

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第 105 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 5 月 27 日（火） 10:00～12:35

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル 22 階）

3. 議事

- (1) 農薬（クロチアニジン）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）

西川座長、納屋副座長、赤池専門委員、浅野専門委員、上路専門委員、小澤専門委員、永田専門委員、長野専門委員、林専門委員、本間専門委員、松本専門委員、與語専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、山添委員、三森委員、上安平委員

（事務局）

姫田事務局長、東條事務局次長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、丸野専門官、木村専門職、小牟田専門職、賀登係長、齋藤係長

5. 配布資料

資料 1 クロチアニジン農薬評価書（案）（非公開）

資料 2 論点整理ペーパー及び農薬専門調査会体制（平成 26 年 4 月農薬専門調査会決定）（非公開）

資料 3 食品安全委員会での審議等の状況

机上配布資料 1 クロチアニジン催奇形性試験報告書抜粋（ラット、ウサギ）

6. 議事内容

○堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただいまから、第 105 回農薬専門調査会幹事会を開

催いたします。

先生方、本日は非常にお足もとの悪い中、また、お忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。

今日はちょっと蒸し暑いのですけれども、内閣府は5月1日から、クールビズの期間になっております。ノータイ・ノーブレザーで構わないということでございますので、御理解、御協力のほど、よろしく願いいたします。

本日は、幹事に所属いただいております専門委員の先生13名にお越しいただいております。新たな体制になって2回目ですけれども、前は調査会のまま流れた感じでしたので、幹事会として新たな体制で議論いただく初回のようなものなのかなと思っております。これから2年間、どうぞよろしく願いいたします。

食品安全委員会からは4名の委員が出席でございます。

また、先ほど申しそびれましたけれども、吉田先生が都合により、少し遅れて来られると伺っております。

それでは、以後の進行を西川先生にお願いしたいと思います。どうぞよろしく願いいたします。

○西川座長

それでは、議事を始めたいと思います。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしく願いいたします。

最初に事務局より資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、幹事会の専門委員名簿に続きまして、資料1といたしまして、本日御審議いただきます、農薬クロチアニジンの評価書（案）。

資料2といたしまして、論点整理ペーパー及び農薬専門調査会の体制ということで、いつもの紙をつけさせていただいております。

資料3でございますが、本日は幹事会でございますので、食品安全委員会での審議等の状況についての資料をつけております。

机上配布資料でございますけれども、本日は急性参照用量の御判断をいただくに当たりまして、催奇形性試験に関連します、いろいろなデータを先生方にも事前に御確認いただいたことございまして、報告書から抜粋したものをつけさせていただいております。

本日の資料の中で、資料3につきましては、近日中にホームページに掲載をする予定でございます。

配布資料の不足等はございませんでしょうか。何かございましたら、事務局までお申し付けください。

○西川座長

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」

に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、御報告いたします。

本日の議事につきまして、昨月の幹事会の際に資料としては公表しておりますけれども、先生方からいただいております確認書を確認させていただきましたが、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○西川座長

御提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

相違なしと判断いたします。

それでは、農薬クロチアニジンの食品健康影響評価についてです。事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料1に沿って説明させていただきます。

経緯につきましては、5ページ、6ページを御覧いただければと思います。

今回の審議に関しましては、第4版を御審議いただいた後、厚生労働省が基準値の策定に当たって、パブリックコメントを実施してございましたところ、毒性に関する意見がパブリックコメントで出されまして、その中に急性影響を懸念する意見も提出されたということで、急性参照用量の設定について依頼がなされたものでございます。

また、今回新たに発達神経毒性などに関する3件の論文、今回は評価書の中で、その他の試験、後で説明させていただきますが、14の(3)～(5)として取りまとめさせていただきます。試験が提出されておまして、これらの御審議をいただきたいと思っております。

評価書の初めのほうから御説明させていただきます。要約につきましては、最後に食品健康影響評価を御審議いただいた後で、あわせて御確認いただければと考えております。

本剤につきましては、11ページの6.にお示ししているような、ネオニコチノイド系の殺虫剤になります。

動物代謝試験につきましては、既に審議済みの部分ではございますが、今回、永田先生から1つコメントをいただいております。20ページのヤギの試験になりますが、「④排泄」

の試験です。こちらは1回、2回、3回と投与がありまして、経時的に排泄物や乳汁が採取された試験になっております。

コメントにつきましては、21ページを御覧いただければと思います。永田先生から、こちらの尿、糞、乳汁中排泄率が理解できないということで御意見をいただいております。このTARというのは3回投与量に関する値ということを確認いたしました。この報告書などを見る限り、投与後の乳汁中への移行の状況であるとか、どの程度排泄されたかという情報を得るために実施された試験ではないかと考えられます。こちらについて、永田先生の御確認をいただければと思います。

○西川座長

永田先生、お願いします。

○永田専門委員

これはTARを3回投与した最終的な3回の濃度で割ってあるわけですね。そうすると8時間後、24時間後もそれで割ってあるわけで、そうするとあまりそれは意味がないような気がします。毎回1回目の投与で割るのであれば、きれいなTARが反映されるのですが、結局データのデザインが悪いと私は思いました。そこはコメントで、このデータが必要ということであれば、そのところを明確に評価書の中に書き込む必要があるのではないかと。そうでないと正確な評価にならないというのが私の意見です。

○西川座長

どのような追記をすればよろしいですか。

○永田専門委員

メーカー側に確認していただいて、私が一度コメントで返したときに事務方から帰ってきたのは、3回投与のアイソトープの量をもってTARを出したということなんです。乳汁の場合はそうだろうと思うのでけれども、それがあれば、値としては正確ではないと私は思います。むしろ、この値は1回目に投与したときのアイソトープのTARで8時間、24時間は割って出すべきではないかと。その後の値は前の投与量に被りますので、どうしようもないです。正確に言えない。ただ、8時間、24時間は少なくともそういう形で表さないと正確ではない。そのメーカーに確認していただくことが必要だと思います。

○西川座長

今のポイントをメーカーに確認して、答えが出るものですか。

○堀部課長補佐

今、報告書の数字を確認していたのですがけれども、報告書の数字の出し方をきちんと確認させれば、確証は得られないのですが、出そうな気がいたしますので、確認をさせていただいて、うまくいけば適切な数字に直りますし、そのへんは先生と取り扱いを御相談させていただければと思います。

○永田専門委員

あと1点は、最終的に文章のところにそのへんをはっきり残さないと、正確な評価書に

はならないと思いますので、そのへんもお願いします。

○西川座長

それでは、そのようにお願いします。今の点について、小澤先生、何かありますでしょうか。

○小澤専門委員

そのとおりで結構だと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、事務局の説明を続けてください。

○横山課長補佐

植物代謝試験と環境中の試験につきましては、既に審議済みでございます。

29 ページの 31 行目、推定摂取量になります。こちらは 3 月の幹事会で御確認いただきましたとおり、この計算に使用する摂取量のデータ、こちらが変更になりまして、その新しい摂取量と体重を用いて、この表を修正しているものでございます。

残留までは、以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

30 ページの表 19 の数値の修正がありました。上路先生、よろしいですか。

○上路専門委員

結構です。

○西川座長

ありがとうございます。では、事務局案のとおり修正したいと思います。

それでは、続けて、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、30 ページをお願いいたします。吉田先生はまだ御到着されていないのですが、資料のまとめ方について御意見をいただいております。事務局も今回は特に重版ということもありまして、どのようにまとめたらよろしいのか、ちょっと迷った末に、このようなまとめ方をしました。

例えば、7. のところにマーカーをかけて「エンドポイント検討」と記載したのですが、こういった記載は特に要らないのではないかという御意見をいただいております。

まとめの表についても、急性と慢性の影響をあわせた表のほうがいいという御意見をいただいているのですが、こちらはどのように今後まとめていったらよろしいか、今日は少し御意見をいただければと考えているところです。議論の最後などにでも御意見を頂戴できればと思います。どうぞよろしくをお願いいたします。

表 20 の御説明をさせていただきます。この表の中で、単回の投与で発現したと考えられた影響について、網かけさせていただいております。

30 ページの一番上の一般状態、マウスの試験で、こちらは 50 mg/kg 以上の投与群で自発運動量の低下や振戦、呼吸深大が認められておりまして、無作用量が 25 になっております。表中ですけれども、経口での影響かどうかというところも見極めないといけないと吉田先生から御意見をいただいておりますので、表中に投与経路ということで、今回は経口か *in vitro* の試験でしたので、そのように記載分けをさせていただきました。

31 ページになりますが、こちらは循環器系の試験が実施されておりまして、こちらでも血圧や心拍数に対して影響が出ていて、得られた NOAEL について、網かけをさせていただいているところでございます。

吉田先生から、この薬理試験で使用できる ARfD 用のエンドポイントは多くないということで、特に今回の試験についての御意見としては、一般状態ですと、雄 3 匹で試験が実施されておりまして、この試験を用いて急性参照用量を設定するには慎重な議論が必要ですよという御意見です。

長野先生からは、中枢神経試験の一般状態試験の自発運動量の低下、振戦、呼吸深大に関して、投与による影響としてよいという御意見をいただいております。50 mg/kg 体重以上を影響する事務局案にも同意するという御意見です。更に ARfD のエンドポイントの選定に関して、この考え方は、片性で 3 匹がデータ不足と判断すべきかどうか議論が必要という御意見をいただいているところでございます。

ほかに循環器系の試験に関しても御意見をいただいております。収縮血圧の低下、心拍数の増加に関しては、投与による影響とは言えないという御意見をいただいております。

浅野先生からも、この薬理試験の結果を使用することは慎重を要するという点について、御同意されるという御意見で、こちらの一般状態観察の症状の発現状況について御質問をいただいております。

こちらに関しては、抄録には具体的な情報が載っていなかったもので、少し御紹介させていただきますと、JMPR の評価書に少し具体的な情報がございました。参考資料としてお配りしているピンクのファイルのタブ 7、こちらに JMPR の評価のモノグラフを入れさせていただきます。このタブ 7 の 101 ページを御覧いただければと思います。

101 ページの上のほうの Table 49 になります。この表題ですと、female mice と書いてあるのですが、実施された試験について報告書も確認したのですが、日本で実施している試験としては雄を 3 匹使った試験ということで、そこは間違いのないことを確認しております。報告書の内容と、ここの表に出ている症状のスコアなども同じことを確認しております。JMPR の単純な性別の誤りかと思っておりますので、今日はこちらを御覧いただければ大丈夫かと思っておりますので、こちらで紹介させていただきます。

50 mg の影響ですけれども、一番上、この自発運動量の低下に関しましては、50 mg、3 匹、0.5 時間が出ていまして、プラス 1 つですので、slight な反応が 3 匹で出ているという結果です。振戦と呼吸深大については、それぞれ 1 匹で出ているという結果になっていきます。100 mg 以上になりますと、この症状は一般状態ですと、プラス 1 のものとプラス 2

のものがそれぞれ出ているという結果かと思えます。

長野先生から血圧についても御意見をいただいておりますが、血圧につきましては、103ページのTable 51に情報がございまして、投与用量に対応した所見ではないと御意見をいただいているところがございます。こちらのほうを御確認いただければと思います。

いろいろ説明しますと情報が飛んでしまうので、まず、この試験について、差し支えなければ、御意見をいただければと思います。

○西川座長

一般薬理試験について、事務局から丁寧に説明していただきましたが、この一般薬理試験を急性参照用量のエンドポイントの試験とするかどうかについて、議論をいただきたいと思えます。遅れてみえる吉田専門委員は、動物の匹数も少なく、片性の試験であるので、この結果を使用することは難しいというコメントを出しております。あとの皆さんは御出席ですので、順番に御意見をいただきたいと思えます。

まず、長野専門委員。

○長野専門委員

先ほどのTable 49を見ますと、50 mg 群で自発運動の低下が3匹出ております。ただ、時間が0.5時間のときだけであり、軽度ということで、JMPRは採用していないわけですが、これ自体はやはり用量に相関しておりますので、投与による影響と思えます。したがって、これをJMPRのように、その程度、時間という問題で消すのかどうかという問題が1つあるかと思えます。

やはり再現性もありますし、投与による影響は、マウスではあると思えます。ただし、これはラットに比べて低い用量が出ておりまして、LD₅₀ 値もラットに比べて、マウスは10倍近く低いということで、こうした行動への影響も低い用量で出るような気がします。そのときにラットとマウスと比べて、マウスは使用しないで、ラットでのデータを使用したらいいのかという問題があると思えます。

この実験は片性で1群3匹というマウスの試験ですが、こうした試験は、データとして不足と判断するかどうかということについて、教えていただきたいと思っております。

○西川座長

結論的には、この薬理試験のデータを急性参照用量の根拠となる試験としてよいかどうかについては、いかがですか。

○長野専門委員

EPAでは採用しておりまして、これを却下するというだけの理由は薄いような気がしています。

○西川座長

吉田専門委員が指摘しているように、動物の数が少ないとか、片性だけであるとか、そのあたりのことを考慮しても、この薬理試験を根拠としてよいという御判断ですね。

○林専門委員

このへんのポイントは吉田専門委員の出された質問から始まっていると思いますけれども、あと、どれくらいで来られるのでしょうか。

○堀部課長補佐

11時にはお越しいただけると聞いております。

事務局の御提案ですけれども、この所見の先ほどの最大無作用量、最小作用量をどう取るか、あるいは血圧に関してどう見るかというデータの見方のところをまず御議論いただいて、例えば発生毒性試験や追加された論文の中身についても少し議論を深めていただいておいて、11時に吉田先生が来られたら、全体の毒性のプロファイルを眺めていただいて、**Acute Reference Dose**をどうつけていくかという議論をしていただくほうが、もしかしたらいいのかなとちらっと今、林先生の御提案を拝聴しながら思ったのですけれども、座長、いかがでしょうか。

○西川座長

確かにその線でいきたいとは思いますが、その前に吉田専門委員から、もう一つ大きなコメントが、資料1の1ページにありました。事務局で事前にマーキングをして、この試験を急性参照用量のポイントとして候補になるのではないかとすることは明示しないほうがよいという御意見があったのですが、そのあたりについてはいかがでしょうか。

○堀部課長補佐

先般このコメントとは別に電話で少しディスカッションをさせていただいたので、補足的に吉田先生の御意見を御説明いたしますと、急性参照用量は当然急性影響を見るものではあるけれども、全ての試験成績の全体をおしなべて見ていただいた上で判断されるべきものであって、急性影響が見られると思われる試験だけを事務局が取り出すのはよくないのではないかと。全体を見て決めるんだよという大前提がある中で、この試験、この試験とピックアップすると、どうしてもほかのポイントを見落としてしまう可能性があるので、そこはきちんとしておくべきだから、事務局はあまり先入観を与えないほうがいいのではないかと御提案をいただいたということを補足説明させていただきます。

○西川座長

ありがとうございました。

試験を全部見て、急性参照用量というよりは、やはりマークがあったものを少し頭に置きながら、全体を見るのが私はよいと思いますので、吉田さんが来たら議論をしたいと思います。

もう一つ、大きなポイントとして、急性と慢性の影響をあわせた表記、これはどういう意味かよくわかりません。

○横山課長補佐

これも吉田先生の御到着をお待ちして御意見を伺いたいのですけれども、推察するに、最後の食品健康影響評価の後ろに、各試験における無毒性量ということで、57ページ、58ページに長期のエンドポイントをまとめ、59ページに別に単回投与による生ずる可能性の

あるものということで、今回まとめさせていただいたのですが、これらの表のまとめ方のことかなと推察しているのですが、御意見を頂戴したいなと考えていたところでございます。

○西川座長

恐らくそういうことでしょうか。この点については何か御意見がありましたら、お願いいたします。どうぞ。

○松本専門委員

今のお話にも関係するのですが、私はメールにも書かせていただいたのですが、急性影響として、どんな影響が特徴的なのだろうか。今までは ADI でしたから、慢性影響で例えば、発がん性があるとか、胎児への毒性があるとか、そういうことをエンドポイントとして用量を設定した。それに対して、急性影響の特徴は何だろうか。それが例えば、コリンエステラーゼ活性の阻害みたいに非常に明らかだとすごく突っ込みやすいといえますか、攻めていきやすいのですが、私はこの剤に限っては、急性影響はなかなかつかみにくいと思いました。

そういうところで、吉田先生が後でいろいろ追加されると思いますけれども、以前にデータを 200 ほど調べたときに、薬理試験から急性参照用量を引っ張ってきたというのは 10/200 例しかないということと、もう一つは、マウスを根拠にしたものがすごく少ないです。急性参照用量を全体的に見ると、私は個人的には、どうもマウスという動物種を使いにくいように考えているのかなという部分。

話を戻しますと、この剤は急性影響の特徴をなかなかつかみにくいので、血圧とか、こういうものが本当に毒性影響としてとらえられるのだろうか。そういう中に雄だけの 3 匹というようなことがあって、データとしてはどうなのだろうか。そういうところなのかなと私は考えています。

○西川座長

所見についてはこの後に議論をしたいと思うのですが、急性毒性試験と慢性毒性試験をあわせてもよいかどうかについてはいかがですか。

○松本専門委員

急性参照用量にとっては、慢性試験はほとんど考えなくていいのではないかと。よほど初期に特徴的な影響があるという場合には拾えば、もちろんいいのですが、一般的には慢性試験は考えないという見方になると思います。

○西川座長

分けた表のほうがよいということですね。私もそう思います。吉田さんの質問の真意を確認してから、また議論をしたいと思います。

次に、薬理試験で認められた所見そのものについて議論をお願いしたいのですが、事務局から説明があったように、循環器の試験で認められた血圧の低下とか心拍数の増加は、影響とは言えないのではないかとという長野先生の御指摘もあったのですが、まず、これに

ついてはいかがでしょうか。

○長野専門委員

103 ページの Table 51 です。そのデータを見ますと、有意差がありますのは、上から 2 つ目の心拍数ですけれども、300 mg だけに有意差があります。その次の収縮血圧も 1,000 mg だけに有意差が、それも 1 時間だけにあります。一番下の平均血圧は 1,000 mg での 1 時間と 6 時間だけにありまして、いずれも 3,000 mg/kg では有意差がついておりません。したがって、用量相関性が薄いと私は思いました。

○西川座長

表について説明いただきましたけれども、よろしいでしょうか。血圧と心拍数については、影響とは考えにくいということです。

特に反対意見がなければ、そのように取り扱いたいと思いますが、よろしいですか。

それでは、次に、問題となっているマウスにおける中枢神経の所見についてです。自発運動の低下、振戦、呼吸深大が見られたということで、これを影響と判断するという事務局の提案ですが、これについては動物の匹数が 3 匹と少ないということと、片性だけの試験であるということを経験的に考えて、影響としてよいかどうかについて御意見をお願いします。

先ほどの説明では、長野先生は影響としてよいということです。薬理試験なので毒性影響と明確に区別できないところであるのですが、これを毒性と見るかどうかという点に立った場合、長野先生、この所見は毒性と考えるべきですか。

○長野専門委員

確かにこの自発運動の減少と振戦は、ラットとマウスで共通して幾つかの試験で出ていると思います。ただし、急性毒性試験では、特にこうした症状は特異的な変化とは思えません。ですから、私の感覚としては、投与による影響で出た非特異的な変化である可能性も高いかと思っています。先ほど松本先生からエンドポイントがはっきりしないということを言われましたが、やはりそういうものかなと思います。

○西川座長

先ほども少しコメントをいただいたのですが、松本先生、今の点について御意見をいただけますでしょうか。

○松本専門委員

私は、マウスの試験は考えなくていいように思います。

○西川座長

マウスはあまり重視しないほうがよいということですね。

○林専門委員

松本先生に教えていただきたいのですが、マウスのほうはあまり考えなくてもいいというのはどのような意味でしょうか。

○松本専門委員

考えなくていいと言ったのではなくて、これまで **Acute Reference Dose** を設定した根拠を眺めて見ると、マウスが使われた例は非常に少ないのです。別にこれがマウスだから使わないということを申し上げているのではなくて、使われたことが非常に少ないという事実だけです。

○西川座長

そうしますと、この薬理試験で認められた中枢神経における所見を急性参照用量の設定根拠とするという御意見は、現時点ではないと理解しています。遅れてみえる吉田専門委員もそのようにコメントしておられますので、薬理試験は現時点では急性参照用量の根拠とはしないということになるのですが、よろしいでしょうか。

浅野先生、どうぞ。

○浅野専門委員

この先の急性毒性試験と急性神経毒性試験と見合わせて考えてみたいのですが、34 ページの急性神経毒性試験のラットで、最初これは両性の 12 匹を使って影響を見ているわけですが、このときに自発運動の抑制で、雄では無毒性量は取れなかったんです。ラットの場合は雄のほうが感受性が高いと考えられますから、ラットを追加して、今度は無毒性量が取れた。これがラットの②だと思います。

結局、種を超えて、自発運動の抑制が急性の影響として出ているということと、先ほどの 101 ページの表を確認しますと、雄 3 例を使っていて、3 例とも 50 mg で **locomotor activity** が下がって出ています。それが用量に依存して激しくなっているという状況が取れています。

もう一つ、32 ページにありますように、マウスのほうが **LD₅₀** は大分小さいです。マウスのほうが毒性は強く出るのかなという印象を受けたものですから、薬理のデータもまるっきり無視できないのではないかと考えました。

○西川座長

ありがとうございます。コメントを拝見すると、慎重を要するという点も同意することによって、そのために症状の見られた匹数を確認してほしいということで、その結果、この 50 mg/kg 体重投与群での 3 例中 3 匹に、この所見が見られたということです。したがって、浅野先生は一般薬理試験の中枢神経の所見は無視できない。急性参照用量のエンドポイントとして使用できるのではないかという御意見かと思います。それでよろしいでしょうか。

○赤池専門委員

私も今の議論をずっと伺っていて、ちょっと迷ってはおります。ただ、一般状態に関しては、いわゆる **Irwin** の方法で、3 匹ずつ見るということを行っております。ですから、この場合は 3 匹でどこまで定量性が持てるかということが極めて重要かと思います。

私の感覚では、その後、急性神経毒性あるいは急性毒性で同じ実験をもっと多い匹数で行っておりますので、そういう意味でこの一般状態の 3 匹でやったものを完全に無視する

というわけではないですが、やはりそちらとの兼ね合いでまず考えるべきであろうと思います。

私の理解では、こういう一般状態で、Irwin で見るというのは、その剤の性質を見ますか、まさに薬理作用ですが、そういった一般状態がどういうふうに変化するかを見るのが主であって、そこである程度、もちろん用量依存性も見ますが、それほど強い定量性を求める実験ではないと私は考えます。

例えば、ここで痙攣が起こるとか、強い毒性が出た場合には、重要なデータとして参考にすべきだと思いますが、先ほどの御議論でも出ていますけれども、出たとしても一般状態の変化となかなか大差がないような変化の場合には、急性毒性との兼ね合いで判断して、少なくともこれだけで判断はしないほうがいいのではないかと考えます。

○西川座長

ありがとうございます。ラットとマウスを比べると、マウスのほうが急性毒性が低い用量から出る傾向は確かにあると思うのですが、それを踏まえた場合はどのようになりますでしょうか。

○赤池専門委員

種差は、マウスの感受性が高いから、それを省くということとはできないと思います。異なる動物を使うという意味はそういうことですので、その部分は仮にマウスのほうが感受性は高いとしても、それはそれでデータとして採用して、毒性の安全域を決めるべきだろうと思います。

○西川座長

マウスで実施された一般薬理試験については、それとは別に匹数とかを考慮して、症状そのものも勘案して、急性参照用量のエンドポイントにしないほうがよいという御意見ですか。

○赤池専門委員

やはりケース・バイ・ケースということになると思います。自発運動の低下、高用量での振戦、呼吸深大をどの程度重要な所見としてとらえるかということになるかと思いますが、先ほど来、申し上げていますように、急性毒性試験との兼ね合いで見るとは、これに関してはあまり重視しなくてもいいのかなと考えます。

○西川座長

ありがとうございます。

浅野先生、いかがですか。

○浅野専門委員

匹数が評価できる匹数ではないというのは同意いたしますし、自発運動抑制も急性毒性としては一番出やすい症状だと思いますので、やはりきちんと毒性の定量性を考える上では、急性神経毒性試験でのラットでの試験を重視するのには同意します。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、この薬理試験のデータについての考え方は、皆さんが大体一致してきたと理解しております。従いまして、吉田さんが来て、それが変わることはないと思いますので、とりあえず薬理試験についてはそのような結論が出たというところで、次に行きたいと思っております。

○横山課長補佐

それでは、32 ページをお願いいたします。急性毒性試験になります。こちらは表の内容について、観察された症状がどの用量から出たものかがわかるように、少し修正をしております。

表 21 の一番上のラットの試験です。こちらは LD₅₀ を求めるための試験デザインですので、情報に限界があるかと思いますが、一番上のラットの試験は 1,758 が一番下の用量で、そこからもう影響が出ているという結果になっております。

マウスの試験ですが、こちらでも 304 mg/kg 体重が一番下の用量で、そこから自発運動の低下が出ているという結果です。一方、LD₅₀ の数字は先ほども御議論いただいたとおり、マウスのほうが小さい値が出ております。

33 ページをお願いいたします。吉田先生からのコメントが 33 ページの一番下の行から 34 ページにあります。通常は急性毒性試験はエンドポイントにはなりませんということで御意見をいただいております。

34 ページ、急性神経毒性になります。先ほど、浅野先生からも御解説をいただきましたが、(2) の試験の雄の一番下の用量が 100 になりますが、こちらで自発運動量の減少が認められていて、NOAEL が取れていないということで、(3) の試験が追加で実施されております。

(3) の試験は NOAEL が取れなかった雄だけで試験が実施されまして、この試験の最高用量の 60 で影響が出なかったため、急性神経毒性の試験としましては、雄で無毒性量 60 mg/kg、雌では (2) の試験で無毒性量が取れておりまして、雌は 100 mg/kg という結果になっております。

続けてよろしいでしょうか。

○西川座長

一旦ここで止めて、議論をしたいと思っております。

急性神経毒性について説明をしていただきました。何か御意見、御質問等がございましたら、お願いします。

事務局から説明していただきましたように、(2) の①の試験で、雄で自発運動量の減少が全群で認められたため、更に追加試験をして雄について無毒性量を求めたということになります。

吉田専門委員としては、(3) のラット②の試験が急性参照用量の設定根拠の 1 つになるというコメントをされております。

特に御意見がなければ、次に行きたいと思います。よろしく申し上げます。

○横山課長補佐

それでは、34 ページからの亜急性毒性試験になります。こちらは単回投与による影響と思われるような影響については、特段に抽出されてございません。

35 ページにつきましては、審議済みのところですが、表 24 の中に記載がございました酵素の変動のようなものにつきまして、最近の御議論では、毒性というよりは、こういった影響があったということだけの記載にとどめるということで、欄外に出させていただいているケースが多うございましたので、それにならって事務局のほうで整理させていただきます。

続きまして、イヌの 90 日の試験です。36 ページの表 26 に、松本先生から略称の修正をいただきました。同様の修正を 37 ページの表 30 についてもいただいております。

また、先ほど座長の西川先生から御指摘をいただいたのですが、表 30 の中の雌雄ともに、耳局部的紅斑という所見があります。「局部」というよりは「局所」というほうが適切な表現ということで御指摘をいただきましたので、修正させていただければと思います。御確認をお願いいたします。

一般毒性のほうは長期まで、以上になります。

○西川座長

亜急性毒性試験について説明をしていただきました。特に現行の評価書（案）に沿った記載整備がほとんどですので、特によろしいかと思いますが、何かありましたら、どうぞ。

○永田専門委員

先ほど、評価から外に出した代謝の活性ですけれども、これは肝臓とか何か書かなくてよろしいですか。わかるのはわかるのですが、肝臓ですよ。そこが不思議に思いました。

○西川座長

どの臓器における酵素の変化か、やはり書いたほうが良いと思いますので、確認の上、よろしく申し上げます。

ほかにございますか。なければ、次に長期の慢性毒性/発がん性試験について説明をお願いします。

○横山課長補佐

長期は 37 ページの表 30 で先ほど説明させていただきました。記載整備をいただいております。ほかは特段に今回御議論をいただくようなポイントはございません。

○西川座長

そうでしたね。特に御意見がなければ、次に行きたいと思います。

それでは、急性参照用量として重要な試験であります生殖発生毒性試験について、説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、39 ページをお願いいたします。

40 ページのボックスの中で、事務局より説明させていただいている部分がございますが、児動物で認められています網かけの部分です。包皮分離遅延、膣開口遅延が認められておりましたが、母動物で体重増加抑制が認められる用量であったということもございまして、事務局案としては、ARfD のエンドポイントとしないと御説明申し上げていたところでございます。

吉田先生から、抄録の記載は確かにそうですけれども、毒性変化が母毒性により二次的なものとは決めつけず、慎重な判断が必要ですよという御指摘をいただいております。

納屋先生から、抄録の表を御確認いただきまして、包皮分離や膣開口の完成は体重が関連しているように見えるという御意見。もしも性成熟に検体の直接的な影響があるとすれば、精子形成や性周期に影響が生じる可能性もあるということです。抄録の表中で 2,500 ppm の F₁ 雄動物で精子運動性の低下が認められているのですが、あわせて体重増加抑制もあって、これらのことから、包皮分離遅延、膣開口遅延、精子運動性低下などの所見は体重に関連した影響で、急性影響とは考えにくいという御意見をいただいております。

また、代田先生から 41 ページに御意見をいただいております。体重増加抑制が必ずしも包皮分離と膣開口の遅延を誘発するわけではないということですが、器官重量などからも発育遅延が示唆されているので、例えば発育遅延に伴う変化と評価書の記載を修正するというのではどうかという御意見をいただいております。39 ページの 21 行目の網かけの記載の部分を少し工夫してはどうかという御意見かと思えます。

また、発育遅延が認められる用量で、雌の親動物の妊娠あるいは哺育期間における体重増加抑制が認められているので、急性参照用量のエンドポイントの選定からは除外と判断されているという御意見をいただいております。

続きまして、41 ページの発生毒性試験をお願いいたします。

まず、吉田先生から、今回認められております母動物での 40 mg/kg 以上の妊娠 6~9 日の体重増加抑制につきまして、急性影響による一般毒性の可能性もあるということですが、摂餌量が低下しているという情報がその判断に重要ということで、評価書の 6 行目、摂餌量の減少を御追記いただいているところでございます。

納屋先生から摂餌量について報告書を御確認いただきまして、40 mg/kg の摂餌量については減少とまでは言えないのではないですかという御意見をいただいております。

代田先生から、母動物の投与初日から妊娠 9 日までの体重増加抑制は急性参照用量の選定において指標になりますという御意見をいただいております。こちらの摂餌量、体重について、机上配布資料で情報をお出ししておりますので、御確認いただければと思います。

机上配布資料を横に見ていただきまして、下のほうに小さい字でページを通し番号で打っておりますので、こちらで御覧いただければと思います。

ラットの母動物の体重につきましては、1 ページの Table 3 という表にございまして、これは体重自体の表になりますが、一番上の用量で有意差がついているというような結果になっております。あとは少し体重自体の数字自体は 40 から減っているというような結

果になっているかと思えます。

摂餌量につきましては、2 ページ、Table 5 に情報がございまして、40 mg ですと 6～9 日に有意差がございしますが、その後につきましては、125 だけで有意差がついているという結果になっております。

体重増加抑制につきましては、今日は机上に配布していませんが、40 mg/kg で 6～9 日の 1 点だけ有意差がついているという結果もありまして、ここらへんは抄録の 230 ページにも情報がございまして、先ほど机上配布資料で御説明したのが、体重の絶対値の関係が示されている情報でしたが、抄録の 230 ページは体重増加量についてまとめたもので、こちらは 40 で、妊娠 6～9 日に有意差があるという結果が出ております。体重と摂餌量の関係については、発現時期がこのような状況になっております。後ほど御議論をいただければと思えます。

続きまして、41 ページのウサギの試験を説明させていただきます。

こちらは事務局から、42 ページのボックスの中になります。母動物で認められました一般状態、流産増加、排便減少、着色尿増加につきまして、個別別表を確認いたしまして、どの時期に認められたものを括弧で記載させていただいたのですが、納屋先生から、少し不適切な点について御指摘をいただきまして、42 ページの 3～4 行目のとおり、体重増加抑制については 100 mg/kg 投与群で妊娠 14～29 日にかけて認められているということ、流産については 6 例で妊娠 20～28 日に認められたと修文をいただいております。

また、母動物の毒性で死亡・切迫と殺がございまして、こちらは 75 mg と 100 mg で、それぞれ 2 匹及び 3 匹認められているというものです。吉田先生と納屋先生から御修文をいただいております。

胎児の影響ですけれども、42 ページの 8～9 行目になります。8 行目から、胎児の影響は低体重、腎臓低形成、尾椎椎体癒合、75 mg で肺中葉欠損と骨化遅延の発現頻度の上昇が認められているのですが、11 行目からありますとおり、腎臓低形成は 1 母体に偏った発現で、肺中葉欠損と尾椎椎体癒合については背景データの範囲内ということで、これまでの御審議で、これらの 3 つの所見については影響ではないと御判断をされておりました。

ですので、胎児の影響としましては、低体重と骨化遅延が認められているという状況で、事務局の最初の案としましては、母動物で毒性が認められている用量での発育遅延ということもございまして、急性参照用量のエンドポイントとはしなかったと御説明をさせていただいているところでございます。

これらに対しまして、42 ページのボックスの中になりますが、吉田先生からいただいている御意見です。抄録ですと 75 mg/kg 以上で死亡・切迫と殺が増加して、強い母毒性が認められていますが、児動物での毒性変化が母毒性による二次的なものとは決めつけられないで、急性影響の可能性は残されていないのか、慎重な判断が必要という御意見です。

納屋先生から、やはりデータを御確認いただきまして、急性毒性の可能性があるので 100 mg の妊娠 6～9 日の体重増加量の減少、9～12 日の体重増加量の減少、それと吸収胚率に

ついて御指摘をいただいていたところでございます。農薬抄録にこのような細かいデータがなかったということで御指摘をいただいたのですが、この剤については報告書を御覧いただき御評価いただいていた剤ですので、報告書の情報をもって御審議をお願いできればと思いますので、お願いいたします。

代田先生からも御意見をいただいております。投与初期の死亡あるいは瀕死と殺は指標になりますということで、投与 6～9 日の体重増加に有意差は認められていないので、体重増加抑制は対象外と考えられますという御意見です。

投与初期の死亡や瀕死について、どのくらいの時期に生じたかということにつきまして、机上配布資料の 4 ページに、これは個別別資料ではないのですが、報告書の情報を入れています。ウサギの試験では妊娠 6 日目から投与が始まっているのですが、いずれも 6 日ですぐに出ているというよりは、何回か投与した後で妊娠 14 日目ですとか、少し何回か投与した後で死亡などは出ているという状況になっております。

代田先生からいただいているコメントの 2 つ目で、43 ページの上になります。早期死亡胚の割合が 100 mg/kg で少し増えていますが、有意差がないことから対象外としてよいという御意見です。この早期死亡胚の情報は、抄録の 235 ページの表に早期吸収胚の情報がございます。最高用量で少し数字が大きくなっております。

納屋先生から御指摘いただいていた吸収胚率 12.7%もこの表の一番下に情報がありますので、御確認をいただければと思います。

この試験では、母動物の毒性の用量とその時期、あとは胎児の低体重や骨化遅延をどのように扱うか御議論をいただければと思います。

43 ページの発達神経毒性をお願いできればと思います。この試験につきましては、既に第 4 版のときに御議論をいただきまして、内容をおまとめいただいております。この評価書の記載にもございますように、43 ページの 10～14 行目にございますように、脳の厚みですとか、若干変化が認められているのですが、いずれも毒性学的に意義のある変動ではないと御判断をいただいていたところございました。

19 行目に網かけでお示しさせていただいたのですけれども、前回までの御審議で発達神経毒性のあるなしについて、特段に御判断をいただいておりますませんでしたので、これまでの審議の内容と評価書の記載内容を踏まえまして、発達神経毒性は認められなかったという記載をしてもよろしいかということで、あらかじめ御意見を伺わせていただいたところでございます。こちらについても御確認をいただければと思います。

44 ページの「事務局より」からのボックスになります。摂餌量の低下については、ほかとあわせて文言の修正を「減少」とさせていただいております。それと発達神経毒性について御確認をお願いしたところで、納屋先生からは摂餌量に関する文言の修正については問題ないという御意見。あと、発達神経毒性について、判断を変更する材料がないという点で、発達神経毒性はなしという点について、変更する材料はないという御意見をいただいております。

代田先生からは、摂餌量の文言については問題なしで、2 番目のコメントといたしましては、急性参照用量の設定の根拠となり得る変化について御意見をいただいております、母動物の投与初期に起きる体重増加抑制は根拠となり得る変化ですが、児動物に見られた死亡や自発運動量の低下は投与終了後の時期なので、評価対象にはならないという御意見です。

吉田先生からも、急性参照用量の設定根拠とはなり得る試験だけれども、今回の試験では発達神経毒性に対する所見ではないので、今回の結果からは対象にならないという御意見をいただいているところでございます。

発達神経毒性まで、以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、39 ページの「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」から議論をしたいと思います。表 37 に記載されています膈開口遅延と包皮分離遅延の扱いについて、吉田先生からは、母毒性の二次的変化と決めつけずに、慎重に判断をすべきというコメントをいただいております。

一方、納屋先生からは、これらは体重の増加抑制に関連する変化の可能性があるという御意見でございます。納屋先生、補足をお願いいたします。

○納屋専門委員

私がコメントを出す前に、吉田先生から事務局へ、この評価書に対しての御見解が出されましたので、それを受けてお答えしたという形で読んでいただければと思います。

当然、急性参照用量の対象となる試験だから慎重に判断をしてねというのが吉田先生の御意見だったので、ここは子供の体重増加抑制に非常に関連していますよということで、親動物に対する毒性ということではなくて、それがあって子供に影響があって、子供にこういった変化が出ていると判断したとお答えをしました。それだけです。結果としては、胎児の発育抑制に関連した変化ということであるし、急性影響とは考えなくていいのではないのでしょうかというのが私の見解です。

○西川座長

代田先生からも同じようなコメントが出ていますが、吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

遅れましてすみません。私もそういう意味で見解を最初に述べさせていただいたので、まさしく納屋先生と代田先生の御見解でよろしいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、次に 41 ページの (2) 発生毒性試験 (ラット) に行きます。ここで吉田先生から摂餌量の減少という追記が提案されています。補足説明をお願いします。

○吉田専門委員

本剤の特徴は非常に餌を食べない。だから、体重が減るとというのが非常にクリアな毒性のポイントで、ほかはあまり神経毒性も何も明確には出ないんです。そういうのが特徴なので、そこに少しフォーカスを当ててというだけで、もし私が勘違いをして記載したのであれば、削除してください。

○西川座長

納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋専門委員

抄録からはわからなかったのですが、報告書を拝見させていただきました。妊娠 6~9 日の摂餌量を見たときに、対照群は一日摂取量が 20.9 g、40 が確か 19.0 g、その差がおおよそ 10%です。有意差はついているので、あると言えはる。でも、非常に軽いから、これはなくてもいいのではないかと、くらのコメントなので、あると取るということにしてしまえば、体重も摂餌量も 40 から下がっているよということを書いてしまってもいいと思います。ただ、40 は非常に軽いですよ。急性影響としてもあるかもしれないけれども、非常に軽いところですよ。それくらの感触ですよというコメントになります。

○西川座長

ありがとうございます。そうすると、摂餌量については書いても書かなくてもということですか。

○納屋専門委員

書いていただいてもいいです。

○西川座長

そうしますと、吉田先生の御意見のとおり、「及び摂餌量減少」を追記するしたいと思います。ありがとうございます。

代田先生からも体重増加抑制は指標になるというコメントが出ておりますので、これはそのように扱いたいと思います。

次に（3）発生毒性試験（ウサギ）についてです。これについては「事務局より」にありますように、流産増加、排便減少、着色尿増加等の扱いについてコメントを求められております。

もう一つ、事務局から、低体重、骨化遅延についての扱いについても、どのようにしたらよいかという質問が出ております。

それに対して、吉田先生、納屋先生、代田先生からコメントが出ておまして、主に納屋先生のコメントに従って修正案が書かれております。納屋先生、補足説明をお願いしますでしょうか。

○納屋専門委員

42 ページの 1 行からは、まずは吉田先生が最初に修文をしてくださっていて、そこに原著を見ながら、追加をした記憶があります。

○西川座長

ありがとうございます。今の経緯から、最初に吉田先生のコメントが出て、それに納屋先生が修正を加えられたということで、吉田先生、よろしいでしょうか。何か御意見はございますか。

○吉田専門委員

このウサギの試験は、海外で ARfD の根拠となっている場合もあります。ただ、日本の評価ではそのエンドポイントは取らないということもありますので、納屋先生あるいは代田先生がこれはいいということであれば、一般毒性としての母毒性が出ているだけで、これは投与によって、繰り返しのよって増強する変化なので、急性影響には取らないという御判断で私もよいのではないかと考えております。

○西川座長

ありがとうございます。代田先生は事務局案でよいというコメントを出されております。

41 ページの 17 行目から吉田先生の修正案があつて、それを踏まえて、42 ページの 1 行目から納屋先生の修正案が出ております。これはこれでよろしいでしょうか。

○吉田専門委員

むしろ、ここは納屋先生の御担当部分なので、納屋先生がこれは変だよというのは削っていただいたほうが私はいいので、最終の繁殖毒性をどう考えるかというのは、納屋先生のジャッジにお任せしたいと思います。

○西川座長

ありがとうございます。念のためにお伺いしました。

次に、43 ページの (4) 発達神経毒性 (ラット) の試験です。これについては、摂餌量の低下について、摂餌量減少と修正する。これは他の試験との整合性を取るということだと思います。納屋先生、代田先生からは、それに同意するというコメントが出ております。

この試験における発達神経毒性の有無についての確認ですが、納屋先生は発達神経毒性なしを変更する材料はありません。したがって、発達神経毒性はないということによいということです。

したがって、結論として、発達神経毒性は認められなかったという一文を追記することにします。

あとはこの試験を ARfD 設定の根拠試験にするかどうかについては、いかがでしょうか。吉田先生は対象にはならないと。代田先生も評価対象にはならないと。納屋先生はいかがでしょうか。

○納屋専門委員

そのことにきちんとお答えしておりませんでした。対象にならないと思います。私はちょっと勘違いをしております。前回の幹事会でこの試験については発達神経毒性はなしと判断したのに、何で今さらもう一回改めて聞くのかということだったので、ないよと答えただけです。ないので対象ともならないよということになります。

○西川座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

しつこくて申しわけありません。先ほどのラットの発達毒性の関係で、ARfD のエンドポイントとして設定可能という、ポイントになりますので、念のために用量をもう一度、御確認いただきたいと思います。

母動物の体重増加抑制ですけれども、41 ページの 6 行目にございますとおり、今の御判断では 40 mg/kg で体重増加抑制と摂餌量減少となるかと思えます。念のため、もう一度、御確認をいただきたいのですけれども、抄録ですと 230 ページが体重増加量についての情報で、40 で妊娠 6～9 日に有意差のある変化。コントロール群が 11.8 g 増加したのに対して、40 mg/kg では 6.8 の増加だったということでは有意差がついています。

体重の実重量につきましては、机上配布資料の 1 ページ目です。こちらは体重自体の比較ですけれども、これですと 40 では特に有意差がなくて、妊娠 7 日目から 125 に有意差がついているというような、情報としてはそのようになります。摂餌量につきましては、先ほど御議論いただきましたが、40 では非常に軽いけれども、減少があったと判断してもいいよという御判断でしたが、40 から取ってよろしいかどうかという点をもう一度念のため、御意見を確認させていただければと思います。

○堀部課長補佐

10 という数字が急性参照用量の Lowest NOAEL になる可能性が出てきたので、しつこいようですが、確認させてください。

○西川座長

ありがとうございます。

最も低い無毒性量の可能性があるということで、もう一度、慎重に議論をしたいと思えます。これは納屋先生から先ほどコメントをいただいたのですが、今の事務局の説明を踏まえて、もう一度、御意見をいただきたいと思えます。

○納屋専門委員

取ってもいいし、取らなくてもいいと最初に申し上げました。どちらでも結構です。

○西川座長

吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員

この知見はそもそも反復投与の試験ですので、本当に餌が急性参照用量の設定根拠になり得るかというところではすけれども、私はこれを見る限り、一過性に餌を食べない、体重もちょっと落ちて、でも、すぐに戻るというところなので、投与による影響もかもしれないけれども、毒性かどうかもわからない。かつ、これは餌だし反復投与をしていますから、急性参照用量のエンドポイントにはなりにくいのではないかと私は思うのですが、いかがでしょうか。

○西川座長

試験そのものを対象外とするか、あるいは 40 mg/kg の群で認められた所見を積極的に毒性と取らないか。どちらかだと思うのですが、吉田先生はこの試験そのものが対象外とすべきではないかということですね。

○吉田専門委員

吉田の意見を述べさせていただきます。私はその試験が対象外かどうかということではなくて、最初にいつもの ADI を設定するように淡々と全部評価をして、その後でこの剤のプロファイルが代謝も含めて見えてまいりますね。その中で、これはこういった毒性プロファイルになる剤ですねと、そこから単回投与で起こり得るエンドポイントはどこでしょうかというのを拾うべきだと思います。

この試験は対象ですか、対象外ですかというのは、吉田としては収まりが悪いのですが、そういう意味で最初に事務局に、こういうように黄色印でつけていただくのは事務局は大変だったかもしれないけれども、私としてはちょっと不本意ですということを申し上げたということです。

○西川座長

吉田先生が来る前から始めて、試験そのものはほとんど終わりに近いんです。したがって、プロファイルはある程度、浮かび上がってきていると思うのですが、それでも全体が終了してからプロファイルを考慮してエンドポイントを決めなくてはいけないということももちろんそうですので、ここは体重増加抑制を 40 から取っていいかどうか。それについて御意見をお願いします。

○吉田専門委員

私が申し上げるのは、ARfD の設定根拠にしなくてもいいエンドポイントであろうというところです。

○西川座長

毒性としては 40 のところを毒性所見と考えてよいということですか。納屋先生は非常に微妙なところで、どちらでもよいという御意見があったと思います。

○吉田専門委員

今、御議論しているのは発達神経毒性ですか。

○堀部課長補佐

発生毒性のラットです。体重のデータは、体重増加量は抄録の 230 ページのデータをもとに議論をしていただいています。また、実体重に関しましては、机上配布資料の 1 ページが 1 日ごとの変化。摂餌量に関しましては、3 日間を平均 3 で割った 1 日ごとの変化が、机上配布資料の 1 枚目の裏です。3 日間のトータルで 2 枚目、3 ページのデータです。

○吉田専門委員

すみません、何でこれが問題になるのかが全然わかりません。私は 41 ページの (2) 発生毒性試験 (ラット) は全くこのままでよいと思いますし、ARfD の設定根拠にもならない。これは反復投与だから。かつ一般毒性である。

○西川座長

その所見の取り方ですけれども、事務局から説明があったように、40の群では非常にその程度は軽くて、1ポイントだけだったというところがあって、それを積極的に毒性と取るかどうかということを経験者ジャッジしていただきたいということです。

○堀部課長補佐

すみません、代田先生のコメント、ボックスを御覧いただければと思いますけれども、母動物の投与初日（妊娠6日）から9日までの体重増加抑制は、指標になりますというコメントをいただいたものですから、ARfDの指標となるとすると、それは40で減っていることは事実だったので、そこも取るべきなのかどうかも含めて。

先生がおっしゃったとおりで、毒性の指標としての40の摂餌量で体重増加抑制を取る、取らないという議論と、ARfDの根拠にするかどうかという2つが錯綜しているので議論が混乱してしまったのだと思います。

吉田先生が今おっしゃっていただいたのは、40で体重増加抑制、摂餌量減少という現象が見えているのは事実として取ったほうがいいと。そこで事務局として念のためにお伺いしたかったのは、代田先生がここで指標になりますというコメントを出されているので、そこをどうジャッジすればいいかということを経験者ジャッジしていただいたらいいかなと思ったという次第です。

○西川座長

今の点については、吉田先生は取らないということですね。

○吉田専門委員

追加します。代田先生は多分、摂餌量というところを見ていらっしやらなかったもので、単に体重増加抑制だけだと、これは一般毒性のエンドポイントです。ここは発生毒性のエンドポイントではないです。一般毒性としてのエンドポイントですけれども、今回の剤のプロファイルで摂餌量というのが短期間で見えてすぐに戻っていますので、それによる体重増加抑制というので、これはARfDのエンドポイントにはならないのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございました。

その点について、納屋先生はいかがですか。

○納屋専門委員

吉田先生の御意見に全く賛成です。私もこれはARfDのエンドポイントにはしなくてよいと考えています。

○西川座長

ありがとうございます。したがって、毒性所見の取り方については、事務局案のとおりとし、この試験はARfDのエンドポイントとはしないということにしたいと思います。

○堀部課長補佐

ありがとうございます。

○西川座長

次に行く前に、吉田先生が来る前にあった議論を説明いたします。

一般薬理試験については、これをエンドポイントとなる試験としないということにしました。それは事前にいただいた吉田先生のコメントに反するものではないので、そのように扱いたいと思います。

この資料 1 の 1 ページ目に幾つかの全般的なコメントがありまして、各試験に事務局がマーキングをして、これは ARfD のエンドポイントとして検討すべき試験ですよということを明記しないほうがいいということですが、これは私としてはあってもよいのかなと思うんです。全体を見て評価するのは当然ですけれども、その中でついうっかり重要な試験を見逃してしまう可能性もあるわけなので、あってもよいのかなと思いますけれども、その点はいかがでしょう。

○吉田専門委員

これははっきり言って、最終的には皆さんが ARfD を設定できるようになれば、どちらでもいいのですが、事務局が指定されたものしか御覧にならないと、ひょっとしたら、これからメカニズム試験とか、そういうところから設定すべき場合に我々が見落としてしまうこともあるので、という、それは事務局だけでなく、評価をする我々にとっての戒めも含めてということに御理解いただければと思います。ですから、別にどちらでも。

○西川座長

私もそのように、マークのところだけ見て評価するということはしないようにしていきたいと思います。

もう一つ、急性と慢性の影響をあわせた表を作成したほうがよいという、これは補足説明をお願いします。

○吉田専門委員

今回新たに ARfD 設定のための表を作っていたのですが、この表だけを見て数字だけから一番低いものを選ぶということはよくないのではないかとということもありまして、これは事務局だけではなくて、評価者の戒めも含めてです。ですから、ちょっときつく言いました。

○西川座長

これも同じで、表 49 だけを見て急性参照用量を設定するわけではなくて、総合的に急性参照用量を設定していく。そういうやり方でいきたいと思いますので、その急性毒性を集めた表も松本先生の御意見のように、急性毒性のプロファイルがわかるということもありますので、一応このような形で作成をお願いしたいと思います。

○堀部課長補佐

御参考までに、この前に第二部会で急性参照用量を御審議いただいたときは、吉田先生の御提案どおりですけれども、実はホワイトボードをそこに持っていきまして、全ての試

験における単回で起きるかもしれないエンドポイントはここ、ここ、というのを審議の途中から最後にかけて、ざっと書き出しまして、それを全部見ていただいて、チョイスをしていただくということをやりました。多分、吉田先生のおっしゃっているのは、そういう見方をしてくださいねということではないかと思いました。

事務局もどういうふうにしたらうまく御審議いただけるのかということをもう少し工夫できればと思っておりますので、評価書のまとめ方とは別に、審議の際に、例えばスクリーンにパソコンでインプットしたものを御覧いただきながらやっていただくとか、いろいろとやり方はあろうかと思えます。もう少しこれから工夫させていただければと思えます。ありがとうございます。

○西川座長

よろしく願いいたします。

それでは、あとは遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

44 ページをお願いします。遺伝毒性につきましては、今回追加された資料はないのですが、申しわけございません、本間先生に、項目がまずこぼれていたものについて、表にあって本文にない試験がありまして、それを 44 ページの 6～7 行目に追加いただきまして、結果に関する記載の部分も記載整備をしていただきました。

結果としましては、生体において問題となる遺伝毒性はないという御判断については、そのままという形で御修正をいただいたところでございます。

遺伝毒性は以上になります。

○西川座長

ありがとうございます。

本間先生の御指摘に従って修正したということです。本間先生、何か補足はございますか。

○本間専門委員

修正案を見たのですけれども、少し変だな思ったので、更に修正させていただきます。13 行目、突然変異試験、CHL 細胞及び V79 細胞を用いた染色体異常試験でも、陽性反応が認められたと修正してください。

この剤ですが、Ames 試験は弱いながらも陽性、つまり *in vitro* の遺伝子突然変異試験で陽性だということで、本来であれば *in vivo* での変異原性の確認が必要なかもしれませんが。しかし、この剤は発がん性が陰性ですので、林先生を始め、ほかの先生の御意見も聞く必要がありますが、16 行目に例えば、「DNA 合成試験においても陰性であった点、更には発がん性が認められなかった点を考慮し」というような文章を書き加えてもいいのではないかと思いました、ほかの方の意見をお聞きしたいと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。

今の点について、林先生、お願いいたします。

○林専門委員

Ames の陽性のところもデータを見たのですけれども、これは陽性と言っていいのかどうかはわからない程度のもので、そこまでディスカッションするのはオーバースペキュレーションかなと。今の本間専門委員が修正してくれた文章は非常に読みやすくなっていますので、この修正でいいのではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

先ほど本間先生が追加で修正した部分、事務局はよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

繰り返させていただきます。13 行目、CHL 細胞及び V79 細胞を用いた染色体異常試験でも、陽性反応が認められたが、でよろしいですか。

○西川座長

ありがとうございます。

○本間専門委員

追加です。今回は抄録に珍しく「変異原性コメント」がついています。これは結果には関係ないのですが、2 ページ目に Ames 試験の考察を少し書いてあります。最初のパラグラフの最後のほうから、用量依存性は明確ではないものの、再現性及び統計学的な有意が認められることから陽性と判定されたとされています。

この陽性結果を確認するために同一ロットと他のロットを用いて行ったところ、陰性が認められたということで、このことから見ると最初の試験が確認試験で陰性になったということで、全体として陰性にしてくれたほうが、評価書はすっきりするのではないかと思います。1 ページ前に戻ってきていただいて、この試験を見ると、2 番目の Ames 試験は陽性で、確認試験は陰性になっています。これは試験を違う研究機関でやっているし、時期がずれています。どうもこのへんの説明が釈然としないです。なぜ確認試験のほうが先にやられたのかなと。何か釈然としません。

○西川座長

そういう意見があったということだけは申請者に伝えたほうがいいかもしれないですね。ありがとうございます。

次に、その他の試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

その他の試験の 1 本目、46 ページの (1) の免疫毒性関係の試験については、特段のコメント等はいただいております。

47 ページの 6 行目からの (2) 発達免疫毒性試験です。こちらにつきましては、24 行目、エンドポイントの具体例として摂餌量減少を挙げていたのですが、体重増加抑制のほうが適切であろうということで御修正をいただいております。こちらは表の中で既に影響

と取っているものですので、摂餌量よりも体重増加抑制を取り上げて、ここに記載するという意味で、内容に変化はないかと思えます。

48 ページですが、吉田先生から、いずれの変化も急性影響に関連したものではないという御意見をいただいております。

48 ページの (3)、49 ページの (4)、50 ページの (5) が今回、厚生労働省から追加提出された文献の試験になります。

48 ページの (3) の試験になります。この試験は分析標品を使って実施されたものになります。

13 行目から結果になりますが、母動物では検体投与の影響は認められてございません。児動物につきましては、評価書に記載のとおり、例えば 20 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、雄で探索行動の増加が認められておりますが、用量相関性がないような変化になっております。

雌では 60 ppm 投与群、180 ppm では出て、有意差はないのですけれども、60 ppm 投与群で遊泳試験における反応性や嗅覚性方向反応に要する時間、立ち上がり時間に影響が出ております。これは 60 ppm だけに出た影響です。

また、20 ppm 投与群で平面立ち直り反応での影響、そのほかの項目でも測定時間によっては有意な変化が認められたというような結果になっておりますが、いずれも用量相関性がある、かつ群間での差が明確なものというようなものはないように考えられましたので、検体投与の影響ではないと判断したと評価書(案)としては案をつくらせていただいたところでございます。

49 ページにコメントをいただいておりますが、文献のデータということで、本剤につきましては、GLP でフルパッケージの試験が実施されておりますので、こういった文献が出てきた場合の扱いについてコメントをいただいているところでございます。

判断の基準などを決めて、ADI や急性参照用量の評価に使用可能かどうか、参考資料にするか、又は削除など一定の基準をつくるべきという御意見です。本試験について、透明性や堅牢性について確保されていれば、ARfD の設定根拠試験の 1 つになるという御意見をいただいているところでございます。

先ほども申し上げましたが、この剤については比較的新しい時期に GLP でフルパッケージの試験が実施されているところでございますが、厚生労働省のほうで文献検索やパブリックコメントに寄せられた意見に基づきまして得られた文献のうち、この (3)、(4)、(5)、ピンクのファイルにもタブ 1、タブ 2、タブ 3 で収載させていただいておりますが、この 3 本の試験につきましては、評価に用いることができるものかどうか、この知見が既に出しいただいている結果に影響を与えるものかどうか、評価をお願いしたいということで依頼をしていたものでございます。

事務局のほうでは、試験条件や得られた影響、文献からわかる情報の範囲でまとめさせていただいた次第です。ただし、文献の情報ということもありまして、現時点では、その

他の試験ということでまとめさせていただいたところですが、この文献から得られている情報、あと得られている所見の内容を御確認いただきまして、今回につきましては、この文献のデータを評価に使えるものであるかどうか、あとはそれらが出てきている影響をどのように考えたらよろしいか、御議論をいただければと考えているところでございます。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、(1)の免疫毒性の試験については特にコメントはありませんので、次に行きます。

47 ページの(2)ラットの発達免疫毒性試験については、24 行目にありますように、摂餌量の減少を体重増加抑制に変更するというので、ここは本質的なところではありませんので、これについても特段の御意見がなければ、次に行きたいと思います。

残りの3つについて、これは厚労省から論文として評価可能かどうかについて打診があったものであります。これについては当然、GLPの適合試験ではありませんが、評価に使用できるかどうかについて御議論をいただきたいと思います。

その点について、49 ページに吉田先生から GLP 試験との使い分けをどうするか。そのために評価のデータとして使用するかどうかの一定の基準をつくるべきではないかということ。こういう論文について、透明性、堅牢性といいますか、要するに信頼性が確保されているかどうかについて議論をすべきではないかということが 50 ページの下のほうにも書かれております。

まず、吉田先生から御意見をいただきたいと思います。

○吉田専門委員

この3つの試験についてでしょうか。

○西川座長

そうです。

○吉田専門委員

まず比較的簡単に判断しやすいのは(3)の試験で、これはどの製品を使っているかということが全くわからない。売られている農薬で、実際の純度などが何もわからないものを使っております。これはクロチアニジンが何%入っているかもわからない。これは削除すべきであろうと思います。

残りの2つは標準品を使っているということですが、一番重要な、例えば均一性あるいは安定性というものが全く記載されておられません。GLPのことやガイドラインのことについても何ら記載されておられません。データが全くないケミカルであれば、使わざるを得ないときもあるのかもしれませんが、今回は発達免疫毒性まで行われていて、それもかなり最近行われているというものであれば、この3つは、最後の試験は削除すべきで、残りの2つについては削除、あるいは参考資料とするならば、ほかのGLP試験と同じようなページ数を使って書いてあると非常に間違いやすいので、数行に結果をまとめるべきではない

かというのが私の意見です。

以上です。

○西川座長

(3) から (5) の試験については削除、若しくは参考資料として、もう少し簡略化した記載にしたほうがよいという御意見だと思います。

ほかに御意見をお願いいたします。

○林専門委員

今の意見に反対するわけでもないですけども、要するに、ほかの調査会では文献を使って評価をしているところが幾らでもあります。そういう意味からすれば、食品安全委員会として農薬だけを特別視するのか、使えるデータはその質を評価しながら使っていくのか。そのへんのところを親委員のほうでも統一を取っていただければ、我々がここであまり細かいことを議論するものでもないような気がします。

○西川座長

ありがとうございます。確かにおっしゃるとおりです。問題は吉田専門委員が指摘されたように、GLP で実施した、きちんとした試験がある場合は参考としてはどうかという御意見だったと思うのですが、林先生もおっしゃるようにルールを他の部会との整合性を取りつつ、決めていただきたいというのは当然だと思います。

今回の3つの論文について、取り扱いについて御意見をお願いしたいのですが、納屋先生、いかがですか。

○納屋専門委員

公表論文等で、GLP には従っていないしガイドラインにも従っていないけれども、重要なデータだから、これを採用しようねというのは、メカニズム試験などではよくあるのだらうと思います。ですが、リスク評価のために使う試験ということになりますと、基本的にはまずGLPに従っていただくこと、そしてOECDのガイドラインでいいと思いますが、毒性試験ガイドラインに従ってやっていただくことがやはり大事ではないかと思います。

いろいろな化合物の毒性評価のための試験デザインを組んでいただくときに、バイアスのかからないような状況で試験デザインをしていただくことが大事だと思います。要するに、これは絶対に何か出るよねという意図を持ったような実験デザインは好ましくないと思います。

だからこそ、OECD 等でテストガイドラインが作ってあって、匹数はこのくらいから始めましょう、投与量はこういったところで選んでください。見る毒性のポイントとしては、こういった項目がありますということまで事細かく明示してくれているんです。

やはり、そういった試験であれば、我々も安心して見ることができるのですが、ややもすれば、投稿したときにレフェリーにアクセプトしていただきやすいような試験デザインをしていただくようなことがあったりすると、そういったレポートについては慎重に拝見しなければいけないのではないかと個人的には感じています。

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、納屋先生も吉田先生と同じような意見と理解してよろしいでしょうか。

○納屋専門委員

はい。

○西川座長

ほかによろしいでしょうか。

三森先生、どうぞ。

○三森委員

今の件ですが、今回は厚生労働省からの諮問ということで、これらの文献がパブリックコメントで寄せられ、それらに対して、どう評価するのかについてリスク評価機関が今回諮問してきているわけです。そういうことに対して、答えを出さなければいけない立場にあるのが食品安全委員会だと思います。

したがって、GLP に合っていないから、あるいはこの論文を作成した方の意図的なものもあるかと思いますが、この内容が評価に値するかしないかを食品安全委員会の専門調査会で御議論をいただいた上で、結論を出していただければと思います。この内容が科学的におかしなものであって、評価に値しないという結論であれば、そういう結論をお返しただけならと思います。そのようなスタンスで御議論をいただけたらと思います。

○西川座長

ありがとうございます。非 GLP であるからという理由ではなくて、文献の中身を精査して、使えるか、使えないかを決めてほしいという三森委員の御意見だったと思います。

○吉田専門委員

私は、今の御意見には反対です。今まさしく納屋先生がおっしゃったことが、何も評価すべきデータがない場合はそれでいいかと思うのですけれども、今回のようにフルバッテリーの試験があるのですから、今、納屋先生がおっしゃった理由で、これは評価には使わないという厚生労働省に対する十分な理由になるのではないのでしょうか。

○三森委員

それは理由にはならないと思います。なぜこれを評価に使わないのかを明確に論理づけで理由づけをしていただかないと、厚生労働省がこういう形で諮問しているかに対する答えにならないと思います。ですから、そこについては、専門調査会でよく御議論いただいて、科学的に評価できる内容ではないと。先ほどの1番目、2番目の試験のように、投与との関連性からいくと用量相関性もない。そういうことであれば、これは科学的な評価ができないわけですので、そういう理由づけをしていただければと思っています。

○林専門委員

先ほどおっしゃったみたいに、製剤を使っていて、実際に何%が含まれているのかがわからないというようなものは、リジェクトする正当な理由になると思います。でも、ほか

のものに関しては、もう少しきちんとした理由がない限り、ほかにいいのがあるからというだけでは弱いと思います。

○西川座長

ありがとうございます。そうしますと（５）の製剤を使った試験については、安定性とかも不明であるので、削除ですか。

○三森委員

今回の配布資料の３番目ですが、確かに製剤を使って実験されていることは承知しております。このページで行くと、189 ページになります。その右のカラムの上から 7 行目に、今回の被験物質がどこから入手されたが書いてあります。ダントツは住友化学から入手したと書いてあるわけです。ダントツには 16%のクロチアニジンが入っているわけであって、そこまでは間違いないと思います。

製剤だからといって、そこではねつけるには、193 ページを見ていただけますでしょうか。そこに Table 2 がございます。ここで Epididymal sperm concentration、精巣上体の精子の濃度がカウントされていますが、コントロールに比べて CTD32、これは 32 mg/kg では有意に減少しているというデータが出ております。

その右のところの Abnormal sperm rate、精子の異常率も、その下の 8 mg/kg から有意に増加しているというデータがあります。

更に、そのページの Figure 2 を見ていただくと、プリントが悪くてよくわかりませんが、アポトーシスの指標である TUNEL 法を使って染色したデータですが、f というのが最高用量です。アポトーシスが誘導されていますという写真が載っていて、194 ページにその定量解析結果が載っています。32 mg 投与群ですね。左カラムの上から 4 行目のところですが、そこでは、アポトーシスのインデックスは 32 mg 投与群で有意に増加したというデータがあります。このジャーナルですが、Cell Biology and Toxicology はピアレビュードジャーナルです。インパクトファクターが 2.5 くらいあるジャーナルであって、査読がされて、掲載されているものであるということを理解して、その上でのディスカッションをしていただけませんか。

要するに、食品安全委員会で、ADI の設定根拠になった NOAEL は 2 年間の慢性毒性試験の 9.7 mg からです。ところが、このデータを見ますと、NOAEL は 2 mg になってしまうということです。こういうことが起こっているということについて、食品安全委員会としてはどう考えるのですかということです。

私もなぜこのようなことが起こるのかについては疑問なところがあります。データパッケージのデータを見させていただくと、90 日試験も 2 年間慢性毒性/発がん性試験においても精巣障害性は一切証明されていないわけです。さらに高い用量で実施されていたにもかかわらず、精巣毒性は発現していないわけですが、なぜこの文献 3 番目だけがより低い用量で、このような毒性が生じたかについて御議論いただけたらと思います。

○西川座長

ありがとうございます。どうぞ。

○姫田事務局長

第1点として、農薬や企業申請ものの専門調査会と、いわゆる汚染物質とかの専門調査会とは、多分基本的に違うのだろうと思っています。それぞれの判断として、農薬専門調査会で、ましてや、ここは幹事会ですから、そこできちんと判断していただければいいと考えております。

2つ目として、今、三森先生がおっしゃったように、これをエンドポイントとして取るとしたら、これは2011年でGLPを取らなかった試験であるということで、それでエンドポイントが取れるかどうかということを考えていただければと思っています。先生方にはポジリス剤でGLPではない試験を大量に見ていただいていますけれども、これは1980年代以前がほとんどではないかと思っていますから、それはそういう時代のものですが、2011年でGLPをなぜ取らなかったかということも、それでエンドポイントが取れるかどうかということも御議論の隅に置いていただければと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

林先生、どうぞ。

○林専門委員

事務局に1つ質問ですけれども、今まで農薬は原体で大体評価をしてきましたね。そのときにこういう製剤のデータはどういう扱いになっていたのでしょうか。

○横山課長補佐

基本的には、製剤化するときに補助成分などを使ってございますので、その影響か、原体自体の影響かはわからないこともありますので、基本的には原体の試験があれば、使っていません。ただ、やはりある試験については全部部会などで御検討いただいて、そのときに例えば、単に水溶化を増しただけの補助成分の影響があまり見て取れないような試験について、試験結果も全部これをいただいた上で、これは原点の影響がちゃんと取れている試験だと思うので、使うというような御判断をいただいた試験についても一部ございます。基本的には、製剤の試験は使っていないというような御判断をいただく場合が多うございます。

○堀部課長補佐

実際に抄録の中にも、いくつかの試験に関しては製剤の試験、特に急毒の試験は製剤の試験が載ってきますが、それは評価書には書いておりません。ただ、最近の事例でございましたのは、すごく古い剤で感作性の試験が製剤でしかやられていなくて、その場合に仕方がなく製剤の試験だと断った上で評価書に書いたというのがあります。今回の剤でもLD₅₀の製剤の試験がありますが、それは評価書には書いていないというのが、製剤の扱いを如実に表しているものだと思います。ただ、剤形によっては、先ほど申し上げたように、単に水溶性を増しただけのものとか、わかっているかどうかはケース・バイ・ケー

スにはなろうかと思えます。

○西川座長

ありがとうございます。どうぞ。

○吉田専門委員

確かに全ての論文を否定するというわけではないのですが、レビューの論文だから、インパクトファクターが高いからと言って、必ずしもリスク評価には使えないということは、ビスフェノールAの事件が一番端的だと思います。Nature だか Science に出ましたね。あのフォンサーたちなので、あれはものすごく低い用量だった。ポリカーボネートで、そこから、どれくらいのビスフェノールが出ていたか。そういうこともございます。それでも、それは Science に出て大きな議論を巻き起こしました、フタル酸のことも一部あるのかもしれないし、endocrine では山ほど、そういうことが出ました。

私は、そのものがきちんと動物に暴露されていることが担保されない試験は使うべきではないというのが考え方の基本です。今回は DANTOTSU obtained と書いてありますので、恐らく購入したのだと思いますが、それがまず水和剤であり、GLP ですと安定性なり均一性を必ずチェックしなければいけないことになっておりますが、本当に何を投与したかがわからないような試験において、この結果自体を私は実験データで見ているわけではないので、何とも申し上げられません。結果は結果なのかもしれませんが、何を投与したかがはっきりしないものについては、評価をすべきではないと思います。

前者 2 報についても、確かに標準品が使われているのですけれども、これは混餌で投与していますから、安定性及び均一性のデータが出される、確かにこのものをちゃんとこの用量で投与していますよというデータがあればいいのですが、そういうものがこの論文には記載されておりませんので、何回も言いますけれども、それしかないならば致し方なく、それを使うことはあるのかもしれませんが、これだけフルバッテリーがあるのに対して、なおかつリスク評価にそれが必要かということについて、もう一度、先生方に御判断いただきたいと思います。私はデータがあるならば、評価するのに十分なデータがあると判断した時点で、これらのものを評価の俎上に上げる必要はないと思います。

以上です。

○西川座長

ありがとうございます。どうぞ。

○堀部課長補佐

今の吉田先生の御発言に関連して参考情報ですけれども、先ほど、DANTOTSU obtained と書いてあると。DANTOTSU というトレードマークで市場に流通しているものは多種ございまして、流剤や水溶剤や剤形も全く違います。有効成分含量に関しても、今ざっと調べてもらったのですが、DANTOTSU というトレードマークで流通する一番低いもので 0.15% から、一番高いものは 20% のものまであります。

先ほど三森委員が御紹介になった 16% という製剤もあるのですが、それだけではないの

で、吉田先生がおっしゃるように、確かに DANTOTSU というものが何なのかというのは、この論文からはややわかりづらいかなと。

○西川座長

そうしますと、実際に投与したものがよくわからないということになりますけれども、それに加えて GLP に準拠しない試験であるということを経由に、この試験を削除という扱いにしたいと思いますが、いかがでしょうか。

○林専門委員

先ほどあったように、これは厚労のほうから、レビューしてくれと言ってきているわけです。私も製剤に関しては今もお話があったように、本当に何%が入っているかはわからないし、非常に低いパーセンテージのものもあった可能性があるということで、これは削除しても致し方ないかと思えます。ほかのものについては、ここに少しでも残すとか、削除をするのであれば、こういう点がおかしいから削除しましたと。それはやはり GLP だけでは、GLP は別に品質を保証しているものでもないし、それだけでは我々がサイエンスをベースにした評価をしているというのであれば、なかなか難しいものがあると考えます。

○西川座長

そのほかの(3)、(4)の試験については、最後のほうに用量相関性がないとか、群間差が明確でないとかいうことで、この事務局案では投与の影響ではないと判断したとありますけれども、もう少し簡略化して、この2つの試験を参考資料にするということではできると思えます。いかがでしょうか。

○三森委員

3番目の精巣についての論文ですが、御議論をいただいた結果、製剤で純度がわからない、そういう内容の試験なので、評価できなかったという形の文面を入れていただく。更になぜ、この精巣毒性が起こっていたのか。厚労省へのパブリックコメントでそこを聞いてきているのではないのでしょうか。クロチアニジンには精巣毒性があるのではないですかということを一一般の方からコメントが出たわけであって、それに対して食品安全委員会は、これは製剤であって、何が入っているかはわかりませんから、評価できませんというだけでは、少し物足りないのではと思えます。

○西川座長

一番大きなところは、通常のフルバッテリーの生殖発生毒性試験で精巣への影響はないということですので、そこは特殊な試験で精巣に対する影響が見られたとしても、説明はつくのではないかと思います。

○三森委員

そのような文章を入れた形のステートメントが必要と思えます。

○西川座長

それを評価書に盛り込むか、あるいは厚労省への回答にその旨を伝えるか。どちらかだと思いますが、事務局はどちらがよいとお考えですか。

○姫田事務局長

評価書に残すと厚労省との話が評価書に残ってしまいますので、むしろ別途、厚労省に回答という形で書いていただければと思います。評価書は純粹にこの剤の評価をしていただければいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。そのような方向でまとめたいと思いますが、よろしいでしょうか。何かほかに御意見がありましたらお願いいたします。どうぞ。

○赤池専門委員

追加するような形のコメントですけれども、製剤を使っています、恐らくこれはコントロールがあまり十分に説明がないのですが、購入した製剤を使っていますから、実際のこの農薬の剤を省いた、それ以外の、つまり主成分は除いた製剤だけのものをコントロールに使っているのではないのではないかと私は理解をしております。

そうしますと、今、西川先生がおっしゃっていましたように、ほかの試験では見られなかった精巢毒性というものがこの論文で見られていたということについて、もちろん、これは適正に行われている可能性もありますが、もう一つの可能性として、実際のこの剤以外の成分との何らかの相互作用が起こって、その結果として、こういった毒性に出てきているという可能性は十分に考えなければいけない。

これは科学的にしっかりと評価して、私自身は薬理の領域ですけれども、それであればコントロールというものをしっかり取って、それとの比較をする必要があるわけですが、この実験は私が読んだ限りでは、それができていないというふうに、少なくともメソッドを見ても、はっきりとは読めなかったのですけれども、その点はいかがでしょう。

○西川座長

ありがとうございます。

被験物質に加えて、対照とした物質についても不明確であるというような御意見だったかと思います。そういうことを理由として、厚労省に回答するというにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

時間は残り少ないのですが、最後まで行ってよろしいでしょうか。

○堀部課長補佐

(3)と(4)は参考資料ですか。

○西川座長

文章を少し短くして、参考資料にします。

○堀部課長補佐

わかりました。(5)は削除して、厚生労働省への回答に関しては何らかの形でやるという。今、相談をしてきたのですが、それは可能だということでしたので、そのような形で考えさせてください。

○西川座長

よろしく申し上げます。

それでは、食品健康影響評価に進みたいと思います。

○横山課長補佐

食品健康影響評価は52ページですが、基本的に審議済みで、今回は25行目になります。発達神経毒性なしということを御確認いただきましたので、追記をさせていただければと思います。

あとは急性参照用量に関する追記になってございます。急性参照用量について御確認をお願いしたいと思いますが、まずいただいているコメントですけれども、事務局案としては一般薬理を根拠に提案させていただいていますが、これについてはエンドポイントとして使わないと先ほど御議論をいただいたところでございます。

吉田先生からのコメントが54ページにいただいております。薬理に関する御意見とエンドポイントの根拠として挙げられる試験について、1、2、3、4といただいております。JMPRでの設定状況としまして、2010年に急性神経毒性のデータを使っているという御紹介をいただいているところでございます。

55ページ、松本先生からも御意見をいただいております。急性影響としての特徴的影響をつかみにくい剤だということで薬理についての御意見と、神経毒性は利用可能という点。④の発生毒性については、先生方に御議論いただいたところでございます。

諸外国の設定状況につきましては、EFSAで発生毒性試験を根拠に0.1という値、EPAでは発生毒性試験の値と、55ページの6行目以降にあります神経毒性/薬理試験というのは、用量から見ましても薬理試験のことを指しているものと考えられますが、こちらを根拠にしております。

安全係数を1,000かけておりますのは、Developmental immunotoxicity studyが欠けているのでという記載がございまして、これが2003年当時の判断でございました。評価書を見ますと、発達免疫毒性が実施されておりますので、ここらへんを時系列的に考えると2003年以降に何か追加データの要求などがあったのかもしれませんが。

長野先生からは、EFSAとEPAとの比較で、諸外国とエンドポイントが違うのでという御指摘です。こちらにつきましては、そもそもEPAですと、ウサギの発生毒性を根拠にしておりますが、これは日本で採用しなかったウサギの肺中葉欠損ですね、これを影響と取っているからというふうに、もともとの試験自体の評価が違うからと読み取れるかと思えます。

今回の試験も単回の影響のまとめとしまして、59ページの表49にまとめさせていただ

いております。既に表 49 の循環器のところはエンドポイントとして適切でないということで削除いただいております。急性毒性試験についてもエンドポイントを拾い上げるということについては適切でないという意見をいただいているところで、ラットの急性毒性試験を削除いただいております。

急性神経毒性につきましては、雌で NOAEL が 100、雄で 60、いずれも自発運動量の減少が LOAEL の所見になります。マウスの一般薬理試験は使用するには適切でないという御意見。あとはこれも急性毒性試験ですので、適切ではないという御意見であったかと思っております。

ほかの試験で先ほどの御議論ですと、発生毒性試験につきましても急性参照用量のエンドポイントとしては、特に取り上げる必要のある所見はなかったかと思っておりますので、今回御議論の中で、このエンドポイントが適切と判断されたものは、ラットの急性神経毒性の①と②であったかと思っております。

この御意見を踏まえますと、54 ページにお戻りいただきまして、事務局案は薬理試験を根拠にしておりますが、御議論をいただいた結果といたしましては、JMPR と同様にラットの急性神経毒性の 60 mg/kg を根拠として、安全係数は 100 としますと 0.6 ということになるかと思っておりますが、こちらについて御審議いただければと思っております。

○西川座長

急性参照用量、ARfD の設定につきましては、ラットの急性神経毒性から得られた 60 mg/kg 体重/日を根拠に安全係数 100 を適用して、0.6 mg/kg 体重としたいと思っております。御意見をお願いいたします。

○赤池専門委員

結論に賛成ですけれども、確認ですが、30 ページの一般薬理試験に戻りまして、一般状態につきましては、これは 3 匹の実験であるということと、定量性が若干乏しいところがありますので、これは採用しないということで結構だろうと思っております。ただ、その下の睡眠時間、痙攣誘発作用、もう一つ、痙攣誘発作用。片方は電撃痙攣で、pentylene tetrazol 痙攣であるというものが入っています。その後に体温というところがあります。急性参照用量を考えると、これをどうするかというのは議論をしておいたほうがいいのかと思っております。

ですから、これを毒性所見としてとらえるのか、単に薬理試験で性質を見ただけととらえるのかということです。

○西川座長

ありがとうございます。

今、御指摘いただいた中では、痙攣誘発作用が一番小さい数値になっています。

○赤池専門委員

そうなんです。これが一番小さい数字になるものですから、これを入れるか、入れないか。

○西川座長

ありがとうございます。

この点について御意見をお願いいたします。

○吉田専門委員

赤池先生にむしろお伺いしたいのですが、この痙攣の電撃痙攣は何か電気ショックみたいなものを与えて出るかどうかという薬理作用を見る試験なのですか。

○赤池専門委員

基本的には抗痙攣薬の作用を見るものです。逆に痙攣誘発作用がある程度あると、閾値がいわゆる痙攣を起こさないような低い電流で痙攣を起こすということかありまして、まさにそれがここでは起こっております。ですから、そういう意味では、若干この剤として、この実験系で見たときに電撃誘発痙攣という形では、いわゆる痙攣閾値を下げる、痙攣を起こしやすくなるという性質が中枢神経系に対する作用として存在するという事にはなっておりません。

ただ、それをいわゆる健康影響、リスク評価という形で採用するかどうかは非常に大きな問題で、1 つは電撃痙攣という実験手技そのものが、今、動物愛護の関係で行ってはいけないということになっております。そういう意味では、この実験というのは、一応ここに入れることは構わないのですが、私の提案としては、いわゆる安全性の評価には書くことは書きますけれども、根拠にはしないということで結構かとは思っています。それを確認したくて発言させていただきました。

○西川座長

ありがとうございます。そうすると、記載はそのままにするとしても、今、御指摘のあったようなことをどこかに追記したほうがよろしいでしょうか。

○赤池専門委員

一応検討したということで、議事録に残るだけで十分だろうと思います。

○西川座長

ありがとうございます。では、そのようにしたいと思います。

急性参照用量の設定について、何か御意見はございますか。

○浅野専門委員

松本先生に質問ですが、一般薬理試験は急性参照用量に 10 例ほど採用した等が見られたと先ほどお伺いしましたがけれども、薬理作用を毒性試験と捉えるべきですか。

○松本専門委員

先ほど事務局が説明してくれたのですが、例えば、マウスの繁殖試験とか、マウスの発生毒性試験とか、そういう試験を根拠にしたものはほとんどないです。ただ、薬理試験を結果にしたものが 10 例くらいありましたので、その中には幾つかマウスのものももちろん含まれている可能性はあるということです。

○浅野専門委員

わかりました。では、そのときにどういう所見を急性参照用量の設定根拠に取れるかという、何か特徴みたいなものはありましたか。それが参考になると思います。

○吉田専門委員

私の記憶によりますと、それほど検査項目は多くありませんので、一般状態で例えば、痙攣が出たとか明らかに素人が見ても、これは神経症状だよというようなものはいいと思うのですが、鎮静とか、毛づくろいが減少したとか、自発運動の低下というのは非常に難しいです。たった3匹、片性、用量差も結構開いているということなので、個別データがある場合は使うことがあったと思います。今回は評価書しかない状態で拾って、もちろん急性神経毒性試験もないというようなものだと、単回投与の毒性試験がほとんどないので、仕方なくというか、ほかのものがないので、そこから拾ったということで、シミュレーションでは行いました。

○赤池専門委員

今の吉田先生のコメントのとおりだと思います。運動系に非常に厳しい所見が表れた場合には、やはり取らざるを得ないかなと思いますけれども、特に抑制方向ですね。鎮静状態ですとかなり個体差もありますので、仮にコントロールではなくて、ある3匹の中で1~2匹、非常に鎮静状態になったというような場合はなかなか。

もちろん追試して何回も行ったということがあればいいのですが、そうではない限りは難しい。いずれにしろ、急性毒性試験は別途行われますから、そちらのほうを見ればいいということなると思います。

ですから、激しい痙攣ですとか、逆に運動失調、そういったものが明らかに起こっているという記述があれば、それはそれで考慮する必要があると思いますけれども、この剤で出てくる程度の症状では、これだけで採用するという判断をすることは困難だと考えます。

○西川座長

ありがとうございます。山添先生、どうぞ。

○山添委員

確認ですが、このマウスの試験は要するに、定量的な評価にできないからということですね。それが原因であって、薬理作用であっても取るものは取ると。それは間違いないですね。

○赤池専門委員

はい。それは薬理作用として取る必要のあるものは、取らないといけないと思います。

○西川座長

それでは、56ページに長野先生から、EFSA及びEPA等の評価に差があるということですが、これは所見の取り方の違いということでしたね。長野先生、よろしいでしょうか。

○長野専門委員

そうです。

○西川座長

そうしますと、これでクロチアニジンの審議は終了しました。時間が迫っていますけれども、事務局から何か連絡事項等はございますか。

○堀部課長補佐

本剤に関しましては、評価書をきれいにさせていただきまして、あとは参考扱いとなったところの書きぶり等を御相談させていただいて、実はクローズの会議で終わりにはなれないので、うまく行けば、来月の幹事会でオープンの場でもう一度御議論をいただくことになります。剤に関してはこれだけです。

幹事会は定例でございますので、審議の状況だけ、資料3に基づきまして、御報告させていただきます。

リスク管理機関からは、5月20日に1剤の意見聴取がございました。

国民からの意見・情報の募集に関しましては、現在2剤について実施中でございます。

リスク管理機関への通知につきましては、前回の幹事会以降、4剤について行っておりまして、その中にはARfDを設定いただいたマラチオンの結果が入っております。

審議等の状況については、以上でございます。

今後のスケジュールについて、御確認を続けてさせていただきたいと思っております。

次回の幹事会につきましては、6月18日水曜日の午後に予定しております。

また、評価部会でございますが、部会順に御紹介申し上げます。評価第一部会は6月12日木曜日。評価第二部会は6月6日金曜日。評価第三部会は6月11日水曜日。評価第四部会は来週6月2日月曜日でございます。

第四、第二の先生方には評価書が行っていると思っております。第一、第三に関しましても、できるだけ早く評価書をお送りする予定でございますので、御審議方、どうぞよろしくお願いいたします。

なお、今月の剤から急性参照用量の検討が入っておりますので、本日の御議論を踏まえて御審議をいただくような格好で進めていただければと思っております。事務局もミスリードをしないように頑張りますので、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上です。

○西川座長

これで本日の議事は全て終了いたしました。

以上をもちまして、第105回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。

座長の不手際で閉会が遅くなりましたこと、申しわけありません。どうもありがとうございました。