

ジフェノコナゾールに係る食品健康影響評価に関する審議結果（案） についての意見・情報の募集結果について（案）

【事務局より】

回答案マーカー部分について、議事録から引用できないため、下記のように考えてよいか改めてご確認をお願い致します。（評価書案 46 頁、抄録 t-130～134 頁）

①体重増加抑制及び摂餌量低下について

発生毒性試験（ラット）で認められた母動物の体重増加抑制（妊娠 6～15 日）及び摂餌量低下（妊娠 7 日以降）について、摂餌量低下は妊娠 7 日に認められるものの、体重に対する影響は妊娠 6 日から 12 日までの間は認められず、妊娠 13 日の 1 点で認められたものであったことから、単回投与による影響でないと考えること。（詳しいデータは最終ページに記載しています。）

②胎児の胸椎椎体二分、胸椎椎体片側性化骨等の骨化遅延及び肋骨数等について

同試験で胎児に体重減少傾向のほか、胎児に胸椎椎体二分、胸椎椎体片側性化骨等の骨化遅延及び肋骨数の増加とそれに伴う椎骨数の変動（胸椎数の増加及び腰椎数の減少）が認められますが、これらの所見が認められた用量では母動物の体重増加抑制等が検体の反復投与により生じており、胎児への影響は母動物の毒性による二次的なものであると考えられることから、単回投与/臨界期暴露によって発現する所見でない判断し、急性参照用量設定に関連するエンドポイントとはしませんでした。

【長野専門委員より】

（①について、）事務局の考え方（100 mg/kg 群の体重増加抑制は統計学的有意差が妊娠 13 日だけであることから、単回投与による影響と言えない）に同意します。従って、急性神経毒性試験の無毒性量である 25 mg/kg 体重に基づいた本評価書の ARfD（0.25 mg/kg 体重）は適切と考えます
なお、回答 1 の文章「体重増加抑制（妊娠 6～15 日）～単回投与による影響ではないと判断しました。」は、100 mg/kg 群についての記載なので「100 mg/kg 群の体重増加抑制（妊娠 6～15 日）～単回投与による影響ではないと判断しました。」の様な記載にした方が良いと思います。

1. 実施期間 平成 26 年 12 月 17 日～平成 27 年 1 月 15 日
2. 提出方法 インターネット、ファックス、郵送
3. 提出状況 1 通
4. コメントの概要及びそれに対する農薬専門調査会の回答

意見・情報の概要 ※	専門調査会の回答
------------	----------

【意見 1】

ラット発生毒性試験の母動物で認められた流涎、体重増加抑制、摂餌量低下、胎児の胸椎体二分、肋骨増加は、単回経口投与により生ずる可能性のある毒性影響に記載されていませんが、これらが単回投与によるものではないと言える根拠はあるのでしょうか。特に流涎は初回投与翌日に認められており、明らかに単回投与の影響と考えられます。

【回答 1】

発生毒性試験（ラット）で認められた母動物の流涎については、100 mg/kg投与群では、14/23例で認められていますですが、そのうち初回投与の翌日である妊娠7日で認められたのは2例のみであったことから、200 mg/kg投与群では、19/23例で認められていますが、そのうち初回投与の翌日である妊娠7日で認められたのは5例のみであったことから単回投与による影響ではないと判断しました。

また、100 mg/kg投与群で認められた体重増加抑制（妊娠6～15日）及び摂餌量低下（妊娠7日以降）について、摂餌量低下は妊娠7日に認められるものの、体重に対する影響は妊娠6日から12日までの間は認められず、妊娠13日の1点で認められたものであったことから、単回投与による影響ではないと判断しました。長野専門委員のコメントに基づき事務局修正一方、200 mg/kg投与群においては、摂餌量低下が妊娠7日以降で認められ、また、体重に対する影響が妊娠8日以降で認められることから、単回投与による影響であると判断し、評価書表46の当該試験における無毒性量及び急性参照用量設定に関連するエンドポイントの記載を修正しました。長野専門委員のコメントに基づき事務局修正

同試験では、胎児に体重減少傾向のほか、御指摘のとおり胎児に胸椎椎体二分、胸椎椎体片側性化骨等の骨化遅延及び肋骨数の増加とそれに伴う椎骨数の変動（胸椎数の増加及び腰椎数の減少）が認められますが、これらの所見が認められた用量では母動物の体重増加抑制等が検体の反復投与により生じており、胎児への影響は母動物の毒性による二次的なものであると考えら

	れることから、単回投与/臨界期暴露によって発現する所見でないと判断し、急性参照用量設定に関連するエンドポイントとはしませんでした。
--	---

※頂いた意見・情報をそのまま掲載しています。

抄録 t-131 より抜粋

親動物の試験結果

		投与量 (mg/kg/日)	0	2	20	100	200	
母動物	体重 (g)	投与前 ^{d)}	妊娠 0 日	264.1	264.6	265.1	262.7	265.3
			妊娠 6 日	283.7	285.8	283.5	282.2	283.7
		投与期間中 ^{d)}	妊娠 7 日	285.3	288.4	284.7	279.3	278.1
			妊娠 8 日	288.3	290.7	286.8	280.4	274.7↓↓
			妊娠 9 日	292.1	295.0	291.7	283.8	271.8↓↓
			妊娠 10 日	295.9	298.9	295.0	287.5	276.6↓↓
			妊娠 11 日	301.2	303.8	300.0	291.5	283.4↓↓
			妊娠 12 日	304.4	308.0	303.8	295.2	287.7↓↓
			妊娠 13 日	309.3	313.2	308.0	298.9↓	291.5↓↓
			妊娠 14 日	314.5	318.4	313.7	304.8	295.3↓↓
			妊娠 15 日	321.5	325.3	321.2	311.2	300.4↓↓
	投与後 ^{d)}	妊娠 20 日	393.0	398.8	396.8	390.3	378.4	
	体重増加量 (g)	投与期間中 ^{d)}	妊娠 6~15 日	37.8	39.5	37.7	29.0↓↓	16.7↓↓
		投与後 ^{d)}	妊娠 16~20 日	61.7	63.6	64.5	68.6	70.1
	摂餌量 ^{c)}	投与前 ^{d)}	妊娠 0~6 日	21.8	22.5	21.7	21.7	22.1
			妊娠 7 日	22.0	22.1	21.6	18.3↓↓	16.7↓↓
		投与期間中 ^{d)}	妊娠 8 日	21.6	22.0	20.7	17.2↓↓	12.7↓↓
			妊娠 9 日	22.0	22.4	22.6	18.8↓↓	12.3↓↓
			妊娠 10 日	22.5	23.4	22.1	20.2	15.4↓↓
			妊娠 11 日	22.4	23.6	23.2	21.0	19.0
妊娠 12 日			23.6	24.6	23.4	21.0↓↓	20.5↓	
妊娠 13 日			24.7	26.0	26.0	23.2	22.3↓	
妊娠 14 日			22.4	23.2	23.2	22.4	21.2	
妊娠 15 日			24.3	25.0	23.7	22.6	20.1↓↓	
投与後 ^{d)}	妊娠 20 日	22.9	24.2	24.2	23.4	25.9↑↑		

d) 群平均値

↓↑ : p<0.05、↓↓↑↑ : p<0.01 (ANOVA + Dunnett 検定)

↓↑ : p<0.05、↓↓↑↑ : p<0.01 (ANCOVA + t 検定)