

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第60回会合議事録

1. 日時 平成29年1月20日（金） 14:00～15:58

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（アミノシクロピラクロール）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）

浅野座長、平塚座長代理、佐藤専門委員、清家専門委員、林専門委員、本多専門委員、森田専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

上路専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員、山本委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、小牟田専門職、高嶺専門職、岩船係長、諧係長、小田嶋係員、薩摩技術参与

5. 配布資料

- 資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料2 アミノシクロピラクロール農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）
- 机上配布資料 アミノシクロピラクロール参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第60回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方9名、専門参考人の先生、今日は上路先生に

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。

まず、議事に入ります前に、先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、その御報告をさせていただきます。このたび、熊谷委員が退任されまして、新たに山本委員が就任されました。

○山本委員

皆さん、こんにちは。1月7日付で食品安全委員会委員に就任いたしました山本でございます。

熊谷委員の後を受けてということですので、微生物とかウイルスとか、そちらのほうの担当になります。私自身は食品安全委員会発足以来、ずっとプリオン専門調査会の専門委員をやってまいりました。そういう関係で今後やっていくわけですけれども、こちらの部会は初めてということですので、勉強させていただきたいと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（アミノシクロピラクロール）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、よろしく申し上げます。

事務局より、資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐 お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 アミノシクロピラクロール農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

机上配布資料といたしまして、アミノシクロピラクロールの参考資料、こちらは暴露評価対象物質を御検討いただくときの参考資料としてお使いいただきたいと思いますと考えております。

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、事務局までお申しつけいただければと思います。

○浅野座長

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」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。

○横山課長補佐

本日の議事に関する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、報告を申し上げます。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。

以上です。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それでは、農薬（アミノシクロピラクロール）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含めまして、事務局より説明をお願いいたします。

○小田嶋係員

それでは、資料2をお願いいたします。

6ページをお願いいたします。アミノシクロピラクロールは、6. 構造式のような構造式になっております。本剤は植物体内中にオーキシシンが過剰に存在する状態を引き起こし、細胞分裂を阻害して正常な生育を抑制することにより、成長を阻害するものと考えられています。

今回、インポートトレランス設定の要請が来ております。設定の対象について、本文では、「家畜の可食部及び乳」としておりましたが、上路先生より、家畜ではトリ（卵）も含まれます。本剤は反すう動物のみに限定されているようですが、確認してください、とコメントをいただきましたので、そのように修正いたしました。

8ページから、II. 安全性に係る試験の概要でございます。

本剤は2種類の物質、アミノシクロピラクロールとそのメチルエステル体を用いて試験が行われています。アミノシクロピラクロールはもともとメチルエステル体として開発が進められておりました。試験の幾つかはメチルエステル体を用いて行われています。その後、遊離体でも安定であることがわかったため、遊離体が原体とされて、その後の試験は遊離体を用いて行われているという経緯がございます。そのため、評価書案中にはメチルエステル体と遊離体の試験の両方がございますが、その扱いについて、8ページの10行目から記載してございます。

当初、事務局からは、メチルエステル体は仮に処理をしたとしても大部分が直ちに遊離体になると考えられるので、両者の結果を同等に扱うと御提案をしておりました。それに対して、相磯先生からは、11行目の「処理」という言葉について、動物を用いた試験で「投与」、植物を代謝とした試験で「散布」という意味で使われていると思いますが、評価書案の書きぶりではどのような処理なのか曖昧ですと書きぶりについての御意見をいただきましたので、「動物への投与並びに植物及び土壌への処理」と修正をいたしました。

小澤先生からは、メチルエステル体の多くが処理後直ちに遊離体となるというのは、少

なくとも植物においては間違いではないかという御指摘をいただきましたので、そちらを踏まえて修正をいたしました。当初の案では、メチルエステル体の結果も同等に扱うとしておりましたが、メチルエステル体の結果も評価に用いるという書きぶりに修正をしています。御検討いただければと思います。

9ページから、1. 動物体内運命試験でございます。全体について、平塚先生からは、特段コメント等はありません。小澤先生からは、少なくともラットを用いた体内運命試験では、代謝されにくく、特段の蓄積もなさそうです。代謝を専門とする委員として、毒性的見地に立って本剤のプロフィールをみましても、あまり問題はないように見受けました、といただいております。

(1) ラット①の試験でございます。①吸収の試験が単回投与のみで行われています。薬物動態学的パラメータは表1に示されているとおりです。吸収率は、168時間後には、雄で少なくとも37.5%、雌で少なくとも56.2%と算出されました。

②分布については、168時間後にはカーカスにごく僅か認められましたが、ほかの組織及び臓器では検出限界未満という結果となりました。

10ページから③代謝の試験です。未変化のアミノシクロピラクロールのみが認められたという結果になっております。

④排泄の試験については、表2に示されているとおりです。投与放射能は尿及び糞中にそれぞれ36.3～55.8%TAR、32.1～51.7%TARが排泄され、そのほとんどが投与後24時間で排泄されるという結果となりました。

次に10ページの26行目から(2) ラット②の試験で、こちらは単回投与と反復経口投与の両方が行われています。

11ページから①吸収の試験です。薬物動態学的パラメータは算出されておりませんが、最終投与6時間後から減少し、最終投与24時間後には10分の1程度となったという結果でございます。吸収率については48時間後に雄で少なくとも35.3%、雌で少なくとも26.1%という結果でございます。

②分布(ラット)については、表3に示されているとおりです。投与方法、投与量及び性別による分布の違いは認められず、胃腸管、膀胱、腎臓に多く認められるという結果になりました。単回投与では72時間後にはほとんどの臓器及び組織で定量限界未満という結果になりました。

13ページから③代謝の試験でございます。結果は8行目から書いてございますが、アミノシクロピラクロールはラット体内でほとんど代謝分解されないと考えられました。

④排泄の試験については、表4に結果が記載されています。投与方法、投与量及び性別による差は見られず、投与後72時間で大半が尿及び糞中に排泄されました。尿及び糞中には同程度が排泄され、呼気中には検出されなかったという結果となっております。

14ページから胆汁中排泄試験ですが、表5に結果が示されています。胆汁中への放射能の排泄はごく僅かとなっております。

14ページの12行目から（3）ヤギの代謝試験でございます。こちらはメチルエステル体を投与した試験になっています。投与放射能は主に尿中に排泄され、乳汁への排泄については経時的に増加するものの、非常に僅かとなっております。

尿及び糞中の主要成分はアミノシクロピラクロールが64.3%、ほかにごく僅かに未同定代謝物が検出されています。

乳汁、腎臓、肝臓、筋肉及び脂肪組織中の残留放射能及び代謝物は表6に示されているとおりで、臓器及び組織中の濃度は腎臓で最も高く、次いで胆汁中、肝臓中で検出されたという結果になっています。主要成分としては、いずれの組織においてもアミノシクロピラクロールのみが認められました。

代謝経路としては、メチルエステル体がまず速やかにアミノシクロピラクロールに代謝され、ラットと同様に大部分が尿及び糞を介して体外に排泄され、代謝はほとんど受けないものと考えられました。

動物体内運命試験については以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

動物体内運命試験の最初に戻っていただきまして、8ページに御意見をいただいている部分で、10行目からの網かけの部分。ここに関しまして、先生方から御意見をいただいています。もともとあった原体を用いた試験の結果と同等にというところ、これはアミノシクロピラクロールメチルエステル体、これを同等にというところがコメントをいただいた上で、評価に用いると変更したわけですね。この辺の記載方法に関しまして、これでよろしいでしょうか。先生方、御意見はいかがでしょうか。では、この書き方で決定したいと思います。

そのほか、動物体内運命試験では、結論としてはコメントがあまりなかったところで、13ページの代謝の部分。ラット体内でほとんど代謝分解されないということと、15ページにありますように、ヤギの体内でもラットと同様に大部分は尿及び糞を介して体外へ排泄されて、代謝はほとんど受けない。こういった結論になると思います。動物体内運命試験に関しまして、その他、追加の御意見はありますでしょうか。

では、次に植物体内運命試験をお願いします。

○小田嶋係員

15ページの15行目から2. 植物体内運命試験で、牧草のみで行われております。こちらの試験ではメチルエステル体を投与してございまして、試料中の残留放射能分布は表7、代謝物は表8に示されています。全ての時点で遊離体のアミノシクロピラクロールが最も多く、処理直後で10.0 mg/kg (64.2%TRR)、60日後で0.805 mg/kg (32.9%TRR) が検出されています。代謝物として、こちらではC、D、F、G及びHが認められておりますが、いずれも10%TRR未満という結果となっております。

牧草におけるメチルエステル体の主要代謝経路について、16ページの4行目から記載が

ございます。まず、メチルエステル体から遊離体への変化について、当初はメチル化と記載をしておりましたが、加水分解のほうが適切ではないかと平塚先生から御意見をいただいて、そのように修正をしております。

脱メチル化の反応ですけれども、16ページの8行目に網かけになっている部分、代謝物HがDになるところと、17ページの22行目の好氣的土壤中運命試験におけるメチルエステル体から遊離体への変換のところでも、脱メチル化という記載にしております。これらの記載について、事前に親委員の先生より、カルボン酸への変換という記載でもよろしいのではないかと御意見をいただきましたので、御紹介をさせていただきます。

牧草における代謝経路については、概要書180ページの図2を御覧ください。代謝経路の一番上にあるDPX-KJM44というのがメチルエステル体のことでございます。ここから真下に太い矢印でDPX-MAT28となっているのが遊離体への変換です。代謝物HからDの生成というのは、Hが一番左端にありますIN-QGC48という物質で、右斜め下でございますIN-QFH57がDになります。このIN-QFH57の構造式が間違っていて、右上の単結合のOはOHの間違いでございます。代謝経路の表記について御検討をいただければと思います。

3. 土壤中運命試験が17ページの5行目からでございます。土壤、水中の試験に関しては、特に先生方からコメントはいただいておりません。

(1) 好氣的土壤中運命試験ですが、こちらはメチルエステル体を用いて行われていません。試験の結果としましては、メチルエステル体が速やかにアミノシクロピラクロールに分解され、処理3日後には1% TAR未満となりました。さらに遊離体は処理3日後の91.2% TARから経時的に分解し、処理360日後には43.0% TARに減少しました。

主要分解物としましては、分解物Cが最大2.82、CO₂は処理360日後で23.1% TARとなっております。メチルエステル体と遊離体の合計値で推定半減期が245日となりました。

21行目からは代謝経路ですけれども、メチルエステル体の主要分解経路は脱メチル化による遊離体の生成、さらに脱炭酸による分解物Cの生成、最終的には結合性残留物又は環開裂による二酸化炭素への無機化と考えられたとしております。22行目の脱メチル化については、先ほど御説明を申し上げたとおりでございます。

18ページから(2) 好氣的/嫌氣的湛水土壤中運命試験でございます。こちらは遊離体のほうを処理しております、好氣的条件、嫌氣的湛水条件、いずれも土壤中の主要成分は未変化の遊離体となっております。分解物及びCO₂の生成は僅かであり、嫌氣的湛水条件ではほとんど分解を受けなかったという結果となっております。

19ページから(3) 土壤表面光分解試験でございます。こちらは遊離体を処理していません。光照射区、暗所対照区、いずれにおいても主要成分はやはり未変化体であり、分解物Cが5%ほど検出されています。

(4) 土壤吸着試験ですが、19ページの24行目から結果が記載されてございます。

4. 水中運命試験が20ページからでございます。

(1) 加水分解試験では、結果として分解物は認められず、アミノシクロピラクロールは

加水分解に対して安定と考えられました。

(2) 水中光分解試験については、緩衝液と自然水、暗所対照区を設定して行っております。緩衝液では試験開始360時間後でアミノシクロピラクロールが28.1% TARに減少し、分解物として、C、D、E、F、Gが認められています。

自然水では、アミノシクロピラクロールの分解は速く、192時間以降は認められないという結果になりました。分解物としては、D、E、F、Gと未同定分解物が1種認められています。

暗所対照区においては、緩衝液、自然水、いずれにおいても分解はほとんど認められませんでした。半減期については30行目から記載がございます。

5. 土壌残留試験については、参照した資料に記載がありませんでした。

21ページからは6. 作物等残留試験です。海外での牧草を用いた作物残留試験ですが、分析対象化合物は遊離体、メチルエステル体、C、D、Hと設定しております。最大残留値等に関しては8行目から記載がございますが、C、Dはごく僅かで、Hは検出限界未満となっております。

小澤先生より、投与した化合物について明記されていないので追記してくださいと御意見をいただきましたので、3行目に追記をしております。この試験では、メチルエステル体の加水分解後、幾つかの代謝物が生成することも明記されています。その点がヤギの代謝試験とは少し異なりますというコメントもいただいております。

上路先生から、後ろのほうですけれども、46ページの別紙3の1行目のタイトルに、残留試験では作物名を明記することが必要とコメントをいただきまして、「作物(牧草)残留試験成績」と修正をいたしました。

お戻りいただきまして、21ページの16行目から(2)畜産物残留試験(乳牛)でございます。こちらはメチルエステル体を用いて行われました。分析対象化合物がメチルエステル体、遊離体及び代謝物Cとなっております。いずれの試料においても定量限界以上を認められたのが遊離体のアミノシクロピラクロールのみでございました。結果は別紙4に示されているとおりです。

可食部におけるアミノシクロピラクロールの最大残留値は、腎臓で0.98 µg/g。また、減衰確認のために行われた試験では、最終投与の17日後にアミノシクロピラクロールがほぼ定量限界未満という結果になりました。

後ろのほうですけれども、52ページの別紙4に本多先生からコメントをいただいております。腎臓の残留値は29日目のところ0.120、0.310、0.340、0.980のように不要なゼロが後ろについておりましたので、御指摘を受けて、確認の上、削除をしております。それに伴いまして、本文の21ページの32行目の腎臓で「0.980」と書いておりますが、これも「0.98」に修正をさせていただきたいと思っております。申しわけありませんでした。

残留試験までに関しては以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

15ページ、16ページに戻っていただきまして、最初に御指摘があったのは16ページの5行目、「脱メチル化」というのを「加水分解」へ。17ページも「脱メチル化」というのが22行目にありますけれども、この辺の用語の確認をしたいと思います。平塚先生、御意見をお願いできますか。

○平塚座長代理

植物の先生に。

○浅野座長

では、それこそ代謝の先生方、どうでしょうか。

○清家専門委員

私は、確かに平塚先生の記載されているように、加水分解でもいいかなと思います。ありがとうございます。

○本多専門委員

同じです。むしろ加水分解のほうがいいかなと思います。

○浅野座長

わかりました。

先生、どうぞ。

○山添委員

多分そう間違いはないと思うのですが、代謝の反応では酸化的脱メチル化でも生成はするのです。実際にP450はこの反応をすることが知られているので、確認もしていないし、ひょっとすると脱メチル化というような表現をしている可能性もあるのです。それもあって、生成物はカルボン酸体なので、「それに続くカルボン酸体の生成」にしておけば、生成の機序には関係しない記述になるのではないかなと思って、先ほど事前のときにそういうふうにしたのです。

○浅野座長

そうしますと、「カルボン酸への変換」という言い方がよろしいでしょうか。

○山添委員

「カルボン酸の生成」としておけば、酵素の反応には関係なしにいけるのではないかと。逃げられると思います。

○浅野座長

代謝の先生方、今の御意見に対してはいかがですか。

○平塚座長代理

私は、それに異論はありません。

○浅野座長

では、脱メチル化の部分は16ページも含めまして、今のような記載に変更をお願いいたします。

ページをめくっていきますと、基本的に御意見、コメントをいただいているところはないのですけれども、20ページの水中運命試験、加水分解試験でも加水分解に対しては安定という結論になっております。

21ページの3行目、これは小澤先生からの御指摘によって、まず化学物質の名前が明記されたということですね。それと、よけいなゼロを省いていただいたということで、32行目の「0.980」は先ほど御指摘がありましたけれども、12行目の「0.010」もゼロを抜いていいのでしょうか。大丈夫ですね。

○濱砂課長補佐

12行目は作物残留試験のほうですけれども、報告書で「0.010」となっていましたので、そちらをそのまま記載しておりまして、畜産物残留試験のほうは、逆に報告書で「0.98」と後ろのゼロがなかったものを誤って記載しておりました。

○浅野座長

ただ、報告書は0.010ですけれども、これも要らないのではないかと思ったのですけれども、これはつけたままでいいのですか。大丈夫ですか。

○清家専門委員

はい。

○浅野座長

わかりました。では、それ以外に加えてコメント等はございますでしょうか。

どうぞ。

○上路専門参考人

私も見落としたのですけれども、46ページ以降の残留試験です。小澤先生が指摘されたように、確かに処理した化合物はフリーのアミノシクロピラクロールとメチルエステル体、その2つのものを処理しているというのは下のWGとかSLという形で区別しているのですけれども、例えば、アミノシクロピラクロールメチルエステル体がアミノシクロピラクロールになるのはいいのですが、フリーで処理したものに残留でエステル体が出てくるのが、どうも残留値として解せないのです。このデータがもしかしたら分析の段階でコンタミを起こしたのかなとも思ったりするのですけれども、ここら辺はデータとして、どんなものでしょうという感じがします。

確かに50ページの欄外のところにWG、顆粒水和剤とゾル剤で、それぞれエステル体とフリーのものと別々の製剤で処理しています。メチルエステル体からフリーのアミノシクロピラクロールが出てくるのはわかるのですが、その逆のデータが出てくるというのは、どうもこの残留試験自体にコンタミがあったのかなと思ってしまうのです。残留試験で普通は考えられないですよ。

○山添委員

考えられないです。

○上路専門参考人

そう思いました。感想です。だから、ここをそのまま出すと残留をやっている人間だったら、当然おかしいと思います。

○浅野座長

この点につきましては、申請者に問い合わせとかは必要になりますか。

○上路専門参考人

どうでしょう。本当ですかと。数字が出ているから、分析する段階でコンタミを起こしたのではないかなと思ってしまうのです。そこは一遍確認してください。

○浅野座長

よろしいですか。では、確認してみていただくということで、次に進めたいと思います。そのほか、植物に関しましては、何か御意見はございますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、一般薬理試験の説明をお願いします。

○小田嶋係員

22ページから7. 一般薬理試験でございます。まず全体を通して、赤池先生から、一般薬理、神経毒性試験を中心に確認しました。修正等のコメントはありません、といただいております。

試験の内容ですが、結果は表12に記載されているとおりです。表の内容に関しまして、平林先生と豊田先生から御指摘あるいは御修正をいただいたので、表の修正を行っております。

【事務局より】といたしまして、23ページの3行目からですが、ラットの一般症状の試験において認められた下痢や活動低下等について、同じ系統のSDラットを用いて実施された急性神経毒性試験が25ページから記載がございますけれども、同様の所見についてもスコア等で評価しておりますが、急性神経毒性試験では検体投与の影響が全く認められていないということで、ARfDのエンドポイントとしないというように御提案をしておりました。こちらについて、藤本先生、豊田先生、平林先生、佐藤先生からはARfDのエンドポイントになり得るとの御意見をいただいております、相磯先生と浅野先生からはしない案に御賛同をいただいております。

次に8. 急性毒性試験です。

24ページの表13に(1)急性毒性試験(ラット)の結果が載っております。LD₅₀は5,000 mg/kg体重以上で、5,000 mg/kg体重では経口投与で下痢が1例、投与1日後に認められていて、死亡例はないという結果となっております。

【事務局より】といたしまして、「急性経口毒性試験で認められた下痢について、非常に高用量で1例のみ認められたため、ARfDのエンドポイントとしませんでした。」としておりますが、それに対して、藤本先生、豊田先生、相磯先生、平林先生、佐藤先生、浅野先生から御同意いただいております。

次に、代謝物Cを用いた急性毒性試験の結果が25ページの表14にございます。こちらについては300 mg/kg体重で死亡がみられるなど、親化合物より毒性がやや強めとなっております。

りますが、こちらの代謝物については動物の代謝試験ではいずれも検出されず、植物の代謝試験で10%TRR未満、作物残留試験では非常に残留が少なく、畜産物残留試験では検出限界未満というような結果になっておりまして、ヒトへの暴露については非常に少ないと考えられますが、後ほど御確認をいただければと思います。

25ページの5行目からは(2)急性神経毒性試験(ラット)ですが、いずれの投与群でも検体投与の影響は認められませんでした。無毒性量は最高用量の2,000であると考えられました。急性神経毒性は認められませんでした。

次に9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験ですが、アミノシクロピラクロル原体を用いて行われております。ウサギの眼粘膜に対して軽度の刺激性、皮膚に対して軽微または軽度な刺激性、モルモット及びマウスの皮膚感作性試験では、結果は陰性という結果になっておりました。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

22ページに戻っていただきまして、毒性の先生の意見が割れているところが、一般症状に関する一般薬理試験の所見と急性神経毒性試験、25ページの記載にありますように、ここでは同じ用量で単回投与しても一般症状の変化は認められないというところで、急性参照用量のエンドポイントとするかしないかというところがまず議論になるところだと思います。そのほかに平林先生と豊田先生から修文をいただいたいる分は、これはよろしいですね。

そこで一番重要なところがARfDのエンドポイントにするかしないかというところですが、これに関しまして、佐藤先生はエンドポイントにする所見とお考えということで御意見をお願いします。

○佐藤専門委員

この試験は単回投与という分類で言うと、薬理のFOB、中枢神経系の試験も急性単回投与試験も同じ回数試験になるのではすけれども、一方、5,000で1例しか出ていない。同じものかどうかはわかりませんが、一般薬理試験の中核試験のほうだと1,000以上、1,000と2,000で下痢あるいは粘液便が出ているということなので、用量の相関もあるので、出ている症状としては必ずとっておく必要があるだろうと。ただ、急性参照用量にするかどうかというのはまた別問題で考えなければいけないのですけれども、症状としてはとっておく必要があるだろうと思います。

○浅野座長

急性参照用量としてはいかがでしょうか。エンドポイントとするかどうか。

○佐藤専門委員

これはエンドポイントには一応挙げておいて、ただ、カットオフ値であるということと、刺激かどうかはわからないですけれども、消化器症状であって、ヒトへの外挿が難しいと

いうことで、設定しないという考察で逃れるということがいいと思っています。

○浅野座長

この急性神経毒性試験の場合には、まず使っている匹数が違うということ。こちらのほうが多いわけですよ。それと見ている所見というのが、より厳密に見られるということは一般薬理よりも急性神経毒性のほうが重みがあるのかなという感じがしています。それから、豊田先生が書いていらっしゃるように、施設による見方の違いもあるかもしれませんが、基本的にほかの試験もSDを使って、混餌ではあっても初回投与後の影響は一切所見が出ていないです。

ですから、総合的に判断すると、これはARfDのエンドポイントに挙げること自体、所見としては出てはいますが、一般薬理に書いておいて構わないのですが、エンドポイントとしないという案に私自身は今回、事務局案に賛同してみたのですが、どうでしょうか。

○佐藤専門委員

これは私の意見ですけれども、出ている症状を何らかの理由をつけてエンドポイントにしなかったという文言があるのであれば、皆さんは納得すると思うのですが、説明がなくて、ただエンドポイントに挙げないというのは、個人的には反対です。

○浅野座長

この一般薬理試験に関しての取扱いは、いろいろと化合物が違うと思うのですが、結構多かったのは動物数が十分ではないということが一番かな。そういうことで、赤池先生の御意見などでも、これよりも例数を多く、これは雌雄5例ずつやっていますけれども、これは十分に評価できる試験として判断すべきということによろしいですか。

○吉田委員

さっき佐藤専門委員もおっしゃったように、確かに何がエンドポイントかというのは重要なのですが、急性参照用量を決めなければいけないときに、ということですよ。ただ、既にこの場合はカットオフ値以上なので、ということはあるのかなと思っています。

○浅野座長

そうですね。それもあつたのですが、エンドポイントとして議論したという表に入れるか入れないかというところなのかなと思うのです。

○佐藤専門委員

私は要旨のところにも書かせてもらったのですが、カットオフが500ですよ。それ以上の用量で出ている症状であるということと、物理的な刺激性なのがよくわからないけれども、この試験でたまたまみられていて、ほかの試験で同じような試験では整合性がなかったので、急性参照用量のエンドポイントとしなかったということを、エンドポイントの表に書いてあれば、誰が見てもわかる症状だなと思っています。

○浅野座長

そうすると、エンドポイントの単回で症状が出たところに加えておいて、ARfDのカッ

トオフ値も含めた、設定の根拠にはならないという記載でよろしいですか。それでは、所見としては認められて、雌雄5例というのが一般薬理の中でもしっかり行われているほうではないかと思しますので、ほかの先生方もARfDのディスカッションをしているという内容のことを掲げるべき、所見として取り上げるべきだということもありますので、今、佐藤先生がおっしゃったようにARfDのエンドポイントの参考の表として加えた上で、考察のところ、これはどこに書いていましたか。最後のところでしたか。

○横山課長補佐

エンドポイントの表にまで入れる場合は、食品健康影響評価に書くことが多いです。もう一つの選択肢は、今、結論が出ているのでひっくり返す気はないのですけれども、薬理の表の脚注にほかの試験における所見などと総合的に判断して、急性参照用量のエンドポイントとはしなかったと、薬理のほうで整理して後ろの表に入れられないという方法で、今までどおりですと2通り、もしくは後ろの表に入れてしまうのだったら、カットオフ値以上とする。選択肢は3つくらいあるのですけれども、今のお話ですと、エンドポイントととるまでもないということなので、前者2つで薬理の表に書くくらいであれば、そのようにした例はあります。

○浅野座長

今、何った薬理の表に書くというのが一番いいのかなと思うのですけれども、佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

どこかに書いてあればいいと思しますので、場所にはこだわりません。

○浅野座長

これで一般薬理試験に関しましてのディスカッションの議事録も残りますので、薬理の表の脚注につけ加えるという形でお願いいたします。

続いて、26ページの亜急性毒性試験に関しまして、事務局よりありました体重増加抑制に関します部分ですね。この辺は皆さんが事務局案に同意していますので、このまま進めたいと思います。

○濱砂課長補佐

先生、亜急性毒性はこれからということで、申しわけありません。

○浅野座長

その前の24ページですね。24ページの急性毒性試験で認められた下痢は1例のみという部分に関しまして、これもARfDのエンドポイントとしないということで問題ないと思います。

25ページの急性毒性試験の代謝物Cですけれども、先ほど事務局より御説明がありましたように、これは動物では出てこない代謝物。作物も非常に少ないということで、これは実施された試験なので一応300 mgで死亡が認められているという原体よりも毒性は強いものですが、これを残して、このコメントを入れるかどうかということでしたか。

○濱砂課長補佐

こちらは後ほどの御議論になるかと思うのですけれども、暴露評価対象物質を御検討いただく際にあわせて御検討いただければと思っております。

○浅野座長

わかりました。あとは特に問題はないですね。

それでは、亜急性毒性試験のほうをお願いいたします。

○小田嶋係員

25ページの25行目から10. 亜急性毒性試験になります。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。18,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められていますので、無毒性量は雌雄とも6,000 ppmであると考えられました。亜急性神経毒性は認められませんでした。

【事務局より】として、「18,000 ppm投与群の雄において認められた体重増加抑制について、体重増加量に有意差が認められたものの、体重の値では有意差が認められなかったため、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。」と提案をしております。それに対して、先生方からは御同意をいただいている状況でございます。

27ページにお進みいただきまして、(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。1,000 ppm投与群において、雄1例が胸腺悪性リンパ腫により死亡しましたが、これは偶発的なものであって、検体投与の影響ではないということによりまして、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は最高用量の7,000 ppmという結果となりました。

次に(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。5,000 ppm以上投与群の雄及び1,250 ppm以上投与群の雌において、肝チトクロームP450の増加が認められたという記述がございます。これに関して、相磯先生より、次のページのボックスになりますが、この肝臓でのCYPの誘導が気になるというようなコメントをいただいております。なお、試験としましては、いずれの投与群においても検体投与の影響が認められなかったことから、NOAELは最高用量の15,000 ppmと考えられました。

28ページの2行目から(4) 90日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物G)が行われています。こちらについては神経毒性もあわせて検査されていますが、神経毒性についてはいずれの投与群でも検体投与の影響は認められませんでした。一般毒性試験については表18に結果が載っております。

本試験において、30 mg/kg体重/日以上以上の雄でグロブリン及び総タンパク質の減少等、雌で心筋空胞化、肝単核細胞浸潤等が認められたことから、NOAELは10と考えられました。こちらは親化合物よりも強い毒性となっているのですけれども、このGという物質も動物代謝試験では検出されず、植物代謝試験でも10%TRR未満という結果になっておりますので、こちら後も後ほど御確認をいただければと思います。

表18については、まず、浅野先生より御指摘をいただきまして、60の雄で認められた心

筋症は30以上と御訂正をいただいております。また、事前に親委員の先生より、30以上の雌雄で膵臓においてチモーゲン顆粒減少という所見が認められており、追記の可否について御検討をいただきたいとの御意見をいただきました。

また、60の雄と30の雌で肝門脈周囲脂肪変性という言葉がございますけれども、こちらは報告書の原語では“Fatty change”というようになっておりましたので、脂肪化としてはどうかと御意見をいただきました。これらにつきましては、いずれも報告書の36ページに記載がございまして、ただいま通知いたします。御覧いただけていますでしょうか。

○濱砂課長補佐

左上の赤く光っているところをタップしていただければと思います。すみません、もう一度、左上のタップをお願いいたします。こちらの表の一番下の部分です。“Pancreas”のところの一番下で、“Zymogen, decreased”というところで、雄ですと30で3例、60で5例、雌ですと30で10例、60で10例となっているものでございます。よろしくをお願いいたします。

○小田嶋係員

亜急性毒性試験については以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

25～26ページに戻っていただきまして、26ページの【事務局より】のところですか。ここはラットの90日間亜急性毒性試験におきまして、体重増加量に有意差が認められたのが最高用量ですね。体重の値では有意差が認められないということで、ARfDのエンドポイントとしなかったということに関しましては、全ての専門委員の先生方から同意しますということで、事務局案のとおり進めていきたいと思っております。

27ページの90日間のマウス、これは胸線の悪性リンパ腫で1例死亡していますけれども、偶発的なものということに関しては問題ないと思っております。

(3)のイヌの90日間亜急性毒性試験です。相磯先生から「チトクロームP450の誘導はイヌだけの変化？ヒトでは？」とありますけれども、これはヒトではわかりませんよね。イヌだけの変化なのかなど。この記載のとおりでいいのではないかと思いますけれども、特にこの点につきまして、御意見はありますでしょうか。特にいいですね。

28ページの(4)は、ラット、代謝物Gです。動物ではこの代謝物はない。植物でも10%未満ということなのですが、ちょっと所見が認められておまして、今、事務局の方が御指摘いただいたものと、日本語の資料のほうでも147ページです。申請概要書のほうでも一覧表が書かれています。恐らくこれは日本語訳が申請者のほうで門脈周囲脂肪変性としてしまっているの、原文に基づいて、肝門脈周囲脂肪変性というのが雄で60 mgの投与群で認められた分。雌では30 mg以上で認められたと思っておりますけれども、この所見につきましては脂肪化という、“Fatty change”という原文でありますので、これに変更したいと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

心筋症に関しまして、これは例数を見ますと、雄では30 mg/kgから例数が上がってお

りますので、ここは30 mgのほうに記載をさせていただきたいと思います。

もう一つ、チモーゲン顆粒ですね。チモーゲン顆粒の減少というところで、これはよく栄養不良の体重増加抑制、体重減少、そういうときにみられますけれども、この試験の場合には体重の減少はないということで、検体との関連は不明という申請者のほうのコメントになります。これは例数を見ますと明らかに30 mg以上では上がっているのですけれども、チモーゲン顆粒の減少は栄養状態とよく関連づけて考えられています、この場合は原因がわからないということで、私自身は所見として、つけ加えるのが妥当かなと思いますけれども、毒性の先生方はいかがでしょうか。よろしいですか。これは雌雄とも30 mg以上で出現していますので、ここに脾臓のチモーゲン顆粒減少をつけ加えていただきますでしょうか。

10 mg以下は毒性所見なしということであります。この代謝物に関して、どういう扱いをするかというのは最後の食品健康影響評価のところでありますので、先ほどの代謝物Cとあわせて考察をしたいと思います。

ほかに亜急性毒性試験に関しまして、御意見はありますでしょうか。

○吉田委員

私が申し上げるのは何なのですが、マウスで27ページの8～9行目、先ほど先生方も何も御異存はなかったのですが、これは記載する必要がありますか。

○浅野座長

そうですね。これは偶発的で検体投与の影響でない。毒性でないものというのは通常ここに記載していませんので、これは削除するほうがすっきりしますね。削除ということでよろしいですか。うっかりしていましたが、これは削除をしていただいてよろしいですか。

ほかにございますでしょうか。大丈夫ですか。そうしましたら、慢性毒性試験のところをお願いします。

○小田嶋係員

29ページの6行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)ですが、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められず、無毒性量は最高用量の30,000 ppmであると考えられました。相磯先生から御意見をいただいております、この評価とは直接関係しないのですが、概要書に載っている子宮重量の数字は本当か、といただきましたので、下に各個体の子宮重量を報告書より抜粋して記載いたしました。非常に個体差が大きいという結果にはなっております。

次に(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。申しわけありませんが、本文中に修正がございまして、30ページの6行目に「18,000ppm投与群の雄で脳の星状細胞腫」と書いてありますが、こちらは「星状膠細胞腫」というのが正しい用語でございます。15行目から下にあります相磯先生のボックスで書いていただいている星状膠細胞腫という表記が正しいものでございますので、修正をさせていただきたいと思います。

申しわけございませんでした。

本試験においては、18,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも6,000 ppmであると考えられました。発がん性は認められなかったという結果になってございます。

相磯先生のコメントですけれども、「星状膠細胞腫（悪性）は、対照群での発生がなく傾向検定で有意な増加が示されているので判断が難しいところですが、Fischer直接確率検定で有意差がなく、ヒストリカルレンジに納まっているので、検体投与による明らかな発生増加はないと判断します。また、星状膠細胞腫（悪性）と未分化膠腫（悪性）を合わせた腫瘍発生4匹でFischer直接確率検定を試してみても有意差が付きませんでした。以上、ラットに対する（明らかな）発がん性はないと判断しておいていいと考えます。」というようにいただきました。

山本先生からは、18,000 ppm投与群雌において体重増加抑制が認められた期間について、雌は投与14週に初めて増加抑制していると思いますとコメントいただきました。御指摘のとおり、体重増加量に関しては14週から有意差がついておりますが、体重そのものの値については投与8週から有意差がついているので、通例の整理に従いまして、投与8週以降とする案にさせていただきます。御検討をいただければと思います。

○濱砂課長補佐

すみません。この試験はもう一か所、修文を御検討いただきたいと思います。概要書の75ページをお願いいたします。こちらは脳の星状膠細胞腫の認められた所見を否定するのに背景データを用いているのですけれども、本文中の7行目ですと「試験実施機関の背景データ」と記載があるのですが、概要書の75ページを御覧いただきますと、こちらはラットの供給元での背景データでございますので、こちらは7行目のところはラットの供給施設における背景データといったような書きぶりにしてよろしいか、このような形で否定できるか、そこもあわせて御検討をいただければと思います。申しわけございません。

○小田嶋係員

30ページの17行目から（3）18か月間発がん性試験（マウス）でございます。

次のページになりますけれども、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は雌雄とも最高用量の7,000 ppmで、発がん性は認められなかったという結果になってございます。

相磯先生からは、雄1,000 ppm投与群での血管肉腫（8匹/59匹）は、対照群（1匹/60匹）に対してFischer直接確率検定で5%水準の有意差がみられますが、投与用量に対応した発生ではないので検体投与の影響とは考えなくていいと思います。概要書は肝臓の血管肉腫の発生に統計学的な有意差はないとしています、と御意見をいただきました。

慢性毒性及び発がん性に関しては以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

29ページ、1年間のイヌの慢性毒性試験からです。所見としては何も認められていなくて、最高用量が無毒性量ということでよろしいかと思います。相磯先生からのコメントですけれども、これはイヌの臓器重量が大きい上での性周期による変動だと思いますので、これも特に記載は必要ないと思います。

2年間のラットの慢性毒性/発がん性併合試験の件です。30ページの「星状細胞腫」は概要書も「星状膠細胞腫」ですので、これに置きかえていただきたいのですが、これは悪性は必要ですかね。これを加えて変更をしていただきたいと思います。

ラットとの供給施設の背景データということで、先ほど事務局よりプラスして変更ということがあります。試験実施機関は通常、背景データを持っていますけれどもね。

○吉田委員

実を言うと、この剤は2年前にJMPRで評価したときに発がんの部分で、私は随分ディスカッションに参加しました。情報だけなのですけれども、やはり増えているということで、統計をメインとする方たちは有意ではないかということで随分活発なディスカッションをしました。この実施ラボは4試験のヒストリカルコントロールデータしかなくて、1.38%しかないのですけれども、試験をした実施機関とスタディーパソロジスト、Haskellのスタディーパソロジストがやっているようです。

JMPRでの議論というのは、確かに有意差はあるけれども、もともとの神経膠細胞というものは、むしろ星状膠細胞であろうが、“oligodendroglioma”だろうが、クライテリアというのが今までのように全く違ったオリジンというよりも、グリア細胞として考えましようよと毒性病理方面ではなっているということも紹介して、コンバインでグリア細胞が増えているか、増えていないかということを見ましたところ、確かにそれをコンバインすると4.4%という上限に近いような、合わせると5.8%の発生頻度になるのですけれども、上限に近い値だけでも、よく見ると、もともと対照群がゼロなのです。ということもありますし、もし本当に投与によって増えているならば、グリア細胞の“focal”な過形成、増殖のようなものも見られるはずだけれども、そういうものもないし、このものには遺伝毒性もないしというようなことを総合的にJMPRでは判断をして、これは偶発的なことだろうという議論をJMPRではしました。

このものについてはJMPRとは別なのですけれども、ピアレビューが行われておりまして、病理の腫瘍に関してピアレビューの結果も、病理の組織診断は1例を除いて同じだったけれども、これは投与による影響とは、ピアレビューのパネルも考えていないということをお知らせしたいと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

今の吉田先生の情報も踏まえまして、この内容に関しましては、申請者が解釈しているような内容、すなわち発生頻度の増加は有意差が認められている部分にはありましたけれ

ども、対照群がまずゼロというのも少ないほうの極端な例ですよ。それとあわせて、今、毒性病理学的にも評価の範疇が広がっている中で、割合が広がっている中での上限に近いところでの数字ということで、被験物質の投与と結論づけることはできないということで、事務局案に関しまして同意したいと思えますけれども、先生方はいかがでしょうか。

○佐藤専門委員

議論が途中のままだったような気がするのですけれども、背景データの由来を書き変えるところですが、結論には全く反論はないのですけれども、多分これは動物供給会社からの背景データと明確にすると引っかかる人がいると思うのです。試験機関だったら、すんなりいくのだけれども、それは由来を両方書かないで、ただ背景データの範囲内であったとしたほうがいいのではないかと、私は個人的に思いました。

○浅野座長

全くそのとおりだと思います。

○吉田委員

通常は、背景データというのは試験実施施設。それでないといろいろな環境が違いますよね。特にこれがほかの毒性試験ラボならばいいのですけれども、供給先のチャールズリバーラボラトリーズと書いてあると、どうなのでしょう。報告書についておりました記載が多分正しいと思うのですけれども、EPLというところが行ったピアレビュー結果の13ページに書いてあるのが、試験実施機関のたった4試験ではありますけれども、悪性の星状膠細胞自体の頻度は0～1.4%で、“glial tumor”の頻度は0～4.4%と数字が書いてあります。

○佐藤専門委員

なので、出所を書くかどうかということで、書かなくていいのではないかなということで、いいですかね。

○吉田委員

背景データ。

○佐藤専門委員

背景データの上限値と同等であったという表現だけで、チャールズリバー云々とか、試験機関というのは書かないというのはどうなのでしょう。

○林専門委員

私も書かなくていいというのに賛成です。この背景データは吉田先生がおっしゃったように、確かに自分のところでのデータは非常に大事ですけれども、あとはその系統だとか、どれだけ蓄積しているかの数だとか、その辺のいろいろなファクターが絡んでくるのです。この場合だと、チャールズリバーの持っている背景データはかなり信頼できるものではないかと。まさにピアレビューも入っていて、見方がそんなに違ってないということもこれでわかっているわけですから、ブリーダーの背景データでも十分使えると思えます。先ほどおっしゃったように、わざわざチャールズリバーとかブリーダーとかいうことを書かなくても、背景データとしてしまってもいいのかなと私は思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

背景データはいつも使われるときには文献値というのがありますし、この場合には特にどこどこのというのはなくして、背景データということで進めていきたいと思いたすけれども、よろしいでしょうか。

続いて、山本先生から御意見をいただいた体重の件ですね。体重増加抑制が認められたところですよ。

○山本専門委員

私から質問していいですか。体重が減少したというのと体重増加が抑制したというのは、2つのデータがこの試験では出ていますよね。体重増加抑制が14週で、体重が減少したのが7週です。いつも気になるのだけれども、大したことではないかもしれないけれども、体重が減少しているのは、体重が減少したと書かなくていいのですかといつも思うのです。増加抑制は“body weight”の増加に関しての検定もきちんとしているところをきちんと出すほうがいいと思っているのかなと思ったら、そうではないかなと今度は思ったので、そこはどうですか。

体重は大切か大切でないかは置いておいて、表現形としてどうするかというと、増加抑制と言っているのだったら、増加分がしっかりと有意差があったぞというところを記載したほうがいいのではないかと書いて書いたのです。体重が減少したのは減少したという記載にすべきかなと。どちらかに統一したほうがいいのではないかと思いました。私は体重が減少したのは確認していなかったのですけれども。

○濱砂課長補佐

御指摘の件ですけれども、“body weight”そのものと“body weight gain”とでそれぞれデータを見ていまして、評価書に時期を書いている理由というのは、ARfDとかを検討する際にどれくらいから、要は具体的に増加が抑えられていっているのかと。先生がおっしゃるように、例えば本当に体重が落ちた場合、体重値が落ちた場合は体重減少という形でいつも記載しておるのですが、体重の値なり体重の増加量が対照群よりもなだらかといえますか、そういったときは体重増加抑制ということで用語のほうは同じ用語を使っておりまして、さらに認められた時期は、総合的に見て、どちらかと言うと、いつも早いほうといえますか、そういったもので記載をしているところでございます。

○横山課長補佐

試験の中で本来、大体増えていきますけれども、それが増えないで減る方向のときに減少という言葉を使わせていただいて、増え方が対照群に対して少ない場合に体重増加抑制と。そのときに体重増加抑制でもパラメータは2つあって、増加量を比較する場合と体重同士を比較する場合があると思うのです。今日御指摘いただいたのは、その2つのパラメータをどう考えているのかということで、いずれも試験開始時に比べて体重が増えているときは増加抑制で、減っているときに減少と書かせていただいて、そうさせていただいた

のは、ずっと評価書をそのように書かせていただいているのですが、あまりにもいっぱいパラメータがあるため、そういうまとめ方をこれまではやらせていただいていたのかなと思っています。

例えば、濱砂も申しましたけれども、最近、急性参照用量を御検討いただくに当たって、特に最初の1日で大きく減るようなのは大変なことなので、そういったときには減ったということで減少ということを明確に記載するということに気をつけて、やらせていただいていると、そんな感じです。

○山本専門委員

体重減少というのは、今回のものは緩やかな増加をしているだけで、でも、有意に体重増加抑制がかかっているのは14週以降ですよ。ここでもう体重がほかの群よりも増えていないのだったら、そこはそこでとるという感じですか。わかりました。

○浅野座長

よろしいですか。増加分に関しても検定をかける分と、その時点の体重に検定をかける分の違いで、早く出たほうということですよ。

続いて、31ページです。

○吉田委員

申しわけないのですが、30ページのラットの発がん性試験の8行目です。「脳においては病理組織学的所見が認められなかったことから」としか評価書には書いていないのですが、脳には病理所見は対照群も含め、高用量も記載があるので、概要書を見ますと、膠細胞の増生等、投与に関連したというような文言を入れることによって、全腫瘍病変も含め、そういった投与に関連した病変は脳にはなかったということがわかるのではないかと思います。いかがでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。

今おっしゃったとおりだと思います。これは病理所見が一切ないということになってしまいますね。ですから、「脳においては検体投与に関連した病理組織学的所見が認められなかった」という、そこの一文を入れてもらえますでしょうか。

そのほかはよろしいでしょうか。それと、18か月の発がん性試験のマウスです。31ページのコメントで、相磯先生から検定をかけていただいた結果がありますけれども、結論としては事務局案のとおりでよろしいかと思います。

ほかに御意見又は気づいた点はございますでしょうか。よろしいですか。

そうしたら、生殖発生毒性試験をお願いします。

○小田嶋係員

31ページの10行目から12. 生殖発生毒性試験です。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)です。事務局案ですと、こちらの試験がADIの設定根拠になっております。所見は表23に記されているとおりですけれども、【事務局より】と

いたしまして、①として、5,000 ppm以上投与群親動物F₁雄の体重増加抑制について、有意な変化だったため毒性所見としましたが、JMPRでは有意差はあるものの毒性所見とはとっておりません。これについて可否を伺いましたところ、堀本先生より、さらに報告書のほうを御精査いただきまして、5,000 ppm投与群の親動物P雄のほうでも体重増加抑制を5,000 ppm以上でとるべきではないかと御意見をいただきました。それについては栗形先生からも御賛同をいただいております。そのため、表23のほうでは、親動物Pの体重増加抑制については17,000 ppmから5,000 ppm以上に修正をしております。

【事務局より】の②としまして、5,000 ppm以上投与群親動物P雄の副腎重量増加について、こちらも事務局案では毒性所見と当初はしてはしておりますが、堀本先生より、病理組織学検査の結果から毒性所見としなくてよいのではないかと御意見をいただいております、栗形先生からもそれに御賛同いただいております。

山本先生からは①に関して、実験を実際に実施した機関では、17,000 ppm、5,000 ppm投与群で見られた体重減少は本剤の投与によるものと判断しています。90日慢性毒性試験では、雌雄で体重が減少していますが、減少が始まるのが雌の方が遅い、という体重への影響に性差があるのではないのでしょうか。

②の副腎の重量については、比体重量は有意に増加、体重は有意に減少、副腎重量はこれら2群では増加しているので、投与の影響と考えたいのですが、実験実施者は無関係と判断しています。科学論文であれば有意差ありとしますが、他の委員のご意見をお伺いしたいと考えます、とコメントいただいております。

浅野先生からは、①には御賛同いただきまして、②には毒性所見としなくてよいと御意見をいただいております。

その結果、表23の修正の案のようになっておりますが、ADIについては、親動物Pの5,000 ppmをとるという結論について変更はございません。

親委員の先生より事前に、脾臓の重量の低下、絶対及び対脳重量の低下が親動物F₁と児動物F₁、F₂で見られているので、記載の可否について御検討いただきたいと御意見をいただいております。

こちらは報告書のほうで御確認いただければと思いますが、児動物の脾臓重量について、ただいま通知をいたしました、御覧いただいておりますでしょうか。まず、F₁の児動物については、47ページの表にございますとおり、17,000 ppmで絶対重量、比重量と比脳重量について、それぞれ有意差をもって減少が見られています。

その次にF₂の児動物についてですが、雄のほうで絶対重量と対脳重量について有意差がついて、雌のほうでは有意差はないのですが、有意差はないものの検体投与の影響であるというように考察されております。

次にF₁の親動物のほうでも脾臓の重量の低下が起こっております、こちらは飛び飛びになるのですけれども、142ページの下のほうで、絶対重量について、脾臓は有意差をもって減少しているということ。さらに144ページでは対脳重量についても有意差をもって

減少しています。次に比重量ですが、これは有意差はございませんが、減少はしているということになっております。後ほど御検討をいただければと思います。

33ページから(2)発生毒性試験(ラット)です。母動物及び胎児とも、いずれの投与群においても検体投与の影響は認められなかったため、無毒性量は最高用量の1,000 mg/kg体重/日であると考えられました。催奇形性は認められませんでした。

次に(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。表24について、山本先生よりコメントをいただいております。

34ページの6行目に、山本先生からのコメントをまとめております。①について、1,000 mg/kg体重/日投与群で妊娠14~17日以降で体重増加抑制が認められているということについて、御指摘を受けまして、「以降」という記載を削除いたしました。

②として、500 mg/kg体重/日投与群で妊娠24~29日に体重増加抑制が認められているということですが、こちらについては御指摘のとおりで、さらに有意差もなく、用量相関性も認められないので削除し、体重増加抑制は1,000 mg/kg体重/日以上に移すこととしています。

③ですが、摂餌量について、500 mg/kg体重/日投与群で、統計学的有意差はないが検体投与の影響と判断したというのをなぜ記載しているのかということですが、こちらも御指摘を受けまして、1段階上の用量の1,000 mg/kg体重/日では14~17日で有意差があったので、そちらに修正をしております。

生殖毒性に関しては以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

31ページに戻りまして、最初に2世代繁殖試験のラットです。【事務局より】のコメントにつきまして、最初が5,000 ppm以上投与群親動物の体重増加抑制ですね。これにつきましては、各先生方から、このデータを見ると、投与量との関係も見ますと、やはり投与量依存的に増加抑制は認められているということで、5,000 ppm以上を含めるべきだということ。これは私自身もそういうコメントをしたのですけれども、これに対しては問題ないと思いますが、何か御意見はありますでしょうか。大丈夫ですね。

②の副腎重量につきまして、病理組織学所見がないということで、毒性所見とするかどうかということところです。これは検体投与の影響ではあるのですが、毒性として判断するという点で、やはり病理組織学検査の異常というのが、何らかの変化というのが捕まえているのが、その上での毒性判断ということではないかということを書いたのですけれども、これは山本先生、いかがでしょうか。

○山本専門委員

皆様の御意見で結構でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初は体重増加抑制が5,000 ppm以上ということと、副腎の重量に関しては消すということによろしいでしょうか。

それともう一つ、親委員の先生から御指摘をいただきました脾臓の重量に関してです。脾臓の重量が実際には、今、数字を見せてもらったところですよ。これに関して、最高用量で有意差をもって脾臓の重量が減少しているのですけれども、この点につきまして、これを毒性所見とするかどうかにつきまして、佐藤先生はいかがでしょうか。

○佐藤専門委員

有意差はついているので、入れてもいいかと思います。

○浅野座長

これは体重の減少も最高用量が一番激しいところですので、その点も考えないといけないと思うのです。病理をやっていないので病理所見はありませんけれども、その上での所見として毒性と判断したほうがよろしいかどうか、もう一度、御意見をお願いします。

○佐藤専門委員

体重増加抑制がかかっていれば、リンパ系組織、胸腺とか、いろいろ全部下がってくると思うのですけれども、非常に難しいですが、有意差があったということで載せておいてもいいのかなと思います。

○浅野座長

海外の評価はコメントした上で、体重増加に伴う変化と結論づけているのですよね。私は個人的には、その評価に賛成ですけれども、今日は毒性の先生が少ないので、いかがでしょうか。毒性という点で非常に特異的なものがあるという懸念があるかどうかということですよ。いかがでしょう。

○佐藤専門委員

考えを改めまして、もう一度、発言させてください。副腎のほうは重量だけのマーカーでとってなくて病理がないから云々ということで、体重増加抑制に関連したリンパ系組織の委縮性変化、委縮というか、体重増加に伴った変化であるということで結論づけるのであれば、載せなくてもよいと思います。そういうふうに発言を変更したいと思います。

○吉田委員

今まで二次的な変化も拾ってきましたよね。例えば、脾臓のヘモジデリン沈着は拾ってきましたよね。これは溶血貧血の二次変化ですよ。それも拾ってきたので。否定されるのであれば、繁殖試験なので、ヒストパソロジーを主要臓器には行わなかったという文言のほうが良いのではないかと。二次的な変化だからということになりますと、必ずしも一次的な変化だけを記載してきたのではないというベースがありますので、そういった御提案をしたいと思うのですが、御判断は先生方の御判断なので、私も二次的な“body weight decrease”の影響だと思いますけれども、免疫毒性もございませんし、二次的な変化は全て要らないと言われると、今まではそういうふうには専門調査会の御判断はしてこられなかったということを申し上げたいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

まさにそうですね。附随した変化で特徴的な重篤な変化があれば、以前から毒性として挙げておりますので、この場合にはもちろん考えられる影響としては体重増加抑制に伴う変化というのが一番考えやすいですけれども、それに含めて、これは病理をやっていないのですよね。

○濱砂課長補佐

児動物については概要書の105ページを御覧ください。病理検査としまして、親動物に関しましては脾臓、児動物のほうも脾臓は病理組織学検査が行われているといったものでございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、これは有意差があるので、病理組織学的変化におきまして毒性学的所見が認められなかったの、ということに記載したほうがよろしいですね。その記載を入れて、毒性所見からは外すということをお願いいたします。

生殖発生に関しまして、山本先生から御指摘いただいた33～34ページ、ウサギの発生毒性試験ですね。これは全て、山本先生のおっしゃるとおりに事務局案としても修正いたしております。山本先生、これはよろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのほか、生殖発生毒性試験に関しまして、コメントはございますでしょうか。

そうしましたら、遺伝毒性試験を続けてお願いいたします。

○小田嶋係員

13. 遺伝毒性試験が34ページの8行目からでございます。全体を通して、若栗先生から、コメント等はございません、森田先生から、コメントはありません。適切にまとめられていると思います、といただいております。

原体を用いた試験については、結果は全て陰性でございまして、35ページに代謝物Cを用いた復帰突然変異試験が行われていますが、こちら結果は陰性となっております。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

結果もクリアですし、全て陰性という御判断で、先生方から追加のコメントはありますでしょうか。特にありませんか。

それでは、遺伝毒性試験に関しましては、事務局案どおり進めさせていただきたいと思

います。

続いて、その他の試験に関してお願いいたします。

○小田嶋係員

35ページの12行目から14. その他の試験として、ラットとマウスで28日間免疫毒性試験が行われております。いずれも検体投与の影響は認められず、免疫毒性も認められないという結果になっています。

36ページの10行目、マウスの免疫毒性試験の用量に関して誤記がありまして、豊田先生より御修正をいただいております。

その他の試験に関しては以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

その他の試験は免疫毒性試験ですけれども、誤記の部分が修正されたという点以外、特に免疫毒性は認められないという結論になっております。これに関して、追加のコメントはございますか。大丈夫ですね。ありがとうございました。

最後に食品健康影響評価に進んでよろしいですか。お願いいたします。

○小田嶋係員

37ページからⅢ. 食品健康影響評価でございます。

検体投与による主な影響として、25～26行目にかけて「体重（増加抑制等）」としておりましたが、体重については増加抑制のみですので、豊田先生から御修正をいただいております。

その他、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、免疫毒性、遺伝毒性はいずれも認められなかったという結果になっております。

28行目から、暴露評価対象物質に対する記載でございます。【事務局より】といたしまして、2点ございます。①は農産物中の暴露評価対象物質についての記載で、植物体内運命試験及び作物残留試験はいずれも牧草のみの結果であり、また、本剤は牧草のみにしか使われないということで、農産物を通じて経口摂取する可能性はないことから、農産物中の暴露評価対象物質は設定しない案としております。

まず、この①につきまして、上路先生から、了解しました。なお、本剤は今後とも牧草以外に適用拡大しないことが確認されているのでしょうか、とコメントをいただいております。当然ながら、ヒトが食用とする農産物に対して新たに使用されることになった場合には、リスク管理機関より必要なデータが提出されてくるものと考えられます。

清家先生、相磯先生、平林先生からは事務局案に御了承いただいております。

次に【事務局より】の②といたしまして、畜産物の暴露評価対象物質についてです。以前、幹事会で御決定いただきました暴露評価対象物質ガイダンスを御覧ください。お手元の農薬テストガイドラインです。

○濱砂課長補佐

299ページです。下に23ページとなっているものです。右下に299ページと、後ろのほうでございます。

○小田嶋係員

畜産物中の暴露評価対象物質に関する記載は、その次の300ページからでございます。畜産物の暴露評価対象物質を決定する際には、さらに次の301ページの4行目からでございます。④原則として、家畜の代謝試験2本（反すう動物と家きん）、さらに残留試験も2本（反すう動物と家きん）が必要とされています。例外として、家畜の代謝試験が反すう動物と家きんで2種類実施されていて、その結果、10%TRRを超える代謝物が存在しない場合、または代謝物の残留濃度が低い場合は、それぞれ対応する動物の残留試験がなくても暴露評価対象物質を決定することができるかとされています。

本剤の場合ですと、代謝試験はヤギ1本のみ、残留試験も牛1本のみで、いずれも反すう動物のみのデータしかなく、ニワトリなど家きんを用いた結果がございませんので、ガイドランスとはそぐわない状況となっております。ただ、本剤の場合ですと、牧草のみに使用されるため、牧草は家きんの餌になる可能性は低いこと、また、ヤギの代謝試験では親化合物のみが認められているということから、畜産物の暴露評価対象物質はアミノシクロピラクロールのみとする案を今回御提案しております。

これに対して、上路先生からは、暴露評価対象物質の設定に関しては御了解をいただいております。また、書きぶりについてですけれども、評価書案の37ページの28行目、「各種試験結果から畜産物中の暴露評価対象物質をアミノシクロピラクロール（親化合物のみ）と設定した」というところを「畜産物中の暴露評価対象物質」ではなく、「畜産物中（反すう動物のみ）」あるいは「畜産物（家きんを除く）」の暴露評価対象物質とする必要があるのではないかと御意見をいただいております。

こちらにつきましては、農産物中の暴露評価対象物質の場合ですと、仮に試験の種類が少なく限られているような場合であっても、例えば、農産物中（水稲のみ）とか、農産物中（りんごのみ）とか、そういう限定するような書きぶりはこれまでしてこなかったという経緯がありますので、今回はこちらの案でも限定しない書きぶりということで提案をさせていただきます。御検討をいただければと思います。

また、上路先生からはガイドランスの見直しも必要であるという旨の御意見をいただいております。ガイドランスの改定という話になりますと、当然ながら、幹事会にて御議論いただくべき内容ではございますけれども、今回このような剤の審議の際にどのように暴露評価対象物質を扱うべきなのかということもございますので、あくまで幹事会での議論の参考という形にさせていただければと考えまして、ガイドランス修正案のたたき台のようなものを御用意いたしました。差し支えなければ、御説明をさせていただければと思いますが、よろしゅうございますか。

○浅野座長

お願いします。

○小田嶋係員

それでは、机上配布資料を御用意いただけますでしょうか。こちらは先ほど御覧いただいたガイダンスの該当部分ですけれども、机上配布資料の3ページの④の部分に追記をしております。

ii) 農薬の適用範囲が反すう動物（家きん）でのみ飼料として使用される農作物であり、かつ、反すう動物（家きん）を用いた家畜体内運命試験が実施され、要するに反すう動物あるいは家きんのいずれも1種類のみで実施されていて、以下のいずれかを満たす場合。

（ア）畜産物残留試験が実施されている場合、又は（イ）畜産物残留試験は実施されていなくても、家畜体内運命試験において10%TRRを超える代謝物が存在しない場合又は代謝物の残留が低い場合、という項目を追記することでいかがかと御提案をさせていただきたいと思えます。

食品健康影響評価のほうに戻ります。続きとして、ADIにつきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験の91.9 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.91 mg/kg体重/日。急性参照用量につきましては、先ほどの御議論を踏まえますと、案①として、設定する必要はないということになるかと思えます。

以上です。

○濱砂課長補佐

1点だけ補足させてください。先ほどの暴露評価対象物質のところ、上路先生から畜産物で限定をしたほうがよいのではないかという御意見は恐らく、今回は反すう動物のみなのですが、リスク管理機関側が例えば、家きんでの残留基準値を打ったりとか、ほかへの適用を拡大したりすることが今後あるのではないかという御懸念かと思うのですけれども、仮にそうなった場合は当然データでありますとか、そういったものも出てきて、こちらにも当然そういったデータは評価依頼の中で出てきますので、そこら辺もあわせて御検討をいただければと思います。よろしくお願いたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

【事務局より】の37ページの内容からお話しさせていただきたいと思えます。最初の件に関しまして、上路先生から牧草以外に適用拡大はしないことが確認されているのでしょうかという質問に関しましては、今、事務局からお話があったように、拡大する場合には、それなりのデータが揃って出てくるという判断でよろしいでしょうか。

②の内容に関しまして、これは上路先生から御指摘がありましたように、机上配布資料でガイダンスを変更していく必要があるということに関しまして、そのたたき台が事務局のほうから示されています。机上配布資料の3ページの部分の④のところは修文をされておりますけれども、ii)のほうは、農薬の適用範囲が「反すう動物又は家きん」と変えられていると思えますので、反すう動物の中に家きんがあるわけではないので、そこだけは修文をしていただいて、この内容に関して、上路先生はいかがですか。

○上路専門参考人

まず最初に38ページの牧草以外に適用拡大しないかということに関して、この剤はインポートトレランス関係ということは、海外でも牧草以外に適用がないのですか。教えてください。

○横山課長補佐

今、海外評価書ですとか提出されている資料を見る限りでは、海外でもございません。

○上路専門参考人

ないですね。それが1つです。それと、後ろのほうで直していただいたところで、こういう線だと思えるのですけれども、3ページの真ん中あたりのii) のところで「農薬の適用範囲が反すう動物（家きん）」、このところはこれだけでわかりますか。

○浅野座長

それは「(家きん)」ではなくて、反すう動物の中に家きんがいるように書かれてしまっていますので、「反すう動物又は家きん」と並行しようと思っています。

○上路専門参考人

わかりました。これだけだとちょっとわからないと思ったので、そういうふうにしてください。

あとは私のほうから指摘させていただいた②の(1)の反すう動物のみとか、家きんを除くという書き方は、今、事務局のほうから御説明がありましたから、それでいいのかなという感じもしましたけれども、どうなのでしょうね。農作物だったら、確かにたくさんの適用拡大をしたときにわざわざ作物名を入れているわけではないし、そうすれば、畜産物1本でやって、でも、何となく違うような気もするのですが、よくわかりません。

農作物の場合は例えば、野菜の種類とか穀類の種類が変わって、それで体内運命試験を要求されることはありませんよね。残留のデータをちょこっと載せればいい。けれども、家畜の場合には、反すう動物にしても家きんにしても両方が要求されるのですよね。ということは、限定しておいたほうがいいのではないかという気もするのですけれども、そこら辺は何とでもなるのかなと思ったりもするのです。どちらにしても体内運命試験をきちんと、家畜の場合に家きんだけにあって、反すう動物に適用拡大する場合、当然そこで動物体内運命試験も要求しますから、それは農作物とは扱いがちょっと違うと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

この畜産物中のところは、括弧書きをするかどうかというところが問題になっているわけですね。これは事務局としてはいかがですか。

○上路専門参考人

事務局は先ほどの案で、私もそれでもいいような気がするのですけれども、何となくこだわってしまったのです。

○浅野座長

では、ほかの先生方で御意見をいただけますでしょうか。

○濱砂課長補佐

当然、今いただいている御指摘の事項とかは、幹事会で御議論をいただくときに紹介を差し上げたいと思っております。

○浅野座長

では、現状のまま進めていって、幹事会で最終的な結論を得るという形でよろしいですか。上路先生、幹事会でも御発言をお願いします。

○上路専門参考人

2月は来られないものですから、すみません。

○浅野座長

どちらでも、幹事会の決定に従うということによろしいですか。

○上路専門参考人

はい。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

私も先生方の御意見なり、事務局の方向でいいと思うのですが、私の1点の懸念は、今回は牧草で、牧草を食べた牛で、両方に残らないということなのですが、代謝物Gのことなのですね。代謝物Gは90日試験だけで比べると、親に比べると、NOAELだけで比較すると100分の1、毒性が100倍強いというような結果になっているのですが、残念なことに遺伝毒性も急性毒性試験も提出されていないのです。今、事務局が説明したように、ほかのものに使うということになれば、必ず植物体内運命試験が出てくると思いますので、これは議事録に残していただきたいということで、今、申し上げます。

少なくともこのように、かなりこの物質自体は非常に毒性の低い親物質だとは思いますが、代謝物でこういう結果が出ましたので、そのときはきちんと毒性試験を追加していただければと思います。ぜひ先生方には毒性を御覧になるときに、農薬は振りかけて食べるわけではないので、次にもしインポートトレランスとかの申請が出たりした場合は、そのあたりもぜひ見ていただければということで申し上げます。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、今の代謝物に関しましての記載が評価の対象になるかならないかというところで、食品健康影響評価に入っているわけですね。毒性試験が行われているところでは急性毒性試験の代謝物C、90日間の代謝物Gとありますけれども、本文中でも申し上げましたように、動物では得られない代謝物であるということ。10%TRRを超える代謝物というのが植物で認められなかったということで、暴露評価対象物質を親化合物のみとするということ。それから、定量限界未満であったということが24行目にも書かれているという

ことで、これをもって、あとは議事録をもってして、先ほどの代謝物での毒性試験の影響を議論した上で、この結論を作成するというところでよろしいでしょうか。特にここでまた新たに代謝物でという、それは完全に議論できたと思いますので、これで進めさせていただきたいと思います。

26行目の増加抑制の「等」は豊田先生からの修文で除いていただいて、最終的にARfDに関しましては、先ほど御議論をいただきましたように、一般薬理試験での結果はその部分でコメントとして、ARfDとしての毒性影響からは考えないということが入りましたので、38ページは案①として、ARfDの紹介をすることとなると思います。追加の御意見はよろしいでしょうか。

本日の審議を踏まえまして、アミノシクロピラクロールの一日摂取許容量（ADI）につきましましては、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量である91.9 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.91 mg/kg体重/日で、急性参照用量（ARfD）につきましましては、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響は認められなかったため、ARfDは設定する必要がないということを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思います。これに関しまして、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございました。

林先生、どうぞ。

○林専門委員

質問ですけれども、先ほどの机上配布資料にあるような暴露評価対象物質に関する考え方の改定というのは、次回の幹事会マターなのですか。

○横山課長補佐

このアミノシクロピラクロールが上がるときに、この御議論の内容を御紹介しつつ、改定案について御議論をいただければどうかと考えております。

○林専門委員

この議論をするときには、ぜひ上路先生にいていただいたほうがいいと思いますので、上路先生の出席可能な幹事会で議論ということではいかがでしょうか。というのは、これはそもそも論なのですよね。ガイダンスであって、ガイドラインでこうしなさいという話ではないので、これはあくまで考え方を整理したものと理解しています。今回幹事会でこれを議論するに当たって、これを改定しないといけないということはないと思うので、今の辺は結構微妙だと思うのです。もう少し時間をかけてでも考えたほうがいいのではないかとというのが私の意見と提案です。

○横山課長補佐

そのように調整いたします。この剤は、先ほど牧草の残留試験のところを御覧いただいたときに、上路先生から申請者に確認することが1つありましたので、その確認が終わってから幹事会に報告ということになるかと思いますので、タイミングなどはそれも含めて進めさせていただければと考えております。

○浅野座長

ありがとうございます。

ほかにコメント、御意見はございませんでしょうか。

それでは、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。

○濱砂課長補佐

先ほど申し上げました作物残留試験の項で申請者の回答を得た際には、植物の先生と座長に御相談をさせていただければと思っております。ほかの部分では特段大きな修正はなかったのですが、確認送付というのは特にとらなくてもよいかと思ったのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

ほかの項目に関しては大丈夫ですよね。それで進めていただきたいと思います。

○濱砂課長補佐

ありがとうございます。

○横山課長補佐

日程です。本部会につきましては、次回は2月10日金曜日。幹事会は来週1月25日水曜日の開催を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんようですから、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上