

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第62回会合議事録

1. 日時 令和元年6月12日(水) 14:00～15:53

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(ピリミジフェン)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)

本間座長、長野座長代理、與語座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、中島専門委員、西川専門委員、根岸専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田(緑)委員

(事務局)

川島事務局長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐
福地専門官、塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、河野技術参与

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 | ピリミジフェン農薬評価書(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62回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

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、評価第四部会の専門委員の先生方12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名の委員が出席の予定でございます。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（ピリミジフェン）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、よろしくをお願いします。

事務局より、資料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として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、ピリミジフェン農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパーを御用意しております。

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。

○本間座長

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。

○本間座長

先生方、提出していただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

それでは、農薬（ピリミジフェン）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、事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

よろしくをお願いいたします。資料2をお願いいたします。農薬評価書、ピリミジフェンの第2版でございます。

表紙に記載の【事務局より】を御覧いただければと思います。今回、農薬取締法に基づくキャベツ、その他のスパイス等の残留基準値変更に係る評価依頼に関しての評価をお願いするものとなっております。

急性参照用量の設定がございませんので、そちらを中心に御検討をお願いいたします。

また、今回新たに追加された試験に関しましては、一番下に記載の作物残留試験となっております。そちらをこちらのものに追記しております。

また、ADI設定根拠であるイヌを用いた試験につきまして、最小毒性量で肝肥大の所見が認められていないことから、今回、肝肥大ガイダンスに沿った見直しは行っておりません。

3 ページ、審議の経緯でございます。第2版関係でございますが、本年の4月に要請事項説明があったものとなっております。

8 ページ、この農薬の概要でございます。用途は殺虫剤（殺ダニ剤）となっております。一般名、化学名、分子式、分子量、構造式は記載のとおりでございます。また、開発の経緯ですけれども、こちらはフェノキシエチルアミン系の殺虫剤（殺ダニ剤）となっておりまして、筋肉細胞内のカルシウムイオンの代謝異常を引き起こすことにより、殺ダニ効果を示すものと考えられているものでございます。

ページをおめくりいただきまして4行目のところ、奥語先生からコメントをいただいております。開発の経緯に、開発会社に関する記載がないということでコメントをいただいております。こちらは記載しているものもございませぬけれども、ないものもございまして、こちらは特段今回は修正はしておりません。御確認いただければと思います。

続きまして、試験の概要に入らせていただきます。10ページ、10行目から動物体内運命試験でございます。今回新たに追加したデータはございませぬで、玉井先生のほうから、「特にコメントはありません」といただいております。

12ページをお願いいたします。21行目のところを、加藤先生から御修文をいただいております。

また、13ページ3行目からの排泄のところでございますが、表5の高用量投与群の雄の尿の値のところ、加藤先生からコメントをいただきまして、抄録の表の値を足し合わせると41.6となりまして、評価書案に記載の41.4と異なるということで、四捨五入の問題だと思っておりますということでコメントをいただいております。確認しましたところ、抄録に記載の各数値のうち3～4日のデータがとれなかった動物を除外して3匹の平均値が算出されておりました。一方で累積のほうは4匹の平均値で計算されておりましたので、値が異なっているというところでございます。評価書のほうでは0～4日の累積値が記載されておりました。御確認いただければと思います。

動物体内運命試験につきましては以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、ちょっと前に戻っていただいて、概要のほうの與語先生のこちらのコメントはこれでよろしいですか。

○與語座長代理

事務局からの説明でよくわかりましたので、これで結構です。

○本間座長

ありがとうございました。

あとは、14ページの加藤先生からのコメントへの事務局の対応ですけれども、加藤先生、これでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

1匹は確かに3～4日目の尿をこぼしたと書いてあるのですけれども、累積がその3～4日のところを除いた値、つまり3日目までの累積の値が4日目分として計算されていて、その個体が1日ないですね。つまり、ほかのものと違うのです。ほかのものは0～4日間、3匹全部とっているのです。1匹が0～3日目までの分を4日目に累積として出して、それで計算しているのですけれども、それは大丈夫なのですか。

○本間座長

事務局、どうですか。

○横山課長補佐

科学的に妥当でないので、今回、修正すべきということであれば、修正させていただきます。

事務局のほうでは、前回の御審議までで、抄録の0～4日の数字をそのまま使った模様でしたので、それでよろしいのかと思って御説明させていただいた次第ですけれども、41.6のほうで科学的に正しいということであれば、今回修正させていただきます。

○加藤専門委員

3匹の平均値で出すと、41.9なのです。私、これを見るときに、1匹とれていないと気づいていなかったもので、3匹で計算すると41.9です。

○横山課長補佐

わかりました。抄録に書いてある計算方法に一貫性がないということですので、確認の上、修正させていただきます。

○本間座長

事務局、対応をよろしくお願いします。

続けてください。

○町野専門職

15ページの2行目から、植物体内運命試験でございます。今回新たに追加されたデータ等はございません。

3行目からみかんの試験ですけれども、16ページの表11、90日後のみかんの葉及び果実における代謝物についての表でございますけれども、こちらは乾先生、與語先生からコメ

ントをいただいております。

まず、乾先生からは、代謝物のところ、抱合体を含むものについて記載漏れがあったということで、そちらを御修正いただいているところが1点。もう一点、総残留放射能のところ、ちょうどページがまたがっているところですが、可食部のデータが間違っているということで、記載は0.002ですが、0.003に御修正をいただいております。また、こちらにつきまして、與語先生からも、抄録のどのデータを使うかで変わりますということで、17ページの4行目からのボックスのところを御意見をいただいております。

その下のりんごの試験も同様に、乾先生、與語先生からコメントをいただいております。総残留放射能のところは、数字が間違っていたというか、抄録のどこの数字を使うかによって値が変わるようだというのでコメントをいただいております。

事務局のほうで確認しましたところ、評価書内でも総残留放射能濃度の値は、抄録のどこの数字をとるかということで統一がされておりましたので、そちらを確認いたしまして、統一されたもので評価書案は修正をしております。御確認をいただければと思います。

続きまして、りんごの試験ですが、19ページの表15、先ほどの総残留放射能濃度のところ以外に、乾先生からピリミジフェンの代謝物のところで、抱合体を含むものについてaの記号をつけていただいております。

続きまして、土壌中運命試験でございます。20ページの12行目からになります。今回、新たに追加されたデータ等はございませんが、一部、乾先生から御修正をいただいております。

21ページ、6行目からの(2)ガラス板上での光分解試験ですが、15行目のところ、分解物Hが抜けておりましたので、御修正をいただいております。

その下、土壌吸着試験でございますが、22ページの3行目のところ、有機炭素含有率により補正した吸着係数の記号について御修正をいただいております。

続きまして、水中運命試験、23ページの土壌残留試験につきましては、新たに追加されたデータ、またコメント等をいただいております。

続きまして、12行目からの作物残留試験でございますが、今回、新たに追加されたキャベツ、みかんのデータを追記して、推定摂取量を計算しております。

まず、本文中の記載ですが、14行目から記載してございまして、前版から最大残留値については変更ございませんので、記載はそのままとなっております。

また、後ろに別紙3として結果をまとめてございまして、そちらのほうに乾先生からコメントをいただいております。59ページ、9行目からのボックスでございますが、今回追加したキャベツの試験の分析機関は、社内分析機関にあたるのでしょうかということで、抄録では公的分析機関として扱われているということで、どちらが正しいのかということでコメントをいただいております。

今回、評価書案の中では、当該分析会社は社内分析機関として記載を統一させていただ

いておりますので、御確認をいただければと思います。

ページを戻っていただきまして、23ページ23行目からの推定摂取量でございます。今回から算定をしております。結果は、次のページの表19に記載しております。こちらにつきまして、乾先生、與語先生から、日本なしの残留値について採用した値が間違っているということでコメントをいただきまして、そちらに合わせて推定摂取量を再計算した値を記載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。

作物等残留試験まで、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、15ページの植物体内運命試験からですけれども、16ページから17ページにかけての数値の変更ですけれども、こちらは乾先生、與語先生、このとおりでよろしいでしょうか。

○與語座長代理

結構です。

○本間座長

次に、同じように、19ページの表5の値の修正についてもよろしいですか。

○與語座長代理

結構です。

○本間座長

ありがとうございました。

21ページ、22ページは乾先生のほうから修文をいただきました。ありがとうございます。

それと、事務局から説明がありました59ページのコメントですけれども、社内分析機関からの報告ということですのでけれども、その回答でよろしいでしょうか。

○乾専門委員

はい、構いません。

○本間座長

ありがとうございます。

最後の新しく追加された試験の中の表19、推定摂取量が乾先生、與語先生のコメントについて事務局は修正したということですのでけれども、こちらの値でよろしいでしょうか。

○乾専門委員

はい、承知しました。

○本間座長

ありがとうございました。

ここまで終了したということで、次に薬理試験のほうからお願いします。

○町野専門職

24ページの8行目からのところ、毒性試験に入らせていただきます。

まず、毒性試験に関しまして、今回、ADI設定済みということで、ARfDを設定いただくに当たり、毒性所見の発生時期、用量等を追記しております。高橋先生からは、「一般毒性に関しまして、コメントはございません」というふうにいただいております。また、コメントの反映が間に合いませんでしたけれども、西川先生のほうから、特段コメントがない旨、いただいております。

まず、9行目から一般薬理試験でございます。結果は表20に記載のとおりでして、結果の概要のところ toxicity 所見の発現時期等を追記しております。

続きまして、25ページの4行目から急性毒性試験でございます。結果は次のページの表21に記載しております。この物ですけれども、急性経口のLD₅₀が100から150ぐらいの間に入るものでございまして、毒性が強めのものとなっております。観察された症状の用量や発現時期等を今回記載しております。

急性毒性試験につきましては、以上でございます。

○本間座長

これは特に事務局、コメントはないようですけれども、急性毒性試験に関してはよろしいですか。

では、次をお願いします。

○町野専門職

続きまして、28ページの4行目から、亜急性毒性試験でございます。まず、3行目の【事務局より】でお伺いしております。投与初期に認められた体重増加抑制につきまして、同時期に摂餌量減少を伴う場合には、摂餌忌避の可能性が考えられるということで、ARfDのエンドポイントとしない案としておりまして、そちらの御検討をお願いしておりました。

こちらにつきましては、川口先生、長野先生、高橋先生から、いずれも御同意の御意見をいただいております。

各試験に移らせていただきます。各試験につきまして、みられている症状について発現時期等を記載しております。29ページの20行目のところをお願いいたします。90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございまして、認められた毒性所見につきましては、次のページの表27に記載しております。

こちらに関しまして、【事務局より】としまして、ARfDのエンドポイントの御議論について3点お伺いしておりました。まず、①ですけれども、4.5 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた体重増加抑制につきまして、投与の0～13週の累積増加量で有意差が認められておりまして、投与初期（1週）のデータですけれども、こちらの体重増加量というのが対照群と比べて僅かな変化と考えられることから、ARfDのエンドポイントとしなかったという点が1点目。

②としまして、0.5 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で認められております嘔吐、水様便に関しまして、投与1週から記載のように例数が認められておりまして、用量増加に伴って発現頻度の増加が認められるということでした。

本剤につきましては軽度の刺激性を有するというようなものなのではございますけれども、これらの発現症状は刺激による可能性も考えられるのですが、次で御紹介します1年間のイヌの試験におきましても、胃などの消化管での病理所見と認められないことも踏まえて、ARfDのエンドポイントとしたという点。

また、③ですけれども、最高用量4.5 mg/kg体重/日投与群の雌2例で間代性痙攣が認められておまして、こちらは毒性所見ともされていない所見ですけれども、発現時期も不明ということで、ARfDのエンドポイントとしない案としていたという3点についてお伺いしておりました。

まず、①の体重と③の間代性痙攣につきましては、高橋先生、川口先生、長野先生から、エンドポイントとしない事務局案に御同意の御意見をいただいております。

②の嘔吐、水様便に関しましては、高橋先生からはエンドポイントとする案に御同意をいただいておりますが、川口先生からは投与1週目の所見を単回投与の影響とする根拠がわかりませんということで、当日審議したいということでコメントをいただいております。

また、長野先生からも、エンドポイントとして採用するための説得力が弱いということでコメントをいただいております。症状が1週間単位のデータということで、単回投与の所見かを示すデータがないという点、また、嘔吐と水様便は消化管への刺激による可能性があるということでコメントをいただいております。

ページをおめくりいただいて、長野先生のほうで用量設定試験についても見ていただきまして、こちらは雌雄各1匹で行われた試験でございますけれども、こちらでは1日目から見られた所見として、1.5 mg/kg体重/日以上嘔吐、4.5 mg/kg体重/日の水様便が認められるということでコメントをいただいております。

西川先生からは、特段コメントはない旨、いただいております。

こちらにつきまして、この水様便、嘔吐について、御議論をお願いできればと考えております。亜急性毒性試験につきましては以上でございます。

○本間座長

次の(4)は。

○町野専門職

90日の亜急性神経毒性試験ですか。そちらにつきましては、特段、病理所見等認められておりません。

○本間座長

ありがとうございました。

これからは、ARfDの設定に関することですので、審議したいと思います。

最初の事務局から説明があった90日間の亜急性毒性試験(イヌ)ですけれども、ARfDの設定の根拠として3つ出されました。1つは体重増加抑制、2つ目に嘔吐及び水様便、3つ目に間代性痙攣ということです。

こちらに関しては、事務局としては①と③に関しては設定根拠としない、②の嘔吐及び

水様便に関しては設定根拠になるのではないかという意見が出されました。①、③に関しては、恐らくほとんどの先生が設定根拠としないということで意見が一致したと思います。②の嘔吐及び水様便に関しては、先生方で意見が分かれておりますけれども、毒性の先生方に一人ずつ御意見をお願いしたいと思います。

長野先生からお願いします。

○長野座長代理

嘔吐と水様便ですけれども、これが単回投与による影響かどうかということで、データも見たのですが、報告書のデータは1週間単位でありまして、1日目から出ているのかとかがよくわからない。それから、出ている回数も、1週間の中の1回か2回なのですね。そういうことからして、どうも1日目から出たという証拠が見つからないので、しようがないので、4週間の予備試験をやっております、そちらのほうは1日、2日というふうな1日ごとのデータがありましたので、そちらを見てみました。しかし、その中でも1.5 mg/kg体重/日では1日目から出たというデータはあったのですが、0.5では出たというデータはありませんでした。したがって、なかなか単回投与による影響かどうかわかりづらいなということ。

もう一つが、出ている内容が嘔吐と水様便ということで、この物質は粘膜に対する軽い刺激性があるということで、消化管への刺激性も否定できないのではないかということで、やはり急性参照用量としてのエンドポイントとしては説得性が弱いと私は思いました。

○本間座長

ありがとうございました。

高橋先生、お願いします。

○高橋専門委員

確かに長野先生がおっしゃるとおり、このときのデータは1週間ごとの単位になっていて、1日目から出たかというところは根拠は確かにないのですけれども、急性毒性の値も結構強いということもあって、私はARfDのエンドポイントとしていい。症状がイヌで嘔吐というのは割とよくありますけれども、そういうことで、急性参照用量として設定してほうがいいのではないかと判断しました。

ただ、単回かということになると、そこは根拠はないです。あと、用量反応も、どうも上のほう、1.5から4.5のあたりでもうあまり明確には用量反応が数としてはなくて、逆に雌では数が減っていたりということはあるのですが、設定したほうがいいのではないかと判断をしました。

○本間座長

ありがとうございました。

西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

高橋先生の意見とほぼ同じで、嘔吐については、軽度の刺激性があることから、それに

よる影響を否定できないのですけれども、軟便ではなくて水様便という、便が水みtainな状態になるということを考えて、軽い刺激性でそういうことが起こらないとは言えないのですけれども、起こりにくいと思うのですね。あと、それを単回投与の影響と見るかどうかですが、発現した時期を考慮すれば、単回投与の影響と考えてもよいということから、ARFDのエンドポイントとしてもよいかなと考えました。

以上です。

○本間座長

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

長野先生の意見に賛成です。

○本間座長

とらないということですか。

○川口専門委員

はい。

○本間座長

さて、どうしましょうか。2対2に分かれましたけれども。

○川口専門委員

抄録は82ページあたりの記載だと思うのですけれども、もうちょっと詳細なデータを見て、単回と言ってもいいのかという議論をすればと思うのですが、こちらのタブレットで該当する情報はどこになりますか。特に、長野先生がおっしゃった投与量設定のところ、1日目からデータが少しあるというのを自分は見つけ切れなかったのですけれども。

○長野座長代理

ただし、1匹の試験ですし、使えるデータではないのかなと考えています。

○川口専門委員

その1匹のデータもここにあるのですか。

○町野専門職

よろしいでしょうか。御説明いたします。

イヌの所見のデータですけれども、個別別になりまして、iPadの11-2の「(個別別巻)」と書いてあるイヌの13日亜急性毒性試験のデータでして、こちらの4/105ページ目が一般症状についての個別別の表になっております。まず、水様便についてのデータがございまして、コントロールと投与量の0.1の0.5ですね。次のページに1.5、4.5とありまして、6/105ページから嘔吐のデータになっております。

○川口専門委員

この表の見方がよくわからないのですけれども、1と2の差は何ですか。

○町野専門職

この数字は週ごとにまとめられているデータでして、週に何日認められたかというデー

タになっています。1というのは週に1日です。2あれば、2日認められたというデータでございます。

○川口専門委員

回数ですね。週に何回か。

○本間座長

どうでしょうか。

○長野座長代理

私は、週に1回、要するに0.5 mg/kg体重/日ですと、1週目に起きたのは4匹のうちの1匹の、かつ1週間に1回ですよね。それから、雌は4匹のうちの2匹にそれぞれ2回ずつ。これが1回目に起きたという確率というのは結構少ないような気がします。これからは、少なくとも私は1日目に起きたというのはきついかと思います。

○本間座長

とると考えた高橋先生と西川先生、どのような御見解でしょうか。

○西川専門委員

私は、否定できない以上は、単回投与の毒性と考えるべきだと思いますね。

○高橋専門委員

初日かどうか、それから単回かどうかというところが問題になっていると思うのですが、それが今わからないという状況であれば、可能性もあるわけですね。1回であれば7分の1かもしれませんが、その可能性があるということです。

○横山課長補佐

先生、いかがでしょうか。

この剤は急性毒性も強いですし、先ほど高橋先生がおっしゃったように、急性参照用量をどこかで決める必要があるであろうというところは先生方は共通かと思いますので、イヌの長期の試験もございますし、そのほかの試験も全体的に見ていただいて、もう一度この議論にお戻りいただければいかがかと思います。

○本間座長

そうしましょう。全体的に長期の試験を見てから、またこの問題を議論したいと思いません。

それでは、慢性毒性試験のほうをお願いします。

○町野専門職

それでは、御説明いたします。31ページの15行目から、慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。16行目から1年間のイヌの慢性毒性試験でして、こちらにつきましても90日と同様に、水様便、嘔吐が認められておりまして、27行目からの【事務局より】で、ARfDのエンドポイントとするかについて御検討をお願いしておりました。

コメントといたしましては、90日のところと同じでございます。高橋先生から御同意の御意見、西川先生からも特段御意見がない旨をいただいております。川口先生からも

単回投与の影響とする根拠がわからないという点、長野先生からも同じように御意見をいただいております。

続きまして、32ページの17行目の(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、こちらについても1点、【事務局より】でお伺いしておりました。34ページの2行目からでございます、30 ppm投与群の雌で、投与1週から体重増加抑制が認められておまして、こちらにつきまして、投与0～1週の体重増加量が対照群と比べて僅かな変化と考えられることからARfDのエンドポイントとしない案としておりました。こちらにつきましては、全ての先生から御同意の御意見をいただいております。

慢性毒性試験につきましては、コメントをいただいたところは以上でございます。

○本間座長

それでは、31ページのイヌの慢性毒性試験ですけれども、こちらは先ほどと同じように、慢性毒性試験ですけれども、先ほどの90日間と同じような症状が出ているということです。ARfDの根拠にするかはどうかとして、ADIの根拠にはなるのではないかと考えます。これも後で議論したいと思います。

2年間の慢性毒性/発がん性試験(ラット)のことは、体重抑制に関してはエンドポイントとしないということで全ての先生から意見が出ていますけれども、これはよろしいですね。

では、次、86週間の発がん性試験からいきましょう。お願いします。

○町野専門職

マウスの発がん性試験につきましては、特段ございませんので、続けて生殖発生毒性試験に入らせていただいてよろしいでしょうか。

○本間座長

そうですね。

○町野専門職

35ページをお願いいたします。3行目、生殖発生毒性試験です。4行目から、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、14行目のところを代田先生から、「片側性の」ということで御修正をいただいております。

また、表35ですけれども、まず事務局のほうで、得られた所見に関して発現時期等を記載させていただいております。また、F₁の親動物で認められております包皮分離遅延、膈開口遅延につきまして、児動物の所見のところに移しております。

また、こちらの表に関しまして、代田先生のほうから、F₁の親動物の雌雄で認められております肝補正重量増加につきまして、肝比重量増加に修正又は削除したらよいのではということでコメントをいただいております。

また、コメントを36ページの2行目から記載しております。こちらは雌雄とも絶対重量は低下しているということで、病理組織学的検査でも関係する所見の増加はなさそうということで、体重低下によるものではないでしょうかとコメントをいただきました。

こちらですけれども、初版の審議の際に確認されておりました、まず、補正重量につきましては、共分散分析に基づく補正重量については比重量と異なるということで御議論いただいているようでして、また、本剤の主な影響として肝臓の重量増加が考えられるということで、この所見に関しての毒性として判断されておりました。御確認をいただければと思います。

また、3行目からの【事務局より】としまして、児動物で認められた包皮分離遅延及び膈開口遅延につきまして、児動物に低体重が認められて、発育遅延によるものと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしない案として御提案させていただいております。

中島先生、代田先生からは、エンドポイントとしないことに御同意の御意見をいただいております。また、代田先生からは「発育抑制が原因でない場合もあります」といただいております。

続けて、5行目からラットの発生毒性試験でございます。9行目、10行目のところに、体重増加抑制、摂餌量減少の発現時期を追記しております。こちらに関しましても2点、ARfDについてお伺いをしておりました。

まず、①ですけれども、母動物の25 mg/kg体重/日投与群で認められた体重増加抑制につきまして、妊娠6～9日の増加量に統計学的に有意な減少が認められております。ですけれども、妊娠6～7日の投与初日のデータがございまして、そちらの増加量については対照群と比べて変動は僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。また、同投与群で摂餌量の減少が認められておりますけれども、体重増加抑制の程度が僅かであることから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。

②ですけれども、25 mg/kg体重/日投与群で認められた骨格変異（第14肋骨）につきまして、同投与群で母動物に体重増加抑制が認められることから、ARfDのエンドポイントとしない案としてお伺いをしておりました。

まず、①の体重と摂餌量減少につきまして、代田先生から御同意の御意見をいただいております。また、中島先生からは、統計処理をして有意差があったのならばエンドポイントとしたほうがよいのではということでコメントをいただいております、事務局のほうで確認いたしまして、一番下の【事務局より】に記載しておりますが、妊娠6～7の体重増加量については有意差はございませんで、妊娠6～9日の3日間の体重増加量については有意差がt検定でp値が0.001より小さいとなってございました。御確認いただければと思います。

また、②の骨格変異につきましては、中島先生、代田先生からはエンドポイントとしてもよいのではということでいただいております。まず、中島先生からは、骨化遅延と過剰肋骨の発生上の意義は異なるということで、骨化遅延が発育障害で説明できるのに対して、過剰肋骨等の分節の異常はホメオティック変異と考えると、単回投与でHox遺伝子の発現

抑制が起こり、過剰肋骨が起こる可能性が考えられるということで、妊婦におけるARfDのエンドポイントとなると考えますということです。また、過剰肋骨を起こす剤がHoxa10の発現を低下させることが学会でも報告されているということで、御意見をいただいております。

また、代田先生からも、こちらの変異については背景データを少し上回る頻度で見られているということで、単回投与でも誘発される変異ですのでエンドポイントとしてもよいのではということでいただいております。御確認をお願いいたします。

続いて、2行目から、発生毒性試験（ウサギ）でございます。本文中6から7行目のところに発現時期等を追記しております。こちらも【事務局より】といたしまして、12行目のところ、母動物の20 mg/kg体重/日投与群の体重減少につきまして、妊娠6～8日で対照群に対して認められた変動が僅かと考え、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。

こちらにつきまして、中島先生からは統計処理でもし有意差があればエンドポイントとしたほうがよいという御意見、また、代田先生からは、少数例の試験ではありますが、用量設定試験でも18～24 mg/kg体重/日投与で同程度の体重低下が見られ、一部が死亡しているということで、体重増加量に明確な有意差が得られているので、エンドポイントとしてもよいのではないのでしょうかといただいております。

有意差につきましては、事務局でお調べしまして、38ページの上のところに記載しております。妊娠6～8日の体重増加量については、有意差が記載のp値で認められております。御確認をお願いいたします。

生殖発生毒性試験まで、以上でございます。

○本間座長

御説明、ありがとうございました。

それでは、35ページの2世代繁殖試験（ラット）ですけれども、こちらのほうには代田先生から肝補正重量増加に関する質問がありましたけれども、事務局からの回答でよろしいでしょうか。

○代田専門委員

報告書を見たときに、肝補正重量のところが比重量と同じような邦訳でもいいのかと思うような記載だったものですから、統計のところを考えずにこういうふうにいたしました。

ただ、重さも絶対重量も減っていて、病理組織学的な所見も出ていないのに、体重が落ちたために計算値で増加したところを増加というふうに生物学的な意味としてとっていいのか。算術的には確かにそうなるけれども。ということで、ちょっとコメントをしましたが、初版のときに影響としてもいいという御議論があったということです。これでやっていただければと思います。

○本間座長

初版の議論を尊重するというので、ありがとうございました。

あと、2番目の事務局から問い合わせのあった児動物で認められた包皮分離遅延と膈開口遅延のことは、エンドポイントとしないということで、中島先生と代田先生からは同意したということで、これはよろしいですね。

ありがとうございました。

次の発生毒性試験ですけれども、こちらもARfDの根拠として、最初に母動物の体重増加抑制が一つ、そして2つ目として骨格変異のほうですね、事務局としてはどちらもエンドポイントとしないという案でしたけれども、中島先生のほうからは、最初の案に関しては有意差があったのならばしたほうが良いということですが、なかったということで、これはエンドポイントとしないということでよろしいですね。もともと、代田先生のほうからは、この最初のことは事務局案に同意するということです。

問題はこの2番目です。骨格変異に関しては、お二人のともARfDの根拠にしたほうが良いのではないかとこの意見ですけれども、御意見を少しお願いできますか。

○代田専門委員

過剰肋骨は、投与しなくても見られる変化ですので、奇形というものではないわけですが、最近、こちらの研究費で行われた結果が、中島先生も引用されていますけれども、学会等で発表されていて、そうしますと単回投与でも、ある時間帯に薬剤を投与するところといったことが起こるのだということが示されるようになっていきますので、単回投与で誘発し得る変化だということは間違いないのではないかなと。

ただ、その変化の程度がどのくらいかということで、これをエンドポイントとするかどうかという判断が分かれてくるのではないかと思います。今回、見てみますと、有意差があるだけではなくて、背景データも上回っているようですので、とったほうが良いというのが私の意見です。

○本間座長

中島先生、お願いします。

○中島専門委員

これは有意差は出ているのですね。こここのところがわからなかったのです。抄録で見て、印がついていなかったのですかね。

○町野専門職

抄録は131ページに表がまとめられておまして、胎児動物のところ、変異の14肋骨というところ、数字は記載されておまして、有意差に関しましては抄録には記載されておられません。

○中島専門委員

これは、もし有意差が出るような値でしたら、やはり単回投与で出るものですから、妊娠動物に関してエンドポイントとしたほうが良いのではないかと自分は思います。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

代田先生と中島先生にお願いしたいのですけれども、確かに今、委託研究でお願いしている研究もありますけれども、まだ学会レベルの発表で、論文にもされていないようなことについて我々は議論いたしませんので、これについてはそこはちゃんとお含みおきいただきたいと思います。

私たちは、単回投与による有害影響ということを見て影響だけではないということもお含みおきいただきたいと思います。よろしくお願いたします。

○本間座長

この問題については科学的な議論が必要だということですね。

○吉田（緑）委員

そういうことではなくて、学会レベルの発表というのは、今まで色々多くの学会でありますけれども、私どもが評価にその内容を引用できるというのは、報告書ではなくて論文なりということで、世の中にアクセプトされたものでなければ、我々は研究というレベルのものは引用をするというのはなかなか難しいのではないかと考えておりますので、そこは初回の研究でそういうことが発表されたからといって、そのことについて御配慮いただく必要はないということでございます。

○本間座長

今の有意差の話は、何か情報はありますか。

○横山課長補佐

事務局で見る限りでは、有意差がないと。報告書のページですと、タブレットに入っていますファイル名ですと、18-1のE-787というファイルをあけていただきまして、この中の52/82ページにデータがありまして、全体的に統計検定は実施したという記載が別にあるのですが、マークなどの印も見つけられていないという状態でございます。

○本間座長

代田先生、中島先生、確認できましたでしょうか。

○中島専門委員

もし有意差がついていないということであれば、これはバックグラウンドで出る変異でございますので。ただ、やはりこれは単回投与で出る変異だと思います。でも、背景データと有意差がついていないということであれば、これをエンドポイントとしなくてもいいのではないかと判断します。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

この所見をARfDのエンドポイントとしないことの理由として、事務局からは、母動物でその投与レベルで体重増加抑制があったということがあるのでございますけれども、それも含め

てあまり積極的に毒性とすることではないような気もするのですが、いかがでしょうか。

○中島専門委員

ただ、この変異に関しては、体重増加抑制で説明するというよりは、やはりホメオステック変異で説明したほうがいい、そういう変異だと思います。

○西川専門委員

多分、私の理解が間違っていると思うのですがけれども、母動物において毒性があるときに、胎児に見られた影響は毒性としないというルールが働くと思うのですがけれども。

○横山課長補佐

急性参照用量のガイダンスを作成いただいていますので、御紹介いたしますと、机上に置かせていただいております白い2センチぐらいの農薬ガイドラインという冊子の通し番号で326ページから、農薬の急性参照用量設定における基本的考え方というのがございまして、数ページおめくりいただいて、左側に打ってある数字ですけれども、328ページに発生毒性試験に関する留意点というのがあります。

まず、②で低体重とか骨化遅延とか、そういったものは選定しない。③、胚・胎児死亡とか過剰肋骨等の骨数増加などは選定するとあるのですがけれども、その下に④がありまして、今、御説明申し上げた③において、重篤な母毒性が発生毒性と同様以下で認められ、発生毒性が母毒性に起因すると判断された場合は、原則として当該発生毒性は急性参照用量のエンドポイントに選定しないという記載がございまして、こういった点も考慮すべきというのが今、西川先生からいただいた意見になります。

あと、過剰肋骨に関しましては、これまで幹事会でも随分御議論いただきまして、単回で発生するということについては否定できないと常々専門の先生方から御意見はいただいているところですがけれども、先ほど代田先生もおっしゃってくださいましたとおり、自然発生的にもかなり出るものでもあるので、毒性学的な意義を御検討いただいた上で、設定される場合は設定していただくというふうな御議論をいただいているところかと思えます。

○代田専門委員

今の事務局の御説明で非常に議論が整理されたのではないかと思いますのですが、単回投与で起こり得るものであるけれども、それが毒性影響かどうかというところが重要であって、ここで母毒性がどうであったかということに関して言えば、確かに母体に影響はありますけれども、重篤というほどのものではないかなと思います。

そうしますと、この頻度が自然発生と識別し得るほどのものになっているかどうかというところが中島先生がおっしゃる統計学的に有意差があるかどうかということになると思うのですが、これは統計処理はやられているわけですね。やられている上で、何も印がついていないということは、そういう意味でいくとバックグラウンドと変わらない値だということになるので、今の整理でいけば、これはとらないという整理でよろしいのではないかと思います。

○本間座長

議論がまとまったところですが、何か。

○吉田（緑）委員

今回、単回投与で先生方に御苦勞をおかけしているところですが、今、報告書を見ましたら、イヌで臨床症状で気になるところがあって、長野先生に御確認をいただいてからと思っていたのですが、痙攣というような所見のところにdayが書いてあったのが報告書内にございましたので、私の勘違いだといけないと思ったので、長野先生に御確認いただいてからとって。

○本間座長

今のこととは関係ないですか。

○吉田（緑）委員

関係ないです。

○本間座長

では、今のラットの発生毒性試験の②の骨格変異に関しては、ARfDの根拠とはとらないということですのでよろしくお願いします。

次の3つ目の発生毒性試験のウサギについてですけれども、こちらのほうも事務局から母動物の体重抑制についてはARfDのエンドポイントとはしませんでしたという意見が出されましたけれども、お二人の先生とも、有意差があればとったほうがよろしいのではないかという意見です。

事務局の回答では、これは実際に体重増加抑制については有意差があったということですね。

お二人の先生、これはとったほうがよろしいと考えますか。

○代田専門委員

私の意見を先に話をさせていただきますと、ここにも書いてありますとおり、用量設定試験が結構やられていまして、そちらのほうを見ると、このぐらいの用量でシビアな影響が出ているので、今、ちょうど体重増加量の検定も出していただいたので、とっていただいでよろしいのではないかと思います。

○本間座長

中島先生も。

○中島専門委員

そう思います。

○本間座長

わかりました。

それでは、これまでの議論だと、ARfDの根拠として、最初に議論したイヌの亜急性毒性試験と今回のラットの発生毒性試験、この2つが候補になるのではないか。また後で議論しますけれども、続けていきましょう。

遺伝毒性のほうに行ってください。

○町野専門職

38ページ、2行目から遺伝毒性試験でございまして、今回、本間先生、根岸先生から、特にコメントがない旨、いただいております。

遺伝毒性試験につきましては以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

根岸先生、遺伝毒性に関して何か追加のコメントはありますか。

○根岸専門委員

特にありません。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、食品健康影響評価に入る前に、さっきのARfDの話を先にやりますか。

今、私が話したように、ARfDの設定の根拠として、29ページの90日間のイヌの亜急性毒性試験で出た嘔吐及び水様便を根拠とした0.15という値です。これと、あと今、議論したばかりのウサギの発生毒性試験の母動物の体重減少に基づく4 mg/kg体重/日、2つの候補が出ましたけれども、最初の問題に関しては先ほど何か長野先生のほうに。

○長野座長代理

吉田先生からいただいたデータですか。

○本間座長

いや、何か先ほど。

○中島専門委員

ウサギは20。

○代田専門委員

無毒性量が4です。

○本間座長

すみません。20ではない、4です。

お願いします、長野先生。

○長野座長代理

吉田先生からいただいたデータは、イヌの90日とイヌの1年の臨床症状のより細かいデータですが、1つ目がイヌの90日で“convulsion”が出ているのですが、4日と2日と書いてあるのですが。

○吉田（緑）委員

週でしたね。

○長野座長代理

はい、大分後のほうです。問題になるのは、イヌの1年のデータの中の3.75 mg/kg体重/日で2匹、これは“collapse”ですか、文章を見ると症状が色々出ていて、不安定歩行が

あったり、あるいは横たわるという症状があるのですが、問題になるのは1日目に雌の1匹、3.75 mg/kg体重/日で、投与5時間後に四肢で脇腹をかく。2分後に流涎を示し、活発化して、不安定歩行が認められた。これらの症状は5分後には完全に回復した。これが1日目に起きた症状だそうです。ただし、それは1回だけで、その後出なくなるのです。そういう意味では、投与による症状かもしれませんが、よくわからないという症状が書いてあった。付随情報です。

○本間座長

ありがとうございました。

今のはARfDの根拠としては薄くなるということですか。

○長野座長代理

少なくとも今のデータは急性参照用量の根拠に使えませんし、特に、1日目の症状として何か出たというようなことは報告書には書いていないのかなと思います。

○本間座長

今の御意見をお聞きして、ほかの先生はどうでしょうか。

高橋先生。

○高橋専門委員

今の症状は、ARfDとしてはわからないですね。使えないのではないかなと。ただ、発生した時期は明確なのですよ。1日目、5時間という。

○長野座長代理

そうですね。1例だけ。

○高橋専門委員

3.75でしたか。

○長野座長代理

52週での個体別のデータというのは、事務局のほうからこちらのほうで示してもらえますか。

○吉田（緑）委員

長野先生、よろしいですか。確かに下痢、軟便以外のものがあるかなと思って探していたのですが、恐らく報告書の文章では日の記載があるのに、テーブルやアペンディクスも含めて日が記載していないというのは、多分、その当時はこういう急性参照用量ということあまり考慮しなかったタビュレーションになっているのだろうなと思いますし、もしこれが本当に投与による影響だったら、繰り返し投与によって頻度が増えてもいいようなものだと思うのですが、1回だけですよね。1回、あるいは頻度も増えない、程度も増強しないのであれば、個体別表を御覧になっていただくまでもなく、恐らくこの剤は、例えば神経毒性によるようなそういった症状は、急性毒性は低いですが、起こさないのだろうなと私は思ったので、ちょっと長野先生に御確認をいただきたいなと思ってしまいました。そういう考え方でいかがでしょうか。

○長野座長代理

私も吉田先生の意見に賛成で、投与回数が増えていっても頻度が高くなるわけではないのですよね。それも、時たまぱらぱらと散発的に出てくるなという症状というふうに思っ
て、特に急性参照用量としての説得力はどうも弱いというのが私の印象です。

○本間座長

西川先生、いかがでしょうか。

○西川専門委員

データを何も見ていないので、ちょっと説明を聞いただけではわからないのですけれど
も、少なくとも、長野先生が説明したとおり、急性参照用量には使えないということだと
思います。

○本間座長

高橋先生も同じですか。

○高橋専門委員

今、この報告書を確認しましたが、使えないと考えます。

○本間座長

わかりました。それでは、今、議論があったイヌの90日間亜急性毒性試験の結果は、急
性参照用量のデータとしては使わないということですよ。

残ったものとしては、ウサギの発生毒性試験の母動物の体重減少、これの無作用量が4
mg/kg体重/日になりますけれども、これに関しては皆さんどうされますか。よろしいです
か。

では、それでいきたいと思います。

○川口専門委員

確認ですけれども、イヌの1年間慢性毒性試験もARfDにはしないということによろし
いですか。確か、説明で亜急性しか言われなかったもので、確認です。

○本間座長

両方ともとらない。

○高橋専門委員

投与1日目にあった症状がこれであって、四肢で脇腹をかくという症状であって、この
ときに水様便とかが確認されていないということが、逆にそういうことが言えるというこ
とだと。いいですか、その理解で。

○川口専門委員

先生の説明の中で、亜急性のことしか触れなかったもので、慢性毒性のほうも同じような
症状が出ていますけれども、それもよろしいですねということを知りたいということです。

○本間座長

慢性毒性はわかりません。

○川口専門委員

それはまだ議論の必要があるということですか。

○本間座長

はい。

○吉田（緑）委員

慢性毒性のほうが投与量が低いのですけれども、今回、私たちが評価をしようとしているのは急性参照用量ですよね。だから、90日の初期で出ないものが、もし1年の初期に出たとすると、もう一回それは90日に戻らなければいけないことになりますし、そういう議論ではないですか。

○川口専門委員

その確認で、両方ともという。

○本間座長

でも、投与量は同じではないですか。違いますか。0.15ですよ。

○川口専門委員

今、話の流れでは、両方ともイヌの亜急性も慢性毒性もARfDにしないというふう聞き取っていたのですけれども、それでいいですかという確認の質問なのです。

○本間座長

でも、最小用量は同じですか。最小用量は0.15ですね。

長野先生、何か問題があるなら説明していただけますか。

○長野座長代理

いえいえ。

○吉田（緑）委員

先生方、やはり私たちはどうも、この剤のややこしいところは刺激性のことが否定しきれないということがありますので、例えば生殖発生では、確かにこれも強制経口ではありますが、体重減少というクリアなエンドポイントとしては発生毒性で認められていると言わざるを得ないのかなというのは、私は先生方の御議論を聞いていて思ったのですけれども、そういうような考え方でということは難しいのですか。

○長野座長代理

私は賛成です。

○川口専門委員

賛成です。

○本間座長

わかりました。私の説明がまずかったと思います。90日間亜急性毒性試験及び1年間の慢性毒性試験で見られた水様便と嘔吐に関しては、急性参照用量の設定根拠にはしない、そういったことでよろしいですね。

ありがとうございました。

○西川専門委員

もう一度その根拠を教えてください。

○本間座長

刺激性があるということでした。

○西川専門委員

軽度ですよ。軽度で水様便が来ますか。

○吉田（緑）委員

報告書を拝見しますと、投与前に流涎を起こすということはかなりイヌにとってストレスというか、これを何かカプセルですると、よだれが垂れるようなことが起きるような剤だということは、投与の前に起きていますから、投与の後でないので、私はこういった症状を見ますと、やはりこの剤は刺激性がある。

あと、イヌは非常に、もしこれが本当に投与によるような下痢であれば、何らかの病理組織学的に炎症を伴っていてもいいのかと思うのですけれども、そういうのもございませんし、体重についても、高用量は若干減っているようでございますけれども、あまりはつきりしないように私は思ったのですが、長野先生はイヌの御経験があるので、川口先生も助けていただければ。

○長野座長代理

私はイヌの経験は少ないから。

○本間座長

川口先生。

○川口専門委員

先ほど、90日のほうで本当に単回の影響があるのだったら、1週間でも観察回数が増えてくるというのがあるべきなのに、それが無いということで、90日間は単回は考えにくいのではないかという議論をしたと理解しているのです。まず、それでよろしいですか。

慢性毒性も、個別データを見てみると、回数がどんどん増えていくような所見は見られないようで、それなので亜急性と同様に考えて、単回の影響である可能性は低いのではないかと理解したのです。

○長野座長代理

そう思います。

○川口専門委員

個別データを私は間違っているのでしょうか。私が見ているのは、14-2、個別別巻、E-787、イヌにおけるというものの個別データを一応見て、もし単回の影響があるのだったら、週でも観察回数が蓄積されて増えていくはずだという所見はないようなデータと読んだのです。生データを見間違っていないか。この14-2でいいですか。

○町野専門職

今、川口先生がおっしゃったところは、14-2の個別別巻のイヌの52週間の試験でして、個別別の表のところと5/24ページからになっております。数字も、これは週ごとに見られ

た日の回数になっております。

1週目からのデータを見ますと、0.15では雄で1例が7週の1例、雌が2例ですけれども、そちらも括弧がついていますけれども、その上の用量になりますと、0.75ですと雄3例で認められて、そちらも7週で1例。

○川口専門委員

結局、1週間に見られたのが1回ということです。もし、これが単回の影響だったら、もうちょっと回数があってもいいのではないかというので、根拠として薄いのではないか。それが90日で議論されて、慢性でも同様だと理解したのです。

○本間座長

西川先生、今の説明でよろしいでしょうか。

○西川専門委員

よくわからない。さっきの痙攣があったということは関係ないとして、水様便とか嘔吐を繰り返しているにもかかわらず、体重への影響はないのですね。何か非常に奇異ですね。何かよくわからない。

○高橋専門委員

このデータで見ますと、ドーズは違うのですけれども、3.75の用量で1週目に4回、3回、2回とありますので、それは影響ではないのですか。

○長野座長代理

確かに1週目に少し多いですね。その後、ずっと増えていきませんかでしょう。そういう意味では、私はやはり最初に、本当の強い刺激ではないかもしれないけれども、何か異物感のようなものがあって、その症状が出たような気がします。要するに、何か影響かもしれないけれども、アドバースな影響とは違うかなと私は思います。

○本間座長

どうでしょう。急性参照用量とするかどうかが一番の問題ですので、そちらに関しては、これは扱わないということで特に異存はないですか。

○西川専門委員

私は反対ですね。これは否定できないじゃないですか。何回も申し上げているとおり、否定できない以上、一応毒性かもしれないという判断のもとにARfDを設定すべきではないですかね。

○本間座長

どうでしょうか。

○横山課長補佐

単回で出るかどうかのところだけ、農薬専門調査会のこれまでの経験みたいなものを御説明しますと、単回のデータが得られているケースというのはあまりないのが普通でして、観察時期も、必ずしも毎日の情報がきちんと報告書に残っているわけではありませんので、あるデータの範囲で見ていただいている、1週間単位であっても、ほかに適切なエンドが

イントがない場合にはエンドポイントにさせていただく場合もありますので、まず、その点は若干補足させていただくのと、あと、イヌの下痢、軟便、嘔吐というのは、剤の刺激をよく考えた上で、その都度、エキスパートジャッジで決めていただいているという次第ですので、かっちりとしたこういうデータは使ってこれは使わないとか、そういうのではなくて、下痢にしても、水様便になっているとちょっと激しいなとか、そういった程度、あと頻度ですね。1週間のうちに何日ぐらい認められたかというところも見ていただきつつ決めていただいていたというようなものにはなりません。

○川口専門委員

確認の意味でもう一回、個別データをみんなで見てもいいですか。11-2、イヌの亜急性毒性試験です。11-2（個別別巻）、これで生データはよろしかったですね。その5/105ページを見ていただくと、最高用量4.5のところの記載があるのですがけれども、1から13とありまして、1週目のところが337という雄が1週目2回、339という雄が2回、続けて雌が1回、1回という記録があります。これについては、急性参照用量と考えないという判断でよろしいのですか。これももう一回急性参照用量かどうかというのを議論しないといけないということですか。週に2回見られた、あるいは週に1回見られたというデータと読んでいるのですよね。

さらに、その後の特に4.5を見ても、週が増えるごとにこの回数が増えていっているかという、そういうふうでもない。ばらばらと見られているような数字には見えますが。

これはもう急性参照用量と考えなくていいという判断でよければ、一つクリアして、次の問題ということになります。私自身はこれは急性参照用量でなくてもいいのではないかと思います。

○吉田（緑）委員

今、川口先生ですと、これはドーズが4.5ですよ。4.5も含めてとなりますと、同じようなパターンで、やはり1年も初期を考えればよろしいということですね。

この部会ではなかったと思いますけれども、今、事務局から説明したように、イヌの嘔吐、下痢というのは今まで随分色々な剤で出てきまして、OECDのテストガイドラインにも、ARfDのテストガイドラインにも記載してあるように、ローカルエフェクトは排除する、加味しないということは書かれていまして、そこは共通の基準として今まで先生方に、ケース・バイ・ケースはあったとしても、見てきていただいていたと思います。

○川口専門委員

それプラス、さっきの脇をかいたという所見があったのがこの亜急性毒性試験のコメントですか。あれは慢性ですか。関係ないですか。すみません。

○本間座長

高橋先生、どうでしょうか。今の川口先生の程度と。

○高橋専門委員

おっしゃることはわかるのですけれども、私はこれは否定できないのではないかと思います。

のですけどね。水様便です。軟便でしたらそういうこともあるかなと思うのですけれども、水様便となるとちょっと違うのではないですかね。

○川口専門委員

これは用量はどこからとお考えでしょうか。その前の4/105ページの0.5ぐらいからということですか。

○高橋専門委員

そうですね。0.5、8、6。

○吉田（緑）委員

やはりイヌというものの特性も考慮すること。あとは、そのほかのアドバースエフェクトがイヌの試験でどういうものが、例えばもし本当にヒトでこういうような下痢が起きた場合、どういうことが起きるかということは、体重にも影響がない、餌にもほとんど影響がないということにおいて、あと、もし本来ならば投与を繰り返すことによって増悪してもよさそうなのに、今、長野先生が示していただきましたけれども、1年でも5回起こした個体は翌週にはゼロですよ。そういうことで、イヌは非常にそういったものを起こしやすい動物だということを考えて上でどうなのか。あと、この剤のもともとの物理化学的性状として粘膜刺激性がありそうだということを思いますと、どうなのかなというようなことはございます。

○本間座長

西川先生、やはりこれはとるべきだというお考えは変わりませんか。

○西川専門委員

水様便が起こるメカニズムがわからないじゃないですか。

○吉田（緑）委員

西川先生にお伺いしたいのですが、水様便は、一旦この薬物が吸収されて血中に入った結果、起こしたというふうに先生はお考えなのですね。

○西川専門委員

いや、わかりません。

○吉田（緑）委員

でも、もしそれがそのまま粘膜でそれを起こしたとしたら、それは刺激ととります。一回吸収されない限りは。

○西川専門委員

消化管の刺激だけで水様便は起こるのですか。

○吉田（緑）委員

起きます。

○西川専門委員

軽い、軽度の刺激性ですよ。

○吉田（緑）委員

それは、ウサギの目に対してそうなのであって、恐らくこの物が刺激性があるというのは、流涎があったり、そのほかのイヌの症状から、イヌにおいては刺激性がある剤だろうなということは、私はバックグラウンドが獣医なのでそう思うのかもしれませんが、そういうように思うのです。

○長野座長代理

私、イヌの経験は少ないのですが、水様便というのはかなりありますね。要するに、かなり体調が悪くなったり、ちょっとストレスがあると、イヌというのは案外と、しょっちゅう軟便はあって、さらに水様便まですることがあります。それは間違いありません。

○本間座長

色々煮詰まってきたので、ここで10分間、休憩します。40分から始めましょう。お願いします。

(休 憩)

○本間座長

それでは、再開します。

今、イヌの単回投与で見られた嘔吐及び水様便を急性参照用量とするかどうかということとで非常にもめておりますけれども、こちらの値をとると毒性量は0.15、もう一方、もう一つの候補として挙げられているウサギの発生毒性試験の母動物の体重減少を急性参照用量のもととすると、無作用量が4 mg/kg体重/日ということであります。

数値的には、多少離れているけれども、そんなに大きな変化ではないような気がしますけれども、そういった数値のことも含めてまた議論をしたいと思えます。

科学的なことに関しては、かなり意見が分かれていると思えます。最初の水様便のメカニズムが不明だということもありますし、ただ、頻度とか程度を考える。あと、イヌという動物の特異性を考えると、なかなかとりにくいのではないかという意見もありますけれども、どちらかに決めたいと思えます。

私としては、イヌの単回投与で見られた嘔吐及び水様便は、大多数の人の意見を聞いてとらなくてもいいのではないかという印象がありますけれども、高橋先生と西川先生、最後に意見を聞きたいと思えます。

○高橋専門委員

イヌはそういう動物だということも承知しておりますが、25ページにあります一般薬理試験の概要のところ、直接投与とはいえ、胃液分泌というか、消化管には何らかの影響を、刺激性ではなくて、与えるものと考えられますので、そういうことを考えると、メカニズムはわかりませんが、影響としてとったほうがいいのではと考えております。

○本間座長

西川先生、同じ意見でしょうか。

○西川専門委員

考え方としては、高橋先生と同じですが、ARfDをどうするかについては、座長にお任せしたいと思います。

○本間座長

高橋先生もARfDのことはお任せでよろしいですか。

○高橋専門委員

はい。

○本間座長

それでは、多数決というのは何となく気が進まないのですけれども、これまでの議論を考えて、最初のイヌの単回で見られた嘔吐及び水様便は急性参照用量とはせずに、もう一方のウサギの発生毒性で見られた母動物の体重減少を急性参照用量にしたいと思いますので、お願いします。

それでは、食品健康影響評価に行ってください。

○横山課長補佐

座長、1点だけ。先ほどの事務局の説明に誤りがありましたので、訂正させてください。

ラットの過剰肋骨の御議論をいただいたときに、骨格検査についての有意差検定をした上で有意差がないと思われるという御説明を申し上げたのですが、報告書を念のためもう一度確認しましたところ、どうも骨格検査についての記載がないということで、先ほど代田先生に見ていただいたのですけれども、実施されていないのではないかとということでした、もし、差し支えなければですが、過剰肋骨の無毒性量が今御議論いただいている4よりも上の5になりますので、本日の御議論には影響を与えない用量でございますので、部会終了後にはなりますが、念のため統計検定の有無、検定をしていない場合は、まず胎児の発生頻度で検定をしてもらおうということで、追加で念のための確認だけさせていただくということでしょうか。

○本間座長

代田先生、中島先生、それでよろしいですか。

○代田専門委員

はい、よろしく申し上げます。

○本間座長

ありがとうございました。それでお願いします。

○町野専門職

それでは、40ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

10行目の胆汁中排泄率のところ、加藤先生からコメントをいただいております、本文の値をもとに「80%TAR以上」との記載は正確ではないということで、「79」と記載を修正しております。

それから、29行目、暴露評価対象物質のところですが、前版でピリミジフェン（親

化合物のみ)と設定されているところですが、植物体内運命試験の結果についても追記をしたというところがございます。

32、33行目のところは、単回経口投与により惹起されると考えられる毒性ということで、表39、44ページをお願いいたします。今御議論いただきましたとおりで、イヌの記載がございますけれども、こちらはARfDの設定根拠としないということで御議論いただきましたので、そちらではなく、ウサギの発生毒性試験の母動物で認められた体重減少、こちらはNOAELが4 mg/kg体重/日ですので、こちらを追記しまして、そうしますと、そちらが一番低いNOAELとなりますので、そちらを根拠としまして、ARfDについては安全係数100で除した0.04 mg/kg体重となるかと思えます。本文のほうもそのように修正したいと考えております。御確認いただければと思えます。

説明は以上です。

○本間座長

今の食品健康影響評価についてですけれども、加藤先生のコメントについての修文はこちらでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

はい。

○本間座長

ありがとうございます。

それと、あと、今、説明がありましたように、ADIに関してはもう既に設定済みですので、今回ARfDに関しては今説明があったとおりです。

それでは、本日の審議を踏まえ、ピリミジフェンの一日摂取許容量ADIにつきましては、以前の結論と同じ、イヌを用いた1年間慢性毒性試験及び90日間亜急性毒性試験における毒性量である0.15 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.0015 mg/kg体重/日、また、急性参照用量ARfDにつきましては、ウサギの発生毒性試験における無毒性量である4 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.04 mg/kg体重/日としたいと思えますが、よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、説明をお願いします。

○玉井専門委員

今の食品健康影響評価の本質でなくて文章ですけれども、15行目ぐらいからの文章と29行目、30行目の文章が何か表現がダブっているような感じがするのですが、どちらも同じことを書いているのではないか。それはどうですか。

○横山課長補佐

植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物は認められなかったという点ですけれども、暴露評価対象物質を決めていただくに当たっての考え方を。

○玉井専門委員

もう一回ここで繰り返しているということですか。

○横山課長補佐

そうなのです。

○玉井専門委員

了解しました。すみません。

○本間座長

それでは、今後の進め方について事務局より説明してください。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

まず、評価書案につきましては、事務局のほうで基本的には整えさせていただくことでよろしいでしょうか。

過剰肋骨の統計検定の結果、仮に有意差がつくようでしたら、こちらの最後の表、44ページの表39に過剰肋骨が入るかどうか、その点の対応ぶりについてだけ御連絡させていただくことにさせていただきます。統計検定の結果、有意差がなかった場合も、その旨は御連絡させていただきます。そのような対応でよろしいでしょうか。

○本間座長

よろしいですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。本部会につきましては、次回は8月26日月曜日、幹事会につきましては、まず6月20日木曜日がございます、その後、8月26日までの間に7月12日金曜日、8月9日金曜日の開催がございますので、どうぞよろしく願いいたします。

○本間座長

ほかに何かございますでしょうか。

ないようでしたら、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