

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第77回会合議事録

1. 日時 平成30年10月29日（月） 14:00～15:35

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ビフェントリン）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)

浅野座長、堀本座長代理、赤池専門委員、篠原専門委員、清家専門委員、
豊田専門委員、中塚専門委員、福井専門委員、藤本専門委員、森田専門委員
(食品安全委員会)

佐藤委員長、吉田（緑）委員

(事務局)

川島事務局長、中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、
宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、
清水技術参与

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 ビフェントリン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 ビフェントリン参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第77回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日は、評価第一部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を浅野座長にお願いしたいと思います。

○浅野座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（ビフェントリン）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。

事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、ビフェントリン農薬評価書（案）、

資料3として、論点整理ペーパー、

また、机上配布資料を1点御用意しております。ラットの発生毒性試験の参考資料になります。

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

○浅野座長

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

○横山課長補佐

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

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

以上です。

○浅野座長

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

それでは農薬（ビフェントリン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○一ノ瀬専門職

ビフェントリンです。評価書4ページと5ページの審議の経緯を御覧ください。

今回、第6版となっております、本年の8月8日に厚生労働省より残留基準設定に係る食品健康影響評価について要請をいただいているものとなります。

11ページをお願いいたします。このものにつきましては殺虫剤として、有効成分の一般名、化学式、分子式、分子量、構造式についてはこちらに記載のとおりです。

12ページの開発の経緯でございますが、こちらはピレスロイド系の殺虫剤でございます。4行目の波線部分につきまして、赤池先生よりコメントをいただきまして、軸索を伝導するのは神経興奮ですということで、御修正いただいております。

13ページ、安全性に係る試験の概要です。

動物体内運命試験につきまして、21ページをお願いいたします。6行目の(7)ヤギ②が今回追加された試験の一つになります。こちらにつきまして、篠原先生からコメントをいただいております、7行目の動物の数につきまして修正を行っております。

この試験につきましては、臓器及び組織中の残留についてですけれども、脂肪及び肝臓で高かったとされております。乳汁中の主要成分は未変化のビフェントリン。代謝物としてD、E、K、Mが認められたとされておりますが、いずれについても2.7%TRR以下となっております。

臓器及び組織中については、未変化のビフェントリンのほか、主要成分として代謝物Mが腎臓及び肝臓でそれぞれ35.1%TRRと28.5%TRRが認められたとされております。

22ページの3行目からの表12につきましても、篠原先生よりコメントをいただいております、表12の腎臓のDの値。波線部分になっておりますが、こちらについて、以前お送りした案では分析せずの斜線の状況となっていたのですけれども、こちらは篠原先生より抄録との数字が違いますということでコメントをいただいております、確認をし、修正いたしました。

次の腎臓のF/Gにつきましても、抄録と異なっているということでコメントをいただき、確認し修正いたしました。

23ページの2行目から、ヤギにおけるビフェントリンの代謝経路を記載しておりますが、こちらにつきまして平塚先生より修正いただいております、ヤギにおけるビフェントリンの代謝経路は、主にシクロプロパン環のメチル基の酸化による代謝物Dの生成であり、さらにDのエステル結合の加水分解による代謝物K、F、Gが生成されると考えられたと修正しております。

こちらにつきまして、篠原先生より、平塚先生のコメントに同意いたしますということでコメントをいただいております。

23ページの7行目からは、(8)ニワトリ①という試験です。こちらにつきましても、今回追加された試験となっております、先ほどの試験と同様、篠原先生より動物数の記載についてコメントをいただきまして、修正しております。

こちらの試験につきましては、卵黄及び卵白中の放射能濃度は投与2日から徐々に増加

して、投与7日から9日に最高濃度に達したというものになっております。

臓器組織中の残留放射能濃度は、脂肪と肝臓で高かったとなっております。

24ページの2行目から、(9) ニワトリ②という試験になります。こちらについても今回追加された試験でございます。

3行目の動物数の記載について、篠原先生よりコメントをいただいたものではございませんが、(7)(8)とあわせて修正を行っております。

この試験につきましては、主成分としては未変化のピフェントリンのほか、卵黄、腹部脂肪と内転筋中で代謝物Dの脂肪酸抱合体が、内転筋で代謝物D/Kが10%TRRを超えて認められたとしております。

肝臓につきましても、代謝物としてD、D脂肪酸抱合体及びHが10%TRRを超えて認められております。

26ページの4行目からニワトリについての代謝経路を記載しておりますが、こちらにつきまして平塚先生より御修文いただきまして、ニワトリにおけるピフェントリンの代謝経路は主にシクロプロパン環のメチル基の酸化による代謝物Dの生成であり、さらにDはパルミチン酸及びオレイン酸とのエステル化により抱合化されると考えられたと記載しております。

こちらにつきまして、篠原先生より平塚先生のコメントに同意しますということでコメントをいただきしております。

動物代謝についてまで、以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、まず、12ページに戻っていただきまして、開発の経緯のところのメカニズムに関して、赤池先生から適切な文章に変えていただいております。

これでよろしいでしょうか。

○赤池専門委員

ちょっと気になりましたのは、第6版ということで、今までこの書き方でずっと来ていますので、今さら変えないほうがいいのかとも思いながら、もともとの神経刺激の軸索伝導というのは、絶対間違いというわけではないのですが、実際に伝導されるのは神経興奮です。要するに、神経刺激情報が活動電位になって軸索を伝導されてきますので、そういう意味で、表現を省略した形で神経刺激の軸索伝導という表現も時々は使われますから、もとのままでも結構ですけれども、もし、よりよい表現にするのであればこちらでもいいかと、そのぐらいのつもりでコメントを入れさせていただきました。

○浅野座長

ありがとうございました。

よりよい表現ということで、これに直していただければと思いますけれども、よろしいですか。

そうしましたら、次に動物体内運命試験のところでは、この部分で新しく今回追加された部分は、ところどころ修文で適切に直っていますけれども、21ページから追加された試験が載っています。この中の表中の数字または使用している動物数に関しまして、篠原先生から適切なのというか、報告書に従った修文をしていただいています。

あとは、文章中の23ページにあるような、「シクロプロピル環」ではなくて「シクロプロパン環」ということで、平塚先生、篠原先生に御同意いただいています。

ここの部分に関して、追加で何か篠原先生、ありますでしょうか。

○篠原専門委員

いえ、これで結構です。ありがとうございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

あと、質問なのですが、全体としてこの剤に関しましては、脂肪組織にかなりこのように集まりやすいので、そういう特徴を持っていると考えてよろしいですか。

○篠原専門委員

そうですね。結果を見る限り、そのような傾向がありそうです。

○浅野座長

ありがとうございました。

そのほか、追加のコメント等は大丈夫でしょうか。

そうしましたら、続いて植物体内運命試験の説明をお願いしますでしょうか。

○一ノ瀬専門職

26ページの9行目から植物体内運命試験です。

植物体内運命試験について、今回新たに追加されたデータはございませんが、28ページの8行目から、トウモロコシの試験につきまして、清家先生よりコメントをいただきおありまして、本文中の波線部分になるのですけれども、苞皮、トウモロコシの穂についている皮の部分になるのですけれども、10月12日の幹事会であったように、過去の事例からすると、苞皮よりも皮のほうがよいのではということでコメントをいただきまして、ただ、第6版ということもあり、「皮」を採用する場合は雌花序の皮としたほうが分かりやすいですということです。あと、第6版ということもあるので、苞皮のまま結構ですということでコメントをいただいております。

土壌中運命試験、水中運命試験については今回新たに追加されたデータはございません。

33ページの26行目からお願いします。残留試験のうちの畜産物残留試験になりますが、これらが今回追加された試験でございまして、27行目からウシ①の試験になります。こちらはビフェントリンを分析対象として畜産物残留試験が行われておありまして、結果は別紙4の①の評価書の後ろのほうに記載しておりますが、ビフェントリンの最大残留値は腹膜脂肪で5.71 µg/g。乳汁中の残留値は50 mg/kg、最大投与量でも投与5～12日で最大1.00 µg/gとなり、それ以降定常状態になったとしております。

9行目からはウシの2つ目の試験になりますが、こちらはビフェントリンと代謝物E、K、Mを分析対象とした試験になります。こちらについても、結果は後ろの別紙4の②③に示しております。

ビフェントリンと代謝物K、Mの最大残留値は、ビフェントリンが10.6。これは乳脂肪で得られております。Kが1.14 µg/g。こちらは腹部脂肪で、Mが0.14、腎臓で検出されております。

代謝物Eについては、全ての試料で検出限界未満だったとしております。

34ページの21行目から③ニワトリの試験です。こちらも今回追加された試験になっております。

こちらはビフェントリンと代謝物D、Kを分析対象としており、ビフェントリンは最大投与量の0.25 mg/kg飼料投与群で、卵で最大0.0035 µg/g検出されており、それより下の投与量では、いずれの試験においても検出限界未満であったとしております。臓器組織中では全ての試料で検出限界未満でした。

代謝物Dについては、こちらも全ての試料で検出限界未満。

代謝物Kについては、最大投与量で脂肪のみ検出限界程度検出されており、それ以外については検出限界未満となっております。

36行目から推定摂取量ですが、これらの畜産物の残留データが検出されたことに伴い、表19に示しておりますが、食品中から摂取されるビフェントリンの推定摂取量を計算し直しております、数字が変更されております。

植物から残留まで以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

まず、28ページの5行目。苞皮という言葉についてなのですが、これに関しては先日の幹事会で議論になったところですが、これは別に記載整備の範疇だと思いますので、よりよいものに適切に、今後も合わせていければいいと思うのですが、いかがでしょうか。

○清家専門委員

ここの部分は幹事会のところが、皮という記載があったところに苞皮ではというコメントがあって、うちで過去の事例からすると、皮と記載している例が多いというところで、結果的にこの幹事会の中では皮という形で表現したという経緯があります。

ちょうどその直後にこの評価書案を見たというところがあって、まだ頭がホットというところもありまして、ぱっと気がついたというところなのですが、そういった意味では、正しくは雌花序の皮という形で説明的になってしまう部分はあるのですが、私も赤池先生と同じで、第6版というところはあまりつけにくいというところも正直ありまして、苞皮のままでも意味はとれます。

ある種の判断をするという、浅野先生の先ほどの正しく記載するという意味からすると、どちらかという皮のほうがいいのかと。ただ、その場合、雌花序という言葉はどこかに入

れておいたほうがいいかと思うのです。

どちらでもいいですけれども。

○横山課長補佐

御提案なのですが、先日幹事会でもとの抄録の記載に合わせてはどうでしょうかというところまで申し上げなかったのです。抄録を見ますと苞皮という記載でして、一般的に苞皮。先日幹事会で御説明したのも、皮というのも多数ありますし、抄録にも皮と書いてあって、わざわざ修正していただかなくてもよろしいのではないかということで、事務局のほうで考えていた次第で、今回の場合は苞皮でも意味が通るということ。あと、もとの資料が苞皮ですので、前版のまま苞皮というのはいかがかと考えていたのですけれども、いかがでしょうか。

○清家専門委員

特段、どちらも、これもある意味正しいという状況ではあるという、過去の経緯も含めて、苞皮で結構です。意味はとれますので。

○浅野座長

それでは、抄録と記載を合わせるという意味で、このまま進めていきたいと思います。

そのほかの部分で、33ページで畜産物残留試験。今回追加された試験があります。

34ページに畜産物残留試験。別紙4の残留試験の計算、35ページの表19のように数値が記載されています。

先生、この部分はよろしいですか。

○清家専門委員

特段問題ありません。

○浅野座長

追加で先生、何かコメント等は。

○清家専門委員

あとは特にありません。

○浅野座長

ほかの先生方もよろしいでしょうか。大丈夫ですか。

ありがとうございます。

そうしましたら、一般薬理試験からの説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

35ページの8行目から一般薬理試験です。

こちらは試験の概要を表20に記載しておりますが、まず、1つ目、一番上のマウスで行われている一般状態の試験につきまして、こちらは最小用量の3.13 mg/kgで、雌雄で不活発化ですとか痛覚反応性の低下がみられておりまして、こちらはその下の無作用量はとれていないという試験結果になっております。

こちらにつきまして、37ページで事務局より御検討をお願いしておりまして、一般状態

の試験で経口投与が実施されていますが、認められた所見の用量相関性が明確でないと考えられるため、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという案につきまして、赤池先生、豊田先生、浅野先生より、同意いたしますということでコメントをいただいております。

藤本先生から、投与群のみ一般状態の変化を行っており、症状は時間の経過とともにあらわれて消失していることは確かなようですが、全く無視もできないように考えますが、用量相関性が明確でないので、最小作用量3.13 mg/kgをARfDの根拠とすべきかどうかという点が問題ですということで、コメントをいただいております。

続きまして38ページ目、2行目から急性毒性試験となっております。

こちらはラット、マウス等で試験が行われておりまして、ラットの試験で最低用量の3.6 mg/kgと43 mg/kgの雌で反射亢進ですとか神経系の症状が出ているというものになっております。

こちらにつきまして、森田先生よりコメントをいただいております、急性吸入毒性試験における暴露時間を追記しましたということでコメントをいただいております。

表の脚注、cの部分に追記を行っております。

39ページの5行目から急性神経毒性試験になります。

こちらの試験が75 mg/kg体重投与群において、雌雄で試験0日に振戦、痙攣、よろめき歩行などが認められております。本試験は75 mg/kg体重で振戦等が認められたので、無毒性量は雌雄とも35 mg/kg体重であると考えられたとしております。

こちらは39ページの7行目になるのですけれども、試験に用いられた、強制経口に用いられた溶媒なのですけれども、こちらは抄録の記載のままコーン油としていたのですけれども、こちらは確認したところ、報告書のほうを確認したところ、iPadのT-1.12、急性神経毒性試験①の31/315という部分になるのですけれども。

○横山課長補佐

No.T-1.12、急性神経毒性試験①の31/315ページです。

○一ノ瀬専門職

こちらの1つ目のパラグラフなのですけれども、こちらで確認したところ、無希釈、“undiluted”ということで記載されておりました、実際に抄録のコーン油という記載が間違いなのではないかと考えておりました、こちらについても、あわせて後ほど御検討いただければと考えております。

○横山課長補佐

すみません。今回、急性参照用量の御検討に当たって、単回の試験で重要な試験になるかと思いましたので、念のためこういった情報の間違いがあったということについて御説明させていただきました。御確認いただければと思います。

○一ノ瀬専門職

40ページの(3)急性遅発性神経毒性試験、16行目から眼と皮膚に対する刺激性と皮膚

感作性試験が続いておりますが、急性試験については以上となっております。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしましたら、最初の35ページに戻っていただきまして、マウスを用いた経口投与のIrwinの試験ですね。これで3.13 mg/kg体重以上で、一般状態の変化が認められていて、ARfDのエンドポイントにするかしないかというところの、事務局の問い合わせが37ページにあるところです。

これに関しまして、ARfDのエンドポイントとしないという御意見が多いのですけれども、藤本先生、これはいかがですか。

○藤本専門委員

私も、するという意見ではないのですけれども、実際、データも少し古いし、非GLPということもありますし、やっているのも大学の試験というあたりもあって、薬学部での試験ということもあって、どう考えたらいいか。

当然、薬理試験なのでnも非常に少ないということで、試験の信憑性はともかく、重みとか、そういうことも考えたときにどうなのかと思ひまして、基本的にはドーズレスポンスがとれないので、正確な数字をとるということはなかなか難しいということは事実だと思うのですが、結果の概要に、実際にこのように書いてあるということもあるけれども、ドーズレスポンスがとれなかったと書いたもので、いいのかという程度のことですけれども、先生方の御意見を伺うと、そういう判断だと思ひますので、表20には結果の概要がこのように書いてあるわけです。

ですけれども、ドーズレスポンスが見られないのでとらないということで、了解いたしました。

○浅野座長

ありがとうございます。

赤池先生も同じですか。

○赤池専門委員

まず、一般薬理試験は薬理プロファイルを見るための試験なので、もちろん明確な毒性が出て、用量依存性もあればARfDに採用できると思うのですが、今回の剤の3.13 mgの現れている作用というのが、はっきり言って一般状態の変化でも、要するにコントロールの動物でも絶対起こらないかということ、なかなか、もしかすると観察される可能性もあるようなもので、例えば痙攣が起きたとか、そういう明確な、上の用量でそういうものが出ていますけれども、そういったものであれば採用で、しかも用量依存性があれば採用すべきと思いますが、このぐらいの変化で、なおかつ用量依存性もなかなか認められないということですので、私はARfDの根拠にする必要はないと考えます。

○浅野座長

どうもありがとうございました。

一般毒性のほうでも、振戦という症状で初回投与から出てくる。これからまた議論されていくところですので、この部分ではとりあえず用量相関性が認められないというところで、ARfDの設定根拠にしないということで、必要に応じてまた振り返ってみたいと思います。それでよろしいでしょうか。

そうしましたら、急性毒性試験は、結構LD₅₀が低い剤なのです。2桁の数字で出てくる場所です。これに対して、死亡例もラットで43 mg/kgとか52 mg/kgとかで死亡例も出ているのですけれども、39ページの急性神経毒性試験なのですが、先ほど事務局からありましたとおり、原体で投与ではないかということです。これも含めて、毒性の出方が、急性毒性試験の一連の表のものより弱く出ているような感じがするので、結果は結果として、35 mg/kgでは何も出ていないという結果なのです。

これも既に議論されている内容と思うので、この部分は特に追加のコメントがなければこのまま行きますけれども、ほかの試験でまたしっかりと見ていきたいと思います。

40ページのニワトリの試験です。これはコーン油でよろしいのですね。ありがとうございます。

この急性の毒性試験に関しまして、追加でコメントのある先生はいらっしゃいますでしょうか。大丈夫でしょうか。

そうしましたら、亜急性毒性試験の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

40ページの26行目から亜急性毒性試験です。

ラットが用いられた90日間亜急性毒性試験ですが、この試験において200 ppm投与群の雌雄で振戦が投与2日以降にみられております。こちらにつきまして、事務局より御検討をお願いしておりまして、200 ppm投与群の雌雄で認められた振戦について、投与2日で雄で13/15例、雌で14/15例発現していることについて、ARfDのエンドポイントとしましたということについて、まず、赤池先生から振戦やピフェントリンの神経系に対する急性の作用によるものと考えられますので、ARfDのエンドポイントにすることに賛成します。200 ppm投与群の雌雄ではほぼ全例で振戦が認められていますので、事務局の提案どおり、ARfDのエンドポイントとすることに同意しますということでコメントをいただいております。

あわせて、豊田先生、藤本先生、浅野先生からも、同意いたしますということでコメントをいただいております。

続きまして、42ページの6行目から。こちらは(3)90日間亜急性毒性試験になります。

こちらにつきまして、この試験で5.0 mg/kg投与群の雌雄で振戦が認められたことについて、無毒性量は雌雄とも2.5 mg/kgであると考えられたとしておりますが、この件につきまして、事務局より23行目の下のボックスに記載しておりまして、5.0 mg/kg投与群の雄で投与1週間以降に認められた振戦について、報告書では発現時期が投与2～6時間後とされていますが、投与1週に認められたのは1/4例で、この後に出てきます1年間のイヌ

の試験でも認められないことから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという案が一つ。

もう一つが、10.0 mg/kg投与群の雌雄で、投与1週以降に認められた振戦について、10.0 mg/kg投与群では、投与1週の雄で2/4例、雌で1/4例。20 mg/kg投与群では雄で3/4例、雌で4/4例認められたため、雄は10.0 mg/kg投与群、雌は20.0 mg/kg投与群をARfDのエンドポイントとしましたということについて、御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、赤池先生より、ARfDのエンドポイントとしないことについて同意しますということ、あと、多くの例で振戦が認められた雄の10と雌の20をARfDのエンドポイントにすることに賛同しますということでコメントをいただいております。

豊田先生からも、同意いたします。

藤本先生からも、報告書で1週目で振戦の頻度を見ると、10.0 mg/kg投与群で、雄で18%、雌で4%、20.0 mg/kg投与群で雄で32%、雌で32%ということで、この判断になると思いますというコメントをいただいております。

浅野先生からも、いずれについても了解しました、事務局案でよいと思いますということでコメントをいただいております。

43ページの2行目からは90日間亜急性神経毒性試験になりますが、こちらの試験では100 ppm以上投与群の雌雄で振戦などが出ております。こちらは雄で投与19日以降、雌で投与20日以降の結果となっております。

亜急性試験につきましては以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初の40ページのラットの90日間の試験の結果が41ページにありまして、これに関してARfDのエンドポイントとするかしないかという事務局からの提案があります。

これに関しては、最初に記載された投与2日に雌雄ともかなりの投与量、例数で200 ppmで振戦が認められておりますので、この作用メカニズムから考えても、赤池先生のコメントにありますように、ARfDのエンドポイントとするということに賛成で、先生方、よろしいでしょうか。藤本先生もよろしいですか。

次にイヌの試験です。マウスがあって、イヌの試験。42ページの最終行です。23行目です。

事務局から5.0 mg/kg、これが1/4例で投与1週目に、最初に記載されている部分で、投与2～6時間後に発生している振戦ということで、これを入れるか入れないかということだったのです。10 mg/kg、20 mg/kgに関しては例数も増えています。この剤の特徴からも振戦ということで、発現時期の最初に、単回でも認められるであろうということから、ARfDのエンドポイントとして問題ないと思いますけれども、5 mg/kgについては議論しておきたいと思います。

これについては豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

そうですね。先ほどのラット、マウスとは違って、1週目での所見ということで、しかも1週目での所見ということになりますので、またイヌで頭数も少ないということで、どこで線を引くかかなり迷うのですけれども、少ないながらも発生頻度とかを見ると、最終的には事務局が提案してきたとおりの5 mg/kgの雄では、単回投与で起きるとまでは推定しにくいと判断したところでは。

○浅野座長

ありがとうございます。

あと、事務局の文書にもありますように、45ページの、説明はまだですけれども、イヌの慢性毒性試験の部分で、5 mg/kgの単回では認められていないのですね。そういうことも含めて、皆さん、先生方からの御意見にありますように、この部分で、5 mg/kgに関してはARfDのエンドポイントとしないという決定でよろしいでしょうか。

赤池先生、いかがですか。

○赤池専門委員

私も同意いたします。

○浅野座長

それでは、ここの部分に関して、藤本先生、いかがでしょうか。

○藤本専門委員

そのように推定できると思います。

○浅野座長

ほかの先生方、この件に関して何か御意見はありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、この部分に関しましては事務局案どおりとしたいと思います。ARfDのエンドポイントとなるのは、10 mg/kg以上の投与群ということになります。

次に43ページです。90日間亜急性反復毒性試験のラットに関しては、事務局の修文がされております。

44ページのウサギに関して。ここは原文どおりとなっていますけれども、これはほかにこの部分に関して、亜急性毒性試験の追加の御意見はありますでしょうか。

○堀本座長代理

表24の記載の10 mg/kgのところは空欄になっていますね。ここの書き方は、いつもは何か以上の用量になっているのでは。

○横山課長補佐

失礼しました。「以上」という言葉が抜けておりました、修正いたします。

ありがとうございます。

○浅野座長

ほかにお気づきの点はありますでしょうか。

そうしましたら、慢性毒性試験の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

45ページの1行目から慢性毒性試験です。

(1)のイヌの1年間の試験になりますが、こちらは3.00 mg/kg投与群の雌雄で振戦が認められておりますが、こちらは3.00で投与22から23週。5.00 mg/kg投与群で雌雄投与15から16週以降となっておりますので、こちらについてはARfDのエンドポイントとしておりません。

続きまして、13行目から2年間の慢性毒性/発がん性試験になっております。本試験は200 ppm投与群の雄で、振戦が投与2日以降、雌で100 ppm以上投与群の雌で振戦が、100 ppm投与群であると投与3日以降、200 ppm投与群であると投与2日以降認められております。こちらにつきまして、30行目の下のところから事務局より御確認をお願いしております。200 ppm投与群の雌雄で認められた振戦について、投与2日の雄で13/50例、雌で13/50例発現していることから、ARfDのエンドポイントとしましたということについて。

また、100 ppm投与群の雌で認められた振戦については、90日亜急性毒性試験の10.(1)の同用量で認められていないことも考慮して、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということについて御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、赤池先生、豊田先生、藤本先生、浅野先生より、同意いたしますということでコメントをいただいております。

こちらについて1点おわびがございまして、豊田先生より、この同意いたしますというコメントとともに、後ろのほうの66ページの表41の2年間慢性毒性試験発がん性試験の併合試験の欄に、雄4.7の下に雌6.1というのを追記いただいております。こちらは「雄：振戦」と書いてあるところは「雌雄：振戦」というふうにあわせて追記をいただいております。こちらは反映しておりませんでした。大変申しわけありませんでした。

続きまして、46ページの2行目から(3)の2年間の発がん性試験。こちらはマウスで行われております。500 ppm以上投与群の雌と200 ppm以上投与群の雄で振戦が認められておまして、そのうち500 ppm以上投与群の雌雄の投与2日以降でみられていることにつきまして、次の47ページの下ボックスに事務局より御確認をお願いしております。500 ppm投与の雌雄で認められた振戦について、投与2日に雌雄でそれぞれ33/50例発現していることから、ARfDのエンドポイントとしましたということで、御確認をお願いしております。赤池先生、豊田先生、藤本先生、浅野先生からコメントをいただいております。いずれも同意いたしますということでコメントをいただいております。

慢性毒性試験は以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、最初の45ページの部分。これは発現した時期を記載して、イヌの慢性毒性試験に関しては記載していただいている、いずれも症状が出るのは投与直後ではなくて、ここは特にARfDに関しては問題ないと思います。

45ページの下【事務局より】というところに関しまして、200 ppmは、ここに関しては投与2日に症状が認められておりますので、ARfDのエンドポイントにするということに問題ないと思います。

100 ppmの雌に関しても、投与3日目以降ということになっておりますので、これに関しても特にARfDのエンドポイントにしないということに関しては、先生方の同意が得られていると思います。

46ページに2年間発がん性試験のマウス。この赤い部分は発現の時期を記載していただいたものですね。47ページの文章は長いのですが、これは第6版ということで特に手を加えなかったのですが、このまま省いてもいいのかと思いつつも、このまま進めていきたいと思います。

【事務局より】というところは、31行目です。500 ppm投与の雌雄で認められた振戦。投与2日に発現例が多いということから、エンドポイントとするということに関しまして、先生方からの御同意を得られています。

慢性毒性試験の部分で追加の御意見等ありますでしょうか。大丈夫ですか。

それでは、この事務局案どおりに進めていきたいと思います。

続いて、生殖発生毒性試験の説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

生殖発生毒性試験です。

48ページの6行目から(1)2世代繁殖試験。こちらにつきましては追記等を行ったところ、表中に所見がみられた日数を追記しております。

49ページの17行目から(2)発生毒性試験です。

こちらで2.0 mg/kg投与群で、妊娠10日から19日に振戦が認められておりますが、この件について、事務局より御検討をお願いしております。2.0 mg投与群の母動物に認められた振戦について、妊娠10日以降に認められており、投与初期の変化でないと考え、ARfDのエンドポイントとしませませんでしたということがまず1点です。

もう一つなのですが、本試験、JMPRは本試験の2.0 mg/kgでの胎児でみられた尿管水腫を水腎の有無に分けて評価しており、水腎を伴わない尿管水腫を毒性所見として、ARfDのエンドポイントとしています。

尿管水腫は前版までの審議で毒性とされておりませんが、水腎を伴うかどうかという点からの評価はなされていませんので、念のため御確認をお願いしているところです。

こちらにつきまして、中塚先生からコメントをいただいております。1つ目のARfDのエンドポイントとしないことについて、事務局案に同意しますということです。ただ、この試験は予備試験で、同じ2.0 mg/kg投与群では、投与翌日にも振戦が確認されておりますので、両試験と急性毒性試験など、ほかの急性経口投与毒性試験結果を総合判断すると、ARfDのエンドポイントになり得ると思いますということでコメントをいただいております。

中塚先生から2つ目の尿管水腫につきまして、投与時期を選べば単回投与でも誘発できます。ARfDのエンドポイントとするか否かは水腎の併発の有無ではなく、尿管水腫が検体投与の影響であったかどうかによると思いますということで、以前の審議では影響ないと判断されているなら、ARfDのエンドポイントにならないと思いますということです。

念のため確認するのであれば、尿管水腫についての追加統計解析。これは腹当たりでの尿管水腫の出現頻度と、当時の試験実施機関における背景データが必要ということでコメントをいただきまして、そちらにつきましては今日、机上配付資料としてお配りしておりますが、こちらに回答がございます。

まず、1ページ目に文章での回答がございまして、胎児ごとと腹ごとについて、フィッシャーの直接検定が行われておりまして、いずれの投与群でも有意差は認められていないということ。あと、腹ごとの結果につきましては、ダネット型ノンパラメトリック多重比較検定というものが行われておりまして、こちらにつきましては2ページ以降に検定の結果が記載されておりまして、いずれの検定においても有意差は認められていないという結果になっております。

また、背景データにつきましては、この検査の実施機関が既に閉鎖されているということで、背景データの入手ができなかったという回答がございました。

それのかわりですが、参考資料として4ページと5ページにつけておりますが、CHARLES RIVER社の背景データが提出されております。

5ページが該当の部分になりまして、網かけしています“hydroureter”という部分が尿管水腫のデータになっております。こちらにつきましても、後ほど御検討いただければと思います。

このボックスにつきまして、堀本先生からコメントをいただいております、1つ目のエンドポイントとしない案につきましては、事務局案でよいと考えますということです。

2つ目の尿管水腫につきましては、前版までの判断を支持しますというコメントをいただいております。

赤池先生からは、1つ目のエンドポイントとしないということにつきまして、事務局の提案に賛同しますということでコメントをいただいております。

51ページの13行目から（4）ウサギの発生毒性試験です。

こちらは4.0 mg/kg投与群の母動物で、頭部と前肢の攣縮というものがみられておりまして、こちらにつきまして、下のほうにボックスを設けておりまして、1つ目は振戦の発現時期についての御確認をお願いしているところなのですが、抄録では振戦が8.0 mg/kg投与群の妊娠8～23日に観察されたと記載されていたのですが、報告書を確認したところ、妊娠12～23日に認められたことを確認しましたので、本文中の記載は12～23日に記載しましたという内容になっております。

2つ目が攣縮についての事項になるのですが、4.0 mg/kg投与群の妊娠8日に母動物1例に、頭部及び前肢の攣縮がみられました。その上の投与群である8.0 mg/kg投与

群の母動物では、これは妊娠13日以降に見られているので、今回これにつきまして、ARfDのエンドポイントとしませんでしたという案を記載しております。

そこにつきまして、次のページで中塚先生よりコメントをいただいております、1つ目の発現時期の記載につきましては確認しましたというコメントです。

2つ目の攣縮につきましては、「対照群の母動物では観察されていないこと、投与翌日ではないけれども、高用量群の母動物により高頻度で観察されていることから、ARfDのエンドポイントとして無視できないと思います」というコメントをいただいております、「本剤のウサギによる薬物動態データはありませんが、ラットでは本剤の蓄積性を示唆するデータはないと思います。そこから考えると、本剤高用量の強制経口投与による神経症状は単回投与でも発現すると考えたほうがよいと思います」ということでコメントをいただいております。

その下になります。堀本先生より、やはり攣縮についてコメントをいただいております、4.0 mg/kg投与群の一例とはいえ、8.0 mg/kg投与群の所見を判断すると、ARfDのエンドポイントとしないとするは適切ではないと考えますということでコメントをいただいております。

赤池先生からは、こちらは事務局の提案に賛同しますということでコメントをいただいております。

52ページの2行目から、(2)の発達神経毒性試験になっております。こちらにつきましては、表35の中に所見の発現が確認された時期を確認しております、それ以上の変更はございません。

発生毒性までは以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

そうしましたら、48ページから始まる試験ですね。ラットの2世代繁殖試験に関しましては、非GLPですけども、このままで特に問題はないということですね。

次の(2)の発生毒性試験。ラットです。これについて、2 mg/kgの母動物で認められた振戦は妊娠10日以降ということで、ARfDのエンドポイントとしなかったということに関しまして、この部分の中塚先生、御意見をいただけないでしょうか。

○中塚専門委員

書いたとおりなのですが、予備試験は見ていただけでしたね。投与翌日に出ていますね。ということは、やはり翌日に出てもいいのではないかというのが僕の、あくまでARfDのエンドポイントというか、いかに予備試験とはいえ、ヒトで起こり得る可能性があるという形だと無視し得ないのではないか。

○浅野座長

そういう御意見がありますけれども、堀本先生、いかがですか。

○堀本座長代理

今、言ったように、当然そういう可能性はあるのですが、あくまでもこの評価書の資料に基づいて評価するという観点からいけば、本試験の中では出ていないという結果から判断するとエンドポイントとしてとらないでいいのではないかと考えています。

○中塚専門委員

私もARfDは本実験で採用するという形でいいのではないですか。

私は急性毒性試験とかと書いたのですけれども、実際、急性毒性試験とか急性神経毒性試験のデータはあまり見ていなかったの、単回で出ることしか意識しなかったの、用量はあくまで高いですね。そういうことで、予備実験を1例で、反復投与毒性試験ですか。イヌの場合でしたでしょうか。1/4例しかないものはとられていないようですので、やはり匹数の問題と予備試験という形のことで、本実験では出ていないという形で、しないという案に従います。

○浅野座長

ありがとうございます。

評価の対象としている本試験で出ていないということで、事務局案どおりにしたいと思います。

それから②のところ。これは申請者のほうから検定結果を出していただいているのですが、この点について中塚先生、いかがですか。

○中塚専門委員

僕も検体投与の影響とは全然思っていなかったの、念のためです。データはあくまで胎児単位の出現率と、腹の出現率ですね。腹単位ではないので、念のため、バックグラウンドもないそうですけれども、全然検体投与の影響とは思いません。そうしたらARfDにする必要はないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ここの部分は事務局案どおりということよろしいでしょうか。

福井先生、何か御意見はありますか。大丈夫ですか。

そうしましたら、続いて51ページです。ウサギの発生毒性試験。これは溶媒はコーンオイルで実施されているものなのですからけれども、この部分。【事務局より】の①の振戦の時期についてですね。ここに関しては中塚先生、堀本先生からも特に。

これは賛成でよろしいですか。事務局案どおりでよろしいですかね。

②のところ。4 mg/kg体重。この妊娠8日に母動物1例に攣縮が認められていますけれども、この部分をARfDとするかどうかということに関しまして、御意見をいただいています。

ここの部分は中塚先生からコメントをいただけますでしょうか。

○中塚専門委員

症状自体は頭部と前肢の攣縮ですね。振戦みたいなものかと個人的には思っていて、対

照群で出ていない変化が、一般状態の変化ですけれども、投与翌日に出ているということで無視はできない。可能性としては、エンドポイントとしてはなり得るというのが個人的意見だったのですけれども、先ほどのイヌとかラットの発生毒性試験のデータからいくと1例だけなので、あまり強くは言いませんけれども、言えないと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

ここは赤池先生、いかがですか。

○赤池専門委員

やはり攣縮というのは、振戦よりは痙攣として重い症状だと考えられます。そういう意味では、より重視すべきとは思いますが。

ただ、やはり1例にしかみられなかったということで、私は痙攣関係の毒性というのは、往々にしてアーチファクトが入り得るものですので、そういう意味で、最低でも複数例で、もちろん母集団にもよりますけれども、ただ、一般的には複数例で観察されたときに、しっかりしたデータと考えられるのではないかと思います。

ただ、これは発生毒性試験ですので、普通の動物とは違う条件にありますから、その辺で1例のみをどう考えるかというのは、私はあくまで薬理学の立場でこういう判断をいたしましたけれども、発生の先生方でお考えいただいたらと思います。

○浅野座長

あとはその上の用量の8 mg/kgというのが、初日に出ていないというのがありますね。今の赤池先生のお話とあわせて、堀本先生、いかがですか。

○堀本座長代理

これは非常に悩ましいデータで、多分出るのは出るのですけれども、どの用量で出るかというところの線引きの判断だと思うのです。

例数のところでいけば、非常に悩ましいのですけれども、ただ、例数が少ない。例えば検体投与ではないかどうかを判断する場合、例数が少ないと検体投与ではないと判断がつくのでしょうか、こういう症状が出る場合は一例でも出たという部分に関して、私としては重視して、当然薬物というか検体で出ることを前提に考えたときに、1例でも出ていればその部分は重視する。

4 mg/kgと8 mg/kgは幅が狭いので、実際に*in vivo*試験での2倍の差の場合きれいに用量相関というふうに出るとは限らない場合もあって、非常に色々悩ましいですが、ほかの用量とのことを考えると、4 mg/kgで出ても不思議ではないのかと判断したところです。

○横山課長補佐

追加ですみません。おわびを。

情報の修正がございまして、【事務局より】に4 mg/kgは1例と記載したのですが、8日から出ているものが2例。2例とも8日と9日のみに出ておりました。“head and forefoot twitching”というのがございまして、今、1例か2例かというところは若干大き

いかと思われましたので、修正させていただきます。

申しわけございませんでした。

○浅野座長

8 mg/kgについては情報がありますが、もうちょっと例数が多くて。

○横山課長補佐

8につきましてはもうちょっと例数は多いのですけれども、いずれも16日ですとか17日という、13もあるということなのですけれども、8とか9とかそういった比較的2、3日のところには出ていないようです。

○堀本座長代理

確認したいのですが、攣縮でとっているのか、振戦でとっているのか、同じ動物でたまたま2日しか出ていないとか、症状の所見としてその動物を見たときに、たまたま2日というのは攣縮でとって、そのほかの日は振戦でとっているということはないわけですか。

○横山課長補佐

すみません。今、全部は見切れないのですが、振戦と攣縮が両方とも報告されている動物があります。今、1例確認する範囲では、同じ日に両方の所見をとられているものもありますので、どちらかだけとっているということではなくて、別の所見のようです。

○堀本座長代理

そうなのですけれど、攣縮として2日とっているが、振戦もとっている。振戦のほうが続いているということがあるのです。たまたま2日間だけしか症状が出ていないということではないということを確認したかったのです。

○赤池専門委員

やはり今の御説明でも、より高用量の8 mg/kgですと、少なくとも4 mg/kgで見られた8日という時点では、そういった痙攣様の作用は起こっていなかった。観察されなかったということでもよろしいのですね。

もう少し遅く、13~16日という、より投与を重ねた後で観察されている。低用量の4 mg/kgですと、8日目に観察はされていますけれども1例のみであったということがありますので、そういう意味で、用量相関ということを考えても、4 mgで観察された1例の攣縮というのは、アーチファクトとは言いませんけれども、少なくとも用量相関はないと考えたほうがよろしいのではないのでしょうか。

そう考えると例数が少なく、用量相関がないということですので、ARfDのエンドポイントには入れる必要がないように考えますけれども、いかがでしょうか。

何回も申し上げますけれども、これは発生毒性試験ですので、一般の薬理試験ではないです。それ以上結論めいたことは、私のほうからはあまり言いにくいのです。

○中塚専門委員

すみません。1件だけ。

赤池先生がおっしゃるように、これは発生毒性試験なので、私はやはりこういう実験か

ら、症状に基づいてARfDはなかなか難しいというか、発生毒性試験はこの方法にも書いてあるのですけれども、症状観察が1日に2回だけなのです。投与前と、仕事が終わる前の2回なのです。そうすると、見逃している可能性のほうがかなり大きいと思うのです。薬理試験とか、急性毒性試験とか、急性神経毒性試験に比べて発生毒性試験では症状観察が1日2回。朝一番と、帰る夕方だけなのです。そうすると、そこでみられているということは、ほかの実験、単回投与毒性試験並みの観察をすれば、出てきている可能性もあるというのが、発生毒性試験の、この試験からはちょっと無理があるということを言いたいのが一つです。判断はかなり難しいと思います。

○吉田（緑）委員

赤池先生にお尋ねしたいのですけれども、本剤は脂肪への蓄積が比較的あるというので、恐らく一つは、ウサギにおける投与の後半で出てくるようなものというのは、ひょっとしたら脂肪の蓄積がマックスに達した結果として、こういったピレスロイド系という可能性があるかどうかということが1点。

あと、本剤の毒性は赤池先生がおっしゃるように、非常に毒性の出方がsteepですね。恐らくこれは、多分胃の中に餌が入っていたとか入っていなかったとか、そういう条件によってもすぐ変わってしまうような可能性があるかという、この2点についてはいかがでしょうか。

○赤池専門委員

先生がおっしゃるとおり、両方とも可能性はあると思います。

ただ、もう一つつけ加えたいのは、こういう痙攣性の毒性の場合に、仮に蓄積がないとしても、投与を繰り返していきますと一種のワインドアップが起こりますので、初期に痙攣がみられなくても、だんだんと痙攣が起きやすくなっていく。何日も同じ、痙攣が起きない投与量を繰り返して行って、後半で、これは中枢神経系のほうが過敏になるということですが、痙攣が生じるようになっていくという現象がありますので、いずれにしましても、正直言って8日目ぐらいで起きた現象で1日目を痙攣毒で推定するというのは、私は本来は避けるべきだろうと考えます。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。

○赤池専門委員

あまり断定的に言うと先が進みにくくなるのかもしれませんが、それでももちろん、非常に激しい興奮あるいは痙攣が、非常に多くの例であったときには、それでも推定しないといけないと思います。

ただ、中塚先生がおっしゃるように、観察の期間の。ただ、もし激しい痙攣が起きているようでしたら、1日1回とか2回でも当然気がつくはずですので、逆の言い方をすると、そんなにずっと起こるような痙攣はなかったということは言えるのではないかと思います。そういう意味で、症状としてはまだ、あったとしても非常に軽いものであるということだ

ろうと考えます。

○堀本座長代理

今の赤池先生の意見を参考にして、あくまでこの試験データから判断するというのをベースに考えるとまた、ほかの試験との整合性も考えると、例数、用量相関性の観点から言って、ここはとらないという形で結論づけて問題ないのかと思います。

○浅野座長

ありがとうございました。

それでは、このウサギの試験に関しましては、単回でARfDの設定根拠として4 mg/kgをとるとことはしないという結論でよろしいでしょうか。

結局この部分では、この試験ではARfDの設定根拠をエンドポイントとしないということではよろしいのですね。

ありがとうございました。

その次のところが発達神経毒性試験ですね。この部分は発現の比を記載していただいたということで、特にARfDのエンドポイントというのはありません。

生殖発生毒性試験のところでは追加のコメントはありますでしょうか。よろしいですか。

そうしましたら、遺伝毒性試験のところの説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

遺伝毒性試験です。53ページの2行目から遺伝毒性について【事務局より】のボックスを設けております。

遺伝毒性について、今回新たに追加されたデータはございません。あと、最近の評価書のまとめ方に従って、記載を一部修正しております。

表36の55ページにございます形態学的形質転換試験につきましては、最近の評価書の記載に合わせて、56ページの14. その他の試験に記載を移動しております。

53ページのボックスに戻っていただきまして、この件につきまして森田先生より、了解ですとコメントをいただいております。あわせて、本文の記載についても、最近の評価の記載に対応させましたということで、森田先生より御修正いただいております。

その下、石井先生から、評価書案につきまして森田先生の修正はともに確認しました。追加のコメント等はございませんということでコメントをいただいております。

53ページの一番下より、森田先生よりのコメントを記載してございまして、本文の10行目の後半からの、マウスリンパ種由来の細胞を用いた遺伝突然変異試験の①の試験の記載についてですが、本文と表の脚注で内容が重なっていたので、本文を修正した旨のコメントをいただいております。

これに伴って、本文の53ページの10行目後半から、18行目まで修正いただいております。それとあわせて55ページの表の下の部分、脚注のaという部分になりますが、こちらについても森田先生より修正をいただいております。

あわせて、先ほどの54ページの森田先生からのボックスに戻りますが、遺伝子突然変異

試験の③について、その表の36ページの記載になりますが、その上の変異試験②のように対象耐性を追記しましたということでコメントをいただいております、表中の修正をいただいております。

遺伝毒性試験、その後、その他の試験まで御説明いたしましたが、以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

森田先生から53ページの部分ですね。これは修文をいただいております。

この部分はざっくり取ってしまって大丈夫な内容でしょうか。

○森田専門委員

はい。基本的にこの試験は陰性だとまとめてあるにもかかわらず、細かいことが書いてあります。最近では陰性という総合的評価でしたら、欄外に、例えば、細胞特性によるものとか簡潔にまとめるのが最近の書きぶりですので、そのようにさせていただきました。

○浅野座長

ありがとうございます。

それでは、55ページの脚注には、そのまとめが全部まとまっているという話ですね。

○森田専門委員

はい。

○浅野座長

あと、56ページまで含めて、追加のコメント等は森田先生、ありますでしょうか。

○森田専門委員

これで結構です。

○浅野座長

ほかの先生方からも、特に御意見はありませんか。大丈夫ですか。

ありがとうございました。

それでは、53ページの部分は森田先生の修文に従って直していただけますようお願いいたします。

そうしましたら、最後の57ページの食品健康影響評価についての御説明をお願いします。

○一ノ瀬専門職

食品健康影響評価です。

3行目から、今回、動物代謝試験（ヤギ、ニワトリ）、畜産物残留試験（ウシ、ニワトリ）の成績等を新たに提出されたと記載しております。

8行目は主に糞中に排泄されたということで、最近の記載に合わせて修正を行っております。

10行目から、最も高い残留放射能が検出されたのが脂肪であったとして、平塚先生より御修文いただいております。

13行目から、糞中の主要成分が未変化のビフェントリンで、代謝物B、C、D、E、I/J、

F/Gのほか、P、N、O等が主に非抱合体として排泄されたと、平塚先生より修文いただいております。

21行目から動物体内運命試験の結果ですが、今回試験が追加されたので、泌乳ヤギについて、泌乳ヤギと産卵鶏の記載を追記しております。泌乳ヤギでは乳汁中の放射能の大部分が未変化のビフェントリンで、10%TRRを超える代謝物は認められなかった。臓器及び組織中の主要成分は代謝物Mで10%TRRを超えて認められた。産卵鶏の卵及び組織中の主要成分は、未変化のビフェントリンであり、10%TRRを超える代謝物としてD、D脂肪酸抱合体、D/K及びHが検出されたとしております。

31行目から植物体内運命試験の結果ですが、結果自体は追加されたものがございませんので変わっておりませんが、34行目から最近の記載に合わせまして、Eが10%TRRを超えて認められたと修正しております。

58ページの1行目から、こちらは今回提出されました家畜残留試験の結果となっております。ビフェントリン並びに代謝物E、K、及びMを分析対象化合物としたウシを用いた畜産物残留試験の結果、ビフェントリン並びに代謝物K及びMの最大残留値は、それぞれ10.6 µg/g、こちらは乳脂肪で出ております。1.14 µg/g、こちらは腹部脂肪で出ております。及び0.14 µg/g、こちらは腎臓で出ておりますとしております。

代謝物Eについては、全ての試料で検出限界未満であったとしております。

ビフェントリン並びに代謝物D及びKを分析対象化合物としたニワトリの畜産残留試験の結果ですが、ビフェントリン及び代謝物Kの最大残留値は、ビフェントリンは卵で0.0035 µg/g。Kについては検出限界程度であったとしております。

代謝物Dについては、全ての試料から検出限界未満でした。

10行目から、各種毒性試験結果から、ビフェントリンの投与による主な影響は、その後「主に神経系」としておりましたが「主」が2つ付いておりますので、こちらは10行目の最後の「主に」を削除する案とさせていただきます。

主な影響として「神経系（振戦等）が認められた」としてありますが、先ほど座長より御指摘いただきまして、こちらについても「神経系（振戦等）に認められた」という記載に修正させていただきます。

23行目から暴露評価対象物質についての記載となっております。植物体内運命試験及び畜産動物を用いた体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてD、D脂肪酸抱合体、D/K、E、H及びMが認められたとしております。

代謝物D、E、H、K及びMはラットにおいても検出されていることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をビフェントリン、親のみと設定する案としております。

各種試験における無毒性量等は表40。単回経口投与により惹起されると考えられる毒性影響等は表41に示しております。

ADIについては、今回変更等はございません。

その後、35行目からARfDの記載としておりますが、今回、事務局からは案を2つ用意

しておりまして、ARfDに関しまして、それも含めまして、59ページの下のほうのボックスで、事務局より御検討をお願いしている部分がございます。

59ページのボックスになりますが、まず、1つ目です。JMPR及び米国がARfD設定根拠としているものとして、60ページの下の部分、3行目からJMPRの設定しているADI、ARfD。その後ろの62ページの1行目から米国の値を記載しております。

その中でARfDの設定根拠として、JMPR、EPAにつきまして、両方とも急性自発運動試験というものを挙げておりますが、こちらは公表論文でして、一般状態等の検査項目の内容を確認したところ、一般状態等の検査項目が不十分で、ガイドラインに即していないことから、本評価書案には記載をしております。一つ、その点について御確認をお願いしております。

もう一つ、本剤を用いた急性神経毒性試験、ラットが実施されていますが、75 mg/kgで神経症状が認められております。

こちらは無毒性量が35 mg/kgとしておりますが、急性経口毒性試験において、43～52 mgで死亡が認められているため、今回、この急性神経毒性試験をARfDの設定根拠としておりません。

また、もう一つ。一般薬理のところでも御説明いたしましたが、マウスの試験で3.13 mg/kgで、自発運動低下等の症状が認められていますが、こちらについても先ほど御審議いただきましたように、用量相関性が明確でないと考えられたことから、混餌投与で実施された試験ですが、2年間発がん性試験の50 ppmで一般状態の変化が認められないことから、ARfDのエンドポイントとしない案としております。

ほかに単回経口投与による試験で、ARfDの設定に適した試験もないように思われたことから、以下、案1を作成して、もう一つ、一般薬理試験も考慮した形として案2を御提案する形としております。

まず、案1につきまして、66ページの表41を御覧になりながらお聞きいただけるとありがたいのですが、反復投与により実施された試験が亜急性毒性試験のラットとイヌ。2年間慢性毒性/発がん性併合試験のラット。2年間発がん性試験のマウスで、投与初期から神経症状が出ています。

このうち、ラットを用いた亜急性毒性試験。この表で言うと、上から4つ目の90日間の亜急性毒性試験と、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験。こちらをまず総合評価を行ってございまして、ラットにおけるエンドポイントとして、雄で7.49というものを示しております。

その上で、無毒性量の最小値である次のページにございますイヌの90日間亜急性毒性試験の5.0。これを比較した結果、イヌの90日間の亜急性試験である5.0を根拠として、安全係数を100とした0.05 mg/kg体重を急性参照用量の1つ目の案としております。

2つ目の案ですが、こちらについて、先ほど御審議いただいた部分にもなるのですけれども、ラットを用いた発生毒性試験は①の2.0 mg/kg投与群の母動物において、妊娠10日

以降で振戦が認められていますが、単回投与によるものではないと考えまして、もう一つ、試行数10で行われています予備試験で、2.5 mg/kgの全例で振戦が認められたので、そのうち4例で妊娠、8日からの症状が認められています。

妊娠8日というのが、マウスを用いた一般薬理試験は、薬理の結果の用量相関性が明確ではなく、ARfDのエンドポイントとしませんでした。こちらは3.13 mg/kg投与群で自発運動低下の症状が、これは一般薬理試験で認められることも考慮して、単回投与に生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量を2.0 mg/kg体重/日として、ARfDの設定を行ったという案を、もう一つ御提案しております。

こちらにつきまして、中塚先生からコメントをいただいておりますが、こちらについては先ほど御議論いただいた分かと思っております。

あと、浅野先生から、1つ目の①について了解しましたというコメント。

②につきまして、了解しました、案1に同意しますということでコメントをいただいております。

評価書の記載について、もう一つ誤りがございまして、62ページの8行目からの記載。米国が6歳未満のARfDにつきまして、安全係数3を追加している理由について、8行目から誤った記載をしております。正しい記載といたしましては、ピレスロイド剤に対する子供の感受性の増加を考慮しての安全係数3ということを確認しましたので、こちらは8行目、9行目の記載を修正したいと考えております。

食品健康影響評価につきましての御説明は以上です。

○浅野座長

ありがとうございます。

最初に案の1、案の2の部分を片づけてしまいたいのですけれども、59ページの四角のところですね。

その前に、先ほどの議論から66ページの表41。この部分のラットを見ますと、ずっと上から行きまして、2年間のところは、先ほど事務局で豊田先生の御意見を反映した部分というのは、雄が4.7。2年間の慢性毒性です。雌が6.1。雌雄とも振戦というのはつけ加えられています。

その部分はラットの90日間と、2年間。これをあわせた総合評価として、まず、ラットのARfDの無毒性量。ARfDをエンドポイントとするときの無毒性量が、そこに7.49、8.47と雌雄で書かれています。

その下の発生毒性試験①は、先ほどの議論から、これはARfDの根拠にならないということで、削除でよろしいかと思っております。

67ページですね。ウサギの発生毒性試験のものに関しましても、これは先ほど議論したように、一般毒性の観察の難しさを含めて、また、例数も含めて、これもARfDの設定根拠は除きましたので、これも削除ということでもよろしいですね。まず、これを確認したいと思っております。これはよろしいですね。

そうすると、先ほどのボックス、事務局の59ページと60ページに戻っていただきますと、案2の部分は先ほどのディスカッションの部分。3.13 mg/kg投与の自発運動低下というのも含めて、ARfDの設定根拠にするには難しいのではないかとということで除きましたので、案1でよろしいと思いますけれども、これはよろしいですね。

それから、その前の①のところです。JMPRと米国のほうで公表論文でARfDの設定をしているのですけれども、この事務局の説明にあるとおり、ガイドラインに即していない試験項目が、全て網羅していないということから、ここにある評価書のデータから判断したいと思いますけれども、それに関しても特に反対意見というのはございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、これで進めさせていただきます。

○吉田（緑）委員

すみません。1点御提案なのですけれども、66ページの表41でございます。

総合評価をいただいたのですけれども、この理由といたしまして、普通、総合評価とはoverall NOAELのことを言うのですけれども、今回のピレスロイドのようなことというよりも、今回、この2年間の値というのは、2年間の値を平均したものなのですね。だから、低くなるのは当たり前なので、今回は単回のエンドポイントを先生方を選んでいただくので、むしろ2年間は使わないというぐらいでもよいのではないですか。むしろ、説明の脚注をつけていただいて、今回の90日の2年間を総合評価し、90日の値を採用したということに記載されたほうがクリアになるのではないかと、人によってはより低いほうをとるべきではないかという御意見が出ることを懸念いたしまして、むしろ繰り返し2年間の値をARfDに採用するということが、あまりにも保守的であろうということで、むしろ13週でも十分保守的だと思いますので、そのようなことで、この部会としては採用されたということがクリアになるように脚注に書かれるというのはいかがでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。

そのとおりですけれども、事務局はよろしいですか。追記していただきたいのですけれども、ARfDの設定根拠に対しての慢性毒性試験の位置づけを脚注に加えていただくと。よろしいでしょうか。

そうしましたら、先ほどの部分に戻っていただきまして、食品健康影響評価の最初の部分です。57ページから平塚先生の修文等を加えていただいています。それから、今回の追加試験の内容を加えていただいて、58ページまでですね。この部分で御意見のある先生はいらっしゃいますでしょうか。

よろしいですか。今回追加した試験というのが、動物体内運命試験のところ、それから、植物体内運命試験が多いのですが、先生方、これでよろしいでしょうか。

清家先生、これでよろしいですか。

○清家専門委員

はい。

○浅野座長

ありがとうございます。

それと、先ほどのARfD。今回、評価書の見直しの一番重要な内容の一つでもありますARfDの設定に関しまして、案1のほうで進めていくということでもよろしいでしょうか。

ほかに追加の御意見等ありますでしょうか。大丈夫ですか。

そうしましたら、本日の審議を踏まえまして、ビフェントリ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く、ラットを用いた発生毒性試験①の無毒性量である1.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.01 mg/kg体重/日。また、急性参照用量（ARfD）につきましては、イヌを用いた90日間亜急性毒性試験の無毒性量である5.0 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.05 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○浅野座長

ありがとうございました。そうしましたら、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

評価書案を修正いたしまして、御相談なのですが、こちらはもう一度修正したものを御覧いただいたほうがよろしいでしょうか。それとも、事務局のほうで修正するというだけでもよろしいでしょうか。

○浅野座長

よろしいですか。

それでは、事務局のほうで修正していただければ大丈夫だと思います。

○横山課長補佐

そうしましたら、何か不明な点など出てまいりましたら、座長に御相談させてください。

お願いいたします。

○浅野座長

以上でよろしいでしょうか。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程でございます。

本部会ですが、次回は11月30日の金曜日、幹事会につきましては、11月9日の金曜日の開催を予定しております。

どうぞよろしくお願いいたします。

○浅野座長

ありがとうございます。

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