

食品安全委員会肥料・飼料等専門調査会

第189回議事録

1. 日時 令和5年6月29日（木）15:01～17:01

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 飼料添加物（3-ニトロオキシプロパノール）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）

赤沼専門委員、新井専門委員、荒川専門委員、井上専門委員、今田専門委員、
植田専門委員、佐々木専門委員、高橋専門委員、中山専門委員、森田専門委員、
吉田専門委員

（専門参考人）

山中専門参考人

（食品安全委員会委員）

山本委員長、浅野委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中次長、前問評価第二課長、寺谷調整官、守岡評価専門官、
古野評価専門官、木庭評価専門職、中評価専門職、橋爪技術参与

5. 配布資料

資料1 意見聴取要請（令和5年6月29日現在）

資料2 （案）飼料添加物評価書 3-ニトロオキシプロパノール

6. 議事内容

〇〇〇 定刻となりましたので、ただいまより第189回「肥料・飼料等専門調査会」を開催いたします。

先ほどの第188回と同様、ウェブ会議の形式で開催いたします。

本日は〇〇〇、〇〇〇が御欠席で11名の専門委員が御出席です。

また、専門参考人として〇〇〇に御出席いただいております。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をお願いいたします。
○事務局 ただいま〇〇〇から御説明いただいたとおり、第189回の調査会についてもウェブ会議での形式で行います。

ウェブ会議の進行において御注意いただきたい点は、先ほどと同様でございます。

なお、本調査会は非公開で行っております。

それでは、議事、資料の確認をいたします。お手元に資料を御用意ください。

本日の議事は、「飼料添加物（3-ニトロオキシプロパノール）の食品健康影響評価について」及び「その他」でございます。

資料については、議事次第、委員名簿、議事次第に記載した資料1と2及び机上配付資料1でございます。

資料に不足等はございませんでしょうか。

議事、資料等の確認は以上でございます。

〇〇〇 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。

○事務局 御報告申し上げます。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日委員会決定の2の（1）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。

〇〇〇 御提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ないようですね。ありがとうございます。

それでは、議事の（1）「飼料添加物（3-ニトロオキシプロパノール）の食品健康影響評価について」に入ります。

事務局から説明をお願いいたします。

○事務局 事務局でございます。それでは、資料2を御準備ください。こちらにつきましては、前回、体内動態試験までの御審議が終わっている状況でして、今回はそれ以降の残留試験から食品健康影響評価までを御審議いただく予定としております。

まず初めに、前回御審議いただいた体内動態についてのまとめについて、簡単に御説明いたします。21ページをお開きください。5行目から「体内動態についてのまとめ」というところで記載をしております。前回御審議いただいた内容ですが、3-ニトロオキシプロパノール、以下「3-NOP」につきましては、動物体内に摂取されると、速やかに代謝され、約1～2時間後には未変化体は血漿中から検出されなくなるという性質があるということを御確認いただきました。

また、3-NOPは動物体内に入りますと、代謝を受け、主にM2（NOPA）やM7（HPA）といった物質を経て、最終的には大部分はCO₂として呼気へ排出されるという体内動態の経路を御確認いただきました。

また、M7（HPA）以降の物質につきましては、生体内に通常存在する化合物でもあり、内在性の代謝経路に組み込まれるということについても御確認いただいたところです。

今回は、それ以降の残留試験からを御審議いただきます。

それでは、22ページをお開きください。2の残留試験です。残留試験につきましては、牛を対象として2つの試験が行われております。牛に3-NOPを56日又は90日間混餌投与しており、肝臓、腎臓、筋肉、脂肪などの組織及び乳における代謝物であるM2の残留量を測定した試験となっております。いずれの試験でも、組織においては、M2は定量限界未満という結果が得られております。一方で、乳につきましては、定量限界未満を超えるM2濃度が投与2日後以降に検出されているという結果でございました。

また、この2つの試験につきましては、〇〇〇よりコメントをいただいております、予定臨床用量と残留量の関係について言及したほうがいいのではないかというコメントでしたので、両試験において乳用牛の最大推奨添加用量となる100 mg/kgでの残留濃度の様子につきまして本文中に記載をしているものでございます。

残留試験につきましては、説明は以上です。

続いて、24ページの遺伝毒性試験を御確認ください。遺伝毒性試験につきましては、3-NOPの遺伝毒性試験の結果を25ページの表21に、また、3-NOPの代謝物であるNOPAの遺伝毒性試験の結果を26ページの表22にお示ししております。

表中の用語等の記載につきましては、〇〇〇より修正の御意見をいただきましたので、反映しているところです。

まず、3-NOPの遺伝毒性試験の結果ですが、25ページの表21の下から2行目からの部分でございます。*in vitro*のヒトリンパ芽球細胞、チャイニーズハムスター細胞を用いた試験で遺伝毒性陽性の結果が得られておりますが、そのほかの*in vitro*試験及び*in vivo*の小核試験では陰性という結果が得られております。

続いて、NOPAの遺伝毒性試験ですが、26ページの表22、1行目にありますように、*in vitro*の復帰突然変異試験では陽性がみられておりますが、*in vivo*のトランスジェニックげっ歯動物を用いた遺伝毒性試験等、その他の試験では陰性の結果が得られているところでございます。

このような結果が得られていることから、27ページの20行目からのコメントボックスにあるように、この3-NOP及びNOPAにつきまして、遺伝毒性の判断について照会していただきました。

なお、参考情報といたしまして、既に安全性評価が終わっておりますEFSAと英国の情報を記載しておりますが、EFSAにつきましては、3-NOPは遺伝毒性を示す可能性が排除できないと判断しておりますが、NOPAについては遺伝毒性はないと判断しております。一方で、英国につきましては、3-NOPもNOPAもいずれも遺伝毒性なしと判断されたところです。

今回、この遺伝毒性の判断につきましては、〇〇〇及び〇〇〇から御意見をいただいております、両物質とも生体にとって問題となる遺伝毒性なしと判断することが適切ではないかと御意見をいただいているところでございます。

遺伝毒性の先生方2人から生体にとって問題となる遺伝毒性なしの御意見をいただきま

したので、27ページの12行目から15行目でございます。事務局から案文の修正を提案しております。読み上げますと、3-NOPは*in vitro*の小核試験の結果が陽性であったが、*in vivo*の小核試験を含むその他の全ての試験の結果がいずれも陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断した、という3-NOPについての判断を記載しております。

また、併せて代謝物であるNOPAについても、*in vitro*の復帰突然変異試験の結果が陽性であったが、*in vivo*の遺伝子突然変異試験を含むその他全ての試験の結果がいずれも陰性であったことから、生体にとって問題となる遺伝毒性はないと判断した、とまとめてございます。このような結論でよろしいかどうか、御確認をお願いいたします。

続きまして、28ページの急性毒性試験でございます。急性毒性試験については1つ試験が提出されておまして、結果は表にお示ししているとおり、LD₅₀については300～2,000 mg/kg体重となっております。

続いて、29ページの5. 亜急性毒性試験を御確認ください。亜急性毒性試験につきましては、28日間のマウス、90日間のラット及び90日間のイヌ、それぞれ1つずつの試験が提出されているところでございます。

まず初めに、29ページの28日間亜急性毒性試験（マウス）を御覧ください。こちらは3-NOPを700 mg/kgまでの用量で28日間投与しております。

毒性所見として得られたものを30ページにございます表24にまとめております。毒性所見といたしましては、300 mg/kgの雄で異常摂餌、700 mg/kgの雌雄で表に示す毒性所見が得られたと報告されております。

また、本試験については、血液学的検査や血液生化学的検査、臓器重量や病理学及び病理組織学的検査等も行われておりますが、こちらは29ページに記載をしておりますように、各種変動はみられているものの、毒性影響ではないと判断された根拠を記載しております。

以上の結果から、本試験のNOAELにつきまして、雄では100 mg/kg、雌では300 mg/kgと判断したという旨、記載をしておりましたが、このNOAELの判断に当たりまして事務局から照会をさせていただいていることが1件ございますので、あわせて御確認ください。

30ページの9行目から記載をしておりますが、申請者の抄録によりますと、本試験の結果からは、マウスにおいて300 mg/kg体重/日の用量レベルでは、この28日間の試験での耐性用量とみなされるという結果が書いてありまして、雌雄を区別したNOAELは出しておりません。そのため、本調査会としてNOAELを判断するに当たって、雌雄を分けたNOAELを出すのか、それとも300 mg/kg体重/日投与群の雄でみられた異常摂餌を毒性影響と取らずに雌雄ともNOAELは300とするのか、御意見を申し上げますということで照会をしておりまして、〇〇〇と〇〇〇からそれぞれ御意見をいただいております。

まず、〇〇〇からは、300 mg/kgの雄でみられた異常摂餌については、投与の影響ではあるが、毒性影響ではないというふうに考え、雌雄一緒のNOAEL 300としていいのはいかと御意見をいただいております。

一方で、〇〇〇からは、本試験とは別の箇所に記載があるのですが、40ページにあるラ

ットの発生毒性試験の中では1,000 mg/kgという高濃度ですが、高濃度で行動異常の所見があるということなので、本試験についても毒性所見と取るほうがよいのではないかとコメントをいただきました。

あわせて、〇〇〇からは、その次のポツに記載しております意見ですが、700 mg/kgの雌雄でみられた過剰な唾液分泌、異常摂餌、ペダリングにつきましても、毒性と取らなくてよいのではないかと御意見もいただいているところでございます。そのため、これらの所見を毒性と取るのか取らないのかということが調査会としての判断をいただきたい部分ですが、もし毒性影響と取らないというふうに御判断をいただきましたら、表24の青ラインを引いております所見については表から削除の上、毒性と取らなかった理由、根拠を記載する必要がありますので、29ページの13行目から18行目で事務局案を書かせていただいているところですので、あわせて御確認いただければと考えております。

こちらが先生方に御判断いただきたいポイントの1つ目です。

亜急性毒性試験の説明を続けさせていただきます。

32ページの(2)90日間亜急性毒性試験のラットを御覧ください。こちらでは300 mg/kg体重/日までの用量で90日間の強制経口投与試験を行っております。毒性所見につきましては、33ページの表25にまとめております。雄については、最高用量である300 mg/kg体重/日で精巣や精巣上体の各種異常や精子の運動性の低下などが毒性所見として得られたところでございます。また、雄の100 mg/kg体重/日以下では毒性所見はなかったと報告されております。

また、雌については、いずれも最高用量まで毒性所見はなしとなっております。

また、行われました尿検査や血液生化学的検査等において各種変動がみられておりますが、これらは毒性と取らなかったということで、その根拠等を評価書に記載をしているものでございます。

以上の結果から、33ページの12行目からですが、本試験におけるNOAELにつきまして、雄では100 mg/kg体重/日、雌では300 mg/kg体重/日と判断したというふうに記載をしております。これらの判断については、専門委員の先生方から特段コメントはいただけないところでございます。

亜急性毒性試験の最後の試験です。34ページの35行目からを御覧ください。90日間のイヌの亜急性毒性試験でございます。こちらは300 mg/kg体重/日までの用量で3-NOPを90日間経口投与し、4週間の回復期間も設けたものです。

次のページ、35ページに移っていただいて、本試験では最高用量である300 mg/kg体重/日投与群の雌の1匹で歩行異常や脱力、振戦等の症状があり、こちらの個体は死亡したという結果でございました。3-NOP投与群のその他の動物については、いずれも毒性影響はみられなかったと報告されております。

以上の結果から、本試験におけるNOAELにつきまして、35ページの7行目から記載をしておりますが、300 mg/kg体重/日投与群の雌における一般状態の悪化から、本試験におけるNOAELを雄では300 mg/kg体重/日、雌では100 mg/kg体重/日と判断したと記載して

おります。

なお、同じく35ページの4行目から5行目でビーグル種におけるてんかんの自然発生についての報告の旨を記載しておりました。こちらについては、原典となりますEFSAの評価書の中で当該記載について言及があったものでございますが、〇〇〇から、臨床症状を雌のNOAEL判断の根拠とするならば、てんかんの記載は不要という旨、御指摘をいただきましたので、まず削除とさせていただいているところでございます。

以上が亜急性毒性試験までの説明となります。一旦こちらで〇〇〇にお返しし、御審議をいただきたいと考えております。よろしく申し上げます。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、残留試験から始めたいと思います。残留試験、22ページの4行目から24ページの8行目までについて、御意見、コメント等ございませんでしょうか。

特段ないようですね。記載上のコメントですが、表17、表19はいずれもLOQとなっていますので、この部分の表は削除して本文中にうまく表現としてまとめれば、よりシンプルになるかというものです。

ほかに何かございませんでしょうか。

特段ないようですね。

では、24ページの10行目から遺伝毒性についての審議に入りたいと思います。遺伝毒性の最終的な評価につきましても、基本的に英国の評価に基づく形になって、EFSAとは異なり、いずれも生体にとって問題となる遺伝毒性はないというふうにまとめさせていただいております。これについて何かコメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、何かございますか。

〇〇〇 ここに案文が記載されていますように、英国の評価のほうが適切であると考えます。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

追加ですが、EFSAは3-NOPについて遺伝毒性を示す可能性が排除できないと判断しています。これは27ページの29～30行目に書いてあることですが、その理由は、小核試験が陰性なのですけれども、骨髄におけるばく露証明が明確ではないということです。しかしながら、直接的な証明はないのですけれども、付随する様々なデータから、ばく露証明は間接的に可能ですので、ばく露証明されていないことにより遺伝毒性を排除できないというのは、私としても間違っていると考えています。

その辺り、骨髄のばく露証明についてEFSAやECHAは非常に厳格な考えを持っていました。それについて2017年に遺伝毒性の専門家たちがワークショップで協議いたしまして、種々のやり方で十分証明はなされるということが結論され、2019年にその結論がパブリッシュされました。それに先だって、2017年にEFSAでも様々なばく露証明の仕方があるということを認めておりますので、ここでEFSAのFEEDAPのパネルが、直接的なばく露証明をされていないからといって遺伝毒性に懸念があるという記載をしているのは非常に理

解しがたいというのが私からのコメントです。

ほかに遺伝毒性についてコメント等はございませんでしょうか。

ないようですね。

では、急性毒性は恐らく問題ないということで、非常に内容が多岐にわたります亜急性毒性試験に入りたいと思います。

まず、29ページの2行目から、マウスの28日間亜急性毒性試験について、コメント等ございませんでしょうか。議論のポイントは、異常摂餌等を毒性と取るかどうかということになるかと思えます。

これにつきまして、〇〇〇、コメント等はございますか。

〇〇〇 ありがとうございます。私からの意見というのは、事務局の方に四角囲みでまとめていただいたとおりなのですが、自分が苦いものを強制経口投与した経験を思い出して、よく口にこぼれたときに、もうラットが嫌々とかいっておがくずに顔をうずめたりとかするのを思い出しながら資料を見ていたのですが、発生頻度などを見ますと、31ページに書いたとおりなのですが、過剰な唾液の分泌というのは強制投与の直後にしかみられなかった。そして、異常摂餌というのもそのときにしかみられなかったというふうに理解しました。また、ペダリングという所見を表24の最高用量に書いてくださっているのですが、発生頻度を見ると最高用量群の1例のみということだったので、そういうことを考えると、投与の影響であるけれども、毒性としなくていいのではないかなと思っております。

ただ、先ほどの〇〇〇でしたか、異常摂餌については発生毒性試験でもみられたということ、ちょっとすみません、私のほうが確認していなかったもので、その辺りはほかの先生の御意見を伺えたらと思います。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇から何かコメントはございますでしょうか。

〇〇〇 まさに〇〇〇がおっしゃっていたように、これは苦いんだかどういふんだか、非常にまずいものを口に入れられたことでもって唾液も出るし、それからペダリングとかそういうのも起こるのだと思います。ただ、それが特に700の高用量の場合には、ここで部分的にまぶたを閉じたり立毛といったようなことにつながっていく。それから、発生毒性のほうで、これも1,000 mg/kgという高用量でこういうことが出てくるのですが、あちらでは結果として増体の抑制も起こってくるわけです。要するに、まずいからなのでしょうけれども、先々まで悪い影響が起きてしまうということなので、そういうものなのだろうと思って、なので、唾液分泌とか異常摂餌というもの、ペダリングも結局それに全部つながっているのですが、それはその後のものにつながっていくのだろうという気がして、それで書いておくべきだと思いました。

ただし、〇〇〇の御意見も参照して考えたときに、雄の300について、これはたしか1例か何かで大変少ないのですね。これも毒性と取るかという、確かに、最初はちょっとま

ずいなと思うけれども、そのうち次の御飯を食べるのにも困ってくるような感じになってくるといふ、そこが全くつながっているのかどうかという、300のこれは取らなくてもいいのかなという感じがしていますので、雄雌の投与量の点では同じにしてしまってもいいと思うのです。

それと、これ自体が毒性所見であるかというのは本当に難しいところではあるのですけれども、700については、つながっているものだというふうに見えるなということなのです。

〇〇〇 ありがとうございます。現状の例えば表24で説明いたしますと、雄の300の異常摂餌は毒性と取らなくてもいいだろうと。ところが、700についての関連する青マーカーのある部分は毒性とみなしたほうがいいのではないかと。一方、〇〇〇の観点からは、ここはadverseというほどのものではないので、毒性とは取らなくてもいいのではないかと。この御意見だと思います。

この件に関しまして、ほかの先生方で御意見、コメントはございませんでしょうか。

今のところ、特段ないようですね。毒性と取るか取らないかというのは非常に重要なことですので、もう少し議論を進めたいのですが、非常に難しいところがあるかなとも思います。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇〇の御意見を拝聴して、確かにこのような過剰な唾液の分泌とか異常摂餌によって、その後の全身状態に影響が出る所見であるということは、なるほどなと思いました。ただ、一方で、マウスの28日試験に関しては体重とか摂餌量の減少がみられていないので、ちょっと悩ましいなと思って聞いておりましたが、〇〇〇、いかがでしょうか。

あと、確かにこの表には毒性所見とはっきりと書かなければいけないところなので、これを取るか取らないかは非常に大事だと思うのですが、そこも含めて〇〇〇にお教えいただけたらと思います。

〇〇〇 非常に悩ましいところで、どちらかという、今伺っていたことも含めて考えると、毒性所見に書くのではないが、本文のほうの青いところですね。これで毒性所見ではないという書き方ですが、その後につながったというようなことをちらっと書けるといいかなという気はしました。なしにしてしまうと、なかったことになってしまうので。

ただ、ちょっとまだその青い部分の書き方をどういうふうにしたらいいか、今すぐぱっと出てこないのですけれども。

〇〇〇 ありがとうございます。少なくとも、お二人の意見をまとめますと、事務局の提案どおりに近いのですが、表からはこの青マーカーの部分は削除して、29ページの13行目から18行目にあるような記述を残すと。ただし、単純に毒性影響ではないと考えられたとまとめるのではなくて、もう一つ言葉を加えるのがいいのではないかと。この〇〇〇の御意見だと思います。

この部分につきましては、より適切な表現となるように事務局等で修文いたしまして、先生方の御意見を伺えればいいかなと思います。その対応でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

○事務局 先生方、ありがとうございます。それでは、〇〇〇からのお話にもありましたとおり、表の中で青く引いた部分につきましては、表からは削除させていただくこととなりますので、そうしますと300 mg/kg体重/日投与群の雄のカラムが毒性所見なしということとなりますので、30ページの2行目から3行目の部分、本試験のNOAELの記載につきましては、雌雄とも300ということになろうかと思えます。この辺りの記載と、あと〇〇〇からも言及いただきました29ページの青マーカーで書いてある部分、最後の「毒性影響ではないと考えられた」で締めるのではなく、何かしら追記をさせていただくといったところは、また先生方にも御意見を伺いながら調整させていただきたいと思えます。

以上でございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

続きまして、32ページの12行目からです。90日間のラットの亜急性毒性試験についての審議に移りたいと思えます。

この試験に関しましては、血液学的変動につきましては特段問題としないということになりまして、精巣関係への影響が出ているわけでございます。

ほかにFSHの件に関しまして、〇〇〇のほうから多重比較検定等をやってくくださったコメントがありますが、〇〇〇、この件に関しましてコメントございますか。

〇〇〇 〇〇〇です。特に追加のコメントはありません。

〇〇〇 ありがとうございます。このラットの試験に関しましては、事務局等で先生方のコメントに基づいて修文していただいておりますが、最終的に現状の文章につきまして、コメント等はございませんか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 表25の300のカラムに精巣上体における細胞崩壊物と書いてくださったのですが、これは細胞崩壊物ということで病的にいいかなと思って、私が言ったかもしれないのですけれども、細胞残渣とか。

○事務局 事務局でございます。この記載の点、少し補足させていただきます。この細胞崩壊物という記載については、まさに〇〇〇が御言及いただいたような細胞残渣等として抄録では報告されていたものですが、これ以降の発生毒性試験等の、例えば、41ページの（5）精巣毒性試験の中でも精巣上体における細胞破片がみられたという所見がありまして、この点を〇〇〇から細胞崩壊物という修正をいただいておりますので、評価書内での記載を合わせるという観点で細胞崩壊物と書かせていただいたものでございます。

補足は以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。また生殖毒性の箇所が必要に応じてこの表現につきましては御議論いただいて、表記の整合を図るということにしたいと思えます。

そのほか、ラットの90日間亜急性毒性試験に関しまして、コメント等はございませんでしょうか。

NOAELは雄で100、雌で300ということでございます。これにつきましては、御異論の

ある方はいらっしゃらないと思います。

特段御意見ないようですね。

では、次に移らせていただきます。34ページ、35行目、イヌの90日間亜急性毒性試験についてです。てんかんの記載については不要であろうというコメントをいただきまして、現状では削除した記載になっています。

これに関しまして、〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ビーグルのてんかんはたまに出てきてしまって、投与群でたまたま出るということはありません、これもひょっとしたらそうじゃないかというふうに読んでいて思いました。てんかんが自然発生で出て、本当は投与の影響かどうか分からなかったというのが実情だと思うので、原案の消していただいているところは残しておいたほうがい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。このてんかんの自然発生という文言は残しておいたほうがいいという御意見でございます。

ちなみに、これは1例で認められたということなのですか。

〇事務局 はい。1例でございます。

〇〇〇 分かりました。

それでは、ここの記述では、現状でははっきりしませんが、てんかんが1例認められたが、それはビーグル種では自然発生するものだということが分かるように、1例ということがわかるような形で記載して、残す形でまとめたいと思います。

〇事務局 失礼いたしました。てんかんが1例というちょっと誤解を招く表現だったのですが、死亡が1例という意味でございます。これは、てんかんという診断ではなくて、35ページの1行目に記載のとおり、歩行異常、脱力、振戦、反復性の意識障害を伴う痙攣等の症状が認められたというもので、てんかんかどうかは不明です。

〇〇〇 分かりました。では、事務局におかれましては、実際にてんかんの症状が何頭に生じていたかを確認いただいて、それらは自然発生によるものだというような記載をしていただければいいかなというふうに思います。

ただいまのまとめ方について、御意見のある方はいらっしゃいますでしょうか。

〇〇〇。

〇〇〇 事務局の説明で合っていて、多分、観察者がこのような所見を取られたのだけれども、背景としてビーグルにはてんかんがあるよという補足を報告書の中でされているんですね。だから、こういうふうにかざるを得ないのかな。このままでいいのではないかなと思うのですけれども。

〇〇〇 ごめんなさい。このままでいいとおっしゃる、このままというのは。

〇〇〇 この雌の1頭の所見がてんかんの症状と少し多分かぶるのだと思うのです。なので、実際は300の影響でこういうふうな症状が出て死亡が出たのか、自然発生にてんかんを背景にちょっと重篤化した個体なのかという判断ができない試験だったということです。

だから、これがコントロールに出ているもおかしくはなかったし、たまたま投与群で出たのかもしれないしというようなところで、現場ではこういったことで少し議論になることがございます。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 私から見て、この「なお、ビーグル種ではてんかんが」云々というのは、何かおまけの情報のように見えてしまったので削除してはみたいなことを言ったのだと思うのですが、300の雌の1頭の症状悪化などを根拠にNOAELを判断していると思うのです。それで、てんかんが自然発生のもので、みられた症状が確かにてんかん様だが、それが自然発生によるものか、毒性なのかというところはクリアにした文面じゃなきゃいけないのかなと思ったのですが、その辺りはいかがでしょうか。確かにイヌではてんかんがあるということに言及した上で、今回みられた症状がてんかんなのか、そうじゃないのか、それがNOAELの判断に関係するのかどうかというのをクリアにしたほうがいいのかと思うのですが、いかがでしょうか。

〇〇〇 そうしたいところではあるのですが、多分その判断が難しく、詳しく書くと報告書みたいになってきてしまうのだろうなと思って、こういった形、現状のシンプルな記載になっているのだろうなと思います。

なので、申請者も少し慎重な判断で、てんかんかもしれないが、投与の影響も否定できないので、NOAELの判断根拠として用いたということが現状かな、実情かなというふうに思います。この文章で分かりづらいというのは確かにそうなのですが、議事録に残りますので、そういった議論があったということでもよろしいかなと今思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。結果的にこのNOAELに関係したとされる雌の所見は、300 mg/kgの1頭だけで生じた、てんかんかどうかははっきり分からない所見であったということですね。しかも、それはてんかんであろうがなかろうが毒性所見なので、NOAELの評価には関係するものだろうけれども、てんかんについて記載するかどうかは、実際にそれが自然発生的なものかどうか判断がつかないので、最終的に評価書からは削除してもよろしいのではないかという御意見だと思います。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 てんかんかどうか判断できないながらも、300の雌の1頭のことをNOAELの根拠にするならば、ちょっとくどい記載になってしまうかもしれないのですが、この調査会の判断として、7行目の300の雌における「一般状態の悪化から」というところに追記して、自然発生のおてんかんの可能性も考えられたが、一般状態の悪化から、本試験におけるNOAELを云々という記載ぶりもできるのかなと思って今拝聴していました。そこまでごりごり書くかどうか、先生方の御意見があればと思います。

〇〇〇 事務局、お願いいたします。

〇〇〇 食安委の〇〇〇です。どうも御議論ありがとうございます。

ここの部分の判断というのは、今、先生方の御意見を聞いていますと、やはり毒性所見

として否定することはできないということですので、ビーグル種はてんかんが自然発生するとの報告はあるが、この個体に関しては、投与の影響であることを否定できないため、毒性所見と考え、NOAELをとというような、そういった形でまた文面を事務局のほうで考えますので、そういった形で残させていただいてよろしいでしょうか。よろしく願いいたします。

〇〇〇 ただいまの〇〇〇の御提案に対して御了解いただけますでしょうか。

ありがとうございます。では、そのような対応をさせていただきます。事務局はよろしく願いいたします。

では、亜急性毒性まで終わりましたので、続きを事務局はよろしく願いいたします。

○事務局 承知いたしました。

35ページ目の24行目、52週間、約1年間の慢性毒性試験を御覧ください。こちらの試験はラット雌雄各20匹に雄は300、雌は600まで3-NOPを投与した試験で、得られた毒性所見は、1枚おめくりいただいて36ページ目の表26に記載をしております。表を御覧ください。投与量300の雄にて精巣、精細管の変化や精子数の減少がみられました。

35ページの本文にお戻りいただきまして、30行目、一般状態に投与に関する異常はみられませんでした。そのほか、血液、血液生化学的検査、尿検査又は病理組織学的検査でみられた所見については、毒性所見としなかった理由を添えて本文中に記載をしております。

以上のことから、36ページ目の10行目に結論を記載してございまして、本調査会は300の雄にみられた精巣等への影響から、本試験におけるNOAELを雄では100、雌では最高用量の600と判断したとしております。

続きまして、18行目の104週間、2年間の慢性毒性試験及び発がん性試験の説明に移ります。ラット雌雄各50匹に雄は100、雌は300まで3-NOPを投与し、各種検査を実施いたしました。毒性所見は37ページ目の表27に示してございまして、雌の最高用量でみられた良性間葉系腫瘍及び細胞過形成を記載してございます。これらの腫瘍性所見の詳細につきましては、後ほど御説明いたします。

36ページ目にお戻りいただきまして、24行目、試験期間中に対照群を含む全群において14～30%の死亡がみられました。しかし、対照群と投与群との統計学的有意差や死亡数に用量相関性はみられませんでした。

28行目、一般状態や体重、摂餌量等に毒性影響はみられませんでした。

37ページ目をお開きください。1行目に投与量300の雌の肝臓にて、好酸性細胞質封入体が確認されたとございます。重症度は最小限であり、増殖性の追加の所見がないことから、毒性影響ではないと考えたと赤字で事務局が追記をしております。こちらは当初の案に記載が漏れていた所見でございましたので、事務局にて報告書の内容を転記したものでございます。

4行目以降は腫瘍性の所見についての記載でございます。この腫瘍性所見については、詳細なデータを用いて御説明をたく、机上配付資料1を併せて御準備ください。1ページ目の(1)に肉眼的検査の結果を記載しております。雌では投与量100の1匹と投与量

300の5匹で十二指腸/空腸の肥厚/肥大もしくは小腸の結節がみられました。雄では、投与量25の1匹と100の2匹で消化管間葉系増殖性変化が確認されました。

病理組織学的検査ですが、こちらについては申請者が●●●にて実施した結果と同検体を●●●という検査機関で再検査した2通りの結果が提出されております。

1 ページ目の(2)に記載している組織学的検査は申請者が実施したもので、雌の結果を表52に示しております。表を御覧ください。300の投与群でみられた間葉系腫瘍4例が対照群と比較して有意差がある所見と判断されました。また、表にはございませんが、肉眼的に間葉系増殖性変化がみられた雄が3匹いると先ほど説明いたしました。そのうち投与量25の1匹が腫瘍で、投与量100の2匹が間葉系細胞過形成と判断されました。

申請者の結論ですが、1 ページ目の下から3行目に記載をしております。雌の300の投与群の腫瘍と過形成は毒性所見と考えられたものの、ほかには背景データ内又は用量依存性がないことから毒性とせず、NOAELを100としております。

2 ページ目の上段、四角囲みには背景データに関する原典の記載を転記したものでございます。今回みられた腫瘍性所見は主に平滑筋腫または平滑筋肉腫と診断を取るものですが、この検査施設では、これらの所見の背景データは1%以下であるという内容でございました。

その下の(3)を御覧ください。こちらは●●●で今御説明した組織学的検査を行った検体について再検査を実施したものです。雌雄の結果を表53に記載しております。初めに雄ですが、腫瘍と診断された1例があると先ほど申し上げましたが、その1例は慢性または活動性炎症とされましたので、雄の腫瘍性所見は投与量100でみられた過形成の2例のみとなりました。

また、雌ですが、先ほど300で4例腫瘍が認められたという説明をいたしました。●●●では300投与群の1匹がリンパ球性又は他の造血型細胞腫瘍と診断され、また、50投与群で過形成と診断されたものが腫瘍と●●●では判断されましたので、間葉系腫瘍は50で1例、100で1例、300で3例との結論になりました。さらに、●●●はこの腫瘍の発生率は統計学的に有意とはみなさないといたしました。この腫瘍については良性と診断をしております。

以上が2つの検査機関のそれぞれの結果でございます。

3 ページ目を御覧ください。参考ですが、海外の評価機関の当該試験の見解を記載しております。EFSAは統計学的有意差がなかったとしても、小腸の良性間葉系腫瘍はまれな腫瘍であり、偶発的所見とみなさず、本試験におけるNOAELは100としております。

b) として英国の評価結果を記載しておりますが、雄での100投与群で間葉系細胞の過形成がみられたことから、これを毒性所見として、NOAELは50としております。いずれの評価機関も、3-NOPには遺伝毒性も陰性であることも踏まえまして、発がん性はない、英語ではnot carcinogenicと記載をしております。

資料2の評価書の37ページ目にお戻りください。4行目ですが、現在の評価書案は、今御説明した腫瘍性所見につきまして、300の雌で消化管に間葉系細胞腫瘍がみられ、その

発生率は対照群と比較して有意に高かった。当該腫瘍は組織学的に良性腫瘍と診断され、発生個体は104週間の投与期間、生存した。

また、その他の個体でも少数で腫瘍性所見がみられましたが、背景データの範囲であること、また、用量依存性がないことから、毒性影響ではないと考えたとまとめて記載しており、NOAELを雄では最高用量の100、雌では300の所見を取って、NOAELを100としております。

最後にもう一点御確認いただきたい内容がございます。発がん性に関する結論については、評価書の49ページ目を御覧ください。今回、腫瘍性所見がみられましたので、発がん性試験の結果、発がん性はみられなかったという結論ではなく、1行目に記載しておりますとおり、発がん性試験において十二指腸・空腸に良性間葉系細胞腫瘍が認められたが、遺伝毒性は認められなかったことから、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えたとしております。

すみません。先ほど遺伝毒性についての御審議を終え、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったと取りまとめていただきましたので、遺伝毒性の結論はそれを反映する予定ではございますが、いずれにいたしましても、発がん性については閾値を設定することが可能であると考えたという結論にしております。

以上、本試験のNOAEL及び食品健康影響評価の記載ぶりについての説明をいたしましたので、こちらについて主に御確認と御審議をお願いいたします。

この内容について事前に先生方からいただいたコメントを最後に御紹介させていただきます。

評価書の37ページ目にお戻りください。四角囲みにて、まず〇〇〇と〇〇〇より、腫瘍については、良性であっても意味のある変化、またはまれなタイプであることから、毒性と評価すべきとの御意見をいただきました。

また、この評価書にコメントの記載はございませんが、事前にこのNOAELと食品健康影響評価の書きぶりについて御意見をいただいております。まず、〇〇〇より、統計学的有意差はなくてもまれな腫瘍が発生し、関連腫瘍の背景値を超える発生数がみられましたので、雌の最高用量の良性腫瘍は毒性と考え、NOAELを100とすること。また、食品健康影響評価の記載ぶり、閾値がある発がんという記載ぶりについては、御同意をいただきました。

また、〇〇〇からは、●●●の結果と間葉系腫瘍の背景が1%ということで、NOAELは100でよいと思いますという御意見をいただいております。

〇〇〇からは、基本的に良性腫瘍は過形成の病変と連続し、病理学的に境界をはっきりできるものではない。したがって、過形成も意義のある病変とし、毒性として構わないと考えますという御意見をいただきました。

こちらの御意見を踏まえ、49ページ目の食品健康影響評価の文言には、現在、十二指腸・空腸に良性間葉系細胞腫瘍が認められたがという記載ですが、こちらに腫瘍及び過形成と、過形成の文言も追記することについて御提案をいただきました。事務局としては、そのように反映をしたいと考えておりますが、こちらのコメントも踏まえ、御審議をいただきました

いと思います。

繰り返しになりますが、NOAELと食品健康影響評価の文言につきまして、御審議をお願いいたします。

一度、〇〇〇にお返しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

では、35ページの23行目からの慢性毒性についてから議論を進めたいと思います。

35ページの23行目から36ページの16行目まで、52週間慢性毒性試験について、御意見、コメント等はございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 表26の中の文言だけなのですが、精細管の退行性変化と萎縮ですが、これは表25の300の精細管変性/萎縮と同じことで、変性/萎縮というのは病理用語で世界的にも認め認められている使い方なので、表25のほうに合わせていただけたらいいと思いました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。表26の中の退行性変化、萎縮というところを、表25の表記の変性/萎縮に整合させるということですね。ありがとうございます。

そのほかコメントございませんでしょうか。

ないようですね。

では、続きまして、36ページの18行目からの104週間慢性毒性及び発がん性試験について議論を移りたいと思います。議論のポイントは、NOAELの数値と最終的な閾値設定云々における言葉の書き方になるかと思えます。

まず、NOAELにつきましては、様々な所見に基づいて、100とするかどうかということが問題となっていましたが、現状ではいずれの先生も100ということで御了解いただけていると思いますが、この点に関しましてコメント等ございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。先ほどの事務局からの御説明で、消化管の間葉系の過形成について、〇〇〇から毒性と取るべきではないかという御意見があったとあって、そうすると机上配付資料1の2ページの表53を御覧いただくと、雄の最高用量でも2例、間葉系細胞の過形成がみられているので、それを評価書の37ページの表27に書くかどうかというところは議論したほうがいいのかと思って拝聴しておりました。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

机上配付資料1の2ページ目の雄の知見で100に過形成が2例認められているので、評価書案の37ページの表27の雄の100というところも毒性と捉える必要があるのではないかという御意見です。

お願いいたします。

〇〇〇 すみません。事務局にお尋ねするのですが、見直した後の結果と、間葉系の過形成の背景値ってあったのでしたっけ。

○事務局 過形成に関する背景値については、記載が確認できませんでした。

○○○ であるならば、先ほどの過形成のここでの捉え方をどうするかということを議論する必要があるのかなと思います。

ちなみに、有意差は。

○事務局 雄については、申請者の実施した結果は、表には記載がなく恐縮ですが、1 ページ目の(2)の腫瘍性所見の3行目から、雄の25 mg投与群で1匹腫瘍が認められ、雄の100 mgの2匹で間葉系過形成と判断したという結果があって、この結果を申請者はなぜ毒性としなかったかといいますと、1 ページ目の下から3行目に結論がございますが、雄については1 ページおめくりいただきまして、2 ページ目の1行目に、雄のこれらの腫瘍性所見は用量依存性がなく有意差もみられなかった。これを断り書きとして、毒性とはしていない状況です。

●●●については、雄の今申し上げた25の腫瘍は間葉系腫瘍とは判断しなかったもので、表53の25の表からは落ちていて、100の2例の過形成についてのみの診断となっておりますが、こちらについては特に●●●でそれを毒性としたかしないかという記述はございませんでした。

以上です。

○○○ ありがとうございます。この所見に関しましては、若干申請者が実施したものと●●●が実施したものとで判断の相違もあるようでございますが、改めてこの所見に関しまして、コメント等はございませんでしょうか。

○○○、お願いいたします。

○○○ すみません。私がざっと見だったので、細かいことを把握していないので、○○○と○○○に振ってしまうのですが、見直しをした結果に良性腫瘍と過形成の診断のクライテリアみたいな記載があって、その後に考察等が書いてあったような気がしたのですが、私の英語の理解だと、今回見直しをして過形成としたものについては、腫瘍との連続性がないみたいな記載があったように思っていて、すみません、今手元にその資料がぱっと出ないのですが、先生方、その辺りは御確認されていますでしょうか。

○○○ ○○○です。●●●の報告書のことですか。

○○○ そうです。

○○○ そこまで書いてあるかな。

○○○ 筋層とのつながりがどうのこうのみたいな記載があったような気がして。すみません。ざっくりしか理解していなかったもので、それで発言するのは申し訳ないのですが。

○○○ そもそもすごく評価が難しい病変で、平滑筋が少し肥厚して見えたところを過形成と取るのか、標本の作製具合でそういうふうに見えたかと判断するように恐らくなるのですが、●●●のほうは有資格者がそろった試験なので、こちらの結果を基に議論はすべきなのですね。

連続性云々はなかなか難しいところで、様々な臓器で発がん性があったときに、その周りに前がん病変が出たりするときもあって、それが下の用量で残ったときにどう議論する

かということと同じ議論に今なっているのですが、統計学的手法を用いて我々は科学的に判断するので、統計学的有意差がない発生頻度で、かつ病変が非常に軽度なもの、微小と書いてあるので、これを根拠に変えるというのはちょっと言い過ぎなのかなと思ったりはします。

Wistar Hannoverの背景データは論文になっているのですが、ここまで細かい記載は論文にはなくて、また、消化管も、ラボのデータで1%以下ということなのですが、多分ほぼ出ないような所見で、なかなか判断が難しいところだなということです。

NOAELの根拠をうまく説明できませんが、私としては、やはりNOAELは100でいいのかなと思っています。特に雌の50と100で1例ずつ出ているのですが、これは投与の影響というよりも、やはり背景的なものがこの用量に出ているというふうに見るほうが正しいのかなと思っています。

以上です。

〇〇〇 〇〇〇です。はっきり言って、これは写真があるわけではなくて、ただ文章で書いてあるだけです。どこまで信じていいのかというのはよく分からないですね。間葉系の消化管の良性腫瘍だとか過形成という、その表現がそもそもよく分からない。腺細胞ならまだ分かるのですが、間葉系細胞の良性腫瘍だとか、特に過形成ってどういう状態を示しているんだろうというのがよく分からないのです。やはりそこが全く分からないので、実を言うと何とも言いがたいところはあるのですが、たとえ良性腫瘍と過形成というものを判断して、そういうものがあると判断したとしたら、多分その境界はないだろうということであれば、過形成もやはり増殖性の変化と考えて、毒性所見と取るべきなのかなというふうに考えたというのが考え方の筋道ですね。

ただ、それは自分の目で見ていないわけでもない、写真があるわけでもないというので、そもそもそこは判断の根拠というか基準がないところなのですね。全面的にその所見だとか、所見を取った人、診断した人を信用するとなると、過形成も毒性変化としたほうがいいのではないかなという意味です。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 食安委の〇〇〇です。御議論ありがとうございます。

今、〇〇〇、〇〇〇が言われたように、この判断は非常に難しいところです。しかも、●●●で判断を下したところが一応結論とはなると思うのですが、得られた所見、対照群と比較して数値的には上がっている。海外の評価では不問に付すような感じになっていますが、背景病変とどうかという比較をしっかりとすることもないので、やはり300でみられた良性の腫瘍と過形成、これに関しては毒性所見として先生方がおっしゃるように挙げておくというのが適切なのではないかと個人的に私も思います。

それから、先ほど事務局から提示していただいた49ページの発がん性に関するコメントがやはり必要になるのですが、これは発がん性なしと海外では評価しているわけですね。ただし、その辺のしっかりとしたコメント、結論はなかなか出し切れないというところが

ありますので、毒性所見として今表27に挙げているような状況でとどめておいて、さらに49ページは、発がん性あり、なしという結論は通常書かないのです。農薬の毒性所見の中でも、腫瘍が認められた場合にこういった書き方をしているのです。重要なのは、遺伝毒性がないということで、閾値が設定できる。そこがしっかりと示されていれば問題はないかと考えますので、今提案のあった書式で進められてはいかがかなというふうには個人的には思っています。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。

まず簡単なほうからで、食品健康影響評価における農薬も踏まえた発がん性に関する書き方といたしましては、事務局から御提案いただいたような書き方でまとめることに御了解いただけますでしょうか。

特段反対意見はないようですので、そのように取りまとめたいと思います。

続きまして、発がん性試験におけるNOAELの評価ですが、雌に関しましては、300における間葉系細胞腫瘍だとか過形成の発現を踏まえまして、そこは毒性であったというふうには捉えて、100をNOAELとするということに関しましては、御異論はないかと思えます。

一方、雄の最高用量の100における間葉系細胞の過形成というのがあったわけですが、これを毒性と取るとNOAELは50というふうになるかと思えます。この点に関しまして、コメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 すみません。まとまりかけているところで申し訳ないのですが、病理の見直しのレポートを拝見したときに、もちろん自分たちで切片を見ていないので何とも言えないところはあるのですが、レビューをした人々の報告によると、hyperplasiaとされたものについては、どうやら変性性変化、空胞化とか何とかがあったために、その過形成の病変がcarcinogenicity related effectのサポータティブのエビデンスとは考えなかったということが書いてありまして、あと、病理診断のクライテリアの中でhyperplasiaとしたものについては、大体紡錘形の細胞がというのは当たり前なのですが、通常もともとある筋層とあまり形態的に区別なくというようなことも書いてあり、さらに、先ほど少し申し上げた空胞化とか変性も伴っていてというようなことで、つまり、過形成と言っているが、腫瘍につながるような過形成ではなかったように思っております。

もしよろしければ、病理の先生方、●●●の報告書の2,011ページですかね。その辺りと、あとは今、私が最初に申し上げたのは2,160分の2,013ページ辺りの記載を御覧いただけないでしょうか。すみません。ちょっと時間を取ってしまいますが、御確認をお願いいたします。

〇〇〇 お願いいたします。

〇〇〇 今おっしゃっているとおりで、その後のページだと、●●●は非常に有名な機関なのですが、●●●はハイパーラスティックな病変について、発がん性のポテンシャルがあるということをサポートするものではないと。過形成は発がん性とは関係ないと結論

したというように次のページに書かれていますね。なので、そういうふうに●●●は判断しているので、高用量の腫瘍で評価していけばいいのではないかと思います。

〇〇〇 ありがとうございます。確認ですが、今の所見のお話は、どの性のどの用量ですか。

〇〇〇 〇〇〇、今の御発言は、過形成は取らなくていいというお答えでしょうか。

〇〇〇 はい。そのように●●●は判断しているというふうに、発がん性のポテンシャルがあると判断するための病変ではないと結論づけているので、腫瘍の発生で判断すればいいのかなと。

〇〇〇 腫瘍としてはそうなのですが、過形成というのは何らかの刺激性の変化とか障害があった後の反応性の変化ということで見ると、毒性の所見として取ってもいいのかなと。腫瘍につながるという意味ではなくて、ここもちょっと考えなければいけないかなというふうに今伺って考えたのですが、基本的に発がん性の評価に関しては、良性腫瘍と悪性腫瘍の比率で統計学的有意があるかないかというのを一元的に見ますので、過形成はその参考資料にしかないわけですね。ですから、腫瘍性の変化を言うには、先ほど来議論されているように、300の雌、これが反映されて最後の健康影響評価での記載になっているわけです。

今、この過形成に関しては腫瘍性につながる、つながらないという観点以外にも、毒性所見として残すか残さないかというところは先ほど議論したところがあったと思うので、そういった点からも御議論いただきたいなと思います。

だから、過形成に関しては、腫瘍につながるというところは今、否定できているのではないかと思いますので、これを毒性所見として残すか残さないかというところで分けて考えていただければと思います。よろしくお願いします。

〇〇〇 それで毒性とするかというところに議論を移すとして、まずこういった臓器に毒性が出るかということ。成分が分布してそこで代謝されて何か反応性の変化を起こす臓器かという、恐らく一般的に考えてそういう場所ではないですね。

あと、確かに空胞化とか変性も伴っていてということも書いてあるのですが、そういった変化も背景的に出てくる場所で、時々平滑筋を丁寧に見ると、それが変化なのか病理標本作製上の問題なのかどうか、非常に難しいと感じる場所なのですね。だから、あまり厳密に判断できないような所見について我々は今議論しているというところが背景にあります。だから、あまりはっきりした所見としてこの数値を見ないほうがいいのかなと思っています。

〇〇〇 ありがとうございます。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 最初にこの過形成の話が始まったときというのが、腫瘍につながる変化かもしれないというコメントがあったので、そういう見方をしなければいけないのかもということで始めさせていただいたのですが、現状であると腫瘍には関係ない変化で、さらに統計学的に有意差もなくということであれば、私は取らないでいいと思います。〇〇〇の意見に

同意しております。

以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。確認ですが、〇〇〇のコメントは、雄の100 mgにおける間葉系細胞過形成の2例は、統計学的有意差もなく、毒性として取る必要はないという御意見ということですね。

雌もですか。

〇〇〇 雌雄とも取らなくていい。

〇〇〇 過形成は雌雄とも、雌の300における2例並びに雄の100における2例も毒性と取る必要はないという御意見ですね。

〇〇〇、今の考え方についてはどうでしょう。過形成はいずれも。

〇〇〇 これは診断した人が過形成と良性腫瘍をどうのような捉え方をしているかという考え方にもよってくると思うのです。私なんかは連続したものだということがあるので、あるいは良性腫瘍の場合は何となく固まりになって存在するかそういうイメージを持ってくるのですが、ただ、そうではなくて全く別のものという捉え方をしている人もいるのではないかな。そうしたときに、例えば腸管の間葉系細胞の過形成って一体何なんだという、そこがまず分からないですね。良性腫瘍というのだったら、例えば平滑筋腫だとか、それからGISTだとかというようなものがあるのでイメージしやすいのですが、過形成とは何かというと、全くイメージできないのです。

さっき〇〇〇が変性を伴うというようなお話もされていましたが、だから、診断された方がどういうイメージで診断されたかということにもよると思うのです。ちょっとその辺が何とも言えない状況にあるというのが正直なところで、そういうことであって、過形成というものはよく分からないとしても、無視するのであれば、それはそれでいいのかもしれないですね。

私は、過形成という言葉を見たら、やはり良性腫瘍と続くものだから、毒性変化と取りたいなと個人的には思ったということです。

〇〇〇 ありがとうございます。評価書評価の難しいところが如実に出てくるケースかなと思います。ここの大きな問題は、この過形成を毒性と取るか取らないかで、特に雄について取ればNOAELが50になるというところです。現状で雌のほうの過形成2例も毒性と取るということであれば、雄のほうの最高用量の2例も取らないということも合理性に欠けるような気がいたします。一方で、EFSAについては取っていなさそうですが、英国では、明確な理由は分かりませんが、雄の100の過形成は毒性と取り、NOAELは1段下の50としています。

食品安全委員会の肥料・飼料専門調査会の現状の考え方といたしましては、雄と雌の過形成の取り方についての整合を図ることと、明確に排除する理由も特段認められないので、様々な御意見はあるかと思いますが、ここの場合は雄の100における過形成は毒性と捉えて、NOAELを50とすると考えていますが、先生方の御意見はどうでしょうか。忌憚のないところをお聞かせ願えればと思います。

〇〇〇、お願いします。

〇〇〇 先生方には不十分な情報で御推察もいただきながら御判断いただいて非常に申し訳ないのですが、やはり今、毒性の先生方から御意見を伺っていますと、過形成というのを積極的に毒性所見としてここで取り上げる必要はないのかなという印象を受けております。ですから、良性の間葉系腫瘍の発生に関して、300の雌というのを毒性所見として取って、先ほど来、〇〇〇にも詳しく所見を見てもらいましたが、過形成の所見としても増殖性を積極的につながるようなところも先ほど〇〇〇におっしゃっていただいたようにないところもありますので、ここでは過形成の所見に関しましては毒性と判断できないというような結論はいかがかなというふうに個人的には思っております。いかがでしょうか。よろしく願いいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。〇〇〇の御提案は、過形成を毒性と判断するのはこの手にした情報の中では非常に難しいということで、毒性とは取らないという形の御提案でした。

先生方、御意見ございますか。お願いいたします。

〇〇〇 先ほどから言っているように、私としては、過形成と良性腫瘍は続くものだというふうな理解をしているのですけれども、この場合に限っては、間葉系腫瘍の過形成というものは何となく曖昧な書かれ方をしていますので、毒性と取らないという今の〇〇〇の御意見でよろしいかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

他に御意見ございませんでしょうか。

では、ここの部分は、間葉系細胞の過形成については毒性ととらないという形で取りまとめたいと思えます。その結果、NOAELは雌雄とも100となります。

過形成を毒性と取らないということに関して、評価書の記載ぶりに関しましては、事務局で修正した後、先生方にも御確認いただくという形にしたいと思えます。よろしく願いいたします。

では、慢性毒性及び発がん性が終わりましたので、続きまして、説明をお願いいたします。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 最後の最後にすみません。事務局にお願いなのですが、37ページの8行目で「その他の個体でも少数で十二指腸・空腸に腫瘍性所見がみられたが」というのは、具体的に雌のどの群に1例出たがみたいな書き方をさせていただくと思います。

以上です。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 では、以降の毒性に関しまして、説明をお願いいたします。

〇事務局 それでは、38ページ目を御覧ください。生殖発生毒性試験に移ります。

38ページ目の6行目に1つ目の試験がございます。反復投与毒性試験と併せて行った生殖発生毒性のスクリーニング試験でございます。ラット雌雄各10匹に3-NOPを投与量500

まで強制経口投与した試験でございます。

結果、14行目、一般状態について最高用量の500まで投与の影響はみられませんでした。一方で、病理学的検査では500の雄で精細胞の巨大化や精細管変性等の精巣への異常がみられました。なお、500の雄で肝臓や胸腺、卵巣の重量の変化がみられましたが、こちらについては組織学的変化を伴っていないため、毒性変化ではないとしております。

23行目に、500の最高用量の投与群の雌で、交尾は全ての個体で確認されましたが、いずれの個体も妊娠せずという結論でございました。

評価書には記載しておりませんが、報告者は、妊娠をしなかったことについては、雄の500の投与で精巣への悪影響がみられたので、この雄の影響が500の雌で妊娠できなかった原因と考察しております。

26行目、100までの投与群では発生毒性の指標である異常はみられませんでした。

以上のことから、本調査会といたしましては、31行目、親動物のNOAELを100と判断しております。また、発生毒性については、雌で児動物を分娩しなかったため、影響量の評価はできなかったとしております。

続きまして、35行目から2世代繁殖毒性試験です。ラット雌雄24匹に3-NOPを100まで経口投与する試験が実施されました。

39ページ目をおめぐりください。雌では出生率を確認するため別途600まで試験群を設けました。こちらの600の群は3-NOPを投与していない雄と交配をしました。

12行目、P、F₁世代の親の一般状態や繁殖能には、100までのいずれの投与群も毒性影響はみられませんでした。600の雌は3-NOPを投与していない雄と交配した結果ですが、体重減少等がみられましたが、繁殖能を含む毒性影響はみられませんでした。

9行目から21行目まで赤字になっておりますが、こちらは文章の記載の順序を先生方のコメントを踏まえて入れ替えたもので、内容を修正したものではありません。

22行目、F₁世代の児動物に脾臓の重量減少がみられましたが、形態学的変化が観察できなかったことから、毒性影響ではないとしております。

以上のことから、30行目、本試験における親動物及び児動物のNOAELを最高用量である100と判断しております。

発生毒性試験について、33行目から御説明いたします。ラットに雌のみ3-NOPを強制経口投与した試験です。毒性所見を表28に記載しております。40ページ目、表28を御覧ください。投与量1,000において親動物に一般状態のこれらの所見が認められました。こちらについては先ほど亜急性毒性試験で御議論いただいた内容でございまして、先ほど1例、亜急性毒性試験では3-NOPの投与によって1匹だけ異常摂餌等の行動がみられたという所見と関連して、先ほど御紹介した所見でございまして。今回の1,000では、22匹中12匹で無気力、3匹で平らな姿勢、4匹で腰を下ろした姿勢や6匹で協調性のない動きなど、1匹ではなく数匹以上でこれらの所見が認められていることを補足させていただきます。

今回のこの試験では、現状、毒性として記載をしております。

39行目にお戻りください。38行目、いずれの投与群においても交尾した全ての個体で妊

娠が成立し、児動物等に毒性の影響はみられませんでした。

40ページ目です。1行目に児動物では外表奇形として、以下記載する所見が認められておりますが、いずれも偶発的な所見等であるという理由から、10行目、毒性影響ではないと考えられたとしております。

本試験の結論ですが、調査会といたしましては、親動物の1,000で一般状態への影響がみられたことから、本試験における親動物のNOAELを300とし、また、児動物のNOAELは最高用量である1,000と判断いたしました。

続けさせていただきます。20行目、発生毒性試験です。こちらはウサギを用いた試験で、雌のみに3-NOPを450まで投与いたしました。27行目、母動物については2例の妊娠不成立等がございましたが、用量依存的な傾向ではないということから、毒性影響ではないと考えております。

31行目、児動物では外表奇形として幾つかの所見が認められておりますが、41ページ目の引き続き、それらの所見が続いておりますが、これらについては10行目、対照群でも認められている等の理由から、それぞれ毒性影響ではないと考えたとしております。この試験については、本調査会は親動物及び児動物のNOAELを最高用量である450と判断しております。

最後に、17行目に記載しております精巣毒性試験ですが、こちらは少し毛色が違う試験でございまして、本試験はラットに3-NOPを経口投与するとともに、また、代謝物であるNOPAを静脈内投与、さらにHPAを静脈内投与及び皮下投与する群を設け、どの成分が精巣毒性に関与しているかを検討しているものでございます。

結果は25行目から記載しております。3-NOP投与による精巣における変化がございました。NOPAの投与群でもこれらの変化が同様に認められましたが、HPAの投与群ではみられなかったという状況でございます。

今この26行目に細胞崩壊物とございますが、先ほどの90日亜急性試験の毒性所見の表現と統一している文言でございます。

この結果、本調査会の結論といたしましては、31行目です。被験物質投与による毒性影響は3-NOPとNOPAで認められているが、HPAでは認められませんでした。また、冒頭、事務局から御説明したとおり、体内動態試験の結果から3-NOPは体内で速やかに代謝されるものでございますので、究極毒性物質はNOPAである可能性が考えられたとまとめております。究極毒性物質という文言については、下の9の注釈で毒性を引き起こす化学種のことと説明を加えております。

もう一つ、説明を続けます。42ページ目をお開きください。10行目のその他の試験です。各動物種におけるNOPAの精巣毒性の動物種の違いを比較検討した試験でございます。先にこちらについては御審議いただきたいポイントを申し上げますと、本試験は参考資料とすべきかを特に御意見いただきたく思います。内容は、ラットとイヌとサル normally の精巣由来組織や細胞を3次元培養し、NOPAを添加した後、FACSという蛍光標識を用いた細胞の解析機器を用いて体細胞等の細胞の形態や数、生存率を確認するとともに、遺伝子発現

解析も行ったという内容でございます。

先に内容について御説明すると、43ページ目、39行目のFACS解析、内容は44ページ目でございます。FACS解析の結果として分かったことは、44ページ目の7行目、NOPAの添加によって生殖細胞数はラット、イヌ、サルで減少する傾向がみられた。一方、体細胞に対する影響は動物種で異なり、ラットでは増加したが、イヌでは影響はみられず、サルでは減少したという動物種で異なったというのが一つの結論でございます。報告者は、11行目にラットの体細胞の増加が血液精巣関門の障害等の一因とされている等の考察もしておりますが、この内容で分かったことは、NOPAの精巣に対する影響は動物種で異なるというところにとどまっております。

46ページ目を御覧ください。2行目の遺伝子発現解析についてです。こちらは8行目、NOPAの添加群と対照群との間で添加したことによって特定の遺伝子などの発現強度を比較しましたが、ラット、イヌ、サルいずれもそれぞれ有意な発現調節は起きていたものの、全ての動物種で共通して発現調節された遺伝子はなかった。また、22行目、精巣に関する遺伝子の発現制御が動物種によって異なることが示唆されたものの、47ページ目の5行目、精巣への影響に関わる特定の機序等については明らかにできなかったというのが結論でございます。

43ページ目にお戻りください。最後の説明になりますが、本知見については、本日御欠席の〇〇〇と、あと御出席いただいている〇〇〇からコメントをいただいております。

〇〇〇からは、こちらの試験自体には疑義があるとも思えず、記載することについては御同意いただいておりますが、参考文献とする手はあるかと思えます。また、最初の事務局案は詳細な内容を記載しておりましたが、ボリュームが大き過ぎるのでコンパクトにということから、事務局では赤字について削除をしたところでございます。

〇〇〇からは、例数の少なさや統計学的解析を行っていないことから、ほかの毒性試験と同列に論じることはできないが、精巣毒性の発現の種差について、推測するデータとしては評価書に掲載する価値はあると考えます。

この記載については28行目、生殖毒性の項目の(6)として、参考資料として記載してはどうかという御提案をいただきましたので、事務局としてはそのようにしたいと考えております。

ここで説明を区切らせていただきます。〇〇〇にお戻しいたします。

〇〇〇 ありがとうございます。

時間も押してきましたけれども、若干前に進めたいと思えます。38ページの5行目から生殖発生毒性に関して、スクリーニング試験と2世代繁殖毒性試験、その次の39ページ、40ページの発生毒性試験、ラット及びウサギにつきまして、ここまでにしましてコメントはございますか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 生殖発生毒性の専門ではないので教えていただきたいのですが、38ページの(1)の試験の結論の30行目で、500の投与群で分娩例がないことからとしているので

すけれども、もちろん分娩例もないのですが、そもそも妊娠も成立していないので、何となく素人的には妊娠のほうを書いたほうがいいのではないかと思ったのですけれども、その辺り、専門家の視点としていかがなのでしょう。専門の先生、お願いいたします。

〇〇〇 〇〇〇からよろしいでしょうか。

〇〇〇 お願いいたします。

〇〇〇 賛成です。そのとおりだと思います。妊娠例がないことからということでいいかと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほかコメントございませんでしょうか。

ないようですね。それでは、41ページ、17行目からの精巢毒性試験及び42ページの11行目にあります精巢毒性比較試験についての議論に移りたいと思います。

〇〇〇 〇〇〇です。すみません。次に行く前に1つコメントさせてください。40ページの1行目です。外表奇形の所見名として回転運動異常というのが用語として書いてあるのですけれども、これは足の生えている角度が内側とか外側とかにねじれて生えているという状態ですので、動きを表すものではないです。奇形用語集には異常回転という所見名で載っていると思いますので、ここは異常回転という形で訂正していただきたいと思えます。

〇〇〇 ありがとうございます。そのように対応いたします。四肢の異常回転ということですね。

そのほかございませんでしょうか。

では、41ページ、17行目の精巢毒性試験と42ページのその他の項に現在は書いてあります比較試験についての議論に移りたいと思います。

まず、42ページの11行目からあります精巢毒性比較試験というものを参考資料として、現在あります41ページの精巢毒性試験の後に持ってくるということに関しまして、御意見ございませんでしょうか。私といたしましては、〇〇〇、〇〇〇の御提案どおり、経口投与でもないし、NOAELを設定するものでもないし、メカニズム試験であって定型的な試験でもないので参考資料とするということ、並びに場所的には精巢毒性試験の後に持ってくるというのが適切かなと思っておりますが、これについて同意いただけますでしょうか。

特段の反対はないようですね。そのようにしたいと思います。

さらに、コンパクトにまとめ直していただいておりますけれども、この内容について、そのほかコメント等ございますか。

特段ないようですね。ありがとうございます。

では、続きまして、事務局は説明をお願いいたします。

○事務局 ありがとうございます。47ページ目をお開きください。11行目からは、その他の試験として、経口投与したものではございませんが、皮膚の腐食性、眼の刺激性、皮膚感作性を見た刺激性試験について記載をしております。眼刺激性について刺激性を示した、また、皮膚刺激性についてもみられたという結論でございました。

27行目からは3-NOPを飼料添加物として使用することについて、国際機関における評価を記載しております。1つ目が欧州のEFSAでして、2021年に3-NOPを乳生産用及び繁殖用の反芻動物に使用したときの評価をしております。結果は、人の健康への影響はないと判断し、この評価の中で、仮に試算したADIは1 mg/kg体重/日としておりました。

35行目は英国における評価で、2023年に評価を実施しております。EFSA同様、この飼料添加物としての使用は安全であるとしております。ADIについては、PODを雄の生殖器官への影響を考慮した95.6、こちらはベンチマークドーズレベルの値でございます。こちらに不確実係数として300を用いて0.3としております。不確実係数を300とした理由については、報告書では雄に重大な生殖能力の影響がみられたことからという理由が添えられておりました。

説明は以上です。

〇〇〇 ありがとうございます。47ページの11行目から最後までにつきまして御説明をいただきましたけれども、今の件に関しましてコメント等はございませんでしょうか。

〇〇〇、お願いいたします。

〇〇〇 すみません。細かい点で恐縮なのですが、47ページ、35行目からの英国における評価で、PODを95.6としたというのが、この評価書を見渡してもこの数字が出てこないの、さっき御説明いただいたとおり、BMDL10かもしれないのですが、その値というふうにさせていただいたほうがいいと思います。お願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 ありがとうございます。

そのほかありますでしょうか。

では、時間となりましたので、最後、食品健康影響評価が残ってしまいましたが、審議の途中ではございますけれども、これ以降の審議につきましては、次回以降の調査会で審議することにしたいと思います。事務局は引き続き作業をお願いいたします。

〇事務局 承知いたしました。

〇〇〇 それでは、議事の(2)「その他」に入ります。

事務局から何かございますでしょうか。

〇事務局 特にございません。

次回の調査会は、調整でき次第、改めて御連絡さしあげますので、どうぞよろしく願いいたします。

〇〇〇 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、閉会いたします。どうもありがとうございました。