

食品安全委員会農薬専門調査会幹事会

第 106 回会合議事録

1. 日時 平成 26 年 6 月 18 日（水） 14:00～14:55

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（ピリフルキナゾン）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、三枝専門委員、永田専門委員、長野専門委員、林専門委員、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、鈴木技術参与、丸野専門官、賀登係長、齋藤係長、木村専門職、小牟田専門職

5. 配布資料

資料 1 ピリフルキナゾン農薬評価書（案）（非公表）

資料 2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 1 林専門委員コメント（ピリフルキナゾン）（非公表）

6. 議事内容

○堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただいまから第 106 回農薬専門調査会幹事会を開催いたします。

先生方にはお忙しい中、また、雨が降ってきているようだというところでございますが、

お足元の悪い中、御出席いただきまして、どうもありがとうございます。

内閣府におきましては、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、農薬専門調査会幹事会に所属いただいております専門委員12名の先生方に御出席いただいております。また、食品安全委員会からは4名の委員が出席予定でございますが、山添先生がちょっと遅れられるということでございます。

それでは、以後の進行を西川先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○西川座長

それでは、議事を始めたいと思います。

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

最初に、事務局より資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、106回の資料の確認をさせていただきます。

お手元でございますが、議事次第、座席表、農薬専門調査会幹事会専門委員の名簿のほかに、資料1といたしまして、農薬ピリフルキナゾンの評価書（案）。

資料2といたしまして、概要をまとめました論点整理ペーパー。

机上配付資料1といたしまして、林先生から昨夜コメントを頂戴したものを別刷りでお配りしております。遺伝毒性の御審議の際に御覧いただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

この会議に関します配付資料は以上でございます。不足等ございましたら、途中でも結構ですので、事務局までお申し付けいただければと思います。

○西川座長

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

○堀部課長補佐

本日の議事に関します先生方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、先生方から御提出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先生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

ありがとうございます。

それでは、農薬ピリフルキナゾ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に基づき説明させていただきます。

本剤につきましては、今回、第3版の御審議をいただきます。カンショですとかタマネギの適用拡大に伴い、評価依頼がされたものでございます。

目次の1ページ、2ページを御覧いただければと思うのですが、今回、網かけのしてあるもの、作物残留試験成績、急性毒性試験の一部、これは代謝物に関する急性毒性試験が実施され、追加されました。

2ページのほうになりまして、その他試験としまして、生殖器に観察された毒性変化に対する発生機序に関する試験としまして、精巣への影響に関するメカニズム試験が実施されて追加されました。

早速ですが、10ページをお願いいたします。

このものの構造ですが、6.の「構造式」に示すようなものでございまして、キナゾリン環を有する殺虫剤となっております。

今回、第3版の審議をいただくということで、既に御審議いただいた部分につきましても最近の記載ぶりに合わせて記載については事務局のほうで修正などをさせていただいているところですが、今日は追加試験の部分、コメントをいただいた部分、あと、Acute Reference Doseの設定について主に御審議いただきたいと考えております。

まず、動物代謝試験ですが、18ページをお願いいたします。

こちらは前回までに御審議いただいた試験ではございますが、18ページの表8、*in vitro*試験の結果についてなのですが、永田先生から、表の「TAR」という単位ですが「TRR」が正しいのではないかという御意見をいただきました。こちら、*in vitro*の試験で添加放射エネルギーに対する割合を示したものと報告書にございますことを確認しております。「TAR」の記載のままでよろしいか、御確認いただければと思います。

また、植物代謝試験と環境については、今回、特段、御意見等をいただいております。

24ページをお願いいたします。

作物残留試験が、今回追加で提出されましたが、この評価書に記載のございます最大残留値については修正がございませんので、特段、評価書の記載は修正しておりません。表16のとおり追加の作物がございましたので、摂取量については再計算して修正したものを記載させていただいております。

毒性でございます。24ページの22行目からになります。

まず、25 ページ、表 17 を御覧いただきたいと思うのですけれども、一般薬理試験が実施されております。

こちらは Acute Reference Dose の検討のため御確認いただければと思うのですが、Fischer ラットを使いまして、雌の 5 匹で試験が実施されております。こちらの試験は、まず一般状態で 50 mg/kg 体重以上で立毛、移動性低下、筋緊張低下などが認められていて、最大無作用量は 5 とされてございます。

自発運動量についても、500 mg/kg で自発運動量低下が認められており、50 が無毒性量となっております。

一般薬理のほかの試験は血圧だけ調べたであるとか、ヘキソバルビタールの影響を受けたものであることから、Acute Reference Dose の検討の対象としては事務局案としては扱いませんでした。

一般薬理の結果といたしましては以上になっておりますが、一方、27 ページを御覧いただきますと、2 行目から急性神経毒性試験が実施されてございまして、こちらの試験では、300 mg/kg 体重以上投与群の雌雄で切迫と殺例が発生して、FOB による検査で顕著な変化としまして、異常姿勢ですとか、運動失調、歩行異常、異常呼吸などが認められておりまして、ほか、自発運動量の低下などが認められてございまして、無毒性量は 100 mg と既に評価いただいているところでございます。

こちらの試験では、100 mg で特段の影響は認められなかったという結果が出ておりまして、この試験は SD ラットを使ってございまして、先ほどの一般薬理試験と比べますと、一般薬理試験では最小作用量が 50 で、最大無作用量が 5 という結果が出ていたのに対して、こちらの試験では無毒性量が 100 という結果になってございます。

急性毒性試験では、この無毒性量が得られている 100 mg/kg までは 1 群 10 匹で試験が実施されているということ、一般薬理のほうでは片性の雌 5 匹の結果であるということから、現在、事務局の Acute Reference Dose の案といたしましては、急性神経毒性の試験の結果に基づき御提案させていただいているところですが、こちらの薬理試験の結果をどのように扱ったらよろしいか、御検討いただければと思います。

26 ページにお戻りいただきまして、急性毒性試験の代謝物に関する試験が追加提出されてございます。

表 19 のとおり、B～I までの代謝物について試験が実施されてございまして、結果は LD₅₀ としては、いずれも高い数字が出ております。

続きまして、亜急性毒性になります。亜急性毒性試験につきましては、既に審議いただいているところでございますが、28 ページの表 21 をお願いいたします。

2,500 ppm 群の中ほどになるのですけれども、肉眼所見について、最近の評価書では、ほかに病理できちんとその変化が抑えられている場合は記載しないという扱いになってございますので、削除の案を御提案させていただきました。

続きまして、慢性毒性試験ですけれども、こちらにも既に審議済みの試験でございます。

33 ページをお願いいたします。

33 ページの表 30、350 ppm 以上投与群の雄ですけれども、やはり精巣の腫瘍という肉眼所見がございましたので、削除を提案させていただきました。

なお、この試験では、精巣間細胞腫は 350 ppm 以上で増加という結果が出てございます。

続きまして、34 ページの表 33、こちらも 1,000 ppm の雄の「精巣斑／点及び腫瘍」というものについて、やはり肉眼所見のため、削除してもよろしいかどうか、御確認いただければと思います。

一般毒性はここまでとなっております。

34 ページの 16 行目から、生殖発生毒性試験となります。

まず、2 世代繁殖試験を御覧いただきたいと思います。

結果につきましては、36 ページの表 36 のとおりです。まず、親動物と児動物の「低体重」という記載がございましたが「体重増加抑制」と修正させていただいております。また、ほかの所見につきましても、若干、用語の修正ですとか、雌雄の別の追記、所見の追記などをさせていただいております。

あと、P 世代の親動物の雌 750 ppm 投与群の肝の暗調化というものの、肉眼所見が残っておりますので、こちらも削除してよろしいか、御確認いただければと思います。

この試験では、児動物で尿道下裂ですとか肛門生殖突起間距離短縮が出てございます。この剤につきましては、抗アンドロゲン作用があることもございまして、事務局の案としましては、このような変化について Acute Reference Dose 設定の根拠となるのではないかと考えました。

35 ページの本文ですけれども、8 行目から 10 行目にかけて、表 36 の中に記載されている所見ではあるのですが、今回 Acute Reference Dose の設定の御検討をいただくに当たり、少し認められた所見がわかりやすくなるように記載整備ということで追記をさせていただいております。

この試験につきまして、代田先生から 35 ページの 22 行目からのとおりコメントをいただいております。「抗アンドロゲン薬に対する AGD の感受期は妊娠 15～19 日付近に限定されているので、ARfD 設定根拠とすることに賛成です。体の大きさの影響を受けるので、発生毒性試験では相対値で影響の見られない 5 mg/kg が ARfD の設定根拠になると考えられます。繁殖試験ではこの摂取量では生後の AGD に影響が認められていないので、AGD の短縮を指標とするなら繁殖試験での ARfD には 9.66 mg/kg ですが、この上の用量では AGD の短縮だけではなく、抗アンドロゲン剤の影響である尿道下裂が認められていますので、発生毒性試験の値を採用してはいかがかと考えます」という御意見をいただいております。

代田先生から御意見をいただいておりますとおり、2 世代繁殖試験では 750 ppm で影響が出ておりまして、150 ppm、無毒性量としましては雄で 8.94 というのが最小の検体摂取量となる用量で NOAEL がとれているという結果となっております。

一方、36 ページの 6 行目からの (2) の発生毒性試験では、網かけがございますけれども、12 行目、13 行目に記載のございますとおり、この試験では 10 mg/kg で肛門生殖突起間の距離の有意な短縮が認められてございます。無毒性量としては 5 となりますので、こちらのほうがより低い用量で影響が認められているという結果が得られてございます。

まず、このような影響が出ておりまして、これを根拠に Acute Reference Dose の設定根拠の一つとして提案させていただいてございますので、御確認をお願いしたいと思えます。

また、37 ページの 5 行目からウサギの発生毒性がございましたけれども、この試験では予備試験の結果を踏まえまして、最高用量 20 で本試験は実施されておりまして、最高用量まで影響は認められないという結果、催奇形性もなしという結果が得られております。

続きまして、37 ページの 19 行目から「遺伝毒性試験」になります。こちらも審議済みのところですが、記載ぶりについて先生方から御意見をいただいております。in vitro の染色体異常試験で数値的異常の誘発が認められてございまして、これに関しまして御修正をいただいております。

まず、本間先生から、37 ページの 26 行目のとおり「ピリフルキナゾン（原体）の DNA への影響は考えにくく」というところを削除いただいて、記載の修正をいただいております。

また、この評価書内に記載することができなかったのですが、今日机上配付資料 1 といたしまして、林先生からいただいた御意見をお配りさせていただいております。机上配付資料 1 を御覧いただければと思うのですが、より分かりやすい文章ということで修正の案をいただいております。

具体的には、この陽性の結果ですが、染色体の構造異常ではなくて閾値の設定が可能と考えられるということ。さらに、同じ指標を生体内で評価する in vivo の小核試験でも陰性であることを総合的に考慮して、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという文章で御修正をいただいているところでございます。御確認いただければと思います。

また、先ほどの生殖発生毒性試験で AGD の短縮が出ておりますが、この剤にはその他試験が実施されておりまして、アンドロゲン受容体に対する影響などを検討されております。Acute Reference Dose の設定の検討に当たって、吉田先生から、このようなホルモンの作用について、特に in vivo で試験が実施されておりますので、その結果も総合的に検討する必要があるというコメントをいただいております。特に関連のある部分に網かけで検討部分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。

まず、41 ページの②といたしまして Hershberger 試験が実施されておりまして、こちらは 41 ページの 10 行目、11 行目に投与期間を追記させていただきましたが、10 日間の強制経口投与で試験が実施されておりまして、結果としましては 100 mg/kg 体重/日以上

また、42 ページ⑤の試験、こちらも Hershberger 試験が実施されておりまして、こちらは 200 mg/kg の投与で影響が出るという結果が出ております。

ほかに、44 ページの 29 行目⑪の試験としまして幼若ラット子宮肥大試験が実施されております。こちらは 3 日間の強制経口投与で検討がなされておりまして、これは抗エストロゲン作用の検討が実施された試験です。

結果については、45 ページに網かけいただいている部分のとおり、体重低下を生じるほどの高用量で弱い抗エストロゲン作用を示す可能性という結果が出ております。

具体的には、200 mg/kg 投与で抗エストロゲン作用が認められていて、100 mg では何ら影響が認められないという結果になってございました。

続きまして、45 ページの 4 行目の⑫の試験としまして、ラットの精巣間細胞腫の発生機序試験としましてテストステロン濃度などが確認されております。

この試験は 13 週間の混餌で試験が実施されておりまして、表 46 のとおり、1,300 ppm 以上でテストステロンですとか、遊離テストステロン、ジヒドロテストステロンの濃度が増加するという結果が得られております。無毒性量は 20.9 となっております。

46 ページ、こちらの⑬の試験が今回追加された試験になっております。精巣間細胞腫の発生頻度増加があったのでメカニズムを検索したという目的で実施されております。

こちらの試験でも、結果は表 48 のとおりになりますが、試験期間を通じて LH 濃度の上昇が認められ、精巣間細胞に対するピリフルキナゾンの作用が確認されております。

ピリフルキナゾンはラットと同様に、マウスにおいても LH 濃度の上昇を惹起して、精巣の間細胞を刺激することで間細胞の過形成ないし間細胞腫の発生頻度の増加を促す作用を有すると推察されたと結論されてございました。このような試験結果が出されております。

また、47 ページ⑭は種々のこのメカニズム試験のまとめとして、この剤で認められました精巣への影響ですとか、先ほどの 2 世代繁殖試験ですとか、発生毒性試験で御確認いただきました AGD の短縮、尿道下裂、乳頭遺残などについても、抗アンドロゲン作用などに基づくものというまとめの考察がなされてございます。このようなプロフィールを持った剤となっております。

各試験についての御説明は以上になりますが、結論といたしまして、まず Acute Reference Dose の御確認をいただければと思うのですが、54 ページの表 51 を御覧いただければと思います。

今の案としまして、一般毒性の関係での設定根拠としましては、急性神経毒性を根拠として提案させていただきました。一般薬理試験より低い用量で無毒性量が得られているという試験もございますので、こちらの扱いについては御検討いただければと思います。

また、2 世代繁殖試験、発生毒性試験、幼若ラットの子宮肥大試験、Hershberger 試験についても記載させていただいております。後者の 2 つのメカニズム試験につきましては吉田先生に追記をいただいたものでございます。

1 つ、幼若ラットの子宮肥大試験の無毒性量ですけれども、抄録などの記載を確認いたしまして、現在 100 以上だと記載がございますが、200 mg/kg で *in vivo* 抗エストロゲン活性ありという結果になっております。ですので、150 mg/kg より下の用量で無毒性量という結果になっておりますので、修正させていただきます。

エンドポイントについては以上のようになっておりまして、一般毒性によるものと児動物又は胎児で認められた影響と考えられます。

これを受けまして、評価書の 50 ページを御覧いただきますと、まず吉田先生から御意見をいただいております。今回、発生毒性試験から Acute Reference Dose を設定という案になっておりまして、対象をどうすべきか考える必要があるという御意見をいただいております。

この御意見に関しましては納屋先生からも、51 ページの第 2 パラグラフのところですが、御意見をいただいております。急性参照用量の設定根拠がラット発生毒性試験の場合ですが、エンドポイントが胎児の所見なので、対象とする集団は「妊婦あるいは妊娠の可能性がある女性」が適切と考えますという御意見をいただいております。

吉田先生、納屋先生からは発生毒性試験を扱った場合の対象のポピュレーションとしての御意見をいただいておりますが、その場合のほかの一般のポピュレーションに対しても検討する必要があるということで、ラットの急性神経毒性の無毒性量 100 mg と発生毒性試験結果をどう取り扱うかということについて、松本先生から対象のポピュレーションをどうするかということに対する御意見をいただいております。

ほかに、50 ページの下の方の吉田先生の御意見になりますが、ピリフルキナゾンの肛門生殖器間の距離についてですが、発生毒性試験での有意差があった 10 mg/kg での変化が非常に軽微なので、対照群の値が偶発的に高かった可能性はないでしょうかという御意見をいただいております。背景データを確認したのですけれども、当時の背景データがないという回答が返ってきておりますので、報告させていただきます。

こちら Acute Reference Dose につきましては、ポピュレーションを分けた場合、発生毒性試験を根拠にした場合、妊婦又は妊娠している可能性のある女性ということで、まず一つのポピュレーション。また、一般の集団ということで、急性神経毒性試験を根拠にして別々に設定するという案もあるかと思っておりますので、扱いについて御検討いただければと思います。

また、ADI ですか暴露評価対象物質に関しましては、今回、変更の必要はないという案にさせていただきます。

以上、御検討をお願いできればと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

それでは、順番に行きたいと思います。

まず、最初は 18 ページ、表 8 について永田先生から TRR ではないかという御意見があ

ったのですが、事務局の回答ではやはり TAR がよいのではないかということですが、永田先生、いかがでしょうか。

○永田専門委員

私の勘違いです。よく見ると処置というのが書いてありますので、TAR で結構だと思います。元に戻してください。

○西川座長

ありがとうございます。それでは、元に戻したいと思います。

それから、植物、環境はほとんどコメントがないのですが、24 ページに作物残留試験、今回追加された試験ですけれども、上路先生、與語先生、よろしいでしょうか。

○上路専門委員

追加されたとしても、前のデータから最高用量というのは変わっていませんから、変わりありません。

○西川座長

與語先生、よろしいですか。

○與語専門委員

同様です。

○西川座長

ありがとうございます。

続きまして、毒性に入ります。

25 ページに表 17、一般薬理試験があります。ここで急性参照用量の根拠になるかどうかということで検討してほしいという事務局からの説明がありましたが、中枢神経系の自発運動量のところで、最大無作用量が 50 mg/kg 体重という数値が出ております。これに対して、事務局からは片性、雌だけの試験であるし、認められた所見が 1 例とか 2 例であるという点を考慮するということと、27 ページの（2）の急性神経毒性試験において、もっと数多くの動物を使った試験において、より高い無毒性量が求められているということから、あえて、この表 17 にある自発運動量は急性参照用量の根拠としなくてもよいのではないかという説明がありました。

それに対して、浅野先生からは事務局案に同意しますというコメントが出ております。

以上のような考え方でよろしいでしょうか。何か御意見等ありましたらお願いいたします。

特にないようでしたら、この薬理試験については急性参照用量のエンドポイントとはしないということにいたします。

あと、この循環器系でも 50 という数値が出ています。これは特に問題はなかったのでしょうか。

○横山課長補佐

こちらは血圧ですとか心拍数だけについて検討された試験でしたので、事務局としては

御提案しなかったのですが、それでよろしいか、御検討、御審議をお願いできればと思います。

○西川座長

念のため確認したのですが、そのような取り扱いでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

特に御異論はないようですので、そのように取り扱いたいと思います。

あとは、26 ページに今回追加された試験がありまして、急性毒性試験があります。特にこれに対してはコメントがついておりません。

27 ページの(2)「急性神経毒性試験」については、先ほど申し上げたように、よりきちんと実施した試験で無毒性量が設定されております。その値が 100 mg/kg 体重であるということで、これが急性参照用量の設定の根拠となる試験である候補の一つであるということを事務局から説明いただきました。これまでの内容で特にコメント等はございますか。

吉田専門委員、どうぞ。

○吉田専門委員

赤池先生にお伺いしたいのですが、今回、急性神経毒性で、300 では死亡動物、切迫と殺も出ているのですが、そうなりますと、より中枢神経では、先ほど薬理試験の 5 匹というのも出てくるのですが、このような神経毒性として何か考えられるものといえますか、あまり LD₅₀ が高くはないので、いずれにしろ急性参照用量を設定せざるを得ないと思うのですが。

○赤池専門委員

一つは、急性神経毒性試験で見られている症状というのが、一般毒性と中枢神経系に対する毒性との区別が付きにくい所見が観察されているということです。これだけで中枢神経系もしくは末梢神経系かもしれませんけれども、そういったことに特異的な毒性が出ているかどうかというのは非常に判断が難しいと思います。

その点で、切迫と殺が行われたということですが、これにつきましても神経毒性によってそこまで至ったのか、もしかしたら両方加わっているのかもしれませんが、一般毒性が非常に強く出て切迫と殺に至ったのか、そこも非常に判断が難しいと思います。

そういった点で、よくわからないというのが正直なところですが、やはり病理所見等がはっきりと出ていれば、もちろん神経毒性と評価できると思いますが、この剤においてはそういうこともないようですので、そういった点では一般毒性とあまり区別がつかない形かと考えます。

○西川座長

ありがとうございます。

最後に、急性神経毒性は認められなかったという結論でよろしいということでしょうか。

○赤池専門委員

はい。

○西川座長

ありがとうございます。

それから、亜急性毒性試験についてはほとんど記載整備のみで、主にマクロ所見を削除したということです。そのマクロ所見を削除した点について、事務局から説明をいただいた所見、全て同意していただけますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○西川座長

ありがとうございます。

そうしますと、34 ページの表 33 の「精巣斑／点及び腫瘤」。これも削除ということになります。

生殖発生毒性試験についてですが、(1) の 2 世代繁殖試験について、36 ページの表 36 に、これも記載整備で「低体重」を「体重増加抑制」に変更する等々の修正がありますけれども、結論的には変わるところがなくて、35 ページの 8 行目から 9 行目に表中の一部所見を追記したということであります。

あと、36 ページの (2) 「発生毒性試験 (ラット)」ですが、これが胎児の肛門生殖突起間距離の短縮に基づいて 5 mg/kg 体重/日、これが一番低い値になりますので、ADI や急性参照用量の設定根拠になるという説明がありました。

以上、生殖発生毒性について何かコメント等ございましたらお願いします。

吉田専門委員、どうぞ。

○吉田専門委員

尋ねてばかりですが、納屋先生にお尋ねしたいのですが、事務局にもお尋ねしたのですが、抄録の値を拝見して、肛門生殖器間の距離、これはもう一つ過剰肋骨という指標もありますが、この肛門生殖器間距離ということだけを見ますと、b-180 のラット催奇形性試験の結果表ですが、ものすごくこの 10 の値が、ほかのものの差よりも 10 分の 1 ぐらい有意差はついているのですが、非常に微妙なのです。

このほぼ同じ用量は繁殖毒性試験では出ていないという量で、それで事務局に、これでもしヒストリカルコントロールデータがあれば、ひょっとしたらこれは、50 があるということは私は絶対思うのですが、10 は微妙だと思っておりまして。というのは、恐らく抗アンドロゲン作用とかというのはピンポイントで効きますので、抗アンドロゲン作用のある量というのは同じ量で多分効いてくるのではないかと考えておりましたので、そのあたりのところを御専門家である納屋先生にお伺いしたいというのが私の希望です。

○西川座長

納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋副座長

残念ながら、この試験ではこの距離をメジャーか何かで測っていて、腹ごとでの標本単位をつくって、それで統計処理をした結果、残念ながら中間用量も有意差がついたというのが結果なのです。

程度はおっしゃるとおり非常に微妙で、ここからとるのかというのはあります。ありますが、このようなやり方で実験をなさって、そして結果として出ているので、例えばここで背景データがあったとして、その背景データにこの中間用量は含まれるからここは毒性ではないかもしれないという議論ができれば、ここは毒性ではないというオーバージャッジをすることも可能です。ただ、残念ながら、背景データはございませんという回答のようなので、それであれば我々がここを無毒性量にするということはかなりリスクではないかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

よろしいですか。

○吉田専門委員

もう一点伺いたいのですが、こういった距離というのは、ここの1ポイントで出るのか、それとも、もう一回生後4日でも繁殖試験で確か測っていますけれども、そのときはほぼこの用量では出ていないのですが、普通は、この距離の縮まりというのはなかなかもとには戻りにくいのではないかと思います。これはやはりちゃんと背景データを出さないといったところもひょっとしたら、今、先生がおっしゃったようなことにつながっている可能性があるかもしれないということになるのでしょうか。

○納屋副座長

可逆性はないのだろーと思います。一旦なってしまえば、やはり短いままで行くのだろーと思います。投与量が増えると尿道下裂などが出てきておりますので、やはり性ホルモンの障害が出ているのは間違いないのだろーと思います。どこからが毒性になるかというのは、胎児の時期ではなくて生まれてさらにずっと飼ってみて、生殖能力を保持しているかどうかというところが一番のポイントになるのだと思います。ただ、それぞれ切り分けた実験ですので、この催奇形性試験ではやはりここは毒性量になってしまう。繁殖試験をやると、このへんは出ていないねというのはわかっているけれども、もどかしいところでは。

○西川座長

それでは、納屋先生の御指摘のとおりといたしますか、事務局案のとおりにしたいと思います。

遺伝毒性試験については、林先生から机上配付資料として修正案が出ておりますので、

林先生、ちょっと補足をお願いできますか。

○林専門委員

常々、ワーディングの修正はしないと言いつけてきたのですけれども、今回は完全なミス、エラーがありましたので、この *in vivo* でなく *in vitro* と修正したのですけれども、下に「DNA への影響は考えにくく」という表現があり、理解をしやすいするために少し修正させていただきました。それで、後で気がついたのですが、同じところを本間委員も修正しておられたようですので、この部分に関しては我々2人とも同じ意見であったと考えていいかと思います。

○西川座長

ありがとうございます。

1つ、非常に細かいところですが、林先生の文章の下から2行目に「(原体)は」とあるのですが、本間先生の修正案は「(原体)には」とあるのですが、「に」を加えてよろしいですか。

○林専門委員

それはどちらでも結構です。

○西川座長

それでは、「に」を加える形にしたいと思います。

あとはその他試験ですが、いろいろ抗アンドロゲン作用に対する試験を実施してありまして、その中に Hershberger 試験と子宮肥大試験があって、吉田専門委員からはこれも急性参照用量の試験の候補として取り扱うべきではないかという御意見があったかと思うのですが、吉田先生、補足をお願いします。

○吉田専門委員

全ての試験を対象とするということで、今回は特に肛門生殖器間の距離というのが出ましたから、この **offspring** への影響ということで、抗アンドロゲン作用のものは臨界期暴露によって影響するという観点から、エンドポイントとして使えるのではないかと思ったわけです。一般のアダルトに対しては、アダルトの体の中にアンドロゲンあるいはエストロゲンというものはありますから、これで使うというのは私は適切ではないというように思っています。

納屋先生、フォローしていただけるとありがたいです。

○西川座長

納屋先生、お願いできますか。

○納屋副座長

すみません。最後の話を真面目に聞いていなかったもので、アダルトとどこをどう切り分けられていたのかと思って、ちょっとそこの整理をお願いできますか。

○吉田専門委員

アダルトでは、男性でしたらもちろん体の中でアンドロゲンができますし、女性であれ

ばエストロゲンができるということで、この **Hershberger** あるいは子宮肥大試験というのは卵巣をとる、あるいは精巣をとるということで、非常に極端な例をつくって、エストロゲン活性があるかどうか。これは毒性ではないですね。作用ですから、薬理作用というのか、レセプター結合作用があつて、生体内でエストロゲン活性があるかどうかということを見る、非常に感度のいい試験ということで、毒性ではないと私は考えてはおります。

○納屋副座長

吉田先生がおつくりになられた表 51 の追加のところについて、ちょっと気になったのでお尋ねいたしました。

というのは、私の提案としては肛門生殖器間距離の短縮というのをエンドポイントにした場合の対象集団が妊婦さんあるいは妊娠の可能性のある婦人と考えました。そのときの参考データとして、**Hershberger** だとか子宮肥大試験がありますという御意見もよくわかったのです。

ただ、もう一方で、そういう特殊な集団とは別に一般的な集団に対しても急性参照用量が必要だという議論がある場合には、これを一緒に並べていると混乱しないかと思いました。というのは、一般集団を対象とすると、普通には急性神経毒性試験から持ってくるような気がするのです。

もしそうであれば、妊婦さんあるいは女性を対象としたときにはこちらがエンドポイントですと。それで、ほかの方々は急性神経毒性ですというのがあったほうがわかりやすく、この子宮肥大試験ですとか **Hershberger** が来ると、ここで得られた無毒性量は 50 になるではないかという話が出てきていて、急性神経毒性の 100 があつて、100 をとったのはなぜという議論になるとまたややこしいと思いますが、そのへんのところのきちんとした説明ができれば、ここに一緒に載せていただいても構いません。

○吉田専門委員

それは多分、私が言葉不足で、ここのところは **offspring** というか、臨界期暴露の影響に対してということを付記することによって、もしこれで設定する場合は、対象は妊娠の可能性のある女性になるということをどこかで明記していただければよいのではないかと思います。

といいますのは、今回は抗アンドロゲン作用があることは、非常に高用量ではありますけれども、明らかなので、ここについてきちんとそれにメカニズム試験がしておりますので、これにここを書き込まざるを得ないと思うのです。

以前やった審議剤で 1 ポイントずつ投与の日を変えて、どこで催奇形性が出るかといった試験もありますし、多分、そういう試験は今後 **ARfD** を設定するときに使われると思うので、毒性試験からしか **ARfD** を設定しないということはないと思いますので、今、納屋先生からアドバイスをいただきましたので、ここの表 51 につきましては、臨界期暴露に関してというようなことを付記していただいて表にするのが、私としてはそれがありがたいと思っております。

○西川座長

事務局、フォローできていますか。表 51 の、これは最後の試験の **Hershberger** だけでいいですか。

○堀部課長補佐

先生、今の議論だと、子宮肥大と **Hershberger** と両方ですね。

○吉田専門委員

抗エストロゲンがありますからね。

○堀部課長補佐

エストロゲンと抗アンドロゲンに関して、そうすると一番右のカラムのところの臨界期暴露に関して、100 以上あるいは 200 以上で抗アンドロゲン作用活性、抗エストロゲン活性ありと一言入れればいいですか。

○吉田専門委員

はい。

○西川座長

臨界期暴露については、2 世代繁殖とか発生毒性は関係ないですから、肛門生殖突起間ですね。

○吉田専門委員

ですから、今回の私が追記いたしました子宮肥大試験あるいは **Hershberger** 試験というのは、**offspring** に対する臨界期暴露の影響ということに関する項目です。そこはあえて、言い方が平たくて恐縮ですが、このさもそれらしい項目を並べるというよりも、やはりちゃんと並べて比較しましたという表が私は必要なのだと思うのです。

となりますと、一般毒性試験もこのように並べていただきますけれども、もちろんメカニズム試験などもこれから入ってきますから、ただ、納屋先生がおっしゃることはもっともで、これだけをただ並べたのでは一般の人が見たときにわからないということがありますので、ここのところにつきましては、例えばこの子宮肥大試験、**Hershberger** のところにもう 1 カラム縦なりに入れて、そのカラムに「臨界期暴露 (**offspring** に対する影響として)」ということでカラムをつけるというのも一つかもしれません。

○西川座長

納屋先生、どうぞ。

○納屋副座長

尻が迫っているのであまり長くしたくないのですが、例えば表 51 を A と B に分けて、例えば A は一般を対象とした場合の急性参照用量で、51 の B は胎児というか、次世代に対する急性参照用量という形にして、表が 2 つに分かれて、対象が別々ですと分けると誤解を受けないのかなと、吉田先生のお話を伺いながらそんな感じがしました。

○吉田専門委員

ありがとうございます。

○西川座長

それでは、納屋先生、吉田先生と相談しながら事務局で表の案を作ってください。

○堀部課長補佐

確認です。

そうすると、一般の集団向けのものというのは急性神経毒性だけが残って、2 世代繁殖以降のものに関しては、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対するエンドポイントですということがわかるような表にすることによってよろしいですか。

○西川座長

そのようにお願いします。

それでは、食品健康影響評価についてざっと簡単に説明していただけますか。

○横山課長補佐

すみません。先に **Acute Reference Dose** の設定に関して、今、御議論があった国民一般と妊婦又は妊娠している可能性のある女性でポピュレーションを分けて **Acute Reference Dose** を設定するという方向でよろしいようでしたら、案を御用意しておりますので、机上に配付させていただいてもよろしいでしょうか。

○西川座長

そうしてください。

○横山課長補佐

では、配りながら食品健康影響評価のところを少し御説明させていただきますと、今回追加された試験によって、暴露評価対象物質の変更と既に設定いただいています **ADI** の値についての変更はないという案で御提案させていただいております。また、**Acute Reference Dose** の設定に関しましては、今、配付させていただいた 49 ページに黄色いマーキングをさせていただいておりますが、一般の集団に対するものとして、急性神経毒性試験を根拠としまして、無毒性量 100 を安全係数 100 で除した **1 mg/kg**。妊娠又は妊娠している可能性のある女性に対しましては、発生毒性試験を根拠に、無毒性量 5 を 100 で除しまして **0.05** ということで御提案させていただいております。この点についての文書の記載が 49 ページの 8 行目から 14 行目となっております。

以上になります。

○西川座長

皆さんのお手元に追加資料は届いていますでしょうか。

ADI については変更なし、それから、今回新たに設定する急性参照用量についてはこの配付資料にあるとおりですが、一般集団と妊婦あるいは妊娠の可能性のある女性に対するものを分けて設定することです。

一般集団に対しては、ラットの急性神経毒性試験における無毒性量 **100 mg/kg** 体重を安全係数 100 で除した **1 mg/kg** 体重を急性参照用量と設定したいと思います。

それから、妊婦あるいは妊娠の可能性のある女性に対しては、ラットの発生毒性試験に

おける無毒性量 5 mg/kg 体重を安全係数 100 で除した 0.05 mg/kg 体重を急性参照用量と設定したいと思います。

御意見等をお願いいたします。

特に御意見はありませんか。

ないようでしたら、今、申し上げた値を結論としたいと思います。

以上で審議は終了ですが、事務局からの連絡事項を含めて何かございますでしょうか。

○堀部課長補佐

御審議ありがとうございました。この剤につきましては、評価書を至急整えまして、この後の幹事会に持っていく予定でございます。

3 時をめどとしておりますけれども、少し時間が押しておりますので、3 時 5 分めどで第 107 回幹事会を始めさせていただきたいと思いますので、どうぞ御協力よろしく願いいたします。

ありがとうございました。

○西川座長

以上をもちまして、第 106 回農薬専門調査会幹事会を閉会いたします。

どうもありがとうございました。