがとうございました。

○本間座長

ありがとうございました。

今、事務局から説明がありましたけれども、何か御意見、御質問はございますか。

ないようでしたら、事務局からほかには何かありますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。本調査会につきましては、次回は4月15日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○本間座長

以上でよろしいでしょうか。

その他、事務局から何もないようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。

ありますか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。

議事は以上でございますが、1点事務局からお知らせをさせていただきたい事項がございます。

中島裕司先生なのですけれども、専門調査会の御参加は本日が最後と伺っています。中島先生におかれましては、2016年から農薬専門調査会に専門委員として御参画いただきまして、本年度は専門参考人として御参画いただいていたところでございます。

もしよろしければ一言お声をいただければと思います。お願いいたします。

○中島専門参考人

中島です。

長いことお世話になって、ありがとうございました。

今年は非常にタイトな日程で進んでいるのですが、先生方におかれましては、これからも健康に気をつけられ、御活躍されることをお祈りいたしまして、挨拶とさせていただきます。どうもありがとうございました。

○本間座長

中島先生、どうもありがとうございました。

それでは、本日の会議を終了させていただきます。

どうもこれまで長い間ありがとうございました。

以上