

食品安全委員会農薬専門調査会評価第一部会

第58回会合議事録

1. 日時 平成28年10月26日（水） 13:59～16:50

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（メピコートクロリド）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、平塚座長代理、桑形専門委員、清家専門委員、豊田専門委員、
林専門委員、平林専門委員、森田専門委員、山本専門委員、若栗専門委員

（専門参考人）

赤池専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、山添委員、吉田委員

（事務局）

川島事務局長、関野評価第一課長、橘評価調整官、横山課長補佐、濱砂課長補佐、
岩船係長、諧係長、小牟田専門職、高嶺専門職、小田嶋係員、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 メピコートクロリド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第58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、専門参考人として赤池先生に御出席いただきいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

事務局長の川島は申しわけございませんが、別の用件のため、少し遅れて出席させていただきます。

まず、人事異動について報告させていただきます。10月16日付で課長補佐の堀部が異動いたしまして、後任として濱砂が着任しております。

○濱砂課長補佐

濱砂です。引き続き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、議事を進めていきます。

本日の議題は、農薬メピコートクロリド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。

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 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 メピコートクロリド農薬評価書（案）、

資料3 論点整理ペーパー、

また、机上配布資料といたしまして、本剤のラットの血中濃度と血漿中濃度の推移をグラフにしたものを御用意いたしました。

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ください。

○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」に基づいて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。

○浅野座長

先生方、御提出いただいた確認書につきまして、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、農薬メピコートクロリドの食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯を含めまして、事務局より説明していただけますでしょうか。

○濱砂課長補佐

それでは、資料2をお願いいたします。メピコートクロリドの農薬評価書（案）でございます。

4 ページ、審議の経緯です。こちらは2013年11月に厚生労働大臣より要請を受けておりまして、さらに今年の7月にぶどうの適用拡大、こちらは品種、使用回数等の変更に伴うものですが、そちらについて追加で要請を受けているものでございます。

8 ページ、メピコートクロリドは22行目に示すような構造式を示すヘテロ系植物成長調整剤でございます。植物体内において主にジベレリンの前駆物質であるグラニルピロリン酸からコパリルピロリン酸になる酵素反応阻害による成長抑制があると考えられてございます。

9 ページ以降、Ⅱ．安全性に係る試験の概要について、8 行目以降、1．動物体内運命試験についてです。

9 行目からの（1）ラット①の試験ですが、こちらは分布といたしましては、主に腎臓、肝臓、筋肉に認められたという結果になってございます。

代謝では、組織、尿及び糞中において未変化のメピコートクロリドのみが検出されたという結果になってございます。

排泄に関しましては、尿、糞及び呼気中に48.0、37.6、0.02%がそれぞれ排泄されたという結果になってございます。

30行目からの（2）ラット②の試験ですが、薬物動態学的パラメータにつきましては、表2に示してございます。いずれの投与群においても投与後の吸収は早く、性差は認められなかったという結果になってございます。内容について、平塚先生、小澤先生よりコメントをいただいておりますが、ラット②の試験を一通り説明差し上げた上で、コメントいただいている部分を御紹介したいと考えてございます。

11ページの2 行目から吸収率でございます。こちらは投与後168時間において、低用量で少なくとも86.0%、高用量で少なくとも77.3%と算出されたという記載になってございます。

分布につきましては、表3に示されておりますとおり、臓器及び組織中の蓄積は認められなかったという結果になってございます。

全身オートラジオグラフィーによる分布につきましては、速やかに体内に分布し、放射能は主に肝臓、腎臓及び唾液腺に認められ、最終投与48時間後までにほとんど検出されなくなったという結果になってございます。

代謝につきましては、尿、糞及び胆汁とも未変化のメピコートクロリドのみが検出され、ラット体内において代謝を受けないと考えられたという記載になってございます。

排泄につきましては、尿及び糞中排泄率、組織・臓器及びカーカス中残存率は表4に示してございます。「投与後168時間で89.1% TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に尿中に排泄された。また、排泄パターンに、投与量、投与方法及び性別による差は認められなかった。」という記載になってございます。

表4の中で、平塚先生より数字の一部修正のコメントをいただいております。こちらに関しましては、抄録においては平塚先生の御指摘いただいた数字になっておりますが、評価書内で数字の整合性をとるという観点でもとの案にしていますので、どちらの記載がよいか御確認いただければと思います。

13ページの4行目からの呼気中排泄につきまして、こちらは表5に示されておりますとおり、投与後48時間に呼気中に0.2% TARが排泄されたという結果になってございます。

胆汁中排泄につきましては、排泄率が表6に示されておりますとおり、性別又は投与量に限らず、排泄は速やかで、投与後24時間で低用量投与群では58.8～63.9% TAR、高用量投与群では54.5～59.9% TARであった。また、胆汁中排泄率に関しましては、低用量投与群で0.27～0.31% TAR、高用量群では0.23～0.24% TARだったという結果になってございます。

10ページにお戻りいただきまして、ラット②の試験に関して平塚先生よりコメントをいただいております。「各投与群での吸収が早く、投与後24時間での排泄率がほぼ同等であるにもかかわらず、両投与群間の C_{max} 及びAUCに顕著な差が認められない理由を御教示ください。AUC₀₋₁₆₈またはAUC_{0-∞}までの値を御教示ください。また、メピコートクロリドのタンパク結合能について御教示ください。」とのコメントをいただいております。

小澤先生からは平塚先生の①に関連しましてコメントをいただいております。「同様の疑問を持ちました。排泄率に大きな差はありませんが、抄録の中での血漿中濃度を見たときには、低用量群と高用量群で値に開きがある。やはりこちらは確認をいただくか、説明をいただきたいと思います。」とのコメントをいただいております。

こちらにつきまして、回答のほうをいただいております。まず、抄録の中に数字に誤りがあったということで修正が出ておりまして、それに基づきまして、表2の数字を修正しております。その際に、両投与群間の C_{max} には9～12倍、AUCには1.5～2倍の差があると考えられたということで回答をいただいております。

②に関しましては、11ページを御覧ください。24時間後の全血及び血漿中の濃度は検出限界以下ということで、AUC₀₋₁₆₈又はAUC_{0-∞}までの値はAUC₀₋₂₄と同じになります。

③につきましては、タンパク結合についてのアッセイは行っておらず、現状のデータからは予測ができませんとの回答をいただいております。

相磯先生からは、全血、特に雄の低用量群での $T_{1/2}$ の値が低いのが気になりますというコメントもいただいております。

こちらは先ほど申し上げましたとおり、血中濃度の推移につきましては、机上配布資料

のほうにありまして、表面が全体の試験で96時間までのデータでして、こちらは見づらいなので裏面に24時間までのデータを記載してございます。こちらの回答等を踏まえまして、食品健康影響評価を進めるに当たって評価は可能かどうか等、御検討をいただけたらと思います。御確認のほうをよろしくお願いいたします。

評価書の14ページにお戻りいただきまして、(3) ラット③の試験でございます。分布につきましては表7に示してございますとおり、臓器・組織中の放射能は速やかに減衰し、雌雄ともに投与40分後では腎臓及び肝臓で残留放射能濃度が高かったという結果になってございます。

15ページの1行目の下のボックスですが、こちらは表7を作表するに当たって、消化管、膀胱において高い残留放射能濃度が認められておりますが、報告書には内容物を含むかどうか記述が特に見当たらなかったのもので、内容物を含むものとして、表に記載しなくてよいかというお伺いに対して、平塚先生、小澤先生より御了承をいただいております。

3行目からの代謝につきましては、腎臓及び肝臓を試料として実施されておまして、そちらは表8に示されてございます。肝臓、腎臓とも未変化のメピコートクロリドのみが検出されたという結果になってございます。

15ページの13行目から(4) 畜産動物(ヤギ及びニワトリ)の動物体内運命試験について記載しておりまして、こちらはEFSAの評価書にあったものでございます。まずヤギのほうにつきましては、尿及び糞中に76%TARが排泄され、消化管に22%TAR、組織に2%TAR、尿に0.1%TAR未満が認められたという結果になってございます。成分としましては、未変化のメピコートクロリドが認められたほか、代謝物としてBが肝臓で、また、Cが腎臓で認められたほかは、いずれも濃度は低かったという結果でございます。

16ページ、4行目からの産卵鶏につきましては、排泄物中に約90%TAR認められ、卵及び組織ではいずれも0.1%TAR未満であった。また、腎臓、肝臓、卵で比較的高かったという結果になってございます。

成分といたしましては、未変化のメピコートクロリドのほかに、代謝物としまして、Cが皮膚及び筋肉で認められたほか、数種類の代謝物が認められたが、同定は行われなかったという結果になってございます。

畜産動物全体としましては、代謝物B、C、Dが認められ、こちらはラットでは認められなかったが、代謝物C、Dは10%TAR未満、代謝物Bは泌乳ヤギの肝臓において40%TRR認められたという結果になってございます。

すみません、14行目の10%TRRの後の数字なのですが、単位がmg/kgとなっておりますが、μg/gに修正させていただければと思います。

動物体内運命試験までは以上です。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。

それでは、まず10ページの平塚先生、小澤先生の御指摘の点からです。最初に血中濃度

の推移がグラフで示されましたが、これに関しまして、平塚先生はいかがでしょう。

○平塚座長代理

先ほど事務局のほうから御説明いただきましたけれども、表2の中の血漿中の C_{max} と全血中の C_{max} の低用量、高用量が修正されたということで、ここの疑問は一つ解決いたしました。

AUCについては申請者からの回答があったわけですが、一般にと言いますか、薬物投与量とAUCというのは、線型性をとる場合には濃度に依存して、例えば1.2~12ですから10倍高くなれば、10倍大きくなると単純に考えられるのですけれども、非線型性を示すといった場合には、薬物投与量が増加していった、この場合のようにAUCが増加しない理由として考えられるのは、あくまでも教科書的なのですが、吸収過程の飽和が起きるとか、あるいはタンパク結合の飽和が起きることが想像されます。

したがって、②、③のところに付け加えさせていただいたのは、24時間以降のAUCの推移がどうなっているのかということが知りたかったことと、タンパク結合率が高いものと、当然、血漿中の薬物濃度というのは低下していきますので、AUCはこのように線型性を示さないだろうと。そんなようなことを想定して御質問をさせていただきました。

申請者のほうから机上配布資料として頂戴したものに依りますと、低用量、高用量とも時間推移で大きく変化していないという、これが事実のようですので、これは受け入れざるを得ないのかなと思いますのと、非常に吸収されやすく排泄されやすい剤であるとともに、組織中の残留量も時間に伴って低くなるということで、薬物動態パラメータについての考察という点では、私自身、理解できない部分は含まれていますが、評価は可能であろうと私は判断させていただきました。

以上です。

○浅野座長

ありがとうございました。

ほかの先生方から御意見はあります。山添先生、お願いします。

○山添委員

すごく紳士的なお答えで、ただ、これは半減期を見ていただくとわかると思いますが、全血と血漿でほとんど同じパラメータ、この添付の資料で見ると両方とも下がっているのに、半減期の時間から言うと血漿と全血でかなり両者とも違っているのですよね。だから、これはポイントのとり方の差で、実は今日の資料を見ても、このままではわからないのですけれども、片対数グラフに戻してみますと、どこのところで α 相と β 相が切れるか出てきます。それで見ると、投与量は上がっても半減期は伸びていません。どれもほぼ2時間です。ですから、どうもどこかのポイントの捉え方が違うのではないかと私は思います。

平塚先生はすごく紳士的にお答えになりましたけれども、やはり違うものは違っていて、AUCもこれで見ると10倍上がっています。血中濃度から見ると上がらないようになるので、多分どこかのポイントが違う。ただ、基本的には通常物質が体内に入ったところのキネ

ティックスはとっているんで、評価はできると思いますけれども、数値そのものはこのまま載せたほうがいいのか、あるいはちょっと怪しげなところであれば、これはもう載せないとか、その辺の判断でいいのではないかという気もするのですが、平塚先生、どうですか。

○平塚座長代理

この表の数字を見るだけでは、どう見ても最初におやっと思ったのは事実でして、通常、ある計算ソフトを使って出していると思います。したがって、そこでフィッティングをしてリーズナブルな値に変えていただければ、まさに今、先生が御指摘いただいたように、疑問は残らずに読む人間は理解できるのであろうと。もしそれができないのであれば、不適切な部分については申請者の側で削除していただく。あるいはコメントをしていただくというような形ではいかがでしょうか。小澤先生がおられないので、私だけの意見になってしまいますけれども。

○浅野座長

それでは、この部分に関しては、申請者に対しての質問が必要と判断したほうがいいですか。

○平塚座長代理

そうですね。

○浅野座長

わかりました。そうしましたら、数値の整合性についてのコメントについて、今、専門委員の先生方からあった内容に関して、申請者のほうにお問い合わせいただけますでしょうか。お願いします。

続きまして、13ページの表は合計の数字が変わっていますけれども、こちらが先ほど事務局より御説明がありましたように、この使用している数値でよろしいかどうか、平塚先生、御確認をお願いします。

○平塚座長代理

評価書の中の整合ということで、それに従っていただければよろしいと思っています。

○浅野座長

では、その方向で進めてください。それ以外は大丈夫ですよ。16ページに μg の記載の変更がありました。今、お話をした内容以外で特に御意見はございますでしょうか。大丈夫でしょうか。

次は、植物体内運命試験に移ってください。

○濱砂課長補佐

16ページの18行目から2. 植物体内運命試験についてです。以降の環境までの試験で、本多先生から、全体的に特段の修正が必要ないような思いますとのコメントをいただいております。

(1) わたの植物体内運命試験ですけれども、メピコートクロリドはほとんど消失しな

かった。また、代謝物につきましても検出されずに未変化のメピコートクロリドのみが検出されたという結果になってございます。

31行目からの（２）ぶどうの植物体内運命試験につきまして、33行目のところで記載整備ということで清家先生よりご修正いただいております。ぶどうにつきましても未変化のメピコートクロリドのみが検出されたという結果になってございまして、植物全体としまして、メピコートクロリドは植物体内において代謝は受けないと考えられたという記載になってございます。

17ページの6行目から3. 土壌中運命試験についてです。

（１）好氣的土壌中運命試験①につきまして、土壌抽出液には未変化のメピコートクロリドのみが認められ、処理直後からCO₂が発生し、処理後30日までに70% TARに達したという結果になってございます。

22行目からの（２）好氣的土壌中運命試験②につきまして、こちらは用いた土壌の国名につきまして、清家先生よりご修正いただいております。申しわけございませんでした。

本試験におきましても、土壌抽出液中には主に未変化のメピコートクロリドが認められ、半減期につきましては4.2日と推定されたという結果になってございます。

34行目からの（３）好氣的及び嫌氣的土壌中運命試験につきまして、18ページにお移りいただきまして、好氣的条件下におきましては、処理60日後に43% TARに減少した一方、嫌氣的土壌及び滅菌土壌におきましては、減少は認められなかった。土壌抽出物には、未変化のメピコートクロリドのみが認められたという記載になってございます。

6行目からの（４）土壌表面光分解試験につきまして、こちらは未変化のメピコートクロリドは照射31日後でも減少せず、土壌表面上で光分解しないと考えられたという記載になってございます。

14行目からの（５）土壌カラムリーチング試験につきましては、溶脱水中にメピコートクロリドは認められなかったという結果になってございます。

22行目からの（６）土壌吸着試験につきましては、4種類の国内土壌を用いた試験が実施されてございまして、吸着係数につきましては表9のほうに示されてございます。

18ページの32行目からの4. 水中運命試験につきまして、まず（１）加水分解試験につきましては、19ページにお移りいただきまして、いずれのpHにおきましてもメピコートクロリドの分解は認められず、pH 3～9の緩衝液中でメピコートクロリドは加水分解しないと考えられたという記載になってございます。

8行目からの（２）水中光分解試験（蒸留水）を用いました水中光分解試験につきましては、メピコートクロリドの分解は認められず、メピコートクロリドは本試験条件下で安定であると考えられたという記載になってございます。

（３）水中光分解試験（緩衝液）につきましては、メピコートクロリド以外の分解物は検出されず、メピコートクロリドの水中光分解はほとんどなく安定であると考えられたという記載になってございます。

29行目からの（４）水中光分解試験（蒸留水/自然水）につきましても、試験期間を通じて光照射により分解せず安定であったという結果になってございます。

20ページにお移りいただきまして、５．土壌残留試験についてですが、沖積土・砂土及び火山灰土・埴土を用いた試験が実施されてございまして、結果は表10に示されてございます。

10行目から６．作物残留試験についてです。こちらはぶどうを用いたメピコートクロリドを分析対象化合物とした作物残留試験が実施されてございまして、結果は別紙３に示されてございます。メピコートクロリドの最大残留値につきましては、最終散布42日後に収穫されたぶどう（果実）の20.5 mg/kgであったという結果になってございます。

別紙３につきまして、62ページをお願いいたします。作物残留試験成績の表の中で一番上の部分です。ぶどう（大粒種）の栽培形態と一番下のぶどう（小粒種）の栽培形態について、それぞれ本多先生、清家先生より修正をいただいております。申しわけございませんでした。

植物、環境については以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

清家先生から何点か修正をいただいております。その修正は直っていますね。内容につきましてはコメントをいただいているのですけれども、これでよろしいでしょうか。

○清家専門委員

内容につきましては、特段疑問に思えるような点はあまりありませんでしたので、このままでもよろしいかと思います。

○浅野座長

わかりました。

本多先生からも同様の御意見をいただいておりますので、続いて、毒性のほうへ進んでいただけますでしょうか。

○濱砂課長補佐

20ページの17行目以降、一般薬理試験、毒性試験についてです。

まず、その前にですけれども、16行目のボックスにございまして、こちらは試験によっては工業用原液が用いられてございまして、こちらは原体との違いが何かということで、申請者より回答をいただいております。

メピコートクロリド（ $C_7H_{16}ClN$ ）は、1-メチルピペリジンをもとに合成している。この合成・蒸留産物として約60%のメピコートクロリド水溶液が生成され、これを工業用原液としている。これに含有されている原体は99%以上のメピコートクロリド及び0.3%以下の1-メチルピペリジンで成っている。一方、毒性試験中の原体については工業用原液の水分を蒸発させ粉末化したものである。したがって、原体と原液の違いは水分のみで原体は同じであることから、両者を用いた毒性試験は濃度換算することにより同等として評価可能であると考えられる。海外においても、この原体と工業用原液は一緒に評価されていると

いう回答をいただいております。

こちらの回答等を踏まえまして、評価を行うに当たって、同等に評価可能であるかどうか御検討をお願いしたいと思っております。なお、以降の試験につきまして、工業用原液と原体のどちらを使ったかがわかるように事務局のほうで追記修正等を行ってございます。

また、工業用原液については、今の評価書（案）では、これが何かというのはわかりませんので、22ページの4行目に初めて工業用原液という言葉が出てくるのですけれども、こちらに注釈を入れる形で、「工業用原液の水分を蒸発させて原体とする（以下同じ。）」の様な文言を追加させていただければと思いますので、そちらも御検討をお願いしたいと思っております。

一般薬理試験につきまして、結果は表11に示されてございます。マウスの経口投与によるものですが、250 mg/kg体重以上で運動性低下、振戦等が認められておりまして、ARfDのエンドポイントとしている案にしてございます。また、ウサギの静脈内投与の試験の結果の概要につきましては、豊田先生より、認められた用量でありますとか所見についてご修正をいただいております。

2つ下のモルモットを用いた自律神経系を見る試験につきまして、最大無作用量について、こちらは豊田先生よりご修正をいただいております。また、脚注の部分で山本先生より記載整備のコメントをいただいております。

22ページの2行目からの8. 急性毒性試験につきまして、こちらはメピコートクロリドの原体又は工業用原液を用いた試験が実施されておりまして、結果は表12に示されてございます。ラットのLD₅₀は雌雄ともに約464 mg/kg体重、マウスにつきましてはLD₅₀がこちらでも雌雄ともに780といった結果になってございます。観察された症状につきましては、こちらはラットもマウスも464 mg/kg体重以上で、呼吸困難、無気力、歩行異常といった所見が認められてございます。

23ページにお移りいただきまして、こちらは代謝物Bを用いた急性毒性試験が実施されてございまして、結果は表13に示されてございますとおり、LD₅₀が464超という結果になってございます。

13行目からのラットの急性神経毒性につきまして、こちらは各投与群で認められた毒性所見は表14に示されてございます。臨床症状は投与後7日以内に回復し、病理組織学的検査において神経組織に検体投与による影響は認められなかったという結果になってございます。また、無毒性量は雄で58 mg/kg、雌で174 mg/kgという結果であったという記載になってございます。

まず、表の中の雄ですと174 mg/kg以上、雌ですと697 mg/kg以上の自発運動量の減少について、特にこの雄につきまして、3行目下の事務局ボックスですが、自発運動量の減少が測定開始されたのが、相磯先生から御指摘いただいておりますが、投与3.5時間後に行ったときの開始後10分では認められないということで、毒性所見とするか御検討のほうをお願いしているものです。

こちらにつきまして、藤本先生、佐藤先生、豊田先生、平林先生、浅野先生から毒性所見としてよいのではないかとコメントをいただいております。

赤池先生からは、微妙な判断になるけれども、立ち上がり回数は増加していることなどを勘案すると、毒性所見としなくてもよいのではないかとコメントをいただいております。

相磯先生からは、こちらは偶発的变化と判断するという事で、毒性影響としなくてよいのではないかとコメントをいただいております。

こちらは実際の試験のデータにつきましては、タブレットの通信がちょうど途絶えてしまってますみません。後ほど説明したいと思います。

それと関連と言いますか、こちらの試験で認められた各所見について、神経毒性かどうかということも御検討をお願いしたいと思ってございまして、46ページをお願いいたします。46ページの2行目、その他の試験に位置づけられている試験ですけれども、本剤につきまして、まず(2) *In vitro*におけるニコチン受容体に対する影響試験又は(3) *In vitro*におけるムスカリン受容体に対する親和性試験が実施されてございます。

(2) のニコチン受容体に関する影響試験につきましては、「outside-out patch測定では、1,000 μ M検体処理によるパルスの発生及び検体除去によるパルスの消失が認められた。また、検体により誘起されるニコチンチャンネルの開放時間は、アセチルコリンによる開放時間の1/3程度であった。メピコートクロリドは、ニコチン様アセチルコリン活性型受容体に対して部分的なアゴニスト作用を有すると考えられた。」という記載になってございます。

ムスカリン受容体に対する親和性試験につきまして、阻害定数につきましては表44に示されてございまして、「メピコートクロリドは、ムスカリン受容体に対する親和性は低いものの、高濃度ではムスカリン受容体に結合する可能性があると考えられた。」という記載になってございます。

こういった試験のアゴニスト作用もあわせて御検討いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

それでは、まず最初に、原体と工業用原液の違いについて、事務局より御説明がありましたけれども、これについては大丈夫でしょうか。

最初の表11に豊田先生と山本先生から修文をいただいておりますので、この部分を御確認いただいて、これでよろしいでしょうか。ありがとうございました。

22ページの豊田先生の御指摘で、所見の内容、対照としている投与群が違うということに関しまして、これは修正は終わっていますね。

○豊田専門委員

21ページの表11で、ウサギでの一般状態の試験のほうで、運動失調が漏れていたのを追

加したという話だと思います。適切に修正いただいていると思います。

○浅野座長

あとは急性毒性試験の表12で追記されている部分は大丈夫でしょうか。意見が分かれているところが、24ページの四角の中にあります急性神経毒性試験で認められた毒性所見の判断になります。174 mg/kg体重以上で、雄で自発運動量減少ということ。これは毒性として入れるか入れないかというところで意見が分かれていますけれども、非常に微妙な変化で、入れてもいいのではないかという先生方も変化としては非常に微妙ということなのですけれども、この部分で総運動量とかには影響ないという点から、自発運動量の減少はこの投与量では入れなくてもいいのではないかということで、赤池先生、ここはいかがでしょうか。

○赤池専門参考人

意見が分かれているとおり、先ほどの御説明もありましたけれども、非常に微妙なところになると思います。変化があったのはあったということですから、それをどう判断するかということで、逆に697 mg、もう一つ上の投与量ですと確実に自発運動量の減少は見られている。ですから、174の最初にだけ現れたということの解釈として、その傾向がこの174から出ていると考えれば、影響ととるということになると思いますし、それとは切り離して、相磯先生も書かれていますけれども、この174 mgだけの判断でいくということであれば、私もそのように判断いたしました。ほかの状況とかデータの出方を見ていると、影響とはとらないということになると思います。ですから、そのどちらの考えになるかということなのではないでしょうか。

○浅野座長

では、この部分、豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

これは非常に悩ましいところだと思いますけれども、赤池先生がおっしゃったように、総運動量に差がなかったり、あとは立ち上がり回数が雌雄ともに上の697 mgの群では減少しているのに対して、この174では逆に増えているというところがありまして、短時間ですけれども、有意差がついているというところを重視して、毒性と捉えてよいのではないかという考えです。ただ、本当にこれを個別で、もしこれが最高用量群でこういう変化が出たときにどうとるかと考えますと、非常にこれは悩むところではないかと思いました。

○濱砂課長補佐

通信が悪いのですが、データのほうに関しましてはタブレットの下丸を押していただきまして、右上のiBooksというオレンジで本が開いているものを押していただきますと試験の一覧がありまして、その24、ラット急性神経毒性をタップいただきまして、全部で349ページありますが、その109ページにデータが記載されてございます。左側から5分おきになりまして、評価書だと174で換算していますが、こちらの300のところでは初めの2つで

有意差が出ていると。一番下は最高用量で、評価書では697ですが、こちらにつきましては、比較的長期にわたって有意差が認められるといった結果になってございます。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

動態について、平塚先生にお伺いしたいのですけれども、この剤は最初の投与から3.5時間で、このあたりは血中濃度等の上がりとしては、例えば、神経に行っている可能性があるのか。これは神経筋接合部ということもその後で出てくるのですが、そのあたりの関連としては、急性神経毒性はなかったということが書いていないということは、神経毒性があるというような評価書（案）の仕組みになっていると思うのですけれども、そのあたりは平塚先生の御解説をいただくと、毒性の先生の判断にもなると思います。

○平塚座長代理

10ページの動態学的パラメータの T_{max} を見ると短時間に最大になっていまして、3.5時間という、今日配られた机上配布資料をざっと見てということになりますけれども、全血、全血漿中濃度推移というところで、少なくとも血漿中濃度は C_{max} まで到達していると考えられます。組織分布ということにつきましては、そこはわかりませんが、かなり早く飽和しているのだろうなとは思いますが、そんなようなことでよろしいでしょうか。

○浅野座長

ありがとうございます。

実際に投与3.5時間後の測定開始10分、この段階で認められた変化ですよね。この段階で製剤については動態の点からに関しては、十分この剤の影響と考えてよいかというところは大丈夫でしょうか。

○平塚座長代理

実際にその時点における最大値を正確に見ないと、その濃度との関連というのは当然わかりませんが、ざっくりと見たという感じなのですけれども、どうでしょうかね。0.67時間あるいは1時間、 T_{max} ということで、これを考えれば、30分ということですか。もちろん最大となる以前ということになりますけれども、結構濃度は上がっているのだろうなと思います。

○赤池専門参考人

平塚先生に質問させていただきたいのですが、11ページに主要臓器及び組織中の残留放射能濃度がありまして、これである程度は組織分布を考えてよろしいのでしょうか。この剤は脳に入りやすいかどうかという点なのですけれども、これを見る限りは、そんなに脳に入りやすい剤ではないのかなという印象がありました。

○平塚座長代理

今、先生がおっしゃったように、脳での放射能が低いということは、血中と比較して、入っていないか、あるいは入りにくいとは言えると思います。それと、このもの自身が四

級アンモニウム構造ですので、logPowもマイナスだと思うので、極めて水溶性が高いということで、通常の濃度依存的な吸収ということは起き得ない。例えば、トランスポーターみたいなのがあって積極的に取り込まれるのであれば、違うかもしれませんが。

○赤池専門参考人

もしそうだとすると、少なくとも中枢神経系に対する作用が末梢に対する作用よりも先行して、つまり、より低い投与量で出てくるというのは考えづらいと思います。そういった点で、全身症状が出る前に、自発運動量の減少というのは、やはり情動系に対する抑制がメカニズムとしては一番考えられますけれども、それが真っ先に出て、その後により高い量で全身症状を伴って自発運動量がさらに減少するというのは、今の組織分布、つまり、脳に入りにくいということを考えると、ちょっと考えづらいなと思います。

そうしますと、174 mgで確かに自発運動量の減少は出ていますけれども、1点だけであると。総運動量に変化はないと。やはり立ち上がり行動が上がっているということは、このときに色々なことが、つまり、薬以外の影響がもしかするとハンドリングとか、色々なことで影響が少し出ている可能性は否定できないと思います。そういったことを考えますと、174 mg/kgの自発運動量減少はとらなくてもいいのかなというように思うのですが、強く主張するものではありませんけれども、印象としてはそういうように考えられます。

○浅野座長

ありがとうございます。

それと高い用量で見られている振戦とか、その辺の変化がありますよね。これは末梢系をターゲットにした神経毒性と考えてよろしいですか。

○赤池専門参考人

これはわからないですね。1つの可能性としては、その全身症状が悪くなってきて、一般毒性で出ている可能性もありますけれども、投与群が非常に高いですから、ここまで上げると脳に入りにくい剤であっても、ある程度入ってしまうということは否定できませんので、いろいろな変化が出ていますし、死亡例も出てくるという状況で、LD₅₀にも近い投与量ということになりますから、これについてはメカニズムを色々と、ほかに色々な基礎データがあれば別ですけれども、特にそういったものがない以上は、判断は難しいと思います。自律神経系に対する影響は恐らくあるのだらうと思います。瞳孔ですとか、自律神経系の変化を示唆する症状が出ておりますので。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

せっくなので、後の審議にも関係するので、先ほど事務局から説明のあったメカニズム試験は限りなく、ある程度これは評価に使えるものなのか。このデータはどうも、というようなことなのですか。例えば、ネオニコチノイドとかでしたら、私たちもすぐにニコチン受容体と思うのですが、そういうこともないので、全て急性参照用量のところ

にも関わってきますし、生殖発生にも関わってくるので、そのあたりをぜひ最初に赤池先生、平塚先生の御意見を承っておけば、毒性の方々の評価にも役立つかなと思います。

○浅野座長

そうですね。今、吉田先生がおっしゃったのは、最後に記載されているニコチン受容体に関する影響試験ですよ。これが46ページからの記載で2つ、(2)と(3)が行われているのですけれども、この剤の特徴を述べるに当たって、強度とかも含めて、この剤がニコチン受容体またはムスカリン受容体に対する作用というのは毒性に大きく影響するかどうかをお願いいたします。

○赤池専門参考人

結論から言いますと、あまり考慮しないほうがいいのではないかと思います。1つは、ニコチン受容体に関する実験ですよ。これは骨格筋の標本で行われています。ニコチン受容体は御存じの先生もいらっしゃるかと思いますけれども、神経系に発現するいわゆるニューロンタイプのニコチン受容体と骨格筋に発現するマッスルタイプのニコチン受容体はサブタイプが違いますので、骨格筋のニコチン受容体で何か反応がとれたからと言って、ニューロンタイプでみられるという保証は全くありません。ニコチンアナログですとか、あるいはアセチルコリンアナログですと両方働く可能性はありますけれども、こういう非常に構造の異なるものの場合には、行っていない以上はわからないとしか言いようがないというのが1点。

もう一つは、非常に高い濃度、1,000 μM という濃度を使っています。実際に標本に到達するのはもう少し薄まっている可能性はありますけれども、いずれにしても極めて高い濃度を使っていますので、その点でもこれはまだアンタゴニストで切れるかどうかということを見ていけばいいのですけれども、それが見られていないので、選択的な作用であるかどうかも含めて、ちょっとわからない。イオンチャンネルが確かにこの剤を投与したときに開くというエビデンスがあることはあります。ただ、それが何で開いたかということについてはわからないということで、まして先ほども申し上げましたように、一番肝心の神経系のニコチン受容体に対する作用は全く不明であるということになります。

あと、ムスカリン受容体のバインディング実験を行っていますけれども、これもかなり高濃度ですので、 K_i 値が100 μM あるいはそれを超えるということですから、なかなか難しい。しかも、当然これだけですとアゴニストなのかアンタゴニストなのかもわからないということですから、いずれにしても、この2つの実験でニコチン受容体、ムスカリン受容体に対して何らかのインタラクションは高濃度になれば、あるだろうなということはおわかりですけれども、それ以上のことは何とも言えないということですので、ある程度は参考にしながらも、それほど重要視はしないほうがいいと考えます。

○浅野座長

ありがとうございました。

○吉田委員

そういたしましたら、さっきの46ページですと、アゴニスト作用を有すると考えたという結論になっていますので、ここは先生方にいい修文を考えていただいたほうがよろしいかと思います。これを読んだだけの人だと、そのままだと思いますが、いかがでしょうか。

○赤池専門参考人

このところはもしそれでしたら、ニコチン様アセチルコリン、これはもし可能でしたら、「骨格筋の」くらいは入れたほうがいいのかもかもしれません。骨格筋のニコチン様アセチルコリン、これも薬理学だったらニコチン性アセチルコリン受容体と言うのですけれども、いずれにしろ、この受容体に対して作用を有すると考えられたというくらいで止めておいたらいかがでしょうか。あるいは作用だけだと心もとないということでしたら、例えば、刺激作用を有するくらいにしておけば、よろしいかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

結局、毒性のメカニズムを判断する材料としては、かなり弱いとしてよろしいですか。

○赤池専門参考人

あくまで参考にとどめておいて、重要な所見とは考えないほうが良いと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。事務局のほうで、46ページの判定の基準ですね。今、赤池先生がおっしゃっていただいた内容で修文を作っていただいて、一度御確認をいただいて最終としたいのですけれども、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

先生、あと23ページにお戻りいただいて、急性神経毒性試験に関するところで23行目、24行目に「アゴニストとしての作用は」と記載したのですけれども、参考にしなくてよいのであれば、これは削除ということでもよろしいですか。すみません。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

そうしたら、まず174 mgの雄の運動量減少の前に、急性神経毒性試験の結論のところに神経毒性があったか、なかったということはないのですよね。これは高用量を含めて、これはあったと判断してよろしいですか。

○赤池専門参考人

なかったとはなかなか言いづらいです。ただ、全身症状が色々出ていますので、一般毒性との区別がつきませんから、そういう意味では何も書かないということが可能であれば、そうしておいたほうが良いように思います。

○浅野座長

わかりました。では、判定がグレーということになりますね。

そうしましたら、戻ります。この174 mgの自発運動量減少につきまして、今、赤池先生からもお話がありました。さらにはメカニズムの観点からも、この剤におきましてはニコ

チンレセプター、ムスカリンレセプターに関する作用はそれほど、このメカニズム試験ではっきりとしたことを言えることがないということも考慮して、さらには一過性の変化であったということも含めて、この174の自発運動量減少に関しましては、毒性と判断しないという結論でよろしいでしょうか。変化も非常に僅かで、毒性担当の先生方も非常に迷った微妙な変化ということですので、174 mgの雄のこの変化に関しましては、毒性所見なしということをお願いします。

○平塚座長代理

23ページの表13の被験物質、代謝物Bですけれども、評価書の60ページの略称を見ますと、4-ヒドロキシ-1,1-ジメチルピペリジニウムイオンと記載されているのですが、これはまさにそこに書かれているカウンターアニオンのないイオンとして、これは使われていて、濃度が規定されているのかどうかということについてはいかがですか。

○濱砂課長補佐

抄録の代謝物の4に一覧表がございまして、4-OH体の説明で構造式がございまして、4-ヒドロキシ-1,1-ジメチルピペリジニウムイオンとなつてございましたので、こちらをもとに書いております。

○平塚座長代理

ちょっと気になりましたのは、この剤そのものがクロライドアニオンということで、カウンターアニオンとして塩素イオンが結合した塩でいろいろな試験が行われているわけですし、この代謝物は四級アンモニウムイオンなので、この剤の試験がイオン体、カウンターアニオンなしで実施されているのか、あるいはどうなのかというのが疑問に思いまして、お伺いしました。

○吉田委員

報告書はないのですか。

○横山課長補佐

今、確認しておりますので、もしよろしければ、先に進んでいただいて。

○浅野座長

そうしましたら、亜急性毒性試験のところをお願いいたします。

○濱砂課長補佐

25ページの2行目の9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験の説明をしておりませんでした。大変申しわけございません。こちらはウサギを用いたメピコートクロリド原体による眼刺激性及び皮膚刺激性試験が実施されておまして、こちらはいずれも刺激性は認められなかったということになってございます。

モルモットを用いました皮膚感作性試験につきまして、結果は陰性であったという記載になってございます。

10行目からの10. 亜急性毒性試験につきまして、(1) 28日間亜急性毒性試験(ラット)
①、こちらは各投与群で認められた毒性所見は表16に示されてございます。無毒性量は雌

雄とも2,500 ppmであると考えられたという結果になってございます。

26ページの1行目の下、事務局ボックスです。10,000 ppm投与群の雌雄で認められた鎮静、軟便等につきまして、いずれも投与初期に認められたものではないため、ARfDのエンドポイントとしないということで各先生方より御了解をいただいております。

相磯先生から、10,000 ppm投与群雌雄で認められました血清ヨウ素減少について、発育不良による二次的な変化ではないかというコメントをいただいております。こちらにしましては親委員の先生からも、本剤メピコートクロリドは排泄されるに当たってコリンのイオンペアとしてアニオン系のものが出ていくと考えられるので、それに伴って血清ヨウ素減少というのも起きたのではないかというような御指摘をいただいております。こちらを毒性所見の記載として残すかどうか御検討をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

26ページの3行目から、こちらは②の試験ですけれども、毒性所見につきましては表18に示してございます。豊田先生より、所見名の修正及び表の中の記載ぶりの修正をいただいております。申しわけございませんでした。本試験におきましては、無毒性量は雌雄とも2,000 ppmであると考えられたという結果になってございます。

9行目からの(3)28日間亜急性毒性試験(イヌ)につきまして、こちらは2用量で実施された試験のため、参考資料という案にしております。11行目のところで、豊田先生、平林先生より修正をいただいております。申しわけございませんでした。この試験におきましては、12,000 ppm投与群の雌で1例が投与1日後に死亡。また、6,000 ppm投与群の雌雄で、投与2時間後に流涎が認められたという結果になってございます。

22行目からの(4)90日間亜急性毒性試験(ラット)①につきましては、3,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられたという結果になってございます。

28ページの7行目から、ラットの②の試験につきまして、こちらの試験では雄では4,630 ppm投与群で尿沈査増加が認められ、雌ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で2,320 ppm、雌で4,630 ppmであったという結果になってございます。こちらはppmに修正させていただければと思います。すみません。

19行目の下からのボックスの部分につきましては、③の試験の後に御説明を差し上げたいと思います。

29ページの2行目から③の試験です。こちらは②の試験において明確な毒性を示す用量が決定できなかったため、追加試験として実施されたものでございます。こちらで認められた所見は表23に示されてございます。12,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも12,000 ppm未満であると考えられたという結果になってございます。

30ページの3行目からですが、②と③の総合評価として、無毒性量は雄で2,320 ppm、

雌で4,630 ppmであると考えられたという案になってございます。

28ページにお戻りいただきまして、19行目下のボックスでございます。先ほどの②の試験で、この8,000は換算前の値でして、換算後は4,630になります。4,630 ppm投与群の雄で認められました尿沈査増加につきまして、抄録の記載ですと毒性学的意義はないと記載がございました。その一方で、90日間亜急性毒性試験の③の試験では、尿沈査、こちらは三リン酸結晶ということがわかっておりまして、こちらの増加が認められていることを考慮して毒性影響とする案を示してございました。それでよいか御検討をお願いしたところ、藤本先生、佐藤先生、豊田先生、平林先生、浅野先生からは毒性影響としてよいのではないかとコメントをいただいております。

相磯先生からは、尿沈査の結晶の増加について、②の試験では血液生化学検査値と病理組織学的検査で異常が認められていないので、余剰のリン酸を尿中に排泄している生理的变化ではないかと推測されるので、毒性影響ではないと判断します。③の試験につきましては、無機リンの増加のほうに認められておりますので、尿路系からの生理的な排泄が追いつかなくなっているのかもしれない。病理組織学的な変化は伴わないが、生理的なクラランスを逸脱している可能性が示唆されることから毒性影響と考えます。血液生化学的検査で無機リンの増加が毒性影響で尿沈査は二次的な変化になるとコメントをいただいております。

②の試験では、尿沈査増加以外の血液生化学的な結果が出ていないこと、③のほうでは血液生化学的な検査値にも影響が出ているというところもあわせまして、こちらは所見として、どのように判断したらよいか御検討をお願いしたいと思います。よろしく願いいたします。

○横山課長補佐

すみません、先ほどお調べするとお伝えした23ページの代謝物の毒性試験に用いられたものは、報告書の情報ですと、メピコートクロリドの4-ヒドロキシ体と記載がございましたので、クロールのイオンは一緒にあるものと思われます。そうしますと、この表13の代謝物Bという表記は、こちらは代謝物としてはクロリドがないようなものなので、脚注か何かをつけたほうがよろしいですか。

○平塚座長代理

実際にこの試験に使われたのはクロライド体なので、脚注をつけられたほうがよろしいと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。

○濱砂課長補佐

亜急性毒性試験の続きをよろしいでしょうか。30ページの7行目から（7）90日間亜急性毒性試験（マウス）についてです。こちらにつきまして、本試験では、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったもので、無毒性量は雌雄とも最高用量の

8,100 ppmであると考えられたという案になってございます。

19行目からの（８）90日間亜急性毒性試験（イヌ）につきまして、毒性所見につきましては表26に示されてございます。無毒性量は雌雄とも1,000 ppmであると考えられたという結果になってございます。

相磯先生より、RBC、Hb及びHt減少等につきまして、雌雄を平均した評価となっていると御指摘をいただいております。脚注にするか、雌雄を合わせた表にするか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、こちらは脚注に案として追記してございますので、御確認いただければと思います。

31ページの13行目からは（９）90日間亜急性毒性試験（ラット）についてです。7,500 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が認められましたので、無毒性量は雌雄とも3,770 ppmであると考えられた。亜急性神経毒性は認められなかったという案になってございます。

以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

まず最初が26ページ、ARfDのエンドポイントとしないということに関しましては、全ての毒性の先生から了承をいただいております。

10,000 ppm最高用量の雌雄で、血清ヨウ素の減少が発育不良による二次的な変化ではということで、削ってはいかがでしょうかとの相磯先生の御意見ですけれども、この点につきましてはいかがでしょうか。これは血清のヨウ素が有意に下がっていますので、毒性所見として入れてもいいのかなと思いますけれども、二次的な変化ということで、それもわからないですね。そういうところが二次的な変化だと入れないというルールもなかったと思うのですけれども、豊田先生はいかがでしょうか。

○豊田専門委員

すみません、不勉強で単純にヨウ素の減少と言うと、甲状腺ホルモンですとか、そういったものの減少かなと考えて、二次的と単純には言えないかなと思って、私は残したほうがいいかなと思いました。

○浅野座長

平林先生はいかがですか。

○平林専門委員

機序がはっきりわかっているものであればともかく、二次的な変化かどうかということもはっきりしないということであれば、毒性として残していいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、この部分はメカニズムをしっかりと見ているわけではありませぬので、発育不良によるかどうかも含め、これは結局、体重増加抑制がある試験は全部、血清ヨウ素が減少し

ているというわけでもないので、この所見は残していただいてよろしいですか。

続きまして、26ページに修文が入っていて、27ページに豊田先生から御指摘いただいたところの修正が加わっています。(3)のイヌの試験にも平林先生と豊田先生からいただいた修正部分が加わっていますけれども、この部分はよろしいでしょうか。

そうしたら、28ページの尿沈査の話になります。雄で尿沈査の三リン酸結晶の増加が認められているというところで、事務局で毒性として追加していただいたのですけれども、ここでさらに血中のリンの濃度が上がった段階で毒性と判断してはどうかということ。そういう御意見を相磯先生からいただいています。これについてはいかがでしょうか。毒性の先生は、今日はお二人しかいないのですけれども、豊田先生。

○豊田専門委員

相磯先生の御考察もなるほどと思う部分があるのですけれども、ただ、インシデンスとして、②のほうでは対照群に対して高用量群で8例でしたので、③の試験でも対照群で結晶の頻度として測っているのですけれども、対照群0に対して10と上がっていますので、それを考えると単純に推測で毒性影響ではないと判断するのは難しいのかなと思って、残したほうがよいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

○吉田委員

大変申しわけないのですが、先生方に考えていただきたいのは、投与による影響と毒性影響はきちんと切り分けるということが大切なので、そこを先生方にはいつも考えていただければと思います。やはり毒性試験では尿検査もいたしますし、病理の検査もいたしますし、血液もとりますよね。例えば、ラットでは1回だけだったりしますけれども、ものによっては何回も採血をしたりする場合があります。イヌだと余計に採血をしたりします。今回の場合、確かに排泄経路とかはあるかもしれませんが、何らかの腎機能に対する毒性、アドバースエフェクトが出ているかどうかというところをエンドポイントに毒性担当の先生方に見ていただければ、ありがたいと思います。よろしくお願いします。

○浅野座長

わかりました。今、器質的な変化は、結局これはみられていませんよね。病理変化も含めまして。ただ、血中のリンが上がる。これと付随した尿沈査というのはいいと思うので、この剤につきましては、血中のリンが増加している時点、血清でそのような所見が認められたところで毒性と判断するというところでよろしいでしょうか。

では、90日間のラットで認められた毒性所見の高用量の血中のリンと尿沈査を含めて記載していただいて、その前の段階、雄の8,000 ppmの尿沈査の増加につきましては、これは毒性所見としない。

○横山課長補佐

28ページの14行目に書いてある雄の所見はしないということですね。

○浅野座長

しないということですのでよろしいですね。

あとは亜急性に関しましてはないと思いますので、これにプラスしてコメントのある先生方はいらっしゃいますでしょうか。

そうしましたら、慢性毒性試験のところに進めていってください。

○濱砂課長補佐

31ページの26行目より11. 慢性毒性試験及び発がん性試験についてです。

27行目からの(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①につきまして、こちらは(2)とあわせて現在のADIの設定根拠の試験となっているものでございます。ヘモジデリン沈着の部位ついて、こちらは腎ではなく脾ということで、豊田先生、平林先生より修正をいただいております。本試験におきまして、雄では1,800 ppm投与群で脾ヘモジデリン沈着が認められ、雌ではいずれの投与群においても影響は認められなかったもので、無毒性量は雄で600 ppm、雌で本試験の最高用量1,800 ppmであると考えられたということになってございます。

12行目から、(2) 追加試験として実施された試験につきましては、毒性所見は表30に示されてございます。本試験において無毒性量は雌雄とも6,000 ppm未満であると考えられたということで、29行目以下、一部、豊田先生より記載整備をいただいておりますが、①、②の総合評価としまして、無毒性量は雄で600 ppm、雌で1,800 ppmであると考えられたという案になってございます。

3行目の下の事務局ボックスですが、こちらは6,000 ppm投与群の雌雄で投与2時間後に流涎が認められていることにつきまして、ARfDのエンドポイントとし、こちらは①の結果では流涎は認められていませんので、ARfDのNOAELとして1,800 ppmとすることについて御検討をお願いしておりまして、各先生方より1,800 ppmで了承するとのコメントをいただいております。

先ほど親委員の先生より御指摘をいただいておりますが、①と②の試験で先ほど申し上げましたヘモジデリン沈着につきまして、HE染色等で特に毒性所見は認められず、褐色色素等も認められない中で、ヘモジデリン沈着としたときにグレードが変わったというものです。こちらについて毒性所見としてよいかどうか御検討をお願いできればと思っております。②につきましても、雄の6,000 ppm投与群で脾ヘモジデリン沈着が出ておりますので、こちらのほうもあわせて御検討をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

33ページの5行目から(3) 2年間慢性毒性試験(ラット)についてです。7行目の部分で豊田先生より記載整備をいただいております。ありがとうございます。こちらで認められた毒性所見は表32に示されてございます。こちらは慢性毒性試験なので、13行目の部分に腫瘍性病変の記載がありますが、こちらは削除させていただければと思います。申しわけございません。表32の中のタイトルでも非腫瘍性病変と記載しておりますが、こち

らも削除させていただければと思います。大変申しわけございません。

こちらは5,790 ppm投与群の雌雄で各毒性所見が認められておりますので、無毒性量は雌雄とも2,320 ppmであると考えられたという記載になっております。

また、表の中で雄の5,790 ppmで、こちらも尿沈査（三リン酸結晶）の増加が認められておりますが、先ほどの御議論を踏まえまして、こちらも削除してよいか御検討をいただければと思います。よろしくお願いいたします。

34ページの6行目からは（4）2年間発がん性試験（ラット）①でございます。本試験において検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められず、9,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも3,000 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったという案になっております。

19行目からの②の試験につきまして、こちらも検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったという記載になってございまして、さらに5,790 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び摂餌量減少が、同群の雄で前立腺胞萎縮、雌で乳腺分泌物、卵巣囊拡張、舌下腺房萎縮、子宮での線維化、扁平上皮過形成及び間質過形成が認められたという案になってございます。

2～6行目にかけまして、こちらは2,320 ppm投与群の雄での体重増加抑制につきまして、ほかの慢性毒性試験における対照群において差が認められないことから、本試験終了時の対照群の体重値が高かったことによるものであつて、検体投与による影響ではないものと考えられたという旨の記載をしております。

相磯先生より、まず体重増加抑制につきまして、そもそも慢性毒性試験で評価したほうがよいという考えなので、削除をするか、仮に残すとしても修文をしたほうがよいということで、9行目以降、相磯先生より修文案をいただいております。相磯先生の修文案としましては、試験終盤における雄の低用量群と中間用量群の体重の有意な低値は、試験終盤における対照群の平均体重の増加によるものということがわかるにしているといったものでございます。

本試験と2年間慢性毒性試験は隣にあわせて配置したほうがよいとのコメントを相磯先生より最後にいただいております。文章を何か残すとなった場合に、慢性毒性試験の後に、こちらは評価書で言いますと11の（3）の慢性毒性試験ですので、そちらを括弧書きで記載したいと考えてございます。こちらの記載について残すかどうか、残すとしたら、どのような記載がよいかをあわせて御検討いただければと思います。よろしくお願いいたします。

本試験におきましての無毒性量につきましては、雌雄とも2,320 ppmであり、発がん性は認められなかったという案になってございます。

36ページ、（6）2年間発がん性試験（マウス）①でございます。こちらは検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかった。雌雄いずれの投与群においても検体投与による影響は認められず、無毒性量は最高用量の3,000 ppmであると考えられた。

発がん性は認められなかったという記載になってございます。

②の試験につきまして、こちらはマウスの種類につきまして、豊田先生よりご修正いただいております。その後の16行目の最後の部分も豊田先生よりご修正をいただいております。申しわけございませんでした。

こちらの試験につきましても、検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められませんでした。また、雄では7,500 ppm投与群で体重増加抑制、雌ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量は雄で2,000 ppm、雌で最高用量の7,500 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったという記載になってございます。

以上、慢性毒性試験及び発がん性試験についてです。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。

まず最初に31～32ページ、イヌの慢性毒性試験です。イヌで認められている所見がこの試験では、まず①のほうではほとんど毒性らしい毒性は出ていなくて、脾臓でのヘモジデリン沈着で、これが鉄染色ということで検出されているということ。ここをもってして、無毒性量はその下の600 ppmということになっています。

イヌの試験②の慢性毒性試験も①の試験で毒性の兆候は弱かったので追加試験で用量を上げたもので、ここでは器質的な変化が認められていると同時に、脾臓のヘモジデリン沈着、鉄染色が雄でやはり認められているというところですね。この場合に多分非常に程度が低い。これはデータも1回見てみてからのほうがいいと思いますけれども、どうですか。

○濱砂課長補佐

抄録ですと、イヌの①の試験につきましては毒74ページをお願いいたします。表5に脾臓及び肝臓のヘモジデリン沈着の程度がございまして、こちらは雄のほうで見ますと、脾臓におきましては対照群でグレード1が6例、グレード2が0例です。それが1,800 ppm投与群ですと、グレード1が3例、グレード2が3例となっております。肝臓につきましては、対照群でグレード1が6例、グレード2が0例、1,800 ppm投与群でグレード1が4例、グレード2が2例となっております。

②の試験につきましては、毒82ページを御覧ください。表7の一番下の部分です。脾臓のヘモジデリン沈着につきまして、対照群ですと軽微6例のものから、6,000 ppm投与群ですと軽微2例、軽度4例といったものになってございます。

○浅野座長

ありがとうございます。

ヘモジデリン沈着自体は非常に軽微なのですね。一般的には、溶血性貧血とか血液データを伴って出てくるところで病理変化をあわせて見ているというところが多いのですけれども、病理変化が先に出てくるということはあるのですか。それを判断するということは。

○吉田委員

私が若干気にしましたのは、日本語訳のよくない点ということで、沈着はしているかどうか分からないのですよね。どこに沈着しているかも報告書には、私が見る限りはわからないのですが、ピグメントのストレージと英語では書いてあります。ピグメンテーションではない。そこは病理学的には大きな違いではないかと思います。ですから、申請者をお願いしたいのは、適切な訳にさせていただきたいなと。ヘモジデリン沈着と書いたら、それはどこかの細胞に沈着しているように普通は思いますよね。でも、鉄染色にしてみたら、肝臓と腎臓に数例ずつグレードが1つ上がっている個体が増えていた。ただ、イヌだとかなりの回数を測っていますが、血液は全く動いていないというところでございます。

○浅野座長

海外の評価のことも参考にしたいのですけれども、このヘモジデリン沈着、ピグメンテーション、この鉄染色で上がっているということで、これを毒性変化ととっている国ととっていない国があります。その判断も非常に微妙なところなので、ただし、イヌの90日間では、ヘモグロビンとヘマトクリットの減少は3,000 ppmで出てはいる。その用量と比べてみると差はあるのですけれども、そういうところで毒性と判断をするべきか、これは毒性とは判断しないで、やはり血液学的検査とあわせた変化が出ているというところですかというところ。これも判断は難しいと思いますけれども、毒性の先生方はいかがでしょう。豊田先生はいかがですか。

○豊田専門委員

事務局と吉田先生から御説明をいただいたとおりで、抄録を確認しますと、頻度がそんなに高いわけでもなく、グレードとしては非常に軽微なものですよね。特にごく軽微から軽度になって、それも高頻度というわけでもありませんし、今の吉田先生と事務局の御説明から判断しても、これだけでヘモジデリン沈着があったとは判断できかねるところがありますし、これを毒性ととるのは難しいかなと考えます。

○浅野座長

平林先生も同じような意見ですか。ほかの先生方、佐藤先生、相磯先生からはこの部分のコメントはなかったので、あまりそういう内容というのは、この文面どおりに見たのかなと思うのですけれども、今、詳細にそういう検討をしてみると、非常に弱いというのは私自身も個人的にはそう思わざるを得ない。今、吉田先生から御指摘があったように、これが赤血球を分解したことによる、きちんとしたデポジショナルかどうかははっきりとしませんよね。今ここでの判定としましては、豊田先生、平林先生も御同意していただいているように、脾ヘモジデリン沈着、鉄染色というところで、しかも、このグレードで毒性と判断しないというのが、ここでのエキスパートジャッジになると思うのですけれども、いかがでしょうか。これは相磯先生と佐藤先生にも一度、御意見を伺ったほうがいいですよ。

○横山課長補佐

ここでまずは部会の判断としていただいて、審議の内容をお伝えして、もし何か御意見があれば、承るということでいかがでしょうか。

○浅野座長

わかりました。判断としては、これは脾臓の鉄染色での染色像増加は毒性と判断しないということで、削除していただいてよろしいでしょうか。そうすると、これは総合判断のところは変わってくるのですね。

○濱砂課長補佐

①の試験で雌雄とも1,800 ppmになりまして、②の試験では雄のほうで脾へモジデリン沈着が消えても、ほかの所見がございますので、②の試験は6,000 ppm未満のままということで、総合すると雌雄とも1,800 ppmになるかと思います。

○浅野座長

そうですね。そうしますと、雌雄ともに1,800 ppmというのが無毒性量であると考えられたという結論でよろしいでしょうか。これに対して御意見はありますか。

○吉田委員

先生、そうしましたら、お手数ではございますが、鉄染色における陽性が増えたということは事実なので、それをもう書かないということは、HEでは変化がなかったとか、溶血性貧血がないとか、理由説明が要るか要らないか、これもエキスパートジャッジだから、もういいですよということならば、それはそれでよろしいかと思うのですが、議事録に残りますし、そこだけは先生方に御議論いただきまして、進めていただければ何よりと思います。

○浅野座長

わかりました。ヘモジデリン沈着という形にした場合には、毒性として何でとらなかったかという質問が必ず出ると思います。ですから、この試験におきましては、貧血を表すヘモジデリンとしての沈着がきちんと評価できていないということから、又は鉄染色による判定でグレードが低いということから、毒性影響としなかったと明文化をしたほうが私はいいと思うので、これをつけてもらってよろしいでしょうか。

○林専門委員

門外漢なのですが、今の座長がサマライズされたことは議事録として、きちんと残りますので、この場でも、これはもう要らないと判断をされたのだったら、そのまま記載しなくても全く問題ないのではないかと思います。

○浅野座長

では、いかがでしょうか。そうですね。そういうふうに判断をしているわけですからね。きちんと毒性ではないと判断をして、それはここで議論した後での話ですので、わかりました。では、ここは何も書かずに、毒性と判断しないということでよろしく願いいたします。

次に、ラットのほうです。これも修文が幾つかあります。表32の尿沈査、この部分は先

ほどの例からしますと、毒性所見としては除くということによろしいですね。あとは修文どおりによろしいですか。

それから、今度は35ページの相磯先生がいろいろと書いていただいたものですが、結局、結論として、この体重増加抑制が認められたというのが偶発的な、対照群の伸びと比べてという話で書いてありますので、これも検体投与による影響ではないと判断したところで、やはり削除のほうがすっきりしてよろしいと思いますが、いかがでしょうか。ここは相磯先生に修文まで考えていただいたのですけれども、最初の相磯先生の御意見のとおり、この部分は除いて、修文を考えたり、議論したりした上で、この内容についての検討をした上で影響なしと判断したので、この部分は削除ということによろしいでしょうか。

これで大丈夫ですね。あとは36ページのマウスの試験も含めて、全体を通して、ほかに追加の御意見はありますでしょうか。では、一般毒性に関しましては、これによろしいでしょうか。発がん性と一般毒性については、これで進めていきたいと思います。

そうしましたら、37ページの生殖発生毒性試験のところをよろしくお願いします。

○濱砂課長補佐

12. 生殖発生毒性試験についてです。

2行目より（1）2世代繁殖試験（ラット）についてです。こちらは各投与群で認められた毒性所見は表38に示されてございます。無毒性量は親動物及び児動物とも1,500 ppmであると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかったという案になってございます。

38ページの3行目からのボックスですが、こちらはまず①としまして、P世代の雌の5,000 ppm投与群で認められた妊娠期間短縮につきまして、F₁世代では認められず、対照群との差は僅かであったことから、検体投与による影響としないという案でよいか。②としまして、同投与群で認められた振戦、過敏症等については哺育時以降で認められたことからARfDのエンドポイントとしないという案でよいかを伺っておりまして、各先生より事務局案でよいというコメントをいただいております。

38ページ、5行目から（3）3世代繁殖試験（ラット）についてです。8行目から記載していますが、各世代における第2産の母動物のうち20匹を妊娠20日に帝王切開して、胎児に及ぼす影響も検討された試験でございます。

13行目からですが、親動物、児動物及び胎児ともいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったという記載になってございまして、無毒性量は親動物及び児動物とも本試験の最高用量の3,000 ppmであると考えられた。繁殖能に対する影響は認められなかったという案になってございます。

5行目下からのボックスですが、こちらは胎児に及ぼす影響の部分につきまして、本試験は混餌投与であり、発生毒性試験のガイドラインに沿っていないため、催奇形性の有無については特には記載しないという案になってございまして、それによろしいか伺っております。こちらは各先生より御了解をいただいております。桑形先生から、本条件下

での催奇形性なしは判断できると思うけれども、評価書案の作成ルールに従っていただければよいとのコメントもいただいております。

39ページの7行目から(3)発生毒性試験(ラット)①です。本試験につきましては、混餌投与であり、平均検体摂取量が不明であるため、参考資料とする案になってございます。本試験において母動物及び胎児とも、いずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったという案になってございます。

15行目からは(4)発生毒性試験(ラット)②につきまして、認められた毒性所見につきましては表40に示されてございます。表40の所見名について、桑形先生より御修正いただいております。無毒性量につきましては、母動物で150 mg/kg体重/日、胎児では最高用量300 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったという記載になってございます。

40ページの4行目の下のボックスでございますが、母動物の最高用量で認められた振戦、不安定歩行等の所見、体重増加量抑制、摂餌量減少につきまして、いずれも投与初期に認められることからARfDのエンドポイントとする案につきまして、各先生から御了解をいただいております。堀本先生より、抄録の内容に指摘をいただいております。こちらは本日お配りした抄録には修正が反映されてございます。

40ページの6行目から(5)発生毒性試験(ウサギ)①です。こちらは現在の案ですと参考資料になっているものでございます。脚注のところですが、こちらは母動物の100mg/kg体重/日以上投与群におきまして、死亡及び流産により胎児数が十分でなかったことから参考資料としたという案になってございます。

9行目からですから、母動物では150 mg/kg体重/日投与群で死亡、体重減少、100 mg/kg体重/日以上投与群で一般状態、50 mg/kg体重/日以上投与群で流産並びに体重増加抑制及び摂餌量減少が認められたという結果になってございまして、胎児につきましては、150 mg/kg体重/日投与群で低体重及び胎盤重量減少が認められたという結果になってございます。

先に41ページの2行目からの②の試験も説明させていただければと思います。こちらは追加試験として実施されたものでございます。母動物では100 mg/kg体重/日投与群で早産が、胎児では75 mg/kg体重/日以上投与群で体長減少が認められたので、無毒性量は、母動物で75、胎児だと75未満であると考えられた。催奇形性は認められなかったという案になってございます。

41ページの上の部分のボックスで、こちらは②の試験とも関連しますが、まず①の試験について、参考資料とする案でよい。また、胎児の毒性所見を記載するか否かについて御検討を事前をお願いしてございました。

山本先生からは、参考資料なので記載しなくてもよいと思いますとのコメントをいただいております。

桑形先生からは、①の試験と②の試験ともに古いガイドラインでの実施ですが、①の試

験の結果は②の追加試験に続くので、参考資料として胎児の結果も記載することでよいのではと考えます。また、投与による流産は100mg/kg以上と考え、これらの群では胎児死亡・吸収胚の増加がみられている。投与初期の母動物の体重への影響は50mg/kg以上でみられているが、50では胎児への影響はないと考えていますとのコメントをいただいております。

堀本先生からは、②は①の追加試験であり、しかも投与群2用量しか設定されていないので、これまでの対応だと①と②の試験結果を総合評価していたように思います。この場合も総合評価は可能だと思います。流涎については桑形先生の判断を支持しますとのコメントをいただいております。

桑形先生、堀本先生からのコメントにあったような総合評価ができるとした場合の事務局案を13行目以下に書いているのですけれども、その前に40ページにお戻りいただきまして、11行目の流産の50以上のところで、桑形先生、堀本先生から、こちらは100からを影響としたほうがよいのではないかとというコメントをいただいております。

さらに、13行目の体重増加抑制及び摂餌量減少につきまして、抄録の毒186ページをお願いいたします。試験結果の概要がございまして、表の真ん中の部分に摂餌量がありまして、その2つ下に体重増加がございまして、それぞれの値を見ますと、摂餌量は50から有意差が認められておりまして、体重増加は100から有意差は出ているといったものでございます。事務局案で50からということにしているのですけれども、こちらは50からとってよいか御検討をあわせてお願いできればと思います。それに伴いまして、総合評価をする場合の母動物及び胎児の無毒性量について、あわせて修文になるかなと考えてございます。

41ページの15行目の最後のところで、催奇形性は認められなかったという記載について、そう判断できるかも含めて御検討をあわせてお願いしたいと思います。よろしくお願いいたします。

ウサギの②の試験で、こちらは山本先生から、母動物の100 mg/kgでの早産が、抄録及び資料を拝見しても100 mg/kgで観察された早産は投与の影響とは思いませんが、いかがでしょうかとコメントをいただいております。こちらの早産につきましては、抄録の毒190ページの真ん中の少し下のところに、流産、早産の表がございまして、100ですと妊娠27日と29日で1例ずつあるといったものでございます。こちらについて、毒性所見とするかどうか御検討をお願いできればと思います。よろしくお願いいたします。

41ページの17行目からの(7)発生毒性試験(ウサギ)③につきましては、母動物で150 mg/kg体重/日投与群で早産、100 mg/kg体重/日以上で体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められなかったので、無毒性量として母動物で50 mg/kg、胎児で最高用量の150 mg/kgであると考えられた。催奇形性は認められなかったという案になってございます。

10行目の下のボックスですが、母動物の最高用量投与群での体重減少について、対照群との差が僅かであったことから、ARfDのエンドポイントとしないということにつきまして

て、御検討をお願いしておりました。山本先生、桑形先生より、事務局案でよいと思いますとのコメントをいただいております。

堀本先生からは、「僅か」という表現は曖昧で、ARfDの判断基準があつて上記のように判断されるのであれば結構ですが、ないのであれば都合よく使わないほうがよい。むしろ報告書のデータにある有意差のみられた期間、150ですと妊娠11～14日、14～16日、100では11～14日とあるので、こちらを明確な毒性影響と判断したほうがよいと思います。このことに基づいてARfDのエンドポイントとしなかったと判断したではいかがでしょうか。御検討くださいとのコメントをいただいております。こちらは堀本先生のコメントに基づきまして、2～3行目にかけて認められた日について修正を行っております。このような記載でよろしいか御検討をお願いできればと思います。

42ページの12行目からは、(8) 発達神経毒性試験（ラット）についてです。児動物につきましては、生後11～21日に強制経口投与された試験でございます。本試験におきまして、母動物ではいずれの投与群においても検体投与による影響は認められず、児動物では60の最高投与群で死亡数の増加が認められたので、無毒性量は母動物では本試験の最高用量60mg/kg、児動物では30mg/kgであると考えられた。発達神経毒性は認められなかったという案になってございます。

こちらは5行目下の事務局ボックスですが、児動物の60mg/kgの強制経口投与を開始した生後11日から認められた死亡について、ARfDのエンドポイントとするということにつきまして、山本先生からは問題ないと思いますとのコメントがございます。

桑形先生からは、生後10日まで母動物に投与されて、母乳経由で暴露を受けている。本化合物の薬理作用を示すニコチン性アセチルコリン活性化受容体の機能が生後10日より前には未発達であることが明らかであれば、生後11日以降の児の死亡をエンドポイントとしてよいと思いますとのコメントが。

堀本先生からは、用量設定試験のデータと比較しても、再現性、整合性があつて、ARfDと採用することについて支持します。ちなみに児の死亡発現が224例中22例で、15例が生後11～14日、7例が生後15～21日と報告書には記載されています。死亡数の増加について、これがどの程度なのかわかるようにしてはいかがでしょうかというコメント。また、抄録についても御指摘をいただいております。

42ページの21～22行目のところで、こちらは生後11～14日での15例の死亡と、生後15～21日での7例の死亡及び全体の母数の224例を追加してございます。このような追記の修正案でよろしいか御検討をあわせてお願いできればと思います。よろしく願いいたします。

2行目のところにつきましては、後ほど御審議をお願いしたいと思っております、その他の試験の中にあるラットの児動物を用いた11日間投与試験がございまして、豊田先生よりセットにしたほうがよいというコメントをいただいておりますので、こちらは(2)に括弧書きで参照できるように記載を追記してございまして、このような記載でよろしい

かあわせて御検討をお願いできればと思います。

生殖発生毒性試験については以上です。よろしくお願いいたします。

○浅野座長

どうもありがとうございます。

37ページからの生殖発生毒性試験を見ていきますと、まず、38ページの事務局からの検討事項は山本先生、桑形先生、堀本先生、お三方とも事務局案どおりでよいということで、39ページに進ませていただきます。

39ページの事務局案の発生毒性試験のガイドラインに沿っていないため、催奇形性の有無については特に記載しなかったというところですね。本試験の扱いも含めてというところで、桑形先生から催奇形性なしと判断できるけれども、ルールに従ってということなのですが、これは一般的に今までの記載の仕方も事務局案どおりだったということですか。

○横山課長補佐

はい。過去に同様の試験設計で実施されたものについて、今のガイドラインですと妊娠期間の一部で投与されているようなこともありますし、こういった試験について、胎児へのいわゆる今のガイドラインに沿ったような判断はできないからという理由で判断しなかったという前例があったので、それにならって整理させていただいた案とさせていただきます。

○浅野座長

わかりました。桑形先生は今の御意見でよろしいですか。

○桑形専門委員

結構です。

○浅野座長

どうぞ。

○吉田委員

事務局、3世代ですね。帝王切開をしたは削除しないと、帝王切開した結果は何らここに記載されていないですね。

○濱砂課長補佐

結果自体、胎児の影響については13行目です。胎児とも、いずれの投与群においても影響が認められないということです。

○吉田委員

これでもう全部網羅ということですね。わかりました。

○浅野座長

それでは、次に40ページです。桑形先生から表の中の修文をいただいています。事務局のコメントにも、不安定と「定」が入りますよね。これは山本先生、よろしいですね。

この部分のARfDのエンドポイントとしてよいかというところは、山本先生、桑形先生から賛同されています。堀本先生もオーケーですけれども、コメントがあって、誤記があ

った。

○濱砂課長補佐

抄録のほうを修正されております。

○浅野座長

ありがとうございます。

次の（５）発生毒性試験（ウサギ）①のところで、こちらのほうが41ページに先生方から御意見をいただいています。まずウサギの発生毒性試験に関しましては、①と②、40ページと41ページがあって、40ページのほうがnon-GLPの参考資料として設定してあるのですけれども、総合的な評価が両方の試験をあわせてできるという御意見が桑形先生と堀本先生で、山本先生は記載しなくても参考資料のほうがいいのではないかという話だったのですけれども、これは両方あわせてということによろしいですか。

○山本専門委員

結構だと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

流産が100 mg/kg以上ということと、体重増加抑制、摂餌量減少もきちんと認められたのは100 mg以上ということで、100からの考え方に関しましては、桑形先生、いかがですか。

○桑形専門委員

抄録の毒186ページに試験の概要が出ているのですけれども、ちょっと待ってください。

○濱砂課長補佐

①の試験ですと、毒186の上から6つ目くらいのボックスに流産動物数がございまして、これは50で1例、100ですと8となっていますが、報告書を見たら6で、6が正しいかと思っております。150では4という例数が認められているというものでございます。

○桑形専門委員

すみません、見つけられませんでした。今、事務局からの説明のとおり、毒168の表を見ますと、流産動物が50で1例、100で8例、150で4例ということで、50 mgで認められた流産というのは、私はほかのパラメータから考えても、毒性としなくてよいのではないかと判断して、この剤による影響とする流産は100 mg以上で発現したと考えました。

体重増加ですけれども、同じ表の下3分の2くらいの体重増加がありますが、妊娠6～12日の体重増加を見ると、50 mgで-32.6 g、100が-33.1 g、150が-130.1 gということで、私は50 mg以上の群で体重増加抑制がみられると判断してきました。

続きますと、①、②の試験はいずれも今のガイドラインよりも1日前から投与が始まっています。その関係で若干毒性の出方が普段と異なっているように感じます。①の用量でわりと毒性が強く出たのですけれども、③の試験で今のガイドラインに沿って同じ用量でやった結果がきちんと得られています。①、②はそのような背景がありますので、1日前

から投与したときの毒性のプロファイルとしてはこんなものが見られると記載するという方向で、①、②を総合判断として、評価としては③のみできちんと評価をしたと持っていてはいかがかと思って、本日は参りました。

以上です。

○浅野座長

そうしますと、41ページの13行目からの総合判断、①、②の総合判断になると思いますけれども、これは必要ないということですか。

○桑形専門委員

あります。

○浅野座長

これはあった上で、最終的に重要な判断は42ページの判断ということでよろしいですか。これは事務局のほうは大丈夫でしょうか。

○横山課長補佐

そうしますと、①と②の試験の総合判断ということで一旦、41ページの13行目からのように御判断いただき、さらに③の試験もあわせて御覧いただいて、ウサギの無毒性量がどのあたりにあるかを見極めていただくというような、具体的に今、母動物で①、②ですと50で体重増加抑制が影響になっていて、③ですと50は何もないというようなところがありまして、というところをあわせて考えると、50はかなり軽度で無毒性量に近いと考えてよいのかどうかという点を少し御議論いただけると、後の整理がいいかなと思いました。

○桑形専門委員

①、②をまとめるのであれば、1日前から投与しているということを一言入れたほうがいいかと思います。もう一つの案としては、もう①と②のNOAELを全く記載せずに結果のみを入れる。

○吉田委員

それは何ですか。

○桑形専門委員

混乱するのかなと思ったのですけれども。

○吉田委員

多分、事務局が気にしているのは、これがADIになりそうなのです。となりますと、それが3つのうち2つの試験では母毒性のNOAELがとれていない状態で、③ではとれていますよね。ただ、出たという結果に対してどう考えるかということがありまして、恐らく年数のことは、ちょうどGLPの開始年にかかっているのですね。1979年だから、施行されてすぐにGLPを、1981年でもよくGLP試験で行われたなというくらいのものだと思います。恐らく1979年の試験もGLPのような内容でしたのだと思うのですけれども、50年代の試験とか60年代の試験とは大分クオリティーとしては違うのではないかと、その当時にいた私は思います。

御提案としては、このウサギの発生毒性試験の母毒性のNOAELを50とするか、例えば、そうでなくて、どう御判断するかというのは考えていただいて、発達神経毒性のほうも進まれるというのはいかがですか。事務局、ここでジャッジしてしまったほうがいいですか。

○横山課長補佐

総合的に御覧いただければ。

○浅野座長

よろしいですか。毒168ページで、流産に関しましては100以上で判断していただきましたよね。今、残っているのは体重増加抑制と摂餌量減少の判断ですけれども、このサマライズの数字を見てみましても、最初のうちは確かに32.6 gが50で残っています。これは体重増加が－32.6 gですよ。ここは有意差は特にないわけですよ。有意差があるのは100、150で、しかも、ほかのパラメータ、摂餌量は妊娠6～12日も最初は83 gがありますけれども、通して認められるのが100、150というのが頻繁に認められているので、ここを毒性と判断して、①、②におきましても、無毒性量は母動物50としてはいかがですか。

○桑形専門委員

もう一つ質問なのですけれども、ガイドラインが違って、1日前から投与した試験を評価対象と今までしてきたのか。あるいはせっかく③の試験がきちんとあるのだから、①、②は参考資料扱いという形で記載をして、③で最後の評価に持っていくというのは可能なのでしょうか。私は1日前で、やはり妊娠6日と妊娠7日は胚の状態が全然違うので、同じ用量を打つと全か無かくらいの差が出る時期なので、あり得るなと思ってデータを見てきたのです。だから、①～③を無理やり一緒にしないで、①、②だけを参考データにするのか、総合判断にしても参考として記載をする。この剤の発生毒性の評価としては③だけで評価をするというふうにしたらいいいと思って来たのですけれども、それは今までの例で可能なのでしょうか。

○横山課長補佐

ぴったり同じ例はないので御紹介ができないのですけれども、今、先生の御意見を伺った範囲ですと、いわゆる③の試験がきちんと評価するための試験として適切な条件で実施されていて、その前の2つの試験でやや違う毒性が出ているのが、投与期間が違って、今のガイドラインとはもし違うとおっしゃっていただくのであれば、その条件を明記して、③の試験のほうのエビデンスが高いと考えたということもあるかなと思ったのですけれども、すみません。

○桑形専門委員

昔の試験はそれで評価してきましたものね。たまたまこれはクロスして。

○吉田委員

恐らく胎児への影響は、今の桑形先生の御説明で説明できると思うのですけれども、それは母毒性に関しても1日の差でそんなに差がありますか。報告書を拝見しますと、①の試験はちょうどきれいな摂餌量の表がありますので、それを先生方に見ていただければと

思うのですけれども、タブの18で107ページあって、その43ページがグラフになっていて、1979年のこの試験だと思うのですけれども、43/107ページのFigure 2です。これが“food consumption”ですよね。これで見ると、投与期間があって確かにコントロールと次の50でしたか。group 2の間は空いているのですけれども、その前の日から少し差が出ています。多分これは結構まめに摂餌量を測っているような動きですよね。

○濱砂課長補佐

50はgroup 3です。

○吉田委員

50はgroup 3。では、下がっていますね。となると、このgroup 2はネガティブコントロールなのか、ビークルコントロールだけということですか。

○濱砂課長補佐

そうです。蒸留水のみを投与しています。

○吉田委員

group 2は蒸留水のみデータか。では、このgroup 2とgroup 3のこの違いをと思うと、やはり若干下がっていますかね。“aqua”と確かに書いてあります。私はいけるかなと思ったのですけれども、あまり役に立たなかったですね。

問題は、これが母毒性のことを、確かに試験③では今のガイドラインの投与期間で出ていなくて、ただ、系統は同じですよ。同じヒマラヤウサギを使っているということがあるから、先生方の議論でそれがかなり堅牢性のあるものならば、私は特にと思うのですけれども、3つのうちの試験でたった1日の試験で、それも催奇形ではなくて母毒性ということで出た一般状態の変化は。それがADIの設定なり急性参照用量にかなりクリティカルなエンドポイントになってくるものですから、この上2つを参考資料としてもよいかということ先生方に御議論いただきたいと思います。

○桑形専門委員

1つ情報なのですけれども、今、吉田先生がおっしゃったように、私も3試験の実施年数とかウサギの系統を報告書から拾ってみると、用量は①と③で同じですけれども、ウサギの週齢は①では23～29週のウサギを使っています。③の試験は22～27週ですから、使った週齢と系統はほとんど変わりありません。ただ、①で使われたウサギの体重ですけれども、1,712～2,576 gの範囲の動物を使っているのですが、③では大きくて2,419～2,896 g、すなわち①で使われた動物にクロスをちょっとしないくらいに体重が違うのです。そうすると、用量が一緒ですから、最初に打たれた用量の逆ですね。ちょっと今のは、参考にしないでください。

○山本専門委員

1日早いと流産をすごくしますよね。結局、母体の状況が着床する、しないのちょうど際のところであって、例えば、人間であれば、つわりしたり、お母さんは着床するということに対する拒絶反応を何とか抑え込んでいるときなので、早めにそれを与えられると御

飯も食べたくなくなるかもしれないし、その1日で、その後は摂餌量も変わらなくなっているということは、この1日はかなり大きいものだと思うので、桑形先生がおっしゃっているように参考資料ということで、③できちんと今の基準に合っている投与をしたときのものを評価するというのが、私は筋ではないかと思っております。

○浅野座長

よろしいですか。確認ですけれども、(7)のウサギの③の試験だけで評価がきちんできていますよね。ほかの評価できているかどうかはわからない、ガイドラインと違う設定での試験を無理くり入れるよりも、③できちんと評価してしまえばいいのではないのでしょうか。今の議論を聞いていると、それが一番すっきりすると思います。

○森田専門委員

1点追加ですけれども、これは原体と工業用原液と2種類が使われています。新しいGLPの試験は全て工業用原液を使っていますので、そちらを主体として扱うのがいいのではないかと思います。実際には毒性プロファイルは同じだろうということでやっていますが、医薬品ではありうることで、結晶構造等の違いが毒性プロファイルに影響を及ぼすような可能性を踏まえると、工業用原液のデータを主体と考えるのがいいのではないかと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

先生方の御意見を総合すると、しっかりと評価できているこの③の試験がメインで、これが結論でいいと思います。①、②に関しては参考資料とする場合でも無毒性量は書かなくていいわけですね。ですから、無毒性量は発生毒性試験のウサギでは50 mg、母動物では50 mg、胎児で150 mg。これがまた①、②とかけ離れた数字ではないと思いますので、その結論にしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

資料の整理ですけれども、①、②は参考資料とすることとして、その理由としては、着床の1日前から投与開始していることから、という理由でよろしいですか。

○山本専門委員

投与期間が違っている。

○横山課長補佐

投与期間がガイドラインに定められた期間と違い、母毒性を判断するには条件として適切でなかったからというような。

○吉田委員

それは多分、今まで横並びのところだと、(6)がなければいいですけれども、それで判断をしてきてしまったとなると、若干あるかもしれない。今の先生の御判断は私が口を挟むところではないのです。桑形先生がおっしゃった、そんなに体重が違うのは不思議ですよ。ウサギで800 g違う。そういう意味でも①の試験は使いづらいという根拠にはならな

いのですか。それかメーカーに、そのときのコントロールはないか。

○浅野座長

どうぞ。

○林専門委員

これは今までに参考資料にしたときに、参考資料にする理由を全て書いていましたか。大体のものは書いていたと思うのだけれども。

○吉田委員

書いていました。

○横山課長補佐

特に最近は全部書いています。

○林専門委員

では、その参考資料にした説明は専門分野の方に少し作文をしていただくということで、先に進むのはいかがでしょうか。

○桑形専門委員

考えさせてください。先をお願いします。

○浅野座長

これはnon-GLPだからというのではいかがですか。今のガイドラインの試験のプロトコルの条件に沿っていない。

○横山課長補佐

古い剤ですとnon-GLPでも評価していただいているものがあって、内容を御覧いただきまして、どうも信じられない点があるとか、そういったことでしたら、non-GLPだからという理由はあるかもしれませんが、中身も先生方に御覧いただいていますので、そういった点では、その点だけを理由にというのはあまり前例がございません。

○浅野座長

そうしたら、お手数ですけれども、桑形先生、この最初の試験というのがこういう理由でという、参考資料にするポイントですね。先ほどの体重でもいいですし、投与を開始する時期でも、投与期間が違うというのでも構わないですけれども。

○山本専門委員

投与期間が違うというのが一番大きいので、きちんと書けばいいのではないですか。

○浅野座長

ですよね。その作文をしていただいた上で、参考資料として無毒性量は書かないという形で、適切な判断を下せるのは（7）発生毒性試験（ウサギ）③という形で進めていきたいと思いますので、よろしくお願いします。

次に③の試験ですけれども、これがARfDのエンドポイントとしなかったということで、これは先生方は皆さん、よろしいですね。堀本先生からそこは修文をいただいていますけれども、これでもう完全にARfDは対象外ということになりますよね。ここは堀本先生の

修文を入れた形で修正していただければと思います。

発達神経毒性試験を見ましたか。まだこれからですか。

○濱砂課長補佐

すみません、説明のほうは一通り行っておりますので、御検討をお願いできればと思います。

○浅野座長

一番微妙な発達神経毒性試験ですね。これに関しまして、検体投与による影響は、母動物のほうはいい。児動物のほうですね。これは死亡数が増加していると判断するかどうかのところだと思います。ラットの新生児を用いて11日間投与しています。この生後11日から認められた死亡について、ARfDのエンドポイントとするかどうかという検討項目のところで、桑形先生からはアセチルコリン活性化受容体の機能というポイントもありましたけれども、児動物の死亡発現は224例中22例死亡している。そのうち15例は生後11～14日、7例が15～21日ということが報告書に記載されていることから、これがどの程度になるかということが記載されています。

この部分は結局、ARfDのエンドポイントとするのか、しないのかというところだと思うのですが、これはエンドポイントとして、この試験に関してはよろしいでしょうか。単回投与から出る可能性がある。先ほどのイヌがなくなったので、ADIもこれに入りますけれども、これはよろしいですね。では、これはARfDのエンドポイントとして考えてよろしいと思います。

○林専門委員

皆さんがそれで納得されるのだったらいいのですけれども、いつ死んだかというタイミングと、それが本当に最初の投与の影響であるというところのひもづけといいますか、理由づけはよろしいのでしょうか。これを見ていて、それだけが引っかかったのです。毒性であることには違いがないのですけれども、ARfDのエンドポイントと成り得るのかどうか。

○浅野座長

これは初回の投与で死亡した動物は増えていますよね。

○濱砂課長補佐

こちらは報告書のほうに細かい数字がなくて、個体別に拾うしかないのですけれども、申し上げますと、生後11日で5例、生後12日で6例、生後13日で3例、生後14日で1例となっております。あわせて4日間で15例となっております。

○浅野座長

生後11日というのが初回投与後の例ですね。

○濱砂課長補佐

そうです。

○浅野座長

生後11日から投与していますので、それは対照群よりも明らかに数が多くなる。最初の

投与で死亡例がそこから認められていますので、初回投与の影響と判断できると思います。

○林専門委員

その場合、確かに死亡というのは非常に大きなイベントなので、極端な話、1例でも死亡が出れば、それはARfDのエンドポイントとなり得ると考えてよろしいのですか。

○浅野座長

投与して1時間以内に出れば、それはよろしいと思います。

○吉田委員

母動物は10日まで、11日からは児動物。

○桑形専門委員

すみません、ぜひ教えていただきたいのですが、この試験で確かに11日に児動物に初めて打って死んだのは事実ですが、それまでずっと母動物は打たれていて、10日まではその母動物からの乳汁を飲んでいただけで、多少児動物が弱っているというか、そういう中でダイレクトに打ってワンショットで死んだというときにも、死亡という事象が強いから、ARfDとするということではよろしいのですよね。私はそこが混乱して、ワンショットというと母動物を介しているから、それをどう考えればいいのかと思って来たのですが、受容体の発達機能とか、いろいろあると思うのですが、その死亡という考え方をお願いします。

○吉田委員

ARfDの設定ポイントはシングルドーズなので、今の桑形先生のおっしゃっているポイントは非常に重要です。先ほど赤池先生から説明があったように、ただ、この剤はニコチン受容体との関連は非常にハイドーズのことであって、そうははっきりしたことは作用としては、この30という用量ではなかなか難しいのかどうかということをもつて赤池先生のコメントをいただきたく。桑形先生のポイントはひょっとしたら、母動物でずっと蓄積した変化、母動物の乳汁経路で暴露した変化で、少し児動物でそこで何か影響を受けたときに出ている可能性もあるだろうと。そのメカニズム試験として行われた試験というのは直接投与していて、そこはたしか1段高いところからしか死亡は出ていないということが多分あると思うので、そのあたりをどう考えるかということではないかと思うのですが、赤池先生にこの用量でその変化というのは。

○赤池専門参考人

もうほとんど吉田先生が答えを言っておられましたけれども、まずこの剤は先ほどのパッチクランプの実験からだけで、ニコチン受容体に対するはっきりとした作用があるということは断言できないと考えたほうが良いと思います。何らかの刺激作用がある可能性はもちろん棄却できません。ただ、いずれにしても、非常に高濃度でないと恐らく出ないと考えられますので、今ここで見ているような投与量では、ニコチン受容体というファクターは考える必要がないと判断いたします。

○浅野座長

要するにメカニズムは完全に解明しているわけではないですけども、単回で死亡したという事実があるわけですね。

○赤池専門参考人

ただ、そこにニコチン受容体に関与する可能性、あるいはニコチン受容体刺激を介して毒性が出ているということは考えにくいということです。

○浅野座長

結局その単回投与で死亡例が認められているので、これはARfDのエンドポイントとするのではないのでしょうか。

そうですね。だから、これはARfDのエンドポイントとしていいと思います。何かありますか。

○桑形専門委員

大丈夫です。

○浅野座長

生殖発生に関しては、これでよろしいですか。大丈夫ですか。

では、続いて、最後に遺伝毒性試験のところをお願いします。

○濱砂課長補佐

43ページの7行目から13. 遺伝毒性試験です。メピコートクロリド（原体又は工業用原液）の細菌を用いたDNA修復試験及び復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣由来細胞を用いた遺伝子突然変異試験及び染色体異常試験、ラット初代培養肝細胞を用いたUDS試験並びにマウスを用いた*in vivo*小核試験及び優性致死試験が実施されておりまして、結果は表41に示されているとおり全て陰性であり、メピコートクロリドに遺伝毒性はないものと考えられたという案になっております。

こちらは本文中の記載又は表の中につきまして、森田先生から記載整備のコメントをいただいております。林先生より、森田先生の修文に同意いたしますとのコメントもいただいております。

若栗先生より、こちらは表中の処理濃度を3桁に丸めている場合と4桁で記載している場合があるようです。どういうふうになっていますかということですが、こちらはすみません、処理濃度等については設定されたものは丸めずに記載するということになってございますので、丸めない値で修正を行ってございます。御確認いただけますと幸いです。よろしくお願いいたします。

44ページの10行目から代謝物Bで、先ほど報告書を確認しましたところ、クロール体でしたので、こちらについても先ほど同様に脚注を表の中に入れさせていただければと思います。こちらを用いた復帰突然変異試験が実施されておりまして、表42に示されているとおり、陰性であったという結果でございます。

遺伝毒性試験については以上です。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。

43～44ページに森田先生から修文をいただいています。この修正案で大丈夫でしょうか。

○森田専門委員

これで結構です。

○浅野座長

若栗先生から、3桁に丸めている部分で4桁で記載しているというところ、この部分もよろしいですか。

○若栗専門委員

今、事務局の説明でわかりましたので、ありがとうございます。

○浅野座長

そうしましたら、次のところをお願いいたします。

○濱砂課長補佐

45ページの3行目より14. その他の試験についてです。(2)、(3)につきましては、先ほど御議論いただいておりますので、(1) ラット新生児を用いた11日間投与試験について御議論をお願いいたします。

こちらはすみません、まず試験のタイトルですけれども、生後11日以降ですので、新生児という表現より、先ほどの発達神経毒性試験のほうでございました児動物のほうが良いのではないかという御指摘をいただいておりますので、タイトルも含めて御検討をいただければと思います。

本試験における毒性所見について、表43に示してございます。こちらは事務局案としましては、現在の案ですが、60 mg/kg体重以上で死亡が認められたので、無毒性量は30としているものでございます。表43の中で桑形先生から、こちらはラットの200 mgを「死亡(全例)」と御修正いただいておりますので、当初の案ですと、60のところの死亡の脚注の中に200で全例と記載していますので、どういった表現がよろしいか御検討をいただければと思っております。

また、60からの死亡について、ARfDのエンドポイントとしてよいか御検討をお願いしているものでして、佐藤先生、山本先生、桑形先生からは、こちらはエンドポイントとしてよいと。

堀本先生からは、こちらは対照群でも投与1～4日で2例死亡しています。用量設定試験の試験2では75 mg/kg体重で影響がないという結果も得られていますが、こちらは非常に例数が少ない試験で参考にはなりません。発達神経毒性試験では、60 mg/kg体重で明らかな児死亡が出ていましたが、少なくともこの試験の頻度で毒性量と判断するには難しいように思いますとのコメントをいただいております。

浅野先生からは、明らかな異常症状が認められたのは120 mg/kg体重以上で、60ではこの異常が認められず、死亡だけを検体投与によるとしている点は疑問を感じますとのコメントが。

藤本先生からは、そもそもこの試験においてはよくわかりません。このような条件でのARfDをエンドポイントとすべきなのでしょうかとのコメント。

相磯先生からも、ヒトで離乳前のARfDを想定する必要があるでしょうかというコメントをいただいております。

こちらはこのようなコメントをいただいております、ARfDのエンドポイントとしてよいかどうか、60での死亡を所見とするかどうかも含めて御検討をお願いできればと思います。

また、山本先生から、本質的な問題ではないと思いますが、表中の哺育率、こちらは120以上で認められているものですから、哺育率の減少の「哺育率」という言葉は紛らわしいと思います。参考資料では“Lactation index”と記載されていますので、要するに「生存率」のことと思われますというコメントをいただいております、こちらは“lactation index”は衛研のホームページでの所見の訳を見ますと「哺育率」と記載されていたのですけれども、どのような表現ぶりがよいか御検討をお願いできればと思います。

豊田先生からいただいたコメントにつきましては、先ほど発達神経毒性試験の後に括弧書きで記載している案となっております。

以上です。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。

毒199がこれのサマリーになりますよね。これを見ながら皆さんに検討をいただきたいと思います。結局これは120以上では、かなり重篤な症状が出ています。60 mgで全く症状が出ていないです。死亡が認められたということで、抄録のほうもそういう書きぶりになっているのですけれども、この表も「新生児」になっていますが、これは「児動物」ですね。死亡数と書いてあるところ。ちょうど真ん中辺にありますが、誤投与を除いた場合、これは投与中というのが120と200はかなり例数が多くなって有意差もあるのですが、60 mgが3例、対照群が2例。これをもってして死亡があったと考えていいのかどうかを皆さんに御意見を伺いたいです。

○吉田委員

そもそも事務局はどうしてこの60を入れたのですか。199ページの表から見るように、浅野先生がおっしゃったように、何ら拾えないです。

○浅野座長

この抄録は、60は検体投与の影響でという結論になっているのですね。

○吉田委員

抄録は抄録、評価書は評価書です。抄録は申請者のものだし、評価書は食品安全委員会の評価です。

○濱砂課長補佐

すみません、発達神経毒性試験の60で死亡があったので、この試験でも出てきたので書

いてしまったというところでございます。

○浅野座長

よろしいですか。ということで、この表から見て明らかだと私は思うのですけれども、これは120以上で死亡ということで考えてよろしいですか。これは60では症状も一切記載されていけませんので、出てこないの、120以上でARfDのエンドポイントと考えてよろしいかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

これは豊田先生、いかがですか。

○豊田専門委員

私も同じで、表の死亡数を見ても極端に低いですし、対照群でも2例が出ていますので、これは60で死亡というのはとらないほうが良いと思いました。

○浅野座長

ほかに御意見はないですか。120以上でしたら、これは単回投与でも死亡が認められていますので、この部分は無毒性量が変わってくると思います。60で無毒性量がとれると思いますので、よろしくお願いいたします。

あとは*in vitro*における追加試験、影響試験が2つありますが、これは先ほど御説明がありましたので、ここまでのところでほかに追加の御意見は先生方からありますか。

赤池先生、お願いします。

○赤池専門参考人

ちょっとマイナーな点ですけれども、用語の統一で、46ページの(2) *In vitro*におけるニコチン受容体に対する影響試験のところ。事前に気がついて指摘しておけばよかったのですけれども、申しわけありません。これはニコチン受容体と書かれているので、以下3～11行目も全部「ニコチン受容体」に統一したほうが良いように思います。具体的には、4行目は「ニコチン受容体」と書かれているのですけれども、8行目は「ニコチンチャンネル」と書いてありますが、これは統一して「ニコチン受容体チャンネル」です。10行目も「ニコチン様アセチルコリン活性型受容体」と書かれていますけれども、これも「ニコチン受容体」というふうに統一したほうが良いと思います。

○浅野座長

ありがとうございます。

では、今、赤池先生から御指摘があったように修文をよろしくお願いいたします。ほかに先生方から御意見はありますか。

次に48ページの食品健康影響評価をよろしくお願いいたします。

○濱砂課長補佐

48ページよりⅢ．食品健康影響評価についてです。

4～8行目以降につきましては、動物体内運命試験の結果について、まとめてございます。

9～11行目につきましては、ヤギ及び産卵鶏における動物体内運命試験の結果について

記載してございます。

12～14行目は植物体内運命試験の結果について記載してございます。

15～16行目は作物残留試験の結果について記載してございます。

17～20行目につきまして、こちらは認められた影響で、現在の案ですと、体重増加抑制、腎臓（遠位尿細管上皮空胞化：イヌ）及び神経症状（振戦等）に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性、発達神経毒性試験及び遺伝毒性は認められなかったという案になってございます。こちらは先ほどの御議論で、神経症状の部分は今の案に入っていますが、こちらの部分も含め、どのような所見、影響を書けばよいか、御検討をお願いできればと思います。

21行目、22行目ですが、こちらは暴露評価対象物質は農産物につきまして、親化合物のみとしたという案になってございます。

各試験における無毒性量につきましては表45になりますが、先ほどの御議論の中で、ラットの90日間亜急性毒性試験②の試験でありますとか、ウサギの発生毒性試験の②を参考資料にすること。また、イヌの1年間慢性毒性試験①についても、雄でのNOAEL等が変わっていますので、総合評価のNOAELを変えるということで修正をしたいと思ってございます。

こちらはADIとなりますけれども、変えた上で一番小さい値が発達神経毒性試験での30というのがNOAELとなりますので、そちらを根拠にして安全係数100で除したADIの案としましては0.3になるかと思えます。

また、単回経口投与等により生ずる可能性のある影響については、58ページの表46にございます。こちらは表46の中で一部、所見名等につきまして、豊田先生より修正のコメントをいただいております。申しわけございませんでした。この中で、ラットの急性神経毒性試験につきましては、先ほど174での影響は採用しないということでしたので、無毒性量は1個上がって雌雄の174に変わるかと思っております。また、11日間の投与試験の児動物に関するNOAELが今は30となっていますが、こちらは60で修正をしたいと思っております。

それを踏まえまして、ARfDにつきましては、発達神経毒性試験のNOAEL30を根拠にしまして、ARfDが0.3といった案になるかと思えます。48～49ページの数字についても、同様に修正をさせていただきたいと思えます。

食品健康影響評価については以上です。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。

今回、御議論の中でADI設定根拠等が変わってきますので、まず、48ページの18行目にあります「神経症状（振戦等）」を神経症状と判定してよろしいかどうか。これは赤池先生、よろしいですか。

○赤池専門参考人

神経症状というのは省いて、振戦等だけにしたほうがよろしくないでしょうか。

○浅野座長

わかりました。それはかなり高用量のところで認められたりするので。

○赤池専門参考人

振戦が見られたことは事実ですけれども、それが神経症状であるかどうかは判断できないと思います。

○浅野座長

では、この部分は振戦等に改めてください。

そのほかの記載ぶりについてはいかがでしょうか。ここは修正したほうがいいというところがありましたら、お願いいたします。

○吉田委員

生殖発生の先生に今日は負荷ばかりかけて恐縮ですが、発達神経毒性はなしということによろしいですね。議論をしたというのが議事録に残りますので。

○桑形専門委員

はい。なしでいいです。

○森田専門委員

1点だけ確認させてください。代謝物Bはイオンという形でこの評価書に書かれているのですが、本当にメチルピペリジニウムイオンという形なのでしょうか。試験として用いられているのはクロール体なのですけれども、土壌試験とか代謝試験で認められたものはイオンとしてであり、それを代謝物Bと規定しているという理解でよろしいのでしょうか。

○浅野座長

これは平塚先生、お願いします。

○平塚座長代理

これはカチオンですので、体の中にアニオンがたくさんいますので、実際に存在状態としてはカウンターアニオンがくっついたような形で存在していると思うのですが、ただ、私自身の感覚的で申しわけないのですが、代謝物としてはこれでよろしいのかなと。存在状態としてピペリジニウムイオンとして存在しているのかなと私自身は理解をしております。

○森田専門委員

多分そのとおりなのですね。これまでの代謝物の評価においてイオンという形でのものはあまり経験がないことから、こういう質問をさせていただいた次第です。

○山添委員

森田先生が心配されているかもわかりませんが、四級イオンなので、100%解離してしまっているのですが、実際には OH^- のイオンとイオンペアを作ったり、今日の話にも出てくるのは、ヨウ素もリン酸も全部排泄の膜を通過する際には、両方のアニオンとペアで出てしまいますので、そのために血中から全部リン酸も奪うし、ヨウ素も奪う。それで腎か

らの再吸収を抑えるので、結果的に血中のほうが下がってしまうということだけなので、形態としては四級イオンで存在していて、実際に何が一番大きいかと言ったら、カウンターイオンとしては多分 OH^- がくっついているのが多いのですけれども、それはいろいろとあり得るので、先生がおっしゃったように、それは規定できないですね。

○森田専門委員

了解いたしました。

○浅野座長

ほかに食品健康影響評価につきまして、御意見はありますでしょうか。

○吉田委員

何人かの先生で今回はADIとARfDが同じ用量ということで、かつ、ADIの設定根拠が児動物の11日間の結果ということですのでけれども、恐らく剤は違いますが、アバメクチンが同じようなADIの設定だったのではないかという記憶もあるので、これで設定したからと言って、それがゼネラルポピュレーションに反映しないものだという御懸念は、先生方は何もおっしゃらなかったのです。御懸念はないのだと思うのですけれども、質問の中でありましたので、それは議事録に残しておく必要があるのかなと思います。

今、ネットで調べたら、そういう形だったかなという記憶があるのですが、事務局、そのあたりはフォローできますか。ただ、ADIとARfDが同じ用量だというのは今まで初めてだと思いますので、結果としてはそういうことになるので、それはいいのですけれども、ARfDのほうがADIより低くなったら、それはADIは下げないといけないということになりますので。

○浅野座長

ARfDは同じ以上ですね。毒性影響がある試験でNOAELは設定して、その100分の1がADIですから、ARfDはそれ以上になるはずですね。以上ということは、同じときも今回のようにあると判断していいのではないですかね。

○吉田委員

いわゆる生涯暴露であっても単回投与であっても、無毒性量としては同じ用量であるということですね。

○浅野座長

追加の御意見はよろしいでしょうか。

○吉田委員

実際にイヌの振戦というエンドポイントを見ますと、32.4というところがありますので、もしこの児動物の死亡をARfDのエンドポイントにとらないとしても、非常に近いところに支持する、いわゆる同じようなエンドポイントが来ているということも説明できるかもしれません。実際にEPAはまだDNT試験をする前にこれを評価していますけれども、EPAのエンドポイントはここに落ちています。

○浅野座長

では、追加のコメントはよろしいでしょうか。

○平林専門委員

このADIの数値ですけれども、確認ですが、19.9に対して0.19と切り捨てているのは、こういう習慣なのでしょうか。つまり、参考のEFSAのほうは無毒性量19.9に対してADIは0.2になっていますけれども、こちらでは同じ19.9に対して0.19に設定するということ。

○横山課長補佐

ADIにつきましては、もともとの数字が3桁で得られていても切り捨てて2桁にします。

○平林専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○浅野座長

ほかはよろしいですか。

そうしましたら、本日の審議を踏まえまして、メピコートクロリドの一日許容摂取量(ADI)につきましては、ラットを用いた発達神経毒性試験の無毒性量である30mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.3mg/kg体重/日。急性参照用量(ARfD)につきましても、ラットを用いた発達神経毒性試験の無毒性量である30mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.3mg/kg体重、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)

○浅野座長

ありがとうございました。

ADI、ARfDは決定しましたけれども、本日の審議を踏まえまして、幾つかの抄録修正要求事項はいらないですね。

○横山課長補佐

血液学的パラメータについて申請者に確認をすることとなっておりますが、毒性評価は食品健康影響評価はやってよいということでしたので、事務局のほうでそこは部会終了後に確認いたしまして、平塚先生と御相談させていただいて、まとめると。何か結論が変わるような場合ですとか、再度部会にかけer必要があるかという点は平塚先生と座長と相談させていただくということによろしいでしょうか。

それと、ウサギの発生毒性試験のところで参考資料とする理由は、後ほど御担当の先生と御相談させていただいて、案文を作成した後で再度、評価書全体についてをもう一度メールでお送りさせていただきたいと思いますので、その際に先生方に御確認をいただければと思います。それでよろしいですか。

○浅野座長

ありがとうございます。

○吉田委員

事務局に1点お願いがあるのですが、EFSAの評価で19.9をとっているのですが、EFSAはイヌの90日との総合評価では30をとっているのに、何で長期の試験をあえてとったかが、もし情報としてわかれば、ぜひ、全く急ぎませんが、情報として得ていただいて、先生方にお知らせいただくと、先生方もどうしてかなと思っていらっしゃる先生はいらっしゃると思うので、もし何かわかる範囲があれば、よろしくお願いします。

○浅野座長

そのほかによろしいでしょうか。コメント等がありましたら。

それでは、そのほかにも事務局のほうから何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程です。本部会につきましては、次回は11月18日金曜日、幹事会は10月31日月曜日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

ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、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