

# 食品安全委員会農薬第四専門調査会

## 第43回会合議事録

1. 日時 令和7年8月1日（金） 13:59～15:25

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（ペンチオピラド）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

（専門参考人）

小野専門参考人、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、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、  
栗山室長補佐、塩澤専門官、櫻井専門官、中井専門官、橋本係長、  
鈴木係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、  
川井技術参与

5. 配布資料

資料1 ペンチオピラド農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ペンチオピラド参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

そういったしましたら、少しお時間のほうは早くなっておりますが、皆様おそろいのようなので、始めさせていただきたいと思います。ただいまから第43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、御出席いただきまして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9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名の委員が出席されております。

事務局の人事異動について御報告いたします。

事務局次長であった〇〇が退任いたしまして、7月1日付で後任として〇〇が着任しております。

〇 〇〇

〇〇と申します。よろしくお願いたします。

〇 〇〇

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（ペンチオピラド）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、よろしくお願いたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いたします。

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としてペンチオピラド農薬評価書（案）。

資料2として論点整理ペーパー。

机上配布資料としてペンチオピラド参考資料。

以上の3点がございます。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、注意事項につきましてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

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）に基づいて、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いたします。

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。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方、御提出いただきました確認書に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（ペンチオピラド）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御説明をよろしくお願いいたします。

○ ○○

それでは、始めさせていただきます。

ペンチオピラドは殺菌剤で、もも、にんじん等に使用します。

今回、稲、茶等への適用拡大申請及び魚介類への基準値設定の要請がなされております。第32回審議からの継続審議となっております。

今回、代謝物A-3に係る追加資料要求の回答等が提出されましたため、引き続き御審議をお願いいたします。

それでは、資料1をお手元に御準備願います。

表紙にありますように、今回は第7版でございます。

ペンチオピラド原体のADI及びARfDは設定済みですが、前回審議時、原体と異なる毒性プロファイル及び原体より強い毒性が示唆された代謝物A-3についてADI及びARfDの設定を検討するため、追加資料要求をすることとなりました。

今般、回答が提出されたことから、代謝物A-3に関し、ADI及びARfDの設定の要否を含め、御審議をお願いするものでございます。

詳細につきましては、机上配布資料を御覧ください。

要求事項として示しているとおり、代謝物A-3について、ラットを用いた28日間反復経口投与毒性試験及び14日間の予備試験において、骨への影響が認められ、これらが単回投与で生じる可能性について判断可能な情報が得られていないという御指摘が前回審議の際にございました。そのため、代謝物A-3の単回投与における影響を評価可能な試験を提出すること、病理組織学的検査等により毒性プロファイルを明確にすること、また、胎児の骨形成に影響がみられる可能性もあることから、発達期における影響について情報を収集し、考察することとされました。

今回、「1. 要求事項の追加資料の提出について」に示すとおり、回答として単回経口投与における骨への影響についてとラットを用いた生殖/発生毒性スクリーニング試験が

提出されました。

また、2ページの「3. 要求事項外の追加資料の提出について」に記載しておりますとおり、食品健康影響評価に用いるべき資料として3試験の成績も追加で提出されております。なお、これらの今回追加された試験につきましては、全て評価書案に追記を行っております。

審議の経緯につきましては、資料1の評価書にお戻りいただき、6ページをお願いいたします。

繰り返しにはなりますが、2024年4月の第32回調査会后、追加資料要求がなされ、本年6月に提出された回答を踏まえまして、本日の第四専門調査会での御審議となります。

本日は要求事項に関する回答についてを中心に御説明申し上げます。

それでは、13ページ、評価対象農薬の概要でございます。

本剤は殺菌剤であり、構造式は6. のところに記載のとおりです。

次ページの「8. 開発の経緯」にございますとおり、カルボン酸アミド系殺菌剤であり、糸状菌のミトコンドリア電子伝達系に作用し、ATP合成を阻害することにより効果を発揮すると考えられております。

2008年に国内において初回農薬登録されており、諸外国では米国、カナダ、欧州等で登録がなされています。

なお、本剤におけるばく露評価対象物質につきましては、ページが飛びますが、72ページの食品健康影響評価に記載がございますので、先に紹介いたします。

20～25行目に記載のとおり、代謝物A-3について、親化合物よりも毒性が強い可能性が考えられたものの、作物残留試験における残留値は親化合物より低かったことと、畜産物残留試験では予想飼料最大負荷量における残留値は低いと考えられたが、親化合物より高く認められる場合があったこと。以上のことから、農産物及び魚介類中のばく露評価対象物質をペンチオピラド親化合物のみ、畜産物中のばく露評価対象物質をペンチオピラド及び代謝物A-3と設定しております。

15ページにお戻りいただき、安全性に係る試験の概要でございます。

まず、10行目の【事務局より】ですが、土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験、植物、家畜等における代謝及び残留試験は審議済みであり、〇〇、〇〇から特に修正意見はない旨、コメントをいただいております。

植物における代謝試験のうち、22ページ9行目の(2)作物残留試験につきましては、一部本文中の値の修正を行っております。そちらが15～16行目のペンチオピラドの最大基準値についてでして、修正前は登録されている使用方法の範囲内での最大残留値を記載していたものを、25行目の【事務局より】ボックスに記載のとおり、ばく露量に関してリスク管理機関に報告を求めることになったことから、使用方法の範囲内かどうかにかかわらず、最大の残留値の記載に変更した旨、確認を行ったものでございます。

こちらに関し、〇〇からは異論はございませんと返答をいただきました。

お進みいただき、30ページの27行目、5の動物体内動態試験につきましても審議済みでございまして、〇〇、〇〇、〇〇からそれぞれ訂正がない旨のコメントをいただいております。

続いて、39ページの2行目の【事務局より】ボックスですが、急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験、神経毒性試験について審議済みであり、〇〇から特にコメント等はありませんと頂戴しています。

また、49ページ、生殖発生毒性試験についても審議済みで、〇〇からはコメントはございませんといただきました。

51ページの遺伝毒性試験につきましても、〇〇、〇〇から、この部分は審議済みで追加された試験もないため、追加のコメントがない旨、お返事をいただいております。

続く52ページの経皮投与、吸入ばく露等試験につきましても審議済みであり、特に御意見等はいただいております。

次に、53ページの11行目、【事務局より】ボックスを御覧ください。今回新たに提出された甲状腺機能に関わる2つの試験、甲状腺ペルオキシダーゼ活性の影響検討試験とヨウ素取り込み阻害試験について御検討いただきたい旨を記載しております。こちらは、今回の追加要求事項の回答書の中で、要求事項外として新たに提出があったペンチオピラドの原体を用いた試験です。

ペンチオピラドの甲状腺機能に対する作用については、54ページ、(3)甲状腺機能に対する作用及びその回復性試験の結果を踏まえた考察が既にこれまでの審議でなされているところでございます。

本試験が実施された目的は、ラットを用いた2年間発がん性試験において甲状腺のろ胞上皮細胞腺腫の発生頻度増加が認められたことから、ペンチオピラドの甲状腺機能に対する影響及び回復性について検討することとされておりました。

初版の考察では、55ページの24行目にお示ししているように、ペンチオピラドの投与によって肝臓の薬物代謝酵素活性が亢進し、サイロキシンが代謝された結果、血清中濃度が低下し、ネガティブフィードバックによって甲状腺刺激ホルモン分泌が持続的に亢進、腺腫形成が誘発されたとされています。

今回、30行目の【事務局より】ボックス①に2つの試験が提出された旨を記載し、②のほうに提出された背景及び今回の審議で御検討いただきたい内容の詳細を記載いたしました。

まず提出の背景ですが、先ほどの説明でも触れましたラットの発がん性試験にて甲状腺ろ胞上皮細胞腺腫の発生頻度増加がみられたことを受け、リスク管理機関からはメカニズム試験として欧州当局に提出したものである旨、説明がありました。2試験の結果は、(4)、(5)にお示ししておりますとおり、ペンチオピラドはラット甲状腺ペルオキシダーゼ活性に対する影響が認められなかったというものと、ラット甲状腺ろ胞上皮細胞においてナトリウム/ヨウ素共輸送体を介したヨウ素取り込みに対して弱い阻害活性を示し

たというものでございます。

この2つの試験の結果が既になされている考察の内容に影響するかも含めて今回伺ったところ、〇〇、〇〇、〇〇から初版の考察に影響はないと考える旨の御意見をいただきました。

また、これら(3)から(5)までの試験を踏まえて甲状腺機能に対する作用に関する考察とすることについては、【事務局より】ボックスには記載はしていませんでしたが、45ページの24行目において括弧内に記載しておりますので、こちらの記載で問題ないかも併せて御確認いただければと考えております。24行目の括弧内の甲状腺機能に対する作用に関する考察は13の(3)～(5)を参照というところです。

ペンチオピラド原体における安全性に係る試験の概要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。

それでは、代謝物A-3についても本日は審議をするということで、最初のほうに戻って確認していきたいと思えます。

まずは15ページのところですけれども、土壌中動態、それから、水中動態、土壌残留、そして、植物、家畜における代謝物及び残留物の部分ですけれども、こちらに関しては〇〇、〇〇より特段コメントはございませんということでよろしかったでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、22ページを御覧ください。

こちらですけれども、作物残留試験のところの一部修正が行われております。ばく露量に関してはリスク管理機関に報告を求めることとなったことから、最大の残留値を記載しましたということで、〇〇からは異論ございませんと御同意をいただいております。〇〇もよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

続きまして、30ページを御覧ください。

こちらは動物体内動態試験のほうですけれども、〇〇、〇〇、〇〇より新たなコメントはございませんということでよろしかったでしょうか。

御確認ありがとうございました。

それでは、39ページを御覧ください。

一般毒性のところですけれども、〇〇からは特にコメントはございませんということです。

これに続きまして49ページ、こちらは生殖発生毒性試験のほうですけれども、〇〇からコメントをいただいております、特に追加はございませんということでいただいております。

次に進みたいと思えます。遺伝毒性試験です。51ページです。

〇〇、〇〇からコメントはございませんということをお願いいたします。よろし

たでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、53ページを御覧ください。

その他の試験です。こちらは一部追加試験がございました。甲状腺に対する試験です。具体的には56ページ、(4)と(5)、(4)は甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響です。それから、(5)はヨウ素取り込み阻害試験が実施されております。

こちらは結果から先に申し上げますと、(4)ですけれども、ラットの甲状腺ペルオキシダーゼ活性に対する影響はなかったということ。それから、ヨウ素取り込みですけれども、ナトリウム/ヨウ素共輸送体を介したヨウ素取り込みを介して、弱い阻害は示しますけれども、大きな阻害作用はないということです。なので、ダイレクトな作用はほぼ無視し得ることだと思います。

こちらに関して事務局からの問合せですけれども、まず、55ページの24行目から考察が書かれております。こちらはペンチオピラド投与によって肝臓中の薬物代謝酵素活性が亢進して、血清中のT<sub>4</sub>が低下して、フィードバックによってTSH分泌が持続的に亢進した結果、誘発されたものであるということで、この結果が考察に影響しますかという問合せなのですけれども、〇〇、〇〇、そして、私に影響しないと考えますという返信をしました。

〇〇もこちらに関しては御異論はないですよ。

〇 〇〇

異存ありません。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ということで、追加された試験結果からはこの考察を覆すようなことはないということです。

また、45ページの24行目、甲状腺機能に対する作用に関する考察は13ポツの(3)から(5)を参照で、これも特に影響しないということです。

ここで1つコメントなのですけれども、今、26行目にネガティブフィードバックと書いてあるのですけれども、これはただのフィードバック、ネガティブは間違いだと思っております。ネガティブにするとTSHの分泌を抑制する反応をいうので、これはただのフィードバックに修正していただけますでしょうか。これは間違いだと思います。感覚的にはつながるのですけれども、事務局、修正は可能でしょうか。

〇 〇〇

ネガティブフィードバックの部分に関して、フィードバックに修正するという事で承知しました。

〇 〇〇

よろしくお願いたします。

今までのところで先生方のほうから何かコメントあるいは確認はありますでしょうか。大丈夫でしょうか。

○ ○○

○○、今の話とちょっと違うところなのですけれども、今見ていて、53ページの（1）と54ページの（2）にタンパク質量の結果が載っているのですけれども、53ページはタンパク質名を全部大文字で書いていて、54ページのほうは頭文字だけ大文字であとは小文字になっているので、これは統一したほうがいいような気がするのですけれども、○○、どうぞ。

○ ○○

○○、よろしく申し上げます。

○ ○○

（2）はマウスを用いた試験ですから、マウスの場合は最初は大文字にして、あとは小文字にするというのがルールなので、これで間違いないと思います。

○ ○○

マウスとラットで違うのですか。

○ ○○

小文字にするのはあとは“Drosophila”等は小文字にするとかありますけれども、これは間違いなくちゃんとした表現です。

○ ○○

分かりました。ありがとうございます。勉強になりました。

○ ○○

○○、すみません。（1）のほうは全て大文字になっているので、こちらは小文字にするということですか。53ページのほうです。

○ ○○

53ページの場合はラットを用いた試験ですから、これは大文字で間違いありません。小文字にするのは、今申したように、哺乳動物の場合はマウスだけが最初は大文字であとは小文字という表記になっていますので、間違いありません。

○ ○○

ありがとうございます。大変勉強になりました。マウスの場合は最初だけCが大文字で「Cyp」、それから、その他の動物は「CYP」は大文字で記載ということで、確認ありがとうございました。

そのほか何かございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

それでは、事務局、説明をよろしく申し上げます。

○ ○○

ありがとうございます。

続きまして、58ページからペンチオピラドの代謝物及び原体混在物を対象とした安全

性に係る試験の概要を記載しております。本剤については、代謝物A-3、A-4、A-5などにつきまして各種毒性試験が行われていまして、既に審議済みとなっているところではございますが、今回、代謝物A-3に関し、ADI及びARfDの設定要否を含めた検討を行っていただくために、関係部分に関して順番に御説明いたします。また、A-3を用いた試験が3つ回答として提出されておりますので、併せてそちらについても御議論いただきたく存じます。

まず、58ページ2行目に記載しておりますとおり、今回新たに急性毒性試験が提出されました。そちらが(1)に記載されている経口投与試験でございます。表55に今回追加された試験とお示ししているSDラットの雄3匹を用いた試験です。雌の試験は既に実施されておまして、1段上にその記載がございます。雌雄ともに、1投与群3匹に対して投与量300、2,000 mg/kg体重の経口投与を行った試験であり、雌の試験のほうには投与量の記載がなかったため、今回追記を行っております。

今回追加された試験について、観察された症状の欄に記載のあるとおり、2,000 mg/kg体重投与群において自発運動の低下、腹臥、振戦等が観察されました。なお、300 mg/kg体重投与群では異常は観察されておりません。死亡は2,000 mg/kg体重投与群においてのみ認められ、投与6時間後までに全例が死亡しました。

59ページの2. 亜急性毒性試験は前版から掲載されており、審議済みとなっているところではございますが、今回、A-3についてARfDのエンドポイントとするかどうか伺いたい部分があり、再度の御検討をお願いしたいと思っております。

その試験が(1)ラットにおける28日間亜急性毒性試験でございまして、ラットの雌雄にそれぞれ表56に示す投与群で代謝物A-3の混餌投与を行ったというものでございます。14行目の記載のとおり、無毒性量は雌雄ともに7.5 mg/kg体重/日と考えられ、実際の用量でいうと雄で7.3 mg/kg体重/日、雌で7.4 mg/kg体重/日でした。

ARfDのエンドポイントとするか伺いたい部分についてですが、60ページの表56に記載している毒性所見のうち、雄での最大用量に当たる156 mg/kg体重/日投与群の欄の2ポツ目に記載している体重増加抑制のところですが、なお、雄だけではなく、雌においても最大用量に当たる270 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制が認められています。雄のほうでは投与1週以降、雌では投与2週以降に体重増加抑制が認められており、いずれも投与2日以降に摂餌量の減少が起こっております。摂餌量については統計検定は実施されておりましたが、投与初期に減少が認められていることから、摂餌忌避による影響が考えられたため、ARfDのエンドポイントとはしない案で作成を行い、その旨を61ページの【事務局より】ボックス②に記載いたしました。

こちらにつきまして、62ページ下のほうに記載のとおり、〇〇、〇〇、〇〇から事務局案に同意する旨、コメントをいただきました。

また、61ページにお戻りいただき、【事務局より】①につきましては、摂餌量について統計検定が実施されていなかったことから、表57中の摂餌量減少にセクションマーク

を付しましたとお示しいたしましたが、こちらは事務局の確認漏れでございまして、表の下の注釈部分、ページ数でいうと61ページの1行目に既に記載があったのを見落としておりました。そのため、セクションマークは付与する必要がございませんでしたので、63ページ一番上のボックスに記載のとおり、今回付与したセクションマークは削除し、元の記載に戻すことといたしました。

なお、60ページの表57の雌の270 mg/kg体重/日投与群の欄の、PT延長にもマークがついていますが、こちらはもともと記載されていたものであり、統計学的有意差はないものの、検体投与の影響と考えられたためつけているものですので、今回の修正はこちらには関係ないことを併せてお伝えいたします。

ここまでについて一旦御確認いただければと思います。よろしくお願いたします。

○ ○○

ありがとうございました。

それでは、最初から確認したいと思います。

58ページ目です。こちらで代謝物A-3の雄のSDラットの単回経口投与試験が実施されて追加されております。用量は雌と同じ300と2,000 mg/kg体重で、死亡は2,000 mg/kg体重から。雌雄差はほぼなく、同じような毒性が出ている。死亡も同じです。

それから、次の59ページの(1) 28日間亜急性毒性試験ですけれども、これは従来から載っている試験でございますけれども、こちらに関して事務局のほうから61ページの事務局ボックスの②です。ARfDのエンドポイントとしませんでしたということです。これは体重増加抑制が雄雌ともに高用量でみられているのですけれども、それぞれ1週あるいは2週以降ということですので、こちらはエンドポイントとしなかった旨、問合せがあったのですけれども、○○、○○、私は、これに同意するということです。

○○も御異論ないですよ。

○ ○○

異存ありません。

○ ○○

ありがとうございます。

事務局ボックスの①は事務局のほうの確認違いということで、セクションマークを付与しないままいくということです。PT延長に、もともと付いているセクションマークも統計学的差はないということで、このまま変更なしということでよいかと思います。

ここまでですけれども、先生方のほうから何かありますでしょうか。大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

それでは、事務局、説明を続けてお願いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

続きまして、67ページにお進みください。

中ほどに【事務局より】ボックスを設けておりました、4行目からのその他の試験について、今回の追加要求事項への回答として、単回経口投与による骨への影響検討試験及び生殖/発生毒性スクリーニング試験が提出されました。御検討くださいとしております。

まず、5行目からの(1)単回経口投与の試験ですが、最初に机上配布資料にて少し御説明いたしましたように、A-3で骨への影響がみられたことから行った試験です。具体的には、代謝物A-3のラットを用いた28日間亜急性毒性試験において大腿骨の炎症などが認められたことから、ラットへ単回強制経口投与を行った上、大腿骨、膝関節及び胸骨の病理組織学的検査を実施したものでございます。結果は、いずれの用量での投与群においても毒性影響が認められなかったことから、無毒性量は雌雄ともに最高用量の500 mg/kg体重であると考えられ、骨への影響はないとの考察がなされております。

次に提出されたもう一つの試験が、68ページ6行目からの生殖/発生毒性スクリーニング試験です。こちらは胎児の骨形成への影響について検討することを目的として、OECDテストガイドライン421に基づいて実施されました。ラットの雌雄に対し、交配前後にそれぞれ投与期間を設けてA-3の混餌投与を行っております。また、大腿骨及び胸骨の病理組織学的検査が実施されておりますが、最高用量の50 mg/kg体重の母動物及び児動物では試験が中止されたことから、同群の児動物では病理組織学的検査は行われておりません。中止の理由は、次のページ、表63に示すとおり、児動物で認められた全同腹児死亡によるものでございます。試験の結果、50 mg/kg体重/日より下の3及び13 mg/kg体重/日投与群の児動物において、大腿骨及び胸骨に病理組織学的所見は認められませんでした。

こちらは少しページが飛ぶのですが、74ページの2の2)にリスク管理機関から提出された考察を示しており、一番下の行から次のページにかけて代謝物PAM、こちらはA-3のことですけれども、少なくとも13 mg/kg体重/日までの用量では胎児の骨形成に影響は与えないと考えられたとされております。

こちらの考察に対し、〇〇から、児動物は生後13日に検査しているので、胎児についてダイレクトには分かりませんが、申請者の考察は受入れ可能です。試験の性質上、催奇形性を明確には評価できないと考えますとコメントをいただいております。

69ページに戻っていただきまして、同じく〇〇からコメントをいただいております、修正した部分がございますので御紹介いたします。

該当部分が、表63の50 mg/kg体重/日投与群の児動物について、着床後胚損失率増加と産児数低下につけているセクションマークについて10行目で説明をしているところになります。事務局案では、統計学的有意差はないが、検体投与の影響と考えられたと当初記載しておりましたが、〇〇から、50 mg/kg体重/日投与群では試験が中止されたことから、引用元である報告書にはテーブルとしての記載がなく、検定の記載もなかったため、統計検定を行った結果はどこに記載されているのかという旨の御質問がありました。

事務局で報告書の本文も改めて確認しまして、検定を実施した旨の記載がございません

でしたので、10行目に示すとおり、「統計検定は行われていないが、」と修文を行いました。このことについては、69ページ一番下の行から次のページにかけて、【事務局より】として検体投与による影響として引き続き表に記載することでよいか、御検討くださいとさせていただきます。

なお、試験成績報告書の本文においては、平均産児数が低く、着床後死亡率の増加を示唆していた旨の記載がございました。

また、69ページの【事務局より】において、児動物において骨への影響が認められない用量が13 mg/kg体重/日となっていること、親動物及び児動物で認められた毒性所見をARfDのエンドポイントとするかどうかについて伺っていたところでございますが、こちらについては御意見が分かれております。

〇〇、〇〇からはエンドポイントとしなくてもよい旨のコメントをいただき、〇〇からはARfD設定の根拠になると考える旨の御意見をいただきました。

〇〇からは、具体的には①に書いているように、レポートによると、出生児には投与に関連する影響はみられず、50 mg/kg体重/日投与群の死亡時の剖検では胃内に乳汁がなかったと記述されています。50 mg/kg体重/日投与群では母親の妊娠期間が延長する傾向があったため、新生児死亡の増加は恐らく異常出産や哺育不良によるものであろうと推察されます。しかし、胎児の発生毒性については明らかではないので、ARfDのエンドポイントとしなくてよいと思います。なお、着床後胚損失率については、帝王切開による観察でないので算出できない項目のため、著者の考察は妥当ではないと思いますというコメント。

〇〇からの具体的なコメントとしては、着床後胚損失率が多いことにより産児数低下を招いていると思います。病理組織学的検査は実施されていませんが、ARfD設定の根拠になると考えましたといただいております。

代謝物の試験結果につきましては以上でございます。ここまでで御議論いただければと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、まずは67ページ目の4. その他の試験です。追加された試験ですけれども、代謝物A-3の単回経口投与による骨への影響検討試験です。概要は、膝関節において雌雄で滑膜細胞の増生、雌で滑膜内膜の炎症性細胞浸潤が認められたけれども、いずれの程度も軽度で発生頻度も少数例であって、用量相関性がないというのが明らかということで、いずれの投与群においても毒性影響は認められなかったということです。

先生方、この知見について何かコメントはありますか。毒性の先生方、大丈夫でしょうか。

特になさそうですね。

それから、68ページ目の(2) 生殖/発生毒性スクリーニングです。こちらは胎児の骨形成への影響について検討することを目的として病理組織学的検査も実施されたというこ

とですけれども、最高用量の50 mg/kg体重/日は全同腹児死亡によって病理組織学的検査は実施できなかったということです。

こちらは、リスク管理機関のほうからは、結果として74ページの下です。ボックスの下の方、代謝物PAM、これは代謝物A-3のことですけれども、少なくとも13 mg/kg体重/日までの用量では胎児の骨形成に影響は与えないと考えられたという考察になっております。

これに関して、〇〇のほうからは受入れ可能でしょうということですけれども、コメントをいただけますでしょうか。〇〇、コメントをよろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

この試験は簡易生殖、OECDの421なのですけれども、出産させて哺育児の生育を見る試験なので、胎児の表記、例えば胎児の骨形成の影響について検討することを目的としてとか、そういう胎児という言葉は誤解を招くので、児動物とか出生児とか新生児という言葉に変えていただきたいと私は思います。

それで、レポートを確認しましたところ、着床後胚損失率についてレポートには算出されていません。帝王切開による観察ではないので、項目そのものがないため損失率は算出できないと思います。私のコメントで著者の考察は妥当でないと言ったのですが、事務局で抜粋していただいたところに“indicating”ということで、考察としてそういうことが考えられるということであれば、考察の一つとしては大丈夫だと思います。

ただ、レポートでは着床後胚生存率というのが算出されていて、それはテーブルとかに載っていて、それが低下したという表記がいいと思います。ARfDについては、催奇形性試験ではないので、胎児の発生毒性については明らかでないことから、エンドポイントとしなくてよいと私は考えました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇のほうからコメントをいただけますでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

すみません。私はこれを見落としておりましてコメントしていなかったのですが、今、〇〇がおっしゃられたことに同意で、胎児の発生毒性、胎児に対する毒性を評価しているわけではないというか。死んでいるのですけれども、恐らく〇〇がおっしゃられるとおり、哺育上の問題なのかなと結果を見て思いましたので、私もARfDのエンドポイントとしなくてよい、できないのではないかなと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

まずは、これはARfDのエンドポイントにはできなさそうだというのが大方の見方だと思いますけれども、〇〇は根拠にはなるということを書いておりますが、できないでしょうということですね。単回投与でできないですね。

着床後胚損失率の増加、産児数の低下というのは児動物の毒性のマーカーとしてこのまま記載しておいてよろしいのでしょうか。それとも、先ほど〇〇のほうから名称を変えたほうがいいのではないかという御提案もあったのですけれども、その辺についてコメントをいただけますでしょうか。

〇〇、よろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

産児数低下というのはレポートにも表記されているので、このままでいいと思うのですが、着床後胚損失率というのはレポートでも計算されていないので、着床後胚生存率低下に表記を変えたほうがいい。レポートにある表記に変えたほうがいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

こちらは着床後胚損失率ではなくて、着床後胚生存率の低下がよろしいのではないかということですが、〇〇もそちらで同意いただきました。

それでは、事務局のほうで、表63のセクションマークがついているところですが、着床後胚損失率増加は、着床後胚生存率低下に修正し、産児数低下の表記はそのままということでもよろしく願いいたします。

〇 〇〇

恐れ入ります。事務局ですが、よろしいでしょうか。

【事務局より】のほうであらかじめお伺いさせていただいた内容の中で、ARfDのエンドポイントとするかどうかという点については、親で認められた影響も該当するかどうか御検討をお願いしていて、例えば親動物の精子の異常などについてもお伺いしているところなのですが、こちらもエンドポイントとしないということでもよろしかったでしょうか。念のため御確認をお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、よろしくお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

精子数の異常とか出産の異常とかは、単回では出るのはあまりないと思いますので、エンドポイントとしなくていいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○もよろしいでしょうか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

そのほかの先生方でコメントがある先生はいらっしゃいますでしょうか。ARfDのエンドポイントとはしないということで、御同意いただけますでしょうか。

ありがとうございました。

あと、何か検討事項はありましたでしょうか。大丈夫でしょうか。

よければ、事務局のほうで説明をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、71ページから食品健康影響評価でございます。

最初に申し上げたとおり、原体についてはADI及びARfDの審議が終わっていますが、代謝物A-3に関しては未審議となっております。

4～6行目にかけて、今回新たに提出された代謝物A-3についての試験を追記いたしました。

また、72ページ14～16行目にかけて、代謝物A-3を用いた各種毒性試験の結果から、代謝物A-3投与による影響は主に胆管（増生）及び骨（大腿脛骨の炎症等）に認められたこと、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったことを追記しております。

26行目からは、原体及び代謝物A-3の各試験における無毒性量、単回経口投与等により生ずる可能性のある無毒性量等を表64～67にお示ししている旨、文章を追記、修正しています。

おめぐりいただき、73ページに代謝物A-3について追記を行っております。ラットを用いた急性毒性試験、亜急性毒性試験等の結果から、ペンチオピラドよりも毒性が強く、毒性プロファイルが異なる可能性が考えられたことから、代謝物A-3に関してのADIを設定することが適当と考えられました。

各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた28日間亜急性毒性試験の7.3 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数3,000で除した0.0024 mg/kg体重/日をADIと設定しました。安全係数3,000については、種差10、個体差10、慢性毒性試験及び生殖発生毒性試験の不足による追加係数10、試験動物種の不足による追加係数3として設定いたしました。

また、ARfDの設定について検討を行った結果、代謝物A-3の単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値はラットを用いた単回経口投

与による骨への影響検討試験の500 mg/kg体重であり、カットオフ値以上であったことから、ARfDを設定する必要がないという案で作成いたしました。

こちらの案に関しては、75ページ中ほどからの事務局案により、①としてADI設定における安全係数3,000について、②としてARfDを設定する必要はない案としたことについて伺っております。

①の安全係数に関しましては、〇〇から調査会での審議をよろしく申し上げます。〇〇からはこの考え方を支持します。安全係数については3,000でよいと思います。〇〇からは、慢性試験が実施されていないので、前回の議論に従い3,000でよいと思いますと御意見をいただきました。

②のARfDを設定しない案に関しては、〇〇、〇〇、〇〇から事務局案に同意しますとの御意見をいただいております。

説明は以上でございます。こちらについて御意見をいただけますと幸いです。よろしくお願いたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、71ページ目、食品健康影響評価です。こちらはA-3の記載が追記になっております。4行目から6行目、単回投与による骨への影響。それから、続きまして72ページ目の14～16行目について代謝物A-3を用いた毒性試験のプロファイル。そして、26行目から29行目に関して生ずる毒性の影響についての記載がございます。

それから、73ページ目です。3行目から記載があって、ラットを用いた急性毒性試験、亜急性毒性試験の結果から、ペンチオピラドよりも毒性が強く、毒性プロファイルが異なる可能性が考えられたことから、代謝物A-3に対してもADIを設定することが適切と考えられたということです。

A-3について、各試験で得られた無毒性量のうち、最小はラットを用いた28日間の亜急性毒性試験の7.3 mg/kg体重/日ですけれども、これを根拠として安全係数3,000を掛ける案が御提案されております。3,000の根拠ですけれども、種差10、個体差10、ここまでは通常と一緒にすけれども、慢性毒性試験あるいは生殖発生毒性試験の不足による追加係数として10、そして、動物種です。ラットしかやってございませんので、追加係数3を乗じ3,000ということです。

また、ARfDに関しては、500 mg/kg体重以上の影響が出ていないのでカットオフという判断になっております。

こちらに関して【事務局より】ボックスにおいて問合せがあって、まず、ADIに関しての根拠ですけれども、これは3,000という係数です。これに関しては、〇〇、〇〇からは御同意を得られております。

こちらに関して、まずは〇〇から御意見をいただいてもよろしいでしょうか。

〇 〇〇

事務局案に同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、○○、よろしく申し上げます。

○ ○○

○○です。

私も3,000で同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○のほうから何かコメントはありますか。

○ ○○

いえ、特に追加のコメントはありません。コメントに書いたように慢性の試験はされていないですから、引き続き3,000でよろしいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、3,000ということで御同意いただきました。

○○もよろしいですね。ありがとうございます。

○○も大丈夫でしょうか。ありがとうございます。

次はARfDのほうなのですけれども、御意見をいただいた皆様はカットオフ値以上なのでARfDの設定は要らないだろうということなのですけれども、ここで1つだけ確認なのですが、ADIのほうで動物種がラットしかやっていないので、係数3を掛けているではないですか。こちらは単回投与をラットしかやっていないので、動物種のことを考えると3倍安全域を見たほうが良いという考え方もできなくはない。そうすると、1,500 mg/kg体重ぐらいまでにカットオフ値が上がるのですけれども、これは単回投与で300 mg/kg体重から2,000 mg/kg体重の間で死亡しているということなので、この点についてどう考えるかというところなのですけれども、ちょっと難しいかもしれませんが、○○、この辺はいかがでしょうか。

○ ○○

確かに急性毒性は300 mg/kg体重から2,000 mg/kg体重の間ですけれども、骨への影響検討試験は最高用量500 mg/kg体重までやっていて、死亡は認められていないですよ。ほかの影響も特に認められないので、500 mg/kg体重は確保できているのだらうと思いますけれども、動物種が足りない部分をどう判断するかはアイデアがないのですけれども、どうですかね。ちょっと考えさせてください。

○ ○○

ありがとうございます。むちゃ振りですみません。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

私もラットについてはこれでいいと思うのですけれども、ほかの種ということで、例えばマウスとかはやられていないし、28日間の試験もないので、そこをどう考えるかというのは今のところ分らないです。すみません。

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

どうしますかね。私も今アイデアはないのですけれども、確かにそうなのですよ。ラットしかないのですよね。どうしましょうか。

〇 〇〇

ちょっと難しいですよ。

〇 〇〇

そうですね。すみません。

〇 〇〇

私の提案なのですけれども、84ページを見ていただきますと、ペンチオピラドの単回経口投与の試験があるのです。親化合物なのですけれども、当然代謝物も含んでいるということで、ラット、マウスの試験が実施されているのですけれども、ラットもマウスもほぼ毒性プロファイルは変わらない。イヌをやってみればイヌはセンシティブなのかもしれませんが、げっ歯類をみる限りは毒性が種によってそれほど大きくは変わらないような気はします。なので、急性毒性で起こり得る影響の種差は勘案しなくてもよさげではないかというような感触を持っているのですけれども、いかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇、いいですか。

僕もそれは考えたのですけれども、そうすると、ADIの設定の際、安全係数の追加係数として掛けている、動物種がラットしかないから3というのが、ADIとARfDで説明がちぐはぐしないですか。

〇 〇〇

ちぐはぐしますよね。

この辺、しっかりと理論武装しないといけないのですけれども、ほかの先生方から何かアイデアはないでしょうか。

〇〇、よろしくお願ひします。

〇 〇〇

〇〇です。

ADIの設定に安全係数3,000を採用しているEFSAのARfDを見ると、利用可能なデー

タが限られていることを理由としてARfDの安全係数が300と設定されたというのと一緒にしたらどうでしょうかという提案です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

EFSAのほうですね。

○ ○○

今、○○がおっしゃったのは、78ページの3行目のちょっと上ぐらいにありますEFSAの評価のところですよ。

○ ○○

こちらはEFSAのほうですね。ARfDについて、ラットの28日間の混餌投与の試験での無毒性量7.3 mg/kg体重/日をそのまま用いて、ADIと同じ根拠ですけども、利用可能なデータが限られていることを理由として、安全係数を300としているということです。これならロジックはそのまま通用するということですね。ありがとうございます。

ほかの先生方、いかがでしょうか。落とすどころとしてはいいのかもしれませんがでしょうか。

○○、コメントをいただいてもよろしいでしょうか。

○ ○○

ARfDの設定をする場合の安全係数の考え方としてそれでよいと思います。ただ、根拠はEFSAは28日間試験の7.3 mg/kg体重/日を取っていますけれども、これは反復投与の無毒性量ですから、根拠はさすがにEFSAのこれには同意できないです。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

今の○○の話に同意です。300というのはいいと思うのですがけれども、この試験の結果をARfDの根拠と取るのは違うと私も思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

EFSAのほうの方がより合理的な説明だと思います。しかしながら、ラットの試験は既に500 mg/kg体重という無毒性量なので、そういった意味で、考え方はEFSAに基づくというのは間違っているかと思います。

以上です。

○ ○○

EFSAが根拠としているものは59ページからの試験ですよね。2の(1)の28日間亜急性毒性試験です。これの毒性のプロファイルをみると、胆管の増生というのは多分反復投与しないと出てこないだろうと思いますが、限局性であるけれども胸腺皮質のアポトーシスは単回でも出そうな気はしないでもない。

この辺の毒性の性質も見て、先生方、どう判断されますでしょうか。この中に単回でも出てきそうな変化はありそうでしょうか。体重増加抑制はARfDの根拠にしないということですが、ちょっと難しいですね。

○ ○○

○○、すみません。

前回の調査会での議論の内容を今事務局で確認しています。EFSAのほうは今回出てきました単回のデータは見えていませんので、そこの兼ね合いもあるかとは思いますが、まずは本調査会で前回この28日の試験で単回投与の影響となる所見があるかどうか、どういう議論がされたか至急確認しますので、少々お時間をください。

○ ○○

ありがとうございます。

では、事務局でお調べいただいている間、10分間休憩としてもよろしいでしょうか。

それでは、3時15分再開ということで、一旦休憩にしたいと思います。少々お休みください。

(休 憩)

○ ○○

それでは、時間になりました。

事務局のほうで確認は取れましたでしょうか。

○ ○○

まず、前回の御審議では、今、代謝物A-3を用いた28日間亜急性毒性試験が評価書に記載されていますが、14日間亜急性毒性試験も御覧いただいています。まずそちらについて、今、会場の先生方には紙媒体で配布し、Webで御参加いただいている先生には、シェアポイントの本日の会議資料のところに机上配布資料としてそのまま入れています。御覧いただけますでしょうか。

前回は、14日間の試験も見ていただきながら、御議論いただきました。EFSAのほうは、今回の先生方の調査会の要求事項に沿って実施された単回経口投与の試験を見ていませんので、この14日間と28日間の試験を見た上でARfDの設定根拠を判断しています。骨の影響は単回で出ることが否定できないからということで、こちらを根拠にしているといった内容となっております。

調査会のほうでは14日間と28日間の試験は御覧いただいていたのですが、一つ一つの所見について、これは単回で出るかどうかなという選別というか、一つ一つの御議論はまだしていただいていたという状況でございます。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

14日間と28日間の試験を見たということですね。EFSAのほうは骨への影響が単回で出てくることは否定できないということで、コンサバでこちらを取っているということですから、今回、我々は単回投与による骨への影響試験ですね。A-3のものですけれども、67ページの試験で500 mg/kg体重までは骨にも滑膜の細胞にも影響がないということを確認されているということなので、単回で出てくる骨への影響はなさそうだろうということは確認できたと思います。

ほかの色々二次的にも起こりそうな変化が28日間ではぱらぱら出ているのですけれども、単回投与で一回見ているので、これ以上の毒性は出ないだろうという判断でもいいのかと思います。今回はARfDに関しては種差を考慮しなくてもいいのかなという感じがしますが、その点についてコメントをいただけますでしょうか。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

種差を考慮しなくていいかなというのは、要するに500 mg/kg体重以上という扱いでいいと。

○ ○○

今書いてある言い訳というか説明文でオーケーにして。

○ ○○

僕自身はそれで構わないとは思っています。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私もそれでいいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

私も同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私も同意いたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○、カメラは映っていませんが、聞こえていますでしょうか。

○ ○○

恐らくそういうことだろうとは思いますが、本当にマウスでラットと全く同じ事象になるかどうかというのは自信が持てないということです。

以上です。

○ ○○

みんな自信が持てないのはそういうことだと思いますけれども、今回はこれ以上情報がないということで、まとめとしては、現在事務局案で提示されているような記載ぶりですね。単回投与で500 mg/kg体重以上で毒性が出なかったので、代謝物A-3のARfDを設定する必要はないということでまとめたいと思います。もし追加で、あるいは種差がだんだん明らかになってきたときにはこちらのほうも見直しをしていくということで御同意いただけますでしょうか。大丈夫でしょうか。

ありがとうございます。

それでは、ここまで審議が終了しました。それから、代謝物A-3に関しては、ADIは安全係数3,000で除した0.0024 mg/kg体重/日、ARfDは設定の必要はないということでしょうかと思います。

事務局のほうは追加の説明はございましたでしょうか。

○ ○○

特に説明はございません。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、本日の審議を踏まえて、ペンチオピラドの許容一日摂取量については、以前と同じイヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である8.10 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.081 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量は、以前と同じラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量である125 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した1.2 mg/kg体重としたいと思います。

また、代謝物A-3のADIについては、ラットを用いた28日間亜急性毒性試験の無毒性量である7.3 mg/kg体重/日を根拠として、種差10、個体差10、慢性毒性及び生殖の発生毒性試験の不足による追加係数が10、そして、試験動物の不足による追加係数3の安全係数3,000で除した0.0024 mg/kg体重/日としたいと思います。

また、代謝物A-3のARfDについては、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量はカットオフ値以上であったことから、ARfDの設定は必要なしとしたいと思います。

こちらで御異論ないということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

ありがとうございます。

では、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ ○○

本日の審議結果を踏まえ、評価書を修正し、先生方には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す。

○ ○○

それでは、そのようをお願いいたします。

その他、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は9月10日水曜日午後の開催を予定しております。

○ ○○

ありがとうございます。

その他、事務局も含めて先生方から何かございますでしょうか。

○ ○○

1点確認したいのですが、先ほどの机上配布資料2で示してもらった14日間の試験というのは、評価書には記載しないことになったのですよね。

○ ○○

もう一度前回調査会の議事録を確認しまして、書くことになったのかどうか念のため確認します。

○ ○○

あったほうが良いような気がするのですが、それでも。

○ ○○

いずれにしても参考資料でしょうか。

○ ○○

もちろんそれで結構だと思うのですが、それでも。

○ ○○

念のため確認させていただきます。ありがとうございます。

○ ○○

○○、ありがとうございました。

やはりあったほうが良いような気がしますよね。事務局のほうで確認して対応をお願い

いたします。

そのほか何かございますでしょうか。

なければ、これで本日の審議は終了したいと思います。皆さん、お暑い中どうもお疲れさまでした。ありがとうございました。

以上