

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第47回会合議事録

1. 日時 平成27年10月14日（水） 14：00～16：21

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（レピメクチン）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）

松本座長代理、川口専門委員、桑形専門委員、腰岡専門委員、根岸専門委員、
細川専門委員

（食品安全委員会）

山添委員、吉田委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
濱砂専門官、河野技術参与、山原専門職、賀登係長、齋藤係長、小牟田専門職、
楠井係員、小田嶋係員

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 レピメクチン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

資料4 農薬専門調査会の運営体制に関する事項

資料5 「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）」に係る確認書について

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第47回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

かなり涼しくなっておりますが、内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、引き続き御理解、御協力のほど、お願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方6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。

冒頭でございますが、食品安全委員会の体制整備について、高崎のほうから御報告させていただきます。

○高崎評価調整官

それでは、資料の一番最後の参考と右肩にある食品安全委員会の体制整備についてとある1枚紙を御覧ください。2点御報告させていただきます。

1点目は、事務局の体制整備でございます。近年、技術革新の中で*in Silico*手法を初めとする新たなリスク評価手法の導入に向けて、ハザード横断的あるいは組織横断的に検討する必要性が高まってきてございます。また、再生医療技術などを応用した食品の評価方法に企画・立案の強化、さらには食品中のアレルギーなど、新たなハザードに対応したリスク評価への社会的要請も強まってきてございます。

こうした状況に対応するため、本年4月に評価技術企画室が設置されまして、この室について、このたび10月1日付で専任のスタッフも配属されるなど、その機能が拡充され、本格的に業務を始動することとなりましたので、御報告いたします。あわせて、専門委員の先生方には、御指導、御支援をよろしくお願いいたします。

なお、私はこのたび、評価技術企画推進室長として、実質的にこの室の業務全体の取りまとめを行うこととなりましたので、どうぞよろしくお願いいたします。

次の2点目でございます。ワーキンググループの位置づけと整理とその設置についてです。この紙の裏面を御覧ください。食品安全委員会では、これまで既存の専門調査会の範囲を超えた特定の分野に関する審議を行う場合には、必要に応じて専門調査会の下にワーキンググループを設置し、分野ごとに高い専門性を有する科学者の先生方により審議を行ってきてございます。

一方で、審議内容の専門性・複雑性がますます高まる中、より一層適切かつ迅速な評価が必要になってきてございますので、ワーキンググループでの審議結果を重視することが必要となってきてございます。このため、既存の専門調査会の範囲を超えた分野に関するワーキンググループについては、原則として食品安全委員会の直下に設置することとし、専門調査会と同等の位置づけにすることといたしました。

これに伴いまして、この下にある表の下※の3つのワーキング、すなわち栄養成分関連添加物WG、加熱時に生じるアクリルアミドWG及び薬剤耐性菌に関するWGについては、食品安全委員会の下に設置されることとなりましたので、あわせて御報告させていただきます。

以上でございます。

○横山課長補佐

続きまして、事務局の人事異動について御報告させていただきます。10月1日付で人事異動がございまして、専門官として濱砂、係員の楠井が着任いたしております。一言挨拶させていただきます。

○濱砂専門官

濱砂です。よろしくお願いいたします。

○楠井係員

楠井と申します。よろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、以後の進行を松本座長代理にお願いしたいと思います。

○松本座長代理

それでは、議事を進めます。本日の議題は農薬レピメクチ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、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか。

資料1として、農薬専門調査会での審議状況一覧。

資料2として、レピメクチン農薬評価書（案）。

資料3として、論点整理ペーパー。

資料4として、農薬専門調査会の運営体制に関する事項。

資料5として、食品安全委員会における調査審議方法等についてに係る確認書。今回、桑形先生と本間先生と吉田先生に任期を更新していただきましたので、新たにこの確認書をお出しいただいております。そちらを添付させていただいております。

また、机上配布資料1といたしまして、松本先生のコメントを配付させていただいております。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○松本座長代理

先生方、資料はよろしいでしょうか。

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。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等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。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書及び資料5にござ

います、桑形先生、本間先生、吉田先生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。

○松本座長代理

先生方、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)

○松本座長代理

よろしいようですので、次に進めさせていただきます。

次は、農薬レピメクチンの食品健康影響評価についてです。実は、今日は御案内のとおりで出席されている先生が大変少なくて、ただ、幸いなことに各専門分野から1名の先生がいらっしゃっていただいているので、お尋ねすることが集中してしまうかと思えますけれども、ぜひよろしくお願いいたします。

それでは、経緯を含めまして、事務局より御説明いただけますでしょうか。

○小田嶋係員

それでは、説明させていただきます。

レピメクチンですが、評価書の10ページをお開きください。先日のノーベル賞の受賞で一躍有名になりましたイベルメクチンと同じく、16員環のマクロライド骨格を有する殺虫剤です。三共株式会社（現三井化学アグロ株式会社）が農業害虫を対象として1991年に開始したミルベマイシン誘導体に関する研究の中で開発されました。

作用機構としましては、昆虫の神経系の塩素イオンチャンネルに作用することで殺虫作用を示すと考えられています。構造式は6に示してありますとおり、L.A3という化合物とL.A4という化合物の混合体となっています。L.A3の割合は20%以下、L.A4の割合が80%以上の混合物となっています。

早速なのですが、7. 開発の経緯につきまして、ミルベメクチンの機構と関連して、その開発の経緯が述べられているわけですが、ここにはレピメクチンそのものの経緯だけを書けばよいのではないかという御指摘をいただきました。したがって、10ページの31行目の真ん中の「ミルベマイシン誘導体の研究は」から34行目までを削除して、そのかわりに修正案としまして、昆虫の神経系の塩素イオンチャンネルに作用することで殺虫作用を示すと考えられるというように修正をさせていただきたいと思います。

それでは、まず1. 動物体内運命試験、11ページをお願いいたします。動物体内運命試験については今回新たに提出された試験成績はありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い、一部記載を修正しております。その点に関して、小澤先生より御了承いただいておりますが、杉原先生からは審議済みの部分ですが、データ量が多い割には解説が少なく理

解しにくいのでコメントを入れさせていただきました。取捨はお任せしますということで、この後にいくつかコメントをいただいております。また「例えば、表1は必要でしょうか?」、「表2で、血液、血漿中濃度推移は必要でしょうか」ともいただいております。

次に、12ページにお進みください。ラットの吸収試験で血中濃度推移の結果です。こちらは細川先生より「データを詳細に検討すると、L.A4では線形性がみられますが、L.A3では代謝もしくは排泄が飽和しているようで非線形になっています。記載した方がよいですか?」と御意見をいただいております。これは修文の必要がありましたら、後ほど修文案を御教示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。

13ページの3行目から、吸収率の試験なのですが、これは尿及び糞中排泄試験より得られた投与後24時間の尿中排泄率と胆汁排泄試験で得られた投与後24時間の胆汁中排泄率及び分布試験で得られた投与20～28時間の体内残留率の3つの数字を合計して吸収率を算出しております。今回、第4版の作成に当たり、吸収率がその3つの異なる試験の結果を足し合わせているものであることをこのように明記するように修文をしております。そのような方法で問題ないか御検討くださいということで、小澤先生から御了解をいただいております。

杉原先生からは投与20～28時間（血漿中 $T_{1/2}$ ）後の体内残留率が確認できませんといただいております。こちらについては御指摘のとおり、各組織の分布率のパーセンテージを示しているところで、血液、脂肪、筋肉、骨については組織の重量を測っていないということで、分布率の記載がありません。

この4つについては文献値を用いて体重から算出した血液、脂肪、筋肉、骨の組織重量とそれぞれの組織における放射能の濃度から求めておりまして、その結果を足し合わせると【事務局より】のボックスの14ページの上から5行目にありますとおり、体内残留率は28.90%という数字になりまして、吸収率が33.21%というように計算をしております。こちらについては、そもそも文献値を用いて組織の重量を出しているということに加えて、異なる試験を3つ足し合わせているということから、細かい数字が当てになりませんので、本文中に「吸収率はおおむね30～50%程度と考えられた」というように記載をつけ足したいと思っております。

○横山課長補佐

すみません。細川先生からは、胆汁排泄試験の胆汁排泄率と尿中のものを足せばいいという御意見をいただいているかと思えます。1つの提案ですので、これについては、御意見をいただければと思います。

○松本座長代理

後でまとめてでよろしいですね。

○小田嶋係員

続けさせていただきます。

14ページの2行目から②分布の試験のa. 単回経口投与の試験です。

7行目の波線の消化管という部分は、胃、小腸としたほうがよいかと思いますと杉原先生より御意見をいただいております、そのように修正をしています。

表3については17ページにコメントがございまして、まず表中の記載については消化管の内容物は最近の評価書の整理に合わせて削除をしています。表のタイトルで単回経口投与というのが重なってしまっているのも、それは統一しています。

投与量、低投与量から順にそろえたほうがよいのではいかという御指摘ですが、動物、植物、土壌、水中運命試験においては、いずれも存在比の多いL.A4、次いでL.A3の順に記載され、それぞれの検体の中において低投与量から高投与量の順の記載ぶりとしておりますので、統一しております。

17ページの5行目からb. 反復経口投与です。表4につきましては表3と同じく消化管の内容物を削除しています。

17ページの10行目から、皮下脂肪及び腹腔内脂肪の放射能濃度が高くなったが、投与を中止することで速やかに減少したと書いておりましたが、実際は速やかに減少しておらず、投与後21日にもまだ残存していたので、そのように記載を修正しております。これは杉原先生の御意見に従って修正をしています。

19ページの下の方に杉原先生のコメントがございまして。脂肪に蓄積するというのが一つ、この剤のポイントになるのではないかという話にもつながってくると思います。

20ページ、c. 静脈内投与です。杉原先生から御質問で、20ページの6行目にございまして消化管というのは、小腸及び盲腸、胃を指すということでしょうかということ、こちらは御指摘のとおり、胃、小腸、盲腸、大腸を指しております。

7行目には投与されたL.A4が胆汁中排泄された後と細川先生から追記の御指摘をいただいております。

10行目からは杉原先生の御意見で、尾の高い残留放射能について、これは後ほども記載はしてあるのですが、こちらのほうが先に出てくるので、先に説明をしておいたほうがよいのではないかという御指摘で追記をしております。

22ページのe. 1年間混餌投与です。16行目、17行目、脂肪中濃度についての御指摘で、杉原先生からの御指摘ですが、高濃度で蓄積しているという旨と、投与を抽出することで各組織中のレピメクチン濃度が速やかに上昇したというのは、速やかに減少しておらず、徐々に減少したというふうに修正するべきであると御意見をいただいております、そのとおりに修正しております。

23ページの5行目、③代謝物の同定・定量。

a. 単回経口投与ですが、11行目に杉原先生からのコメントで、血漿、脂肪及び糞中の放射能の大部分が未変化のレピメクチンであった旨を記載するようにというコメントです。これはコメントが26ページの一番上に、杉原先生の御指摘ということで書いてあります。

次に排泄の試験に進みまして、28ページのb. 尿及び糞中排泄（反復投与経口）の15行目からですが、16行目に試験区分について誤記がございましたので、杉原先生に御修正い

ただいております。

29ページの3行目のd. 胆汁中排泄です。こちらは小澤先生から御意見をいただいております。こちらの試験ではケージにラットを固定しているため、摂餌量や糞の排泄自体が少ないということがあるのですが、本文の29ページの8～10行目の記述でございます。摂餌量及び糞の排泄量自体が少なく、糞中への放射能排泄が少なくなったと考えられたという記載について、これは説明になっていないのではないかという小澤先生の御意見です。

体内の各種臓器に存在している可能性が最も高いと思います。申請者に問い合わせを頂けるのであれば問い合わせ頂きたいですがということですが、こちらの試験では胆汁中排泄が測定されているのみで、体内分布は調べられておらず、体内の各種臓器への分布について、ほかの条件での試験と比較することはできない状況であります。

それに加えて、前回までの審議においては、この点については特段の議論がなされていませんでしたということで、実は小澤先生には本文の8～10行目を削除でよいかというふうにお問い合わせをしましたが、まだお返事をいただけておりませんので、また御議論いただきたいと思います。

30ページの②分布の試験ですが、こちらも最近の評価書の整理に合わせて消化管内容物を削除しています。

動物代謝について、いただいた御意見は以上になります。

○横山課長補佐

すみません。それと、この評価書の中には全然記載がないのですが、杉原先生から、この剤ですが、アバメクチン、前回この部会で御議論いただいた剤ですが、アバメクチン同様に消化管からのP糖タンパク関与の排泄が考えられるかと思いますが、御意見もいただいております。マクロライド系の殺虫剤ということもございますので、このへんでもし御意見をいただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

○松本座長代理

ありがとうございました。

それでは、10ページからおさらいをしたいと思います。7. 開発の経緯のところ、ミルベメクチンの話が出てくるのですが、この部分は混乱するので削除するという事務局の提案ですが、これはよろしいでしょうか。

11ページに杉原先生から若干コメントをいただいているのですが、このへんは細川先生、中に御追加はございますでしょうか。

○細川専門委員

血液、血漿ということなのですが、特に血球中に分布しているようには思えないので片方でもいいと思いますが、特に削る必要もないような気がしますので、両方載せてもいいのではないかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。いろいろな意味で今までもこういう掲載をされているようです

ので、このままにしたいと思います。

12ページですけれども、細川先生からコメントをいただいているのですが、先生、何かお気づきのことがありましたら。

○細川専門委員

今、杉原先生のコメントで気づいたのですが、単純に考えるとAUCと投与量が比例しないので代謝の飽和かなと思ったのですが、逆に考えるとP糖タンパクが働いているとすれば、吸収のところで低濃度ではどんどんかき出されてしまって、要するにL.A3のほうが吸収されにくくなっていて、高濃度になるとP糖タンパクが飽和するので、ちゃんとなるという考え方もあるので、どちらで考えればいいのかと今悩んでいます。

高濃度では両方ほぼ同じAUCになっているのですが、要するにL.A3のほうが低濃度でぐっと下がっているので、ただ、L.A3とL.A4でそんなにP糖タンパクの寄与が違うかなと言われると、またそれも困ることは困るのですけれども、これはL.A4のほうが脂溶性が高いのですかね。見た感じで1個多いから。

○横山課長補佐

Log Powの情報ですと、L.A4のほうがちょっと高めです。たしかL.A3がLog Powが6.5で、L.A4のほうが7だったような気がします。ちょっと微妙な差です。

○細川専門委員

これをどう見るかは想像でしかないのですが、ここは記載しないことにしましょうか。この状態ではどうしようもないですね。これでP糖タンパクの寄与率が下がるとは考えにくいし、よく見ると吸収が低下しているというのが現状です。1 mg/kgだとL.A4に比べてL.A3のほうが吸収は低下していて、10 mg/kgだと両方同じ程度が吸収されているという考え方です。要するにAUCは用量増加に伴って上昇したと書いてあるので、これはおかしいなと思って、こういうコメントをしたのですが、どうでしょうかね。

○松本座長代理

若干修正しますか。それとも、このままでもよろしければ。

○細川専門委員

若干修正しますかね。そんな大きな問題ではないので、これでもいいと思います。

○松本座長代理

という御意見をいただいたので、事務局、このままということでよろしいでしょうか。ありがとうございました。

13ページに事務局から若干提案というか修正がございますけれども、ここはよろしいでしょうか。

○細川専門委員

このデータは成り立ちませんので、やめたほうがいいと思います。吸収率を必ず算出しなければいけないということではないので、この場合、吸収率が算出できていないということで、さすがにここまでごちゃまぜのデータを足した吸収率というのは、ちょっと無理

があるのではないかと思います。特に吸収率が必ず必要かという、そうでもないですね。ただ、この剤は吸収されていることは吸収されています。

体内に蓄積されているので、吸収されているので、それを何らかの形でやらなければならないのですが、この評価書で申請者が出した計算の方法というのは、ちょっと納得できないというか、余りにもごちゃ混ぜ過ぎていますので、逆に糞中、尿中の累積排泄率から中に残ったものを考えるとかいうこともできますけれども、この算出方法は科学的な根拠からすると弱いと思います。

○松本座長代理

どうでしょうか。

○細川専門委員

科学的根拠がないので削ってしまうというのが一番早いのですが、吸収されているので吸収率を出さなければいけないというのであれば、普通吸収率は胆汁排泄と尿中排泄で出すことができるのですが、両方とも胆汁排泄、尿中排泄が24時間で終わるわけではなくて、体内貯留がずっと20日間ぐらい続いています。そうすると20日間の蓄積のものがあればいいのですが、それもないということで、体内の放射能は、申請者が出した文献から臓器重量を出すという方法はちょっといただけないので、もうちょっと違う出し方があるような気がします。

○松本座長代理

ただ、重量がデータとして余りはっきりしていないのですよね。

○小田島係員

組織の重量を出していないので。

○細川専門委員

最も簡単なのは、糞中はもしかしたら未吸収のものかもしれないので、胆汁排泄された率が出て、尿中排泄された率が出て、残り糞中の部分はハテナマークとすると、それ以外の部分は吸収されているということで、それも足して、糞中以外の胆汁排泄された部分と尿中排泄された部分と体内に残っている部分。胆汁排泄試験でも80%くらい残っていますね。

○小田嶋係員

29ページの表15に細川先生のおっしゃっている値が出ておりますが、L.A4だと雄で尿中排泄と胆汁排泄の割合が雄で2.2~6.9%、雌で1.4~1.6%といったあたりで非常に小さな値になっています。

○細川専門委員

糞中のものが未吸収と考えると、胆汁排泄と尿中排泄、極端に言うと全体から糞中を引いたものが吸収されたものという考え方。

○山添委員

確かに細川先生のおっしゃるのもそうなのだけれども、消化管に内容物として吸収され

る前のものも残っている可能性は否定できなくなってしまうので、胆汁排泄の試験だけから求めるのは難しいと思います。そうすると、これは尿中排泄、胆汁排泄の試験が別の動物を用いて行われているために、正確な吸収率は算出できなかったと。ただし、尿中排泄量、胆汁排泄量がそれぞれどの程度であるから、この程度のものが少なくとも吸収されているものと考えられるとか、そういうような文章だと、細川先生はいかがですか。

○細川専門委員

逆に言えば、それしかないですね。科学的に書くとしたら、それしかなくて、やはり複数の試験を混ぜるのは無理があるので、文案を後で検討しますか。

○横山課長補佐

とても悩んでいたのが、今わかっている胆汁中排泄と尿中排泄の数字からすると、大体最大でも6.9%とか、かなり吸収率が低く見積もられるかと思います。

○細川専門委員

そうではなくて、その時点で残りは体内に貯留している。普通の剤だと大体24時間で尿中、胆汁中に出てしまいますが、この剤は22日間ずっと残っているので、そこがほかの剤と全然違うところです。例えば表15で見ると、糞中のが未吸収を含めて、雄の1 mg/kgで9.6%、胆汁中と尿中に排泄されたものは少なくとも体に入ったもの。それ以外の部分というのは、まだ体内に残っています。体内に残っているものというのは、吸収されないと体内に残っていないので、これはケージとかカーカスとかはないのですね。ボールマンケージでやっているから。

○横山課長補佐

私が混乱してしまって、先ほど山添先生から、糞中には吸収前のものも入っているかもしれないからというところで混乱してしまったのですが、それも入っているかもしれないけれども、少なく見積もっても90%程度が吸収されたと考えないと考察してしまっているということですか。

○細川専門委員

算出できないけれども、そういうふうな推測は可能であるということ。

○横山課長補佐

ただ、分布試験の結果から消化管内に結構残るという情報があったと思います。山添先生から、それが入る前の可能性もあるし、そこはどう整理するのかという御指摘だったのかなと思って、その整理がわからなくなっているのですけれども、どう整理したらよろしいですか。

例えば分布の15ページ、16ページの表から、消化管内容物については今回削除しますということで削除させていただいているのですけれども、TARで20%弱ぐらい残っているようなものもありまして、これの行く先がわからないのかなと思います。

○山添委員

データが根本的にはないので、先ほど申し上げたように、正確な吸収量を算出するのは

難しいというのは先生方も納得されていると思います。そのところで実態がどの程度であるかということに関して言えば、細川先生がおっしゃるように、ある程度は入っているのではないかという、動態のデータが、ほかの組織分布のデータから見るとそうなのだけでも、実際に入った放射能のデータからすると、かなり低いパーセンテージの吸収率が、少なくとも、それだけに入っているという数字が一番確かと考えられるのは、その数値しかないのですね。

もしつけ加えるとすれば、吸収されたものが体内にかなりの長期間残っていることから、実際の体内への取り込み量はこれを上回るということが予想されるという程度の数値を入れておくことになるのではないかと思います。先ほどの脂肪組織に長くとどまるということは、つまり短期間の排泄では出ていかないということを言っていますので、その数字が全部の数値をあらわしているわけではない。つまり尿と胆汁に出ていった数値が体内に入った全量を評価していないこともわかっているよということを含めて、多少そういうような文章で入れておくぐらいしか、実際には数値は出せないのではないかと思います。

もし、それでも、という場合には、仮にこういう方法で算出した場合には、この数字の程度になると。何コンマ何パーセントなんて、とても出せるような精度はないので、大ざっぱに30%程度は吸収されている可能性があるというぐらいに書いておくか、そのへんのところかなと思います。

○松本座長代理

確かに正確な数値というものがなくて、はっきりと書き切れないのですけれども、今、山添先生から御提案いただいたように、吸収率とか、ここに書いてある部分は残して、それに若干、体内残留とか長く吸収される可能性があるというようなことを一文追記するということになるのでしょうか。事務局、それでよろしいですか。

○細川専門委員

これはすごく不思議な剤で、普通だったら消化管から速やかに消えるのですが、多分、杉原先生の指摘のとおり、P糖タンパクが関与していると、出たり入ったり、出たり入ったりしているために、168時間後でも2.6%とか、かなり高いパーセントで残っていて、普通の剤だったら考えられないような残留をしているのですね。普通に考えると、消化管内の内容物にそれだけ残留することはあり得ないです。

ただ、体内に入ったものがP糖タンパクを通じて出ていけば、ずっとずっとあるということで、それは逆に言えば、吸収されたものであるのだけれども、それは算出することはできないということになります。算出はできないと書いて、推察に関しては、この申請者の考察を入れてもいいし、少なくとも30%程度は吸収されている可能性があるというのでいいのではないですか。それぐらいしか書きようがないというのが現実だと思います。それで申請者もこういう無理な計算をしたのだと思います。

○横山課長補佐

では、その線で文案を考えてみますので、また御相談させていただいてもよろしいでし

ようか。

○松本座長代理

それでよろしいでしょうか。小澤先生にも入っていただいて、メールでやり取りして文章化していただくということで、よろしくお願いいたします。

それでは、次に14ページの下のほうですけれども、単回経口投与という言葉在省くということで、杉原先生から7～8行目あたりで胃及び小腸という点の指摘をいただいておりますけれども、これはコメントどおり修正したということでよろしいでしょうか。

15ページから大きな表が続きますけれども、この中で、これも指摘があったところですが、消化管内容物の記載を削除したということでございます。

○細川専門委員

今まで消化管内容物を削除していたのだけれども、今回の場合は160時間でも残っているので、むしろ置いておいたほうがいいかもしれない。特殊な剤として、こんな剤は余りないと思うので、置いておくとコメントをしなければいけないですか。これは今までと違いますよね。

○松本座長代理

私もしゃべりながら、そう思ったのですけれども、この後、先ほどのことにも絡むので、表の中に特別に残すかどうかということも含めて議論していただくということでよろしいですか。

○横山課長補佐

この部会で議論していただいた内容としては、P糖タンパクのトランスポーターの関与も考えられるので、この剤としては残しておいたほうが代謝のプロファイルを把握しやすいので残してはどうかという御議論をいただいたということで、御欠席の先生にも御確認いただくということでよろしいでしょうか。

○松本座長代理

それでいいと思います。よろしくお願いいたします。

○吉田委員

その場合は、脚注などに一言入れるということもあわせて、先生方に御議論をいただければ。ほかの先生が議事録を御覧になるわけではないので、わからなくなってしまうように。

○松本座長代理

よろしいでしょうか。一応、前に進めさせていただきますので、何かあったら、また。

○細川専門委員

そういう意味で20ページの「胆汁中排泄された後」というのを入れたのですが、消します。

○横山課長補佐

そうしましたら、20ページの7行目の「胆汁中排泄された後」は削除させていただきます

す。

○松本座長代理

では、そこは先に済ませたということで戻りまして、17ページにボックスで杉原先生から、これは終わりましたね。先ほどの単回投与という部分を削るということで、そのとおりに直されています。

18ページ1行目の、減少したが、21日後も残存したという記載への御指摘もありましたが、これもデータどおりに修正いたしましたということです。

19ページの【事務局より】で、消化管内容物は削除しましたという件ですけれども、これは今の御議論のところで残りましたので、その点だけ話をさせていただいて、次は20ページですけれども、杉原先生から「尾静脈内投与168時間後」という言葉を入れていただいているところと、もう一点は10～11行目に修文がありますけれども、これも事務局で御指摘どおりに直しています。

それから、今お話のあった7行目の胆汁中排泄のことですけれども、これは削除することになります。20ページですけれども、このへんまでよろしいでしょうか。

次は22ページです。

○細川専門委員

すみません。21ページとか22ページで血液中濃度が投与4週間後に飽和状態と書いてあります。何か所かあると思いますけれども、連続投与したときに濃度が変わらなくなるというのは、専門用語でいくと定常状態なので、飽和状態という言葉だとちょっと違ってきますので、定常状態に直しておいていただければと思います。

○松本座長代理

1つは、21ページの10行目にあるのですけれども、その場合は「（一定濃度）」は削除になるのでしょうか。

○細川専門委員

定常状態だと一定濃度というか、投与の幅があるのですが、一定のあるところで定常状態に達しますので、一定濃度と言えば一定濃度ですね。定常状態と書けば、それでもう済みます。

○松本座長代理

わかりました。定常状態に直すということでよろしいでしょうか。ありがとうございました。

22ページに杉原先生から、16～17行目に字句の修正をいただいまして、そのとおりに修正されています。

○細川専門委員

その前後も飽和状態を全部、定常状態に、14行目も16行目も定常状態ということで、すみません。

○松本座長代理

では、全部対応をお願いいたします。

○細川専門委員

蓄積という考え方は、蓄積率というのがあって、1回目の投与のピークに対して定常状態のピークというのが蓄積された割合なので、蓄積率が4倍とか5倍とか出るのですけれども、半減期と投与間隔で推定することができますので、大体それに合っていると思いますから、大丈夫だと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、23ページの11行目でしょうか。杉原先生からコメントは26ページにありますけれども、これについて未変化体のことに触れておいたほうがいいのではないかとということで、そのように事務局で対応していただいています。

28ページの16行目に字句の修正をいただいていますけれども、これも確認の上、事務局で修正していただきました。

29ページです。この話は先ほど出てきたのですけれども、先ほどの御議論でここは済んだということによろしいでしょうか。

○山添委員

やっと気がつきました。何か私も不思議だなと思ったのですけれども、この薬物は胆汁から排泄されるのですね。脂溶性でリピッドと一緒にミセルになって出ていくので、この胆汁の排泄試験の動物は仰向けで固定されてしまっていて、24時間絶食なのです。要するに餌が入ってこなくて脂質がないので、胆汁酸等を含めてミセルが形成できないので、要するに胆汁の排泄速度はほとんど下がってしまっているのだと思います。

これはミセルを形成しないと全然出ていけないので、非常に低い排泄になってしまっていて、グルタチオンディペンデントの排泄でないので、通常の薬物はグルタチオンディペンデントに胆汁のフローがコントロールされているのですが、これはほとんどリピッドディペンデントの排泄なので、絶食されていて、しかも動きがないので、もうほとんど使われないので胆汁排泄量そのものが異常に低い数値になってしまっていると考えればいいと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。

○細川専門委員

この試験は意味がないということですかね。

○山添委員

通常では考えにくいので、というのは後ろのところで毒性の試験のところでもビリルビンとかが上がってくるというのも考え合わせると、今、申し上げたようなことで説明がついてくるので、薬物が非常に特殊な性質を持っている。脂溶性が高くて、しかも分子量が大きいので胆汁排泄しか出ない。しかもリピッドディペンデントの排泄をしているという

ことが特殊なので、仕方がないと言えば、仕方がない。

○松本座長代理

では、これをどういうふうに扱ったらよろしいでしょうか。

○山添委員

私は一桁、間違っているのではないかと思っていたのですが、実は考えてみると、そういう可能性はあるので、データは間違っていない。本当にミニマルな排泄量を示していると考える以外にないと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。それと小澤先生の御意見の最後に、評価に大事なところなので申請者に云々と書いてありますが、これはもうよろしいですか。

○細川専門委員

これは、そういう意味では正しいということですね。摂餌量及び糞の放射能自体が少ないというのはそういうことから、そのまま書いておいて問題ないと思います。

○松本座長代理

わかりました。ありがとうございました。

それでは、29ページのところはこれでよろしいでしょうか。よろしければ、30ページから先は以前に出ました胃内容物の削除というのがあるのですけれども、これもまた修正ということですので、まとめていただくとして、動物は以上になりますけれども、ここまでで何か漏れとか追加事項はございましたら、よろしく願いいたします。よろしいですか。

そうしましたら、植物のほうに移らせていただきます。よろしく願いいたします。

○小田嶋係員

それでは、2. 植物体内運命試験に進ませていただきます。

33ページ、(1) 茶の試験です。

34ページの下のほうに腰岡先生からコメントをいただいております、表中の有効数字がばらついているので、統一するようということで、有効数字3桁で統一をしております。修正をいたしました。

38ページの14～15行目にかけて、吉田充先生より記載の修正をいただいております。

39ページ、3. 土壌中運命試験ですが、土壌中及び水中運命試験について、今回追加された試験はありません。

41ページの13行目に数字の誤記がありましたので、吉田充先生より修正をいただいております。

42ページの11行目から5. 土壌残留試験になりますが、今回追加された試験はありません。また、専門委員の先生方からも特にコメントはいただいております。

42ページの22行目から6. 作物等残留試験です。こちらは今回、食用ぎく、きく、たまねぎ、すいか、さやいんげん及びさやえんどうについて、作物残留試験のデータが追加提出されております。なお、最大残留値に修正はございませんでした。

43ページから腰岡先生より意見をいただいております、別紙4の推定摂取量の作物名において、「みずな」が「きょうな」となっていますが、統一をしたほうがよいのではないのでしょうかということですが、この呼び名の違いというのは、厚生労働省の食品分類表では「きょうな」となっております、一方で農林水産省の作残試験の対象作物名については作物名が「みずな」となっていて、それで使い分けているということで、もとどおりに「みずな」と「きょうな」とさせていただければと思います。

43ページ、(4)推定摂取量ですが、これは作物残留試験の一部追加により修正をしております。表26です。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

それでは、33ページから見させていただいて、若干数値の修正がございます。腰岡先生から、34ページの表19の数値の修正をいただいておりますけれども、これはこれでよろしいのでしょうか。34ページの下に数値がまちまちだということで、これは今のことです。修正いただきました。

次が38ページですけれども、吉田充先生から植物体内運命試験に関する修正がありますが、ここは腰岡先生、いかがでしょうか。これでよろしいですか。事務局から修正していただいておりますけれども、38ページの真ん中、14～15行目です。

○腰岡専門委員

これでいいと思います。37ページの表22は一番下も修正ですか。

○小田嶋係員

吉田先生より修正いただいております。失礼しました。

○腰岡専門委員

これはどういう修正になっているのですか。70.0ですね。

○松本座長代理

よろしいでしょうか。

それでは、次に41ページの13～14行目、これは数字の間違いのようですけれども、修正をいただいております。これは事務局で対応をしていただいておりますので、よろしいかと思います。

今回追加された試験の42～43ページですけれども、腰岡先生と吉田先生からコメントをいただいている、先ほど事務局から、どうも省庁で呼び名が違うようだという御説明がありましたけれども、これでよろしいですか。

○腰岡専門委員

結局これはどちらを使うのか。そういうのがほかにも多分あるのでしょうか。どちらを使うかということを決めておいたほうが、農水に従うのか、厚労省の記載に従うのか。

○横山課長補佐

基本は参照もとの資料に基づいて記載させていただければと思うのですけれども、いいですか。すみません。

○腰岡専門委員

わかりました。

○松本座長代理

よろしいでしょうか。

そうしましたら、次の修正は事務局対応ですけれども、44ページの推定摂取量の数値の訂正があったということで、これはこれで問題ないかと思いますが、ここまで植物のほうで何か見落とししたところはありませんでしょうか。

○腰岡専門委員

1 ついいですか。植物ではないのですけれども、24ページの表です。24ページの一番下に例えば以下と未満というのが同じところに出てきているのです。0.01以下と0.01未満は区別して、それを書いているのかどうかというのが気になったのです。以下と書いたものは0.01のデータもあったと。

○横山課長補佐

確認いたします。

○松本座長代理

それでは、確認のほうをよろしく願いいたします。

それでは、次に一般薬理試験から動物のほうに移させていただきます。事務局、お願いいたします。

○小田嶋係員

それでは、44ページの7行目7. 一般薬理試験に進みたいと思います。表27に関しまして、2段目、一般状態、FOBの試験では、佐藤先生のコメントに従い所見を追加しております。なお、この一般状態のFOBの試験の200というのがARfDの根拠となっております。一般薬理については以上です。

45ページの5行目から8. 急性毒性試験になります。表28に関してARfDのエンドポイント検討のために投与量を追記しています。致死量は1,000 mg/kg以下となっておりますので、ARfDの設定が必要になります。

46ページの7行目から(2)急性毒性試験。これはレピメクチンの構成成分であるL.A3とL.A4のそれぞれについて試験が行われております。表29には同様に投与量について明記しております。L.A3のほうには急性毒性が認められますが、L.A4のほうには、この試験では急性毒性は認められておりません。

代謝物及び原体混在物の急性毒性試験、47ページの3行目からですが、表35を御覧いただきますと、原体混在物のVですが、こちらは毒性が強いのですが、混在率は1.5%未満となっております。

48ページの2行目から9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験については、特

にコメントはいただいております。

以上です。

○松本座長代理

それでは、一般薬理試験、44ページです。症状のところに佐藤先生から、空中正向反射等について、600 mgに追記をいただいております。これは抄録に記載されていた内容で、これを追加することはそれでいいと思います。このへんは何か御意見、川口先生はありますか。

○川口専門委員

特にありません。

○松本座長代理

それから、急性毒性ですけれども、LD₅₀でラットの雄が984 mgということで、889 mg/kg以上で死亡例があった。そういうことから、今、事務局の解説にもありましたけれども、いわゆる致死量が1,000 mg/kgより小さいという点が一つの基準が示されています。そういうところでした、ということです。

この後を含めまして、急性参照用量設定のための症状について、どのような時期に症状が見られたかという時間を追記していただいているのですけれども、要点はL.A4は原体の80%を占めるわけですが、そのL.A4の毒性は比較的弱いということの御説明がありました。急性についてはそういうことですけれども、一般薬理、急性毒性を含めて、川口先生、桑形先生から何かお気づきの点があればと思いますが、追加することはございませんか。

○川口専門委員

特に追加のコメントはありません。

○桑形専門委員

ありません。

○松本座長代理

これはどうでしょうか。ここで若干の議論をしましょうか。

○吉田委員

先に行っていただいたほうが、今、松本先生がまさにおっしゃっていただいたように、いつ出てくるかというようなことが、むしろ先生方が全部比較できるのではないかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、亜急性のほうに進んでいただけますか。

○小田嶋係員

それでは、48ページの9行目からお願いします。

まず、(1) 90日間亜急性毒性試験(マウス)です。表32は事務局より、所見の発現時期などを明記しております。空中立ち直り反射は投与11週間後に行われた機能検査におけ

る所見であることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということで、先生方から御了解をいただいております。

50ページの2行目、(2) 90日間亜急性毒性試験(マウス)です。こちらも本文の記載整備、表に記載があるものを削除しているとともに、表34においては所見の発現時期を明記しております。こちらに関しまして、550 ppm投与群の雄で認められた自発運動の低下、呼吸緩徐等は切迫と殺、投与4週間後の前日又は当日に観察された所見と報告書に記載されていることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。また、同投与群の雄で認められた体重増加抑制傾向は、投与1週間後では対照群32.7 gに対して31.8 gと僅かであり、統計学的有意差が認められていないことから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした、ということで、先生方から御了解をいただいております。

51ページの3行目、(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)ですが、これも表36に関しまして、所見の発現時期を明記しております。なお、表36の700 ppm投与群で、雄の上から3つ目のボツで、異常姿勢、歩様異常、振戦、筋緊張の低下、衰弱、また、雌におきまして、上から3ボツ目で、歩様異常、振戦、筋緊張の低下とございますが、いずれも投与7週間目以降に見られた所見になっております。時期を書いておりますませんでした。

【事務局より】といたしまして、700 ppm投与群の雌雄において、投与開始後比較的早期に自発運動量低下、流涎及び体重増加抑制が認められておりますが、自発運動量低下及び体重増加抑制の発現時期は投与2週以降であることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでした。

流涎については、雄で一般状態では投与2週以降で認められ、詳細な状態観察において投与1～4週後に3/4～4/4例で認められておりますが、報告書によれば、その程度は軽微で、投与5週以降は発現例数も1/4～2/4例に減少していること。雌の発現例数は一般状態、詳細な状態観察とも投与1週間後に観察されたのは1/4例であることから、ARfDのエンドポイントとはいたしませんでした。それについて、4人の先生方からは同意をいただいております。

(4) 90日間亜急性神経毒性試験(ラット)です。こちらについては吉田緑先生からの御指摘で、53ページの2行目からラットにおける90日間亜急性毒性試験で観察された空中立ち直り反射における着地姿勢の乱れは本試験では認められなかったとありますが、この剤のプロファイルにもかかわることなのですけれども、神経毒性がないとするのであれば、この記述は必要がないのではないかと御意見をいただいております。神経毒性の有無について、あわせて御議論をいただければと思います。

亜急性に関しては以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

48ページからですけれども、事務局のほうで認められた所見について、その発現の時期を記載していただいております。空中立ち直り反射の話が49ページの表32で出てくるのです

けれども、これも時期が投与後11週と非常に後であるというようなこと。それと50ページの表34のマウスの亜急性試験でも自発運動量低下の低下とかがあるのですが、発現時期が4週以降であるということ。いずれも今の2点については先生方から、特に問題はないでしょうという返事をいただいています。

51～52ページのイヌの亜急性ですけれども、今、一つ新たに異常姿勢とか振戦についての時期の御説明がありましたが、これも7週目以降というようなことで、いくつか所見はありますけれども、流涎を除いて2週以降にしか認められていないということでございまして、特段ARfDに関係する所見は認められていないということになります。

今、最後に言われました53ページの2行目からの空中立ち直り反射についての記載で、もし神経毒性がないと判断をするのであれば、この記述は削除でもいいのではないかと吉田緑先生からの御指摘についてですけれども、この点、川口先生は何か御意見はございますか。

○川口専門委員

52ページからの試験では全く認められていないようなので、ここでまた前の試験のことを掘り返す必要はないかと思うのですけれども、この剤は神経毒性がなさそうにも思うので、記載はカットしていいかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

桑形先生、どうでしょうか。今日は人数が少ないので、いろいろと質問をして申しわけありません。

○桑形専門委員

私も、この90日亜急性試験毒性試験の結果から神経毒性があるような所見が認められていないので、吉田緑先生の御指摘のとおり2～4行目の記載は不要だと思います。

○松本座長代理

ありがとうございます。

抄録の中にも急性、亜急性のところのまとめでいくつかの症状があるのだけれども、神経的な面ではごくごく弱い作用だろうということがまとめて書かれていたように私も思うので、この部分を削除してもいいかなと私は思います。

○吉田委員

私が申し上げた経緯は、今、桑形先生がおっしゃったように、この90日に出てくる所見は神経毒性に関連するものではないのですね。でも、トータルとしてレピメクチンという剤のプロファイルから考えると、神経毒性ということは考えなければいけないのですけれども、なぜかこの90日では明らかに出てこないというので、結構しつこく否定しているので、あえて特出しをする必要はないのかなというのがありますので、先生方にそこを御議論いただければと思ったところです。

○松本座長代理

わかりました。この後にまた出てくると思うのですけれども、用量が関係している部分があって、そのへんのことも覚えておいていただいて、後の議論に入らせていただけたらと思います。

実は私がメールで指摘した点が1点あって、亜急性、慢性もそうなのですが、ALPの低下があって、それについて事務局が低下なので削除しますということを書かれていたので、その点について、実はこの剤は塩素チャネルに対する影響がある可能性があって、その中で骨形成とか、そういう点で問題がある可能性があるのですが、削除しないほうがいいのではないかと私は申し上げたのですけれども、切歯が伸びるというのは若干機序が違ふことで起こっているようなので、私のメールの意見は引っ込めさせていただいて、20%ないし25%程度のALPの低下ですので、事務局案の削除ということはこれで結構だと私は思いますので、そういうふうに対応をお願いいたします。そういうことでよろしいでしょうか。

○川口専門委員

はい。

○松本座長代理

ありがとうございます。

それでは、亜急性は終わって、慢性に行ってください。

○小田嶋係員

それでは、53ページの14行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。

(1) 1年間慢性毒性試験(ラット)です。これは本文中で表に記載してある内容を削除したことと、表中のALPの減少を削除させていただいております。こちらも先ほどの吉田先生の御指摘と同様に、24～26行目、90日間亜急性毒性試験で観察された空中立ち直り反射における着地姿勢の乱れは本試験では認められなかったと記載がされておりますので、これの削除の要否も御検討いただければと思います。

54ページの6行目から(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)です。これも同様の記載整備と、表へ所見の発現時期を明記しております。

55ページの6行目から【事務局より】といたしまして、500 ppm投与群の雌雄で認められたよろめき歩行等の臨床症状は、投与3～5週間後に発現した所見であることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということで、先生方に同意をいただいております。

55ページの8行目から(3) 2年間発がん性試験(ラット)です。これはADIの設定根拠になっている試験でございます。こちらも同様の記載整備と、56ページにお進みいただきますと、山本先生より御意見をいただいております。

本質的には相違ないと思いますが、各群の精巣間細胞過形成と精巣間細胞腫の動物数の合計が全動物数(各群50)を超えているのはいかがでしょうか、間細胞腫まで到達しなくなり、結果として間細胞過形成となるのは理解出来ますが、データはどのように処理され

ているのでしょうか？また、下垂体前葉腫が減少すれば、間細胞腫も減少する可能性は高いと思われますという御意見でございます。本試験の無毒性量である60 ppmで、雄の0.02 mg/kg体重/日をADIの設定根拠としております。

12行目から表43ですが、ラットの2年間発がん性試験で認められた毒性所見となっております。500 ppm投与群で認められた体重増加抑制の発現時期は投与72週以降であることから、ARfDのエンドポイントとはしませんでしたということで、先生方にも同意をいただいております。

なお、500 ppm投与群の雄で精巣間細胞過形成というのが網かけになっておりますけれども、こちらに関しては山本先生から過形成が増加した、というより間細胞腫の程度が過形成と同等となった、抑制されたと考えるべきではないでしょうか？と御意見をいただいております。

57ページの3行目から(4)18か月間発がん性試験(マウス)です。こちらについては、表45については同様に所見の発現時期を明記しております。

58ページの2行目から【事務局より】といたしまして、450あるいは300 ppm投与群の雌雄で認められた自発運動低下等の臨床症状は、切迫と殺される直前の衰弱した動物で観察された所見であり、切迫と殺例を含む死亡率は雌雄とも投与13週以降に有意な増加が認められることから、少なくとも雄で投与1週間後、雌で3週間後において死亡・切迫と殺例はありませんが、これらの臨床症状の所見はARfDのエンドポイントとはしませんでしたということで、先生方から御了承いただいております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

慢性についてですけれども、54ページに記載整備のため削除とありますが、これは書きぶりということで特によろしいかと思えます。

55ページの表41ですけれども、ここにも症状が見られた時期を記載していただきましたが、いずれも3週ないしは5週以降ということで、急性参照用量には関係しないということで、先生方からその旨の返事もいただいております。

55～56ページの2年間ラットの発がん性試験ですけれども、これも記載ぶりの整理をしていただいたのと、山本先生から若干のコメントがありますが、これは2つの間細胞の過形成と間細胞腫と2つの所見ということなので、特段問題がないと思うのですけれども、川口先生はいかがでしょう。

○川口専門委員

こういうこともあり得るのではないかと思います。

○松本座長代理

ということで御意見をいただきましたけれども、特に修正は加えないということで、次に行かせていただきます。

○横山課長補佐

すみません。1点、56ページの記載について事前に吉田先生から御意見をいただいておりますが、御紹介していなかったのです。56ページの3～5行目なのですが、500ppm投与群ではと始まる文章なのですが、下垂体の前葉腺腫ですとか、雄の精巣間細胞腫の発生頻度の減少の記載がございまして、いずれも毒性学的意義は乏しいというような結論なのですが、大変わかりにくい記載でもあるし、減少でもあるので、こちらは削除してしまっただろうかという御意見なのなのですが、あわせて御検討をお願いします。

○松本座長代理

ありがとうございました。

今、御指摘のとおりで、減少ということなので、ややこしいから削除してはどうかということなのなのですが、川口先生、桑形先生、何か御意見がありましたら。

○川口専門委員

同意します。

○松本座長代理

そういうことですので、削除していただくということでお願いいたします。3～5行目ですね。

○吉田委員

この剤は脂肪に蓄積し、かつ長期になると神経毒性がいろいろな動物で出てくるという非常に特異的なプロファイルを示すのですが、その結果が長期になると病理なり、形態にも出てきているのですが、最後の食品健康影響評価のところではエンドポイントが肝細胞肥大となっているものですから、そのままでいいのかということも含めて、先生方に少し御議論をいただいたほうがいいのではないかと思います。

私が拝見する限り、メインとしては形態的には肝細胞脂肪化のほうが関連しているような変化で、あとは山添先生に全体を御説明いただくとありがたいのですが、ビリルビンが90日あたりから増えたり、トリグリが下がったりという一貫した毒性プロファイルを示すようです。私は先ほど伺ったこと全部を把握していなかったもので、次の繁殖毒性に行く前にそこを少し先生方にお考えいただいたほうがいいかと思いました。

○山添委員

この薬物は先ほどちょっと申し上げましたが、胆汁から排泄をされていて、しかも脂溶性が非常に高いので、胆汁酸とリン脂質とコレステロールとでミセルをつくって、それで胆汁に出ていかざるを得ない状況になっているのだと思います。したがって、全身からはトリグリセリドあるいはコレステロールを肝臓に集めていく。肝臓には脂質がたまるけれども、血中脂質は下がるので、こういうプロファイルをとっているということになります。

供給がされていて、餌からもコレステロールとかトリグリが来ているときは胆汁から排泄をしていくので何とかバランスをとっている。飽和をしてきて投与量が高くなったりすると、結局支えきれなくなって排泄もキャパシティが限度になると中枢のほうにも作用が

出ていくし、そうなってくると血球膜とか、そういうところにも取り込みが始まって、結局、血液にも多少影響が出ていくという、用量に従って、そういう作用が出ると考えると、この薬物の動きは比較的説明できるのかなと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。私もよくわかりました。

先生からの今の御説明について、何かありますか。よろしいですか。

そうしましたら、次が56ページの下ですかね。500 ppmの体重増加抑制の発現時期が72週以降であるということで、これも時期的にはARfDには関係しないということ。

58ページの自発運動の低下ですけれども、このへんの変化の所見も急性参照用量には関係しないということで、先生方からその旨の御意見をいただいています。慢性は特によろしいでしょうか。

そうしましたら、生殖発生毒性のほうに移らせていただこうと思います。

○小田嶋係員

58ページの4行目から12. 生殖発生毒性試験になります。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)です。これについては、特に先生方から御意見はいただいております。

59ページの7行目から御覧いただきたいと思います。本試験に先立って実施された用量設定試験では、用量設定試験における150 ppmにおける変化などについて書いてございすけれども、こちらは抄録の160ページを御覧いただきたいと思います。

抄録160ページのラットを用いた繁殖毒性試験という項目です。用量設定の根拠という項目がありまして、真ん中より少し下、兎動物では1,200 ppm投与群で哺育0日の生存率は0%であり、300及び600 ppm投与群では哺育4日前に全ての哺育児が死亡又は消失した。150 ppm投与群では哺育21日の生存率が低下したというようなこともありまして、繁殖毒性ということについて、これはそもそも試験として成り立っているのか、最高用量が低過ぎるのではないか、そういう話にもつながってくると思いますので、後ほど御議論をいただければと思います。

○横山課長補佐

今、御説明しましたとおり、この試験自体の最高用量は非常に低くて、何も出ていないのですけれども、用量設定試験で150 ppm以上で何らかの胎児の死亡などが出ていますので、認められた影響につきまして、何ppmで哺育何日の胎児が死んだというように、59ページの7行目以降の記載に追記して、もう少しわかりやすくしたいと思います。

結論といたしましては、本試験のほうでは用量が低いせいもあるのですけれども、その条件の範囲内では繁殖能に対する影響は認められておりませんでしたので、評価書の記載としましては6行目、本試験条件下では繁殖能に対する影響は認められなかったとして、なお以下で予備試験の結果として、続けていくというような記載ぶりでいかがかということで提案させていただきたいと思います。予備試験の内容も御覧いただいて、試験として

成立しているかどうかという点についてはもう一度、念のために御確認をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○小田嶋係員

次に、59ページの14行目から(2)発生毒性試験(ラット)に関してです。こちらは【事務局より】といたしまして、300 mg/kg体重/日投与群の胎児で認められた骨格変異は、母動物に対する毒性の二次的な変化ではないというように、前版までの審議で判断をされています。あわせて、母動物においては、最高用量でも体重増加抑制、一般状態の悪化等は認められないことから、ARfDのエンドポイントとしました。御検討くださいとしておりますが、川口先生から当日審議でお願いしますとのコメントをいただきました。

また、山本先生からは、毒性試験において本剤は副腎肥大を引き起こしています。本試験でも300 mg/kg/day投与群では母体の副腎重量が増加し、皮質が肥大していますので、本剤投与はかなりストレスとなっているようです。母体では過剰のコルチコステロンが分泌されている可能性が高く、結果として過剰のコルチコステロンが胎盤を介して胎児に移行します。ラット胎児では過剰のコルチコステロンは子宮内成長遅延を引き起こすことはよく知られており、骨形成を阻害するとの報告もいくつかあります。これらを勘案するとエンドポイントとしなくても良いのではないのでしょうか、但しホルモン濃度を測定していないので、決定的とは言えませんが、と御意見をいただいております。

また、桑形先生からは100 mg/kg以上の投与群の母動物に認められた副腎の重量増加と病理組織所見は本剤投与による変化と考えられます。母動物に影響がみられた用量で胎児は発育不全(低体重)を示し、骨格変異の発現頻度が増えていますので、ARfDのエンドポイントとしなくてよいと考えます。300 mg/kg投与群で胎児に認められた変化は、ワンショットで起きる変化とはあまり考えられません。同群で子宮内胚・胎児死亡率に変化がないことや、使用したWistar Hannoverラットは胸骨分節配列異常および仙椎前椎骨数27といった骨格変異が先天性に発現しやすいという背景があります。過剰肋骨についても沿軸中胚葉由来の他の形態学的異常が発現していないことから、ワンショットで過剰肋骨のみが発現する可能性は極めて低いと考えられますといただいております。

事務局では、このラットの発生毒性試験を根拠として、妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性に対するARfDの設定根拠としていたのですが、この2つの御意見を踏まえますと、妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性に対するARfDは設定が必要ないということになりますので、後ほど御検討をいただきたいと思います。

60ページの2行目から(3)発生毒性試験(ウサギ)です。これに関しましては、200 mg/kg体重/日投与群の母動物の一部で認められた体重減少は、摂餌量の著しい低下や摂餌停止が見られた個体に限られたものであり、また、平均摂餌量減少の統計学的有意差は妊娠24日以降に認められることから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。先生方から御了承いただいております。

発生に関しては以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

58ページから生殖発生毒性があつて、一つは59ページで今、事務局から御説明がありましたけれども、用量設定試験といいますか、予備試験の150 ppmという、本試験の無毒性量の1.5倍くらいの用量で親の副腎の変化等が見られたし、児動物の生存率の低下が見られたというような試験があるので、このへんのことをもう少し追加説明を考えなければいけないという御指摘がありました。この点についてはいかがでしょうか。

○桑形専門委員

2世代繁殖をスルーしてしまっていたのですけれども、確かに今まで一般毒性のほうは500 ppmと割と高い用量で毒性の評価をされていたのですが、2世代繁殖は高用量群が100 ppmと低くなっています。これは今、事務局から御説明があったとおり、予備試験でそれ以上、150から1,200 ppmまでドーズを振って2世代繁殖試験をやった結果、割と顕著な母毒性及び児動物、繁殖能への影響が出たということで、本試験は用量を下げて実施せざるを得なかったのが現実であろうと判断しました。

本試験の100 ppmまでの2世代繁殖試験においては、繁殖能への影響はなしという判断で、本条件下では繁殖能の影響はなしということだと思います。ただ、予備試験の結果は御覧になっていただきますように、母動物への影響あるいは児動物の生存率の低下が150 ppmで対照群が100%に対して37.5%まで、哺育期間中の児の生存率が落ちていきますので、それはきちんと記載をしたほうがいいと思います。

ただ、この閾値がすごく狭いというか、100 ppmと150 ppmはそんなに変わらないとは思うのですけれども、100 ppmでの生後21日までの生存率は99.5%、ところが150 ppmになると哺育21日までの生存率が37.5%までに落ちてしまうと割とクリティカルなので、ここはきちんと追加をして、ちょっと上げるとこういう毒性があるのだということは記載をしたほうがいいと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。

今の御説明のとおりで、本試験の条件では、ここに記載した100 ppmの用量で影響はなかったということですが、用量設定試験でそのNOAELに近い用量で児動物、親で影響が確認されているので、そのへんのことを十分ここに書き込むというか、記載を追加するということがよろしいでしょうか。

○吉田委員

桑形先生、これはやはりP糖タンパクですか。一応、クリティカルですよね。

○桑形専門委員

P糖タンパクだけではなくて、やはり前回の剤と同じように、次の発生毒性にも影響するのですが、母動物の胎盤自体が割と守っていて胎児毒性を起こさないけれども、胎盤から離れてというか、出産してしまうと、やはりぜい弱な機能を持っているために、その毒

性が乳汁から、あるいは出生児そのものに剤が影響することで、出生児の死亡というものが一時的に高くなると考えられます。

すなわち幼若期だけ、その剤に対するブロックする能力がないから、21日までの生存率が下がっている。もしずっと児に対する影響があるのであれば、21日以降の生存率もどんどん下がっていくはずなのに、新生児期にだけどかんと死ぬということは、胎生期というか子宮内では胎盤によって胎児は守られているのだけれども、新生児期はいろいろなところに発現する、この剤をブロックするタンパクの発現がぜい弱なのだろうと考えられます。

○山添委員

そうだと思います。つけ加えるなら、もう一つは栄養の供給で、今日のものでもトリグリセリドがすごく下がっていました。新生児はグルコースのトランスポーターの発育が5日まで非常に遅くて、GLUT1が余り効かないので、脂肪酸の β 酸化系の依存性が高いのですけれども、トリグリセリドがミルクとか血中でもすごく下がっているはずなので、それも促進する、劇的に作用が出る理由で、もちろんP糖タンパクがメインで薬物が入って行って阻害もしますし、そのところは両方だと思います。

○松本座長代理

追加で何かございますか。

○吉田委員

山本先生のコメントは、私はちょっと当たらないかなと思っております。この剤は確かに副腎皮質、束状帯は肥大するのですがすけれども、体重はそんなに落ちていないですし、そんなにストレス状況下ではない。むしろ空胞化が減少しているのは球状帯なので、束状帯ではないので、このコルチコステロン説は確かにホルモンをはかっているのかわからないのですが、余り該当しないのかなというようにして拝見していたのですがすけれども、いかがでしょうか。

○桑形専門委員

確かに副腎は大きくなっているのですが、それが剤の影響だとは思うのですがすけれども、この毒性のプロファイルに関係した変化ではないかと私も考えています。

○松本座長代理

別々だということですか。

○桑形専門委員

少なくとも山本先生がおっしゃる、このストーリーが、この剤には今回は余り当てはまらないと感じました。

○松本座長代理

ありがとうございます。

次に進んでよろしいですか。次は発生毒性のほうでARfDの検討課題になっています。ラットの試験に移らせていただきます。骨格変異についての確認事項があるのですけれども、桑形先生、これでよろしいですか。（2）発生毒性試験（ラット）です。

○桑形専門委員

事務局の案では、ARfDのエンドポイントとしたということで提案をいただいたのですが、私はARfDのエンドポイントにしなくていいのではないかと考えて、ここに来ました。ただ、その機序を考えると、妊婦に対するARfDを考えるべきなのか、ほかの毒性の先生方にも意見をいただければと思ったのですけれども。少なくとも、ここに記載されている変化というのは、今回の剤の機序を除いてしまえば、Wistar Hannoverというラット自体が特殊で骨格奇形、特に胸骨分節配列異常とか椎骨の数を変えてしまう、そういう変えやすい背景を持つラットですので、割と対照群にも多く見られていました。

その見られた変化の中でメジャーなアブノーマリティーに分類されるものはないのですが、唯一、過剰肋骨が、私たちが普通に試験をやっていると、この剤に催奇形性があるのかなのか、やや注意をするものなのですが、これも過剰肋骨だけが増えて、それ以外に胎児が死ぬとか、胎児体重が小さいとか、そういう変化がなかったのも、この変化も私はワンショットで起こる可能性は極めて低い変化ではないかと考えています。

ただ、一方で先ほども申し上げましたけれども、胎生期はこの剤を胎盤でブロックしているので、その結果として胎児に影響がないのだという背景のもとで、妊婦に対するARfDをどう設定しましょうかというのが新たな提案です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

まず1つは、使った動物の系統からして、この骨格の変異は比較的起きやすい。そういうことがあることも含めて、ワンショットでは起こらないだろうということなのですから、まず、この点について、川口先生はいかがでしょうか。

○川口専門委員

先天異常というか奇形の経験が余りないのでよくわかりませんが、桑形先生を信じています。

○松本座長代理

心強い発言だと思いますけれども、また新たな問題とおっしゃいましたが、新生児といいますか、生まれた後のことを考えると、母動物に対してどうするかという点については、次に一緒にまとめて考えるということによろしいでしょうか。

次が発生毒性のウサギでして、これはエンドポイントにしなかったということについて、この案でよいというお返事をいただいています。桑形先生、特段の追加はございますか。

○桑形専門委員

ウサギに対してはありません。

○松本座長代理

ありがとうございました。

それでは、せっかく根岸先生がいらっしゃるのでも、特段の追加はないのですけれども、遺伝毒性を簡単に御説明いただけますか。

○小田嶋係員

61ページの2行目から13. 遺伝毒性試験です。

結果は全て陰性でありまして、今回新たなデータの提出もなく、表について表48に根岸先生より誤記の修正をいただいております。本間先生からは、それ以外に特にコメントはないといただいております。

以上となります。

○松本座長代理

根岸先生から修正をいただいているのですけれども、特段、御意見はよろしいでしょうか。

○根岸専門委員

遺伝毒性は今回、全然問題ありませんし、表48に記載ミスがあったというところだけ御指摘させていただきました。

○松本座長代理

ありがとうございました。

それでは、評価書は全て終わったわけではないのですけれども、チェックは済みましたので、一般薬理試験から急性参照用量のエンドポイントの検討というところに進めてよろしいでしょうか。

まず、一般薬理試験ですけれども、これはどうでしょうか。ラットの一般薬理の試験の中で600 mg/kgで爪先立ち歩きとか、空中正向反射での四肢の統合性に問題があるとか、そういう所見があって、それを根拠にしますと200 mg/kgがNOAELになるということになります。この点についてはよろしいでしょうか。

次に急性毒性です。まず、マウスもラットも889 mg/kgで致死が認められたということになります。症状としては、889で自発運動の低下とかがマウスで見られているし、ラットでは803 mgで自発運動の低下が認められている。

○吉田委員

1点、ここで考えていただきたいのは、この雌の880というのは最低用量です。最低用量で死亡が出て、それ以下で死ぬかどうかはわからないということも勘案していただけるとありがたいです。そこも考慮にして御判断いただけると、200の間では4倍近くの差がありますし、この毒性というものが非常にスティープだというようなことも考え合わせてということ。

もう一点、もう一回、御確認いただきたいのですが、繁殖毒性で子供が生まれてすぐに死ぬ。150 ppmで37%、300 ppmでは全例死ぬ。これはお母さんの中にある毒性が蓄積されて、それが恐らく乳汁などを介して、児動物はそのときは餌を食べませんから、というように考えると、お母さんの毒性が蓄積した結果、お母さんの乳汁に出て、それが児動物に影響を与えているという解釈でよろしいのですね。今回こういうケースは初めてだと思います。繁殖毒性でもなく、催奇形性もなくというと、というような解釈でよろしいかと

うかということを議事録に残したほうがいいのかなと思います。

○松本座長代理

先ほどの桑形先生からの御説明もそういうことだったと思うのですが。

○吉田委員

私が申し上げたいのは、母毒性が単回で起きるものではなくて、母動物の中の血中の薬物濃度の蓄積というものが定常状態になって、トキシックなドーズになって初めて起きて、これは単回では、そういった上がりも胎児が死ぬような用量には単回ではなりませんねということを先生方に御確認いただきたいということです。

○松本座長代理

桑形先生、よろしいですね。

○桑形専門委員

おっしゃるとおりです。

○松本座長代理

ありがとうございます。

私から机上配布資料を1つ配らせていただいたのですが、急性のところでは若干気づいた点をここに書いたつもりです。薬理試験と急性毒性試験を見ますと、ARfD設定の判断基準になる致死が1,000 mg/kgというところと、症状が500 mg/kgというのが一つの判断のもとになるわけですが、薬理試験で600 mg/kgで爪先立ち歩行を認めますが、これは1/3例でしか認められていない、それをどう判断するかという点が一つ。今は600で見られたので、NOAELは200ということでお話ししましたが、この600 mg/kgの1例というものがすごく重いので、これをどう判断するか。これでよろしいですかという確認をさせていただきたいということ。

急性毒性のところでは、マウス、ラットともに889 mgで致死があるのですが、実はマウスのほうでは、その一段上の1,333では5例中、死亡が認められていないです。1例死亡したといえども、マウスの方はデータの読みが難しい。もちろんラットは889 mgで致死はあります。そういう非常に微妙な致死が見られているという点が一つ。

急性毒性試験で889 mgで円背位とか鎮静というものを認めるのですが、この下の用量設定がないので、この下はどうなるかというのがわからないということ。雄は803 mgで円背位などを認めますけれども、その下の536では変化がない。マウスでは600 mgでも変化がない。こういうものを総合的に見ますと、薬理試験と急性毒性で見られる致死と影響というのは非常に微妙なところで見られているのだなと私は最初に感じました。そのへんを川口先生、どういうふうにお考えでしょうか。特に薬理試験は3匹しか見ていないものの1例で爪先立ち歩行があったという点について、桑形先生とお二人に御意見をいただければと思います。

○川口専門委員

非常に悩ましいのですが、少なくとも薬理試験のほうのn数は少ないのですが、200は

NOAELとしていいのではないかと思います。ただ、そのほかの急性毒性試験ではっきりとNOAELが出ていないような試験について、これはもう想像しかできないので、確定的なことは言えない。であれば、サイエンティフィックにきちんとNOAELと言えるのは200だと思うので、これで行かざるを得ないのではないかと思います。

○松本座長代理

ありがとうございました。

桑形先生、何か御意見があれば、ぜひお聞かせいただきたいと思います。

○桑形専門委員

川口先生、松本先生のおっしゃるとおりだと思います。大体この600～900くらいの間で起きたり起きなかったりというのは毒性なのだろうと。出たり出なかったりとは言え、出ないのもこの剤、出るのもこの剤の影響ではないかと、私はこのドーズの範囲を見てきましたので、200がNOAELと言わざるを得ないのかなと思います。

○松本座長代理

山添先生、どうぞ。

○山添委員

多分すぐくばらついているのは、一つは先ほどから話題になっているPgpですね。トランスポーターがあって、では、どこに動物の個体の中で、このトランスポーターが大きく発現しているかということ、一つは消化管での吸収の部位、もう一つは血液脳関門です。そうすると、まず最初に消化管でどれだけ入るかということ、ばらつきが出るというか、入ってしまった場合、血液循環を通過して、血液脳関門を通過して、一番最初にどっと薬が入っていったときにオーバーシュートして脳内に入る。ただし、排泄側のポンプですから、脳から血液側のほうに排泄しているわけです。比較的速やかに排泄してきます。

結局その能力が機能していれば、かなり高いときにでも症状は出ないと考えられる。ただし、それが何らかの原因で弱っている場合には、高く出る確率がある。すなわち個体差が生じる原因の一つとしては、トランスポーターの機能の寄与の大小とか、そういうものが可能性としては考えられる。実際にこういうトランスポーター依存性の薬物では、血中濃度が結構ばらつくというのは知られていますので、そういうことが反映している可能性があります。あくまでも推論です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

私の個人的な見解ですけれども、今、川口先生、桑形先生から一般薬理試験の200をNOAELにしたらいという話があったし、この部会の先生方もそれに対して特段具合が悪いという御意見はなかったわけです。ただ、私が最初に申し上げましたように、この爪先立ち歩きというものが1例だけ認められたというのは、非常に症状として弱いのではないかと。説得力がないのではないかとはずっと考えていたのですけれども、実はこの600mgをもし、仮定の話をこういふこととするのは科学的ではないかもしれませんが、

例えば、これをARfDの根拠でないとしたとしますと、NOAELが上の致死量を超えたところになってしまいます。

そうすると、そういう判断はなかなか説明がつきませんので、この剤の手元にある試験データ、急性の影響の試験データ全部を見た限りという言い方からすると、回りくどくて申しわけありませんけれども、600 mg/kgで認められた変化というのは、ARfDの根拠にせざるを得ないのではないかというのをぐるぐるあちこち考えながらたどり着いたところですが、そのへんはもし御意見があれば、聞かせていただければと思います。

○吉田委員

私は松本座長代理の御意見に賛成なのですが、発生毒性試験はラットの雌で強制経口でしていますが、300だとかこういったような症状は出てこないです。こういった16員環のマクロライド系の毒性の発現は本当にスティープで、先週の海外からの方の発表にもアバメクチンがありました。普通、農薬の毒性試験だとほとんどしないような公比の試験でも出る、出ないというところが非常にスティープなので、800とするのは致死量ということで御懸念ということで、私はこちらでよろしいのではないかと思います。

600で出た症状というのが確かに致死量に近いですから、動物が弱っているという可能性もありますけれども、ある意味では、こういったGABAergicなものとも相反するような症状ではありませんから、やはり単回でも起きているのかなと思ってよいのではないかと思います。いかがでしょうか。

○松本座長代理

ありがとうございます。

今の吉田緑先生の御提案といいますか、御意見に何かもしありましたら、よろしいですか。

では、薬理試験と急性毒性のところの評価は今のとおりとさせていただきます。200 mg/kgがNOAELだという判断にさせていただきます。

確認ですけれども、亜急性の試験ではARfDのエンドポイントとできる所見はなかったということでよろしいでしょうか。慢性試験でも急性影響が出たというところはなかったので、これも該当しないということでよろしいでしょうか。

生殖発生毒性ですけれども、事務局から提案していただいた骨格異常の件は先ほどの議論で終わったのですが、2世代繁殖の用量設定試験の話はもう急性影響のことは考えないでよろしいですか。いかがでしょうか。

○桑形専門委員

予備試験の試験の規模を確認させていただいていいですか。

○横山課長補佐

1群8匹だったと思います。参考になるかはわからないのですが、ちょうどアバメクチンを御審議いただいたときに、アバメクチンでは種々の機序試験みたいなものやっていたので、この試験とは条件は違うかもしれないのですが、評価書に記載

いただいた内容ですね。部会で御議論いただいた内容なのですが、少し御紹介させていただきますと、やはり2世代繁殖試験で児動物の死亡が認められておりまして、アバメクチンの毒性発現はP糖タンパクとの関連があり、出生直後のP糖タンパク量の違いによって、親動物や児動物でアバメクチンに対する感受性が高くなっていると考えられた。

また、0.4 mg/kg体重/日投与群の児動物で生後7、14、21日生存率減少が認められ、乳汁を介した高濃度のアバメクチンの暴露による児動物への影響の可能性が考えられたが、P糖タンパクの発現量や分布等がヒトとラットで異なることから、ヒトに外挿されない変化である可能性が高く、単回投与による影響とは考えがたいと考えられた、というような御議論をいただいていたところでございます。御紹介までです。

○松本座長代理

今、事務局から、ヒトへの外挿ということも含めて御説明があったのと、先ほどの議論の中で、新生児は胎盤で守られているけれども、生まれてからはもちろんミルクとかいろいろな影響を受けるわけですが、それはどうも単回では生じないのではないかという話だったと理解しているのですけれども、そういうことでよろしいですか。

○桑形専門委員

あと、げっ歯類とヒトとの違いということ。

○松本座長代理

それも含めてというようなことで、文章をちゃんと追加説明する必要があるのですけれども、発生毒性からは急性参照用量の根拠になるものは考えないということで進めさせていただきますけれども、よろしいですか。

ということになりますと、ARfDの設定の根拠になるのは、今までの話で一般薬理試験と急性毒性試験のところで提案されましたLOAELが600 mg/kg体重で、NOAELが200 mg/kg体重ということになるのですが、その点について最終確認ですが、よろしいでしょうか。

そうしましたら、非常にコンサバティブな判断だという気もするのですが、ARfDのためのエンドポイントは200 mg/kgということにさせていただきます。

食品健康影響評価をお願いします。

○小田嶋係員

63ページ、Ⅲ．食品健康影響評価になります。

16行目から、植物体内運命試験の結果によって10%TRRを超える代謝物として、②、⑨、⑩が認められたとありますが、⑨というのは誤記でございまして、吉田充先生の御指摘に従って修正をいたしました。

20行目からは作物残留試験ですが、最大残留値は前回と同じで変化はありませんので、このままで大丈夫かと思います。

24行目から、各種毒性試験結果からレピメクチン投与による影響は主に血液、肝臓、切歯伸長と記載をしておりますが、その記載の順番に関しましてですとか、あるいは神経へ

の影響をどう考えるかという点について御議論をいただければと思います。

30行目、暴露評価対象物質をどのように考えるかという点ですが、これは記載を修正させていただきたいと思ひまして、各種試験結果からというのを修正して、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として②と⑩が認められたが、いずれもラットにおいて検出される代謝物であることから、というふうにいたしまして、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をレピメクチン（親化合物のみ）と設定したとさせていただきたいと思ひます。

次に、ADIの設定に関してですが、64ページの10行目からです。ラットを用いた2年間発がん性試験の2.02 mg/kg体重/日が最小であったことから、食品安全委員会はこれを根拠として安全係数100で除した0.02 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定したとしております。

13行目からはレピメクチンの単回経口投与等に生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値がラットを用いた一般薬理試験の200 mg/kg体重だったことから、これを根拠として安全係数100で除した2 mg/kg体重を急性参照用量として設定したとしております。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

16行目の記載の変更はこれで問題ないかと思います。

25行目の肝臓の所見ですけれども、先ほど吉田緑先生からも御提案があった、肝細胞肥大とすることかどうかというところがあったように記憶しているのですけれども。

○吉田委員

私が申し上げたのは、どう見ても余り肝細胞肥大と出てこなくて、むしろ今回の剤の蓄積とか、そういった代謝の事柄を含んで、脂肪化ですとか、恐らくその二次的な影響で多分少し血球膜とかで、溶血性貧血が激しいわけではなかったと思うので、どういう順番で記載するのがこの剤のプロファイルとして一番適切かというのは、先生方にお選びいただければいいのかなと思います。

マウスの切歯延長についても、恐らくそういった剤のプロファイルから言って、身づくりが減少してしまった結果、なかなか歯をがちがちする機会がないと切歯は延長しますから、そうなのかなと。そんなに頻度が高くないので、先生方に適切な毒性所見を記載していただくのがいいのかなと思っております。

以上です。

○松本座長代理

どうしましょうか。

○細川専門委員

もう一カ所、7行目の吸収率のところは後で訂正をしておかないと、さっきの議論のと

ころですから。

○松本座長代理

7行目の吸収率の修正と、今のお話で、これは肝臓を先に出すのですかね。肝臓で、括弧の中はどうしましょうか。

○横山課長補佐

肝細胞脂肪化、これはラットのみだと思えますけれども、もともと記載されていた小葉中心性幹細胞肥大はどうもイヌの亜急性で、長期よりもちょっと高用量をやっていて、それだけで出ている感じです。

○松本座長代理

それでは、肝細胞脂肪化という言葉を入れるということにしますか。

○川口専門委員

肥大をやめて、脂肪化。

○松本座長代理

あるいは併記するか。肝細胞脂肪化だけでよろしいかもしれないですね。では、肝臓で肝細胞脂肪化として、血液の前に出すということですか。そういう順番にしましょうか。切歯伸長は悩ましいのですけれども、これは残しますかね。肝臓で脂肪化を入れて、血液、切歯伸長という順番ということではよろしいでしょうか。

あとは事務局で御説明していただいたとおりなのですが、特に気づいた点はございますか。

○桑形専門委員

ありません。

○松本座長代理

そうしましたら、修正するのは吸収率のところと、誤記の16行目のところと、24～25行目の主な所見の部分ということになりますけれども、事務局、これでよろしいですか。

○横山課長補佐

腰を折ってすみません。血液（溶血性貧血）なのですけれども、骨髓造血亢進というのは溶血性貧血の二次的な影響であれば、書かなくてもいいのではないかと最近よく幹事会で聞かれまして、御確認だけいただいてもよろしいですか。

○松本座長代理

恐らく貧血があって、それに対応する骨髓での増殖ということなので、今、事務局が言われた二次的な反応性のものなので、いいのではないのでしょうかということで、私はいいと思います。

○吉田委員

松本先生、教えてください。これは溶血性貧血で起きるのですか。

○松本座長代理

はい。

それでは、若干追加の文章といいますか、挿入する文章等の宿題は残っていますけれども、一応、急性参照用量まで終わったのですが、まとめに行っていいいでしょうか。

○堀部課長補佐

さっき腰岡先生からいただいた、動物のところで未満と以下を書き分けているのかどうかということなのですが、データを見ると4つのデータが全て0.01未満のときは未満と書いていて、0.01のものが1つでも含まれているときは0.01以下と書き分けているようです。データとの齟齬はなくて、そういうルールで書き分けているようですので、御報告だけします。

○松本座長代理

よろしいですね。

○腰岡専門委員

多分そうかなと思っていました。

○堀部課長補佐

すみません、そのとおりです。

○松本座長代理

それでは、まとめてしまってよろしいですか。ほかに何か御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本日の審議を踏まえ、レピメクチ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、ラットを用いた2年間発がん性試験の無毒性量である2.02 mg/kg体重/日を安全係数100で除しまして、ADIを0.02 mg/kg体重/日にいたします。

また、急性参照用量、ARfDにつきましては、ラットを用いた一般薬理試験の無毒性量である200 mg/kg体重を安全係数100で除しまして、ARfDを2 mg/kg体重といたします。このように設定することを農薬専門調査会の審議結果案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)

○松本座長代理

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

そうしましたら、御議論いただいた内容を踏まえまして、評価書案を修正させていただいて、もう一度御確認をお願いしたいと思います。その際に特に御欠席の動態の先生ですね。案文などを見ていただいて、御検討をいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○松本座長代理

それでは、そのようにお願いいたします。

議題の（２）に移ります。農薬専門調査会の運営体制に関する事項について、事務局より報告してください。

○堀部課長補佐

資料４をお願いいたします。本当に事務的な話で恐縮でございます。農薬専門調査会の運営体制については、資料４にございます運営体制に関する事項ということで、平成22年の専門調査会で決定していただいた、この紙に基づいて運営していただいているところでございます。

実はどういういきさつか、なぜそんなことになっているかはともかくとして、座長をお支えする立場の先生のことを農薬専門調査会だけ副座長と呼んでいて、食品安全委員会の親委員会ですとか、ほかの専門調査会ではみんな座長代理と呼んでいます。事務局はよくわからなかったのですが、どうも理由を語ると１時間くらいかかる長い歴史がありそうだということはわかりましたが、私なり今の事務局はその歴史を語ることができて、私が後の人に１時間の長い歴史を語り継ぐのはとてもではないけれどもしんどいと勝手に判断しまして、幹事会に、もうその歴史的背景も形骸化したようなものでもあり、他の部会あるいは親委員会と合わせて座長代理としてしまえばいいのではないのかと提案し、お認めいただいたので、改定案として、幹事会も評価部会も座長をお支えするお立場の先生のことを座長代理と呼ぶというふうに規定が変わりましたということだけです。

今日の司会進行をいただいております松本先生に関しても、先月までは副座長という名前だったのですが、今月から晴れて座長代理という呼称に名前が変わりましたという、単純にそれだけの話でございまして、すみません、終わらせていただきます。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございます。

何か御意見とか御質問はありますか。特にないですね。ありがとうございました。

それでは、以上でよろしいでしょうか。その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

開催日程について、お知らせいたします。本部会については、次回は11月26日木曜日、幹事会につきましては10月22日木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。

以上です。

○松本座長代理

ありがとうございました。

ほかに何かございますか。なければ、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。