

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第46回会合議事録

1. 日時 平成27年9月2日（水） 14:00～17:16

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（アバメクチン）の食品健康影響評価について
- (2) 農薬（シフルメトフェン）の食品健康影響評価について
- (3) その他

4. 出席者

（専門委員）

松本副座長、川口専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、佐藤専門委員、
杉原専門委員、根岸専門委員、本間専門委員、山本専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

姫田事務局長、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、
海上技術参与、河野技術参与、山原専門職、齊藤係長、賀登係長、小牟田専門職、
小田嶋係員

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 | アバメクチン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | シフルメトフェン農薬評価書（案）（非公表） |
| 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暴露評価対象物質に関する考え方 |
| 机上配布資料1 | アバメクチン机上配布資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第46回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

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

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

先般、食品安全委員会の委員の改選がございましたので、7月1日になりますけれども、その御報告をさせていただきます。

このたび、食品安全委員会の委員長に就任いたしました佐藤委員でございます。

○佐藤委員長

佐藤でございます。

7月1日から2期目ということで、今度は委員長を引き受けることになりました。これまでも増して、どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

続きまして、委員長代理に再任の山添委員でございます。

○山添委員

山添です。引き続きよろしくどうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

続きまして、新任の吉田委員でございます。

○吉田委員

新任の、というのはちょっと気恥ずかしいのでございますが、先生方、引き続きどうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

ほかに、本日は欠席でございますが、熊谷委員、石井委員、村田委員が再任されております。また、新たに堀口委員が委員に就任しております。

これまで評価第二部会の座長を務めていただいております、今、御挨拶がありました吉田緑先生ですけれども、委員に就任されたということで、評価第二部会の議事進行は松本副座長にお引き受けいただくことになりました。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、松本副座長、よろしくお願いいたします。

○松本副座長

今、御紹介いただきましたように、第二部会の進行役を仰せつかりました。何分不慣れで行き届かない点がたくさんあるかと思うのですが、専門委員の先生方、親委員の先生方、事務局を初め、皆様ぜひよろしく引き立てていただきますようお願いいたします。どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、議事に入らせていただきます。本日の議題は農薬アバメクチンの食品健康影響評価について及び農薬シフルメトフェンの食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろし

くお願いいたします。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として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、アバメクチン農薬評価書（案）。

資料3として、シフルメトフェン農薬評価書（案）。

資料4として、論点整理ペーパー。

資料5として、農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方。こちらはこのガイダンスにつきまして、さきの幹事会で改訂がなされまして、その部分について御説明させていただきます。

机上配布資料といたしまして、アバメクチンのイヌの瞳孔反射、こちらの発生状況がわかる資料を用意させていただきました。

会議資料については以上でございます。会議資料等について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。ございませんようでしたら、今日から参考資料となるのですけれども、報告書をこのタブレットで御覧いただくように御用意しております。ゆくゆくはネットワークでつなげて、事務局なり座長なりが開いたページを皆様で御覧いただけるようなものを考えているのですけれども、とりあえずはスタンドアローンでそれぞれはつながっていないのですが、資料を御覧いただけるような形で御用意させていただきました。簡単にお使いいただく方法を御説明させていただきます。

まず開いていただきまして、下のほうに丸いポチがありまして、こちらを押していただくと画面が表示されるようになります。スライドでロック解除というのがありますので、右のほうにスライドをしていただきますとこういった画面になりますが、これの右下のほうにオレンジ色のアイコン、iBooksというのがございます。そこをタッチしていただきますと、報告書のファイルが並んでおります。今のところフォルダを分けるということもできませんで、ファイルが順番に入るような形になっております。一番頭のほうにアバと書いてあるのがアバメクチンの報告書、シフと書いてあるのがシフルメトフェンの報告書になります。御利用いただくときには試験名で御確認いただくことができるかと思います。もし審議のときにお開きいただくファイルがありましたら、ファイル番号などもお伝えさせていただきますので、そちらを開いていただくようお願いしたいと思います。

ファイルの中の操作ですけれども、例えば一番上のアバR01組織中P-糖タンパクというファイルを開いていただきまして、ページを移っていただきたいような場合は、ページの一番下ページの小さいものがあるのですけれども、そこを右なり左なりに指でなぞっていただきますとページが移動します。このような形で操作いただければと思います。

ファイルの利用が終わりましたら、ライブラリというのが右上のほうにございまして、そこをタッチしていただきますと最初のこのファイルが並んでいる状態に戻りますので、そのように操作いただければと思います。また、操作いただいている中で御不明な点があ

りましたら、今のような感じで職員が参りますので、お申し付けいただければと思います。
よろしく願いいたします。

○松本副座長

資料と、今の御説明はよろしかったでしょうか。途中でわからなかったら聞いてくださいということなので、よろしく願いいたします。

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

それでは、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いたします。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、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。

以上です。

○松本副座長

先生方、提出いただいた確認書について相違ございませんでしょうか。

問題ないようですので、審議に移らせていただきます。

次は、農薬アバメクチンの食品健康影響評価についてです。経緯を含め、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○賀登係長

それでは、資料2をお願いいたします。アバメクチンの評価書案（第2版）につきまして御審議をお願いいたします。

4ページの審議の経緯を御覧ください。4行目からの第2版関係でございますけれども、こちらは2014年1月にインポートトレランス設定の要請がありまして、また、2015年2月に適用拡大に伴います基準値の設定要請がございました。

5ページに移っていただきまして、本年6月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請があったものでございます。

今回、国内及び海外の作物残留試験が追記されております。また、ARfD設定について御審議をお願いいたします。

12ページ、16行目から構造式でございます。アバメクチンはマクロライド骨格を有します殺虫剤でありまして、アベルメクチンB1AとB1Bの混合物でございます。日本では2013年に農薬登録されまして、海外では動物用医薬品としても使用されております。

14ページの頭からⅡ．安全性に係る試験の概要でございます。以降につきましてはコメントをいただいた点を中心に御説明させていただければと思います。

15行目、1．動物体内運命試験（ラット）でございます。今回、追加されたデータはございません。杉原先生から、コメント等はありませんとのコメントをいただいております。

本剤のADMEで特徴的な点としまして、20ページの19～23行目を御覧ください。こちら

に記載されているのですけれども、胆汁を経由せずにP-糖タンパクによってエネルギー依存的に排泄される経路というのが本剤の主な排泄経路であると考えられております。

動物体内試験については以上で、続いて、21ページから植物体内運命試験について御説明させていただきます。

22ページの9行目から(2)セルリーの結果について、吉田充先生から2点御指摘をいただいております。1点目は網かけ部分の4%TARの記載につきまして、2点目は23ページの15行目の記載整備についてでございます。網かけ部分の4%TARですけれども、23ページの表12の一部の数字が誤ってございました。抄録を確認して修正しております。修正後は3.55%となりますので、網かけ部分の4%TAR未滿については、このままとさせていただきます。後ほど御確認をお願いいたします。

25ページの14行目から(5)かんきつの結果についてです。

26ページの表17の記載につきまして、吉田充先生から修正をいただいております。抄録を確認して修正しております。御指摘をありがとうございます。

26ページの12行目の植物中の代謝経路につきまして御修正いただいております。御確認をお願いいたします。

動物及び植物については以上になります。

○松本副座長

ありがとうございました。

それでは、まず動物体内運命についてですが、杉原先生、何か御追加等、新しい資料はございませんけれども、よろしいでしょうか。

○杉原専門委員

はい、よろしいです。

○松本副座長

ありがとうございます。

それでは、植物についてですけれども、幾つか新しく追加されたもの、あるいは御意見をいただいておりますが、まず最初は吉田先生から、23ページあたりから御修文などをいただいておりますが、このへんはいかがでしょうか。直っているでしょうか。

○吉田専門委員

これでよろしいと思います。御修正をどうもありがとうございました。

○松本副座長

24ページと27ページあたりについても修文があるのですけれども、このへんはいかがでしょうか。これも吉田先生です。

○吉田専門委員

中極性画分というのは何行目になりましたか。

○賀登係長

23ページの15行目でございます。

○吉田専門委員

わかりました。そのほかにも26ページの表17も修正いただいていますのでオーケーですし、12行目もオーケーです。

○松本副座長

ありがとうございます。

それでは、毒性の手前まで御説明をお願いします。

○賀登係長

それでは、27ページの2行目から3. 土壌中運命試験でございます。

27ページの20行目から(2)好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験ですけれども、試験条件につきまして修正をしております。御確認をお願いいたします。

また、吉田先生より28ページの14行目から、主要代謝経路における記載につきまして、一部削除をいただいております。嫌氣的条件下の説明中に好氣的条件下で形成されたものに関する記述は不要ではないかとの御指摘でございます。御確認をお願いいたします。

29ページからの4. 水中運命試験をお願いいたします。

30ページの8行目から、水中分解経路の記載につきまして、吉田先生と腰岡先生から修文案をいただいております。加水分解を削除するということと、分解物[q]という表現と光学異性体という記載ぶりを修正することが共通点ございまして、修正後の表現に若干の違いがございます。どういった修正をすべきか御審議をお願いいたします。

30ページの20行目から5. 土壌残留試験でございます。こちらにつきましては追加データやコメント等はございません。

31ページの9行目から6. 作物残留試験でございます。こちらにつきましては、今回、国内、海外の試験成績が追加されておりました、結果を追記しております。国内の結果につきましては変化がなく、最大残留値は茶の0.481 mg/kgでした。また、海外の結果につきましては、アベルメクチンB1a及びB1b並びに代謝物[b]及び[s]の合計の最大残留値はいちごの0.076でしたので、追記をしております。

32ページの表20及び87ページに飛んでいただくのですが、別紙5につきましてもあわせて修正や追記をしております。

32ページの5行目のボックスで、吉田充先生から2点コメントをいただいております。1点目は、みかんの果肉のデータに関しまして、全て定量限界未満であるのに0.002 mg/kgを残留値として採用している点についてです。この点につきましては御指摘のとおり、全て定量限界未満の数値でありましたので、推定摂取量の計算からは除外すべきものでした。修正しております。御指摘をありがとうございます。

②としまして、87ページの下の方ですけれども、別紙5の注釈の修正をしております。単なる最高値という話題ではなくて、平均値の最大値と修正をしております。御確認をお願いいたします。

32ページの7行目から7. 家畜体内薬物動態試験及び残留試験につきましては、追加デ

一タやコメント等はございません。

環境、残留につきましては以上になります。

○松本副座長

ありがとうございます。

土壌中運命の話ですけれども、28ページ、吉田先生のコメントがありますけれども、これはよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

これでオーケーです。削除していただきました。

○松本副座長

それから、水中運命試験は30ページに吉田先生と腰岡先生から御意見をいただいている、吉田先生の部分はコメントに基づき修正しましたということなのですが、これでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

腰岡先生の文章の方でよいかと私は思います。私が修正して、さらにその後、腰岡先生からコメントをいただきましたので。

○松本副座長

腰岡先生、御説明や御意見がありましたら、お願いします。

○腰岡専門委員

これは代謝物の立体異性体の中のエピメリ体とかシス、トランス体をどうするか、どう呼ぶかだけの話ですので、単に私は異性体だけでもいいと思うのですが、いろいろなケースを含んでいるので、単にわざわざ幾何異性体とか書かなくても、異性体だけでもいいかなと思っています。以上です。

○松本副座長

事務局、この異性体だけでいいのではないかという話ですけれども、このへんはどうしましょうか。

○賀登係長

先生方の御指示のように修正いたします。

○松本副座長

では、そういうことでよろしいでしょうか。

次に、32ページに吉田先生からのコメントがあって、事務局から指摘どおり直しましたということですが、このへんはいかがでしょう。

○吉田専門委員

これで問題ないと思います。ありがとうございました。

○松本副座長

それでは、その後、家畜の体内については特段追記等はないということなので、ここまですべて動物、植物について何か追加の御意見はありますでしょうか。よろしいでしょうか。

よろしければ、毒性のほうに移りたいと思います。

○賀登係長

それでは、38ページから毒性につきまして、一とおりの、食品健康影響評価の手前まで御説明させていただこうと思います。

38ページ、8. 一般薬理試験でございます。一般状態としまして、4 mg/kg体重以上投与群で開脚反射の低下が認められております。

38ページの9行目から9. 急性毒性試験でございます。佐藤先生から、表29につきまして、溶媒に関する修正等をいただいております。同様に41ページの表30につきましても、溶媒に関する修正をいただいております。御確認をお願いいたします。

39ページに戻っていただきまして、表29のラットの経口の2つ目の試験、上から2つ目のカラムですけれども、そちらにつきまして、6.67 mg/kg体重以上の雌雄で歩行失調、振戦が認められております。

40ページ一番上のカラムですけれども、マウスの経口試験の2つ目の試験では、5 mg/kg体重以上の非妊娠のマウスで呼吸緩徐などが、妊娠マウスで振戦などが認められております。このマウスにつきましては後ほど御説明させていただきますけれども、P-糖タンパクの発現が比較的低いCF-1マウスでの結果となっております。これらにつきましては、ARfDのエンドポイントとしております。御確認のほどお願いいたします。

41ページの5行目から(3)急性神経毒性試験(ラット)でございます。

まず最初に、9行目から次のページの頭の2行につきまして、見え消しで削除になっているのですけれども、これはもとの削除でない形をお願いいたします。事務局の不手際で削除したものを印刷してしまいました。申しわけございません。

こちらの記載が消されていないということの上で、川口先生からコメントをいただいております。1.5 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で開脚反射の低下が投与1日から認められております。この所見をARfDのエンドポイントとしまして、NOAELの0.5 mg/kg体重となるとコメントをいただいております。事務局でもそのようにARfDのエンドポイントを選定しているところでございます。御確認のほどお願いいたします。

42ページの8行目から10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきまして、修正点やいただいたコメント等はございません。

18行目から11. 亜急性毒性試験でございます。

43ページのボックスをお願いいたします。【事務局より】としまして、4.0 mg/kg体重/日投与群の雌で投与1週以降に認められました爪先歩行などにつきまして、ラットでは急性神経毒性試験が実施されているため、1週ごとに観察が実施されました本試験の所見はARfDのエンドポイントとしないことにつきまして、確認をさせていただきました。川口先生、佐藤先生から御了承をいただいております。

43ページの3行目から(2)18週間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。

最初に44ページの3行目からのボックスをお願いいたします。表32におきまして、0.5

mg/kg体重/日投与群の雌雄で毒性所見とされておりました嘔吐及び強直性痙攣につきましては、抄録、報告書ともに2.0 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた所見でございましたことから、修正をしております。その点につきまして、川口先生、佐藤先生から御了承をいただいております。

44ページの5行目からのボックスをお願いいたします。ページが飛んでしまって申しわけないのですが、イヌの試験につきましては、18週間の本試験に加えまして、47ページから記載しております85日間のイヌの試験、48ページの頭から記載しております1年間のイヌの試験というのがございます。これらの3試験につきまして、散瞳や瞳孔の対光反射消失といった共通の毒性所見が認められております。

44ページのボックスですけれども、EPAのほうではこの3試験につきまして、用量と発現時期の関係を総合的に評価しております。

46ページに表でまとめておりますので、御覧いただければ幸いです。こちらの表はEPAの評価を参考にしてまとめております。

一番左のカラムの85日間の試験ですと、1 mgの投与群のところ、瞳孔反射消失が投与1週以降に1週間に1回から5回の頻度で認められているという結果が出ております。また、0.5の投与群では毒性所見は認められておりません。

18週間の真ん中のカラムですけれども、その一番上、8 mgの投与群におきましては、雌雄計6例のうち4例で投与24時間に瞳孔反射消失が認められております。2 mgですと瞳孔反射消失が投与3日で認められた。0.5 mgですと投与7日に6例中1例、投与2週に6例中4例で瞳孔反射の遅延が認められております。

1年のイヌの試験ですと、1 mgの投与のところ、雌で1週以降に6例中1例、投与3週までに12例中4例で瞳孔反射消失が認められております。0.5 mgのところ、雌で投与1週以降に6例中1例、投与6週までに雌雄計12例中5例で瞳孔対光反射の消失が認められております。0.25のところ、認められている所見もございませぬけれども、この所見につきましては、初版の審議のときに農薬専門調査会では毒性所見とは判断されておられません。

この3つの試験につきまして、細かい関連するデータにつきましては机上配布資料1として配布させていただいております。机上配布資料1の最初のページは表になっております。こちらは1年間慢性毒性試験のイヌの試験の結果でございませぬ。それぞれ雌雄につきまして、6例ずつ各投与群で実施されておまして、1週間に休日、祝日を除いて毎日検査をしておりますので、1週間に最大で5回認められることが考えられるのですが、その認められた頻度がこちらのカラムの中に記載されているという形でございませぬ。

ですので、例えば1 mgの投与群ですと、雌のNo.1という動物におきましては、1週間に2回認められたということになっておりますので、雌で1例認められたということになります。ほかの2試験につきましては、こういった1年のような個別の集計表みたいなものはございませぬでして、報告書の本文中の記載のみになっております。そちらにつきまし

でも机上配布資料1の2ページ目以降につけておりまして、関連部分につきまして、点線のアンダーラインを引いております。必要に応じまして、御確認いただけますと幸いです。

少し長くなってしまいまして、申しわけございません。これらの試験につきまして、先生方からいただいているコメントを紹介させていただきます。45ページをお願いいたします。

川口先生から、18週間亜急性毒性試験における雌雄0.5 mg/kgの散瞳などをARfDのエンドポイントとしなくてよいか当日審議をお願いしますとのコメントをいただいております。

松本先生から、アバメクチンのARfDについてはイヌの所見をまとめることがポイントと思いましたが、先生のほうでもまとめてくださっております。その上でこれらの3試験は同じラボの成績なので、判断の基準などを両者あわせて判断できそうですということと、イヌの試験ではラットの急性毒性を勘案することになると思いますというコメントをいただいております。

佐藤先生から、これらの3試験につきまして、剤の純度や組成に若干の違いがあるということを御指摘いただいております。

47ページのボックスをお願いいたします。(3) 85日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。こちらは今の位置づけとしては参考資料ということになっております。参考資料となっておりますので、14行目と15行目にあります無毒性量の記載につきましては、他剤との平仄を合わせまして削除をしております。

また、本試験が参考資料となっている心としまして、病理組織学的検査などが実施されていなかったということなのですけれども、一般状態の観察につきましては実施されておりますので、ARfDの設定に当たっては利用するというような形で、案として考えております。その点につきまして6行目と7行目に記載のほうを追記しておりますので、取り扱いにつきまして御確認をお願いいたします。

48ページの3行目から慢性試験ですけれども、(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

17行目から、川口先生からコメントをいただいております。こちらにつきましてもARfDのエンドポイントについて、ほかのイヌの試験を考慮する必要があるという旨のコメントをいただいております。当日の審議をお願いいたしますとのことです。

49ページの2行目から、こちらはラットですけれども、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験の結果でございます。表37のところに振戦の発現時期について追記をしております。

50ページの1行目から、21カ月間の発がん性試験のマウスでございます。こちらにつきましても表39の中に体重増加抑制や振戦の発現時期につきまして、追記をしております。これらにつきましてはARfDのエンドポイントとしては選定をしております。御確認をお願いいたします。

50ページの20行目から13. 生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。こちらにつきましては、27行目から51

ページの4行目まで、結果につきまして少し考察が記載されておりますので、まず紹介させていただきます。親動物では検体投与の影響は認められませんでした。児動物では0.4 mg/kg体重/日投与群で出世日の死亡児数の増加などが認められました。乳汁中濃度測定試験において、アバメクチンが乳汁に高濃度で認められたことから、児動物は乳汁を介して高濃度のアバメクチンに暴露されたと考えられた。また、アバメクチンの毒性発現はP-糖タンパクとの関連があり、出生直後のP-糖タンパクの量の違いによって、親動物より児動物でアバメクチンに対する感受性が高くなっていると考えられたとされております。

この表40で児動物の0.4 mg/kg体重/日で出世日の死亡児数の増加などが認められております。この用量では親動物には毒性所見は認められておりませんが、ARfDのエンドポイントとして選定する必要があるか御確認をお願いします。本件については午前中に親委員の先生方に御説明した際に、御指摘をいただいている事項でございます。

先ほど申しあげました考察につきましては、その他試験で実施されている内容も含めまして、食品健康影響評価のところにもまとめられております。長くなってしまっていて恐縮なのですけれども、そちらについて御紹介させていただきますので、70ページの4行目からお願いいたします。

先ほどの点と少し重複していて恐縮ですけれども、CF-1マウスを用いました発生毒性試験におきまして、胎児に口蓋裂が認められたが、その原因は胎児の一部にP-糖タンパクの遺伝子欠損個体が存在したためと考えられ、評価の対象とはしなかった。

また、ラットを用いた2世代繁殖試験において新生児の死亡率の増加が認められたが、その原因は胎児及び新生児においてP-糖タンパク発現量が少ないことが新生児への重篤な毒性影響につながったと考えられた。P-糖タンパクの発現が認められたICRマウスでは、アベルメクチン類の毒性発現は軽減され、催奇形性は認められなかった。

また、サルでもP-糖タンパクの発現は認められた。ヒトでは妊娠前期には胎盤、妊娠中期以降は胎児体内及び出生後は成人期を通してP-糖タンパクの発現は認められる。また、現在のところ、ヒトにおいてP-糖タンパクの遺伝子欠損に起因する医薬品等の毒性は報告されていないという旨の要約が食品健康影響評価に記されております。

すごく長くなってしまっていて申しわけないのですけれども、51ページにお戻りください。23行目から(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。

52ページの6行目からボックスを作成しております。【事務局より】としまして、2 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制が妊娠6～18日の累積で有意差が認められておりますけれども、この間の各測定日につきましては有意差が認められておりませんので、ARfDのエンドポイントとしませんでした、と御確認をお願いしております。

その点につきまして、川口先生、桑形先生から事務局の判断でよいという旨のコメントをいただいております。

また、山本先生から原文の報告書を御確認いただいたということなのですが、何度もコピーを重ねられているということで、字が読みとりにくいという御指摘をいただい

ております。大変申しわけございません。先生の御指摘のとおり、余り見やすい報告書ではないのですけれども、申しわけございません。

52ページの8行目から（4）発達神経毒性試験（ラット）①でございます。この試験におきまして、妊娠した日を修正しております。ボックスで53ページの1行目からでございます。報告書におきまして、臌垢中に精子を認めた日を妊娠1日としているのですけれども、本評価書案では妊娠0日として修正をしております。

その点につきまして、川口先生からは、生殖の先生方の御判断にお任せします。桑形先生、山本先生からは了解しましたという形でコメントをいただいております。反映漏れが一部ございまして、52ページの16行目につきまして、桑形先生から御修文をいただいております。ありがとうございます。

53ページの2行目から（5）発生神経毒性試験（ラット）②でございます。この試験につきましては兎動物におきまして、全投与群の雌雄で低体重が認められたとなっております。

15行目からですけれども、本試験において0.4 mg/kg体重/日投与群の母動物で、雄の同腹児重量減少などが認められて、0.12 mg/kg体重/日以上投与群の兎動物で低体重などが認められたという結果で、母動物のNOAELは0.2、兎動物では0.12 mg/kg体重/日未満であると考えられたとなっております。

12行目の低体重が認められました時期ですけれども、今、事務局修正としまして、7～62日としております。この点につきまして、少し抄録で御確認をお願いしたいので、抄録のr58ページを開いていただいてもよろしいでしょうか。

r58ページの表4、体重変化でございます。評価書の本文中では、全投与群の雌雄でという形で書いているのですけれども、生後7～60日、抄録中では8～63と記載されているのですけれども、8から認められているのは0.4の投与群で、0.2、0.12の投与群では生後29～63というような形になるかと思えます。この点につきまして、過去の議事録等を確認したのですけれども、特に審議されたような形跡はございませんでした。もしよろしければ、この記載ぶりにつきまして、時期と用量をそれぞれ分けて記載してよろしいか、御確認のほどお願いいたします。

53ページの21行目から14. 遺伝毒性試験になります。こちらにつきましては、コメントや修正等はいただいております。

55ページから15. その他の試験としまして、毒性発現に関するメカニズムとして、P-糖タンパクとアベルメクチンの毒性関係に関する検討が行われております。

65ページの5行目から（2）発生毒性試験（CF-1マウス）としまして、胎児の一部にP-糖タンパクの遺伝子欠損個体が存在したということを考えられましたので、これらの試験につきましては参考資料という形になっておりますけれども、発生毒性試験の結果が記載されております。

すごく長くなってしまって恐縮ですけれども、食品健康影響評価の手前まで、毒性につ

きましては以上になります。

○松本副座長

ありがとうございました。

今、御説明がありましたように、この剤はP-糖タンパク（ABCB1）の遺伝子の発現というところが重要なポイントで、それに系統差があるということと、もう一つ、投与のときに溶媒で油を使うかどうかで吸収の差がある。そういうことが致死量とか毒性とか奇形というようなものにも関係しているという点が一つございます。

毒性については特段新しい資料が出たわけではないのですが、事務局から妊娠の日数の修正というようなことが一つありましたし、もう一つは先生方から若干コメントをいただいたところがありますので、急性参照用量の設定に関係するところを中心にしながら、その指摘いただいたところを拾っていきたいと思います。

それでは、一般薬理試験ですけれども、ここは特段よろしいでしょうか。4 mg/kg以上で開脚反応の低下などがあったというようなことが書いてあります。

38ページに佐藤先生から、次のページもあるのですけれども、溶媒の修正をいただきまして、これはこれでよろしいでしょうか。

41ページの一番下の9行目の削除は間違いですということ。

42ページに川口先生からコメントをいただいておりますが、これはどういうことでしょうか。

○川口専門委員

最初、私が見たときに、タイトルのところにARfDエンドポイント検討とついていなかったもので、これはARfD検討の試験だろうなという確認のためにつけたまでのことです。

○松本副座長

わかりました。

それでは、次が亜急性です。ボックスの【事務局より】でエンドポイントとしなかったという点ですけれども、私もこれでいいと思うのですが、川口先生、佐藤先生から、これでいいでしょうかということでございます。

次に、ここが一つポイントになるかもしれません。43～45ページにかけてですけれども、イヌの18週の試験がありまして、この点について事務局からコメントがあります。

川口先生、佐藤先生から、まず1点目ですけれども、強直性痙攣と嘔吐については2 mgに移すということで了解いただいております。私もそれでいいと思います。

45ページまでと言ったのですけれども、実は46ページのまとめの表がありますが、85日と18週間と1年のイヌを用いた試験の毒性所見のまとめの表があります。この点について、まず川口先生から45ページの一番上ですけれども、コメントをいただいておりますが、このへんは先生のお考えがもしありましたら、今、聞かせていただければと思います。

○川口専門委員

46ページの表、イヌを用いた試験における毒性所見の発現状況で3試験をまとめたもの

が見やすいかなと思うのですが、ところどころ出てくるのですけれども、1週目にいろいろな所見が見られたら、その1週が投与1～7日の間までか。1日だったら問題ないのですけれども、1週というのが微妙なところで判断が難しいところが幾つかありまして、例えば1年の慢性毒性試験のところでは。

これは1週以降に所見が見られているという記載になっているのですが、これは実際に1日目なのか2日目なのかというのが不明なままです。それをARfDを考慮して、どういうふうに判断するかというのが、まず大事なところではないかと思うのですけれども、それによって例えば0.5 mg/kg体重、5段目のところですが、ここの所見の捉え方がARfDのエンドポイントになるかならないかとなるように思えるのですけれども、1週というのをどうやって捉えたらいいかというのが非常に迷って、当日審議できればなと思って来ました。

○松本副座長

ありがとうございます。

今のことに若干関係すると思うのですけれども、イヌの試験3つをまとめさせていただいて、そこに1、2、3というふうに私のほうから書かせていただいたのですけれども、ここに1回見られたとか回数が書いてあるのですが、1つは毎日検査をして匹数の延べの数で示すようになっていきますので、1と言っても84回延べで見た中の1回というような見方になるという点の一つ。

もう一つ、1年の試験で大事だと思いましたが、一番低い用量の0.25 mg/kgで10週だけに4回見られたという表記がありまして、それはどうやら2匹が2回、その週に見られた。その評価を偶発という表現をしているのですが、この光反射の減弱を調べる見方では、この程度の1回、2回と陽性反応が見られる可能性がある試験という見方もできるのかなと思いました。

イヌの18週の試験ですけれども、中を見ますと第1週に症状が認められたというように記載があるのですが、脚注がありまして、例えば1日目と3日目に見られたという脚注かどうか。そういうものがあるのですけれども、0.5 mgのところの所見はその表示がないのです。ですから、1日目かどうかというのは判断できなかったということ。それと85日ですけれども、1 mgで第1週目に縮瞳反応が認められておりますけれども、低下はあるものの週に1～5回で毎日起こっているわけではないということ。

そういうことを総合すると、0.5 mg/kg以下は特に毒性影響というような見方をしなくてもいいのかなと私は考えたのですが、佐藤先生、何か御判断があれば、よろしく願いいたします。

○佐藤専門委員

川口先生の御指摘があったように、私も1週間目にちょっと抵抗があります。イヌの場合、大量投与したときに瞳孔対光反射の消失が出ることは確かだと思います。ただ、用量を下げていったときには、それは単回で出ているかどうか確信が持てないというところで、

これを根拠にしていいのかなというのを少し疑問に思っています。こういう症状が起こるといことは納得の上で用量を見ていくと、ラットのほうで同じような用量で出ているので、根拠はラットだけでいいのではないかと個人的には思っています。

○松本副座長

根拠はラットだけでいいという話は、イヌで言う0.25 mgとか0.5というところは。

○佐藤専門委員

この用量で単回で出てくるような症状ではないので、急性毒性用量の参考にしなくてもいいのかなと。EPAとかは参考にしているみたいですが、ラットの神経毒性のほうがあるので、そちらの用量を参考にすればいいかなと思っています。

○松本副座長

総合的な話で、ラットの話が出てきたのですけれども、川口先生もそういう判断でよろしいでしょうか。

○川口専門委員

1つ、机上配布資料1で事務局から提案があったようなので、それで確認できたのですけれども、1年の慢性毒性試験については毎日観察して延べの結果を出しているのですね。その他の試験については1週目までというのは、どこで見られたのかがわからないということですね。1週というのは非常に微妙なので、ラットでまとめられたほうが良いような気がします。

○松本副座長

ありがとうございます。

親委員のほうから、吉田先生。

○吉田委員

以前これは第二部会で非常に難産だった剤だと記憶しているのですが、先生方に一つ御提案申し上げたいのは、もちろんこれは毒性で無毒性量がどこかであるのですが、非常に毒性の発現がスティーブなのです。こんなに公比が短いものはない。GABA様作用のいわゆる神経毒性が非常に強い剤だということと、ラットは4 mgで全例死亡ですね。イヌでも死亡が2から出てくる。このときに間代性痙攣とか、いわゆるGABAergicなものです。確かにP-糖タンパクもあるのですけれども、神経毒性としてはGABAergicなものであろうというところを勘案して、瞳孔反射はGABAによるものではないとは思いますが、1回目で発現したかどうかというのは急性参照用量のときに重要ではあるのですけれども、アバメクチンあるいはイベルメクチンとかいろいろありますが、こういった16員環のマクロライド系の殺ダニ剤、殺虫剤のようなものの毒性プロファイルということを考えて、それも加味して今回はARfDを決めていただくのはどうかと御提案をしたいのですけれども、いかがでしょうか。

いつもの剤のように、これは単回だからとか反復だからとかいうよりも、このアバメクチンだということを毒性学的に少し考慮に入れていただくといいのかなと思います。です

から、松本先生がイヌをとというのは、イヌもセンシティブティーが比較的高い。多分その次に出てくると思うのですけれども、生殖発生毒性でのこと。マウスは少し別にしていいかなと思うのですけれども、これは遺伝的に欠損したりしておりますので、いかがでしょうか。

○松本副座長

ありがとうございました。

ラットとイヌを根拠にしてという御提案をいただいて、今の議論の一つは対光反射の遅延といいますか、散瞳するか。そういうところの判断なのですけれども、その点については今の判断といいますか、イヌの場合は1 mg/kg当たりでは低下が明らかだけれども、0.5 mg/kg以下では多分ないのではないか、毒性ととらなくていいのではないかという判断。吉田先生、そのへんはよろしいですか。

○吉田委員

それは先生方の御判断なのですけれども、ずらずらと横にすると多分0.5くらいというのは非常に微妙な用量なのかな。といいますのは、例えば生殖発生毒性でも0.12はどうも出ていないですね。でも、その上の0.4くらいは結構毒性も出始めているということをおもいますと、このあたりの用量のどこに線を、ということだと思うので、私としては0.5がどうかということよりも、大体種を超えて、このあたりが非常に先生方の御判断が難しいラインなのかなと思うので、イヌの対光反射のところをとらないとか、とるとかいうことは、逃げですけれども、先生方の御判断であると思えます。

○松本副座長

わかりました。戻って申しわけないのですけれども、ラットの急性神経毒性のところでは私は触れなかったのですが、無毒性量は0.5 mgというものがあって、今の議論で0.5をどうするかという話になっているわけで、そうしますと話を先に進めさせていただいて、もう一遍ここに戻ろうかなと思います。

佐藤先生から若干不純物、純度のことで御意見をいただいているので、これを簡単に御説明いただけますでしょうか。

○佐藤専門委員

これは3試験とも同じロットを使ったわけではなくて、1年間の慢性毒性は少しだけ規格が外れているみたいですので、そのまま単純に横並びでは見られないかなということですね。

○松本副座長

イヌのデータには、試験の種類によって若干の組成の違いがあるという御指摘で、これも頭に入れて、ここにまた戻ってきたいと思えます。

それでは、その次に47ページ、川口先生のコメントは今、全部一緒にしてしまったのでよろしいでしょうか。

48ページのコメントがあるのですが、よろしいですね。

それから、【事務局より】は何もコメントがないので、このへんは特段ないかと思いません。

1つは50ページのマウスの試験ですけれども、ここは特段、事務局はよろしかったですか。触れなくてよかったですか。

○賀登係長

はい。念のために発現時期のほうを記載させていただきました。

○松本副座長

わかりました。今、吉田先生からも御指摘があったのですけれども、51ページに2世代繁殖試験の結果がありまして、ここが先ほど事務局が触れていただいたところですが、表40の毒性所見なのですが、親動物で影響のないところで若干子供に影響が出ていて、このへんの生存率の減少とか削瘦とか吸乳しない動物の増加とか衰弱、このへんの変化が急性参照用量に関連するかというところが一つ大事な点になるかと思うのですけれども、このへんは御専門の先生から御意見をいただければと思います。桑形先生、よろしいですか。

○桑形専門委員

評価書案の51ページの表40に、確かに親動物には毒性所見なしで農薬の申請書にも毒性がないと記載はあるのですけれども、例えば抄録のt-101ページを御覧になっていただければと思うのです。表2-2、F₀世代親動物の試験結果となっていて、一番上が出産率、次が死産または出産後に全児が死亡した母動物数。普通は母動物に毒性なしは最終判断とはいえ、出生時に死亡児が増加するのは、母動物側にも多分影響があるだろうと毒性をやる人間は考えるので、母動物の影響はゼロではないだろうと私は思います。この表を見ても、こういうふうに数字を並べているということは、全児が死亡した母動物数が多いのだなど。だけれども、毒性としてはこれを毒性としなかったという判断がどこかにあるのだと思うのです。言いたいのは、0.4 mgで毒性所見は親になしと記載はありますが、多分これはゼロではないと私は思います。

今日は生データに戻れていないのですけれども、分娩状態が不良とか、あるいは哺育状態が悪いとか、もしかしたらどこかに書いてあるのかもしれないのですが、母動物への影響がゼロではないだろうというのと、評価書の表40に記載のある児動物に認められている毒性所見をずっと見ていきますと、例えば出生日の死亡児数増加とはいえ、やはりこれは妊娠期間中に毎日、薬物を暴露されていますので、1回で起き得る所見ではないと思いますし、削瘦とか吸入しない児動物の増加というのも毎日、日々起こっている結果、この所見が出ているので、まず1回で起こり得る所見ではないと思います。

話が飛びますけれども、その後の評価書の53ページ（5）発達神経毒性試験（ラット）②のドーズも0.4 mgがかぶるのですが、ここでは児動物でも母動物でも影響が出ているので、2世代繁殖の0.4 mgというのは母動物に所見がないところで児動物のみ所見が出ているというのは余り言い切れないのではないかと判断しました。

○松本副座長

ありがとうございます。

ここの所見は、一つは反復による影響ではないかというところですか。山本先生、いかがでしょうか。

○山本専門委員

私もそのように考えます。

○山添委員

ただし、これはGABAergicな作用なのですね。子供はr-67ページを見ていただくとわかるのですが、P-糖タンパクが発現していないので、脳内にこの薬物が非常にたまってしまいます。そのためにGABA様作用ができて、ほとんど寝ていて食べていないと思います。そのために死亡している可能性もあるので、そのへんも含んで先生方の御判断をいただければと思います。

GABAが発現していないので、この薬物自身が脳内に大量に入りやすくなる状態をつくっていると思います。それが入ってしまうために結局GABAergicというのはフェノバルビタールとかバルプロ酸とかで見ていただくとわかるように寝てしまうわけです。抑制系が亢進しますから。そのために極端な場合は呼吸を抑えるということも考える必要があるということだと思います。眼瞼が下がっているのも多分寝ていることだろうし、呼吸でこういう活動をしないということも、もうほとんど寝ているか、そういうところに行っているということだと思います。

○松本副座長

ありがとうございます。

○吉田委員

もう一つ先生方に見ていただきたいのは、評価書の62の母動物と児動物の体内の放射性濃度です。この実験は用量としては2世代の生殖発生毒性と同じような用量で、0.4を強制経口と混餌でしているのですが、分娩後4日、11日、あるいは4日、18日と濃度をはかっているのです。増加というよりも余り4日と11日には差がないということは一回一回、蓄積性というよりもある一定の濃度にいたら、それは出るものと考えられないのかなど。確かにこれだと児動物のほうが脳内の濃度が高いのですが、結構、乳汁中の濃度も高くて、それが4日と11日あるいは4日と18日、0.4は影響の出る量ですが、そう上がっているわけではないというのは、この動態も考えあわせてということなのですが、要約をして言うと、本当にこの0.5が単回では起き得ないのかということが、私の中ではまだよくわからないのです。毒性のプロファイルということを考えますと。

あと、生殖発生毒性も確かに普通考えますと、蓄積して、母動物の影響で生まれた日の子供が死ぬというのが多いのかもしれないのですが、これだけ子供の乳汁、血中あるいは胎盤を介して子供に行っているとすると、死んでいるのは子供自体が呼吸ができないとか、そういった影響はないのかしらというようなことを考えてしまっています。いわゆる0.4とか0.5が本当に単回で起き得ない量かということを変に申しわけないのですが、先生方に

判断をしていただければと。できれば、杉原先生とかは動的にどう思うのかということも御意見を賜りたいなと思います。

○松本副座長

私も今、杉原先生に振ろうかなと思っていたのですけれども、そのへんで中にお考えがありましたら、よろしくをお願いします。

○杉原専門委員

61ページからの乳汁中の濃度測定の場合、妊娠7日から授乳している18日までずっと投与しているわけですね。それで混餌の場合は、例えば2 ppmの場合は18日のほうが乳汁中に出てくる量が多くなっていくということで、蓄積をして、それで出てくる量が多くなっているというのが考えられるのではないかと思います。ちょっと考えさせてください。

○松本副座長

これは海外の評価はどうなっているのですか。もちろん72ページあたりにリファレンスというか数値は出ているのですけれども、新しく最近こういう評価というか考察をしたというような、そういうことはあるのでしょうか。

○賀登係長

重ねてになるのですけれども、EPAにつきましては先ほど言っていたとおり、イヌの試験とそれをサポートするラットの急性毒性です。

○堀部課長補佐

まず1つ残念な情報として、JMPRは実は今年評価が予定されておまして、その前の評価は1997年でARfDの設定には至っていないので、JMPRの情報はないはずです。

○吉田委員

昨年このアバメクチンではなくて、イベルメクチンベンゾエートについてJECFAからコンサーンが出て、ARfDの再評価をいたしました。それはイヌの試験を用いて下げたという事実はあります。実際にイベルメクチンは同じような16員環のマクロライド系なのですが、こちらについては2007年だったか何年か前に評価をしていて、JECFAからコンサーンが出て再評価をしたというのがイベルメクチンベンゾエートではあります。そういうこともあって、イベルメクチンの毒性のプロファイルからいって、皆さんは結構気にしているのかなという、非常に毒性がスティープだということではないかと思います。

○松本副座長

今いろいろお話をいただいたことは確かに用量が非常に狭いところで見えていたり、あるいは変化が比較的弱い変化といいますか、はっきり線の引きにくい症状が線上にあるといいますか、ターゲットになっているのですけれども、単回投与による影響かどうかということは、これは決めないといけないので、いろいろな先生方を含めて、何かいい知恵がないかと思います。本間先生、何かお考えはありませんでしょうか。

山添先生、どうぞ。

○山添委員

結局、P-糖タンパクが関係しているために発達のステージに非常に特異的に敏感なポピュレーションが存在すると思えるを得ないのだと思います。でも、これまでの評価がそのまま妥当かどうかということになってくるのだと思います。急性参照用量を結局あるポピュレーションだけ、妊娠可能な女性のところだけとほかの人と分けるのか分けないのか、そのへんをもう少し議論していただければいいと思います。

○松本副座長

私も今、先生のお話の頭の部分をお聞きしながら、分けるのかなという気もちよつとしたのですけれども、そのへんは発生毒性として、桑形先生。

○山添委員

分けるべきかどうか、そのへんのところをまず桑形先生に考えていただければ。

○松本副座長

何かお考えがあれば、と思います。

○桑形専門委員

勉強しないと、これが合っているのかがわからないのですけれども、この暴露量でP-糖タンパクがないだけで、児が本当に呼吸不全で死ぬのかというのが今の私の状況だと判断しかねるのですが、もしこの濃度をP-糖タンパクがない児が暴露することで、脳なり呼吸なり中枢に影響があるのであれば、分けたほうがいいのだと思うのですけれども、時間をください。

○松本副座長

山本先生、どうでしょうか。

○山本専門委員

死んで生まれた子がたくさんいるというところがポイントかなと。生まれてから、おっぱいを飲まないとかいうのは理解できるのですけれども、かなりの数が死んで生まれているということは、お母さんが寝ていようが何しようが、子供が体の中でちゃんと大きくならないというところがあるので、それは注目して、きちんと評価をしたらいいのではないかと思います。私も知識不足ではあります。

○松本副座長

分ける、分けないを決めるわけではないのですけれども、とりあえずという言い方は非常に失礼ですが、妊婦を除いたところのものをまず決められるのなら決めてみて、発生毒性の部分は今はペンディングにさせていただくというような進め方でもよろしいでしょうか。

○山本専門委員

はい。

○松本副座長

不手際でいろいろと申しわけありません。一応そういうことで決定はしていませんけれども、分けて考えてみるという進め方をさせていただこうと思います。

先に進めさせていただきます。発生毒性のラットのところで【事務局より】という日にちの修正がありますが、これは特に問題はないということで、確認させていただきたいのは53ページの12行目に7～62日となっていますが、これはこれで問題ないでしょうか。

ありがとうございます。その下にも幾つか日にちに関する指摘があるのですが、特段コメントはございませんので、一応毒性はここまでということになりますが、もう一遍戻っていただいて、41ページの急性神経毒性のラットの試験の無毒性量は雌雄とも0.5、これはよろしいですね。

次にイヌの反射の話になるのですが、ここはもう一度ですが、どうでしょうか。今、GABAなどの話も聞かせていただいて、もう一度考えてみてはどうかと思うのですが、川口先生はどうでしょうか。

○川口専門委員

まだ全部見切っていないのですが、少なくとも46ページの表にまとめているもので、真ん中の18週亜急性毒性試験については2 mg/kgのところでは投与3日にいろいろ起こっていますので、これはARfDのエンドポイントとしていいと思います。したがって、NOAELは0.5でいいと思うのですが、85日と1年間の慢毒について、もうちょっと深く勉強したいなという状況です。

○松本副座長

佐藤先生はいかがでしょう。

○佐藤専門委員

小児と分けて、ポンプが発現していない動物と分けて考えるということであれば、ここをあえてアダルトの急性参照用量に加える必要はないかなと思います。多分ヒトも小児はポンプが余り発達していないのしょうから、P-糖タンパクが、それを別個に考えるとすれば、生殖毒性のほうに重きを置いて考えたほうがいいと思います。

○松本副座長

ということは、これはイヌの3つの件はどうですか。

○佐藤専門委員

イヌのこの3つは急性参照用量のエンドポイントから外していいと思います。

○吉田委員

エンドポイントとして外すというのは、これは単回で起き得る変化は、先生方は1で出ていて、0.5では出ていないという御判断なわけですね。エンドポイントというのは用量が高いから外すということではなくて、一応並べておいて、その中で一番低いエンドポイントを選ぶということなので、46ページの表の中には単回で起き得る変化は、先生方は含まれていると判断して、それは1だろうというのが今の御議論だと伺っていたのですけれども、そうではないですか。

○佐藤専門委員

そういう意味です。これを毒性ととして参照用量にするということではないです。

○松本副座長

ほかにどなたか、よろしいですか。海外の今までの評価にもあるのですけれども、ラットの急性神経毒性とイヌの亜急性、慢性あたりの試験を見た限りでは、今、補足していただきましたけれども、0.5 mg/kgというところをNOAELとしても私はいいのではないかと思うのですが、特段御意見はありますか。もちろん発生毒性の部分を外してということですから。

○川口専門委員

85日も0.5は毒性所見なしなのでNOAELで問題ないと思うのですけれども、1年の慢毒のところはどちらも投与1週以降に6例中1例にたまたま瞳孔対光反射消失が出ているので、全く同じ頻度なのですが、これをどう回避するという言い方は変ですけれども、NOAELと言い切っていいかという、そのへんがもうちょっと議論をしたほうがいいかなと思います。慢毒の0.5のところでは。

○松本副座長

ここで線を引いてもいいと私は思うのですけれども。

○川口専門委員

いいと思いますけれども、何かぼやっとしていて、それが難しいなど。

○松本副座長

そうですね。ただ、逆に言うと、0.5では影響はないと判断していいのではないかと。LOAELからではなくて、先に無影響量が0.5ではないかという見方をするのも一つの方法ではないかと思いますが、なかなか決断をつけるのは難しいです。こういう話の途中で、発生のほうで何かお考えと伺いますか、何かありますでしょうか。

○桑形専門委員

忘れないうちに。評価書案の53ページ、先ほど事務局のほうから(5)、53ページの12行目、全投与群の雌雄で生後7～62日にとこの評価書案には書いてあるのですが、抄録のr-58を先ほど事務局の方から表を見せていただいたときに、時期と投与群を分けたほうがいいのでしょうかと議論になったと思うのですけれども、それは分けたほうがいいと私は思います。それだけをまず。

○松本副座長

フォローできていないので、ごめんなさい。

○桑形専門委員

r-58ページの表4、体重変化、評価書の53ページの12行目には後半から全投与群の雌雄で生後7～62日に低体重が認められたと記載されているのですけれども、実際に生後、表4はバースデーを生後1日としていますので、生後8日から認められているのは0.4 mgであるので、全投与群ではなくて、生後8日から認められているのは0.4だし、全投与群で認められている時期は生後29日以降であると分けて記載したほうがいいのでしょうかという事務局からの問い合わせは、私は分けたほうがいいのではないかと思います。

○松本副座長

わかりました。事務局はよろしいでしょうか。そうしたら、これはどうでしょうか。

○横山課長補佐

海外の評価の状況で、先生方にお送りしたEFSAと米国の評価書を私の拙い能力で見ると、さっき議論になった2世代繁殖の胎児の影響は影響をとっているのですけれども、急性参照用量のエンドポイントにはとっていないということで、そちらの2世代繁殖の胎児の影響については急性の影響とはどうも判断していないのではないかなという、明確にそこらへんの説明ですとか考察があるわけではないと思われるのですけれども、確認した範囲のまずは一つ報告をさせていただきます。

○松本副座長

ありがとうございました。

○吉田委員

どういう御判断かは先生方の御判断なのですけれども、そういうふうに判断をされたら、できれば今回、アバメクチンであるという毒性プロファイルのことを考慮して一言、特に表40を見る限り、親には何も書いていなくて、児動物だけに記入がある。そのバックとしては先ほど桑形先生がおっしゃったように、親にも何らかの例えば血中濃度の上がりとかがあるのかもしれないので、今回これをARfDの根拠としてとらなかったことを一言、評価書に加えていただいていたほうが、あとで読んだ人が何でこれはとらなかったのかなということがわかるのではないかな。

今、事務局が申し上げたように、例えばこれは反復投与では起き得ないとか、そういうようなことを加える必要があるのかもしれない。加えたほうがいいのではないかなというようにも思うのですが、いかがでしょうか。

○松本副座長

そうですね。一文足すようにしましょうか。51ページのカラムにある毒性所見、これは認められた変化なので毒性所見ですけれども、2世代繁殖試験で児動物で認められた変化は理由を書いて、単回投与による影響とは判断しなかった、考えなかったという一文を書いてはどうかということですが、事務局はそれでよろしいですか。先生方はそれでよろしいですか。桑形先生はどうでしょうか。

○桑形専門委員

私はそれでいいと思って、今日は来たのですけれども、自信がないのが今の情報量でP-糖タンパクがない児と、GABAergicな作用がこの濃度で本当に児に影響がないのかが自信がないのですけれども、もしGABAergicあるいはP-糖タンパクで生まれた児が死んでいる、あるいはどんどん呼吸をしないというような児にそういう症状があるのであれば、これだけ哺育期間中に削瘦して吸入しないという所見をとっている限り、何か児の一般状態を報告書に書いているのではないかなと思って、さっきから探しているのですが、まだ探し切れていないので、呼吸をしないのだとかが書いてあれば、もう少し私も自信を持って、この

濃度でP-糖タンパクの影響なりGABAの影響なりと言えるのですけれども、報告書にないから私はやはり一回でとらなくてもいいのかなと思いつつも、山添先生の言葉に後ろ髪を引かれて判断に困っているというのが正直なところです。

○松本副座長

ただ、データとしてはこれしかないわけですので、この中で判断せざるを得ない、ジャッジしないと仕方がないという言い方も変ですけども、ジャッジせざるを得ないので、御専門の先生方の御判断と、親委員のほうから若干の何かコメントをつけたらどうかという話もあったので、一文つけてということはどうかなと私は思いますけれども、どうぞ。

○佐藤専門委員

無謀な振りかもしれないのですけれども、評価書の62ページの⑧哺育児における血漿中濃度測定（ラット）ですが、63ページの表51を見ると、8日、1例の動物のC_{max}とAUCが0.4でかなり高いですね。これがラットの急性神経毒性でやったときの1.5の血中濃度というかC_{max}、AUCとどれくらい近いのか離れているのかを誰か想像できる専門家がいらっしゃいますでしょうか。小児は血中濃度はかなり高いですね。アダルトは一桁くらい低くなるのですけれども、ラットのアダルトを使ったときの急性神経毒性試験で出てきた血中濃度と、出ていないのでわからないのですけれども、比較をして、これはどうなのかという想像あるいは危険性を想像でお話できるかなと思ひまして。

○山添委員

P-糖タンパクが発現しているのは消化管での吸収の部位と血液脳関門の部位、この2つの部分が非常に重要です。1つは消化管のところからどれだけ乳汁を介した薬物が腸管から血液側に入って全身に入ってくるか。1つがそこにバリアーがあります。もう一つは脳関門で、GABAergicな作用をすれば、脳内に入ってGABA神経のところには血液脳関門を通らなければいけない。この2つのバリアーがあるために通常の場合には、ほとんど脳内に薬物が到達しないということが2つのバリアーで守られているわけです。

これが一つはないという場合にどうなるかということ、恐らく吸収もいいたろうし、脳内に行くので脳内の濃度はたしか150倍くらい上がっているはずで、データがどこかに記載があります。ですから、0.2 mgぐらいの投与のときに150倍くらいワイルドタイプと欠損、つまりP-糖タンパク欠損のマウスでは150倍くらい違っていたと思います。そのくらい上がってしまうということになります。

ただ、胎児のところは実はP-糖タンパクの発現まで、このところのデータで、これは何番のデータだったかは覚えていないのですが、ここに実はデータがありまして、胎盤の側ではP-糖タンパクがすごく親のほうでは発現しています。非妊娠時にはほとんどないのですけれども、妊娠時には母体を守るためにすごく発現しているようです。ですから、妊娠中は恐らく母体に入っている薬物は、P-糖タンパクで一旦入ったとしても吐き出されていて、胎児側が暴露する確率は通常より非常に少ないだろうと思ひます。なのに、少なく

とも生まれて、すぐに死んでいるわけですね。

そうすると、これはどう考えたらいいという、されで先ほど心配したのは、つまり母親からの乳汁をもらったときに消化管からと脳内のところでバリアーのない生まれてすぐの子供の場合には、脳内に薬物が大量に入っていて、もう昏睡状態になって死んでいる可能性も心配だねということで、先ほど先生にそのへんもちょっと考えてくださいとお話をしたということになると思います。

○松本副座長

ありがとうございます。

ラットの実験はそうなのですけれども、この評価書は2010年にまとめたのですが、最後の食品健康影響評価の70ページの12行目からの3行くらいにヒトのことが触れられていて、妊娠中期からということでP-糖タンパクの発現が認められるということと、ヒトにおいてはそういうP-糖タンパクの遺伝欠損のようなものに起因する医薬品等の毒性の報告はないという一つの例を書いてあって、この組み立てというのはある程度の動物での影響はあるかもしれないけれども、ヒトには当たらない可能性がないかということなのかなと、ストレートに読むと思えるのです。

○山添委員

ですから、動物もヒトも胎盤側でかなり高く発現していて、つまり防衛的に働いているのだらうと思います。ですから、母体側はそんなにいきなり全部が暴露されるということはないだらうと。それと、この動物では出ているのですけれども、人間の場合は乳汁で来ていて、そんなに大量のものが実際に暴露されるかという現実問題ですね。結局ここでは農薬としての残留のものが。それが実際に与えるような濃度になるかどうかということをして判断をして、そのマウスでのシチュエーションを直接は外挿しにくいということをちゃんと明確に書けばいいのではないかと思います。

○吉田委員

64ページを御覧になると、アカゲザルのアバメクチンとイベルメクチンの単回投与の結果が出ておまして、これがイベルメクチンはヒトでの医薬品としても使われているということで、やはり単回投与すると2では、サルでは影響が何らか出るのですけれども、一応0.2では何も出ていないということがあるので、御参考になるのかなと思います。悩みの種はこの間にはあるのですけれども、0.5というのはこのデータセットから見ると、単回では少なくともイヌでは起きていないということは先生方のおっしゃるようなことなのかなとも思いますし、生殖発生のことについても反復だということであれば、やはりこのあたりがラインなのかなという感じはいたします。

○松本副座長

ありがとうございます。

○山添委員

繰り返しますが、マウスでの2世代の試験とか、そこでの毒性についてはどちらとでも

考えられて、判断がつかないけれども、実際にそういうシチュエーションがヒトでの暴露を考えた場合には考えられるのか、考えにくいのか。そのところは判断できるのではないかと思うので、そういう形で実際にはヒトでのシチュエーションでは問題がないという判断ができるならば、そういう形でも結論づけるのも一つの方法かなと思います。

○松本副座長

いろいろサジェスションをありがとうございます。今、貴重な御意見をいただいたのですけれども、サルの場合、これもまさに0.5がどこかがわからないことはわからないのですが、サルの場合とかヒトの所見、サルとヒトとの違いのようなところと、桑形先生から、断定するのは苦しいかもしれませんが、多分反復投与によるものではないかというあたりを考察するというところでよろしいでしょうか。

○川口専門委員

最後のほうで山添先生が言われたので、こういう解釈をしていいかどうかをお聞きしたいのですけれども、乳汁を介して単回投与が成立して子供が死んだりというイベントが起きたと考えていい。そういう考え方もできるということでしょうか。

○山添委員

マウスの場合は、ということです。ただ、ヒトの場合はそういうことは考えにくいわけで、現実問題として、そういう経路での暴露で乳汁を介したもので起きるということは考えにくいわけで、そうすると急性参照用量の設定にこの場合はそのまま外挿することはできないと判断できるのではないかと思います。

○松本副座長

ありがとうございます。一文を何か考えていただけますか。

○桑形専門委員

山添先生のコメントで私もクリアーになりました。松本副座長がおっしゃったように、今あるデータで判断するときに、どちらかワンショットで起きるのか、リピートなのかがわからない。でも、ラットとヒトではP-糖タンパクの分布が違うのと授乳の暴露の濃度があり得なく高いということで、生殖発生毒性の2世代の結果からは急性参照用量の判断はしにくいという一文を入れるということでもいいと思います。

○松本副座長

ありがとうございます。

私も今、御解説いただいたことでいいように思うのですけれども、川口先生、それよろしいでしょうか。

○川口専門委員

はい。

○松本副座長

ありがとうございます。

では、今、桑形先生がお話しいただいたことをまとめていただいて、それをもとに参照

用量の設定に行ってよろしいでしょうか。よろしければ、事務局がまとめていただいた単回投与により生ずる可能性のある影響等ということで、76ページにあるのですが、この数値自体は変わっていないので、急性神経毒性の0.5とイヌの試験、全般がそうですけれども、まとめて0.5というところで、0.5 mg/kg体重ということになります。これでよろしいでしょうか。

特に御意見がないようなので、急性参照用量に関する無毒性量は0.5 mg/kgということにさせていただこうと思います。ただ、それには一文、生殖発生毒性の2世代の試験のところで追加する部分がありますけれども、そういうことでよろしいでしょうか。

特段追加事項等がございませんでしたけれども、この評価書で特にコメントはございませんでしょうか。ありがとうございました。

それでは、本日の審議を踏まえまして、アバメクチンの一日摂取許容量ADIにつきましては、これは変わりませんが、ラットを用いた発達神経毒性試験②の最小毒性量である0.12 mg/kg体重/日を根拠にいたしまして、無毒性量が得られませんでしたので、追加の係数2を追加しまして、安全係数200で除しまして、ADIは0.0006 mg/kg体重/日といたします。

また、急性参照用量ARfDにつきましては、ラットを用いた急性神経毒性試験及びイヌを用いた亜急性毒性試験の無毒性量である0.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除しまして、ARfDを0.005 mg/kg体重と設定することを農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「異議なし」と声あり)

○松本副座長

それでは、今後の進め方について事務局より御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を整えまして、もう一度、先生方にメールでお送りさせていただきますので、御確認をお願いいたします。

○松本副座長

ありがとうございました。では、そのようにお願いいたします。大事な修文がありますので、先生方、ぜひこの後フォローをよろしくお願いいたします。

○腰岡専門委員

1ついいですか。文言の訂正なのですが、70ページの15行目、代謝物[b]はアベルメクチンB1aから光異性化により生成され、とありますね。植物体内でも出ているので、「光」をとってもらったほうが良いと思います。

○松本副座長

よろしいでしょうか。ありがとうございました。そのように訂正をお願いいたします。

それでは、私は慣れていないので随分時間をかけてしまって申しわけないのですが、5分ほどだけ休ませていただいてもよろしいでしょうか。55分から再開させてください。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○松本副座長

それでは、農薬シフルメトフェンの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含めて事務局より、まず動物代謝のところをお願い致します。

○山原専門職

まず冒頭、事務局よりおわび申し上げます。本剤につきましては評価書を先生方に御確認いただく際に全ての試験の報告書をお送りしておりませんで、大変御迷惑をおかけしました。報告書につきましてはPDFファイルでタブレットに御用意しておりますが、特に発生毒性試験につきましては、事務局よりボックスで御確認をお願いしておりましたデータにつきましては、抜粋版を御用意させていただきました。お手数をおかけいたします。本当に申しわけございません。

それでは、お手元に資料3を御準備ください。シフルメトフェン評価書案につきましては、御審議をお願いいたします。今回はインポートトレランス申請に係る評価依頼に関しまして、第4版の評価をお願いするものでございます。今回、海外の作物残留試験、28日間亜急性経皮毒性試験、28日間亜急性毒性試験、1年間慢性毒性試験（ラット）、2年間発がん性試験（ラット）、18カ月間発がん性試験（マウス）が追加されております。

3ページの経緯を御覧ください。本剤は2007年4月に第1版の答申、2010年1月に第2版の答申、2012年3月に第3版の答申をしております。第4版関係といたしましては、本年1月にインポートトレランス設定の要請がございました。また、本年6月に厚生労働大臣から残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請がございました。

9ページの28行目が本剤の構造式でございます。シフルメトフェンはアシルアセトニトリル骨格を有する殺虫剤（殺ダニ剤）でございます。

11ページ1. 動物体内運命試験でございます。小澤先生よりコメントはございませんと御連絡をいただいております。

11ページの28行目b. 吸収率の試験でございます。

12ページの4行目より【事務局より】のボックスでございますが、吸収率算出に用いた体組織中の残留率につきましては、体内分布試験ではなく、胆汁中排泄試験で得られたデータであることがわかりましたので、本文の記載を修正するとともに、後述の胆汁中排泄試験のデータに体組織中残留率を追記いたしました。このことにつきまして、細川先生、杉原先生より御確認をいただいております。

また、杉原先生より有効数字につきましてコメントがございました。御指摘に従いまし

て、糞中排泄率を修正いたしまして、表全体の数値を有効数字3桁で統一いたしました。御確認をいただければと思います。

13ページの3行目以降、③代謝の試験でございます。

15ページの4行目から【事務局より】のボックスでまとめておりますが、こちらの試験は最近のまとめ方に合わせまして、表3を標識体別に整理をいたしました。杉原先生、細川先生に御確認をいただいております。

16ページの21行目(2)泌乳ヤギの試験でございます。この試験につきましては今回申請者から提出されたデータではございませんが、JMPRの評価書に記載がありましたため、事務局で追記をさせていただきました。

結果につきましては、17ページの3行目以降でございます。投与放射能の78.5～89.6%TARが尿及び糞中に排泄され、体内残留放射能は僅かであったと。肝臓、次いで腎臓に高い残留放射能濃度が認められ、脂肪及び筋肉中の濃度は低かったという結果になっております。各試料中の代謝物につきましては、表6に示しております。

トリフルオロニトリル環標識体の投与後の臓器、組織及び乳汁中における主要代謝物はB-1でした。未変化体は脂肪でわずかに認められました。*tert*-ブチルフェニル環ラベルの試験では、代謝物A-2は脂肪に、代謝物I-033が乳汁に、代謝物I-023が腎臓にそれぞれ10%TRRを超えて認められました。

このページの13行目、14行目に細川先生より御修文をいただいております。この記載につきまして、杉原先生、細川先生にも御確認をいただいております。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○松本副座長

ありがとうございます。

幾つか御指摘いただいているようですけれども、杉原先生、適切に直っているのでしょうか。

○杉原専門委員

今の書き方に合わせて御修正いただきまして、これでよいかと思います。

○松本副座長

ありがとうございます。

1点、細川先生から御指摘いただいた17ページの13行、14行の未変化体の部分ですけれども、これはこれでよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

投与した未変化体というか、もとの物質がそのまま検出されたということで、未変化体シフルメトフェンと長く書くよりは未変化体だけでも結構だと思います。

○松本副座長

ありがとうございました。

それでは、今回、追加試験を含めて適切に修正されているようですので、植物体内運命

試験のほうをお願いいたします。

○山原専門職

18ページの4行目以降2. 植物体内運命試験でございます。今回、植物体内運命試験で追加されたデータはございません。

21ページの7～9行目、こちらは代謝経路の記載ぶりでございますが、事務局で記載整備をさせていただいております。

続きまして、3. 土壌中運命試験でございます。

21ページの14行目以降でございます。こちらは20行目、24行目でございますが、吉田先生より修正をいただいております。ありがとうございます。

22ページの14行目以降4. 水中運命試験でございます。こちらは21行目、27行目、31行目でございますが、吉田先生より御修文をいただいております。加水分解していないところで加水分解と記載していること。その「加水」という文字をとるという御趣旨と理解をしております。この修正につきまして、腰岡先生からも適切な修正ですとコメントをいただいております。

21行目と27行目でございますが、こちらは「加水」という文字をとりますと、どの条件で分解したのかがわからなくなるところもございまして、例えば27行目滅菌緩衝液中でのという文言を事務局で追記させていただいております。また、こちらの文言を21行目なども追記いたしますと全体が非常にくどくなってしまいますので、そのまま加水分解という形で生かしてみたいかという形で事務局から御提案差し上げていることもございます。こちらの記載ぶりにつきまして、御確認をいただければと思います。

24ページの6. 作物残留試験でございます。こちらは今回、海外の試験が追加されましたので、別紙4を追加するのとあわせて、評価書の25ページの3～8行目に結果を追記させていただいております。シフルメトフェンの最大残留値はアーモンド（外皮）で認められた2.05 mg/kgでした。また、可食部における最大残留値はトマト（果実）で認められました0.23 mg/kgでした。

25ページの1行目から【事務局より】のボックスでございますが、国内の作物残留試験につきましては、前の版で審議済みではございますが、代謝物AB-6及びAB-7の残留結果を改めて事務局で確認いたしましたところ、検出がなされておりましたので、それに合わせて本文と別紙3を修正しております。

25ページの11行目以降、こちらが推定摂取量でございます。

21行目から【事務局より】のボックスといたしまして、今回、食品摂取量のデータが更新されましたので、推定摂取量を再計算しました。吉田先生より、やまのいも及びみょうがは、全データが定量限界未満であったため摂取量の計算はしていないとあるが、みかんの果肉やももについても全データが定量限界未満でした。このあたりのデータの取扱いの基準はどうなっているのでしょうか。また、計算に用いましたぶどうの残留量は0.90 mg/kgが正しい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。

【事務局より】でございますが、吉田先生の御指摘のとおりでございますので、それにあわせて計算をいたしまして、表12の数字も修正をさせていただいております。

植物体内運命試験、環境の試験につきましては以上でございます。

○松本副座長

ありがとうございます。

御指摘いただいたのは21ページの土壌中運命試験についてですけれども、ここは吉田先生、これでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

これは抄録と照らし合わせたところ転記ミスが見つかった箇所の修正ですので、これで問題ないと思います。

○松本副座長

ありがとうございます。

次の22ページですけれども、加水分解のことで腰岡先生からも御意見をいただいている、今、事務局から条件のことがあるのではという御説明があったのですけれども、いかがでしょうか。

○吉田専門委員

水の中で光を当てずに暗黒下でインキュベートする試験のことをずっと加水分解試験と呼んでいるのですけれども、そこで出てくる分解物は化学的な見地から見て、必ずしも加水分解産物ではないものが出てきています。試験の名称の方は加水分解試験と、このままでよいと思うのですけれども、分解物の方は、やはり加水分解産物ではないものを加水分解物と言うのは気になりますので、そこは「加水」を取って分解物とするのがよいと思って修正いたしました。

事務局の方から、くどいようでどうのという御指摘があったのですが、その辺はフォローできていないのですけれども、どういうことでしょうか。

○山原専門職

吉田先生より21～31行目に3カ所それぞれ加水分解の「加水」という文字を落としてくださいといただいております。こちらは化学的に加水分解が行われていない場所につきましては落としていますが、例えば21行目と27行目でございます。

○横山課長補佐

補足で横から割って入ってすみません。今の吉田先生の御解説を伺いまして、21行目の事務局の修正についてはおかしいなと思ひまして、21行目の修正ですけれども、本試験におけるシフルメトフェンの分解は、事務局の追記した「加水」をとる代わりに、主語として「本試験における」という言葉を入れさせていただければと思います。

あと27行目のところは、分解経路がどこのものかと全体を読めば自明ではあるのですけれども、念のために主語的な感じで27行目は滅菌緩衝液中でのシフルメトフェンの分解経路はと書いてはどうかという事で御提案させていただきました。

○吉田専門委員

それで問題ないと思います。

○松本副座長

ありがとうございました。それでは、ここの部分は本試験におけるという記載を加えるということと、事務局提案の滅菌緩衝液中でのという追記をすることでよろしく願いいたします。

次は、24～25ページの事務局修正はよろしいでしょうか。それと25ページの下に吉田先生からデータの取り扱いについて御質問があって、御指摘のとおり直しましたということですけれども、ここはよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

それで大丈夫です。どうもありがとうございました。

○松本副座長

ありがとうございました。

それでは、腰岡先生、このへんは特に御追加等はございませんでしょうか。

○腰岡専門委員

いいと思います。

○松本副座長

それでは、次に一般薬理のほうに移りましょうか。よろしく申し上げます。

○山原専門職

26ページの3行目以降7. 一般薬理試験でございます。こちらの試験は今回追記・修正等はございません。

13行目以降が8. 急性毒性試験でございます。ラットを用いた経口毒性試験でございますが、LD₅₀が雌で2,000を超えるという結果が出ております。

27ページ、代謝物、原体混在物につきましても経口試験が行われておりまして、いずれもLD₅₀が2,000を超えるという結果が出ております。

27ページの14行目以降、亜急性の試験に進みたいと思います。こちら以降の試験の記載ぶりでございますが、最近の評価書に合わせて事務局で修正をしております。

15行目の(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)でございますが、こちらの修正につきましては、川口先生より御確認をいただいております。

18行目の(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)でございますが、こちらのまとめ方につきましても川口先生より御確認をいただいております。

29ページの(3)90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございますが、こちらの記載ぶりも川口先生に御確認をいただきました。

30ページの19行目以降、【事務局より】のボックスでございますが、イヌの亜急性毒性試験でございますが、1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められました体重増加抑制傾向につきまして、有意差のない僅かな変化ということもありまして、事務局ではARfDの

エンドポイントとはしませんでした。このことにつきまして、川口先生、佐藤先生より了解しましたとコメントをいただいております。

31ページの1行目(4)28日間亜急性経皮毒性試験(ラット)でございます。こちらは今回、追加された試験でございます。結果といたしましては5~7行目です。本試験におきまして、いずれの投与群でも検体投与による影響は認められなかったため、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量であります1,000 mg/kg体重/日であると考えられたとなっております。

10行目以降、こちらでも今回、追加された試験でございますが、(5)28日間亜急性毒性試験(ラット、代謝物B-1)でございます。毒性所見につきましては、表22のとおりでございます。結果といたしましては、本試験におきまして300 ppm以上投与群の雌雄で肝比重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大などが認められましたので、無毒性量は雌雄とも75 ppmであると考えられたとなっております。

先生方のコメントでございますが、32ページの3行目以降のボックスでございます。川口先生より、12,000 ppmの雄で認められました体重増加抑制につきまして、ARfDのエンドポイントと検討すべきではないかというコメントです。

その下の【事務局より】のボックスでございます。こちらの試験は体重の測定が1週間に1回ということ。また、投与1日から投与7日までの体重増加量が対照群48.1 gに対し投与群が25.9 gであり、有意に抑制されているものの軽微であるということ。また、同時期に摂餌量の減少が認められることなどから、ARfDのエンドポイントとしなくてもよいのではないかと考えております。御検討をいただければと思います。

佐藤先生より、 $\alpha_2\mu$ -グロブリンにつきまして、こちらはヒトに関連しないということで評価書に記載しないという理解でよろしいでしょうかとコメントをいただいております。こちらはヒトに対する毒性学的意義について、本文に入れている例がほかの剤でもございますので、31ページの18~21行目に結果とあわせて追記をしております。こちらの記載ぶりについても御確認をいただければと思います。

一般薬理、急性試験、亜急性試験につきましては以上でございます。

○松本副座長

ありがとうございました。

それでは、追加した試験を中心に審議させていただきますけれども、事務局からは全体として最近の評価書にまとめ方にあわせて削除なり文章を変えましたとのこと。

28ページの1行目からのラットの亜急性とか、90日のマウスの試験とかがありますが、このへんの書きぶりについては川口先生から了解しましたということなのですが、佐藤先生もこのへんはよろしいですね。私も特段問題ないと思います。

30ページに移りまして、ここも書きぶりの修正と、急性参照用量のエンドポイントについてですけれども、イヌの1,000 mg/kgで見られた体重増加抑制は僅かであることからエンドポイントとしませんでした。これも川口先生、佐藤先生から了承を得られていますの

で、私もこれで問題ないと思います。

31ページの(4)28日亜急性経皮毒性試験(ラット)、これは特に御指摘はありませんでした。

(5)28日亜急性毒性試験(ラット、代謝物B-1)という10%を超える代謝物の話ですけども、このことについて、川口先生から雄の85.3 mg/kg投与群、最高用量群ですが、これの体重抑制について急性参照用量の検討事項に考慮してはどうかということでしょうか。

○川口専門委員

一応審議したほうがいいかなと思って提案しました。

○松本副座長

事務局から今、御説明があったのですけれども、この剤は何か味覚というか、食味と書いてありましたけれども、味がかなり特徴的だそうで、この85.3 mg/kg群は摂餌量が3分の1から半分くらいしかないというようなことと、体重増加量への影響は軽微なのではないかというような事務局のお返事ですけども、よろしいでしょうか。

○川口専門委員

確認をしましたので、これでいいかと思います。

○松本副座長

ありがとうございます。

それでは、その次に佐藤先生から $\alpha_2\mu$ -グロブリンの話を指摘していただいて、事務局でこれまでのコメントの例を参考に追記していただいた部分があるのですけれども、佐藤先生、ここはいかがでしょうか。

○佐藤専門委員

今までこういう形で載せられていたということで理解しました。ありがとうございます。

○松本副座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性のところはそういうことでよろしいかと思います。次をお願いします。

○山原専門職

続きまして、32ページの5行目以降、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

(1)1年間慢性毒性試験(ラット)①でございます。33ページ、こちらの試験結果の記載ぶりの整理につきましても、川口先生に御確認をいただいております。

33ページの28行目以降のボックスでございます。この試験は前の版で発がん性は認められなかったとされておりました。この記載につきまして、本試験は1年間の試験でございますが、このような記載のままでよいかどうか。32ページにマーカー部、腫瘍性病変についての記載ぶりもございます。こちらとあわせて先生方に御相談を差し上げました。

川口先生から、違和感はありませんが、当日審議でお願いしますと。また、34ページでございますが、佐藤先生より、マーカー部分をこの試験の一番下の結論部分、33ページの

25～27行目に挿入するのがよいと思いますとコメントをいただいております。

34ページの5行目以降、今回、追加された試験でございます。（2）1年間慢性毒性試験（ラット）②でございます。この試験につきましては1用量で実施されておりますが、検査項目はガイドラインを充足していることから、毒性プロファイルを把握することは可能ではないかと事務局で考え、評価書に追記させていただいたものでございます。

毒性所見につきましては、表26でございます。本試験におきまして、6,000 ppm投与によりまして、雄で副腎皮質細胞空胞化、雌で副腎皮質細胞肥大及び卵巣間質腺細胞空胞化などが認められましたが、雄で腓限局性腺房細胞萎縮及び精巣間質細胞過形成が認められたという結果でございます。

表26の6,000 ppm投与群の雄でBUNの増加。雌でPTの延長につきましては、松本先生より削除と御修正をいただいております。

35ページの【事務局より】のボックスでございますが、ポツで申し上げますと2つ目でございます。雌のラットで認められました体重増加抑制につきましては、投与6週以降に認められた影響であることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。このことにつきまして御相談差し上げましたところ、川口先生、佐藤先生から御了解を得ております。

35ページの3行目以降、（3）1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。こちらの試験の記載ぶりにつきましても最近のまとめ方に合わせて整理しております。川口先生に御確認をいただいております。

36ページの18行目から、こちらが（4）2年間発がん性試験（ラット）①でございます。37ページに試験の結果でございますが、こちらの整理につきましても川口先生に御確認をいただいております。

38ページの1行目、今回、追加された試験です。（5）2年間発がん性試験（ラット）②でございます。こちらの試験につきましても1用量で実施されておりますが、検査項目はガイドラインを充足していることから、毒性プロファイルは把握することが可能ではないかと事務局で考え、評価書に追記させていただいたものでございます。

毒性所見は表30のとおりでございます。検体投与に関連した死亡率の増加は認められなかったと。腫瘍性病変として検体投与群の雄におきまして、精巣肝細胞腫の発生頻度の有意な増加が認められました。本腫瘍の発生頻度は試験実施施設における20年間の背景データの範囲内でありましたが、10年間の背景データを上回っていることから、検体投与の影響と考えられたとさせていただいております。

本文11行目でございますが、精巣間細胞腫瘍ではなくて、精巣間細胞腫ではないかというところで松本先生より御修正いただいております。

38ページの21行目（6）18か月間発がん性試験（マウス）①でございます。39ページでございます。こちらの試験の整理につきましても川口先生に御確認をいただいております。

39ページの21行目から今回、追加された試験でございます。（7）18か月間発がん性試

験（マウス）②でございます。本試験につきましても1用量で実施されておりますが、検査項目がガイドラインを充足しておりますことから、毒性プロファイルを把握することは可能ではないかと事務局では考えまして、追記させていただいたものでございます。

結果につきましては40ページの1行目以降でございます。検体投与に関連した死亡率の増加は認められませんでした。検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。検体投与群の雌で皮膚蒼白及び眼/眼瞼蒼白及び副腎の絶対及び比重量増加が認められました。また、雌雄の副腎において皮質細胞び慢性空胞化及び皮髄境界部に褐色色素沈着の発生頻度増加が認められました。発がん性は認められなかったという試験でございます。

慢性毒性試験、発がん性試験につきましては以上でございます。

○松本副座長

ありがとうございました。

今、御説明いただいたとおりで、これまでの書きぶりを修正したというところはどなたも御意見がないので、特段の意見のところについて見直していきたいと思います。

1つは33ページの下欄ですけれども、1年間慢性毒性試験のところでは発がん性は認められなかったという点をどうするかという【事務局より】の問いかけがありました。川口先生からは当日審議しましょうということで、佐藤先生からはマーカー部分、つまり32ページの15～16行目のところだと思いますけれども、腫瘍性病変についてはその発生頻度に対照群と検体投与群との間で差は認められなかった。これを生かすということですね。

川口先生、どうでしょうか。

○川口専門委員

正直どちらでもいいと思っておりますけれども、この記載ぶりに合わせるのが一番いいと思います。

○松本副座長

それでは、発がん試験と言ってしまうと1年間で足りないように思いますので、佐藤先生からの修文を採用させていただいて、1年間の慢性毒性試験だけでも、組織を十分に見たら、その腫瘍性病変はなかったということを文中に書いて済ませると言うのも変ですけれども、書いておくということにさせていただこうと思います。ありがとうございます。

次は、私が修正をかけたのですけれども、表26の34ページの一番下と35ページの一番上のBUNとPTの変化ですが、本当にごく僅かな変化なので、これはもう影響としなくていいと私は思いましたが、それでよろしいでしょうか。特段異論がなければ、そうさせていただきたいと思います。

次にあるのは肉眼所見を削除したのと、実は指摘していなかったのですけれども、37ページの8、9、10行のところ削除と削除の間で生きているのですが、元データを見ますと好酸球が減少したというのですけれども、もともと皆さんが御存じのとおり1%とか2%しかない好酸球が十何%減少した、有意だったということで、もう最近の精度の高い計数

器でも測定誤差範囲の中に入ってしまう変化なので、これもあわせて削除してしまえばどうかと思いましたがけれども、そういうことでよろしいでしょうか。当日で申しわけありません。

特段なければ、次に38ページの11行目ですけれども、これは精巣間細胞腫でよろしいですね。これを修正させていただきます。

今、事務局から御説明があったのですけれども、(5) 2年間発がん性試験(ラット)②ですが、1群しかないのですが、中身はガイドラインを充足しているということで、これはこれでよろしいでしょうか。

あとは同じことが39ページの(7) 18か月間発がん性試験(マウス)②も中身はガイドラインに充足しているということで追加された試験として、ここに書かれていて、特段の修正はございませんでした。

慢性試験につきましては以上ですけれども、何か御追加等はございますか。

○吉田委員

今回、何でこんな6,000までやってしまったかなというのはあるのですけれども、ラットの雄で出た精巣間細胞腫は投与によってF344で増えたということになりまして、書きませんけれども、発がん性に対するNOAELは1,500 ppmで一応とれているというような先生方の御認識でよろしいですか。

○松本副座長

今のお話の御理解で結構だと思います。

それでは、特になければ、どうしましょうか。発生毒性に行きますか。

○吉田委員

先生、もう一個すみません。今、気づいたのですけれども、38ページの表30で今回追記された試験ですが、雄の6,000 ppmの下の精細管萎縮及び間質細胞ライディッヒセルですね。間質細胞過形成の減少は毒性所見としてとりますか。

○松本副座長

精細管萎縮も含めてですか。

○吉田委員

萎縮も減少なのですか。

○堀部課長補佐

確認します。資料のIT申請に関するという背表紙のファイルがあると思いますけれども、答えから言うと減少なので、吉田先生のおっしゃるとおりなのですけれども。64ページを御覧ください。表12というのが下のほうにございまして、そこに精巣の所見がございまして、対照群に対して減少の所見ですので、萎縮の発生数が減った、間質細胞過形成の数が減った、ですので確かにとりませんね、すみません。

○松本副座長

川口先生、確認をしていただけましたか。

○川口専門委員

わかりました。

○松本副座長

佐藤先生もよろしいですか。

○佐藤専門委員

はい。

○松本副座長

御指摘をありがとうございました。コントロールより減少したということなので、精細管萎縮及び間質細胞過形成の減少という最後の1項目を削除するというところでよろしくお願いたします。

それでは、生殖発生に行っていないですか。

○横山課長補佐

生殖発生は急性参照用量の設定について熱い議論をしていただく可能性があるので、その前に遺伝毒性を少しいかがでしょうか。

○松本副座長

わかりました。今日はせっかく根岸先生と本間先生がいらっしゃっているので、次に遺伝毒性を先に済ませたいと思います。よろしくお願いたします。

○山原専門職

それでは、46ページの2行目以降、13. 遺伝毒性試験でございます。こちらは抄録の引用ページを本間先生より御修正いただいております。ありがとうございます。

表37の記載ぶりでございますが、より試験条件を詳細に記載すべきとの観点から、根岸先生に御修正をいただいております。

46ページの13行目以降、本間先生と根岸先生よりJMPRの評価書に記載のあるマウスリンフォーマ試験、こちらのコメントをいただいております。本来、事務局で事前に整理して、この試験の取り扱いにつきまして御確認をお願いすべきでしたが事務局の見落としで、申しわけありません。

先生方のコメントといたしましては、まず本間先生でございますが、JMPRの評価書では比較的新しいMLA試験で陽性となっています。陽性反応は、高い毒性、沈殿を伴うことが記載されていますが、詳しい内容が確認できません。評価書案通り不採用でいいかと思っております。

また、根岸先生からはJMPRには農薬抄録に記載されていない試験もいくつかあり、その中にマウスリンフォーマを使用した遺伝子突然変異の陽性が報告されています。また、EFSAのレポートにも簡単な記載があります。JMPRのレポートには毒性の見られた用量でのみ陽性であるとされていますし、いずれの報告でも、*in vivo*の遺伝毒性に問題はないと思っています。したがって、私も今回は農薬抄録のみを用いて評価することで構わないと考えますので、本間先生のご意見に賛成ですとコメントをいただいております。

47ページの代謝物/分解物及び原体混在物の試験でございます。こちらの表につきまして根岸先生から処理濃度につきまして御修正をいただいております。こちらは本試験ではなくて、用量設定試験の濃度を記載しておりました。そちらの御修正でございます。どうもありがとうございます。

あわせて、14. その他の試験でございますが、こちらは今回、修正やコメント等はありません。

遺伝毒性とその他の試験につきましては以上でございます。

○松本副座長

ありがとうございます。

今、御説明いただきましたように、1つは抄録に記載されていない試験がJMPRにあるようだということと一部陽性のものがあるようだということで、本間先生、根岸先生から御意見をいただいております。今、事務局から御説明があったのですけれども、本間先生、御追加等はございますか。

○本間専門委員

十分です。

○松本副座長

根岸先生はどうですか。

○根岸専門委員

私は表を直しましたので、その点だけ説明させていただきます。*in vitro*の復帰試験のほうは2回試験であって用量が違っていましたので、正確に書いたほうがいいのかと思いましたが、表37はそれぞれ正確に書かせてもらいました。海外の資料には幾つか試験があったのですけれども、はっきりと書かれているところは見つからなかったのですが、*in vivo*での遺伝毒性がないので、ということが書かれていましたので、今回幸いなことに抄録には何もないので、このままで評価してもらって全然問題ないのではないかと判断しました。本間先生の御意見に賛成です。

表38のほうは先ほど言うていただきましたけれども、用量設定試験ではなくて本試験のほうのドーズで書いたらいいと思いましたが直しました。細かく言うと、代謝物B-1とかAB-6というのも用量が違うもので試験がしてあったと思うのですけれども、範囲に入っているからいいかなとおもって、そのままにしましたので、もしほかと合わせるのでしたら、試験1、2という形で分けて書いていただいたほうがいいのかもしいと思います。

以上です。ですから、遺伝毒性に関しては特に問題なしでいいと思います。

○松本副座長

ありがとうございました。

特にこの評価書でいいのではないかとということですが、今、御指摘のあった1、2と分ける部分はどうしましょうか。事務局で調べていただくというふうにしますか。それとも、もうこれでまとめた形でいいとするか。

○本間専門委員

前も一回こういったことがあって議論をしたような気がするのですが、特に陰性で問題ないですので、このままでもいいのではないかと私は思います。

○松本副座長

ありがとうございます。

本間先生からそういう意見をいただきましたので、例えば陽性があったわけではないので、まとめてでもいいのではないですかということですので、よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

すみません。本間先生と根岸先生からの御指摘は原体の試験ということですか。今、JMPRの評価書を見ていましたら、代謝物B-1と代謝物B-3、AB-13の試験があって、代謝物B-1とB-3はやはりリンフォーマで陽性の結果が出ているみたいです。

緑の海外評価資料のタブ68の79ページから試験が始まっておりまして、具体的な表は80ページのTable12、Table13、84ページのTable14です。申しわけございません。

○堀部課長補佐

Amesだけではなくて、UDSまで結構細かいのをやられていまして、これは評価書に書いたほうがいいかなと思うのですが。すみません。

○本間専門委員

書くか書かないかは置いておいて、同時に染色体異常試験をやられていて、そちらのほうで陰性ですので、特に問題となるような遺伝毒性はないとは思いますが。書くか書かないかと言われると、どちらにしましょうか。内容がそれなりに書いてあるけれども、どこがポジティブかがわからない。

○横山課長補佐

恐らくこの表と本文に少し考察が書いてあったりして、そのコンビネーションである程度何がわかるようにはなっているようなので。ただ、さっき原体のほうの試験でJMPRの評価書の部分はあえて書かなくてもいいよという御判断もいただいているので、それとの関連性も含めて、書かないという御判断をいただくのも一つの手かなとは思いますが、今、見つけてしまったので、とりあえずお話をした上で取り扱いについて御意見をいただければと思った次第でございます。

○松本副座長

急な話ということと大事なことだと思いますので、それとこの評価書は今日は多分終わらないと思いますので、ゆっくり考えていただいて御判断いただいて、きれいにすることはいかがでしょうか。

○堀部課長補佐

後ほど書く書かないについて御指示いただければ、書いたほうがよいよという御指示があれば、すぐにでも事務局のほうで対応いたしますので、御助言いただければ幸いです。

○根岸専門委員

B-3というほうは評価書にない部分ですか。同じのが書いてあります。

○吉田委員

ブレイクとして何で去年のJMPRでということですが、最近JMPRはメタボライトについて書き込むことになっておりまして、特に遺伝毒性と急毒は最低でも加えるということで要求を出しているのです、こういう試験があるものは全部出しなさいと。ちゃんと出さなかったら評価をしませんということを決めましたので、そういうことで出てきたのだと思います。

○松本副座長

ありがとうございました。新しい知見を御紹介いただきました。

○根岸専門委員

B-1のほうのポジティブは高濃度でprecipitationが出るところと書いてあるので、入れなくても良いと思いますが、B-3はここでやはり評価しなければいけないものなら、入れないといけないかもしれないです。

○本間専門委員

B-3はAmes陽性。

○山添委員

T-100で出ているので。

○堀部課長補佐

どこで出てくるかも含めて、先生の御指摘のとおり、評価書内で問題となるものでなければ書かなくてもいいとか、そういうのもあるかもしれないので、代謝物なり混在物の情報をまず整理をして、評価に関連するものかどうかをまず確認させていただいた上で、その情報を付して先生方と御相談させていただくという形にさせていただければと思いますが、すみませんでした。

○松本副座長

では、今の事務局から御案内のとおりで、この後まとめていただいて、次回に審議するというところでよろしく願いいたします。

あと15分ほどになってしまったのですが、生殖発生毒性はどこかまで行きましようか。次に生殖発生毒性に入らせていただきます。お願いします。

○山本専門委員

よろしいでしょうか。私は月曜日の午前中にもう一遍、評価書を送り直して、データが届いて確認しましたとしてあったのですが、御確認をいただいていませんか。データがなくてコメントできないと文句を言っていますが、確認しました。

○堀部課長補佐

先生からいただいたものを私は拝見しまして、それが評価書に書いていないだけです、すみません。

○山本専門委員

確認していないと書いてあるので、確認したから。

○堀部課長補佐

拝見しました。すみません。

○松本副座長

よろしいでしょうか。

それでは、よろしく願いいたします。

○山原専門職

それでは、40ページの9行目以降、12. 生殖発生毒性試験でございます。

まず、(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。

41ページ、こちらの記載の整理につきましては、川口先生に御確認をいただいております。

42ページの【事務局より】のボックスでございますが、こちらの試験は親動物の体重につきましては、いずれも平均体重に有意差はなく、P世代の雌で投与6週～8週の増加量、F₁世代の雌で投与1週～2週の増加量にのみ有意差が見られた変化であることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということを1点。

また、こちらの表の毒性所見におきまして、児動物F₁の雌の1,500 ppm投与群で体重増加抑制が記載されておりますが、抄録データを確認しましたところ、児動物F₂の雌雄で認められた所見と思われたため、表の修正をしております。桑形先生、川口先生、山本先生に御了解を得ております。

43ページの(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。こちらの記載の整理につきましても川口先生に御確認をいただいております。

44ページの1行目から【事務局より】のボックスでございます。こちらはラットの試験、母動物の体重測定は投与期間中、毎日行われております。1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められました体重増加抑制につきましては、妊娠6～20日の増加量に統計学的有意差は見られておりますが、各測定時点における平均体重はいずれの投与群も統計学的有意差がある変化は認められておりません。このことから、この体重変化をARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらが1点。

もう一点といたしまして、母動物で重篤な毒性影響の認められない250 mg/kg体重/日投与群におきまして、胎児において胸骨分節不完全骨化が見られたことから、事務局案ではこの胎児への影響をARfDのエンドポイントとしましたが、海外評価機関ではARfDの設定不要としております。ARfDの設定につきまして御検討をお願いしておりました。

桑形先生からは胸骨不完全骨化は奇形ではなく変異に分類される変化です。本試験の骨格観察結果から骨格には影響を及ぼさないと判断できます。胸骨は骨化が遅い領域であり個体差が出やすい部位でもあります。また、この変異は各腹1～3匹/腹のみ(ほとんどが1匹)に出現していること、他領域に骨化不全が認められていないことから、ARfDのエンドポイントに該当しない変化と考えますとコメントをいただいております。また、母動物

の体重変化をARfDのエンドポイントとしないことに賛同いたしますとコメントをいただいております。

山本先生からも御確認をいただいております。

44ページの3行目以降、(3) 発生毒性試験(ウサギ)でございます。

45ページの1行目からのボックスでございます。桑形先生より、表中の胎児所見につきまして、骨化数の増加に有意差はありますが、毒性所見ではないと考えますということで削除いただいております。

事務局より事前に御相談を差し上げました点、1点目につきまして、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物につきまして、妊娠6～29日の体重増加量に減少傾向が見られます。こちらは統計学的に有意差がなく、僅かな変化ということから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。また、母動物で毒性影響の認められない250 mg/kg体重/日投与群におきまして、胎児で腰椎及び剣状突起の骨化数減少などが見られたことから、事務局案ではこの胎児への影響をARfDのエンドポイントとしましたが、海外評価機関ではいずれも設定不要と判断されております。ARfDの設定についても御検討をお願いしておりました。

桑形先生よりでございますが、こちらはボックス中ほどの下でございます。250 mg/kg投与群で見られました骨化数の減少につきましては、投与による影響と最終的には判断をしておりますが、試験施設内の背景データの範囲内であることが報告書にも記載があります。ただし、1,000 mg/kg投与群では範囲外のようなようです。したがって、250 mg/kg投与群で認められました骨化数の減少をARfDの設定のエンドポイントにする必要はないと考えますとコメントをいただいております。あわせて、海外評価機関におきまして、こちらの試験の取り扱い、また、ARfDの設定に関する記載ぶりにつきまして御質問をいただいております。

45ページの【事務局より】といたしまして、海外評価資料での記載ぶりを御紹介させていただきました。いずれの評価機関もエンドポイントと判断するときには詳細な記載がございますが、この試験は判断されていないこともございまして、詳細な記載につきましては、こちらでは確認することはできませんでした。

46ページ、【事務局より】の2点目といたしまして、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、こちらは有意差はございませんが、抄録のデータによりますと250 mg/kg体重/日投与群でも同様の体重変化は認められております。試験報告書でも対照群に対して、それぞれ1,000 mg/kg体重/日投与群ですと32.4%の減少、250 mg/kg体重/日投与群ですと24.3%の減少が認められておまして、いずれも統計学的有意差はございません。こちらの取り扱いにつきましても、念のため御確認いただけますと幸いです。

発生毒性試験につきましては以上でございます。

○松本副座長

ありがとうございます。

この発生毒性試験はARfDの設定で非常に大事な試験になりますので、よろしくお願

いたします。

まず2世代繁殖試験ですが、これは特段、書きぶりの修正だけで問題はありませんし、川口先生からも了解しましたということですのでけれども、桑形先生、山本先生、(1)の2世代試験についてコメントがありましたら、よろしくお願いします。

○山本専門委員

特にありません。

○松本副座長

ありがとうございます。特段コメントはないということでございます。

2つ目の発生毒性試験ですけれども、どうぞ。

○川口専門委員

44ページのボックスのところで、私から上記波線部分、当日審議お願いしますとありますが、これは勘違いでしたので無視してください。

○松本副座長

わかりました。では、この指摘はなしということにさせていただきます。

発生毒性試験につきましてはいかがでしょうか。よろしいですか。

桑形先生から胸骨の不完全骨化という点についてのコメントをいただいていますけれども、ここについて御解説をお願いできますか。

○桑形専門委員

評価書案の44ページのボックス内に記載したとおりで、胸骨不完全骨化は奇形、メジャーマルフォメーションではなくてマイナーマルフォメーションに入る分類で、生命の維持に重篤な変化ではないと判断される部位です。生データを事務局に先だって送っていただいてAppendix等を確認した結果、各腹ほとんど1匹のみで特にこの剤が胸骨の骨化に影響を及ぼすとも考えられませんし、ここは非常に骨化しにくい、骨化が最後に起こる部位で、私たちも対照群で不完全骨化が起きて困ることもよくあるので、この剤が胸骨の骨化に影響を及ぼす変化ではないと私は判断しました。したがって、弱い変化であるということもあって、ARfDのエンドポイントには該当しないと判断しました。

○松本副座長

ありがとうございます。

ARfDのエンドポイントとしないという御意見をいただきましたし、海外の評価書でもこの部分の設定には関係していないという、不要と判断をしているということもあるので、ありがとうございました。

それでは、この点はよろしいですか。山本先生もよろしいですか。

○山本専門委員

結構でございます。

○吉田委員

1点ですけれども、ラットの発生毒性試験は副腎にも影響が母動物に出ていますね。副

腎の影響はこの毒性、この剤で共通して出てくるような、特に繁殖毒性試験では母動物のほうはやや強く出ているので、やはりそういうことから、この影響は単回というよりも、副腎はどういう関係をしているかはわかりませんが、ひょっとしたらそういったこともあつてというか、母動物の毒性量であるということで桑形先生、よろしいでしょうか。

○桑形専門委員

ありがとうございます。

○松本副座長

ありがとうございます。急性参照用量の根拠にしないということになります。

それでは、(3) 発生毒性試験(ウサギ)についてです。まず、桑形先生から御意見をいただいています。

○桑形専門委員

評価書案の表36、44～45ページの表の中で、胎児のカラムの最後に尾椎骨化数増加というのが250及び1,000 mgのドーズのところに記載があるのでけれども、これは胎児はどちらかというと発達遅延があつて小さくなっているんで、余り骨化数が増加することはないかなというのと、ほかの毒性試験でその骨化を増進というか、カルシウム代謝か何かを亢進するような毒性がないので、これは数字的な有意差であつて毒性ではないと私は判断しました。

母動物の毒性影響が認められない250 mg投与群の胎児で腰椎及び剣状突起の骨化数が減少した。このことについてのARfDのエンドポイントにするか否かですけれども、45ページのボックスの下のほうに記載しましたが、結論としてはとても弱い変化で、最終的には毒性に影響としたのだけれども、施設内の背景、データ範囲であつたとか書いてありますし、数値を見ても、これはAppendixが私は見つけられなくて、Tableしかなかったのですけれども、非常に弱い変化だったので、1回で起こり得る変化ではないと判断しました。以上です。

○松本副座長

ありがとうございました。

骨化数の変化ともう一つ、胎児の胸骨分節不完全骨化についてということでしょうか。私の認識は間違っていますか。

○桑形専門委員

それは前で、ウサギは。

○松本副座長

骨化数の減少は特段問題ないというお話が一つありました。

○桑形専門委員

そうですね。胸骨の話はラットだったので、ウサギで問題になったのは、まず1つは尾椎骨化数の増加は毒性ではないと私は判断したのと、胎児に認められた骨化数の減少というものがARfDのエンドポイントになるかという議論についてはとても弱い変化であるこ

とから、私は1回で起こり得る変化ではないと判断しました。

○松本副座長

ごめんなさい。2つあったのですね。尾椎の骨化数増加というのは毒性ではないということと、今もお話しいただきましたけれども、骨化数の減少は急性参照用量の基準にはしない。そういう話ですけれども、山本先生、この点はいかがでしょう。

○山本専門委員

私は評価書を提出するときにデータがあったので、それだけ書きましたが、前もって桑形先生のを拝見しまして、先に出ていましたね。それも確認して異議はないと思って、それを記載し忘れております。桑形先生がおっしゃるとおりで、増えるのは大丈夫ですし、特に剣状突起のあたりは本当に問題はないところでありますので、これもあわせて、ここではエンドポイントとする必要はないと考えます。

○吉田委員

松本先生、そういう今の御議論であれば、本当に毒性とすべきかどうか。もし次回も継続審議ということになれば、それも含めて次回にお二人の先生にもう一度考えていただいたほうがすっきりするかもしれないと思うのですが、いかがでしょうか。

○松本副座長

どうしましょう。遺伝毒性は一つ残っているのですけれども。

○堀部課長補佐

ただ、その部分に関しては先生方に御確認をいただければ、ここの場で審議をする必要があるのかどうかということだけで、ここだけ判断いただければ、この剤は上がってしまうような気もするのですけれども。

○山本専門委員

私は桑形先生の御意見に異論はないですので、いいのではないかと思います、だめですか。

○堀部課長補佐

所見とはするけれども、ARFDのエンドポイントととらないのか、そもそも所見としても毒性ととらないのかというところをどう判断しましょうかというのが吉田先生の御指摘だと思います。

○山本専門委員

剣状突起については所見にする必要はないと思います。尾椎が増えるのも所見にする必要はないと思います。

○堀部課長補佐

もう一個残るのが腰椎の骨化数減少ですね。

○山本専門委員

それが微妙です。

○桑形専門委員

タブレットでは探し切れないのですけれども、Table16ですが、どのファイルですか。

○山本専門委員

ここに入っているのは名前が違いますね。

○山原専門職

ファイルでございますが、タブレットのシフ毒性の0703の抜粋の資料の59ページでございます。PDFのファイルのページで申し上げますと、21ページでございます。

○桑形専門委員

59ページのTable16です。Fetal Ossification Sitesとなっている表のVertebrae、Cervical、Thoracic、Lumber、Sacral、Caudalで該当するのはLumberなのですけれども、対照群が 6.52 ± 6.32 に対して250が 12.75 ± 0.28 、1,000が 12.9 ± 0.12 です。私は、最初は250を毒性にしたのだと思ったのですけれども、一応、申請者の落としどころとしては、自分たちの背景データが1,000 mgだと入らなかったということで、とはいえ有意差がついたから250はもう統計学的に有意差がついたということで毒性にしたのだなど。

ごめんなさい、それはThoracicを読んでいました。もう一度申し上げます。Lumberは6.52に対して250が6.24、1,000は6.52に対して6.16です。6ないし5の分布の中で有意差がついたぐらいなのですけれども、背景データ内か否かとは書いていながらも、最終判断はNOAELを50にしたのだとして、毒性にするかしないかと言われると、私は申請者の言うとおりでいいかなと、変更なしでいいかなと私は思います。

○山本専門委員

このデータから見る限り、桑形先生の意見は間違いがないと思います。

○松本副座長

ありがとうございました。ということでよろしいでしょうか。

○吉田委員

松本先生、もしそうであれば、先ほどの剤と同じなのですが、これは母動物の体重抑制も非常に微妙で、ここにはとっていないので、これをとらなかった理由を後でもよいのですが、今日はこれで先生方がこれは単回で起きないとして、とらないというのであれば、桑形先生にお願いして、ここで同じような文言を加えていただかないと、後から見た人がこのときは何でとらなかったかというのがわかりませんので、書いていただいたほうがいいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○松本副座長

考え方というか、根拠を書くということでよろしいでしょうか。確かに書いておいたほうが後で見たときにわかりやすいので、簡単に一文つくっていただくということでよろしいですか。

事務局、先ほどの遺伝毒性の部分と、少し文章追加が残ると、こういう感じでよろしいですか。

○横山課長補佐

作文ということで、非常に弱い変化で単回投与による影響とは考えられなかったためという案で1回つくってみまして、何か加えるものがございましたら、お願いできればと思います。

○松本副座長

ありがとうございました。

進め方が非常にまずくて時間ばかりをとってしまいましたけれども、この剤の47ページから、その他試験がありますが、ここはもう御意見、御修正等はございませんので、一応これで評価書は全て見終わりましたので、急性参照用量に行ってよろしいですか。

○横山課長補佐

まず、急性参照用量をお願いします。今のお話で急性参照用量につきましては57ページの表44がございすけれども、こちらのいずれもエンドポイントとは判断されないということだったかと思しますので、2つとも削除になります。1点だけ御確認をお願いしたいのですけれども、26ページの急性毒性試験、単回投与の試験で何か出ているというのはこれだけなのですけれども、表14の急性毒性試験の2,000 mg投与群で1例軟便があるのですが、これはエンドポイントにしなくてよいですか、というところだけ御確認いただければ。

○松本副座長

私はいいように思うのですけれども、どうでしょうか。

○佐藤専門委員

5匹中1例、いらぬのではないですか。

○松本副座長

多分大丈夫だと思いますけれども、桑形先生、山本先生、杉原先生も御経験でお感じになるところがあったら教えてください。

○桑形専門委員

とらなくていいと思います。

○松本副座長

よろしいですか。ということですので、急性参照用量を設定する所見はなかったということで、設定の必要はないということになります。

○横山課長補佐

そうしましたら、食品健康影響評価だけ念のため、書きぶりの御確認をいただいてもよろしいですか。すみません、あとちょっとだけお願いします。基本的に50ページからですけれども、最近の記載ぶりに合わせて記載しております。

51ページの8～10行目は、追加された1用量の試験ですけれども、精巣間細胞腫が認められたということで、発がん性はあるということで追記しております。また、暴露評価対象物質ですけれども、前回までの審議で12行目、13行目にありますとおり、親化合物と代謝物B-1と御設定いただいております。

今回、【事務局より】ということでB-1、28日の亜急性毒性試験の結果ですとか急毒が

追加されまして、事務局で見た範囲では親よりも完全に弱いということでもないかなと思いついて、このようにお伺いさせていただいた次第です。ただ、午前中、吉田先生から毒性の面でコメントをいただきまして、ラットの28日の代謝物B-1の試験ですね。こちらの認められた所見は非常に弱いものなので、親化合物と比べて毒性はそんなに違うと判断するのはむしろ難しいのかなという御意見をいただいております。

そうしますとB-1はラットでも認められるというものですので、毒性面で問題がないとすると、あとは残留面ですね。親と比べてたくさん残るかどうかというところで、暴露評価対象物質とするかどうかという点を御検討いただく必要がございます、その点に関しましては前回までの審議でも、なすでは親に比べてたくさん出ているので、暴露評価対象物質にしたという議論が残っています。

それと念のため、作物残留試験を御確認いただきまして、62ページの作物残留試験の結果を御覧いただきまして、やはりなすですね。最高値を比較していただきまして、親化合物に比べて代謝物B-1のほうがたくさん出ているようなデータもございまして、同じ果菜類のピーマンでも最大残留値こそ親は超えませんが、比較的高い値で残留しているというようなこともございまして、残留面という意味では比較的多く残るものかなと考えられまして、前回までの判断のままB-1を入れておくということでもよろしいかどうかという点について、念のため御確認いただければと思います。

その際に最近、評価書は暴露評価対象物質の選定の理由を丁寧に記載する傾向になってきておりまして、ラットでも認められるものということですので、その場合に親化合物と比べて残留量が比較的多いと考えられたので、というような理由で記載してもよろしいかどうかという点もあわせて御検討いただければと思います。長くなってすみません。

○松本副座長

今、事務局から御説明いただきました、ラットの代謝物として認められるのですけれども、B-1の代謝物について記載を残すということと、その理由を追加するという点はよろしいでしょうか。特に代謝の先生はよろしいでしょうか。

○杉原専門委員

B-1を残すので結構でございます。B-3は代謝のほうでは余り出てきていないのですけれども。

○松本副座長

腰岡先生、吉田先生、そのへんの残留量の話は今の御説明でよろしいでしょうか。ということですので、理由を追記していただくということでもよろしくお願いたします。

それでは、急性参照用量ですけれども、単回投与による影響は認められないということですので、設定しないということになります。

本日の審議を踏まえ、シフルメトフェンの一日摂取許容量ADIにつきましては、これは変わりませんが、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量である9.21 mg/kg体重/日を安全係数100で除しまして、ADIを0.092 mg/kg体重/日といたします。急性参照用量

につきましては設定する必要がないということでございます。

以上でございますけれども、皆様、延長しましたけれども、拙い司会で申しわけありませんでしたが、ありがとうございました。

○堀部課長補佐

日程の確認だけ。

○横山課長補佐

今回は10月14日水曜日を予定しております。幹事会につきましては9月11日金曜日を予定しております。どうぞよろしく願いいたします。

○堀部課長補佐

すみません、資料5を追加でお出ししたのですけれども、家畜産物の暴露評価対象物質の決め方について少しだけ幹事会でルールが変わりましたので、その点の御報告です。

簡単に申し上げますと、3ページの上の④を御覧いただければと思います。家畜代謝試験に関して、これまでは4つの試験が全部ないと暴露評価対象物質を決めないと言っていたのですが、一部その試験が足りなくても条件によっては暴露評価対象物質を決めることができるようになりました、という考え方の改定でございます。

時間がたっておりますので、後ほど植物、動物の先生のところに説明に参りたいと思います。評価書は事務局で気をつけてつくるようにしますので、それで御覧いただければと思います。

以上でございます。

○松本副座長

以上でよろしいでしょうか。

ないようですので、本当に長時間の御審議をありがとうございました。