

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第64回会合議事録

1. 日時 平成29年 5 月12日（金） 15:00～17:05

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（フルバリネート）の食品健康影響評価について

（2）その他

4. 出席者

（専門委員）

浅野座長、平塚座長代理、堀本座長代理、相磯専門委員、小澤専門委員、
桑形専門委員、佐藤専門委員、清家専門委員、豊田専門委員、林専門委員、
森田専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、岩船係長、
諧係長、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、海上技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 フルバリネート農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第64回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日からクールビズを実施しておりますので、御理解、御協

力のほどよろしく願いいたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方13名、専門参考人の先生1名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

まず、人事異動について報告させていただきます。

今日は都合により欠席させていただいているのですけれども、4月30日付で小林という者が専門職として着任しておりますので、報告申し上げます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めていきます。

本日の議題は、農薬（フルバリネート）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で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、よろしくお願いします。

事務局より、資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1、農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2、フルバリネート農薬・動物用医薬品評価書（案）（非公表）

資料3、論点整理ペーパー（非公表）

机上配付資料を3点用意しておりまして、これらは報告書の抜粋になります。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○浅野座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○浅野座長

それでは農薬（フルバリネート）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めまして、事務局より説明していただきますようお願いします。

○岩船係長

資料2をお願いいたします。フルバリネート評価書（案）第2版でございます。

こちらですが、農薬登録申請の適用拡大の дай ず に 係 る 評 価 依 頼、急性参照用量の設定について御検討をお願いするものでございます。

今回追加された試験は、 дай ず の 作物残留試験とラットを用いた28日間亜急性神経毒性試験でございます。

3ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。第2版関係の中の2017年、今年の2月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請を受けております。

7～8ページですが、要約については食品健康影響評価とあわせて修正させていただきます。

9ページをお願いいたします。28行目に6. 構造式が記載されておまして、その下の31行目の7. 開発の経緯でございますが、本剤は合成ピレスロイド系の殺虫剤でございます。神経細胞上の受容体におけるナトリウムチャンネルの開放時間を延長又はGABA受容体に拮抗剤として作用し神経伝達を抑制するものと考えられております。

11ページをお願いいたします。13行目のボックスの中で【事務局より】としまして、動物体内運命試験につきましては、今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめに従いまして一部記載を修正させていただきました。

平塚先生から特段、コメントはございません。

12ページの10行目からが②分布でございます。

14ページの2行目からが③代謝でございますが、基本的にこちらにも記載整備をさせていただいております。

代謝のパートの中の、15ページの14行目からですが、こちらはラットの代謝経路についてまとめて追記させていただいております。

同じページの20行目から④排泄になりますが、こちらについて、16ページの本文中についても記載整備を行っております。

動物体内運命試験は以上でございます。

食品健康影響評価のところは、どういたしましょうか。

○浅野座長

今、事務局より説明していただいた動物体内運命試験に関しまして、委員の先生方から追加コメントはありませんでしょうか。

○小澤専門委員

特にありません。

○赤池専門参考人

9 ページの 7. 開発の経緯の 33 行目になります。もともとは「神経細胞膜のナトリウムチャンネル」という文言を「神経細胞上の受容体におけるナトリウムチャンネル」と変更されていますけれども、これはどういう理由で変更されていますのでしょうか。もとの文章はオーケーなのですけれども、これになると薬理学的には間違っているような気がするものですから。

○横山課長補佐

神経膜というのがどこの膜なのかわからなかったのもう一度確認したところ、神経細胞の受容体だというふうに追加の説明がありまして、このように修正したものです。

○赤池専門参考人

ナトリウムチャンネルは基本的に受容体型ではなくて、電位依存性のもののみですので、そうすると受容体におけるナトリウムチャンネルという表現が事実と反するように思いますので、もとの表現のままにしておくか、神経細胞膜という表現は、いわゆる学術用語としては定着していますので特に。いわゆる細胞膜の表面に存在する細胞膜のことを神経細胞膜と表現します。

○山本専門委員

よろしいでしょうか。

実はこれは私がクレームをつけまして、最初は「神経膜」となっていたのです。なので、神経膜というのはないだろうというふうに事務局にお願いをして、調べていただいたものです。

○赤池専門参考人

ただ、複雑なのは、恐らくピレスロイドが主に作用するのは、ナトリウムチャンネルが高発現している部位ですので、軸索なのです。そうすると、神経細胞膜という表現もちょっと誤解を招くかもしれない。細胞膜であることは間違いないし、軸索の神経細胞膜も神経細胞膜ではあるのですが、神経細胞と言うと細胞体のほうを連想される方が多いということがあります。

もしかすると、表現は非常に難しいのかもしれませんが。確かに私も見落としていまして申しわけありません。少なくとも「神経膜の」では表現としてはおかしいというのは、そのとおりだと思います。

「神経細胞膜のナトリウムチャンネルの開放時間」というぐらいの表現でいかがでしょうか。

○浅野座長

よろしいですか。

「神経細胞膜のナトリウムチャンネル」という表現に変更していただきますよう、お願いします。

今、動物体内運命試験に関しましてのコメントは特に追加はなかったのですが、平塚先生が御予定の関係で早目に帰られる予定ですので、最後の食品健康影響評価のところで、小澤先生からいただいたコメントとあわせて、まず事務局から説明をお願いします。

○岩船係長

58ページのⅢ．食品健康影響評価をお願いいたします。

こちらの24行目から26行目の二重下線部分につきましてですが、59ページを御覧ください。ボックスの中の小澤先生からのコメントでございます。

二重下線部分に皮膚の掻痒感と動物代謝との関連が書かれていますが、この「動物代謝試験」とはどれを言うのでしょうか。動物体内運命試験で、確かに高投与量（218及び60 mg/kg体重）で皮膚への分布は高いとされていますが、代謝物ではないように思いますということに對しまして、この動物体内運命試験につきましては13ページを御覧ください。4行目からのb．分布②がこちらの試験に当たります。14ページの表に結果が記載されております。

また、この皮膚病変がみられた投与量と近いとは思いますが、ほとんどの動物体内運命試験の投与量でみられた皮膚病変の分布が高いだけで、掻痒感に対して経口的に吸収されたフルバリネートの関与が否定できない。食品健康影響評価に書くのは妥当であるか、少し疑問に感じます。第2版でありますから、追加の試験以外はあまり変更を加えないほうがよいかもしれませんが、議論はしていただいたほうがよいかと思っておりますという御意見をいただいております。

こちらの記載につきまして、初版の審議におきまして、毒性所見である皮膚病変に関し、かゆみを誘発する類似の化合物の情報を踏まえた発現メカニズムの考察について、申請者に回答を要求しておりました。

その回答なのですが、シアノ基を有するピレスロイドは経口摂取によって代謝されたシアン化合物がチオシアネートとなって、皮膚や胃の構成成分に結合することが報告されているということから、経口的に摂取された薬物の皮膚に高濃度に分布し、このことがかゆみを増大させ、結果的に引き起こす皮膚病変への影響に対し、無視できないのではないかとということが考えられますという考察をいただきまして、初版では本文中で、フルバリネートの代謝物が皮膚に高濃度に分布して、経口摂取で吸収されたフルバリネートの関与は否定できないという旨を記載する経緯がございました。

以上でございます。

○小澤専門委員

どうも、御説明ありがとうございました。

評価書と農薬抄録等では私はそこまで読めなかったものですから、ちょっと疑義を呈させていただきます。

背景がわかりましたので、これでよろしいのかとは思いますが、一応体内動態を勉強している者としては、例えばチオシアネートということであれば、S-ラベルの化合物

で確かに皮膚に残っているとか、そういった証拠がばっちりあれば、誰が評価書を見ても、これはそういうことなのかもしれないというのは読めるので、そういう意味で言えば、厳密にはわからないというところが正直なところではないかと思って、こういう意見を出させていただきました。

これで議論をしていただいたので、私はそれで結構です。あとは平塚先生の御意見がどうかということです。

○平塚座長代理

もうつけ加えることは何も。今の小澤先生のコメントでよろしいと思います。

○小澤専門委員

このようなところでよろしいですか。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、58ページの二重線の部分。これは初版に従ってこのまま残すということによろしいですね。

そうしましたら、植物体内運命試験につきまして御説明をお願いします。

○岩船係長

19ページからが植物体内運命試験でございます。

その前の18ページにつきましてですが、ボックスの中で【事務局より】といたしまして、植物体内運命試験については、今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い一部記載を修正しております。また、植物における主な代謝経路というのは、植物体内運命試験の最後ということで、23ページの6～9行目に記載させていただいております。

本多先生から特段のコメントはございません。

20ページから23ページにかけて記載整備を行っております。

23ページの11行目からが3．土壤中運命試験でございます。

25ページの24行目からが4．水中運命試験でございます。

29ページの1行目からが5．土壤残留試験でございます、これらについて、いずれも今回新たに追加されたデータはございませんでした。

12行目からが（1）作物残留試験でございます。こちらは今回一部追加された試験がございます、16～19行目につきまして、一部修正をさせていただいております。

こちらに関しまして、23行目のボックスの中で、清家先生からコメントをいただいております。作物残留試験の記載において、温州みかん（果皮）の残留値が初版の8.88 mg/kgから、今回6.87 mg/kgへ修正されていますが、初版の8.88 mg/kgは登録された使用方法に準じておらず、登録された使用方法で行った6.87 mg/kgを採用したという理解でよろしいでしょうかという御質問をいただいております、御質問のとおりでございます。最近の記載整備に従いまして、まず作物全体の最大残留値というのが17行目に記載されていると

おりで、キウイフルーツ（果皮）で11.5 mg/kg。また、可食部の最大残留値というのが温州みかん（果皮）で、6.87 mg/kgというふうに修正させていただいております。御確認いただければと思います。

作物残留試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

そうしましたら、最初の29ページまでは記載整備ということが行われております。

29ページに清家先生の御指摘がありますけれども、これに対する事務局案は、清家先生、いかがでしょうか。

○清家専門委員

ぱっと見たら残留値が下がるという形になってしまうので、この点だけ確認したくて、要は登録に従った方法だとこうなりますということを確認したかったので、こういう意見を出させてもらいました。

ありがとうございます。

○浅野座長

清家先生、追加のコメントはよろしいでしょうか。

○清家専門委員

大丈夫です。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、毒性のほうに進んでください。

○岩船係長

31ページを御覧ください。20行目からが7. 一般薬理試験でございます。

その上のボックスで【事務局より】としまして、①ですが、毒性試験におけるNOAELなどは審議済みですが、最近の記載に合わせて一部修正して反映しております。ARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期、用量などの追記を行っております。

②としまして、ADI設定根拠であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験において、LOAEL所見として肝細胞肥大が認められていないことから、各試験において肝肥大ガイドランスに沿った見直しを行いませんでした。

赤池先生からは、修正などはありませんというコメントをいただいております。

25行目から32ページにまたがって、一般薬理試験の試験概要が記載されております。表番号につきまして、豊田先生から御修正をいただいております。

一般薬理試験におきまして、中枢神経系などにおいて、最大無作用量が大体10～50 mg/kg体重という値が得られております。

33ページでございますが、2行目からが8. 急性毒性試験でございます。

7行目から表21、急性毒性試験概要（原体）が記載されております。

こちらはLD₅₀を見てみますと、小さい値で156～282 mg/kg体重という、比較的低い値をとっております。

34ページの7行目に表22、急性毒性試験概要（代謝物、原体混在物等）が記載されております。

こちらにおいては代謝物Dで、LD₅₀は500より低い値をとっておりますが、そのほかは全て500より大きい値をとっております。

35ページの表の下ボックスの中で、相磯先生からコメントをいただいております。網掛け部分の原体混在物－1の試験についてですが、100、500、2,500 mg/kg体重で実施されていて、これらの肺の変化は100 ppm投与群で生存した1匹にみられた所見です。古い年代の試験でよくみられる範囲の感染症と考えられるので、削除を提案しますという御意見をいただいております。

7. 一般薬理試験から9. 皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、最初に31ページの表の番号を修正いただいております。

32ページは出現時期を書かれていて、33～34ページで急性毒性試験を示されています。

これを見ますと、中枢神経系に割と低い用量から作用が出ている結果になっています。

35ページに相磯先生から御指摘がありました。原体混在物の肺気腫、うっ血、小結節。肺の所見です。これについて、100 ppmの投与群で生存例1例にみられた所見ということで、これは毒性所見として削除してもいいのではないかと御意見をいただいておりますけれども、この点についていかがでしょうか。

これは、その上のドーズに関しては出ていないのですね。

○相磯専門委員

ほかに肺の所見が出ていないので、これは削除してもいいのではないかと私は考えます。

○浅野座長

初版のときも、ここは特に問題なく進んでいると思うのですがけれども、これは相磯先生がおっしゃるように100だけ出ているというのはおかしい話ですね。

○相磯専門委員

しかも肺膿瘍となりますと、これはどうかということです。

○浅野座長

ほかの先生方はいかがですか。

佐藤先生、どうですか。

○佐藤専門委員

相磯先生の御提案に賛同します。

○浅野座長

あと、今日は豊田先生がいらっしゃいますね。

○豊田専門委員

実は前版の審議をざっと見たのですけれども、そのときにはこの所見にも触れられていて、それでもとりあえず残すという形にはなっていたみたいなのです。

ただ、先生のおっしゃるとおりだと思いますので、今回の会議で除くという判断でまとまるなら、それでよろしいのではないかと思います。

○浅野座長

ただ、先ほどの抄録の317ページに、2,500 mg/kg体重の1例では、肺の出血及びうっ血が、局所性膿瘍を伴って認められたというのがあるのです。これは最高用量になると思うのですけれども、100 mg/kg体重の1例だけではないということになりますね。

○豊田専門委員

小結節、肺の出血についてということですかね。

○浅野座長

いえ、肺の局所性膿瘍を伴った出血、うっ血。これも同様の所見として捉えられますね。

ここをあえて、初版を直す必要はないのではないかとというのが私の意見なのです。

○豊田専門委員

そうですか。前回の審議でも、やはり同じような感じになっていたと思うので、非常に疑われるけれども判断がしにくいので、そのままという形になっていたように思いまして、今回、私もコメントしなかったのですけれども。

○浅野座長

相磯先生、いかがでしょうか。これは2,500でもこのような所見は書かれているということ。

○相磯専門委員

感染症があるとする、ほかの動物にも小さな病変があってもおかしくないと思いますね。

この所見の小結節、肺膿瘍を、本当にこの剤の肺のプロファイルとしていいのかどうか。

○吉田委員

今回は急性参照用量にもしかわるのであれば、先生方にじっくり御議論いただくのですが、そうでないのであれば、今日は2時間ということもございますし、先に進んでいたいてまた戻るとか、そういうことでいかがでしょうか。

よろしく願いいたします。

○浅野座長

それでは、先に進めさせていただきます。

一応、初版ではここは毒性所見として残しているということを頭に置いて、次に進みたいと思います。

10. 亜急性毒性試験の説明をお願いいたします。

○岩船係長

35ページの13行目からが（１）90日間亜急性毒性試験（ラット）①でございます。

36ページの15行目のボックスの中で【事務局より】としまして、以下について御検討をお願いしております。

①としまして、150 ppm以上投与群の雌雄において、投与1週以降に体重増加抑制がみられていますが、同時に摂餌量が減少しているのも、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

②としまして、脱毛について、投与1週で、雄の150及び450 ppm投与群で12例中1例、雌の450 ppm投与群で12例中3例のみの発生で程度は軽度であったこと、痂皮及び創傷である皮膚病変については、投与1週で雄の150及び450 ppm投与群で各1例、雌の450 ppm投与群で0例で程度が軽度であることから、いずれもARfDのエンドポイントとしませんでしたということに対しまして、藤本先生からは①については投与1週以降でということもあるので、エンドポイントとしないとしてよいと思いますという御意見をいただいております。

②については、急性毒性試験では対応する所見がみられていません。投与1週での所見ということで、エンドポイントとする必要はないと考えますという御意見をいただいております。

佐藤先生からは、①につきまして了解しました。なお、ウサギの経皮投与試験でございますが、こちらは45ページを御覧ください。4～5行目の網掛けの部分でございます。こちらについても摂餌量減少と体重増加抑制がみられており、この摂餌量減少は忌避によるものではない可能性があります。摂餌量減少は中枢症状ではないことを議論、判断する必要があると思いますという御意見をいただいております。

②につきましては、代謝物の皮膚への分布に起因する所見であれば、このピレスロイド反応は、単回暴露でも起こり得る変化だと考えられます。ARfDのエンドポイントとしてよいと考えます。末梢神経末端への作用でかゆみや感覚異常が出ているのか、あるいは物理刺激かを判断する必要ありという御意見をいただいております。

37ページの2行目からが（２）90日間亜急性毒性試験（ラット）②でございます

15行目から表26としまして毒性所見が記載されておまして、38ページの表の中の網掛け部分につきまして、豊田先生から御修正をいただいております。

38ページの2行目から、ボックスの中で【事務局より】としまして、3つの御検討をお願いしております。

①につきましては所見の修正でございまして、50 mg/kg体重/日投与群の雌において、絶対及び対脳重量の減少がみられた臓器は卵巣であったことから、修正させていただきました。

②と③につきましてはARfDのエンドポイントの検討でございまして、②30 mg/kg体重/日以上投与群の雄及び50 mg/kg体重/日投与群の雌において、投与1週以降に体重増加抑

制がみられていますが、同時に摂餌量が減少しているので、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

③としまして、50 mg/kg体重/日投与群の雌雄で、投与1週以降にみられた異常歩行及び流涎過多について統計検定は行われていませんが、雄でそれぞれ20例中5例及び7例、雌でそれぞれ6例及び3例にみられましたので、エンドポイントとしました。

佐藤先生からは、②につきましては前述の議論ということで、前のところの（1）90日間亜急性毒性試験（ラット）①の増加抑制の意見と同じようなコメントで、前述の議論の結果に依存すると思いますというコメントをいただいております。

豊田先生からは、③については発現時期が記載されていませんが、28日間亜急性神経毒性試験の結果も考慮して、単回投与で発現する可能性ありと判断してよいと思いますという御意見をいただいております。

浅野先生からは、③について、この試験では、毎日2回の所見の観察をしたという記載がありながら、抄録の表では1～3週のくくりで所見がまとめられています。ただし、初回投与による異常歩行、流涎過多の可能性は否定できないので、ARfDのエンドポイントとしていいと考えますという御意見をいただいております。

藤本先生からは、③については28日間亜急性神経毒性試験の結果などから、これも投与初期からみられた所見である可能性が高いと思いますが、投与1週以降での所見ですので、エンドポイントとしなくてもよいと考えますという御意見をいただいております。

40ページの3行目からが（4）90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。

17行目から表30としまして毒性所見が記載されております。表の中の網掛け部分につきまして山本先生から御修正をいただいております。41ページの2行目のボックスの中が山本先生からのコメントでございます。表30の記載について、プラズマ細胞と形質細胞は同じ細胞を意味します。抄録も両者が混在していますが、どちらかに統一してはいかがでしょうかというコメントをいただきまして、形質細胞に統一して修正させていただいております。御確認いただければと思います。

その下の3行目からのボックスでございます。【事務局より】としまして、2点について御検討をお願いしております。

①としまして、30 mg/kg体重/日以上投与群の雄においてみられた体重増加抑制について、30及び100 mg/kg体重/日投与群では投与1週で体重に有意差がみられていますが、体重増加量は対照群に対して30 mg/kg体重/日投与群、50 mg/kg体重/日投与群、100 mg/kg体重/日投与群で、100 mg/kg体重/日投与群で一番小さな値の0.4であったことから、100 mg/kg体重/日投与群の雄の体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしました。

②としまして、皮膚病変について、投与1週に雄の30、50及び100 mg/kg体重/日投与群でそれぞれ10例中1例、10例中2例及び10例中2例、雌の30、50及び100 mg/kg体重/日投与群でそれぞれ10例中1例、10例中2例及び10例中3例の発生頻度であったことから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。

これらに対しまして、佐藤先生からは②については、先ほどの（１）90日間亜急性毒性試験（ラット）①の皮膚病変のコメントと同じというコメントをいただいております。

藤本先生からは、①につきましては摂餌量の減少もなく、１週間で体重の増加がほとんどないわけですから、投与初期からの影響だと考えてもよさそうですが、体重への影響ですし、判断に迷います。

②については、投与の継続に伴って頻度が上がっていることもありますので、単回投与の影響ではないと考えますという御同意の意見をいただいております。

豊田先生からは、①については雌雄ともゼロ週の時点で対照群の体重が低く、判断が難しいです。エンドポイントと積極的にはとりにくいところですよという御意見をいただいております。

42ページですが、平林先生から①について、ARfDのエンドポイントとして積極的に取り上げられなければならない所見とは考えにくいと思いますという御意見をいただいております。

相磯先生から、①についてはARfDのエンドポイントとはしません。報告書の摂餌量の推移のグラフを見ると、雄100 mg/kg体重/日と50 mg/kg体重/日の投与群は対照群を含むほかの群よりも高値で推移、特に雄100 mg/kg体重/日投与群の高値が目につきます。一方、体重値は雄の投与群で減少。特に100 mg/kg体重/日投与群の減少が目につくので、ラットが検体混入飼料を嫌って、餌の箱から餌をかき出したと考えられますという御意見をいただいております。

43ページの3行目でございます。こちらは今回追加された試験でございまして（６）28日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。毒性所見が13行目の表32に記載されております。本試験において、2 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で自発運動量の減少が認められたので、無毒性量は雌雄とも、その下の1 mg/kg体重/日であると考えられております。

44ページでございます。ボックスの中で【事務局より】としまして、御検討をお願いしております。

20 mg/kg体重/日投与群の雄において、活動性低下及び円背位、同投与群の雌で流涎が投与1日でみられたので、これらの所見をARfDのエンドポイントとしましたということで、こちらについては机上配付資料1を御覧ください。

まず、“hunched posture”、円背位のデータが示されております。四角で囲ってある部分でございます。3～4時間ごとに観察が行われておりまして、GR6というのが一番高用量の20 ppm投与群でございまして、こちらがDAY 1の9時から13時と、13時から16時にそれぞれ3例及び2例が認められておりまして、その後はしばらくみられていないという結果となっております。

2ページ目に移っていただきまして、“hypoactivity”、活動性低下のデータが示されております。こちらでも四角で囲ってあります。

同じくGR6の20 ppm投与群で、DAY 1の9時から13時のところで、1例ではございます

が認められております。

こういった所見を当該ARfDのエンドポイントとする案にさせていただいております。

評価書にお戻りいただきまして、またボックスの中ですが、EFSAでは本試験において同じように20 mg/kg体重/日投与群でみられた中枢神経作用をARfDのエンドポイントとしています。

こちらについて6名の先生から御同意をいただいております。

亜急性毒性は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

これはウサギもやりましたでしょうか。

○岩船係長

はい。網掛け部分は。

○浅野座長

わかりました。

○岩船係長

35ページの13行目から始まるラットの亜急性毒性試験での、佐藤先生からいただいたコメントなのですが、37ページのボックスにあります。佐藤先生の①のコメントの、ウサギの経皮投与試験で御指摘をいただいた箇所が網掛け部分となっております。

○浅野座長

それでは、まず36ページの90日間亜急性毒性試験（ラット）の所見に関してです。

事務局のほうから、摂餌量の減少と体重増加抑制ということで、ARfDのエンドポイントとしませんでしたというところですね。

これと関連して、先ほどの45ページのウサギでは、経皮投与ということで500 mg/kg体重以上の雄と、2,000 mg/kg体重の投与群の雌で摂餌量の減少という部分と関係してくると思いますけれども、最初の①の部分は摂餌量がともに体重増加抑制と一緒に減少しているので、一般的には混餌投与の場合の試験に関しましては、摂餌量の減少を伴った体重増加抑制のときには、ARfDのエンドポイントとしていないところなのだと思いますけれども、佐藤先生、これはいかがでしょうか。

○佐藤専門委員

これは積極的にとってくださいということではなくて、ちょっと議論したほうがいいのではないかとということでコメントさせていただきました。

経皮投与のウサギでも摂餌量の低下が出ているので、これが本当に忌避作用だけではなくて、神経に行って摂食中枢を抑制しているような、摂食行動を抑制するようなことになっていないかということを議論したほうがいいのではないかとということです。

そういうことはあり得ないと言え、それで納得します。

○浅野座長

投与量のところを見ていただきたいのですが、ラットのところでは150 ppm以上。

150 ppmというところ、8.5とか8.9 mg/kg体重のところですね。これに対してウサギのほうは500とか2,000というところですので、この辺から個人的にはこちらのほうはARfDをエンドポイントとしなくてもいいのではないかと考えたのですけれども、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

エンドポイントにする前に、本当に中枢に行っていないのかということを議論したほうがいいかと思って提案させていただきました。

ウサギのほうはかなり高用量なので、一般状態の低下があったから摂餌量が落ちたのだらうというふうに結論づければ、これはARfDのエンドポイントにしなくてもいいという結論になると思います。

○浅野座長

ほかの先生方、いかがですか。

まさに今、最後に佐藤先生が説明してくださった内容だと思います。こちらの90日間のほうは、やはり一般的な考えで、この用量では忌避反応があって、体重増加抑制があったと判断したいのですけれども、ほかの先生方はいかがでしょうか。

もし異論があればおっしゃってください。

相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

座長及び佐藤先生の御意見に賛成です。恐らくマウスでも忌避があると思いますので。

○浅野座長

豊田先生はよろしいですか。

○豊田専門委員

私も同じで、忌避であろうと判断します。

○浅野座長

それでは、①に関しましてはARfDのエンドポイントとしないということで進めたいと思います。

②の脱毛についてです。これが急性毒性試験でもみられていないということも含めて、皆さんはここをARfDのエンドポイントとする必要はないと考えているところだと思います。

それから、発現が投与1週からくっついていますので、初回から出ているかどうかは不明なところもありますけれども、先ほどの皮膚に分布するという所見も含めて佐藤先生より御指摘いただいているところなのですけれども、佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

これも少しずれるかもしれませんが、食品健康影響評価のところ、この皮膚のピレスロイド反応というのは、代謝物が分布して起こっている可能性は否定できませんと言っているが、単回でもそういったものをみられていますね。なので、単回投与でも代謝物は皮膚に分布して、それが急性期には反応しないで、それがアダプテーションを起こ

して何日か後に発生してくるということが十分考えられるので、食品健康影響評価で考察していることと齟齬が起るのではないかとということで挙げさせていただきました。

へ理屈みたいなコメントなのですけども。

○浅野座長

確認なのですけども、単回で認められているというのはどこの部分を言っていますか。

○佐藤専門委員

単回で代謝物が分布するという、代謝のデータですね。食品健康影響評価のところで、これらの皮膚の掻痒感とか、そういったものは代謝物が影響していることを否定できませんと言っているのです。ということは、このデータに戻ると、単回投与ではないのだけでも、出ているものをちゃんと考えなくていいのかということです。

○吉田委員

代謝の先生に少しお返事をいただいたほうがいいかと思います。

今回、アカゲザルも代謝試験をしているのです。アカゲザルということも含めて、ちょっとこのあたりを代謝の先生なり、赤池先生から御解説をいただいたらよろしいのでしょうか。

今後も繰り返し出てくるかもしれませんので、よろしくお願いします。

○浅野座長

可能性として、単回で出るとしたら掻痒感の部分ですね。痂皮形成はそれが連続してということだと思いますので、単回で認められる変化として考えてよろしいのでしょうか。

○山添委員

考えられる機序としては、先ほども出てきましたシアンからチオシアンになって、皮膚のところに残りやすいというのは、ほかのピレスロイドでもみられていることが一つ。

もう一つは、ラットに特有の代謝物の胆汁酸のコンジュゲートが、実は代謝物とできているのです。それがかなり、排泄の糞中を見ると。

ただし、これが体内でどの程度あるかのデータはありません。ホットのデータしかないのです。

胆汁酸のコンジュゲートで、実は胆汁酸というのはヒトでも掻痒感を出すもう一つの要因なのです。黄疸とか出てきたときに掻痒感が出てくるのは、胆汁酸の一部だと言われているので、可能性としては2つあります。

ただ、代謝物としては、胆汁酸のコンジュゲートは糞中でしか出ていないし、可能性としては消化管でエステル交換が起きて、その結果として胆汁酸コンジュゲートができて、糞中に出ていった可能性もあるので、これが体内に入っているという証拠はない時点で見ると、掻痒感を起こす原因としては、チオシアンが一番大きい要因だろうと考えます。

そうすると、チオシアンというのは加水分解で、消化管で分解されてシアンとして入って、血中を介して分布するわけですけども、そのときに多くの場合は、少量の場合はチオシアンとして処理をされて、尿中に出ていきます。過剰になった場合に初めて組織が回

ってしまって、たまってくるということなので、実際には非常に大量のとき、あるいは連続でキャパシティーをオーバーするような事態になって、初めてチオシアンが皮膚にたまるといふほうが考えやすいと思います。

○小澤専門委員

問題点は、単回投与ではこれがみられないのですか。

○佐藤専門委員

それを判断したいのです。

○小澤専門委員

ですから、それはもう投与量の問題に尽きるといえば尽きるので、先ほど事務局から教えてくださった、代謝試験はどれなのでしょうということに関しては、多分、私がこれかと挙げたものだと思うのです。

チオシアンのことは、私が無知だったためにそこまで考えが及んでいなかったのですが、それは代謝試験のほうも、それなりの高い用量ではあったと思うのです。

それが毒性試験で、単回投与ではみられなかったというか、そこを判断したいということなのですが、その用量と比較してどうなのだろうというのをもう一回振り返ったらいいかと思います。

私が見せていただいた、事務局からも教えていただいたのが14ページの表だと思うのです。これが218 mg/kg体重、60 mg/kg体重で両方とも、投与4日後というのはこの試験は連投ですか。

○山添委員

単回ではないですか。

○小澤専門委員

これは単回ですね。単回でこの用量だと皮膚にある程度行って、代謝試験ですから掻痒感が出ているかまでは見ていないと思いますが、要するに、炭素ラベルしたものが皮膚にある程度行っている。それが代謝の試験で見て言えることだと思うのです。

それと、単回でこれから判断したい試験の投与量はどうかというのは、どうですかね。

○浅野座長

単回で評価したいところは、8.5とかそのぐらい、8～9 mg/kg体重ぐらいです。

これは連投していますので、連投した場合に脱毛、痂皮。そこでかいた可能性はありますが、これも、これが単回で、掻痒感というのは結局、異常行動とかそういうのは捉えられていないので、単回での行動自体は捉えられていないという状況です。

○小澤専門委員

そういうことですか。なるほど。

○浅野座長

そうすると、先ほどの山添先生のお話も含めて、8～9 mg/kg体重という用量を連投した

場合に、やはりそういったものが蓄積されて出てきたと判断したほうが、代謝の観点からもよろしいと。

○小澤専門委員

そうではないかと思うのですけれども、それはどうなのですか。

○吉田委員

単純なのですけれども、急性毒性試験を見ると、かなり高いようで、2週間まで見ますね。それでも、少なくとも2週間では皮膚は単回投与では変化は出ませんということは明らかだと思います。

コーンオイルではセンシティブだけれども、それでも出てこないですねという。

○小澤専門委員

そうなると、代謝物が皮膚にとどまって、あとはいわゆる薬力学的というか、搔痒感に結びつく間の話になるので、そこは代謝もそうなのですが、一歩進んでというか、搔痒感が出るメカニズムの間の情報伝達系を考えなければいけないという問題になるのではないですか。

○浅野座長

赤池先生、いかがでしょうか。

○赤池専門参考人

かゆみはあまり知らないのですけれども、ただ、一般的にかゆみはヒスタミンとか、そういったアレルギー反応にかかわるオータコイド、伝達物質系がかかわってくると思います。

私も、この代謝物でどうかというのが。ただ、刺激をしたり、色々な形で絶対出ないということは言えないと思いますので難しいのですけれども、少なくとも、例えば単回投与で数日おくれて出た場合でも、これは急性参照用量の対象にはなってきます。そこが難しいところで、少なくとも投与して急性に出るということは考えづらいと思います。

ただ、山添先生も説明されていましたが、万が一高用量を投与したときには、それが代謝物として体内に単回投与でもたまってくるとことはあり得ると思います。

先ほど来の議論で、低用量の場合にそういったことが起こるというのは、絶対ないとは言えませんが、可能性としてはかなり低いのかと思われます。

○山添委員

もう一つの判断の基準の一つは、シアンが血中に入ったときに、一つはチオシアンで代謝をされる。もう一つ、それで処理できなくなったときにどういう現象が起きるかということ、シアンメトヘモグロビンなのです。血球に行くのです。

これは投与量が高いときに、確かに血球に毒性が出ているのです。その用量はかなり高い投与量のときだけ出てきていると思うのです。

そういうことを考えると、チオシアンで処理をされてしまって、通常は尿中に出ていきますから、青梅と一緒にですね。その処理をしているので、キャパシティーは持っている

わけです。

ですから、ある用量を超えた時点で初めてチオシアンが生成し、それが皮膚にたまるような状況という、2ステップを経たときだけ出てくると考えればいいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

林先生、どうぞ。

○林専門委員

こういうメカニズムの議論をするのは非常に重要なことだと思うのですが、今、ここで問題になっているのは、ARfDとしてこれをとるかどうかという問題なわけです。

それを混餌投与の90日間の試験の、それも1週間のスパンを見たデータをどういうふうに扱っていくかというのは、これは非常に難しい、今後にも残された問題だと思うのです。

それが本当に単回投与の影響であるということが明確にならない限り、私は個人的には、そのスペキュレーションだけでARfDをとるべきではないという考えです。

○浅野座長

ありがとうございました。

貴重な御意見を皆さんから、メカニズムを含めて非常に明快になってきたのではないかと思います。

この用量では、単回では起こり得ない変化だという判断をしてよろしいかと思います。

よろしいですね。

○佐藤専門委員

はい。納得しました。ありがとうございます。

○浅野座長

これですっきりしましたので、以後の判定に関しましても、ARfDを判断する際に用量を考えながら、症状が出て蓄積投与、反復投与で出てきた所見というふうに解釈したいと考えます。

したがって、②に関しましてはARfDのエンドポイントとしないということで進めていきたいと思います。

次は38ページに関しまして、①はよろしいですね。皆さん同意しているところです。

②もよろしいですね。先ほどと同じ議論になります。

③が50 mg/kg体重の雌雄で、投与1週以降でみられた異常歩行及び流涎の過多につきましては、ARfDのエンドポイントとするということで、これに異論がある先生はいらっしゃいますか。大丈夫ですか。

○林専門委員

やはりこれも1週間以降の話ですね。ですから、本当にそれは単回投与の影響を見ているのかどうかはわからないのです。

こういうものを全部ARfDのエンドポイントとして取り上げていくと、ARfDというものの定義自身が曖昧になってくるのではないかとこのところを危惧します。

○浅野座長

林先生、今のお答えについてなのですけれども、結局1週以降しかとれていないので、それ以前にあったかもしれないというのが逆にあるんですね。

ほかの試験とそれを合わせて総合判断して、また、用量的にも可能性があるということであれば、多分この薬剤に関しましてはほかの試験のところでARfDの設定ができると思うのですけれども、ここは最高用量で、ARfDのエンドポイントとしての試験のセッティングというのは、皆さんもオーケーではないかと考えているところなのです。

ですから、1週以降という測定のスパンがあるので、わからないのではないかとこのところ、あるかもしれないという両方があると思うのです。ほかの試験でもそれが出ているかどうかということを経合的に判断して、今、毒性の先生方はエンドポイントの判断としてよろしいのではないかとこの判断をしているのではないかと思います。

○林専門委員

その判断も十分尊重したいとは思っていますので、絶対にだめだということではないのですけれども、ARfDを決めるベースとして考えるのを、今後ともこういうふうに、混餌の90日試験の1週間のデータを使って、その可能性があるからということで見えていくのか、ARfDというのはもっと、本当にARfDを判断できる材料となる試験があった場合にそこで見えていくのか。その辺は考えておかないといけないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。もちろん、そのとおりです。

その上でこの試験を判断したいと思うのですけれども、3番目ですね。ARfDをエンドポイントとするということで、皆さん同意していらっしゃいますね。よろしいですね。

これはARfDの判断の試験の一つとさせていただきたいと思います。

○吉田委員

浅野先生。恐らく海外では、これは考えないということにはなります。これは皆さんの判断なので、一応参考だけです。混餌はとらないのが基本です。

○豊田専門委員

今回のこの試験についてコメントさせていただきました。

今回は50をとるということで同意したのですけれども、その判断の根拠としては28日間亜急性神経毒性試験で、より低い用量で、単回投与で初日に出ているというのが判断の一つの基準になっています。

ただ、この考えで行くと、既にはっきりしているものについて、それより高い用量の試験しかとらないことになるので、そういう判断基準はどうかと自分でも思っているのですけれども、この試験についてはそういう基準で臨んでいると私は判断しましたということだけです。

○吉田委員

わかりました。先生方の御判断として、今のは一応フラグはぼんと立てておいたという程度のことと考えればよろしいのですね。

○豊田専門委員

そうです。

○浅野座長

次、39ページに関しましては、投与1週以降ということを入れていただいているのですね。

40ページの表32。山本先生の御指摘を踏まえて修文がなされています。「形質細胞」と統一していただいています。

41ページに、最初の①が増加抑制の部分。これに関して、エンドポイントとしたということです。これは皆さんからも、全ての毒性の先生方から。

○瀧砂課長補佐

ここはエンドポイントとしてよいというものと、エンドポイントとしてとるのは難しいのではないかと御指摘をいただいております。

○浅野座長

そうですか。

①の部分ですね。体重増加抑制について30及び100の投与群、投与1週体重に有意差がみられているというところ。この部分で、対照群のゼロの22.5というのが少な過ぎるのではないかと御意見ですね。これで豊田先生はARfDのエンドポイントとして積極的にとりにくいというところでありましたけれども、豊田先生、いかがでしょうか。

○豊田専門委員

そうですね。体重に確かに差があるのですけれども、むしろ摂餌量が増えているということなのでも、摂餌量に関しては相磯先生が考察されていますように、掻き出ししている可能性は否定できないのではないかと思いますし、この試験については0週の時点で、対照群が雌雄ともに非常に体重が低くて、それで増加量も、果たして1週目の時点での増加量が本当に餌の量とかをきちんと反映できているのかと懸念があるものですから、これは積極的にARfDのエンドポイントにはとりにくいかと思いました。

○浅野座長

佐藤先生はいかがですか。

○佐藤専門委員

最初にコメントしたこともあったので、これはとってもいいのかと思ったのですけれども、単回で起こり得ないような変化だと判断してしまったので、とらなくてもよいと今、思っています。

○浅野座長

相磯先生、いかがでしょうか。

○相磯専門委員

これはもとの報告書のデータを見ますと、雄の対照群が大体5～6 gぐらいで、ずっと平均的な安定した摂餌量をとっています。

ところが、100 mg/kg体重/日投与群については初回1回目で7.1。そこからずっと6～7 gぐらいの摂餌量で、かなり変動しながら動いている。

最後は13週が終わってから、対照群と同じ摂餌量5.5 gとなっていて、対照群の6～5 gぐらいのずっと安定した摂餌量で発育が順調だということは、十分栄養が足りている。けれども、雄100 mg/kg体重/日を見ますと、対照群よりも摂餌量がかなり多いにもかかわらず体重が伸びていない。これは食べたいけれども食べられないで、一生懸命嫌がって掻き出しているという状況を物語っているのではないかと思います。

したがって、これは忌避によるものと考えています。

それから、その下の50 ppm群も、やはり100 mgと同じように、若干ほかの部分に比べて摂餌量が多いながらも、変動しながらも多いです。そういうことが、投与用量に応じた忌避の程度を表しているのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしますと、この①の部分はARfDのエンドポイントとしないという意見が全ての先生の御意見ですので、これはARfDのエンドポイントから外してください。

2番目の皮膚病変は、先ほどありました内容と同じですので、ARfDのエンドポイントとしないということで結論づけたいと思います。

続きまして、イヌの試験です。これは亜急性毒性試験は問題なくて、6か月の慢性毒性試験に移動したということで、これは皆さんから同意を得られています。

43ページ。今回追加された試験の28日間亜急性神経毒性試験です。

この内容につきまして、44ページ。20 mg/kg体重/日投与群の雄において、所見が認められていますので、これをARfDのエンドポイントとしたということです。これは皆さんから御同意を得られていますので、ARfDのエンドポイントとしたいと考えます。

これは確認ですけれども、43ページの6 mg/kg体重/日のFOBで、流涎は初回の影響はないわけですね。そうしましたら、20 mg/kg体重/日投与群で、ここにあるような一般状態が認められたということになります。

続いて、90日亜急性神経毒性試験。ここの部分は認められた時期を加えられているということになります。

45ページは、先ほどありました6か月のイヌの試験を慢性毒性試験に移したということになりますね。

亜急性毒性試験でほかに追加して、御意見がある先生方はいらっしゃいますか。大丈夫ですか。

そうしましたら、慢性毒性試験に進んでください。

○岩船係長

45ページの13行目からが、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

こちらにつきまして、表34としまして、46ページの一番上に記載されております。こちらの表の中の網掛け部分につきまして、豊田先生から御修正をいただいております。

同じページの3行目ございまして、(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。こちらにつきまして10行目の表35の表の中で、同じく網掛け部分について豊田先生から御修正をいただいております。

表の下20行目のボックスの中で【事務局より】といたしまして、25 mg/kg体重/日投与群の雌雄において、投与1週以降に4例中4例で認められた嘔吐をARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、47ページでございます。浅野先生から、本所見が、初回投与後の所見として否定できないということで、了解しましたというコメントをいただいております。

佐藤先生からも、了解いたしましたというコメントをいただいております。

まず、その下の豊田先生からの御意見なのですけれども、初日にみられたかどうか記載がなく、単回投与による影響かどうか判断しにくいように思います。

また、1週目の飼料嘔吐は5 mg/kg体重/日投与群の雄で4例中4例、雌で4例中3例、1 mg/kg体重/日投与群の雄で4例中2例、雌で4例中3例にも認められていますが、これらを含めないのは2週目以降の継続性を考慮してということでしょうかというコメントをいただいております。

こちらについては、机上配付資料で御用意しております。机上配付資料2を御覧ください。こちらは5 mg/kg体重/日投与群のデータでございますが、5 mg/kg体重/日投与群の雄は3ページでございます。

フッターの右下のページ番号で3ページを御覧ください。丸で囲んでおりまして、“Vomiting: Feed”、飼料ごとでございますが、投与1週目から出ておりまして、4例中4例出ております。

また、7ページを御覧ください。雌では4例中3例で、1週目で出ております。

続きまして、1 mg/kg体重/日投与群の雄でございますが、2ページでございます。雌が6ページに記載されております。

評価書に戻りまして、ボックスの中で平林先生からのコメントでございます。雄の5 mg/kg投与群でも25 mg/kg体重/日投与群と同じく、投与1週で4例中4例に嘔吐が認められています。もしこの所見をARfDのエンドポイントとするのであれば、雄の5 mg/kg体重/日投与群を外す理由はないのではないかと存じますというコメントをいただいております。

藤本先生のコメントでございます。投与初期から起こっている可能性は高いと思われますが、ほかにそれをサポートするデータがないので、ARfDのエンドポイントとしづらいと思います。参考資料となっている28日間亜急性毒性試験(イヌ)の1日目の観察がある

のではないかと思いますのですが、報告書がないようですというコメントをいただきました。

申請者に問い合わせたところ、報告書が提出されまして、報告書の抜粋を机上配付資料で御用意しておりまして、机上配付資料3を御覧ください。各群1例のデータなのですが、毒性所見と考えられた雌雄の25 mg/kg体重/日の嘔吐において、投与1日にみられておりまして、1日目以降においても頻度が多く見られております。

その下の5 mg/kg体重においても、雌雄において嘔吐のグレードは低く、発生頻度が少ないながらも、投与1日に見られております。

評価書にお戻りいただきまして、47ページの2行目でございます。(3) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。

こちらは48ページの13行目のボックスの中で【事務局より】としまして、まず①で、EPAでは1.0 mg/kg体重/日以上投与群で見られた異常姿勢、いら立ち及び一時的な活動亢進後の活動減少をaRfDのエンドポイントとし、NOAELを0.5 mg/kg体重/日、aRfDを0.005 mg/kg体重としています。これらの症状は投与3時間後でピークとなって、6時間後で消失して翌日の投与時には回復。投与期間中継続して発現したと記載されています。

前半の審議では毒性所見とされていませんでしたが、ARfDの御検討に当たって、念のため御確認ください。

②としまして、10 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄において、投与1週以降にみられた体重増加抑制について摂餌量減少を伴っているため、エンドポイントとはしませんでした。御検討くださいということにつきまして、佐藤先生からは①としましては、中枢症状として、ARfDのエンドポイントとしてよいと考えますというコメントをいただいております。

49ページは藤本先生のコメントでございますが、①としまして、影響は明らかで、エンドポイントとしてとる必要があると思いますというコメントをいただいております。

豊田先生から、①のコメントにつきましては、「最初の2週間に症状が認められたので、3週目から詳細な観察を開始した」とありまして、これも単回投与の影響かどうか明らかではありません。厳し目に見てとるという判断はありだと思いますが、神経毒性については28日間の試験でエンドポイントとして無毒性量が得られていることから、あえてとらなくてもいいのではと考えますという御意見をいただいております。

平林先生と浅野先生からも同様の御意見をいただいております、ARfDのエンドポイントとしなくていいと思いますという御意見をいただいております。

浅野先生から、この前半で、これらの所見について毒性としなかった経緯がありましたら当日教えてくださいということです。全般の審議時の議事録を確認しましたが、異常姿勢などの所見について、特段議論はされておりました。

また、相磯先生からも①についてARfDのエンドポイントにしないということで、これらの異常姿勢などの所見というのは、より高用量で実施されている薬理試験、急性毒性試験、亜急性毒性試験で認められていないので、毒性影響としないほうがよいと考えますという御意見をいただいております。

49ページの下の2行目からが(4)2年間発がん性試験(マウス)でございます。

50ページの8行目、表39につきまして、こちらの網掛け部分について、豊田先生から御修正いただいております。

表の下15行目のボックスの中で【事務局より】としまして、20 mg/kg体重/日投与群で投与1週でみられた痂皮は雄で60例中1例、雌で60例中3例であり、ほかの皮膚病変についても10 mg/kg体重/日投与群の雌雄で、いずれも60例中1例、20 mg/kg体重/日投与群の雄で60例中2例、雌で60例中3例。いずれも発生頻度が低いことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということにつきまして、各先生から御同意をいただいております。

慢性毒性試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、45ページに戻っていただいて、6か月の慢性毒性試験が、イヌの試験が入ってきました。

46ページの網掛け部分を豊田先生から修正をいただいております。

46ページの下(2)1年間慢性毒性試験(イヌ)の部分で、嘔吐の部分が今回のARfDの根拠とするかどうか、エンドポイントにするかどうかというところで御意見をいただいたところです。

これが初回から認められているかどうかということと、嘔吐という所見も含めて、豊田先生、御意見ををお願いします。

○豊田専門委員

まず、ARfDのエンドポイントとしてとるかどうかということで、初回投与で認められたか、あるいは、その可能性があるかというところが問題になると思うのですけれども、最初はそういう初日に見られたかという所見がなかったものですから、まず、とることはないのではないかと考えたのですけれども、配付資料3が28日の同じ用量で行っている試験で、初日にみられているということですね。同じ濃度でやっていますので、今回も初日に見られた可能性はあると判断できると思います。

その上でどこまでをとるかということで、最初の事務局の書き方ですと、単に頻度だけで見ているようにもとれてしまったのですけれども、「投与1週以降に」と書いてあるので、継続性を重視しているのかとコメントさせていただきました。

こちらも机上配付資料2のほうで、確かにおっしゃるとおり25 mg/kg体重の群では、ほかの群のと比べて初週から、長いものでは数十週に至るまで継続して認められているということを含めて最高用量のみをとるという判断になっていると思うので、そこは納得いたしました。初回でみられた可能性があると、28日の試験の1例の試験だけで言っているのかどうかということなのですから、言えるのであれば、これはエンドポイントとするべきであろうと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

これは全ての先生に伺いたいのですが、佐藤先生、いかがですか。

○佐藤専門委員

用量まではしっかり見なかったのですが、下の用量から出ているので、とるかということとはとっていいと思います。どこからとるかということが議論的だと思います。

○浅野座長

どこからとればいいですか。

○佐藤専門委員

悩むところです。

○浅野座長

相磯先生、いかがですか。

○相磯専門委員

豊田先生の御説明に納得しました。やはりエンドポイントとしてとっていいと思います。ただ、用量も含めて考えて、これは所見が嘔吐ですね。イヌで出やすい嘔吐ということ。これをARfDの設定根拠として挙げる上で、圧倒的にその後も引き続き継続しておいて25 mg/kg体重/日投与群、これは毒性所見としてもいいと思うのですが、25 mg/kg体重/日投与群をARfDの設定根拠としてとるという結論でよろしいですか。

○吉田委員

先生、多分これはARfDのガイダンスにも書かれておりますし、アメリカもヨーロッパも全部同じだと思うのですが、局所作用かどうかをよく見ようというのは、消化器症状は例えば神経症状とか、一過性の体重減少とは違うように考えなければいけないというのは、申しわけないのですが急性参照用量設定の基本中のキでございます。

もちろんケース・バイ・ケースなのですが、抄録の4ページを御覧ください。今回はイヌでカプセル投与しているのですが、薬品様臭のある剤でございます。こういうものをカプセル投与したときにイヌがどうなるか。特に消化管とか、1年間やっても何も胃とかは出ていないということに対して、問題はこれを中枢症状としてとるかどうかということなのですが、もしそうであればそうであろう。今日は赤池先生がいらっしゃるので力強く言うてしまうのですが、

しかし、やはり局所刺激に対しては非常に注意深くARfDの根拠としなければ、実を言うと、この剤は既にほかの国でも大分前に評価をしていますけれども、これは一切とっていないですね。

これは、最初のガイダンスあるいは複数あるARfDに関する文献にも、消化器症状あるいは肝臓や腎臓に影響ととるのは、混餌投与と同じように非常に注意深くあるべきだというのが、ARfDをそもそも決めるときの基本でございます。

ですから、単回投与で起きたことは確実です。それはあるけれども、ARfDの根拠とす

べきかどうかということでございます。特にイヌです。

○浅野座長

率直に申し上げて、この剤の場合はそういう剤の物理化学的な性状もありますね。そういうのもあったところで嘔吐というのを設定根拠にするかどうかなのですけれども、単なる反射のような嘔吐ではなくて、中枢神経系を介するような重篤な、そういう毒性学的に意義があるかどうかという点。

赤池先生、お願いいたします。

○赤池専門参考人

それは中枢神経系の専門家といっても、なかなか判断する材料が少ないので難しいです。ただ、一つ気になりますのが、これはピレスロイドですので、急性的に中枢神経系にある種の興奮作用を示して、この剤がある程度においとか刺激のあるものであった場合に影響が出て、より強く反応が出たという可能性はあり得ると思います。

ただ、少なくとも中枢神経刺激だけで出る可能性は少ないのかと思いますので、少なくとも中枢神経系の、例えば嘔吐中枢を刺激するとか、これはデータが全くないので、あくまでここにある材料だけでの推論ということにはなりませんけれども、においとかそういったものを除いて考えた場合には、可能性はない、あるいは極めて低いと考えたほうがよいように思います。

○吉田委員

浅野先生、赤池先生にもう一度お尋ねしたいのですが、そういったときは、例えば急性参照用量とかを決めるときは、複数の所見があると安心してそこに設定できるのですけれども、今回は嘔吐だけで、例えばそのほかに、イヌが弱ったりというGABAergicなものはみられないような感じがするのです。

○赤池専門参考人

まさにそのとおりです。

あと、もし中枢神経刺激によるものであるとした場合、もちろんイヌは嘔吐しやすい動物種で感受性が高いということもありますけれども、少なくとも高用量で、ほかの動物種でも嘔吐という症状がかなりはっきり出てくる可能性は高いと思います。

そういうふうに考えますと、ほかの動物種ではっきりした嘔吐というのは、高用量でもたしかなかったですね。

○吉田委員

げっ歯類は起きないような感じがします。

○赤池専門参考人

ただ、例えばモルヒネなどは明らかに起こしますので、いわゆる化学受容器引金帯とか嘔吐中枢を直接刺激する場合には、げっ歯類といえども起こすということで、もちろん絶対的な判断にはなりませんけれども、ある程度の参考にはなると思います。

そういったものがみられていないということも含めて考えますと、純粋な中枢神経刺激

によって嘔吐を起こしている可能性は、先ほど来申し上げていますように、低いのではないかと。ただ、仮に嘔吐があるとした場合に、そういうにおいに過敏になってきている可能性は否定できないと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうすると、先ほどの用量の点で、赤池先生、25 mg/kg体重/日投与群というのが長い期間嘔吐を示しているのです。その下の5 mg/kg体重/日投与群というのは単回。最初のところで終わっているという状況なのです。

そうすると、25 mg/kg体重/日投与群のほうは単純な物性以外の影響があるとも考えられるのでしょうか。

○赤池専門参考人

ただ、連続投与していますね。ですから、仮にそういったにおいとか刺激とかによる場合には、それが強ければそれだけの作用で、ずっと嘔吐が続くということは当然あり得ますので、そういったものに対してあまり毒性をもしとらないということであれば、とることは難しいと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

いずれにしても、この農薬に関しましては、嘔吐に関連したそのほかの所見というのがみられていないのですね。そうしたところで、嘔吐というのをARfDのエンドポイントにするかしないかというところで、一つの提案としては、これは除くということもできると思うのですけれども、いかがでしょうか。

少なくとも2年間の試験においては、これが初回に出たかどうかというのはわからないところですね。1から3でくくられています。そういった点も含めてARfDの設定根拠としないということを提案したいのですけれども、毒性の先生方、いかがでしょうか。

それでは、豊田先生。

○豊田専門委員

中枢反応で起きた可能性は低いであろうというのが赤池先生の御意見ですので、そこらは納得いたしました。

以前にこの部会で刺激性のある物質で嘔吐が問題になったことがあったと思うのですけれども、この剤ではそういった報告がないので、非常に判断には苦しいところだったと思うのですけれども、今のでよくわかりました。

ありがとうございます。

○浅野座長

ほかの先生方、よろしいですか。

○佐藤専門委員

混餌飼料でも、餌を食わないとか忌避反応も見られているので、やはりこれは先生方の

御説明を聞いたら、忌避にも関連するような物理的な反応が出ているのではないかと判断します。

○浅野座長

わかりました。

それでは、この部分に関しましては46ページの事務局案のところは、これをエンドポイントとしないということをお願いいたします。

48ページの四角に囲われた部分は。

○濱砂課長補佐

②は御了解いただいております、①に関してはエンドポイントとしたほうがよいという先生方と、とらなくてよいという先生方とで分かれております。

○浅野座長

ここですね。この異常姿勢とかいらい立ち及び一時的な活動亢進後の活動減少。これをEPAでは1 mg/kg体重/日以上以上の投与群での所見としてARfDのエンドポイントとしているということなのですが、これはただ、たしか初回から認められているかというデータはないのですね。

佐藤先生はエンドポイントとしてよいと考えている。

佐藤先生、いかがでしょうか。

○佐藤専門委員

症状が症状だったので、単回でも出るかと思ったのですが、顕在化してきているのが2週間以降なので、多分最初はなかったのだろうと今、思います。なので取り下げたいと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしたら、ここはARfDのエンドポイントとしないということによろしいでしょうか。

2番目はよろしいですね。

最後が2年間発がん性試験の部分ですね。50ページで豊田先生に修文をいただいています。50ページの【事務局より】の部分は、これもARfDのエンドポイントとしないと、先ほどの結論と共通の部分ですので、事務局案で進めたいと思います。

そのほかに、慢性毒性試験に関しましてコメントはありますか。

○吉田委員

今のラットの2年間で、エンドポイントにしないということは先生方の御判断なのですが、もしそこに症状があるならば、入れておくだけは入れておかないといけないのではないですか。表36に入っていないですね。

○濱砂課長補佐

こちらは初版の時点で、毒性所見と御判断いただいていないものでございます。

○吉田委員

しかし、今回ARfDで。

○濱砂課長補佐

エンドポイントも、これはとらないとなりましたので、そのままでいいかと。

○吉田委員

エンドポイントとしてとらないということは、ここには神経症状はなかったということですか。この神経症状全てが、今回私たちが議論しているのは初期かどうかということだったのですけれども、もしこれが、その前提としてそういうのがあったということでも表36からは逸脱していますね。それで、あったけれども初期ではないというのであれば、あったということは記載しておかないと、後の人にわからなくないですか。

○浅野座長

事務局からこの案をいただいた時点で、これは所見がなかったのですけれども、初版で毒性ではないと判断されたのですか。

○濱砂課長補佐

初版の時点から、こちらの所見についてはこの表に入れないという、毒性所見としないということで評価されているものでございます。

○吉田委員

これは毒性としないという議事録が残っているのですね。

○濱砂課長補佐

評価書ができた時点で入っていませんので、事務局としてはそのように判断いたしました。

○吉田委員

御提案なのですが、確かにそのときはADIしか見ないという時期でしたけれども、今回それに私たちが気づいたのであれば、ARfDの設定に使うわけではないので、これは入れておいたほうが。またこの試験に、ARfDの設定根拠に最初からさわらないでそのままというならば、なるべく初版を触らないということになりますけれども、議論をした上でこれはとらないということなので、ここは一言入れておいたほうが、次の版の人のためには親切なのではないでしょうか。

いかがでしょうか。

○相磯専門委員

今の1 mg/kg体重/日以上 of 投与群でみられた所見ですね。これについてですけれども、この試験はオリーブオイルとかで強制経口投与でやっているのです。全体の動物数が1,190匹、約1,200匹を使っています、1分に1匹やると約20時間。30秒に1匹で10時間。要するに数チームでやっていて、これが1 mg/kg体重/日以上 of 群と、対照群とチームが違うのではないかと。その所見のとり方、あるいは今、2週以上で所見が出てきているということなので、1週目に何か嫌な思いをして、2週以降に騒ぎ始めた。ちょうど3時間がピークということは、どのラボでも大体午前中に投与を終わらせるふうに設定すると思うの

で、9時から始めて12時ぐらいに大体ピークが来て、そこ以降は沈静化するという構図になっているのではないかと、私は単に推測していますけれども、これを本当に所見としていいのかどうかというのは、やはり申請者に本当にそうなのかと、確認をとっていいのかどうかというのは。

○吉田委員

もうこれはフルセットで出ておりますし、GLPですし、申しわけないですけれども、スペキュレーションではなくエビデンスベースで議論をしていただきたいので、もしこれをとるならとる、とらないならとらないで私はいいいのですけれども、もしこれを所見として入れる、この1で出た何らかの神経症状にかかわるものをとるのであれば、そこに記載するだけの話ですけれども、もしこれは投与に影響が出ないから要らないのだということであれば、それは別に先生方の御判断だと思います。

○山添委員

先ほどの時間の問題なのですが、実は7週の動物に投与したときの血中濃度の推移のデータが1983年に論文になっています。そのときではラットで3～4時間で最高血中濃度になっています。ですから、このときに出てくるのは不思議ではありません。

○相磯専門委員

あと、もう一点ですけれども、例えば90日試験などでも20 ppmで全く毒性所見がなしになっていますね。それから、急性試験でもこの用量、1 mg/kg当たりのところでこういった症状が出ているというのですけれども、急性試験をもっと高用量でやっているのです。異常姿勢だとかいら立ちといった所見が、一つだけあるのは経口のICRマウスで、行動の活発化だとか歩行不良といったものがあるぐらいですかね。これは間代性痙攣の発作が出ているぐらいの用量ですから、このような低い濃度でこういった神経症状が本当に出ると考えていいのでしょうかというのが、率直な疑問です。

○吉田委員

事務局にすみません。神経症状を見られたのは、抄録では何ページかに書いてありますか。

○横山課長補佐

抄録には具体例がないので、報告書のほうをお示しします。

○吉田委員

見ていただいたほうがいいかと思います。

○横山課長補佐

報告書が出るまでなのですが、ちなみに、相磯先生からほかの試験ではという話があったのですが、43ページの28日間のラットの試験はコーン油で強制経口投与しておりまして、2 mg/kg体重/日ぐらいからは自発運動の減少なども出ているという情報もございます。

○相磯専門委員

自発運動の減少はいいのですけれども、行動の活発化は何か。

○横山課長補佐

報告書が出ましたので。

○瀧砂課長補佐

タブレットの左上のタブをお願いいたします。TABLE 11と出ているものです。左の0から、それぞれ各用量が上がっていきまして、例えば一番上の所見だと、投与92週以降のものであります。

報告書が重いので、出るまで時間がかかります。すみません。

よろしいでしょうか。TABLE 11が左上に書いてあるものです。73ページです。

右に行くほど用量が上がっておりまして、各所見で出ている量でございます。

色々と各所見のものが出ています。

該当部分は紙で用意したいと思いますので、先に次の部分に移動するのも一つの手かと思えます。

○浅野座長

それでは、生殖発生毒性試験のところをお願いいたします。

○吉田委員

その前に浅野先生、今回投与方法のことがありましたので、強制経口のものは溶媒が何であったかを追記してください。

事務局、よろしくお願いします。追記していないのがあるので。

○浅野座長

それでは、生殖発生をお願いします。

○岩船係長

続きまして51ページでございます。2行目からが12. 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)が3行目からでございます。17行目に堀本先生からコメントをいただいております。

15行目の本文中の表現につきまして、交配能と繁殖能を分けずにまとめて「繁殖能に対する影響は認められなかった」を採用しているように思いますが、御確認くださいということにつきまして、最近の記載ぶりを確認させていただきまして修正させていただきました。御確認いただければと思います。

52ページの18行目からが(3) 発生毒性試験(ラット)でございます。

53ページの表の下2行目のボックスの中でございます。【事務局より】としまして、10 mg/kg体重/日投与群の全例で見られた流産について、8例で妊娠7日以降、11例で妊娠8日以降に発現している、ARfDのエンドポイントとしましたということに対して、山本先生と桑形先生から御同意をいただいております。

53ページの4行目からが(4) 発生毒性試験(ラット)でございます。こちらは同じページの12行目のボックスの中で、堀本先生よりコメントをいただいております。

EPAの資料に発生毒性試験が記載されていますが、これまでこの試験が会議で評価書に反映されなかった理由などがわかるようでしたら、教えてください。また、この試験の無毒性量は母動物が5 mg/kg体重/日、胎児は15 mg/kg体重/日となっています。詳細が不明か、それとも投与が長いためでしょうかということにつきまして【事務局より】といたしまして、初版審議時の議事録などを確認させていただきましたが、特段議論はされていないという状況でございました。

その下の14行目からが（５）発生毒性試験（ウサギ）でございます。

54ページの10行目から【事務局より】としまして、報告書では、食欲不振についての具体的な発現時期に関する記載はなく、摂餌量も測定されていませんが、母動物の体重については妊娠6～18日で125 mg/kg体重/日投与群において総増加量の有意な減少が認められており、体重変化量は妊娠6～11日の対照群でマイナス45 g、125 mg/kg体重/日投与群でマイナス341 gでしたので、体重減少をARfDのエンドポイントとしましたということにつきまして、山本先生、堀本先生、桑形先生から御同意をいただいております。

堀本先生と桑形先生からそのほかに御意見をいただいております。堀本先生から、この試験の報告書では125 mg/kg体重/日投与群で、胚吸収率の増加と胎児生存率の低下が見られ、これは披験物質に起因するものと記載されています。EPAでも同様の記載があり、体重の無毒性量は25 mg/kg体重/日となっています。

桑形先生からも御意見をいただいております。報告書を確認しました。報告書では「125 mg/kg体重/日投与群で、胚吸収率の増加と胎児生存率の低下」が「剤による影響と考えられた」と記載があります。

また、帳票から、高用量群のうち全胚吸収が3例に認められたことから、平均吸収率が増加し、胎児生存率が低下したと考えられます。また、この3例は妊娠黄体が他動物よりも非常に少なく、剤の影響により妊娠黄体が形成する前に胚が死亡・吸収されたか、もともと排卵数が少なかったかを判断することは難しいです。

これまでの審議経緯を確認してから最終判断になるかと思いますが、桑形先生は申請者の判断よりです。当日審議をお願いいたしますということにつきまして、その下に【事務局より】としまして、初版の審議において、その時点での抄録では、平均着床数、平均生存胎児数、平均吸収胚数などを数として記載されていたため、これらを率で算出しまして、次のページで申請者に統計検定の実施を要求して行ったところ、125 mg/kg体重/日投与群で、統計学的に有意差がなかったことから、検体投与による影響とされなかったという経緯がございました。

生殖発生毒性試験までは以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、まずは51ページ。堀本先生に修文していただいております。この部分はよろしいですね。

53ページの事務局案として、この流涎について、ARfDのエンドポイントとしたということに関しましては、先生方から御同意をいただいています。これはよろしいですか。

12行目です。これは特段議論されていなかったところなのですが、堀本先生、よろしいですか。53ページの四角の中です。

○堀本座長代理

これはEPAの資料が送られてきたので、これを見ろということかと思って見ているのですけれども、そうすると、これが評価書に反映されていない試験なのでどうなのだろうと。無毒性量が母動物のほうで上がるしと、色々考えて、そうするとあれなのかというので。

ただ、10と15で非常に用量の範囲が狭いのですけれども、出ているのが母動物の体重増加抑制ぐらいのデータしかないので、そんなにあえてわざわざ入れてまでの新しい所見というのは特にないということなので、入れなかったのかと判断したのですけれども、その辺がはっきりわからないということなのです。

この時点で判断しても、特段新たに入れるということの情報が入るわけでもないのではないのではないかと判断しました。

○浅野座長

続いて、54ページの発生毒性試験。ウサギの件なのですけれども、ARfDのエンドポイントとしては先生方に同意いただいているのですけれども、胎児の無毒性量の部分が125になっているところで、堀本先生、これは数字が違っているということでしょうか。

○堀本座長代理

そうですね。評価書と違ってするように書いてある以上は、何も書かないよりは、増加したけれどもみたいに、腹ごとで統計の有意差はなかったので、検体投与によるものではないと判断したと入れておかないと、いつまでたっても、これはまた議事録をさかのぼっていかないと疑問が出るだけなので、記載ぶりをもう少し考えたほうがいいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

事務局、よろしいですか。

あと、桑形先生、コメントをお願いします。

○桑形専門委員

堀本先生からのコメントなのですけれども、多分前回の審議のときも、先生方が同じように考えたのだろうなと思って、一応生データまで確認しました。それで食品安全委員会としては、25ではなく125と判断したのだろうということで、判断した経緯が書いてあればそれで全然いいです。記載がないから、この会で審議しなければいけないのであればもう一度審議をしたほうがいいのかというコメントを書かせていただきましたけれども、食品安全委員会の判断で、私はいいと思っています。

○浅野座長

ほかの先生方も、山本先生も大丈夫でしょうか。

それでは、先ほどの堀本先生の御意見に追加して、記載を整備してお願いいたします。

そのほかに生殖発生毒性試験に関しまして、コメントはありますか。

お願いします。

○山本専門委員

今のところで、53ページの一番下の行に、食欲不振が発生時期不明と書いてありますけれども、私のコメントにありますように、資料を見るときちんと書いてあるので、不明ではないから、もう投与した翌日から、高用量は全動物が食欲不振という一般性状で書かれていたので、不明というのは消したらどうでしょうか。

○濱砂課長補佐

失礼しました。こちらは妊娠7日以降というふうに修正させていただきます。

失礼いたしました。

○浅野座長

ほかはよろしいですか。ありがとうございました。

そうしましたら、先ほどの件に戻っていただいて、所見ですね。

○濱砂課長補佐

すみません。まだ準備できておりませんので、次に行かせていただいてもよろしいでしょうか。

大変申しわけございません。

○浅野座長

そうしましたら、続いて遺伝毒性のところをお願いいたします。

○岩船係長

55ページの2行目からが13. 遺伝毒性試験でございます。

こちらにつきまして、遺伝毒性については新たに追加されたデータはございません。最近の記載ぶりに合わせて修正させていただきました。

森田先生、林先生から特段コメントはございません。

若栗先生からは、抄録に誤記があるようですということで、こちらの抄録の誤記については申請者にお伝えさせていただきます。

また、若栗先生からは55ページの6～7行目につきまして御修文をいただいております。

13行目の表44の原体の遺伝毒性試験概要、56ページの表45の代謝物などの遺伝毒性試験概要につきましても、対象と処理濃度、投与量などにつきまして、若栗先生から御修正をいただいているところでございます。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

遺伝毒性試験に関しまして、森田先生、林先生から追加のコメントはありますでしょうか。

か。あと、若栗先生、いかがですか。

○森田専門委員

特にはなかったのですが、今、気がついたのですが、3行目のところ。半分割体というのは。

○濱砂課長補佐

こちらはもともとフルバリネートというのが、ほかの毒性試験でもそうなのですが、ラセミのものと有効成分のもの。こちらはフルバリネートとしては登録されているのは、そちらの片方側のものなのですが、そういうことで、こちらについてはそれを使ったということなのですが、わかりにくい表現かと思いますので、半分割体の初めのところで脚注を入れて、*R*体か*S*体か今すぐにはお示しできないのですが、そちらで用いられたと修正する感じでいかがでしょうか。

○浅野座長

ほかはいかがでしょう。

○林専門委員

特にありません。

若栗委員の修正も事実の修正なので、これはそのまま反映させていただければと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

そうしましたら、また戻っていただいて、35ページですね。先ほどペンディングにしていた部分、急性毒性試験の原体混在物の胚の所見に関しまして、これを毒性所見ではないとして、除くかどうかというところ。毒性の先生方の全ての意見は、恐らく除くということだと思うので、毒性所見から削除ということでよろしいですか。

○佐藤専門委員

これは残すのではないですか。

○浅野座長

失礼しました。混同しました。

それでは、この部分は初版のものをいじらないで、そのまま残すということでお願いします。

あとは先ほどの部分ですね。

○濱砂課長補佐

ADIとかARfDに、先ほどの議論で残っている2年の併合なのですが、直接影響するものではないので、仮に食品健康影響評価に行かせていただければ。

○浅野座長

お願いいたします。

○岩船係長

58ページからがⅢ．食品健康影響評価でございます。

2～12行目にかけまして、先の記載整備に基づいて修正させていただいております。

12行目のボックスの中で【事務局より】といたしまして、網掛け部分について、尿中のフルバリネートが測定されていないため修正させていただきました。

また、同じページの21～22行目にかけまして、網掛け部分でございますが、こちらにつきましては59ページのボックスの中でございます。

佐藤先生からコメントをいただいております、この網掛け部分ですが「一般状態」は神経系としてよいのか迷いますが、一般状態として追加しました。

2つ目のボツとして「流涎」は、EPAは神経症状として捉えているようですというコメントをいただいております。

6～8行目がADIの設定の記述になっておりまして、こちらは前版とかわりはありません。

9～17行目につきまして、ARfDの記述を記載しております。

こちらにつきましては、当初の案ではイヌの5 mg/kg体重/日をとっておったのですが、先ほどARfDのエンドポイントとしないということで、こちらは変更させていただきます。

61ページでございます。EFSAのARfD設定根拠資料②のところで、堀本先生からこの試験はどの試験でしょうかというコメントをいただいております、こちらはEFSAの評価書においてですけれども、骨格変異や骨化遅延という症状をとっております、こちらの試験は推測なのですけれども、評価書の53ページの4行目からに記載されているラットの発生毒性試験でございまして、こちらのラセミ体で行われた試験で、50 mg/kg体重の胎児におきまして骨格変異が認められておりまして、その下が10 mg/kg体重ということでございます。

こちらはラセミ体の試験ですので、半分割体となると5 mg/kg体重ということが考えられまして、こちらの試験は53ページに記載されている(4)発生毒性試験(ラット)がEFSAのARfD設定根拠資料②ではないかと考えられます。

66ページの表47を御覧ください。こちらの網掛け部分につきまして、豊田先生から御修正をいただいております。こちらもあわせて修正させていただきます。

食品健康影響評価までは以上でございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初に所見のところですね。主に一般状態。これは流涎と自発運動低下、歩行異常等と入れていただいて、これはこのままでよろしいかと思うのですけれども、一般状態として追加ということではよろしいですか。

神経症状とかいうことではなくて、この所見をそのまま書くということではよろしいかと思ひます。

59ページは、変わったところが、ADIはそのままで、ARfDの部分ですね。ARfDは結局

は、最終的に根拠となるのが、ラットの亜急性毒性試験で28日間の、これは6 mg/kg体重/日でよろしいわけですね。これを100で除して0.06 mg/kg体重ということになると思います。

この部分の書きぶりとして、ラットを用いた発生毒性試験が、用量の設定上10 mg/kg体重と、次は1ということでは1 mg/kg体重でしたけれども、その後の亜急性神経毒性試験まで残してイヌを削るということになりますね。

この部分はそのように記載を整備してお願いいたします。

○濱砂課長補佐

はい。今、御指摘があったように、用量設定の差によるものという部分もあるかと思うのですが、その部分も追記するということではよろしいでしょうか。

○浅野座長

お願いします。

この部分はほかの御意見はありますでしょうか。食品健康影響評価につきまして、よろしいでしょうか。

そうしましたら、先ほどの所見の件は大丈夫ですか。

○横山課長補佐

紙媒体でお配りしたものを御覧いただきたいのですが、先ほど話題になっていたのが1 mg/kg体重/日以上の変化で、そちらにざっと目を通していただきたいのですが、素人目に見た感じで、対照群に比べて増えていると思われるようなものは、右下にページがあるのですが、75ページの下から2番の所見、“Decubital ulcer, hindfeet”、後ろ足に何か起きているようなのですが、これの1 mg/kg体重/日あたり。ほかは見当たらず、あと、79ページの流涎ですね、“Excessive salivation”。このあたりぐらいしか見つからなくて、精査が難しいので、もう一度事務局のほうでよく確認して、御相談させていただくような形でもよろしいでしょうか。

○浅野座長

わかりました。それでは、そのようにお願いできますでしょうか。

○横山課長補佐

座長と御相談でよろしいですか。

○浅野座長

わかりました。よろしくお願いします。

そうしましたら、今日御議論いただいたところで、ADIとARfDの設定に関しましては終了したと思いますので、先ほどの48ページの表36の2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）。この部分の表の完成につきましては、事務局と議論して最終的に詰めたいと思います。

以上のところで、御意見はほかにありますでしょうか。

それでは、これはまとめて大丈夫ですか。

本日の審議を踏まえまして、フルバリネートの一日常容摂取量（ADI）につきましては以前の結論と同じ、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量である0.5 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.005 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットの28日間亜急性神経毒性試験の無毒性量である6 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.06 mg/kg体重としたいと思います。

これでよろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございました。そうしたら、本日の審議を踏まえて、あとは一覧表に毒性所見を加える点につきましても、また幾つか整理整頓して、それを確認したいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○濱砂課長補佐

ありがとうございました。

先ほどの表36は、所見を入れるかどうかとか座長と相談したいと思っております。

また、生殖の部分で一部、ウサギの発生毒性試験で統計学的有意性がなくてというところの書きぶりについては、生殖の先生方に御確認いただくというところで、ほかは、全体的な部分の確認というのはいかがいたしましょうか。

ほかの先生方に全体を御確認いただく必要はあまりなかったかと思ったのですが。

○浅野座長

大丈夫です。それでは、それで進めてください。

○濱砂課長補佐

ありがとうございます。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程をよろしいでしょうか。

本部会につきましては、次回は6月2日の金曜日。幹事会は5月19日、来週の金曜日となっております。どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

特にございません。

○浅野座長

それでは、本日の会議を終了させていただきます。どうもありがとうございました。

以上