

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第72回会合議事録

1. 日時 平成30年2月7日(水) 13:59～15:39

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(アシノナピル)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、桑形専門委員、清家専門委員、豊田専門委員、林専門委員、
本多専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

(専門参考人)

藤本専門参考人

(食品安全委員会)

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

(事務局)

川島事務局長、吉田評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、諧係長、
一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、吉田技術参与

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 アシノナピル農薬評価書(案)(非公表)
- 資料3 クロルピリホス農薬評価書(案)(抜粋)
- 資料4 論点整理ペーパー(非公表)
- 資料5 農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて
- 机上配布資料 アシノナピル参考資料(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第72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1名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

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（アシノナピル）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、よろしくお願ひします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○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 アシノナピル農薬評価書（案）、

資料3 クロルピリホス農薬評価書（案）（抜粋）、

こちらは、幹事会のほうで御議論いただいた内容について報告を申し上げる予定でございます。

資料4 論点整理ペーパー、

資料5 農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の取扱いについて、

を幹事会でおまとめいただきましたので、その内容の御報告を申し上げたいと思います。

また、机上配布資料が3点ございまして、いずれもアシノナピルの参考資料として審議で御説明させていただきたいと考えております。

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御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。

○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（アシノナピル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より説明をいただけますでしょうか。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

アシノナピルは殺虫剤として、殺ダニ剤として用いることになっております。抑制性グルタミン酸受容体に作用して殺ダニ活性を示すものと考えられております。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請としてみかん、りんご等に申請が出されており、魚介類への残留基準値設定に関して、厚生労働省から意見聴取がなされております。

12月8日に開催された第71回評価第一部会において、動物体内運命試験から遺伝毒性試験まで御審議いただいております、引き続き御審議をお願いするものです。

評価資料につきましては事前に送付しており、担当分野ごとに御確認いただいております。農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方から様々な御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

では、以下、内容の御説明をさせていただきます。

4ページは審議の経緯になりますが、今年の9月27日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ております。

昨年12月8日、第71回農薬専門調査会評価第一部会にて、1回目の審議をいただいております。その部会の結果を受けまして、確認事項のコメントを出してございまして、その回答が先月、追加資料として提出されたものとなります。

7ページで、6. 構造式は28行目から記載しているとおりにしております。

9ページはⅡ. 安全性に係る試験の概要となりますが、既に審議済みの1. 動物体内運命試験について、小澤専門委員より特段の意見はありませんということでコメントをいただいております。

20ページの3行目からの2. 植物体内運命試験についても、前回審議いただいております。本多先生、清家先生より特段のコメントはありませんということで連絡をいただいております。

32ページの4. 水中運命試験は、前回の審議によってコメントを出しているところをございまして、要求事項としてボックスに記載しておりますように、代謝物C（AP）がN-ホルミル化し代謝物K（AP-2）が生成したとされているが、その生成メカニズムについて

考察することということでコメントを出しております。

机上配付資料1の1～3ページがこの回答になるのですが、水中光条件下で水中の二酸化炭素と反応してホルミル化され、CがKに変わっていると回答を受けております。

そういったホルミル化がされる例として、ほかにはTriforineですとか、Sulfadiazineがあると回答に記載があります。こちらについて、平塚先生、本多先生に御確認いたしまして、了承しましたと回答をいただいております。

これ以降、残留までは特にございませので、一旦御審議いただければと思います。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

それでは、まず1. 動物体内運命試験の部分ですけれども、小澤先生からは特段の御意見はいただいておりますが、平塚先生は追加で御意見はありますでしょうか。

○平塚座長代理

特にありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

次に、2. 植物体内運命試験のところも、本多先生、清家先生から追加の御意見等がありますでしょうか。

○本多専門委員

ありません。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、先ほど御紹介いただきましたように、32ページの4. 水中運命試験の追加資料要求事項に関しましても、申請者からの回答に関しまして、平塚先生、本多先生より回答案を了承しますということです。追加してのコメント等はないと考えてよろしいでしょうか。ありがとうございます。

では、追加でそのほかにコメントはありますでしょうか。

ないようでしたら、続けて御説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

次が44ページの6行目、10. 亜急性毒性試験で、こちらについて前回の審議を受けて要求事項を出しております。

机上配付資料1の4/15ページが回答となりますが、要求事項としては、腎毒性の初発の変化がヘンレ係蹄上行脚に起こり、続く変化が遠位尿細管に発生すると説明されているが、これらの関係が不明であるということで前回、コメントをいただいております。こちらについて、1つ目に、長期投与により慢性腎症が認められているため、これに至る本剤の腎毒性メカニズムについて、経時的な形態の変化を踏まえて考察することというコメントを出しております。

もう一つが、ヘンレ係蹄上行脚における変化の転帰を説明することということでコメントを出しております。

こちらについて回答がございまして、「腎臓病変は、上行脚管腔内のPAS陽性線維性様物質から始まり、ヘンレ係蹄の円柱形成、及び上行脚の管腔拡張に繋がったと考えられます。その後、集合管上皮の色素沈着（リポフスチン沈着）、及び好塩基性尿細管（遠位尿細管）が認められました。慢性進行性腎症については、ラットの加齢性変化としてよく知られている病態であり、好塩基性尿細管から慢性進行性腎症に至るわけではない。アシノナピルの高用量投与については、腎造影響を及ぼすという観点から、ラットの自然発生病変を増加させた可能性がある」ということで考察を受けております。

このコメントについて浅野先生よりコメントをいただいております、「必ずしも所見に一致した部位がチョイスされているかも含めて疑問点が残る珍しいパターンである。病理標本を見直さなければならぬけれども、本件については申請者のコメントを受け入れ、ADIの設定のためにこれ以上の申請者への質問は不要と考えている」ということでコメントをいただいております。

同じく回答に対して、相磯先生より、「腎臓の好塩基性変化としているものは、近位尿細管の変化のように見える。既に提出された写真から好塩基性変化が近位尿細管に起きているのではないか。その上で、本剤のラットの腎臓に及ぼす毒性影響は高用量で軽度な慢性腎を増加させている程度のものではないだろうかというエキスパート判断はできないでしょうか」ということでコメントをいただいております、部会で検討いただきたい写真として提示いただいておりますが、机上配付資料1の8/15ページからの写真になりまして、このうちの図2、4、6、23、24について、検討の対象にならないだろうかということでコメントをいただいております。

この次に、今回の評価書のたたき台を先生方に送信した後に、さらにコメントをいただいております、以下、御紹介いたします。

まず、相磯専門委員より、「長期間投与試験（ラット、28日反復経口投与試験～慢性毒性/発がん性試験）で認められた好塩基性尿細管と慢性進行性腎症（慢性毒性/発がん性試験）については、好塩基性尿細管を慢性進行性腎症の初期病変のひとつとするか否かという議論はありますが、ひとまず事務局で取り纏めて頂いた評価書案でいいと考えます。」というコメントをいただいております。

相磯先生は、申請者からの回答に疑問があつて、腎毒性のメカニズムが明確ではない、本剤のラットの腎臓に及ぼす毒性影響は比較的軽度なものではないかということでお考えをいただいておりますが、この点について、必ずしも腎毒性メカニズムが明確ではない中、評価が可能かも含めて本日の部会で御審議いただきたいと考えております。

あわせて相磯先生からは、この腎臓に及ぼす毒性の影響が比較的軽いと評価できるのであればということで、机上配付資料2として今回はお配りしておりますが、さらに追加でコメントをいただいております。

こちらについては、主に腎毒性が軽いのではないかということをも前提として、そうした場合に具体的に評価書案の所見などの記載をこのように変えてはという御提案でして、後ほど、それぞれの試験のところで御説明したいと考えております。

評価書本文45ページに、この回答につきまして、豊田先生、平林先生、佐藤先生からもコメントをいただいております。豊田先生と平林先生からは、必ずしも腎毒性の発生機序が明確ではないけれども、評価は可能と考えておりますということでコメントをいただいております。

佐藤先生からも、好塩基性尿細管が近位で含まれているように見受けられることとあわせて、ヘンレの上行脚に初期病変を惹起させる化学物質があまり知られていないけれども、アロキサンという物質でヘンレの変化に引き続き、近位・遠位双方の尿細管に変性がみられるということで、その論文の御提供をいただいております。

iPadに今回入れております資料の一番下のほうになるのですが、098_佐藤専門委員御紹介論文ということで収載しております。こちらについて、参考として提出いただいております。アロキサンがヘンレ係蹄に引き続き、近位・遠位双方の尿細管の変性がみられているということで論文が出ております。

続きまして、亜急性毒性試験の説明に移らせていただきますが、机上配付資料2の相磯先生からのコメントを中心に御説明いたしたいと思っております。

本文のほうは46ページの16行目からになるのですけれども、机上配付資料2に、ラットで行われております亜急性毒性試験を掲載しております。そちらの表50の記載について相磯先生よりコメントをいただいております。「腎毒の病理所見については、有意差がついているものだけを拾い上げました」。あと、「4,000 ppm雌の褐色尿について尿中に出た原体/代謝物による着色であると判断するならば、正常な解毒代謝・排泄機能を示す所見になります」ということで、この記載を本文に移してはどうかと御提案いただいております。

評価書本文の48ページの5行目から(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)②ですが、藤本先生からコメントをいただいております。ボックスを設定しております。

こちらについては、T₃、T₄の記載についてなのですけれども、今回、試験をされているのはtotalでのT₃、T₄ですので、本文中には明示的に記載したほうがよいのではないのでしょうかということでコメントをいただいております。

こちらについては、通例ではtotal T₄、total T₃についてはそのままT₄、T₃。FreeのT₄、T₃がある場合は、遊離型T₄、遊離型T₃と記載しておりますので、こちらの記載ぶりについて御検討いただければと思っております。

あわせて、この(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)②についてなのですけれども、相磯先生からもコメントをいただいております。机上配付資料2の4ページに相磯先生からのコメントのボックスを作っております。

まず1つ目ですが、先ほどと同様、尿色調の所見について、尿中に出た原体/代謝物による着色であると判断するならば、正常な解毒代謝・排泄機能を示す所見になりますという

ことで、この記載を本文に移したらどうでしょうかといただいております。

次に、1,000 ppmの雄で見られている好塩基性尿細管と尿細管細胞リポフスチン沈着については、所見とせず有意な増加となった4,000 ppmの欄に移しております。

3つ目ですけれども、「好塩基性尿細管が慢性腎症の初期病変であるとするなら、本試験でも慢性腎症は雌に統計学的に有意になるほどの変化は認められなかったと解釈できるのではないのでしょうか」とコメントをいただいております、表52の記載を修正いただいております。

評価書本文の51ページの4行目から(6)28日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物K)になるのですけれども、こちらについても相磯先生よりコメントをいただいております。

机上配付資料2の5ページについては、1,500 ppm雌雄の腎上行脚単細胞壊死について申請者が所見として挙げているのですが、「この所見がはっきり存在する、要はプラスと断言できる変化かどうか確認する必要がある。申請者の回答がそれほど明確な所見でないとする場合は、部会で毒性所見とするほどの変化ではないかと判断することもできるのではないのでしょうか」ということでコメントをいただいております。

一旦ここで、亜急性毒性までの御説明を終わらせていただきます。御審議をお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

亜急性毒性、慢性毒性試験ともに、ラットの腎臓で高い用量で変化が認められているところのメカニズムを、初版ということもありまして確認したという経緯があります。

実際にその回答が戻ってきたのが44ページで、先ほど事務局より御説明がありましたように、45ページの回答書の中でつけられている写真について、必ずしも申請者が主張している毒性メカニズムに基づいた所見ではないのではないかとということで、相磯先生から御指摘がありました。

今、ヘンレ係蹄上行脚に変化が起こって、それから尿細管変化が及ぼされるという主張なのですけれども、その辺は慢性毒性のほうでも同じように出てきますので、繰り返しながら見ていきたいと思うのですけれども、まず腎臓の変化に関しまして、一番高い用量で出てきている所見の程度も含めて、この辺のところの御意見をいただきたいと思うのですけれども、今日は病理の先生が豊田先生しかいらっしゃらないので、豊田先生に御意見をお願いしたいと思っております。

○豊田専門委員

多くの先生方がおっしゃっているように、回答者が示してくれた好塩基性尿細管を遠位と言っているのですけれども、このプリント版だと解像度が悪いのですが、画像で拡大すると近位尿細管かなと思えるものが結構あるのです。

ですので、私も申請者が提案している、このヘンレ上行脚から始まったものが遠位に限局して進展するかのようなプロファイルは、あまりそのままは受け入れがたい印象があり

ます。

佐藤先生が教えてくださった、アロキサンの例のように、上行脚から始まるとしても、それが近位と遠位の両方に進展していく形のほうが自然ではないかと考えてはいます。

ただ、申請者のほうはそのように考えているということで、これ以上、本当は近位ではないですかと重ねて質問しても、恐らく同じ回答になると思いますので、申請者はそのように考察しているということを受け入れた上で評価できるかどうかを考えますと、浅野先生もおっしゃったように、比較的高い用量を投与したときに起きてくる所見で、程度としてもそんなに重篤なものではないということです。そういう意味も合わせて、メカニズムとしてははっきりしない部分、進展がよくわからない部分があるけれども、それはそのまままでわからないということにして、評価には持っていけるのではないかと考えています。

○浅野座長

ありがとうございました。

実際、この評価書のまとめを進めるに当たっては、もう一度、各試験の所見を確認しながらいきたいと思うのですけれども、腎臓の尿細管に変化が起こった部分の程度も含めて、以前の評価書案では、有意差が認められる前の段階からの好塩基性尿細管の変化ですとか、細胞浸潤というものも取り入れていたのですけれども、この申請者からの写真も見まして、又は報告書の病理所見の程度も見ましても、一番高用量でもそれほど重篤な変化が起こっていないと判断できるのですけれども、豊田先生、その点はいかがでしょう。

○豊田専門委員

今、御指摘されたとおりだと思います。

○浅野座長

そういうことで、机上配付資料2で相磯先生から御提案いただきました、その所見を見ながら進めていきたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。どうぞ。

○吉田委員

これは既に1回、先生方にある程度見ていただいて、申請者に聞いたのですけれども、これは全部、腎臓に関する所見を削っていらっしゃるんですよね。これを削ったからといって、1段無毒性量が上がるという所見ではなかった場合は、特に従来やった試験ですから。有意差がつくかつかないかというところよりも、そこはエキスパートジャッジで、私は4,000 ppmで動物の状態が悪くなっておりますので、そんなに軽度だとは思えないのですけれども。先生方が前回の御議論を踏まえて、これはあまりに軽いので削ったほうが今後のためにもいいだろうとおっしゃるならばいいのですけれども、全部腎臓にかかわる所見で、あえて削ったとしてもそうジャッジは変わらないのであれば、2年までのものを全部御覧になってからお決めいただいたほうがよろしいのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。

○浅野座長

わかりました。

どうぞ。

○豊田専門委員

今、私は申請者の回答に対して、メカニズムに関するコメントということで述べさせていただいたのですが、この所見を削るかどうかに関しては、病理所見の場合は、今までも有意差がつくつかないかでの判断ではなかったと思いますから、私も削る必要はないと思っています。

また、尿の色に関してなのですけれども、剤の色によるものかどうかの情報はどこにも書かれていなかったと思いますし、この90日の試験を2つやっている中で、片方は褐色調の尿で、もう片方は淡赤色から赤色と色合いも変わっていますから、単に代謝物や原体による着色とはここからは推定しにくいと思っていますので、これについても残したほうがよいのではないかと考えています。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしたら、腎臓の所見については、慢性毒性も含めてもう一度、話をしてみたいと思います。

その前に、48ページの(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)②のところで、藤本先生より、T₃、T₄に「total」を入れたほうがいいのかという御指摘があったのですが、先ほど、事務局からお話があったように、通常、totalのものはそのままT₃、T₄と書いているみたいなので、いかがでしょうか。

○藤本専門参考人

気持ちとしては、通常、わかりやすいように明示的にしたほうがいいかなと思っていますのですが、そういう形が通例ということで、もちろん了解いたしました。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、検討事項は腎臓の所見だけですので、次に慢性毒性試験の御説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

52ページの4行目から、慢性毒性試験の記載になります。

53ページの6行目から2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験(ラット)の記載になりますが、こちらについて豊田先生からコメントをいただいております。

表60-1に慢性進行性腎症と記載しておりますが、こちらについて、2年間の方では雌雄とも好塩基性尿細管の増加はないようですということでコメントをいただいておりますので、この点について、通例では1年間慢性毒性試験で認められた所見は、2年間の表も反映することとしておりますので、重複して記載をしております。

こちらについても、相磯先生からコメントをいただいておりますので、御紹介をいたします。

机上配付資料2の7ページ目から相磯先生のコメントを記載しておりまして、「本文中の記載について、慢性毒性、発がん性試験ともに統計的に有意な増加が認められたのは900 ppm群の雌のみです」ということで、本文中で修正したらいかがでしょうかとコメントをいただいております。

次が、「この試験では雄900 ppm群に好塩基性尿細管の発生が無いことが不自然です。慢性進行性腎症の中に包含されてしまっていると考えます。慢性進行性腎症の病態がはっきりする慢性毒性・発がん性併合試験では慢性進行性腎症として所見を拾い上げ、慢性進行性腎症の病態がまだはっきりしない短期試験では好塩基性尿細管で所見を拾い上げてはどうでしょうか」ということでコメントをいただいております。

慢性毒性試験については以上です。御審議をお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしますと、まずはもう一度、亜急性のところに戻っていただきますけれども、机上配付資料2の5ページの28日間亜急性毒性試験は、代謝物Kで認められた毒性所見が表57にありますけれども、これも前回審議したところで、先ほどちょっと話がありましたが、有意差が認められないけれども、被験物質の影響と考えられたものを毒性所見として前回、掲げています。そういったところを見ましても、腓腺房細胞空胞化は6分の1例ですけれども、申請者も含めて被験物質の投与の影響と考えたもの、毒性所見として挙げられたものを前回、議論の上で承認されたと思います。

先ほどのディスカッションに戻りますけれども、腎臓に関しましても同様に、有意差のあるなしにかかわらず、高用量ではいずれにしても、腎臓での所見が増加してきますので、それがコントロール群では認められない所見として、その前の3～4ページの(3)90日間亜急性毒性試験(ラット)②でもありますように、ここに相磯先生が消された所見を残すか残さないかというところで、先ほど、先生方から御意見をいただきましたように、これは所見として残すべきというふうに進めていってよろしいでしょうか。

この所見の中で削るべきものももしありましたら、御意見をいただけますでしょうか。

例えば、7ページの「腎好塩基性尿細管及び」を消したほうがいいのかという相磯先生の御指摘ですけれども、これは既に有意な差もありますので、残しておくべきだと考えます。

あとは、「慢性進行性腎症」とまとめられているのではないかというところなのですから、その辺で御意見はありますでしょうか。

○豊田専門委員

私は、慢性進行性腎症についても残しておいてよいとは思いますが。

○浅野座長

わかりました。

そうしますと、今日は毒性の先生が少ないのですけれども、残すということでよろしい

ですか。吉田先生もそれでよろしいですか。

○吉田委員

恐らく、オーバーロードが加速して慢性腎症が増えたのだらうということですよ。

○浅野座長

わかりました。ありがとうございました。

この後にメカニズムの説明がありますので、そのときにまた結論のつけ方につきましてもディスカッションしたいと思います。

では、続いて説明をよろしくお願いします。

○横山課長補佐

この表の作り方ですけれども、豊田先生、よろしいでしょうか。

○豊田専門委員

すみません、確認不足でした。

○一ノ瀬専門職

では、56ページの4行目、12. 生殖発生毒性試験を御説明いたします。

こちらについては、前回の積み残しという形で御審議いただきたい部分がございます、(1) 2世代繁殖試験(ラット)について、57ページにボックスを設けております。

こちらについては前回、山本先生からいただいたコメントでございまして、400 ppm投与群の体重について、雌雄ともに、体重の絶対値では生育29日以降、体重増加量では生育22~29日及び生育22~99日に对照群に対して統計学的有意な抑制が認められ、对照群に対するその割合は93~95%でした。この取り扱いについて御審議いただきたいと考えております。

こちらについて、本日御欠席の堀本先生からコメントをいただいております、「これは哺育28日に離乳する時に各腹から雌雄2匹ずつ無作為に選抜した結果、偶発的に有意差がついてしまい、そのため群の平均値には有意差がついたまま推移することになってしまったと考えるのが良い」ということでコメントをいただいております、実際、ドシエの352ページの表になるのですけれども、「体重増加量のデータから生育29日以降の体重増加には毒性影響はみられていないと判断できます」ということでコメントをいただいております。

あわせて桑形先生からもコメントをいただいております、F₂世代の400 ppm群の体重推移については剤の影響としないという判断ということでコメントをいただいております、その理由としては「400 ppmの体重推移と1,000/500 ppm群とは異なると考えます。体重実測値からはあたかも低体重に見えますが、体重増加量には差はありません。F₁世代の对照群では妊娠23日にて出産している腹が400 ppm群のよりも多いことも要因の一つと考えられます」。桑形先生からも離乳児選択時の偶発的な事象ということでコメントをいただいております。

58ページの2行目からの(2) 発生毒性試験(ラット)についても、前回、山本先生からいただいたコメントについて御議論いただきたいと考えてございまして、150 mg/kg 体重

/日投与群で認められた体重増加抑制及び摂餌量をどのように扱うかということでコメントをいただいております。今回、もう一度、山本先生からもコメントをいただいております。1,000 mg/kg体重/日投与群において、妊娠6～9日の母体重増加と摂餌量が有意に減少していることから、ARfDのエンドポイントにならないかという提案がありました。これについてはエンドポイントにならないということで前回、御審議いただいたところですが、150 mg/kg体重/日投与群においても、同期間での母体重増加と摂餌量が有意に抑制されている点はどうかと考えればよいでしょうかということでコメントをいただいております。

こちらについては、堀本先生からコメントをいただいております。「投与後の一時的な摂餌量の低下が反映した軽度な増加抑制と考えています。群平均値には有意差がつくほどの影響ではなく、妊娠9日以降の体重増加と摂餌量は回復を示していることから、私としては検体の毒性影響とは判断しませんでした」とコメントをいただいております。

あわせて桑形先生からもコメントをいただいております。「本剤の体重に対する影響は1回投与による影響というよりも蓄積性のある変化と考えられる。150 mg/kg体重/日投与群で観察された変化は単回投与による影響はないと考えられます」ということでコメントをいただいております。

59ページの2行目から(3)発生毒性試験(ウサギ)になるのですが、こちらについても山本先生のコメントをいただいております。表68に網かけで記載しております。「体重増加抑制」について、山本先生から前回「低体重ではないでしょうか」ということでコメントをいただいております。

こちらについて、堀本先生、桑形先生から部会の使用ルールに従って対処していただければということでコメントをいただいておりますが、こちらについては、発育の段階で増えなかったため、今回、体重増加抑制という記載にしております。

生殖発生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した。

それでは、最初に56ページから始まる試験の中で、57ページの【事務局より】に対して、堀本先生、桑形先生から、偶発的な事象ではないかという御意見をいただいておりますけれども、桑形先生、コメントをお願いいたします。

○桑形専門委員

山本先生から、体重増加抑制があるのではないかと御指摘だったので、実質重量には、確かに育成期間中に有意差があるのですが、増加量は順調に増えている。では、これがどうして起きたかという、2つの要因が考えられて、一つは偶発的に選抜するときにたまたま小さかったものを選んでしまって、その動物がそれなりに育ったから有意差が付き続けていた。

もう一つは、本当に哺育期間中にも哺育状態が悪いあるいは子供の影響があつて、哺育

期間から体重が小さいことも考えられたのですが、報告書を見ていくと、どうやら本当に微妙なところなのですけれども、対照群でふつうは妊娠22日で産む動物が23日、すなわち1日出産が遅くなる。分娩時の体重がもちろん大きくなる。そういう腹が若干コントロールに多くて、反対に400 ppmではそれよりも少し少ないことも起因しているのかなと思っています。哺育期間中の体重や哺育日数にも差がないこと、さらに最初のスタートの体重が対照群では若干高いことから考えて、これは選抜時の偶発的な事象ではないかと私は考えます。

○浅野座長

ありがとうございます。

これに対して、山本先生はいかがでしょうか。

○山本専門委員

お二人の先生方がそのようにおっしゃっているので、それで結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、そのように事務局のほうも進めていただけるようにお願いします。

続いて、その58ページの下のほうなのですけれども、山本先生からコメントをいただいております。エンドポイントになるかどうかについての低体重のところですか。これについて、山本先生はいかがですか。

○山本専門委員

エンドポイントにならないのは前回決まっています、それよりも一つ下の投与量について、少し体重が減っているのでコメントさせていただきましたが、お二人の先生の御意見を今、拝見いたしまして、それはそれとしていいのではないかと考えております。

○浅野座長

ありがとうございます。

続いて、59ページの網かけの部分に関しても、山本先生、大丈夫ですか。

○山本専門委員

これは低体重ではないのですか。確認したつもりなのですけれども、違うのですか。

○横山課長補佐

評価書上のこれまでの記載の仕方なのですけれども、ある1点について比較する場合、評価書では主に帝王切開して出してきた、1点でしか比較しない胎児の場合は低体重という言葉を使っているのですけれども、成長に合わせて増えていく状態をずっと観察し続けるような場合は、対照群に比べて増加の割合が少ない場合は、実重量と増加量の両方を区別せずに、体重増加抑制若しくは投与前からの変化に対しては体重減少という言葉を使わせていただいております、これは随分昔からそのように使い分けているというふうに私も引き継いでおりまして、そのように整理しているところなのですけれども、いかがでしょうか。

○浅野座長

山本先生、いかがですか

○山本専門委員

そうであるのなら。

でも、データは低体重で、増加抑制のところに有意差があるわけではないので、そのように言ったつもりなのです。データを確認した上でのコメントですが、通例に従うのであればそれで結構です。

○浅野座長

ありがとうございます。

桑形先生もよろしいですか。

○桑形専門委員

評価書のルールでよろしいかと思えます。

○浅野座長

それ以外に、生殖発生毒性試験のところで追加のコメント等は。お願いします。

○桑形専門委員

最終的に評価書から消えるのですけれども、58ページのボックスの中で、私からのコメントの下から3行目の「妊娠23日にて出産している腹」なのですが若干数字が報告書と異なっていたので、直しておいていただければと思います。

○浅野座長

わかりました。

では、事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○浅野座長

追加はほかにはないでしょうか。ありがとうございました。

それでは、13. 遺伝毒性試験のところの御説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

御説明いたします。

60ページの2行目から13. 遺伝毒性試験になりますが、こちらについては、前回の御審議の後、資料の要求を出しております。回答が、机上配付資料1の14/15ページからになります。

63ページにボックスを設けているのですけれども、代謝物の遺伝毒性試験で、代謝物QとTについて、どちらもAmesで陽性が出ているものの、それ以外の小核の試験については陰性の結果しか出ていないということで、これについていかがでしょうかということで御議論いただいた結果、要求事項を出しております、代謝物Q (AY) 及び代謝物T (AY-1) の遺伝毒性について、公表されている文献等の情報を踏まえて考察することということで

出しております。

回答がその以下になりますが、「代謝物Q、Tについては、過去に食品安全委員会で評価しているピリダリルの代謝物であるHTFPとHPODと共通代謝物である。その遺伝毒性試験の結果と、ピリダリルに発がん性が認められていないことを考慮すると、アシノナピル投与で認められた発がん性は遺伝毒性機序によるものでは考えにくいと思われまして」ということで回答がありまして、次のページにその結果を記載しておりますが、こちらはアルファベット4文字で書いております代謝物と名前が誤記載をしておりますが、こちらは「HTPF」と書いておりますが、本当は「HTFP」。その下の「HPDO」についても、正しくは「HPOD」と修正をさせていただきます。

HTFPにつきましては、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、UDS試験で陰性の結果が得られております。

HPODについても、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験でこちらも陰性が得られております。

この回答に対するコメントとして、森田先生から「適切な回答です」、若栗先生からも「ピリダリルの代謝物による回答で取りこぼしはないと考えます」、林先生からも「森田専門委員と同意見です」ということでコメントをいただいておりますが、これを踏まえて、前の61ページの4行目からの記載を修正しております。「代謝物Qについては、チャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験及び*in vivo/in vitro*UDS試験において陰性の知見が、代謝物Tについてはチャイニーズハムスター肺由来細胞（V79）を用いた遺伝子突然変異試験において陰性の知見が得られている。また、小核試験の結果はいずれも陰性であった」と文章を修正しております。

この修正についても、先ほどのボックスの下のほうになるのですが、森田先生や林先生、若栗先生から「追加のコメントはありません」ということでコメントをいただいております。

遺伝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。

そうしたら、申請者に対する回答の要旨を受けまして、先生方から御意見をいただいております。皆さん妥当だという御回答ですけれども、若栗先生、コメントをお願いします。

○若栗専門委員

前回の追加資料要求事項に対して、申請者から回答はいただきました。中を確認させていただきましたところ、61ページに事務局と森田先生から追記していただいているような内容でありまして、この内容をもってすれば、前回、代謝物QとTで認められました、Amesでの陽性反応は生体にとって問題がないであろうということが推察されますので、これで結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

林先生、森田先生の修文も含めて、御意見をお願いいたします。

○林専門委員

森田委員が非常にいい修文をしてくれていますので、これで全く問題ないと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

先生方、追加でコメント等はございませんでしょうか。ありがとうございます。

そうしましたら、14. その他の試験の部分の御説明をお願いいたします。

○一ノ瀬専門職

64ページの2行目から、14. その他の試験になります。こちら以降が、前回12月の御審議でまだ審議いただいていない部分となります。

3行目から(1) *in vitro*リン脂質症発症評価の試験になりまして、肺の泡沫細胞集簇、多臓器の空胞化等リン脂質症を示唆する所見が認められたため、試験が行われておりまして、アシノナピルのリン脂質症誘発能を調べた試験となっております。

結果として、アシノナピルの投与濃度の増加に伴って、蛍光強度の増加がみられ、アシノナピルは12.5 μM 以上の濃度でCHL/IUに対してリン脂質症誘発能があると判断されたとしております。こちらについて、相磯先生より御修文いただいております。

65ページの12行目から(2) 腎毒性発現の機序検討試験となりまして、腎臓に対する急性期の影響及び系統差の検討のために、7日間反復投与試験が実施されております。

毒性所見は表74に記載しているとおおりとなりますが、5行目から、両系統とも20,000 ppm投与群では上行脚のKi-67陽性細胞数の低下が、4,000 ppm以上投与群で雌雄に腎臓の上行脚単細胞壊死が認められたと記載しております。

こちらについて、相磯先生からコメントをいただいております。机上配付資料2の8ページにコメントをいただいております。コメントの部分については10ページになるのですけれども、「本剤の毒性プロファイルとして上行脚単細胞壊死を評価書に明記するのであれば、それなりの証拠が必要。また、Ki-67陽性細胞数の低下についてですが、免疫染色での陰性所見の解釈・取扱いは慎に行う必要があるので、単細胞壊死を含めて申請者によるconfirmが必要。現在のデータで評価書を作るとすると、本試験を参考データ扱いとするか、明確な毒性変化はつかめなかったというような書きぶりにするかということになると思います」ということでコメントをいただいております。

評価書本文の67ページの5行目から、(3) 腎毒性発現の機序検討試験がもう一つ、ラットで行われております。こちらについては、毒性所見について表77に記載しております。

こちらは、前回御審議いただいたときに、事務局よりボックスを設けておりまして、そのときのままとなっているのですけれども、14行目からのボックスになりますが、事務局から、「3日間投与の結果、腎PAS染色陽性線維様物質が認められましたが、3日間では腎臓の他の所見が認められず、毒性学的意義が明確でないと考えられたため、ARfDのエン

ドポイントとしませんでした」ということで、御検討いただきたい旨を記載しております。そちらについて、回答をいただいた先生方から了承しますということでコメントをいただいております。

PAS染色陽性線維様物質についてなのですけれども、相磯先生から「腎臓内での沈着部位について照会をお願いします」ということでコメントをいただいております、このときは申請者に確認をお願いしているのですけれども、今回の確認事項について来ている回答についても同じ回答がありまして、今回の回答においても「ヘンレ係蹄の上行脚の管腔内」ということで説明がされております。

これ以降が、今回の評価書案についてのコメントになるのですけれども、相磯先生から、「尿細管上行脚上皮の単細胞壊死について、この所見は腎毒性の原体のメカニズム試験及び28日間亜急性毒性試験（ラット、代謝物K）で認められています。本所見がドシエでどのように記載されているか、原体のメカニズム試験（二つ試験の試験が行われています）の記述をみてみました」ということで考察をいただいております。

まず1つ目が①原体－メカニズム試験（腎毒性）になりますが、「単細胞壊死の増加は被験物質投与群の上行脚における細胞配列に乱れを生じさせたが、所見とするためには判定が困難であったとあり、所見グレードがプラスマイナスとなっている。単細胞壊死は、申請者としてもかなり判断に迷う所見であったのではないか」ということで考察いただいております。

②原体－メカニズム試験（腎毒性（2））では、「4,000 ppm投与群の腎臓に認められた所見をグレード別に示すと、次のような形になります。

＋：PAS陽性線維様物質、好塩基性尿細管、

±～＋：管腔拡張、円柱（ヘンレ係蹄）、リポフスチン沈着、

±：蛋白円柱、リンパ球浸潤、単細胞壊死、

がみられており、本剤の毒性プロファイルとして、遠位尿細管の傷害をしているのではないかと懸念も残りますが、評価書の記載とするには、しっかりとした証拠を提出してもらう必要があるのではないのでしょうか」ということでコメントをいただいております。

2行目からの（4）肝細胞空胞の電子顕微鏡観察については、肝細胞の空胞は内部に層板状の膜構造が蓄積されたミエリン様小体を含んでおり、リン脂質の蓄積が示唆されたとしております。

11行目の（5）肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）については、タイトルをこのようにしておりますが、実際には甲状腺ホルモンについても分析されておりますので、こちらの項目のタイトルを肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン測定試験に変えてはどうかと考えております。こちらについても御検討いただきたいと思っております。

こちらについても、先ほどと同様に藤本先生からコメントをいただいております、T₃、T₄の記載については先ほど御審議いただきましたので、従来どおりの形とさせていただければと考えております。

こちらの結果になるのですけれども、71ページの7行目から「アシノナピルの暴露期間の長期化により、*UGT1*ファミリー遺伝子の発現誘導に引き続き、UDP-GTの活性上昇、甲状腺ホルモンの排泄促進が認められ、甲状腺病変の発生頻度の増加に繋がった可能性が考えられた」と記載しております。

11行目からになりますが、「甲状腺ろ胞細胞腺腫及び過形成はマウス及びイヌで認められていないこと、甲状腺ホルモンの代謝にかかわる*UGT1*ファミリー遺伝子発現の増加が認められたことから、甲状腺ホルモンの代謝亢進による、ネガティブフィードバック機構に起因する変化である可能性が考えられた」と記載しておりますが、「マウス及びイヌで認められていない」という記載については、種差がはっきりと記載されているものではないので、こちらについても「マウス」から「いないこと」の部分までを消して、評価書案としたいと考えております。こちらについてもあわせて御議論いただければと考えております。

○横山課長補佐

今の11行目のところなのですが、記載案としましては「甲状腺ろ胞細胞腺腫及び過形成の発生機序については、甲状腺ホルモンの代謝にかかわる」と記載してはどうかと考えております。御検討をお願いします。

○一ノ瀬専門職

続きまして、72ページの9行目からの(6)肝薬物代謝酵素誘導試験(マウス)については、18か月間発がん性試験(マウス)において、雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加傾向が認められたことから、「肝薬物代謝酵素誘導試験が実施された」と記載しております。こちらについても、「雄で肝細胞腺腫の発生頻度の増加傾向が認められた」ということは、前の発がん性試験との矛盾が生じますので、こちらについても記載を修正したいと考えております。

結果については、肝臓中の薬物代謝酵素活性については表83、mRNA解析結果については表84に記載しております。

こちらについても、23行目から「肝細胞腺腫の発生頻度の増加傾向はアシノナピル投与により細胞増殖が増加し、マウス肝臓におけるCAR (Constitutive Androstane Receptor)の活性化が関与した可能性が考えられた」としております。こちらの23行目の記載についても、「肝細胞腺腫の発生頻度の増加傾向」についてと記載しておりますが、こちらについても「肝細胞腺腫」の部分から「増加し」までを消した案としたいと考えております。御検討ください。

○横山課長補佐

23行目のところの記載なのですけれども、「以上のことから」の後、次の行の「マウス肝臓における」につなげまして、その後、「肝細胞肥大はCARの活性化が関与した可能性が考えられた」という文章にしてはいかがかと考えております。肝細胞肥大自体は投与の影響ではないと判断されていますので、酵素誘導を検討していることもあり、「肝細胞肥大」

という所見を書いてはどうかという御提案です。よろしくお願ひいたします。

○一ノ瀬専門職

今、御紹介しました(5)の試験と(6)の試験について、小澤先生から参考として考察をいただいております、机上配付資料3として今回お配りしております。「(5)、(6)の結果と肝細胞腺腫の動物種間差との関連について考えられることとして、ラットでは本剤が肝におけるCARの活性化を惹起しにくくマウスではよく肝のCARが活性化されることがあげられる。実際、ラットのCARとマウスCARを比較したCARの動物種間差で、1,4-bis[2-(3,5-dichloropyridylozy)]benzene (TCBOP) はマウスCARの活性化を行うが、ヒトやラットのCARを活性化しない、ということと類似している。本物質もマウスのCARの活性化の方がよく惹起されるということがあるのかもしれない」ということでコメントをいただいております、まとめといたしまして、「少なくとも同一の検査期間で同時期の試験からこのような結果から、本剤の毒性所見の一部についてみられた動物種間差についての考察は、安全性評価の科学的背景の一つであると考え、ここにコメント致します」ということで参考の考察をいただいております。

1点、机上配付資料2の相磯先生のコメントで御説明していなかった部分がございます、11ページ目と12ページ目、本文で言いますと67ページの(3)の試験について、相磯先生よりコメントをいただいております。

まず1つ目ですが、「①本文中の全ての所見について程度が強くなったとあるが、±→+の極めて軽い変化です。雄の無毒性量の値を修正する必要があります」。もう一つは、「②本文中Ki-67陽性細胞数の増加の記載について、免疫染色の陰性結果についての免疫染色での陰性所見の解釈・取り扱いは慎に行う必要があります。申請者のコンファームが必要。ドシエ記述内容が不十分なため、各所見について申請者によるコンファームが必要。現状では参考データ扱いの検討も考える必要があります」といただいております。

最後に、「③腎単細胞壊死については、①の機序検討試験のドシエに判断が困難との記載があり、本試での所見グレードが全て±であることから申請者によるコンファームが必要」といただいております、表77の「腎単細胞壊死」について、消していいのではないかとコメントをいただいております。

その他の試験についての説明は以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

その前の先ほどの机上配付資料2の8～9ページの相磯先生のコメントの説明は終わったのでしょうか。ここでも、発生機序検討試験のところで認められたところ、網かけの部分は消したほうがいいのかという御指摘ですよね。

○一ノ瀬専門職

はい。そのとおりです。申しわけありません。

○浅野座長

では、確認しながら進めていきます。ありがとうございました。

まず、14. その他の試験の部分で、64ページの(1) *in vitro*リン脂質症発症評価に関して、相磯先生から修文をいただいております。この部分は、相磯先生の御指摘の修文でよろしいかと思うのですけれども、御意見はありますか。大丈夫ですか。お願いします。

○吉田委員

このままだと、何を言いたいのかよくわかりませんよね。この剤で認められた色々な種で見られた空胞化が何だったのかということが、この文章では全く読めないで、御提案なのですけれども、70ページで電顕の観察をしていますよね。そうすると、きれいにラメラが出てきたというのがあるので、これを前に持ってきて、例えば、この(1)と(4)の結果から、あとは全ての剤のプロファイルから、本剤はリン脂質症誘発能がある可能性が示唆された。

例えば、イヌの白脾髄における空胞化というのは、リン脂質症で非常に特徴的な像ですよ。そういうものは既に認められていることを書く。

このあたりはきっと浅野先生のほうが詳しいかと思うのですけれども、ポジコンとしておいたアミオダロンよりも弱い。ただ、陽性対照物質よりもあまりはっきりしたリン脂質症ではないので、そのあたりを書き込むかどうかですけれども、そこまではいいのかなと思います。まずこの空胞化は何だったのかを書き込まないと、この調査会として判断されたことが見えてこないで、よろしく願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。御指摘どおりだと思います。

1番の試験に引き続いて、電子顕微鏡でラメラボディーを確認しておりますので、4番をそのすぐ後につけて、トータルのコメントとして、「本剤はリン脂質症を誘発する可能性が考えられた」というような結論を加えていただければと思います。そうすると、この2つの試験の意義がよりはっきりすると思いますので、毒性所見で認められた内容の考察のための試験として、そのような記載をよろしく願いいたします。

この修文の部分はよろしいですか。「測定した」というよりも「調べた」のほうがよろしいと思いますし、「剤が入ってリン脂質症誘発能があると判断された」というコメントがあった上で4番を加えて、結論を加えてください。

次は65ページの腎毒性のところ。ここの(2)腎毒性発現の機序検討試験と、その後の(2)と(3)の部分も相磯先生からの御指摘があるところなのですけれども、先ほどの議論の内容からして、認められた所見が全て高用量で、長期に投与する段階では試験が認められている内容であることと、机上配付資料2の8ページの相磯先生のコメントのところで、ここを網かけにしてあって、これを外したほうがいいという話なのです。その証拠を見せてほしいという書きぶりなのですけれども、どの試験も専門のパソロジストが評価している話だと思いますので、全ての剤についてそれを確認しているわけではありませんから、その内容についてはこれを進めていきたいと思うのですけれども、豊田先

生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

この文を削除してしまうと、本当にこの試験が何を見ているのかがわからなくなってしまっているので、事実として書いておいて問題ないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

実際に書いてある、その他の試験の腎毒性発現の機序検討試験については、事実が書かれているところですよ。これに関して、ずっとメカニズムを推察するには足りないデータだと思いますので、この状況で全く問題ないと思うのですけれども、いかがでしょうか。

そうしましたら、この腎毒性発現の機序検討試験についての(2)、(3)は事務局案どおりに進めていきたいと思います。ですから、特段追記の部分も必要ない。強いて言えば、「腎毒性の発現機序の明確な器差ははっきりとはわからなかった」という一文を入れると、相磯先生も含めて納得がいくのではないかと思うのですけれども、実際に事実は書いてありますので、事実は事実としてそれを受け入れるべきだと思いますし、その後にどちらかという、評価書案の68ページの7行目はこのままでいいと思いますし、この前の「上行脚単細胞壊死が認められた」という部分が不明確ということがありますので、その後に「ただし、本剤の腎毒性の詳細の発現メカニズムについては明らかではなかった」という一文を入れていただければと思いますが、それでよろしいですか。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

そして、70ページの先ほどの(4)は前に出させていただいて、次は(5)のところ。肝薬物代謝酵素誘導及び甲状腺ホルモン測定試験ということで、T₃、T₄も測っておりますので、ここを題名に加えたいと思います。

先ほど、藤本先生も御了解いただいたtotalのほうはよろしいですよ。

○豊田専門委員

はい。

○浅野座長

そして、71ページは、先ほど事務局からありましたように、11行目の「マウス及びイヌで認められていないこと」は入れる必要もありませんので除いて、「甲状腺ろ胞細胞腺腫及び過形成の発生機序については、甲状腺ホルモンの代謝にかかわる」から続いていく案で進めていきたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○吉田委員

その前のもわかるのですけれども、71ページの12行目「UGT1ファミリー遺伝子」なのですが、ここに「肝」と一言入ると、プライマリーに甲状腺の腫瘍が出たのではなくて、

二次的影響をにじみ出すほうがよいのではないかと思うので、もしよい文言があれば御検討いただければと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうすると、「*UGT1*ファミリーの肝臓」になるのですか。これは何かいい文章はありますか。豊田先生、「肝」と入れれば大丈夫ですか

○豊田専門委員

「肝*UGT1*ファミリー」と入れるのもあると思います。

○浅野座長

吉田先生、「*UGT1*」の前に「肝」を入れるのでよろしいですか。

○吉田委員

ここはむしろ、甲状腺ホルモンの肝臓の代謝なのかどちらかで、そこは先生方のほうが私よりもお詳しいと思うので、よろしくお願いいたします。

○平塚座長代理

肝酵素の誘導だと思います。

○浅野座長

では「肝*UGT1*」で大丈夫ですか。

肝臓の酵素というニュアンスを加えるということですよ。そうすると、より適切な文章がありましたら。

○豊田専門委員

代謝にかかわる肝酵素である。

○平塚座長代理

「肝臓にある*UGT1*ファミリー」でもいいのですか。

○浅野座長

肝臓中の酵素とわかっていますから、大丈夫ではないですか。

○山添委員

平塚先生、これは「肝臓における*UGT1*ファミリーの発現誘導」でいいのではないですか。

○平塚座長代理

「遺伝子」というのが気になりますね。

○浅野座長

「遺伝子」が要らない。

○平塚座長代理

「肝臓における*UGT1*ファミリーの発現誘導」。

○浅野座長

では、「肝臓における*UGT1*ファミリーの発現誘導」が適切で、「遺伝子」をなくしたほ

うが平塚先生的にはよろしいようなのですけれども、それでよろしいですか。大丈夫ですか。

○横山課長補佐

はい。

○浅野座長

では、お願いいたします。

72ページの18か月のマウスの発がん性試験では、肝細胞腺腫が自然発生範囲の中なので、発がん性としていません。申請者は、当時はそれを懸念して行った実験という位置づけだと思うのですけれども、この部分で、「雄の肝細胞肥大の頻度の増加傾向が認められたことから」と修文して、23行目から、「以上のことから、マウス肝臓における」と続いて、「マウス肝臓における肝細胞肥大にCAR (Constitutive Androstane Receptor) の活性化が関与した可能性が考えられた」という修文の御提案だと思います。それでよろしいでしょうか。では、そのように修文していただきたいと思います。

そのほか、この追加の試験の部分で御意見はありますか。よろしいですか。

では、最後にⅢ. 食品健康影響評価のところの御説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

74ページのⅢ. 食品健康影響評価についてです。

アシノナピルのラットを用いた動物体内運命試験の結果、経口投与されたアシノナピルの吸収量は、低用量で26.7%、高用量で少なくとも14.4%であった。排泄は速やかで、投与48時間以内に91.1%TAR以上が尿及び糞中に排泄されています。主に糞中での排泄で、尿中に未変化のアシノナピルは検出されておられません。代謝物J、M、Q、R/T、U及びVが認められています。糞中では未変化のアシノナピルのほか代謝物C、D、F、I及びQが認められたという記載にしております。

10行目から、植物体内運命試験の結果、主要成分はアシノナピル、主要代謝物としてC、Q及びWが10%TRR以上認められています。

野菜、果実、茶等を用いて、アシノナピル並びに代謝物C、K及びQを分析対象として、作物残留試験が実施されており、アシノナピル、代謝物C、Kの最大残留値は、それぞれ茶（荒茶）で4.88、9.64及び0.63 mg/kg、代謝物Qの最大残留値は、茶の7.60 mg/kgでした。魚介類におけるアシノナピルの最大推定残留量は0.69 mg/kgでした。

各種毒性試験から、アシノナピル投与による影響は、主に体重増加抑制、貧血、肝細胞肥大、腎臓の好塩基性尿細管等に認められ、多数の臓器における細胞集簇/空胞化（肺、リンパ節、甲状腺、肝臓等）が認められています。神経毒性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったという記載にしております。

23行目から、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性試験において、雄で腸間膜リンパ節血管腫及び甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められました。また、マウスを用いた発がん性試験において、雄で血液リンパ系悪性リンパ腫の発生頻度の増加が認められましたが、発生機

序は遺伝毒性メカニズムによるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたという記載にしております。

28行目から、ラットを用いた繁殖試験において、着床数減少並びに交尾率及び受胎率低下が認められた。

30行目から、植物体内運命試験において10%TRRを超える代謝物としてC、Q及びWが認められ、代謝物Wはラットで認められなかったが、ラットで認められる代謝物Tの糖抱合体であること、代謝物C及びQはラットにおいても認められるが、代謝物Cは急性毒性が親化合物よりも強く、作物残留試験における残留値が高いことから、農産物中の暴露評価対象物質をアシノナピル及び代謝物C、魚介類中の暴露評価対象物質をアシノナピル（親化合物のみ）と設定したとしております。

こちらについて、暴露評価対象物質について事務局より前回の審議の際にコメントを2つ出してございまして、一つは、代謝物Cはラットでも認められますが残留量が多く、急性毒性試験において300 mg/kg体重投与でも死亡が認められ、親化合物より毒性が強いと考えられるため暴露評価対象物質としましたとコメントをしております。こちらについて、返信をいただいた先生方から事務局案に同意しますということでコメントをいただいております。

もう一つは、先ほどの遺伝毒性のところでも御審議いただいたところになるのですが、代謝物Qについても残留量が比較的高かったことと、Amesで陽性が得られたことから、扱いについて御検討くださいという前回の表記にしておりますが、こちらについては含めなくてよいということで、先ほど御審議いただいた内容をもとに、森田先生、林先生より、事務局案でよいということでコメントをいただいております。

また、清家先生から、Ames等の毒性試験の強弱について、審議次第ですけれども、ラットで認められていることから、暴露評価対象物質としないという案に賛成ですということでコメントをいただいております。

最後は76ページになるのですが、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はイヌを用いた1年間慢性毒性試験4 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100で除した0.04 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定いたしております。

また、アシノナピルの単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないという案としております。

以上、御審議をお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

今、この食品健康影響評価のところでは、事務局の①、②の提案がありましたけれども、①は前回から問題なく、②に関しましても、遺伝毒性の先生方からも了解をいただいているということで、この食品健康影響評価全般を通して、追加でコメントのある先生方はいらっしゃいますでしょうか。この内容でよろしいですか。

そうすると、ADIに行ってしまうていいですか。

そうしましたら、本日の審議を踏まえまして、アシノナピルの一日摂取許容量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の無毒性量である4 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.04 mg/kg体重/日。

また、急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与によって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の設定は必要なしとしたいと思いますけれども、この結論で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。

それでは、今後の進め方について事務局から説明をお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

評価書案ですが、修正が若干ございましたけれども、それぞれ具体的に御指示をいただいております。もう一度、修正案を見ていただいたほうがよろしいか、それとも事務局のほうで修正して、そのまま幹事会に進めてもよろしいか御指示をいただけますか。

○浅野座長

実際、ディスカッションしましたけれども、内容に関しましては、今までの提案どおりで修正はほとんどなかった。より明確にする部分、追記した部分はそれほど多くなかったと思いますので、もし疑問点がありましたら、また御報告いただければと思うので、このまま続けてよろしいですね。

では、そのまま続けてお願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

そうしましたら、引き続き資料3をお願いいたします。

○林専門委員

そちらに行く前に、本日の資料が、色々委員の先生からのレスポンスが非常に遅かったということもあるのだと思うのですけれども、机上配付資料と本体の原案と、色々あちらに行ったりこちらに行ったりと、見づらいところがあったと思うのです。委員の先生もボランティアでやっておられるので、あまりつつけないとは思いますが、何かこういうコメント返しについても、いついつまでというある程度の期限を明確にしてコメント募集をされてはいかかかなと思うのですけれども、どうなのでしょう。

○横山課長補佐

評価書案をお送りするときには、締め切りは明記してお送りしています。

前日の午前中ぐらいには資料を完璧にセットしませんと当日が迎えられませんので、事務局もできる限り努力しますので、御協力のほどよろしくお願いいたします。

○浅野座長

では、お忙しいところ申しわけありませんけれども、先生方、よろしくお願いいたします。特に、ぎりぎりで来ると、大変自分も含めて恐縮なのですが、頑張ります。

それでは、クロルピリホスの評価書案について、事務局より御報告をお願いします。

○横山課長補佐

資料3の表紙を御覧いただきますと、2017年12月21日の幹事会で審議いただいたものです。その前の本部会で御審議いただいて、その結果を幹事会に報告した剂でございます。

その中の(3)発生毒性試験(ラット)②の試験につきまして、幹事会で記載の修正がありましたので、御説明させていただきます。

具体的には、この試験の9～11行目の、着床前の影響について記載している網かけ部分でございます。この発生毒性試験というのは、そもそも着床後に投与を開始するということございまして、その前の影響については特段、剤の影響と考える必要がないものという御意見がありました。

また、もともと書いている記載も、検体投与の影響ではないと判断されている部分でございますので、こういった記載はもはや必要ないのではないかと御意見がありまして、記載整備の範囲ということで、幹事会のほうで修正されたものでございます。

そういった内容があったことについて御報告申し上げたいと思います。御確認のほど、よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

生殖発生の先生方、これでよろしいでしょうか。何かコメントはありますか。

○山本専門委員

ないです。

○浅野座長

大丈夫ですか。ありがとうございます。

それでは、農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の取扱いについてというところに入りたいと思いますけれども、これについて事務局より御報告をお願いします。

○濱砂課長補佐

資料5は農薬の食品健康影響評価におけるイヌを用いた1年間反復経口投与毒性試験の取扱いについてということで、実は報告が遅くなったのですが、昨年末の農薬専門調査会の幹事会のほうにおきましておまとめいただいたものでございます。こちらは仕上げる前に何回か御議論いただいて、おまとめいただいたものでございます。

これらを作った背景が1番になるのですが、農薬の食品健康影響評価におきまし

て、毒性の評価の中では各種毒性試験が実施されておりまして、そのうち、長期投与における慢性毒性影響を評価するために、国内における農薬の登録等に当たっては、現在はげっ歯類に加えて、非げっ歯類、通常はイヌが用いられておりますが、そちらの1年間の試験がある。ただ、そちらの試験につきましては、近年は海外において農薬の登録等においては必須とされていないことが多いという現状がございます。

農薬専門調査会におきましては、平成27年、平成28年度と食品健康影響評価技術研究課題で研究していただきまして、そちらの報告結果を踏まえまして、海外の状況等も考慮して、科学的な観点に基づいて、農薬の食品健康影響評価において、そちらの試験の取扱いについて整理したものでございまして、動物福祉のほうにも資すると考えられているものでございます。

また、この取扱いについては、現時点のものでありまして、国際的な動向や新しい知見などを踏まえまして、また必要に応じて見直すことにするとされているものでございます。

具体的にどのように取り扱うかというのが2. のところでございまして、まず(1) 基本的考え方としましては、その次にありますとおり、原則として、イヌの試験がなくても評価は可能とするといったものでございます。

その次の行ですが、ただし、イヌの試験結果が提出された評価データセットの中にある場合は、評価の対象情報として活用する。「なお」としまして、イヌの長期の試験の必要性に関しては、後で述べますが、(2) を参考にする。また、イヌのその長期の試験が実施されていない場合であって、当調査会の評価過程におきまして、その情報が重要であると判断された場合、追加資料の提出を要求することもあるということで、こちらの追加資料というのは試験などではなくて、まずは申請者の考えであったりとか、関連するような情報などを求めていくこともあるとおまとめいただいております。

では、どういったときにイヌの慢性毒性試験が必要であると考えられるかということで、(2) で記載がございまして、4つ挙げてございます。

- ① 亜急性毒性試験で認められる毒性プロファイルがイヌとげっ歯類で大きく異なる場合、
- ② イヌ及びげっ歯類について、毒性標的臓器が同じであっても明確な発現用量の差が認められ、イヌの感受性が高いと考えられる場合、
- ③ イヌにおける農薬の蓄積性が懸念される場合、
- ④ イヌにおける薬物代謝（動態）について、①～③で示されるようなイヌ特有の毒性等に関与することが想定される場合、

ということで4つ提示してございます。

裏面に移りますけれども、「イヌ慢性毒性試験の要否につきましては、ヒトへの外挿性も考慮した上で、慎重に判断する必要がある。また、イヌ亜急性毒性試験で無毒性量が得られておらず、かつ、用量を低くして同試験が再実施されることにより上記①～④に該当することが想定される場合は、亜急性毒性試験が再実施されるのではなく慢性毒性試験が実

施される方が望ましい」ということでおまとめいただいております。

こちらのおまとめしたものを、年末、リスク管理機関のほうに行っておりまして、今後、農水のガイドラインからイヌの1年の試験の扱いが変わっていくということで、まだ現時点で今まで先生方に御評価いただいている試験は基本的にはイヌの1年間の試験があるのですけれども、今後はそういった試験がないケースも出てくるといったようなものでございます。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

この件に関しまして、御質問等がありますでしょうか。先生、お願いします。

○林専門委員

今の最後に御説明があったのですけれども、要するに、これは試験をするかしないかという、非常に開発の早い段階で決めないといけない部分で、農林水産省のほうのガイドラインに非常にディペンドすることになると思うのですけれども、農水のほうのガイドラインの改定の動きは今、どのようになっているのでしょうか。

○濱砂課長補佐

まず、年末のほうに私どもから、こちらのペーパープラスこういった議論があったかはお伝えさせていただきました。

現状なのですけれども、1月の下旬だったかと思うのですが、ガイドラインの改定ということで、今、既に実はパブリックコメントが出ていると聞いております。内容は農水のホームページでも御確認いただけるのですけれども、基本的にはガイドラインから長期の試験に関しては、「げっ歯類及び非げっ歯類」となっているところから「非げっ歯類」は削除になっているということで、農水のガイドライン上は、表向きには非げっ歯類の長期試験は求めないということで、こちらの判断と必ずしもイコールでもないのですけれども、それに似たものになっているといった状況になります。

○浅野座長

よろしいですか。

ほかに御意見、御質問はありますか。

ないようですので、以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。

本部会につきましては、次回は3月5日月曜日、幹事会につきましては、2月22日木曜日の開催を予定しております。

○浅野座長

ほかに何かございますでしょうか。

ございましたら、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