

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第110回会合議事録

1. 日時 平成26年8月20日（水） 14:00～14:35

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）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、上路専門委員、三枝専門委員、
長野専門委員、林専門委員、本間専門委員、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、丸野専門官、進藤技術参与、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１－１ メトコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料１－２ メトコナゾール共通代謝物

机上配布資料１ メトコナゾールの急性参照用量設定について（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110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、御出席いただきまして、ありがとうございます。

今日はまた外が一段と暑いようでございますが、内閣府は5月1日からクールビズ

の期間に入っておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、幹事会に所属する先生方11名に御出席いただく予定でいるのですが、小澤先生が遅れておられるようでございますので、今、状況を確認中でございます。

食品安全委員会からは4名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を西川先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○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、よろしくお願いいたします。

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、まず110回の議事次第、座席表、幹事会の先生方の名簿。

資料1－1メトコナゾール農薬評価書（案）。

トリアゾールの化合物でございますので、資料1－2として、いつものトリアゾールの共通代謝物のまとめ。

机上配布資料1でございますけれども、メトコナゾールの急性参照用量設定につきまして、吉田先生におまとめいただいた紙を、ちょっと小さくて見づらいかもしれませんが、つけさせていただきます。

本日のこの会議の配布資料は以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお知らせください。

○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

それでは、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申し上げます。

本日の議事につきまして、先生方から御提出いただきました確認書を確認させていただいておりますが、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先生はいらっしゃいません。

以上です。

○西川座長

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。

（「はい」と声あり）

○西川座長

ありがとうございます。相違なしと判断いたします。

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 1－1 に沿って説明させていただきます。

この剤ですけれども、経緯でございますが、4～5 ページに記載させていただいておりますが、適用拡大の申請に伴い評価依頼がされたもので、前回 7 月の幹事会で 1 回目の御審議をいただきまして、その際に ARfD の設定について、もう少し議論が必要ということで継続審議となりました。

早速ですけれども、ARfD のところを御説明させていただきたいと思いますが、評価書（案）の 51 ページ以降を御覧いただければと思います。

51 ページの表 40-1 が一般の集団に対する表でございますが、54 ページの表 40-2 が妊婦又は妊娠している可能性のある女性ということで、表でエンドポイントの案について御提案をしておりますが、こちらの 54 ページの表 40-2 につきましては、この剤のウサギで認められる水頭症をエンドポイントとして ARfD を設定するというので、前回ここまでは合意をいただいていたところでございます。

一方、51 ページからの表 40-1 につきましては、単回投与の試験が適当なものがございませんで、その際にどういった試験からエンドポイントを求めていくかという点について御議論をいただいたものでございます。その点につきまして、吉田先生から机上配布資料 1 ということで、取りまとめの表をお作りいただいております。

この表ですと、机上配布資料 1 のとおり、一般毒性も含めまして、各試験につきまして、ARfD の設定根拠となり得るエンドポイントをピックアップいただきまして、それぞれの試験について懸念となるものがあれば、その点を記載していただいております。

結論といたしまして、53 ページにございますように、吉田先生のコメントとして、**general population** に対しても ARfD 設定の必要があるという点。投与開始当日あるいは翌日に認められた強制経口投与による摂餌量・体重の減少は単回で生じる可能性があるという点。その点をもとに考えた場合に、ウサギの発生毒性試験で母動物の投与開始あるいは投与開始翌日に認められた摂餌量、体重の減少、エンドポイントに単回投与による NOAEL を 10 mg/kg とするのが妥当というふうに御意見をいただいているところでございます。

この内容について御議論をいただければと思います。お願いいたします。

○西川座長

一般の集団に対する急性参照用量をどのようにするかということが、この剤について残された最後の点であったと思います。前回、吉田先生に反復投与毒性試験結果を

含め、単回投与による影響の可能性のある試験について整理をしていただくということで、今日1枚紙の表を作成していただいております。

吉田先生から、この表について説明をお願いいただけますか。

○吉田専門委員

少し前に作ってしまいましたので、若干忘れていた点があるのですが、この表の見方は全ての毒性試験を拾いまして、ARfD設定根拠試験というのは、これは単回投与で起き得るかもしれないというエンドポイントと、それが見られたLOAELとNOAELがこのカラムには書いてあります。その隣の右のほうは、それぞれの試験のNOAELとLOAELを書いてあります。そして、その一番右側には、どういう点が懸念かということをおなりに考えたものをまとめました。

要約いたしますと、設定根拠とARfD以外の間に◎とか△がありますが、これは◎は単回でしか起き得ないもの、△は反復投与なので、かなり反復投与の影響が出てきてしまうもの。○は単回で起こり得るのではないかと考えられるものです。

結論から申し上げますと、私は10という値をARfDの設定根拠として用いるのがよいのではないかと考えております。一番低いのが4という値、ウサギの発生毒性試験の②に当たりますところで、NOAELが4、LOAELが10という値が出てくるのですが、実際に10 mgで見られました変化というのは、反復投与の可能性が否定できないのですけれども、LOAELが40、NOAELが10で認められた変化は、投与直後に起きた摂餌量や体重減少ですので、これを用いるのがよいだろう。このデータをサポートするものとしたしまして、発生毒性試験の用量設定試験、その下のもう一つの発生毒性試験、あるいはそのほかの発生毒性試験の④等につきましても10という値がNOAELとして求められております。

ただ、この値はかなり保守的な値であろうと思ひまして、実際の急性が起きる変化というのは、この表全体を見ますと数十というところにあるというのが本当ではないかと思ひます。ただ一番上の薬理試験で128では明らかに臨床症状での異常が出ておりますので、この剤につきまして、急性参照用量を決めなければいけないという剤であることは確かですので、一番保守的に考えますと、10という値をNOAELの根拠として御提案したいと思ひます。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。

単回投与の可能性のある試験、反復投与毒性試験を含めて、全体を通して検討していただきました。吉田先生の結論としては、ウサギの発生毒性試験における10 mg/kg体重を急性参照用量のエンドポイントにしてはどうかということですが、納屋先生に前回、既にお伺いしているのですが、もう一度、今、吉田先生の御意見を聞いた後でコメント等がございましたら、お願いいたします。

○納屋副座長

特に異論はございません。前回の幹事会の際に事務局案として出された評価書の値が私は妥当であると考えておりましたし、今回、吉田先生が同じような御見解をお示しなさいましたので、特に反対意見はございません。

○西川座長

ありがとうございます。

これでやって結論に行けると思うのですが、その前に、吉田先生の説明を踏まえて何かございましたら、お願いいたします。

ないようでしたら、急性参照用量の設定をしたいと思います。ADIはもう既に終わっているのですね。ですから、急性参照用量については、まず一般集団に対する急性参照用量につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である10 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.1 mg/kg体重を設定したいと思います。

一方、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する急性参照用量につきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の無毒性量である2 mg/kg体重を根拠として、安全係数100で除した0.02 mg/kg体重と設定することとし、本日この後、開かれます第111回農薬専門調査会幹事会で御確認いただきたいと思います。

以上でメトコナゾールの審議は終了いたしました。事務局の連絡事項を含め、ここまでで何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

ARfDをお決めいただいたところで、評価書の記載整備についてだけ、御確認のお時間をいただければと思います。

まず、51ページからのgeneral populationに対する評価の表41ですけれども、こちらに関しましては、検討の対象となる試験について全てを記載しておりますが、一般薬理試験、急性毒性試験、発生毒性試験のラットとウサギを残して、ほかは全部削除でよろしいでしょうか。

○西川座長

表40-1から反復投与毒性関連の試験を削除してよいかということですので、吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

薬理試験等はよろしいですか。

○横山課長補佐

薬理試験と急性毒性試験は残したほうがよろしいですか。

○西川座長

薬理試験は残してもよいかなと思いますが、そうしますと、90日の試験、2年間の試験、これは削除でよろしいですね。

○横山課長補佐

2世代繁殖試験も反復投与の影響と御判断いただきましたので、削除させていただいてよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

はい。

○西川座長

そのようにお願いします。

○横山課長補佐

その上で1点、再度御確認をお願いしたいのが、52ページの一番下の試験、ウサギの③の試験ですけれども、先ほど吉田先生の御解説で、10の影響については急性の影響とは考えにくいということですので、無毒性量を10に修正しまして、エンドポイントとしては40 mg/kgのものを残させていただきたいと思います。

もう一点ですけれども、同じウサギの試験で発生毒性試験①につきまして、前回の御審議の前に納屋先生に報告書をお送りしまして、この試験について再度御確認をいただいて、この試験については10をNOAELということで御意見をいただいたところでした。その内容に従って、この表を記載させていただいていたのですが、一方、本文中の記載が、納屋先生からいただいた御意見が反映されておりました。

具体的には、38ページの34行目から始まるウサギ①の試験ですけれども、39ページをおめくりいただきますと、母動物の影響といたしまして、体重に関する影響としましては、3行目からございますとおり、62.5 mg/kgの体重減少だけを影響ととしておりまして、再度御確認いただいた結果、25 mg/kgでも体重増加抑制、こちらがあるという御意見を前回いただいておりましたので、こちらの本文にも25 mg/kg体重で体重増加抑制があった旨がわかるような記載に修正させていただきたいと思いますが、御確認をお願いいたします。

○西川座長

ただいまの説明について、何か御意見、御質問はございますか。

○納屋副座長

39ページの5行と12行のところに、25 mg/kgで体重増加抑制があったということをつけ加えるということですね。異存はございません。

○西川座長

ありがとうございました。

46ページに急性参照用量の(1)と(2)、一般集団に対するもの、妊婦等に対するものと2つあるのですが、その試験については、実はこれはウサギの発生毒性試験の3本をトータルとして評価していますが、これはこういう記載で、書きぶりだけですけれども、試験を特定せずに、このような形で終わったのですか。

例えば、一般集団に対する急性参照用量は、ウサギの①、③、④に基づいていますけれども、通常そのような記載にするのでなかったですか。

○横山課長補佐

そのように修正させていただきます。一般の集団のほうは①、③、④とわかるように、また、妊婦又は妊娠している可能性のある女性は①～⑤の総合評価ですので、そのことがわかるように修正いたします。

○西川座長

よろしくお願いします。

ほかに何かございますか。

それでは、大分時間が早いのですが、何か。

○堀部課長補佐

もし可能であればですけれども、111回の資料の最後に急性参照用量の表のタイトルのつけ方で、幹事会に意見を聞かれている事項がございます。大変申しわけありませんが、今回は傍聴者が入る関係上、次の会議を3時よりも前にスタートさせることができないので、恐縮ですが、この資料6に関して少し御説明をできればと思います。いかがでしょうか。

○西川座長

よろしくお願いします。

○堀部課長補佐

前回少しイントロだけ御説明させていただきまして、次回に御議論くださいと言って事務局が丸投げをした、案件でございます。先ほどのメトコナゾールの表などもそうですけれども、今、タイトルが単回経口投与等により生ずる可能性ということだけになっていて、各部会で審議をする中で、例えば急性影響とか臨界期暴露か、単回だけでないファクターもこのARfDの設定には関与しているのではないかということから、より明確なというか、より正確な記載をするためには、その単回経口投与等という使い方がいかなのだらうかということについて、少し各部会でもARfDの設定を進めていただいておりますので、このあたりで一度、幹事会の先生方の御意見を伺って、もし変えるのだったら、変えたほうがいいのかという御提案をいただいております。

どんな表現がいいのか。あるいは、どんな表現だったら、今、申し上げたようなことが具体的にイメージできるのかということが、事務局でもこれですという御提案ができなかったもので、記載案として幾つかつらつらと並べてしまいました。急性参照用量のエンドポイントがこれだということがわかるための、今の単回経口投与等が一番わかりやすいということであれば、それも含めて、どんな表現がわかりやすいかということに関して、何か改善策があるのか、今のままだいいのかということについて御意見を賜れば、それでまた評価書を書いていければと思っています。

○西川座長

現在設定している急性参照用量というのは単回投与ばかりではなくて、臨界期での

影響も含まれるというので、少しその記載を変えてはどうかという御提案だったかと思うのですが、とりあえず吉田先生、何か御意見はありますか。

○吉田専門委員

これは先生方がそれぞれお読みになって、これは特にADIのときに慢性暴露と書かないですね。ですから、それと対比するような形でもよいのかなというように、今この3つの記載案を見ながら思っているのですけれども、一番上でもいいのかなという気も、具体的かなという気はしておりますが、特にどれという私の中での御提案はございません。

○西川座長

この3つのうちで一番上の急性参照用量設定に関連する（と考えられる）毒性影響（等）。すぐには結論は出ないと思うのですが、自由に御発言をいただければと思います。

ほかにございますか。納屋先生、いかがですか。

○納屋副座長

一番上の急性参照用量設定に関連する（と考えられる）毒性影響（等）で、（と考えられる）はなくてもいいのではないかと、私はそんな気がしました。

○西川座長

ありがとうございます。

どうぞ。

○林専門委員

私は今まで使ってきたもので、これはきちんと単回経口投与等の「等」が入っていますので、これで別に問題になるようなものではないと思います。タイトルのところですが、余り一度決めたものを何度も変えないほうがいいのではないかというのが私の意見です。

○西川座長

ありがとうございます。今のタイトルで臨界期の影響も含めて表現しているということですね。

ほかにございますか。長野先生、何か。

○長野専門委員

多分、単回経口投与といって、いわゆる臨界期による影響でも単回投与による影響と考えて、臨界期でオーケーだったと思います。そういう意味では、現在の単回経口投与等でもいいのですが、表としては急性参照用量設定に関連するというほうが、その内容がわかるような気がします。ですから、1番目の案に私は賛成です。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、三枝先生、いかがですか。

○三枝専門委員

特に意見はないのですけれども、一番上か一番下で、どちらでもよろしいと思います。

○西川座長

どれでもいいような気がしますけれどもね。

浅野先生、いかがですか。

○浅野専門委員

好みになってしまうのですけれども、一番上の言い方がそれを表していると思うので、これがいかなと感じています。

○西川座長

一番上がよいというお考えの方が少し多いように思われましたが、別に結論を出すものでもないんですね。

○堀部課長補佐

事務局がこれから評価書を作るときに、どう書こうかなと思っているということなので、今、幹事会の先生方がそちらがお好みという方向性をお示しいただけるのであれば、直していきますということです。林先生から先ほどあった、1回決めたのに今さら変えるのかという話ですけれども、単回経口投与という言葉を読み出したのはそもそも事務局でして、しかも急性参照用量をつけ始めて、まだ数カ月しかたっていないので、変えるのであれば、もうこのタイミングで一度議論をしていただいて、これからすっきり進めたいというのが事務局の希望だったので。部会でもそのへんがご懸念だったのかなと思います。

あと、もう一つは、単回経口投与と言ったときに、実は今日の御議論でも反復のものも見ていただいたりして、適切でない手法かもしれないのはわかっていますが、どうも単回というところに皆さんの頭が引っ張られがちで、イメージとして単回のもの、1回だけ投与した試験の成績ととられがちなイメージがあるのではないかということが部会でも意見として出たので、だったら変えるのもありかなと事務局は考えたというだけの話です。

ですので、ここで御議論をいただければ、今の段階で変えることに関して、事務局は余り抵抗を持っていないというのが実際なのですけれども、あとは幹事会で、でも、という話があるのか、ここで変えようよという話になるのかだけかなと思っていました。すみません、話の腰を折りました。

○林専門委員

この2月14日に出た基本的考え方をまたいろいろと読ませていただいていたのですけれども、急性参照用量は単回もしくは非常に単回に近いところでの影響を見るのだよというのがそもそもの原則なので、そういう意味で単回という言葉が入っているほうが、より中身を反映しているものかなというのが私の意見で、急性参照用量とい

うので前回も議論がありましたけれども、慢性毒性からその可能性として体重増加抑制を見るのだよというような、そういう曖昧なものは何か避けたいなというのもあるので、もしそこまで議論をするのだったら、何回か実際に急性参照用量を設定してきた経験を踏まえて、もう一度議論をしてもいいのかなと。

だから、単にタイトルだけの変更で満足してしまうのではなくて、そのへんのところはもう少し議論をするのであれば、してはどうかなというのが前回くらいからいろいろ見聞きしていて、また、この考え方を読み直してみてもいい感想です。

○西川座長

それと、その単回投与の表の前にあるのが、各試験における無毒性量及び最小毒性量ですね。これは恐らくADI設定を念頭に置いた無毒性量及び最小毒性量だと思うんです。そうすると、後の表で急性参照用量という言葉を使ってしまうと、ここも変えていけないといけないような気がします。

どうぞ。

○吉田専門委員

私は、この急性参照用量の設定が慣れてきたら、表は1つでいいのではないかなというように思っていて、その中から私たちが単回投与で起き得る毒性をちゃんと探し出していけると思うんです。今はまだ私たちが慣れていないので、事務局が私たちがわかりやすいように表をつくってくださっていると思っています。恐らく急性参照用量をつくっているどこの国でも、あえて**Single Dose Exposure**で起きる表ということで書いている国はないと思いますので、慣れてきたら表は1つでいいのだろと考えています。単回投与だけで起きた変化が1つの試験で分かれるときは、その中で書き込めばいいのではないかなと思っています。

○西川座長

そうしますと、それまでは現行のままで、ある程度例数が蓄積した段階で見直すと、そういうことですか。

○吉田専門委員

はい。

○西川座長

そういう御意見ですが、特に急に变えなくてはいけないというわけでもないですね。そういう議論があったということなので、少し事例を蓄積しつつ、どうしたらいいかを考えていきたいと思っています。

○堀部課長補佐

わかりました。ありがとうございます。

もうこれ以上ここで御議論をいただけるようなネタがなくなりましたが、ここは幹事会を一度閉じていただいて。

○西川座長

その前にせつかくですから、急性参照用量に反復投与毒性は恐らくなじまないという皆さんの印象があると思うのですが、せつかく今回、吉田先生に反復投与についても検討していただいたので、そのあたりの印象といいますか、感じ方が何かありましたら、お願いいたします。

○吉田専門委員

私も急性参照用量を実際に触るようになったのは2008年にJMPRに行かせていただいていたからなので、本当に数年の経験でしかないのですが、その経験から申し上げますと、その会議では全ての毒性試験からもう一回見直しをします。ですから、今回はまだ余り出てきませんが、特にコリンエステラーゼの阻害等があった場合はメカニズム試験あるいは用量設定試験を使うこともございますし、与えられた全てのデータを見直して、どれが一番単回投与で起き得るかということを議論し直します。ただ、結論としては反復投与が使われることは、ごく少ないということになります。

○西川座長

仮にそれが使われたとしても、ほとんどの場合、体重の増加抑制とか、そんなものですか。

○吉田専門委員

はい。

○西川座長

投与初期にそういう体重増加抑制が出てきたときに、餌に変なものが入っているから食べるのを忌避したとか、そういう影響も当然ありますね。非常に判断が難しいと思うのですが、何か今回調査された中で、その判断の仕方のポイントみたいなものは何か気づかれましたか。

○吉田専門委員

今回の剤でも投与初期に摂餌量と体重増加抑制が多かったです。混餌につきましては、特に忌避ということが動物では出ますので、それを考えなくてはいけないと思いました。ただ、やはり臨床症状から急性参照用量を設定するということは少なくありません。むしろ多いので、例えば、臨床症状あるいは初期に起きてきた体重増加抑制というのは非常に急性参照用量のエンドポイントとして多いということもつけ加えたいと思います。ですから、忌避かどうかというのは、それぞれの剤でケース・バイ・ケースで先生方に悩んでいただくしかないというのがポイントなのではないかと思います。

○西川座長

要するになるべく反復投与毒性のデータは急性参照用量には使わないほうがよいということですね。もっとしかるべき適切な試験があればですね。そういうことに尽きるかなと思います。

ほかになれば、事務局から何か。

○堀部課長補佐

特にございません。

○西川座長

それでは、これにて第110回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。