

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第 108 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 7 月 30 日（水） 14:00～15:30

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（メトコナゾール）の食品健康影響評価について

(2) 農薬（スルホキサフロル）の食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について

(3) その他

4. 出席者

(専門委員)

西川座長、納屋副座長、浅野専門委員、永田専門委員、長野専門委員、林専門委員、本間専門委員、松本専門委員、與語専門委員、吉田専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員、山添委員、三森委員、上安平委員

(事務局)

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

5. 配布資料

資料 1 メトコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料 2 トリアゾール共通代謝物

資料 3 - 1 スルホキサフロル農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 - 2 スルホキサフロルの食品健康影響評価に関する審議結果（案）についての意見・情報の募集結果について（案）（非公表）

机上配布資料 1 28 日間亜急性神経毒性試験（メトコナゾール）（非公表）

6. 議事内容

○堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただいまから、第108回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中、お集まりをいただきまして、ありがとうございます。

内閣府におきましては、5月1日よりクールビズを実施しております。御理解、御協力のほど、どうぞよろしく願いいたします。

本日は、幹事会に所属する10名の先生方に御出席いただいております。與語先生が御都合で20分ほど遅れるという御連絡をいただいているところでございます。

食品安全委員会からは4名の委員が出席でございます。

冒頭でございますが、事務局に人事異動がございましたので、御紹介申し上げます。各部会でもう既に御挨拶を差し上げているところもございませけれども、7月11日付で評価第一課長の磯部が異動いたしまして、後任として関野が着任しております。

○関野評価第一課長

関野と申します。既に御挨拶させていただいている先生方も大勢いらっしゃいますが、幹事会としては最初ということで、改めて御挨拶を申し上げます。どうぞよろしく願いいたします。

○堀部課長補佐

それから、7月15日付でございますが、長らくお世話になりました上席の前田が異動いたしまして、後任として評価調整官の高崎が着任しております。

○高崎評価調整官

高崎と申します。どうぞよろしく願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、以後の進行を西川先生、どうぞよろしく願いいたします。

○西川座長

それでは、議事を始めたいと思います。

開催通知等で御連絡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、よろしく願いいたします。

最初に、事務局より資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

お手元でございますが、議事次第、座席表、幹事会の専門委員の先生方の名簿。

資料1 メトコナゾール農薬評価書（案）。

資料2 トリアゾール共通代謝物、これは参考資料でございますが、メトコナゾールがトリアゾール系の化合物ということで資料を御用意しております。

資料3-1 スルホキサフロル農薬評価書（案）。

資料3-2は、関連としまして、スルホキサフロルのパブリックコメントの結果についてまとめたもの。

机上配布資料1、28日間亜急性神経毒性試験（メトコナゾール）でございます。

今、議事次第を確認しておりましたところ、出席専門委員が11名と書いてありますが、10名の誤りでございます。訂正して公表させていただきたいと思っております。申しわけございません。

配布資料の不足等はないでしょうか。何かございましたら、事務局までお申しつけください。

○西川座長

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

○堀部課長補佐

本日の議事に関します、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。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただいております確認書を確認させていただきましたが、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○西川座長

御提出いただいた確認書について、相違はないでしょうか。

（「はい」と声あり）

○西川座長

相違なしといたします。

それでは、農薬メトコナゾールの食品健康影響評価についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料1に基づき説明させていただきます。

まず、経緯等についてですが、資料1の評価書（案）の4ページを御覧いただければと思います。

今回、第5版の御審議をお願いいたします。2014年5月に、たまねぎの適用拡大につきまして、厚生労働省から評価依頼のあったものでございます。

今回、この評価依頼に当たりまして、なたねの植物体内運命試験と作物残留試験が追加されました。また、今回はARfDの設定について御審議いただきたいと考えておりますので、追加されたデータのところとARfDの設定に関する部分を中心に御説明させていただきたいと思っております。

12ページ、「6. 構造式」に示したようなトリアゾール系の化合物でございます。作用

機構は菌類のエルゴステロール生合成経路において、2,4-メチレンヒドロラノステロールの脱メチル化を阻害することにより、菌類の正常な生育を阻害するとされてございます。今回、たまねぎの適用拡大に関しての評価依頼が来ているものでございます。

14 ページ、8～9 行目に標識体の説明について追記してございます。こちらは今回追加になりました、なたねの植物体内運命試験で使われた標識体についての追記となります。表 1 の一番下の行についても追記させていただいております。

15 ページから「1. 動物体内運命試験」になりますが、こちらについては既に前版までで御審議済みで、今回特にコメントなどはいただいております。

18 ページから「2. 植物体内運命試験」になります。

追加された試験が 21 ページの 5 行目からの「(5) なたね」の試験となります。この試験は散布で処理がされてございます。結果といたしましては表 10 のとおりになります。茎葉部においての主要成分は未変化のメトコナゾール。ほかに代謝物として M35、M11 を含むメトコナゾール水酸化体、そのグルコース抱合体が認められておりますが、茎葉部では 10%TRR を超える単一成分は認められておりません。

さやにおいては、同様に主要成分は未変化のメトコナゾールで、代謝物としましては、一水酸化物やその抱合体が認められておりまして、そのうち 2 種で 10%TRR を超える残留が認められてございます。

19～20 行目で修正をいただいている部分ですが、こちらは最初、3 種類の抱合体のうち、最大値を記載したのですけれども、そのうち 1 種類については 10%TRR 以下の量でしたので、10%TRR を超えるものだけ記載してはどうかという御意見で、上路先生、與語先生から御修正いただいたものでございます。

24 行目、種子の結果ですが、こちらでは主要代謝物は M35 で 40.2%TRR 認められてございます。未変化のメトコナゾールは 24.1%TRR という結果でした。この主要代謝物であった M35 ですけれども、ほかの試験、例えば 19 ページの小麦の穀粒などでも 10%TRR 以上が認められているような代謝物で、こちらはトリアゾールアラニンというトリアゾール系の化合物に共通して検出される代謝物でございます。

こちらの M35 ですが、毒性試験が実施されておまして、評価書（案）の 28 ページの表 15 の一番下の段、M35 の急性毒性試験の結果がございまして、LD₅₀ が 2,000 超という結果が出てございます。

また、今日は参考につけさせていただいたのですが、資料 2、トリアゾール共通代謝物の毒性のプロファイルについて、以前おまとめいただいたものですが、こちらの中にも毒性のプロファイルがまとまっております。比較的毒性が弱いものとして扱われてございまして、これまでも暴露評価対象物質とはしなくてもよいという御判断をいただいております。

23 ページからは環境の試験になりますが、特段のコメントなどはいただいております。

25 ページ、「6. 作物残留試験」をお願いいたします。今回、たまねぎの試験が追加されました。結果につきましては、たまねぎについては全て定量限界未満という結果になっておまして、4 行目以降の結果の記載、最大残留値などの記載に変更はございませんでした。

また、表 12、推定摂取量ですけれども、各作物の摂取量のデータや体重のデータが春ごろに改訂されたことを受けまして、全体的に再計算しております。

○堀部課長補佐

先生、ここで止めましょうか。

○西川座長

そうですね。一旦ここで切りましょう。

追加試験のあった 21 ページのなたねの試験について、上路先生、與語先生から修正案が出ております。與語先生、御指示のとおり修正されていますでしょうか。

○與語専門委員

事務局の修正のとおりで結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

25 ページの作物残留試験のたまねぎについての追加がありますが、これについてはいかがですか。

○與語専門委員

後のほうの試験データを見ても、これで問題ないと思います。

○西川座長

今までのところで何かほかに御意見はございますか。

どうぞ。

○山添委員

23 ページの 26 行目、単に日本語だけなのですが、「クロロベンジル基が水酸化した」というのは、クロロベンジル基が何か水酸化したみたいに見えるので、「クロロベンジル基が水酸化された」にしてください。

○西川座長

「水酸化した」ではなくて、「水酸化された」に修正をお願いいたします。ありがとうございました。

それでは、続きまして、一般薬理試験から生殖発生毒性試験の前まで説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

毒性試験が 26 ページからになります。今回、ARfD の検討をお願いしたいと思いますので、特に関連となる点について説明させていただきます。

表 13 ですが、一般薬理試験の概要となります。一般状態の試験といたしまして、マウ

スでは雄 3 匹、雌 3 匹、ラットでは雄 5 匹を用いた試験が実施されております。ラットの私見では体温、瞳孔径、骨格筋の握力も一般状態の観察した動物と同じ動物で試験が実施されていることとなっております。この一般状態で 320 mg/kg の用量で警戒性や受動性などの低下などが起きていて、無毒性量が 128 mg/kg となっております。

27 ページ、急性毒性試験の結果ですが、表 14 のとおり、LD₅₀ がラットで 595～727、マウスですと 410～718 という値となっております。観察された症状といたしましては、ラットで 255 mg 以上、マウスで 391 mg 以上、これは投与された用量の一番下の用量から一般状態の変化が出ております。この表 14 の LD₅₀ の値と表 13 で認められております一般状態の無毒性量は比較的近い値ということで、ARfD の御検討の際に少しコメントをいただいているところでございます。また後で御紹介させていただきます。

28 ページ以降が亜急性の試験となります。こちらは各試験で、28～29 ページにラットの試験、30 ページにマウスの試験とございますが、いずれも体重増加抑制、摂餌量減少が認められておまして、こちらは抄録などの記載を確認しましたが、投与の 1 週目から影響が認められておりました。

31 ページでは、イヌの亜急性の試験。こちらでも体重増加抑制、摂餌量減少が投与 1 週目から認められております。

31 ページの (4) の試験、ラットの亜急性神経毒性試験ですが、こちらは 32 ページを御覧いただければと思いますが、500 ppm 投与群の雌雄で投与開始から第 1 週で体重増加抑制が認められております。

32 ページから慢性毒性、長期の試験になります。こちらでもラットの試験での体重増加抑制、投与 1 週目から出ております。

おめくりいただきまして、イヌの試験です。表 26 になりますが、こちらでも投与 0 週から体重増加抑制が認められるという結果になっております。

33 ページの下の方から、ラットの試験になります。結果は表 28 ですが、ラットの試験でも体重増加抑制、摂餌量減少が投与 0 週から認められるという結果です。

35 ページ、マウスの試験、表 31 ですが、体重増加抑制、摂餌量減少が投与 0 週から認められております。

一般毒性は以上になります。

○西川座長

一旦ここで切りたいと思います。

急性参照用量を設定するための試験として、どれが適切か、エンドポイントの点から検討する必要があるということです。先に 51 ページに単回経口投与等によって生じる可能性のある毒性影響等ということで、その候補の試験、エンドポイントが表になっております。この表がまず妥当かどうかということについて御意見をいただきたいのですが、皆様から既に御意見をいただいておりますので、順番から行きますと吉田先生からですか。この表について御意見をお願いいたします。

○吉田専門委員

表 40-1 を作っていただいて、ありがとうございます。私としては、あらゆる毒性に関するところから単回投与によって出ているのかもしれないというのをまず拾い集めることが急性参照用量設定には重要だろうと考えておりましたので、まず羅列をしてみて、そこで本当にこれは一つ一つ単回暴露の影響かどうかを議論すべきかと思いましたが、このような形で複数ですけれども、提示をさせていただいたということです。

今回は、投与第 1 週に見られた体重増加抑制も本当は症状等があるとさらによいのですが、それはないのですが、可能性として挙げました。

以上です。

○西川座長

言葉足らずだったのですが、この表には発生毒性試験も入っておりますので、これは説明が終わった後で、また御意見をいただきたいと思います。

○吉田専門委員

母動物なので、母動物の毒性は一般毒性として。

○西川座長

まだ説明が終わっていないものですから、一般薬理から亜急性毒性試験までの範囲で御意見をいただきたいと思います。

今、吉田先生がおっしゃったのは、28 日間の亜急性神経毒性試験を加えるのはいいとして、それ以外にも候補となり得る試験はあるということでしょうか。事務局から説明がありましたように、幾つかの亜急性毒性試験、慢性毒性試験でも投与初期から体重増加抑制等があったということなので、それを指すわけですね。

○吉田専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

では、松本先生、いかがですか。

○松本専門委員

私のコメントとして 128 という薬理の試験を使うのはいかがかという話をさせていただいて、その後で吉田先生から、もう少し別の亜急性の試験で体重増加抑制がないかというような話のメールがございました。それをいただいて見てみたら、90 日の反復投与試験の最高用量で 1 週目に体重の減少があるのですが、マウスの実験ですけれども、その体重減少も候補にならないかと考えました。

○西川座長

ありがとうございます。この表にはないところですね。

納屋先生は、生殖発生毒性についての御意見を後からいただければと思います。

長野先生、いかがですか。

○長野専門委員

基本としては、まず検討の材料として、吉田先生がおっしゃるように、まず全て集めてみる。その上で選択するという面ではよろしいかと思えます。

○西川座長

その他、亜急性毒性試験、慢性毒性試験でも投与初期に影響が得られていますが、それは考慮する必要はないですか。

○長野専門委員

私は、混餌試験の場合ですが、本当に急性参照用量として適切かどうかという問題はかなりあるように思っています。特に 28 日間試験に関しましては、2 週以降は体重増加量が変わってきていないです。そうしますと、毒性というよりも、浅野先生の御指摘のように、混餌試験では 1 週目あるいは 1 日目に体重が抑えられるケースがよくありまして、それはにおいとか味とか、そういう要因がかなりあると私は思っておりまして、混餌試験のデータをもとに急性参照用量を決めるのは、なかなか厳しいかなと思っております。

○西川座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがですか。

○浅野専門委員

ほかの剤に関しましては、反復投与を含めて、ほとんど全ての試験の中で体重増加抑制が初期の段階に認められておりますので、押し並べて影響はあると考えていいとは思いますが、私が書いたのは一般的に考えた場合ということで、今、長野先生がおっしゃられたような理由で体重増加抑制の所見をどう判断すべきかを皆さんとお話ししたかったという点で書かせていただきました。

ただし、このメトコナゾールに関しましては、吉田先生が御指摘されたような 28 日間の試験の中で、体重増加抑制は 1 週目ですが、初期のころからこれは起こる可能性がありますので、この用量に関しましては急性参照用量の考慮に入れるドーズとして考えてよろしいかと考えています。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、一応この表にある中から選びたいと思うのですが、それ以外の試験について、その単回投与で起こり得るようなエンドポイントが量的に大きいか、小さいかを考慮した場合、それは表になくても無視してよろしいですか。吉田先生。

○吉田専門委員

今、松本先生からも挙げられたので、候補としては挙げるべきではないかと思えます。

○西川座長

そうしますと、そのほかの試験についても可能性のある所見についての無毒性量を表にして比較しないといけないということになりますけれども、そうしないといけないですか。

○吉田専門委員

最終的には、そういうことになると思います。

○西川座長

という御意見です。長野先生からは非常にいろいろな面から難しい点があるので、一般の急性毒性試験は余り使わないほうがよいのではないかという御意見もあったのですが、それでも必要ということですね。

○吉田専門委員

急性毒性試験については症状ということにとらえているのですが、確かに長野先生がおっしゃるように、これが嗜好性の低下というか、忌避であるかどうかということは慎重に判断しなければなりませんけれども、まず、可能性として挙げて、これは忌避だろうということになれば、体重増加抑制を削るというステップになるのだと思います。

○西川座長

では、ほかに候補となる亜急性毒性試験、慢性毒性試験を含めて、投与初期に起こった所見を追加して比較しないとイケないということになりますけれども、事務局、今できますか。

○堀部課長補佐

作業はこれからすぐにでもとは思いますが、1つ御議論いただきたいのは、その90日あるいは1年の試験の多くで先ほど御紹介したように投与0週から確かに体重増加抑制が起こっておりますが、同時に摂餌量の減少が所見としてとれている試験が幾つかございます。こちらも同じように、その体重とほぼ平行に投与0週から摂餌量の減少というようなものが起こっておりますので、その体重増加抑制と摂餌量の減少が同時期に生じたときに、それをどのように急性影響ととらえるのか。あるいは先ほども御意見がありました、忌避とか、そういうものの関連なのか、もちろんわからないというのが答えなのだというのは重々承知しながら、そのへんの所見の取り扱いを御議論いただければ、その後ピックアップをして、表40-1につけ加える作業をすぐにやって、御覧に入れることは可能かと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。投与初期にその与えられた餌がまずいので食べない、それに伴って体重が増えない、そういうこともあり得るかと思うのですが、体重増加抑制と摂餌量の減少が同時に起こっているような場合。これはどのように考えるかについて御意見を願います。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

確かに忌避ということは考えないといけないのですが、摂餌量の低下も急性参照用量の可能性としてはあるので、総論的に申し上げて恐縮ですが、急性参照用量の設定はADIの設定よりかなり難しいということなので、私は今回初期に体重が一過性に下がって、

また戻るといふのは、恐らく忌避だけのことではない可能性もあるので、生データを例え
ば、申請者に聞くことができないような状態であれば、一番低い値をとっていくといふこ
とになるのではないかと思います。

○西川座長

わかりました。それでは、この表以外にも候補になりそうな試験については、追加で比
較していくということにしたいと思います。薬理試験で見られた最大無作用量が急性毒性
試験の LD₅₀ 値に近いという点からも、この薬理試験の値を使わないほうがよいという御
意見が松本先生からも出ていたかと思ひます。値が大きいので、これを比較するかどうか
を余り議論する必要はないと思ひますが、その点について何か御意見はござひますか。

長野先生、どうぞ。

○長野専門委員

値が大きいといふのは、すなわち最大無作用量自体、128 が大き過ぎるといふようなこ
とでしょうか。

○西川座長

そうです。

○長野専門委員

3 カ月の混餌試験のデータを見ますと、例へば、29 ページにラットの 90 日間の亜急性
試験の摂取量が出ておりますが、3,000 ppm で雄で 193 です。マウスのほうは 30 ページ
の表を見ますと、雄で 2,000 ppm で 341 という、かなり高い用量で 90 日の試験が実施さ
れていることを考えますと、毒性としては弱いのではないかと私と思ひております。

そういう意味では、例へば、急性毒性試験のラットでの一番下の 255 とか、マウスでの
391、これは死亡も見られておりますが、これはあくまでも高い、たまたまこの用量で起
きたといふだけであつて、少し下に下がれば、急性毒性はなくなつてもおかしくないと私
は思ひました。したがつて、一般薬理試験の 128 mg/kg は、それほど信頼性が薄い用量で
はないと私と思ひております。

○西川座長

わかりました。この表に入れるかどうかといふことなので、長野先生は一般薬理試験も
このまま残してもよいといふ御意見かと思ひます。よろしいでしょうか。

それでは、続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

36 ページ以降の生殖発生毒性試験につきましても、一般毒性の観点から体重増加抑制と
摂取量の低下が中心になりますが、一般状態の変化が認められたものもあわせて、投与何
日目に起きたものかがわかるように、その所見の後ろに括弧で時期を追記させていただき
ましたので、御確認いただければと思ひます。

36 ページからの 2 世代繁殖試験ですが、37 ページの表 34、こちらは体重増加抑制です。
親の F₁ ですと投与 0 週以降など、投与の比較的最初の時期から変化が出ております。ま

た、表 34 の親動物の P 世代に雌にございますけれども、発情周期長延長や妊娠期間の延長がございまして、こちらはその他の試験のところでホルモンの測定試験などが実施されてございまして、17 β -エストラジオールの代謝による低下のためと考察されてございまして、この妊娠期間の延長や分娩時の死亡、これらにつきましても急性毒性のエンドポイントといたしまして、エンドポイントの表に入れさせていただきます。ございます。

具体的には、評価書の 54 ページの表 40-2、今度は妊婦又は妊娠している可能性のある女性のほうの表になりますが、そちらに記載させていただきます。ございます。

37 ページの 5 行目から、ラットの発生毒性試験になります。こちらでも体重増加抑制、摂餌量の減少について、時期を記載させていただきます。ございます。また、この試験で認められました、着床後、胚死亡率増加、吸収胚数増加、生存胎児数減少につきましては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性のテーブルにエンドポイントとして挙げさせていただきます。ございます。

38 ページの 5 行目、(3) のラットの 2 本目の試験です。この試験でも、やはり体重増加抑制、摂餌量の減少などが認められております。

38 ページの 9 行目、母動物で 75 mg/kg が流産もありましたが、こちらは妊娠 12~15 日ということで、投与の比較的後ろのほうの時期に認められております。体重増加抑制は 11 行目になりますが、30 mg/kg 投与群では妊娠 6~8 日から認められておりますので、こちらは 51 ページの表 41 でエンドポイントに入れてございます。

行ったり来たりですけれども、(3) の試験で認められております 13~14 行目に記載のある死亡胚数の増加、着床後、損失率の増加、胎児体重減少、生存胎児数減少につきましては、今度は妊婦又は妊娠している可能性のある女性のほうのエンドポイントとして記載させていただきます。ございます。

38 ページの 28 行目からウサギの試験になります。ウサギの試験は 39 ページから 5 本の試験が実施されております。これら 5 本の試験につきまして、水頭症が認められておりまして、この症状を中心に総合評価をしていただいているというものになります。

一つ一つ説明しますと、39 ページの (4) のウサギの試験は、5 行目、母動物の最高用量で体重減少が妊娠 7~11 日に認められております。

(5) の試験は、①の追加試験として実施された試験です。母動物では特に検体投与による影響は認められていなかったという結果になっております。

(6) の試験、ウサギの 3 本目の試験です。35 行目以降を御覧いただければと思いますが、やはり摂餌量減少、体重増加抑制が投与初期から認められております。この試験では 10 mg/kg 以上で体重増加抑制などが認められております。

(7) の試験も 14~16 行目にございますように、比較的妊娠の初期から摂餌量減少が認められております。この試験では体重減少は妊娠 9 日目から認められております。

40 ページの (8) の試験の体重増加抑制は、29 行目にありますとおり、妊娠 24 日から比較的後のほうで出ております。

41 ページ、胎児に対する影響としましては、水頭症の無毒性量として 2 mg/kg を御判断いただいております、水頭症につきまして、54 ページの妊婦又は妊娠している可能性のある女性のエンドポイントとして入れさせていただいております。

行ったり来たりしますが、51 ページをもう一度御覧いただければと思います。51 ページには、今御覧いただいた発生毒性試験の中から、ラットの 2 本目の試験とウサギの発生毒性試験の体重増加抑制につきまして、記載させていただいております。

こちらにつきましては、52 ページを御覧いただければと思いますが、先ほど座長からも御説明いただいたところですが、やはり幅広く一般毒性のところを確認する必要がありますというコメントを吉田先生からいただきまして、納屋先生から御確認いただいてコメントをいただいているものが 52 ページのボックスの上のほうにございます。ラットの発生毒性試験の②とウサギの 2 本の試験、急性参照用量の検討の対象の一つとなるという御意見をいただいております、これらの御意見から追加させていただいたものでございます。

42 ページ、遺伝毒性を御説明させていただきます。こちらは表 36 の結果につきまして、*in vitro* の染色体異常試験。こちらは陽性という結果の記載だったのですが、本間先生に軽微な陽性と御修正いただいております。軽微な陽性ということと、*in vivo* の試験、おめくりいただきますと小核試験も実施されておまして、こちら陰性というような、これらの試験結果を総合的に判断すると、特に問題となるような遺伝毒性はないということで、42 ページの 15～21 行目の説明ですね。*in vitro* の染色体異常試験で陽性であったがというような説明については、特に必要はないのではないかと御意見かと思いますが、削除をいただいているところでございます。

試験の内容については以上になりまして、最後の 51 ページ以降にもう一度お戻りいただければと思います。先ほど御指摘いただきましたとおり、一般毒性試験の体重増加抑制などの認められた用量が表 41 に入れられるように、今、準備をさせていただいておりますが、今の状態の表 41 を御覧いただきますと、この中で一番小さな数字となりますのがウサギの発生毒性試験の③になって、4 mg/kg という結果になります。

先ほど御紹介させていただきました亜急性から長期のほうの試験ですと、これを下回るような数字のものは出てこないのかなと、今、出ている数字からは考えているところでございます。これらについて御検討をいただければと考えております。

今日御欠席の先生方からも御意見をいただいております、53 ページの三枝先生のコメントになりますが、薬理試験の無毒性量 128 については、致死量 LD₅₀ の 3 分の 1 から 4 分の 1 なので少し心配ですという御意見。誘発睡眠時間の延長という薬理試験がありますが、3 mg/kg 以上で認められたという結果について気になりましたという御意見です。

これについては少し補足させていただきますと、一般薬理試験の中でヘキソバルビタール睡眠の試験で 3 mg で睡眠延長が認められたということですが、これはヘキソバルビタールを既に投与されている試験系ですので、ほかの試験とは違うのかなと考えられると思

います。

また、三枝先生の 2 つ目のコメントで、28 日の亜急性試験ですけれども、こちらは 28 日の亜急性神経毒性の体重増加抑制につきましては、本剤の短期的作用を示しているように考えられますということで、28 日のこの試験を ARfD の設定根拠とすることに賛成ですという御意見をいただいているところでございます。

54 ページの表 40-2 ですか、先ほど各試験で説明させていただきましたエンドポイントについてピックアップさせていただいております。この中で一番小さな数字となりますのが、やはりウサギの水頭症の 2 mg/kg となります。こちらはエンドポイントとしてピックアップすべきものについて御確認をいただければと思います。

事務局からは以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、生殖発生毒性試験について、全般的なところを納屋先生からコメントをいただきまして、続きまして、51 ページの表 40-1 と 54 ページの表 40-2 について御意見をいただければと思います。よろしくをお願いします。

○納屋副座長

私は最初は事務局の案に賛成ですとさらっと返したのですが、吉田先生から生殖発生毒性試験がポイントだから丹念に見たほうがよいよという御助言がありましたので、報告書の原著をお送りいただいて、事務局とともに中身を確認いたしました。その結果が 36 ページから事務局追記ということで、体重や摂餌量に関しての括弧書きで追記が入っております。これがまとめです。それをもとに表 40-1 と 40-2 ができました。

ただ、私はちょっと誤解をしておりましたので、ここで提案をさせていただきたいと思うのですが、表 40-1 のウサギの発生毒性試験③はよく見ていただきますと、妊娠 9～11 日の所見です。投与が行われているのが 7 日からです。要するに 7 日、8 日のところでは変化が出ていないということなので、単回投与による急性影響にこれを入れるべきではないだろうと、私は今、思っておりますので、この表の中からウサギの発生毒性試験③の除外を提案させていただきたいと思っています。

表 40-2 につきましては、これはこれでいいのではないかと思うのですが、一般集団とそれとは別に妊婦さん、あるいは妊娠の可能性のある人たちの 2 つに分けるかどうかについては、皆様方の御判断が必要だろうと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

一番大きなポイントは 51 ページの表 40-1 の中で、ウサギの発生毒性試験③は、妊娠 9～11 日で投与 7 日以降に見られた体重増加抑制であるので、表から削除という御意見です。今の納屋先生の御意見に対して、何か御質問、コメントはございますか。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

表 40-1 のウサギについては、納屋先生の御意見に賛同いたします。

○西川座長

ありがとうございます。

ほかにございますか。ないようですので、そのようにしたいと思います。そうすると ARfD が変わってきますので、慎重に取り扱いたいと思います。

納屋先生がおっしゃったように、一般集団と妊婦又は妊娠している可能性がある女性を分けて ARfD を設定すべきかどうかについて御意見をいただければと思います。

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

一本化できるのが一番いいのですが、今回は生殖発生は勢力を上げて取り組んだものでもありますので、それはエキスパートに任せるということで分かれるのかなど。あと 1 点だけ、表 40-2 ですが、ラットの 2 世代繁殖試験は単回投与で起きない、アロマトーゼのインヒビターなので、恐らく 1 回では起きないと思いますので、これは私は削除されてもよろしいのではないかと思います。

○西川座長

納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋副座長

結構です。

○西川座長

ほかにご意見がなければ、54 ページの表 40-2 の一番上のラットの繁殖試験については、削除ということにしたいと思います。

最後に ARfD の設定について御議論をいただきたいと思いますが、とりあえず候補となる試験は以上のようなまとめ方でいきたいと思います。

もう一つ、遺伝毒性試験について、本間先生から修正案と文章の削除の御提案があったのですが、本間先生、補足をお願いできますか。

○本間専門委員

染色体異常につきましては、本試験で+S9 でわずかな染色体異常の誘発が見られて、それを確認試験でしたところ、同じような陽性が見られたと。ただ、再現性があるということで陽性にしていますが、最高の染色体誘発率が 10% 以下です。化審法だと軽微な陽性にして陰性扱いということなので、ここで軽微な陽性ということで、あとはこの文章もそんなに重要ではないし、言いわけがましいので、すっきりするかと思って消しました。ただ、今まで食品安全委員会で軽微な陽性という書き方はあったかなと思ったのが、ちょっと疑問です。

○西川座長

そのあたりを含めて、林先生、御意見を申し上げます。

○林専門委員

軽微な陽性という意味合いを皆さんに御理解いただけるのであれば、本間専門委員の御提案に賛成ですけれども、その意味合いをどれだけ皆さんに御理解いただけるか。特にこれは外に出たときに一般の方が、ここに陽性と書いてあるのではないかと。軽微か何か知らないけれども、とにかく陽性と書いてあるところに重きを置かれてしまうと、少し説明が残っていたほうがいいのかと思った次第です。どちらにしろ、最終的な結果としては、これはほとんど問題にするようなものではないということは確かだと思います。

○西川座長

今の林先生の御意見について、本間先生、どうしましょう。

○本間専門委員

抄録に陽性と書いてあるので、それを陰性と言うのは問題かなと気にしたものですから中途半端な表現にしましたけれども、専門家の立場からすると、陰性でもいいのではないかと思います。

○西川座長

軽微な陽性というのは、これまで使ってきたことはありますか。

○横山課長補佐

「弱い」です

○西川座長

その「軽微な」を「弱い」という表現に直しますか。

○本間専門委員

本文にも「弱い」とは書いてあります。

○西川座長

そのあたりは本間先生と林先生で決めていただければと思います。

○林専門委員

本間専門委員の提案どおりで処理いただければと思います。

○西川座長

それでは、この赤で修正したものを最終案としたいと思います。事務局、よろしいですか。

○横山課長補佐

表の中は「軽微」で、本文の12行目は「弱い」で大丈夫ですか。

○西川座長

そうなりますね。そのようにお願いいたします。

次がその他の試験について、これも簡単に説明をお願いできますか。

○横山課長補佐

こちらはその他の試験として、異性体間の比較ですとか、がん毒性の確認試験などをや

っております。

43 ページの(3)が繁殖試験です。こちらは吉田先生からアロマターゼのインヒビターで起こる影響なのだと御指摘をいただいたのが、ここの情報をもとに御指摘いただいたかと思いますが、ホルモンの測定などを実施されておりました、44 ページの12~13 行目にございますとおり、分娩の発来遅延や妊娠期間の延長ですとか、このようなものについては17β-エストラジオールの濃度低下によるものというような試験も実施されております。ほかに肝薬物代謝酵素誘導の試験が実施されております。

また、免疫毒性試験も実施されておりました、この試験の条件では免疫毒性は認められなかったという結果が得られております。こちらは既に御審議いただいているところで、審議済みとなっているところでございます。

○西川座長

ありがとうございます。

その他の試験について何か御質問、御意見がございましたら、お願いいたします。

ないようですので、まず、試験が追加された表 40-1 について見ていきたいと思いますが、特にウサギの発生毒性試験の無毒性量 10 を下回るものはないと思いますが、それによろしいですか。事務局のほうで、もし確認していただけたらと。

○堀部課長補佐

ここに挙げたとおり、体重増加抑制、摂餌量減少が投与の早い段階から出るものについて、各一般毒性試験のものを追記させていただきました。数字のほうは先ほど事務局のほうでもダブルチェックをかけておりますが、特に問題はないものと思いますので、全体を御覧いただければ、まず一番小さいものは恐らくウサギの発生の①の試験。先ほど③の試験を取り消すということでしたので、見え消しで消させていただいておりますが、10 ではないかと思われま。その後は体重と摂餌量の関係のもので、どの試験がこの表に残るかというのは、少し御検討をいただく必要はあるかと思えます。お願いいたします。

○西川座長

ありがとうございます。事務局でも、ウサギの発生毒性試験①における無毒性量が一番低いということでありました。

新しく作っていただいた表の中で、やはり消したほうがいいみたいな試験があれば、言っていただければと思います。なければ一応この試験を全て一般集団に対する ARfD を設定する試験としたいと思えます。

○林専門委員

内容とは関係ないのですが、表現方法として、体重増加抑制が 0 週から起こるといのは、これはどういうふうに読んだらいいのですか。減少が 0 週に起こったというのであればわかるのですが、増加抑制が 0 週に起こったといのは、どういう意味合いなのでしょう。

○西川座長

お願いいたします。

○横山課長補佐

体重の増加量ということで算出されているものがありまして、それが 0~1 週とか、試験によって違うのですけれども、ゼロから幾つというので計算されていて、その数字が落ちているものについて、ゼロからという記載になってしまっています。一応この整理はそうようになっておりますが、よいものかどうか御意見をいただければと思います。

○西川座長

ローカルな議論ではなくて、吉田先生。

○吉田専門委員

私の理解ですと、その前の値よりも下がったときは体重減少ですね。抑制というのは体重増加量の減少というのが一番正しいのではないかと思います。

○西川座長

ですから、林先生はそれが 0 週から起こることはどういうことかということですね。

○堀部課長補佐

0 週から起こっているのではなくて、0 週と 1 週を比べたときに、1 週の時点で体重増加量が減っているという意味を 0~1 という幅で表現してあったので、そのように書いてしまったということです。ですから、スタートのところが低いとかではなくて、あるいは投与の翌日に低かったかどうかはわからなくて、イニシャルと 1 週目に測ったときに、1 週後ですから 7 日後に測ったときの体重の増え方を比べましたということを 0~1 という表現にさせていただきました。わかりにくくてすみません。

○林専門委員 今の説明でわかりました。これだったら例えば、体重増加抑制 0~1 としか書けないのかな。1 週の時点ととか。

○堀部課長補佐

1 週間で抑制がかかったと見るべきなのか、表現ぶりの問題かもしれません。

○林専門委員

内容は理解しましたので、結構です。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、ARfD の設定に行きたいと思うのですが、一般集団に対してはウサギの発生毒性試験の①で得られた 10 mg/kg を根拠に設定したいと思いますが、よろしいですか。

○吉田専門委員

一覧表を作ってください、ここで議論をしたいのは、さっき長野先生からも御指摘のあった忌避があるのではないかということです。かなりのもので同じように摂餌量も減少しているので、摂餌量の減少程度に体重が減っているものならば、多分その摂餌量の減少は忌避の可能性があるとあります。特に最初に考えるときは全部候補に挙げなければいけ

ないのですけれども、その後に回復しているようなものについては、外せる可能性もあるというように私は思います。

あとは特に今回は長期も挙げていただいたのですけれども、体重が一番減少しているのがマウスの 90 日です。摂餌量も減っていますけれども、1 週におきまして体重が減少しているマウスをエンドポイントにするのはいかがかなということで、ARfD の根拠として御提案をしたいと思います。いかがでしょうか。

○西川座長

マウスの試験の何番目ですか。

○吉田専門委員

マウスの 90 日の亜急性毒性試験です。

○西川座長

これは 50.5 で、ウサギの発生毒性試験の①は 10 です。だから、ウサギの試験を設定のためのエンドポイントにすべきかと思いますが、いかがですか。

○吉田専門委員

これは摂餌量が落ちていないということですね。

○長野専門委員

ラットとウサギの発生毒性試験は強制経口投与ですから、においとか味は関係ないと思います。そういう意味では、これは外しがたいと私は思います。

○吉田専門委員

しかし、ウサギの 10 ですけれども、ウサギは 5 本試験をしていて、全く影響のないという試験も多く認められて、この 10 というのは初期にあるのが 5 試験のうち 1 試験だけです。

○西川座長

ちょっと待ってください。生殖発生毒性については既に議論が終わっていると思います。納屋先生がこうしたいということで反対意見がなかったのも、一応それで決めたと思うのですが、また蒸し返されたら困ります。

○吉田専門委員

蒸し返しではありません。生殖発生ではなくて、母体は一般毒性としてとらえるというのが急性です。

○西川座長

もちろんそうです。その中で一般毒性として評価をした場合にも、納屋先生はこれでもろしいとおっしゃったわけですね。余り議論があちこち行くのは非常に時間のロスでまずいと思います。納屋先生はいかがですか。

○納屋副座長

ウサギの 10 mg/kg が妊娠 7~9 日の間で体重増加抑制と摂餌量があるというのは事実です。これを毒性ととるのか、毒性ととらないのかという判断をしていただければと思いま

す。これを毒性ではないと御判断いただければ、今、吉田先生がおっしゃるように、マウスの 90 日の試験がそうなるのかもしれませんが。数字として変化が出てきたのはここですよということを申し上げて、そこから先は皆様方の御判断に委ねたいと思います。

○西川座長

マウスの 90 日の試験は、今、申し上げたように 50.5 なので、それよりも小さい無毒性量の試験は幾つかあるわけです。それをまた全て精査しないといけないということになりますか。

○吉田専門委員

そうです。

○西川座長

ですから、何をもってマウスの試験を ARfD の設定根拠にすべきか、そのへんがよくわからないです。数値は大きいでしょう。

○吉田専門委員

数値のことではなくて、忌避ということについてです。このウサギの試験は摂餌量も減少しておりますので、忌避の可能性はないかということです。強制経口ですけれども、その摂餌量が減少したことによるものであれば、この体重増加抑制を本当に毒性とすると判断されれば、それはこの食品安全委員会の判断なのかもしれませんが、海外を持ち出したくはないのですけれども、アメリカでは一般毒性に関しては 2006 年に ARfD 設定のジェネラルポピュレーションは設定の必要はなしという判断もしているということを私たちは念頭に置くべきです。

○西川座長

ちょっと待ってください。一つ一つの試験を丁寧に見てきて、それでさらに最後にこれは毒性ではないとか何とか、今おっしゃられても困ります。

○堀部課長補佐

どちらにお決めいただくかは先生方のジャッジにお任せしたいと思うのですが、吉田先生の御指摘いただいたマウスの 90 日の試験というのは、体重増加抑制は 0~1 週の最初から起きていまして、摂餌量の減少から 1 週からということでタイミングが少しずれていますので、餌を食べなくならなくても体重が減っている可能性があるのかなとデータから読み取れるようです。

一方で、ほかの試験は全て体重増加抑制の起こっているところと摂餌量の減少が同じタイミングで起こっているのです、もしかしたら餌を食わないことで体重が減ったのかなという議論ができるのかな、どうなのかなということが少し気になったので、そこは恐らくマウスの 90 だけが違うことというのは、そこにあるのかなとは感じます。ほかは摂餌量と体重がそろったタイミングで落ちているようです。あとは御判断ですので、お任せいたします。

○西川座長

本当に疲れますね。やっと明かりが見えてきたところで、その摂餌量と体重増加抑制が連動しているかどうかということで、マウスの 90 日の試験を採用するという事に皆さんは同意しますか。それよりも無毒性量の低い試験はいっぱいあるではないですか。これがなぜ重要なのですか。

○吉田専門委員

原則をもう一回申し上げますけれども、これは単回で起きるかどうかの無毒性量ですので、ある意味では何も決定できないというのならば、十分なデータがないということも一つの御提案かもしれません。

○西川座長

そういう徹底的なことをおっしゃるのだったら、事前にコメントをいただかないと、この場でそんなことを言われても、どうしようもないです。毒性専門のほかの方、何か御意見はございますか。

○林専門委員

1 つよろしいですか。専門外ですけれども、ARfD というのは、やはり 1 回の投与で何が起こるかを見るというのが原則ですね。今ここに出ているような 90 日、28 日、2 年間という長期の試験で、その当初だけにぼつんと表れたものも、それは ARfD のエンドポイントとなり得るわけですか。そのまますぐに回復してしまうわけですね。

○西川座長

私の理解としては、可能性があるもので、それを含めて考えるということだと思えます。全く考慮する必要がなければ、最初から無視すればよろしいのですけれども、可能性がある以上、それを含めて考察する。そういうことだと理解しております。

○林専門委員

わかりました。

○松本専門委員

今の 90 日のマウスの体重と餌の関係ですが、測定回数は毎週 1 回やっていますね。抄録の表 8-27 を見ると、体重と餌ともに 1 週から抑制がかかっていますので、そういう意味では餌が減っていないけれども、体重が下がったとは言えないと私は思います。

○西川座長

ARfD の設定に際して、どういう試験を考慮するか、どういうエンドポイントを考慮するかというのは、当然この会議の前に明らかにしておかなくてはいけないことだと思います。それが無いままに、これも可能性だけで物を言ってしまうと、この結論は出ません。吉田先生、それでよろしいですね。

納屋先生、何か御意見はありませんか。

○納屋副座長

今日はまとまりそうにもないような気がします。継続審議はいかがでしょうか。

○西川座長

何かいいアイデアはないかと。三森先生、何かアイデアはありませんか。

○三森委員

ADIを設定するために計画された毒性試験の中から1回投与の影響を見ているわけですので、そこが難しいところはもともとあるわけですね。定義づけがうまくできればいいのですが、摂餌量と体重減少でどこまでわかるのですかと問われた場合、全てはわからないと思います。可能性があるのだったら、これは単回投与による影響ということですが、そこも不確かなところがあって、いろいろなところを突き止めない限りは、1回投与の影響は難しいのではないかと思います。

例えば、妊娠される方たちの臨界期暴露で起こってくるようなものであれば、問題なくいけるとは思います。反復投与での1回投与の影響は殆んどがスペキュレーションだと思います。これについては今いくら議論しても結論は出ないのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

可能性があるから反復投与を含めるか、あるいはしよせんスペキュレーションでしか物が言えないので外すか、どちらかだと思います。その考えがまだまとまっていない、煮詰まっていないので、少し保留にするのはやむを得ないということにしたいと思いますが、事務局はそれでよろしいですか。

○吉田専門委員

今回最初に言い出しっぱの私がちゃんと結論づけたことが申し上げられなかったもので、次回までにもう少し説明の文をつけて、1回メールベースで先生方に渡して、次回は速やかに決まるように御提案をしたいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。よろしく願いいたします。

では、そのようにしたいと思いますので、よろしく願いいたします。

もう一件ありましたね。次の剤について説明をお願いします。

○堀部課長補佐

今の剤につきましては、解析等、報告書からの拾い出し等も必要かと思っておりますので、その点につきましては事務局のほうでも準備をさせていただきます。準備不足で大変申しわけございませんでした。

もう一点ですけれども、スルホキサフロルという剤のパブリックコメントの回答（案）の関連です。資料3-1、3-2を御用意しておりますので、御覧いただければと思います。

スルホキサフロルにつきましては、4月の幹事会におきまして評価書（案）を御覧いただきまして、5月13日の食品安全委員会に報告をいたしまして、5月14日～6月12日までの30日間、御意見・情報の募集を行ったところでございます。

資料3-2の全体につきましては、後ほどの公開の幹事会で回答ぶり等を御検討いただ

きたいと思っておりますけれども、その中で資料3-2の2ページにございます【意見1-1】でございます。スルホキサフロルについて、評価結果（案）ではARfDが検討されていない。食品安全委員会によるとARfDは4月から検討を始めるものが対象となっているから、それ以前に検討の始まったスルホキサフロルではARfDは検討していないと対象外であるかのような説明だが、同じネオニコチノイド系のクロチアニジンも4月より前から検討されていて、ARfDのために食品安全委員会で再審査しているのであるから、スルホキサフロルについても検討すべきであると。

ここは事実関係を申し上げるといろいろと言いたいこともあるのですが、事実関係をあえて申し述べるつもりはなく、この御意見が出ていることを考えたときに、仮にこれを厚生労働省に返しても、またクロチアニジンと同じで急性参照用量は出ていないので基準値が決められませんとあって、数カ月後にブーメランとして食品安全委員会に戻ってきてしまうであろうことは容易に想定されます。

そうなりますと、今のメトコナゾールでさえ、全ての毒性データを先生方にもう一度御覧いただいているような状況でして、スルホキサフロルに関しても一旦答申を返してからARfDをつけることになると、同じような作業をもう一度お願いする可能性がございます。

そこで窮地に立たされた事務局は、西川座長、納屋副座長に慌ててお電話を差し上げまして、こんな意見が出ておりますが、急性参照用量を今の段階でつけたいのですけれども、いかがでしょうかという御相談を差し上げました。先生方からは、仕方がないでしょうということ、今やってしまったほうがいいかなという御意見をいただいたところですが、まず、先生方の中でこれはARfDをつけずに返したほうがいいのかという御意見があれば。反対意見がなければ、次に進みたいのですが、そこはつけるということについて合意をいただけるかどうかという点を先生方にまず御意見をいただきたいと思っております。

○西川座長

それでは、スルホキサフロルについてARfDを設定したほうがよいかどうかについて御意見をいただきたいのですが、設定の仕方がまだ固まっていなのに、できっこないですね。

納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

先ほどの剤ほど混乱しないのであれば、1つの方向性は出るのではないかという気はいたします。

○西川座長

ほかによろしいですか。

ないようでしたら、設定する方向で検討していただくことにしたいと思います。

○堀部課長補佐

それでは、少し内容を御覧いただきたいので、内容に進ませさせていただきます。急性参照用量の設定の検討でございますので、毒性薬理関係に絞って少し内容をおさらいした上で、御提案を申し上げたいと思っております。

薬理試験は 31 ページからになります。

32 ページで薬理試験の概要がございますが、最大無作用量はラットで 250、マウスで 125 というのが一般状態観察の結果でございます。

33 ページ、急性毒性試験の結果でございます。LD₅₀はラットで 1,000~1,410、マウスの雄で 750 という結果です。

34 ページ、急性神経毒性試験の結果でございます。この剤におきましては、自発運動量の減少が出ておまして、急性神経毒性に対する無毒性量が雌雄ともに 25 mg/kg 体重とされておりまして、これはシングルショットで出ている神経毒性症状でございますので、前の剤と比べて混乱が少ないのではないかと考えております。

亜急性以降のプロファイルでございますけれども、全体を眺めますと、この剤につきましては肝臓に影響が出る。精巣の重量の変化等が出るものでございます。肝臓の変化については今までも各部会、幹事会等で御議論をいただいている中で、シングルショットで出るような所見はないのではないかと御検討いただいていたものと思います。

生殖発生毒性の関係でございます。47 ページに 2 世代繁殖試験がございますが、児動物では包皮分離の遅延が出ております。ただ、このドーズは親動物でも影響の出るドーズのようでございます。この繁殖試験におきましては、生児出産率の低下や哺育 1~4 日の生存率の低下というようなものが出ております。こちらはもしかしたら臨界期でも出る影響なのかもしれないなと思います。

47 ページの発生毒性試験（ラット）でございます。所見は 48 ページの表 53 にございます。こちらでは母動物に影響が出る量ではございますが、外表異常、内臓異常、骨格異常等の奇形に分類されるような所見がいろいろと認められておりました。

ウサギのほうでは、母動物への影響以外、体重増加抑制のみが出ておまして、特段のエンドポイントとしてはピックアップしておりません。

49 ページの発達神経毒性試験がございます。こちらはやはり生後 4 日までの生存率の低下等が認められておりました。発達神経毒性はなしという御判断をいただいております。この剤ですけれども、胎児の新生児死亡や奇形等が出る関係で、かなりのメカニズム試験がなされております。

57 ページ以降に種々の試験成績について検討結果が記載されておまして、こちらの内容については、もう既に幹事会にて御審議をいただいたことでございます。

全体のまとめですけれども、62 ページの 30 行目以降に発生機序検討試験のまとめがございます。

36 行目以降がキーになるのですけれども、ラットの繁殖試験及び発生毒性試験で認められた胎児異常は胎児筋肉のニコチン性アセチルコリンレセプターを介して発現すると考えられるが、この発現はラット特異的であり、人には外挿されない可能性が高いと考えられた。新生児死亡については詳細な機序は不明であるが、本剤の子宮内暴露によるニコチン性アセチルコリンレセプターに対する薬理作用が関連していると考えられたというまとめ

にさせていただきます。

ARfD の設定に関してですけれども、71 ページ、72 ページを御覧ください。事務局のほうで単回投与等で起こり得る毒性影響について取りまとめさせていただきました。まず、一般の集団に対してですけれども、先ほど申し上げた薬理試験と急性神経毒性試験で御提案できるのではないかと思います、急性神経毒性試験のエンドポイントである 25 を根拠にして、安全係数 100 で除した 0.25 mg/kg 体重を ARfD として御提案させていただきました。

一方、表 76-2 には、ラットにおける繁殖試験、発生試験、発達神経毒性試験のエンドポイントを記載しておりますが、そこで評価書の 65 ページ、66 ページあたりにお戻りいただければと思います。

66 ページの 9 行目に事務局ボックスとして記載させていただきましたが、先ほども御紹介したように、このラットにおける発生繁殖に対する影響は、ヒトには外挿できない可能性が高いという評価がなされています。この中でこのラットの所見を、ヒトには外挿できない可能性が高いにもかかわらず、エンドポイントとしてとるべきなのか。外挿できない変化なのであれば、ヒトの評価なのだから、そこはもういいのではないかなということ、A 案と B 案という別々の案を御用意いたしました。

A 案というのは、外挿できない変化は削除して、一般の集団一本で急性参照用量をつけるという案でございます。

B 案というのは、ラットの奇形等に関してもエンドポイントとしてとって、妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性にだけ別の低い ARfD をつけたらどうかという御提案でございました。

67 ページに先生方からいただいたコメントを記載しております。コメントをいただいた先生方の御意見は、総じて A 案をサポートするというものでございまして、外挿できない変化をわざわざとる必要はないというのがコメントいただいた先生方の御結論でございます。このエンドポイントが妥当かということも当然でございますが、どちらを採用すべきなのかということに関して御意見を賜ればと思っております。

以上でございます。

○西川座長

ARfD の設定について、その根拠とするエンドポイントが適切かどうかということ。妊婦又は妊娠している可能性のある女性を別に設定すべきかという 2 点について御意見を願います。

後のほうについて、納屋先生、御意見を願います。

○納屋副座長

ラットの新生児死亡がラット特有の変化であるということがメカニズム検討試験で確認されておりますので、それを指標として急性参照用量を設定する必要はないと考えておりますので、A 案でよろしいと判断いたしました。

○西川座長

ありがとうございます。A案でよいというお考えです。

続きまして、ARfDの設定について、ラットの急性神経毒性試験から求められる無毒性量を根拠にして設定するという事務局案ですが、これについて御意見をお願いしたいと思います。

○吉田専門委員

事務局案を支持します。

○西川座長

ほかにございますか。

○長野専門委員

私もA案、事務局案を支持します。

○西川座長

ほかにないようでしたら、そのようにしたいと思います。本剤についての急性参照用量は、ラットの急性神経毒性試験から得られた無毒性量 25 mg/kg 体重を安全係数 100 で除して、0.25 mg/kg 体重としたいと思います。どうもありがとうございました。

○堀部課長補佐

それに関連して、吉田先生からラットの繁殖に関する影響等に関して、ARfDの設定根拠にとらなかつたということの評価書の一部に明記すべきというコメントをいただきましたが、65ページの5～8行目、これはほかのところにも書いてあるのをコピーしていただいたものと理解しておりますが、ヒトへの外挿性が低いということを明記していただいたというのが1点です。

すみません、評価書の中身で1カ所、私が説明しそびれてしまったのですが、53ページのところで薬物代謝酵素に関連して、小澤先生から一部書きぶり、単なる記載整備だということでコメントをいただいております。永田先生に御確認をいただければ、非常にありがたく存じます。

○西川座長

永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

メールの内容を見まして、この内容で結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

○堀部課長補佐

それでは、本剤につきましては、きれいにしまして、109回のほうに持ち込みたいと思います。大変申しわけございませんが、お願いいたします。

ここままで審議は終わりでございます。

○西川座長

この剤については、第109回農薬専門調査会幹事会で確認したいと思います。

○堀部課長補佐

この後、引き続き 109 回の幹事会を開催させていただきますが、時間を 15 時 45 分と公表しております。傍聴者の関係がございますので、少し休憩が長くなりますけれども、お休みいただければと思います。

まず一旦、会を閉じていただいてもよろしいでしょうか。

○山添委員

今たまたま気がついてしまったのですが、関係ないところで、資料 3-1 のスルホキサフロルです。59 ページにスルホキサフロルの阻害の結合の実験があるのですが、ここの日本語が 6 行目の最後のところで、「求めたところ、ヒト及びウサギの試料から得られたデータは一カ所結合モデルに当てはまったが、ラット胎児前肢筋のデータは当てはまらなかった」、「二カ所結合」とあるのですが、これはそのまま書いてしまうと誤解を招く表現があるので、後で具体的に申し上げます。

○堀部課長補佐

後はもうないので、公開してしまうので。

○西川座長

表 69 を見ますと、結合一カ所のモデル、結合二カ所のモデル。

○山添委員

実際に結合しているわけではなくて、親和性が要するに単結合モデルにはまったが、ラット胎児又は前肢筋のデータははまらなかった。ラット胎児前肢筋のデータは二カ所結合モデルというのは、実際に二カ所が結合しているわけではなくて、異なる親和性の二つの要素で説明ができるという意味です。

○西川座長

そのように直したいと思います。表 69 はどのように修正すればよろしいですか。

○山添委員

ですから、単結合モデルと複数結合モデル（二カ所）でいいと思います。

○西川座長

事務局、よろしいでしょうか。少し時間があるので、多分間に合うかと思います。

○堀部課長補佐

これからきれいな評価書を印刷し直すので、すぐにまとめないとまずい状況です。ありがとうございます。

○西川座長

ありがとうございました。