

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第121回会合議事録

1. 日時 平成27年 3 月12日（木） 16:10～17:23

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（アミスルブロム、エトフェンプロックス）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）

西川座長、納屋副座長、赤池専門委員、浅野専門委員、上路専門委員、三枝専門委員、
長野専門委員、永田専門委員、林専門委員、本間専門委員、松本専門委員、
與語専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、三森委員、佐藤委員、上安平委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、
横山課長補佐、丸野専門官、河野技術参与、磯技術参与、賀登係長、齋藤係長、
木村専門職、小牟田専門職

5. 配布資料

資料1 アミスルブロム農薬評価書（案）（非公表）

資料2 エトフェンプロックス農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○堀部課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから、第121回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

引き続きまして、13名の先生方に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、4名の委員が出席でございます。

それでは、以降の進行を西川先生、お願いします。

○西川座長

それでは、議事を始めたいと思います。

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非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

最初に事務局より、資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

本日の議事次第、座席表、幹事会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、

資料1、アミスルブロムの第4版。

資料2、エトフェンプロックスの第3版。

資料3、関連として論点整理ペーパーでございます。

配布資料の不足等はありませんでしょうか。何かございましたら、事務局までお申しつけください。

○西川座長

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

○堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

本日の議事につきまして、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。

以上です。

○西川座長

提出いただいた確認書について、相違はありませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○堀部課長補佐

先生、すみません、議事の進め方についてですけれども、アミスルブロムで1点確認を要する点が出てまいりましたので、審議順を入れ変えさせていただいて、エトフェンプロックスを先に御審議いただければと思うのですけれども。

○西川座長

問題ないと思います。

それでは、農薬エトフェンプロックスの食品健康影響評価についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料2のエトフェンプロックスから説明させていただきます。資料2をお願いいたします。

経緯ですけれども、評価書（案）の5ページをお願いいたします。今回は第3版の御審議をお願いするものでございます。2015年に適用拡大に関連いたしまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

今回追加提出された試験ですけれども、2ページの目次を御覧いただければと思いますが、今回追加されたものは、申請者から提出されたものといたしましては、作物残留試験のみでございます。ただ、3ページを御覧いただきますと、28日間免疫毒性試験も追加の試験とございますが、海外評価書で最新のものを確認しておりましたら記載がございましたので、こちらは事務局のほうで追記させていただいたものでございます。

今回は追記した試験を中心に御議論いただくとともに、急性参照用量についても御審議いただければと思います。なお、その他の部分につきましては、既に第2版までに評価を終えていただいているものでございますが、若干最近の記載ぶりに記載整備をさせていただいた部分がございます。そちらについては見え消しで修正をさせていただいているところでございます。本日は追加されたデータといただいたコメント、急性参照用量に関してを中心に説明させていただきます。

11ページ、本剤につきまして、構造は6.のような構造のものでして、ピレスロイド系の殺虫剤でございます。

動物体内運命試験につきまして、13ページの17行目、「残留し」を「検出された」と永田先生に御修正いただきました。同様の修正を29行目にもいただいております。

15ページの12行目、腸肝循環していることが示されたという点についても御追記いただいたものでございます。

17ページ、代謝物同定・定量についてです。こちらの記載に関しまして、永田先生から御指摘いただきました。17行目からの記載で、未変化のエトフェンプロックスは尿中には検出されなかったということで、尿中には検出されなかったけれども、糞中には48.5～59.0、胆汁、脂肪、肝臓、血漿中では、グルクロン酸または硫酸抱合体として存在ということ。20行目にも抱合体の合計というふうに、エトフェンプロックスの抱合体も含む値だというような記載をしていたのですけれども、エトフェンプロックス親化合物には抱合される官能基がないということで御指摘いただきました。

改めて構造を見たのですけれども、永田先生の御指摘どおり、抱合される部位がございませんで、もう一度抄録などの資料を確認いたしました結果、【事務局より】に状況は説明させていただいているのですけれども、どうも酵素処理をして出てきた量をそのまま全て抱合体であろうと評価書に記載してしまったみたいなのですが、その他の結果も考えると、

どうも酵素処理で出てきたものは親化合物が例えばタンパクのビリルビンとか、そういったものに結合していたものが酵素処理で外れて出てきたものがとらえられたのではないかと考えられましたので、ここは19～20行目の抱合体の記載を全て削除して、記載を整理させていただきました。永田先生、御確認をいただければと思います。

動物体内運命試験につきまして、コメントをいただいた部分は以上になります。

続けて、植物代謝に行ってよろしいですか。

○西川座長

行ってください。

○横山課長補佐

植物体内運命試験でございますけれども、試験としましては、水稻のほか、さやいんげん、ぶどう、なたね、レタスで実施されておりまして、今回、特段にコメントはいただいております。可食部で10%TRRを超えた代謝物としましては、代謝物ⅣとⅧが認められております。

環境につきましても、コメントは頂戴してございません。

32ページ、作物残留試験でございます。今回の適用拡大がきび、ブロッコリー、ほうきぎということで、作物残留試験成績が一部追加されまして、後ろの別紙3に追加させていただいておりますが、こちらの評価書の32ページの最大残留値の値には変更がございましたので、特段修正はしてございません。

34ページの10行目から、今回、推定摂取量を計算いたしまして、追記しております。

34ページの25行目からが毒性になります。まず、一般薬理試験ですが、結果は表25のとおりで、非常に高用量で試験が実施されておりまして、自発運動量が高用量で低下傾向の影響が出ております。

36ページは急性毒性試験で、こちらも経口のLD₅₀値は大きな値で、自発運動の低下などが高用量で認められております。

37ページの7行目から急性神経毒性試験ですけれども、こちらも38ページの1行目を御覧いただければと思いますが、最高用量の2,000 mg/kg体重/日で無毒性量、急性神経毒性は認められなかったという結果でございます。

亜急性毒性試験につきまして、検体摂取量の表が古い様式でございましたので、各試験を追記させていただいております。

肉眼所見につきましては、最近の整理に従いまして、事務局のほうで削除させていただいております。例えば38ページの表29ですけれども、肝腫大は削除させていただいております。

体重増加抑制ですけれども、認められた時期を体重増加抑制という所見の後ろ、括弧内に記載させていただいております。

(2) 亜急性毒性試験も体重増加抑制が投与1週以降に認められたという結果となっております。

40ページのマウスについても肉眼所見の削除、体重増加抑制は投与初期というよりは継続的に見られております。

42ページは代謝物の試験ですが、特段にコメント等はいただいております。

長期ですけれども、まず、イヌは特段ございません。

(2)の併合試験も体重につきましては表37のとおりですけれども、継続的に認められております。肉眼所見は削除させていただいております。

44ページのマウスの2年の試験です。表40のとおり、体重増加抑制がやはり試験期間を通して認められたものでございます。雄の4,900 ppmの腎皮質癒痕ですけれども、肉眼所見でしたので、長野先生に削除いただいております。ほかにも700 ppmになりますけれども、腎蒼白化を削除しております。

2世代繁殖試験は特にコメントをいただいております。表40、腎肥大を削除させていただいております。

46ページの8行目から、ラットの試験になります。こちらは47ページの1行目、親動物で流涎がありましたが、こちらは発現時期が不明で、体重増加抑制については妊娠14日以降に認められました。

(3)のウサギの試験ですけれども、体重増加抑制が250mgで妊娠6～8日の増加量がふえておりまして、21行目からの【事務局より】で、体重増加量が減少しておりました。対照群の70 gの増加に対して、250 mg/kg体重/日投与群では41 g減少ということでしたので、こちらの250 mg/kgについては急性参照用量のエンドポイントとして挙げさせていただいております。

一方、その下の50 mg/kgにつきましては、【事務局より】の中ほどになりますけれども、対照群70 gの増加に対して、投与群50 mg/kgでは23 gの増加で、上の用量に比べると減少までしていないという程度でしたので、こちらはエンドポイントに挙げていないという整理をさせていただきました。

また、【事務局より】の②でございます。早期胚死亡の増加が認められておりますが、この用量で、母動物で体重変化が認められていたということで、エンドポイントにはしていないという整理をさせていただきました。納屋先生からは、この案については了解ですという御意見をいただいております。

47ページの23行目から、ウサギの②の試験になります。こちらは最高用量300 mg/kgですけれども、こちらで死亡が妊娠26日にございましたが、死因が不明ということもあり、こちらはエンドポイントに挙げておりません。

20行目からの【事務局より】にございますとおり、300 mg/kgに関しましては、妊娠6～9日の増加量25.52 gに対して、56.33 g減っていたという情報がございましたので、こちらでも急性参照用量のエンドポイントとして挙げさせていただきました。こちらでも納屋先生からは、了解というコメントをいただいております。

22行目からの(5)発達神経毒性試験(ラット)でございます。こちらは48ページの29

行目から、立ち上がり回数の増加が母動物でございましたけれども、妊娠18日もしくは哺育期間に認められたものということで、エンドポイントには挙げてございません。

この試験ですけれども、49ページの6行目の後ろのほうから読んでいますが、児動物の雄で自発運動量の低下や驚愕反応に対する潜時の延長、雌では驚愕反応の振幅の増加などが認められております。

これに関しまして、14行目からの【事務局より】になるのですけれども、過去の評価の議事録を確認しましたところ、発達神経毒性試験のあり、なしの判断で、ない場合はないと書いていただいていた、この場合は特に書いていないので、あるのかなと思ひまして、14行目から確認させていただいた次第です。総合的には神経毒性は弱いけれども、あったということになるので、著しい明確なものではないということですので、このような書きぶりで問題ないと以前に評価されておりました、発達神経毒性ですので、念のため、この記載ぶりのままでよろしいかだけ、御確認をいただければと思い、【事務局より】でお伺いさせていただいた次第でございます。御確認をお願いいたします。

遺伝毒性につきましては、49ページの表44、50ページの表45にございますとおり、原体、代謝物ともにいずれも陰性の結果でございます。

50ページの一番下のほうから、その他の試験でございます。その他の試験につきましても、体重増加抑制などが認められたものについては括弧で追記をさせていただきました。

52ページの27行目から始まる（3）児動物の成熟に対する影響試験（ラット）ですけれども、妊娠17日から投与しておりまして、体重増加抑制が妊娠17～20日、摂餌量減少もあったということで、非常に高い用量で5,000 mg/kg体重/日の投与群ですけれども、こちらもエンドポイントに入れております。

53ページの17行目、（4）の免疫毒性試験と（5）の試験ですけれども、JMPRの評価書にあったものを記載させていただきました。いずれもこの試験条件下で免疫毒性は認められなかったという内容でございましたので、その内容をこちらに記載させていただいたものでございます。御確認いただければと思います。

55ページから、食品健康影響評価なります。今回若干記載ぶりの修正などをさせていただいております。

まず、動物体内運命試験です。吸収率について追記させていただいております。低用量群で20.6～38.8%、高用量群で13.1～14.5%ということで記載させていただいております。過去の記載で最大でも51%であったという点をもう一度見直して修正させていただいたものでございます。

20行目から、植物体内運命試験の結果につきましても、10%TRRを超えて認められた代謝物がわかるように少し記載整備をいたしました。また、もとの記載では代謝物Ⅷについての記載がなかったのですが、10%TRRを超えているものということで、22行目に追記させていただいております。

35行目、免疫毒性試験の情報がございましたので、免疫毒性は認められなかったという

記載となるように追記をさせていただいております。

56ページの2行目から、植物体内運命試験の結果が始まる文章です。暴露評価対象物質に関する文章で、10%TRRを超える代謝物として、Ⅳ及びⅧが認められたということ。Ⅳはラットにおいて認められなかったけれども、以降は前回までの審議で御審議いただいている内容をそのまま記載させていただいております。Ⅷがラットで認められているけれども、10%TRRを超えたものとして検出されたというものであることを追記して、最近の記載ぶりに若干修正させていただいたものでございます。

ADIにつきましては、前版までと変わらず、0.031という数字。

急性参照用量ですけれども、ウサギの発生毒性試験を根拠に1ということで、ここに記載させていただいておりますが、詳しくは62ページを御覧いただければと思います。こちらは先ほど御確認いただきました、ラットがその他の試験の非常に高用量で体重増加抑制が認められたということで、それをエンドポイントにしたもの。ウサギにつきましては、発生毒性試験の①と②で、無毒性量は①が50、②が100なのですが、それぞれ影響が認められた用量が250、300であることと用量設定の関係で、2つの試験を総合して考えると100で影響がないと考えられるかと考えましたので、①と②の総合評価ということでエンドポイントとなる無毒性量は100として、急性参照用量の案を作らせていただきました。

61ページになりますけれども、長野先生からコメントを頂戴しております。58ページの2年間の併合試験のJMPRの所見のところですが、古い評価書の内容のままになっておりまして、新しいJMPRの評価書に合わせて修正させていただいております。

海外の急性参照用量の設定状況は56ページ、57ページを御覧いただければと思いますが、ウサギの試験で2本あるものを総合的に評価して100ということで、JMPRとEUとも設定しております。米国は設定不要という判断になっております。

説明は以上になります。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございました。

いくつかの記載整備等が永田先生、事務局からも出されております。確認するところは17ページの代謝物同定・定量で、26行目からのボックスに永田先生から、抱合させる官能基がないということで、事務局で確認し、それを踏まえて修正を加えたということですが、永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

今お話があったように、抱合を受けるためには大体アミノ基か水酸基が主ですね。ほかのSHもありますけれども、少なくとも加水分解をしたら、その官能基が出てくるはずのものが1つです。17行目からの書きぶりは未変化のエトフェンブロックスが検出されたとなっていますので、以下のものもそれが検出されたのだろうということが考えられると思います。それが妥当だと思います。

そうすると、今、言いましたように、そもそも未変化体の化合物にはそういう官能基がないし、検出されたのが親化合物であるので、抱合体という内容の書きぶりは間違いだろうと思ってコメントをしました。

○西川座長

事務局の修正案でいいですか。

○永田専門委員

訂正でいいと思います。結局よくわからないというところが大きな原因で、それでよいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

あといくつかの記載整備があって、毒性については現行の評価書のスタイルに合わせるということで、検体の摂取量等の表を加えとか、所見でマクロ所見を中心に削除するか、そういう修正が加わっております。

特に問題はないかと思いますが、47ページと48ページにウサギの発生試験①、②についてですが、【事務局より】ということで確認の事項があります。それに対して、納屋先生は了解ですといずれもお答えになっておりますので特に問題はないかと思いますが、納屋先生、何か補足はございますか。

○納屋副座長

これで結構です。

○西川座長

では、事務局の修正案のとおりにしたいと思います。

49ページ、発達神経毒性の判断についてですけれども、これは第二部会でしたか。

○堀部課長補佐

確認評価第二なので、現行の第四です。

○西川座長

発達神経毒性のあり、なしについて記載するかどうかということですね。

○横山課長補佐

特になしと言い切るのであれば、今のままでよろしいかということです。

○西川座長

そうですね。現行でもそのような取り扱いをしていると思いますので、私は第四部会に所属している専門委員として、このままでよいと思いますけれども、いかがでしょうか。

それでは、そのようにしたいと思います。

あとは特にはなかったかと思うのですが、61ページに長野先生から、JMPR2011年の記載に従って整理したほうがよいということで、そのとおりに記載内容が修正されたということになっています。

最後の点はARfDについて、ウサギの発生毒性試験②の無毒性量から設定しているので

すが、それでよいかどうかについて御意見をいただければと思います。

○吉田専門委員

その前に1つ目のウサギの試験は、この値でよろしいのですか。オーバーオールのNOAELはとっていないのですか。JMPRはたしか2つのウサギの試験をあわせてオーバーオールにしましたね。それでこの値をとったのですが、日本の最初の評価のほうが1段低いものでとっているのですけれども、そこを確認していただいてよろしいでしょうか。古い評価資料と混ざっているのです。

47ページの①で、ARfDのエンドポイント検討と事務局で書いてくださっているのですが、これではなくて、実際にARfDは②のほうから設定しているわけですね。そうなってくると、これを採用しなかった理由を書いて。私がもし理解を間違えているのなら、ごめんなさい。

○西川座長

多分それは47ページの21行目からのボックスの①の真ん中あたりで、50の体重増加抑制は急性参照用量のエンドポイントにしなかったということですから、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

では、日本としては、特にここはオーバーオールとはとらないということでよろしいですね。

○横山課長補佐

62ページで、用量との関係で最終的にはオーバーオールにしたいなど、案はそうなっていて、その説明がこの表にしかなかったのも、今の吉田先生の御質問になっているということですね。そのことをどこかに記載する必要があるという御意見ですね。

○西川座長

そういうことでしょうか。

○吉田専門委員

はい。

○横山課長補佐

そうしますと、それは食品健康影響評価のところよろしいですか。56ページの14行目では難しいですかね。すみません、書きやすさから考えて、48ページの②の試験の後ろのところに工夫して書いてみます。

○西川座長

それがすっきりすると思います。ありがとうございます。

それでは、ほかに全体を通して何かございますでしょうか。ないようでしたら、エトフェンプロックスのADIにつきましては、変更なしです。

ARfDにつきましては、ウサギの発生毒性試験②で求められた無毒性量である100mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した1 mg/kg体重と設定することとし、次回の第

122回農薬専門調査会幹事会で確認いただきたいと思います。

今後の進め方について、お願いいたします。

○横山課長補佐

評価書（案）を修正させていただきまして、次回の公開の幹事会でもう一度、その修正内容も含めて御確認いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、次が、農薬アミスルブロムの食品健康影響評価についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料1に基づき説明させていただきます。

経緯でございますが、4ページを御覧いただければと思います。今回、第4版の御評価をいただくもので、2015年1月に適用拡大に関連いたしまして、評価の要請があったものについて、本日御評価いただくものでございます。

今回追加された試験は作物残留試験成績のみでございます。この試験と今回は急性参照用量の設定について、特に御審議をお願いできればと思います。ただ、少し評価書（案）が古いバージョンであったため、最近の記載ぶりに合わせて記載整備をさせていただいてございまして、今日はコメントをいただいた部分とその追加のデータ、急性参照用量を中心に説明はさせていただきたいと思います。

10ページ、構造式の御確認をいただければと思います。スルファモイルトリアゾール骨格を有する殺菌剤でございます。

代謝に関しまして、13ページに永田先生からコメントをいただいておりますが、表2のパラメータについてです。高用量のほうが低用量に比べて $T_{1/2}$ の値が小さくなっているということで、この点について、これまで議論をされたでしょうかという御質問でございます。

初版の審議が平成18年になりまして、少し調べたのですけれども、解釈が難しいとの御意見が出されたようですが、解釈が難しいということで、それ以上の御議論はなかったということでございます。報告させていただきます。

代謝につきましては、若干の追記や記載整備を少しさせていただいておりますが、コメントといたしましては、14ページの16行目、永田先生に「血中で」ではなくて、「血中において」と修正をいただいております。

15ページの7行目、「投与後」と修正いただいております。

16ページの19行目から、「実質的には認められなかった」というのを「大きな差は認められなかった」と御修正いただいております。

動物代謝について、いただいているコメントは以上になります。

21ページから植物体内運命試験になります。

21ページの20行目の記載、ほかの代謝物というところで、認められた代謝物が列記して

あるのですが、この中にIがこぼれておりまして、與語先生に御指摘いただきました。修正させていただきます。すみませんでした。

22ページの1行目も與語先生から最大3.0%TRRと修正いただいております、理由としては、代謝物によって定量限界が異なることが想定されるため、記載ぶりの適正化をしていただきました。ありがとうございました。

22ページの30行目、こちらにも未同定を含む代謝物がと修正いただいております、この代謝物が4～6成分が認められたという中に同定されたものを2つ含むので、このほうがわかりやすいということで適正化をいただきました。

23ページの19行目、28行目につきましても、記載整備をいただいております。

27ページまで飛びますけれども、土壌表面光分解試験でございます。22行目からの記載と34行目の記載、上路先生と與語先生で若干異なる修正をいただいておりますので、後ほど御意見をいただければと思います。

28ページの5行目につきましても、試験条件を適切にということで、上路先生から修正をいただきました。

30ページの8行目も同様に試験条件の記載の適正化について、上路先生から修正をいただきました。

31ページ、作物残留試験成績です。今回、試験成績が一部追加されましたが、最大残留値に係る記載については本文中の修正はございませんでした。31ページの13行目になりますが、ほうれんそうの部位が記載されておりましたので、(茎葉)と追記させていただいております。

また、別紙3につきまして、與語先生からPHIの部分の脚注の記載ですけれども、架空の脚注をbとして記載してしまいまして、申しわけございません。aに修正しております。ありがとうございました。

毒性について、32ページからです。一般薬理試験ですけれども、2,000でも投与による影響はなしという結果でございます。急毒が33ページで、やはり経口のLD₅₀は5,000超と高い値になっております。

代謝物に関しましては表19になりまして、この中で若干認められた所見の追記などをさせていただきます、三枝先生から発生時期を投与2時間までにと追記いただいております。

33ページの8行目からの(2)急性神経毒性試験(ラット)がございまして、こちらは前回までの御審議では、無毒性量が最高用量で2,000と御審議いただきまして、急性神経毒性は認められなかったと御判断をいただいていたものでございます。これに関しまして、EPAのほうで急性参照用量の設定根拠としておりましたので、再度御確認をお願いしたものでございます。

【事務局より】で、EPAでは脳重量の減少が2,000 mg/kgで認められたことをエンドポイントとして、急性参照用量のエンドポイントとしております。こちらについてはどう考

えていいかということで、【事務局より】でお伺いさせていただいたのですが、大変申しわけございません。私のほうで抄録を確認いたしまして、有意差マークがなかったもので、有意差のない変化であったので、今回も影響としなくていいと思ったとお伺いを書かせていただいたのですが、本日、先ほど報告書を見ましたら、有意差がついておりまして、慌てて剤の順番を変えて確認していたところでございます。

今、机上にお配りしたものが報告書の記載でございまして、1ページをおめくりいただきまして、雄の脳のデータがございまして、この右端のBrainのところ、第4群ですね。最高用量の1.76という重量は対照群に比べて重量が少ないということで、bのマークがついておりまして、方法がDunnetとWilcoxonの多重検定が実施されているということでございました。

抄録では、それらの検定がされたというのは書いてあったのですが、有意差マークがなくて、そちらが誤記であったということでございます。大変申しわけございませんが、このデータを有意差があったという前提で再度御確認をお願いできればと思います。大変申しわけございませんでした。

先生方から、あらかじめいただいていたコメントといたしましては、長野先生と浅野先生からいただいております、長野先生からは有意差がないという御指摘だったので、この点はすみませんが、今日、もう一度御確認をいただきたいという点です。ほかの試験も御覧いただきまして、ほかの試験でも大きな脳重量の変化が認められていないということも理由に挙げていただいているところでございます。浅野先生からは、やはり有意差のない程度の低い変化ということでした。申しわけございません。

亜急性以降の毒性試験ですけれども、今回追加とかはないのですが、若干記載整備をさせていただきます。

35ページを御覧いただきまして、浅野先生からコメントをいただいております。具体的には、評価書の一般毒性のところを通してですけれども、血液生化学的検査ですとか、さまざまな検査結果につきまして、有意差があったようなものについて比較的全て挙げて、なぜ影響ととらなかったかということが説明されております。

また、35ページの4行目になりますけれども、病理や関連するものが認められないときの比重量だけの変化について、影響としなかったということをわざわざ説明しております、最近の評価書では、このへんはもう全然書かないというような整理をしていただいているところではございますが、今回これまでにもう既に御判断をいただいた部分であるということで、事務局案としてはこのまま残させていただいたものでございます。扱いについて御意見があれば、お願いできればと思います。

三枝先生から、35ページの20行目からになりますけれども、体重増加抑制の時期について詳しく脚注まで使って記載しているのですが、投与初期の影響でないものについて、そんなに詳しく書いてもわかりにくいだけだという御指摘かと思います。同様の御指摘を吉田先生からもいただいております。

先ほどの公開の審議でも御意見をいただいたのですけれども、特段、急性参照用量の設定に関係のない部分については、括弧内を削除してしまうというような整理をさせていただいてはいかがかなと思いますけれども、御意見をいただければと思います。

36ページのイヌの試験も同様です。

38ページまで飛びます。イヌの1年の試験です。浅野先生からコメントをいただいているのが、16～17行目の波線の分です。胸腺の小型化が認められ、病理組織学的検査で認められた退縮/萎縮の程度と関連していたというものです。胸腺の小型化は肉眼所見でして、病理所見と関連していたというのですけれども、そちらも用量相関性がないということで、さらに表25の中にも、病理の結果も所見も何も記載されておらず、今の目で見ると、この所見が影響なのか、影響でないのかもわかりにくくなっております。用量相関性もなかったというようなことも踏まえまして、削除してしまってもよろしいものか確認をお願いできればと思います。

39ページ、併合試験でございます。こちらは29～30行目、吉田先生から記載の修正をいただいているところでございます。この試験ですけれども、表27は今風の記載ぶりになるように、41ページ以降、表27-1と表27-2に機械的に修正させていただきました。さらに体重増加抑制の発生時期などをずるずる書いてしまいましたので、わかりにくくなっている部分については脚注を整理するなどさせていただきたいと思います。

さらに長野先生、三枝先生から御指摘いただいているのですけれども、本試験では発がん性試験群では200 ppm投与群がございません。そのことが表27-1を見てもわからないので、表27-1の200 ppmのところ慢性試験群のみと書くというような工夫をさせていただければと思うのですが、御確認をいただければと思います。

長野先生からは、40ページの6行目にございますけれども、発がん性試験群の最低用量は2,000 ppmなので、無毒性量は雌雄とも2,000 ppm未満だと思いますというような御指摘もいただいているところでございます。

表27-2の中の所見ですけれども、43ページの10,000 ppmの雌雄で認められている所見ですけれども、この用量では有意差がなくて、上の用量からという所見でして、それに合わせて、三枝先生から、上の用量に所見を移動するという修正の御意見をいただいております。

44ページの表につきましても有意差マークが、事務局でこの整理をしているものについて、用量を1段間違えて脚注をつけている部分がございます。所見については現状の記載は前回までに先生方に御判断いただいていたものですので、有意差マークの間違いだけなのですけれども、もう一度、元資料を確認して、つけ直させていただきます。

その中で、三枝先生から、雌の800 ppm以上投与群にございます、腎血管周囲性リンパ球細胞集簇ですけれども、これは800 ppmのみの変化ということで、今回、削除の御意見をいただいております。御確認をお願いできればと思います。

45ページから、生殖発生毒性試験でございます。まず、吉田先生から、45ページの18

行目、「無処理」ではなくて「無処置」と御修正をいただいております。

46ページに御意見をいただいておりますが、表33の中に原始卵胞数減少という所見が雌の親のF₁世代の最高用量にございます。原始卵胞に関する影響である場合は、急性参照用量の設定にも影響する可能性があるということで、本当に原始卵胞の数が数えられたのかということで御確認をいただきました。これに関しては以前の御審議の中でも御確認をいただいていた記録がございまして、報告書の確認とともにそちらも確認しましたが、やはり原始卵胞数が検査されていたということでございますので、まず、報告させていただきます。

47ページからが発生毒性試験になります。47ページからのラット②の試験ですけれども、48ページの16行目、催奇形性は認められなかったという記載がございせんでしたので、今回は追記させていただきました。御確認をいただければと思います。

48ページの（４）のウサギの試験ですけれども、こちらがEFSAのほうで急性参照用量の設定根拠となった試験でございます。本試験につきまして、体重増加量ですね。こちらは49ページの【事務局より】で説明させていただいておりますが、最高用量の300 mg/kg体重/日の投与群の母動物で体重減少が認められております。その程度について、対照群で20 g減っているものに対して、投与群で100 g減っているというような変化でございました。エンドポイントには挙げていないのですけれども、御確認をいただければと思います。

この事務局よりで記載がなかったのですが、摂餌量につきましては、1日ごとに記録がございまして、妊娠6～7日というのが投与1日目になると思いますけれども、その時点で300 mg/kg体重/日投与群では、対照群103 gに対して46 gと大幅に減少しておりましたので、御説明させていただきます。

遺伝毒性に関しましては、49ページからでございます。表34の一番下、小核試験ですね。ラットの試験でFischerラットの肝細胞を用いた試験ですけれども、「幼若ラット」と本間先生から御追記をいただきました。ありがとうございます。

続きまして、その他の試験でございます。54ページになります。少し記載ぶりを修正させていただいている部分ですが、54ページの16行目、長野先生に御確認いただきまして、「肝臓中のROSは雄ラット及び」、事務局で「雌」と直しておりますが間違いで、長野先生からいただいた御意見は、両方とも雄ですので、「雄ラット及びマウスで増加が認められ」と直すべきところを間違えておりました。そのように修正させてください。失礼いたしました。

御指摘を受けまして、もう一度、表40を見直しまして、55ページの一番下のところですね。測定は雄のみということで、わかるように記載を修正しております。

55ページの17行目、「遺伝子傷害」のところで「傷害」の漢字を直させていただきます。

吉田先生から、「慢性炎症が誘発されたことによる」というところは、「慢性炎症が誘発された二次的な影響」と御修正いただきました。

58ページの6行目からの卵巢発達影響試験ですけれども、59ページ、本剤で卵巢や子宮に対する影響が認められまして、その他の試験で出生時の卵巢を見たり、この試験では食事制限などをして、そのメカニズムが検討されたわけですが、その結論の部分になります28～30行目ですけれども、卵巢及び子宮に対する影響は摂餌量減少による体重減少の二次的な影響が大きいと考えられたとなるように、吉田先生に御修正をいただいております。

62ページから食品健康影響評価になります。本文の修正に合わせて、食品健康影響評価を修正させていただいております。

毒性に関しましては、20行目からになります。主な所見は、肝臓、腎臓の所見のほか、胃の所見がございますが、こちらは「慢性炎症：ラット」ということで吉田先生に御修文をいただいております。

25行目、卵巢等への影響に関する追加検討の結果、哺育期間中の児動物の摂餌量低下による影響というよりは体重低下による影響かと考えまして、今回修正させていただきました。

27行目から、腫瘍の発生に関する記載で、28行目の雌の変化につきまして、長野先生、浅野先生から、それぞれ修文をいただいております、記載について御指示いただければと思います。

63ページ、2行目からの記載ですけれども、メカニズムのその他試験の結果のまとめとなっております。こちらは腫瘍性のほうの検討になります。こちらはその他の試験のところにまとめたほうがよいという御意見を吉田先生からいただきまして、54ページのその他試験の該当部分の一番最後のところにまとめを移させていただいてよろしいかなと考えているのですけれども、そのような場所でよろしいか御確認をいただければと思います。

ADIに関しましては、64ページのとおり変更なしで、イヌの試験を根拠にしたもので、今回は急性参照用量については設定の必要なしで御提案させていただきました。一方、米国とEUでは設定がされているところでございます。

63ページの29行目から、吉田先生から御指摘をいただいております。1つ目が、ラットの原始卵胞の減少の有無。ウサギの発生毒性試験での体重及び摂餌量の減少について、きちんと確認が必要ですよというコメントをいただいているところでございます。

御説明は以上になります。

○西川座長

では、順番に行きたいと思います。修正は結構多いのですが、主に記載整備、現行の評価書に合わせるといった修正ですので、確認が必要なところを中心に見ていきたいと思います。

27ページの23行目と27行目、上路先生と與語先生から2つの修正案が出ております。大した違いはないように思うのですが、どちらかに決めていただければと思います。

○與語専門委員

上路専門委員の表現にしてください。

○西川座長

それでは、上路先生の修文を採用したいと思います。

毒性の部分で、34ページ、これは最後にやればいいかなと思うのですが、急性参照用量のエンドポイントとして、米国、EPAでは脳重量の減少を根拠として設定しているので、これは当初、有意差がないということだったのですが、先ほど配布していただいた資料では有意差があるということでした。長野先生と浅野先生から、これについて御意見をいただききたいと思います。

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

まず、有意差がないというので採用しないほうがよいと思ったのですが、プラスアルファで90日亜急性試験で投与量が1,720 mg/kgで投与している、あるいは慢性毒性試験で投与量が1,160 mg/kgで投与していますけれども、同じように脳の実重量の低下があるのですが、5%と4%なので、1回だけの投与で7%の減少があったというのは考えづらいなと私は思いました。

○西川座長

ありがとうございます。

浅野先生はいかがでしょう。

○浅野専門委員

内容としては、今、長野先生がおっしゃったとおりだと思いますけれども、有意差があるという点を注意した場合、単回の投与ですけれども、これは一番高い用量なので、残してもいいのかなと。急性参照用量の考慮にしたというところは残してもいいのかなと考えましたけれども、いかがでしょうか。

○西川座長

また改めて急性参照用量については議論をしたいと思いますので、ここでは次に行きたいと思います。

38ページのイヌの1年間試験について、16～17行目に胸腺の小型化という所見が書いてあるのですが、表にもないということで、これは削除してはどうかという浅野先生の御意見ですけれども、これはないほうがいいと思いますので、削除したいと思います。よろしいでしょうか。ありがとうございます。

次が46ページ、ラットの2世代繁殖試験について、原始卵胞数の減少という所見が見られていて、もしそうであれば、ARfDの設定根拠になる可能性もあるということなので、これは申請者に確認をお願いしたいという吉田先生の御意見ですが、吉田先生、補足をお願いしますか。

○吉田専門委員

今回はフルセットが出されていて、原始卵胞という用語があることは確認しました。100 μ おきに5枚切片をとって数えているということです。時間がなくて恐縮です。

れども、56ページの表33を見ていただきたいのですが、この卵巣の萎縮というのが親世代Pではなくて、F₁で非常に強く出ていまして、特に雌の最高用量はむちゃくちゃ高い用量ですけれども、体重が100 g減っています。ですから、恐らく申し上げる変化は全て低体重によるものと考えます。生育中の性周期の延長、交尾率、卵巣、子宮、下垂体にはキャストレーションセルが出ているということがありまして、そもそもこういう用量で繁殖試験として、もう成り立っていないような試験を評価することは難しいというのが私の御提案です。

ですから、ここでいろいろ見えているけれども、この表からはそれがなかなか読み込めないで、そこを書き込むことによって、この用量は既にいわゆる発がん性試験ではMTTをはるかに超えていて、繁殖試験として成り立っていないのではないかと病理担当の吉田としては思ったのですが、納屋先生がそれにアグリーしていただければ、そのような書きぶりにして、ここの全てのエンドポイントはARfDの設定根拠としないということができるのではないかと思います。いかがでしょうか。

○西川座長

納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋副座長

吉田先生のお考えに賛成ですし、強制経口投与1,500 mg/kgやって、お母さんの卵巣にも影響がないということを別途検討しておりますので、ここは毒性学的な重要度はそんなにないと考えていいのではないのでしょうか。

○西川座長

そうすると、どこかに追記するということになるかと思いますので、案文については吉田先生と事務局で相談の上、決めていただければと思います。

次が、49ページの一番上のボックスで、ウサギの発生毒性試験の結果に基づいて、EFSAでは急性参照用量を決めているということです。この【事務局より】の母動物における体重減少について、急性参照用量のエンドポイントとしなかったという事務局の考えに対して、納屋先生はその判断を支持するということですのでけれども、補足をお願いしますか。

○納屋副座長

前々からラットやウサギの発生毒性試験を急性参照用量の根拠とEUはしておりますが、その科学的根拠を示していただきたいとお願いしながら、示していただいております。ただ、なぜやったかという、投与期間中、毎日体重測定をしていますので、初回投与の翌日に体重推移が確認できるというのが理由のようです。この試験もそういうふうにして、翌日は対照群を含めて、僅かな体重増加抑制というのが出ておりますが、事務局の御判断のように、その差は僅かであるという御判断ですね。

本日のほかの剤におきまして、同じような物差しで事務局はやはりこの程度の変化であれば、僅かだから、急性参照用量のエンドポイントにはしないのだという御判断をされていて、そのことに関しまして、私はその御判断で構いませんと申し上げております。

そのようなことで、物差しがぶれてはいけませんし、前の剤との整合性を図る意味でも、ここはとらなくてよいと判断しております。

○西川座長

ありがとうございます。63ページの29行目からのボックスで、吉田先生から今の点について、EUでは採用しているけれども、ということですが、今の納屋先生の説明に対して御意見をお願いします。

○吉田専門委員

これは検討したということが大切で、私は必ずしもウサギをとるべきではないとは思っていないタイプなのですが、今回とらなくていいと思ったのは、0～6日で同じ振幅がほかの群であるのですね。ということは、その後の同じ幅が投与開始前に同じ体重の幅のあるということと、もう一点、この剤は単回によって起きる変化が余りなくて、例えば体重にことにおいても繰り返し投与によって起きる変化が毒性のプロファイルの特徴だということで、事務局案でよろしいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

もう一つ、63ページの9行目から吉田先生の御意見で、2～9行目まで波線の部分はほかのところに移したほうがよいということですが、事務局の説明では、どこに移すのでしたか。

○横山課長補佐

その他試験の54ページの表40の下です。

○西川座長

表40の下に移動させるということですが、よろしいですね。確かにそのほうがいいと思います。ありがとうございます。

そうしますと、あと大きなところはEPAが採用しているラットの急性神経毒性試験における脳重量の変化。これをどのように考えるかですが、先ほどの御意見では、浅野先生は高用量での変化ですし、採用してはどうかとお考えだったのですが、長野先生は採用しないほうがよいということですが、もう一度、御意見をお願いしたいと思います。

長野先生、いかがでしょうか。

○長野専門委員

やはり発がん性と亜急性毒性試験で、同じような用量で長期投与をしても多少、脳重量の影響はあるけれども、大したことはない。したがって、1回で投与した7%の低下は投与の影響としないほうがよいと思います。

○西川座長

先ほどと同じお考えということですね。

浅野先生、いかがでしょうか。

○浅野専門委員

程度を見ても7%と少ないところですし、長期投与をした場合でも、それよりも低い水準であるということで、今の長野先生のお考えに同意します。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○吉田専門委員

私はこの急性のものは否定する根拠がありませんので、とってもいいと思うのですけれども、幅が10なので、その間に90日が入りますので、90日では一番上でも6,300ですから500 mg/kgは影響が出ていないということは、これはカットオフ値以上なので、影響ないとしたほうがリーズナブルではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

山添先生、どうぞ。

○山添委員

体重減少のことで気になることで1つ。この物質はpH 4とpH 9で溶解度が1,000倍違う非常に変わった薬物です。恐らくこれは大量投与したときに、胃の中にたまってしまって、止まってしまって、結局それで刺激が前胃に対する障害を起こしていて、餌を食べた後に膵液が出てくるので、それが溶けて再度上がってくる。PKも変なピークで解釈ができないというのもそういう原因で起きているので、恐らく体重の低下も結局は溶けない物質が消化管にたまっているために摂食障害が起きて出てきているのであって、薬理的な効果で体重が低下したとは考えにくいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

○堀部課長補佐

先ほど赤池先生がお帰りになる前に、この分野でしたので、気になったので、赤池先生の感触を伺ってみました。すごく迷っておられたというのが、まず本音です。微妙だなとおっしゃっていました。脳というのは基本的に重量変化をほとんどしない臓器なので、有意差がついた変化だと言ったのは気になりますと。変化の程度を見ても、脳重量として僅かだとは言いつらいし、比重量で有意差がつかないことでも、逆に変化しない臓器だけに気になりますとおっしゃっていました。ただ、ほかの先生の御意見も聞いてみたかったのだが、という感じでしたので、そこは先生方の御議論の結末にもよるのかなと思います。

先ほど吉田先生から、これをとってカットオフ値だという御発言もあったようでしたので、そのへんでもし合意いただけるようであれば、そんな考え方もありますかというので、赤池先生にも確認がとれれば、それでもいいのかなと、議論を伺いながら考えておりました。

○西川座長

多分それが一番いい方法かなと思います。長野先生、よろしいですね。

○長野専門委員

そうですね。

○西川座長

浅野先生もよろしいですね。

○浅野専門委員

はい。

○西川座長

では、そのような取り扱いにしたいと思います。

この剤については修正がたくさん出ておりますけれども、全体を通して何か言い忘れたようなことがありましたら、お願いいたします。

もしもないようでしたら、本日の審議を踏まえまして、アミスルブロムのADIにつきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である10 mg/kg体重/日を安全係数として100で除した0.1 mg/kg体重/日といたします。

急性参照用量、ARfDにつきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性所見が全てカットオフ値以上になるので設定しない、とし、この結果を次回の第122回農薬専門調査会幹事会で確認いただきたいと思います。

今後の進め方について、事務局からお願いいたします。

○横山課長補佐

今、座長に御説明いただいたとおり、次回に向けて評価書を修正させていただきまして、次回、公開でもう一度、内容について御審議いただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

そのほかに何かございますでしょうか。事務局から。

○堀部課長補佐

事務局からは特にございません。時間を超過して申しわけございませんでした。

○西川座長

それでは、これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、第121回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。