

食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第64回会合議事録

1. 日時 令和元年9月30日（月） 13:59～16:41

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（メフエントリフルコナゾール）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）

本間座長、長野座長代理、與語座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、
川口専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、根岸専門委員
（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、
塩澤係長、宮崎係長、瀬島専門職、藤井専門職、町野専門職、柳澤技術参与

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	メフエントリフルコナゾール農薬評価書（案）（非公表）
資料3	論点整理ペーパー（非公表）
机上配布資料	メフエントリフルコナゾール参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第64回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

内閣府におきましてクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほど、よろしくお願いいたします。

本日は、評価第四部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（メフェントリフルコナゾール）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、本日の会議については、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いたします。

○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、メフェントリフルコナゾール農薬評価書（案）、資料3として、論点整理ペーパー、また、机上配布資料といたしまして、好酸性変化が認められたことに関する資料を2点御用意しております。

机上配布資料1と机上配布資料2が該当いたします。

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

○本間座長

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

○横山課長補佐

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

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

以上です。

○本間座長

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。よろしいですか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

それでは、農薬（メフエントリフルコナゾール）の食品健康影響評価について、始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明をお願いします。

○福地専門官

よろしくお願いいたします。

それでは、資料2をお願いいたします。農薬評価書（案）メフエントリフルコナゾール、初版でございます。

3ページをお願いいたします。審議の経緯でございますけれども、本年の3月に小麦、大麦等のインポートトレランス設定の要請があったものでございまして、5月に評価要請がなされております。

5ページ目をお願いいたします。要約部分でございますけれども、10行目の肝細胞変性壊死につきまして、長野先生より、「肝細胞変性壊死」は食品健康影響評価の記載に合わせ「肝細胞壊死」としたほうがよいとのコメントをいただいております。修正をさせていただきます。

その他のコメントにつきましては、食品健康影響評価のところで御紹介をさせていただきたいと思います。

続いて、6ページ目をお願いいたします。本剤の概要でございます。構造式は29行目に記載のとおりでして、トリアゾール骨格を有する殺菌剤でございます。病原菌の細胞膜のステロール生合成阻害剤でして、これによって菌類の正常な生育を阻害するというものでございます。

8ページ目をお願いいたします。安全性に係る試験の概要です。

まず、動物体内運命試験でございます。玉井先生から、動物体内運命試験について、特にコメントはありませんとのコメントをいただいております。

まず、ラットの吸収、血中濃度推移でございますけれども、結果は9ページからの表1、表2のとおりでございまして、経口投与後のクロロフェニル標識体のメフエントリフルコナゾールの吸収は速やかでして、結晶中放射能濃度は投与0.5～5.5時間後に C_{max} に達したという結果でございます。雄は雌に比べて T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 C_{max} が大きく、AUCは雌のほぼ2倍であり、性差が認められたとの記載としております。

加藤先生から9ページにコメントを頂戴しておりまして、クロロフェニル標識体について詳細に記述されていますが、トリアゾール標識体についてはあまり言及していないのが気になります。少なくとも C_{max} やAUCは雌より雄のほうが大きいので、クロロフェニル標識体と同じですので、その点について言及したほうがよいとのコメントをいただいております。

こちらを受けまして、8ページの27から28行目について、トリアゾール標識体の結果を追記させていただいております。御確認をお願いいたします。

続きまして、9ページの8行目から吸収率でございます。投与後72～168時間の吸収率

が低用量投与群で77.5～84.8%、高用量投与群で49.8～70.6%と算出されております。

13行目から分布でございまして、結果は表4、表5のとおりでございます。T_{max}付近で消化管、肝臓、副腎、腎臓で比較的高く認められております。表4について加藤先生からコメントをいただいております。11ページをお願いいたします。表4の中段の網掛け部分でございますけれども、59.5では、とのコメントをいただきまして、確認の上、修正をさせていただきます。

続いて、表5につきまして、加藤先生よりコメントをいただいております。12ページのボックスの中に記載しております。網掛け部分の合計でございますけれども、ここに書かれている値は胃内容物や腸管内容物も含まれていますので、削除して計算したほうがよいと思います、といただいております。こちらにつきましては、これまでの評価書で合計については記載されていないものもございまして、これまでの評価書のまとめ方に従い、削除させていただきます。御確認をお願いいたします。

続いて、12ページの4行目から代謝でございます。血漿、肝臓、腎臓、脂肪中の主要代謝物が表6、尿、糞、胆汁中の主要代謝物が表7に示されているとおりでございます。血漿、肝臓、腎臓中の主要成分として未変化のメフェントリフルコナゾールのほかに代謝物F015、F016、F017が認められております。また、尿中につきましては、F049、F050、F001、F054などが認められております。胆汁中では、F035、F044、F045が主要代謝物として認められております。糞中につきましては、F015、F016、F017が認められております。

13ページ目の15行目、16行目、主要代謝経路の記載でございますけれども、加藤先生から修文をいただいております。

続きまして、14ページの表7でございますけれども、加藤先生から、15ページの表の中の3か所につきまして、代謝物の追記をいただいております。

続いて、16ページの上段の網掛け部分と波下線部分でございますけれども、18ページのボックスの中を御覧ください。加藤先生より、網掛け部分、F038かどうかわかりませんでした。二重下線部分について、F015/F057-異性体1ではないでしょうか、といただいております。こちらにつきましては、ドシエではこのような記載となっておりますが、報告書に基づき、記載をさせていただきます。御確認をお願いいたします。

続いて、18ページ目の6行目から排泄でございます。結果は19ページの表8のとおりでございます。排泄は速やかでして、投与後48時間までに糞中には49～80.6%TAR、尿中には3.97～34.9%TARが排泄されたという結果でございます。

19ページ目の5行目から胆汁中排泄でございます。結果は表9のとおりでございます。胆汁排泄率は低用量群で61.4～73.5%TAR、高用量群で31.9～59.6%TARという結果でございます。

続いて、20ページ目の6行目からマウスの試験でございます。結果は表10のとおり、吸収は速やかでございまして、血漿中放射能はほとんどの群で投与0.5～1時間後にC_{max}に達

したという結果でございます。一部の投与群では、投与後3～8時間に複数のピークが認められ、腸肝循環していると考えられたとの記載としております。

表10でございますけれども、21ページ目の上段、75 mg/kg体重投与群の雌のAUCですけれども、こちらは加藤先生から、有効数字が3桁になるように御修正をいただいております。

続きまして、21ページの4行目からヤギの試験でございます。結果は表11、表12のとおりでございます。

乳汁、乳脂肪、無脂肪乳中の主要成分としまして、未変化のメフェントリフルコナゾールのほか、10%TRRを超える代謝物として、F041、F043、F072、F001が10%TRRを超えて認められております。

また、臓器・組織中の主要成分ですけれども、こちらも未変化のメフェントリフルコナゾールのほか、10%TRRを超える代謝物としてF016、F022、F038、F064、F068、F001が認められております。

続きまして、24ページ目をお願いいたします。7行目からニワトリの試験でございます。結果は25ページからの表13、表14のとおりでございます。10%TRRを超える代謝物として、F022、F023、F024、F025、F034が認められております。また、F001も10%TRRを超えて認められております。

24ページ目の18行目、19行目ですけれども、加藤先生から記載整備をいただいております。

25ページの表13ですけれども、網掛け部分の合計というところにつきまして、加藤先生から、脂肪中ですと皮下、大網、腎周囲の合計にも捉えられますので、プール試料であることがわかるような記載にしたほうがよいと思います。筋肉も同様で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は、26ページ目の3行目の部分に注を入れさせていただきました。御確認をお願いいたします。

また、加藤先生より表13の波下線部分、消化管内容物について、必要ないのではないのでしょうかといただいております。こちらにつきましては、家畜の試験では通常、内容物も情報として記載をさせていただいておりますので、今回評価書で削除をしておりますが、元の記載のとおりとさせていただければと思います。

また、ヤギの試験につきましても、消化管内容物の数値が抜けておりましたので、こちらは追記をさせていただければと考えております。御確認をお願いいたします。

26ページの表14でございますけれども、26ページの下二重下線部分ですが、加藤先生からのコメントが27ページにございますが、F024、F025、その他でしょうかといただいております。こちらにつきましては、その他については報告書で代謝物F023と推定されておりましたので、このような記載とさせていただきました。御確認をお願いいたします。

また、加藤先生から、表14の総残留放射能の値につきまして、燃焼法による測定値と抽

出法による計算値の選択基準は何でしょうか。もし高い値を記載するのであれば、筋肉の場合、抽出法による計算値のほうが高いです。トリフルオルメチルフェニル環標識体の脂肪、トリアゾール環標識体の卵白も同様ですといただいております。こちらにつきまして、事務局の整理が不十分で申しわけございませんでした。この総残留放射能につきましては、全ての試料で燃焼法による測定がされていまして、また、卵白を除く全ての試料で抽出法による計算値が算出されております。この表の中では、メフェントリフルコナゾールと代謝物の%TRRの算出に燃焼法の値が用いられているということもございまして、この表の中の値の整理として燃焼法の値として統一する記載とさせていただければと考えております。

また、この表の注の部分につきましても、事務局の整理が不十分なところもございますので、部会後に全体を見直して、改めて整理をさせていただければと考えております。

動物体内運命試験まで、以上でございます。

○本間座長

御説明ありがとうございました。

それでは、要約のほうは後に回して、動物体内運命試験のほうから、指摘のあったところを少し確認したいと思います。

8 ページの加藤先生からの指摘で、トリアゾール環標識体の部分についての記載ということも書いた方がいいということですが、これでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

それと、10ページの表4と表5の修正部分、こちらのほうもこのような修正でよろしいですか。先生のお考えを反映させたということです。

あとは、12ページの代謝に関しては、13ページの15行目、16行目の記載の修文、これもよろしいですね。

それから、14ページ、表7の15ページ、16ページ、3か所の表の修正ですね。こちらもよろしいですね。

18ページのボックスの中の回答も、事務局の回答で問題ないでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

それと、20ページの表10、マウスの血漿中薬物動態学的パラメーター、これは記載ミスですね。こちらでも記載整備ということです。

あとは、24ページのニワトリの18、19行目、こちらでも記載整備です。

それと、26ページのボックス部分に関しては、最初の加藤先生のコメントに関しては、こういった形で脚注をつけるということによろしいですね。

○加藤専門委員

結構です。

○本間座長

あと、今、事務局からありましたように、消化管内容物に関しては、こちらを記載するということの説明がありましたけれども、これは削除ではなくてこのまま残すということになります、それでよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

あと、表14の代謝物の%TRRのことですけれども、こちらは今説明がありましたように、先生の質問においては、総残留放射能に関しては全て燃焼法で統一しているという説明ですけれども、その理解でよろしいですか。

○加藤専門委員

結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

あとは少し記載整備があるようですので、後でお願いします。

動物体内運命試験についてはここまでですけれども、ほかに何かありますか。

玉井先生、何かありますか。

○玉井専門委員

特にありません。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験のほうに移ってください。

○福地専門官

では、27ページの6行目から植物体内運命試験でございます。

まず、小麦の試験でございまして、結果は28ページの表15のとおりでございます。トリアゾール環標識体の穀粒で代謝物F029、F030が10%TRRを超えて認められております。

29ページ目をお願いいたします。ボックスの中の【事務局より】ですけれども、こちらは表15のトリアゾール環標識体のわらのメフェントリフルコナゾールと代謝物F009の数値の扱いについて報告書をもとに記載した点を書かせていただきまして、與語先生、乾先生から、確認した旨をコメントいただいております。

また、與語先生から、表15の脚注b、16行目でございますけれども、こちらについて、

このように分けた理由を御教示くださいとコメントいただいております。こちらにつきましては、未成熟茎葉と穀粒については抽出液のみが分析されておりまして、わらについては抽出液、抽出残渣がそれぞれ分析されて、合計値が記載されておりましたので、このような記載とさせていただきます。御確認をお願いいたします。

続きまして、29ページの2行目からだいの試験でございます。結果は30ページの表16のとおりでございます。子実でトリアゾール環標識体において代謝物F029が10%TRRを超えて認められております。

30ページの5行目からぶどうの試験になりまして、結果は次のページの表17のとおりでございます。

葉において代謝物F019が10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

31ページの13行目から土壌中運命試験でございます。好氣的土壌中運命試験でございますけれども、結果は表18のとおりでして、分解物としてF001、F003が認められております。推定半減期は32ページの7行目、8行目の記載のとおりでございます。

10行目、11行目の主要分解経路について、與語先生から御修文をいただいております。

続きまして、33ページの3行目から水中運命試験でございます。加水分解試験でございますけれども、6行目、7行目について、乾先生から修正をいただいております。結果は、メフェントリフルコナゾールは安定で5%TARを超える分解物は認められなかったという結果でございます。

16行目から水中光分解試験でございます。結果は表19のとおりでございまして、光照射による主要分解物としてF005、F006、F007が認められております。半減期については、34ページ目の1行目、2行目に記載のとおりでございます。

34ページ目の13行目から、作物等残留試験でございます。まず、作物残留試験でございますけれども、メフェントリフルコナゾール、そして代謝物F001、F029、F030、F031を分析対象化合物として試験が実施されております。結果は別紙3のとおりでして、67ページに記載のとおりでございます。メフェントリフルコナゾールの最大残留値は、最終散布当日に収穫されたタルトチェリーの2.43 mg/kgでございまして、代謝物の最大残留値は21行目から記載のとおりでございます。

乾先生から、35ページ目の1行目について追記をいただいております。

また、別紙1についてコメントをいただいております。67ページをお願いいたします。まず、ボックスの中の【事務局より】ですけれども、定量限界が0.01ということで、数値の扱いについて記載をしております。與語先生から、御了解をいただいております。

続きまして、79ページをお願いいたします。表の下の1行目でございますけれども、與語先生から記載整備をいただいております。

続いて、124ページをお願いいたします。ボックスの中の事務局よりでございますけれども、ナッツ類の使用剤型について、ドシエではDCとなっておりましたが、報告書でSCであることを確認しまして、そのような記載とさせていただきます。與語先生から、

御了解をいただいております。

それでは、ページをお戻りいただきまして、35ページの7行目から畜産物残留試験でございます。まず、ウシの試験でございますけれども、メフェントリフルコナゾール、代謝物F001、F022、F029、F030、F031を分析対象化合物として試験が実施されております。結果は別紙4-1のとおりでございます。乳汁中においてメフェントリフルコナゾール、代謝物F001の最大残留値はそれぞれ0.37、0.33 µg/gという結果でございます。

20行目の網掛け部分、F030でございますけれども、乾先生からのコメント、36ページの1行目に記載してございまして、0.01未満ですので、定量限界未満としたほうがいいと思いますといただいております。19行目、20行目に修文をさせていただいております。御確認をお願いいたします。

また、27行目について乾先生より修文をいただいております。臓器組織中のメフェントリフルコナゾールと代謝物の最大残留値ですけれども、29行目から記載のとおり、メフェントリフルコナゾールで3.58、代謝物F001で0.39、F022で0.21、F029で0.78、F030で0.04 µg/gという結果でございます。

続きまして、36ページの3行目からニワトリの試験でございます。こちらにつきましても、ウシと同様にメフェントリフルコナゾール、また代謝物について分析対象化合物として試験が実施されております。結果は別紙4の②に記載のとおりでございます。卵中におきまして、メフェントリフルコナゾール、代謝物F001、F022の最大残留値がそれぞれ0.04、0.10、0.09 µg/gという結果でございます。

臓器・組織中の結果につきましては、21行目から記載のとおりでございます。代謝物F022が比較的多く残留するという結果でございます。

作物等残留試験まで、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、27ページの植物体内運命試験に移っていただき、指摘のあったところは、29ページのボックスの部分です。事務局からのコメントに対して、與語先生、乾先生からの回答が出ています。これでよろしいでしょうか。

○乾専門委員

はい。

○與語座長代理

結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、次に、32ページです。土壌運命試験のところと與語先生から修文をいただいております。10、11行目です。

それと、33ページの水中運命試験においても、6行目、7行目で乾先生から修文をいた

だいております。

それと、34ページ下の作物等残留試験において、21行目及び35ページの1行目において、乾先生から修文いただいております。

あと、作物残留試験においては、先ほど事務局からも説明がありましたように、67ページ、79ページ、124ページに與語先生からのコメントと事務局の対応、記載整備が出ていますけれども、こちらに関しては、與語先生、あれでよろしいでしょうか。

○與語座長代理

事務局の対応どおりで結構です。

○本間座長

ありがとうございます。

あと、35ページから畜産物残留試験です。こちらも19行目、20行目に乾先生からの修文をいただいております。同じく乾先生から、27行目に修文いただいております。

36ページ上の乾先生からのボックス部分ですけれども、これは反映されたのですよね。

○乾専門委員

そうです。

○本間座長

よろしいですね。これまでですね。

ほかに何かありますでしょうか。お二人、特に。

○乾専門委員

特にございません。

○與語座長代理

私も特にございません。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、36ページの一般薬理試験からお願いします。

○福地専門官

それでは、36ページの29行目からお願いいたします。一般薬理試験については、参照した資料に記載がございませんでした。

37ページ目をお願いいたします。急性毒性試験でございまして、まず、メフェントリフルコナゾールを用いた急性毒性試験の結果が表20のとおりでございます。ラットを用いた経口投与の試験で、LD₅₀が2,000超という結果でございます。

続いて、17行目の表21は代謝物F022を用いた毒性試験でございます。こちらもラットを用いた試験で、LD₅₀が2,000超という結果でございます。

38ページ目から急性神経毒性試験でございます。結果につきましては、神経病理組織学的検査において、検体投与による影響は認められなかった。2,000 mg/kg体重投与群の雌雄で投与当日に協調性障害（不安定歩行）また自発運動量減少、同投与群の雄で前肢握力

低下、着地時後肢間距離増加、体重増加抑制が認められたことから、無毒性量は雌雄とも600 mg/kg体重であると考えられた。急性神経毒性は認められなかったとの記載としております。

13行目の【事務局より】をお願いいたします。2点お伺いをしておりまして、まず①ですけれども、2,000 mg/kg体重投与群の雌雄で認められている協調性障害、自発運動量低下、また、雄で認められている前肢握力低下、着地時後肢間距離増加について、一般状態の悪化によるものと考えて、神経毒性としない案としておりました。この点につきまして、長野先生、川口先生、高橋先生より御同意をいただいております。

②としまして、600 mg/kg体重以上投与群の雄で投与当日に着地時後肢間距離が有意に増加していますが、600 mg/kg体重投与群については、背景データの範囲内であったことから毒性所見としない案としておりました。この点につきまして、長野先生、川口先生、高橋先生から御同意をいただいております。また、西川先生からは、背景データについて、がん原性試験以外については要議論。試験成績は本来、対照群との比較において評価すべきであり、偶発的に生じた可能性が高い微妙な所見に限ってのみ背景データを考慮すべき。その場合でも、背景データの内容を十分に吟味する必要があるとのコメントをいただいております。

15行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

眼刺激性については、いずれも軽度で、72時間後までに回復、皮膚刺激性は認められなかったとの結果でございます。

皮膚感作性試験については陽性という結果が得られております。

刺激性、皮膚感作性試験まで、以上でございます。

○横山課長補佐

ちょっと補足いたします。急性神経毒性試験、38ページのボックスで西川先生から着地時後肢間距離についてコメントいただいておりますが、数値のほうを御確認いただきながら御議論いただければと思います。具体的には、ドシエの毒性のパートの243ページの下の方に表5.7.1-3というのがございまして、雄の600 mg/kgで有意差があるものについての扱いについてお伺いしております。背景データが8～12 cmに対して、こちらにあるような結果が出ておりまして、上2つの用量で有意差があるというようなものです。ほかの所見の発現の状況なども御覧いただきながら御議論いただければと思います。よろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、今のところで問題になったのは急性神経毒性試験のところだけですね。事務局からあった最初の自発運動量の低下と、雄で認められた前肢握力低下、着地時後肢間距離増加については、一般状態の悪化によるものと考えて神経毒性としないということに関しては、全ての先生において神経毒性としないということで同意いただいておりますが、600

mg/kgのものについては、背景データの範囲内であるけれども、偶発的に生じた可能性が高い微妙な所見に限ってのみ背景データを考慮すべきという西川先生の意見です。この意見に関して、ほかの毒性の先生方、どう考えますでしょうか。今日は西川先生がいらっしやらないんですけれども、長野先生、どうでしょうか。

○長野座長代理

今、事務局から表の数字を見てほしいということで、見ますと、抄録の243ページの下のように表があるわけでした、コントロールが9.3に対して600で11.6で有意な上昇、2,000 mg/kgで12.5で有意な上昇があって、この中の12.5だけ背景データの範囲外ということで、600は毒性としなかったということでありまして、私はそれでいいのかなと思いました。

というのは、毒性所見は何かというと、2,000 mg/kgではかなり協調性障害、例えば不安定歩行があったり自発運動量低下があったりしている。ところが、600 mg/kgになると着地時後肢間距離が広がったというデータだけであって、かつ、それも背景データの範囲内というような論理で、毒性所見から外すというのは妥当な判断ではないかと思いました。

○本間座長

ありがとうございます。

他の先生も同じ意見と考えるので、これに関しては事務局案どおりにいきたいと思えますので、よろしくお願いします。

はい。

○吉田（緑）委員

結論は10行目です。「急性神経毒性は認められなかった」という記載は、全てのドーズにおいてということと考えてよろしいですね。

○本間座長

よろしいですか。

○横山課長補佐

はい。

○本間座長

では、次をお願いします。

○福地専門官

では、39ページ目の4行目からお願いいたします。亜急性毒性試験でございます。

まず、5行目から、メフェントリフルコナゾールの血漿中濃度について記載しております。結果としまして、雌雄とも投与量比と同等又はそれ以上の増加が認められたとの記載としております。こちらの部分につきまして、親委員の先生から考察を加えたほうがよいとのコメントをいただいております。本日どのような考察が記述できるか、御審議をお願いできればと考えております。

10行目からラットの90日間亜急性毒性試験でございます。結果は表24のとおりでございます。1,200 ppm以上投与群の雄、3,600 ppm投与群の雌でALP増加及び小葉中心性肝細胞肥大等が認められ、無毒性量は雄で400 ppm、雌で1,200 ppmであると考えられたとの記載としております。

40ページ目のボックスの中をお願いいたします。

事務局より2点お伺いをしておりまして、まず①でございますけれども、1,200 ppm投与群の雄で認められた有意差のあるALP増加につきまして、背景データの範囲内ですけれども、同じ投与群で肝比重量増加、小葉中心性肝細胞肥大が認められており、毒性所見とする案としております。

一方、雌で認められたALP増加については、背景データの範囲内でありまして、ほかに関連する所見が認められないことから、毒性所見としない案としておりました。こちらにつきまして、川口先生から御同意をいただいております。長野先生、高橋先生からは、毒性所見としたほうがよいとのコメントをいただいております。

長野先生から、ラットの慢性毒性試験で肝臓の重量変化や組織変化が認められない用量でALP増加を毒性所見としているので、整合性をとったほうがよい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は、後ほどデータを御確認いただきながら御審議をお願いしたいと考えております。

また、②ですけれども、3,600 ppm投与群の雌雄で投与1週から認められている体重増加抑制につきまして、投与1～8日の体重増加量ですけれども、対照群との差が僅かであると考えられまして、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。こちらにつきまして、長野先生、川口先生、高橋先生から御同意をいただいております。

失礼いたしました。【事務局より】の①につきまして、西川先生から、先ほどと同様に、背景データについては要議論とのコメントをいただいております。

41ページ目をお願いいたします。マウスの90日間亜急性毒性試験でございます。結果は表26のとおりでございます。50 ppm以上投与群の雄、250 ppm以上投与群の雌で肝絶対及び比重量増加、小葉中心性/び慢性肝細胞肥大が認められたことから、無毒性量は雄で10 ppm、雌で50 ppmであると考えられたとの記載としております。

長野先生から、9行目、10行目の下線部につきまして、総コレステロール減少を加えたほうがよいと思います。理由として、適応性変化でないことを示すためとのコメントをいただいております。

また、42ページ目のボックスの中をお願いいたします。事務局から2点お伺いをしておりまして、①としまして、10 ppm以上投与群の雌雄で総コレステロール減少が有意に認められておりますが、関連する所見が認められている50 ppm以上での毒性所見とする案としておりました。

これにつきまして、長野先生、川口先生、高橋先生から、同意する旨のコメントをいただいております。西川先生から、関連する所見が何を示すか曖昧であり、その質的・量

的な重みを踏まえて単なる影響か毒性影響か判断すべきと考えますとのコメントをいただいております。

②としまして、10 ppm以上投与群の雄、また、50 ppm以上投与群の雌でTP、Albの減少が有意に認められておりますが、明確な用量相関性がないことから毒性所見とはしない案としておりました。こちらにつきまして、長野先生、川口先生から御同意のコメントをいただいております。西川先生からは、用量相関性があるように見えますとのコメントをいただいております。こちらの2点につきましても、後ほどデータを御確認いただきながら御審議をお願いしたいと考えております。

また、ボックスの下の部分でございますけれども、長野先生から、表26の二重下線部分「好酸球比率の低下」につきまして、毒性所見としなくてよいと思いますとのコメントをいただいております。同様に、川口先生から、毒性学的意義があるのか疑問に思いましたとコメントをいただいております。

また、長野先生から、表26の波下線部分「細胞質変化」につきまして、どのような所見か不明です。報告書にも具体的に記載されていないため、ドシエの考察として記載されている「肝細胞の変性の初期を示唆する変化」のような脚注を記載したらどうでしょうかといただいております。

また、表26の50 ppm以上投与群の雄で認められていますHbとHtの増加ですけれども、こちらは増加ということで、よろしければ削除させていただければと思います。御確認をお願いいたします。

続きまして、42ページ目の2行目から、イヌの90日間亜急性毒性試験でございます。結果は表28のとおりでございます。90 mg/kg体重/日以上投与群の雄、180 mg/kg体重/日投与群の雌で小葉中心性肝細胞好酸性変化が認められたことから、無毒性量は雄で15、雌で90であると考えられたとの記載としております。

3行目から6行目にかけて、好酸性変化について記載しておりました。西川先生から、肝肥大ガイダンスでは、肝細胞好酸性変化に対する判断基準がないので、要議論。好酸性変化の毒性学的意義について、事前にもう少し詳しい見解を示していただくのが望ましいとコメントいただいております。こちらにつきまして、回答が提出されましたので、机上配布資料1をお願いいたします。

今回、90日間の試験で15 mg/kg体重/日以上投与群の雄と90 mg/kg体重/日以上投与群の雌、また、1年間の慢性試験につきましても10 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で肝細胞の好酸性変化が観察されております。こちらの組織写真について、別添の報告書の7ページから9ページ、10ページにかけて写真が添付されております。コントロール群と高用量投与群の結果が示されております。7ページが90日の試験のHE染色でして、9ページが1年の試験のHE染色、また、10ページが1年の試験のPAS染色の結果でございます。

メフェントリフルコナゾールは、酵素誘導物質であると考えられるとされておまして、机上配布資料1の2ページ目の表に90日間の試験と1年間の試験の肝臓の所見をまとめ

てございますけれども、低用量投与群で好酸性変化が見られまして、中用量、高用量に進むにつれて肝重量の増加、肝肥大、ALPの増加などの所見が認められているという結果でございます。

こちらの結果から、好酸性変化が酵素誘導の早期の段階で見られる所見というふうに回答がされております。

結論としましては、4ページ目の3行目から記載がございますけれども、臨床病理、組織病理で変化が認められた高用量群においては有害影響であると考えられるものの、中用量群、低用量群においては、認められた肝細胞好酸性変化を含む所見は他の病理変化、また、臨床病理学的パラメーターの顕著な変化が見られないことから、適応反応であり有害影響ではないと考えられるとされております。

こちらにつきまして、西川先生から改めてコメントをいただいております。机上配布資料2をお願いいたします。肝細胞好酸性変化が肥大に至る前段階の軽度の酵素誘導を反映する組織所見であるとしており、当該病変の肝肥大ガイダンスに準じた評価は妥当と考えられます。内容を踏まえてその毒性学的意義を評価書に追記したほうが理解しやすいと思います。ガイダンスの見直しの際に考慮すべき点かもしれません、といただいております。

こちらの西川先生のコメントにつきまして、肝細胞好酸性変化が酵素誘導の初期段階の変化である旨を、よろしければ本文中又は脚注に追記するかどうか、御検討をお願いできればと考えております。

続きまして、評価書にお戻りいただきまして、43ページのボックスの中ですけれども、長野先生から、8行目の下線部分につきまして、「ALP増加」を加えたほうがよい。理由として、前の段落で好酸性変化を適応性変化としているため、といただいております。

また、14行目からの【事務局より】のボックスですけれども、2点お伺いをしておりまして、①として嘔吐につきまして、雌雄とも180 mg/kg体重/日投与群のみで認められておりまして、毒性所見とする案としておりました。これについては、投与1～2日のみに認められていまして、その後は認められないことから、本剤の薬理作用によるものではないと考え、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。

②としまして、180 mg/kg体重/日投与群の雌雄で投与1週より認められた体重増加抑制について、嘔吐、摂餌量減少に関連するものと考えられましたので、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。

こちらにつきまして、長野先生、川口先生、高橋先生より、御同意をいただいております。

続いて、44ページの2行目から、ラットの28日間亜急性経皮毒性試験でございます。こちらはいずれの投与群においても毒性影響は認められず、無毒性量は雌雄とも最高用量の1,000 mg/kg体重/日であると考えられたとの記載としております。

11行目から、マウスの代謝物F022を用いた亜急性毒性試験でございます。こちら血漿中濃度が測定されておまして、まず、修正なのですけれども、14行目から15行目にかけ

て、メフェントリフルコナゾールの血漿中濃度と記載してしまいましたので、こちらは代謝物F022の血漿中濃度と修正をさせていただきたいと思います。

こちらにつきましても、これらの結果から考察できることがあるか、後ほど御審議をお願いしたいと思っております。

結果につきましては、45ページの表31のとおりでございまして、872 ppm以上投与群の雄、2,500 ppm投与群の雌で肝細胞壊死等が認められたことから、無毒性量は雄で87、雌で872 ppmであると考えられたとの記載としております。

12行目のボックスでございすけれども、長野先生から、波下線部分「肝細胞壊死」につきまして、こちらは当初「肝壊死」となっておりまして、「肝細胞壊死」としてよいと思いますとのコメントをいただいております。こちらは報告書で原語が異なっておりますので、念のため分けて記載しておりましたが、御意見を踏まえて修正をさせていただいております。

亜急性毒性試験まで、以上でございます。

○本間座長

ありがとうございました。ちょっとここはいっぱいありますね。

それでは、39ページの亜急性毒性試験のほうに戻っていただいて、最初に、事務局から提案があった亜急性毒性試験におけるメフェントリフルコナゾールの血漿中濃度について、ラット及びイヌを用いた90日間亜急性毒性試験において、メフェントリフルコナゾールの血漿中濃度は雌雄とも投与量比と同等又はそれ以上の増加が認められたということに関して、何らかの考察が必要ではないかということがありました。これに関して何らかの考察を書いていただけるとするならば代謝の先生のような気がするのですが、加藤先生、玉井先生、今すぐというわけではないですが、何か考えていただけますでしょうか。

○玉井専門委員

ちょっと確認ですが、これは表23の、例えば雄の400、1,200、3,600 ppmという投与量の増大比以上に、その下の例えば110、740、4,470というふうにどんどん上がっているということですね。

○福地専門官

イヌの試験。

○玉井専門委員

それはどこでしたっけ。

○横山課長補佐

42ページの表27のイヌの試験もありまして、こちらも用量比以上に増えているようなデータが出ております。

○玉井専門委員

では、いずれにしてもそういうことですね。

ちょっと考えてみたのですが、例えば、これは全部未変化体ですね。未変化体を

きちんと測定しているということで、動態試験のほうの9ページの表1とか2で、これを“total radioactivity”で測っているのを見ると、例えば5 mgと180 mg、あるいはその下の0.4、5、40とか増えている、この投与量の比と比べると、 C_{max} とかAUCはこのような現象が見えていないという印象で、むしろ逆ぐらいのということで、“total radioactivity”で見れば変化がないと。

未変化体では見えそうだなということなのですが、例えば13ページの表6を見ると、これは投与した後に結構時間がたっていると思うのですが、そのときに、ここで例えば表6の最初の5 mg/kgというところで180 mg/kgという投与量があるのですが、ここでも残留放射能はいいとして、これは投与量に依存するような傾向があるのですが、その右側にメフェントリフルコナゾールの未変化体の濃度がLC/MS/MSで先ほどの試験と同じように測ってあるのですが、血漿中濃度が5のときの雄で0.03% TARですね。これが180 mgですね。その下の投与量の180 mgの雄の血漿中になると0.052ということで1.7倍、1.8倍に増えているのです。割合で言うと未変化体の割合が増えているということが見えていますので、それ以下についても、ほぼ同じように血漿中のメフェントリフルコナゾールの% TARは投与量が多くなると大きい傾向があります。

したがって、これは未変化体の量が割合としてはすごく少ないのですが、この代謝過程の投与量が上がるとどうしても、例えば飽和現象が出ているということで、動態的にはこのところは一応説明できるのではないかと考えています。

そうすると、さっきの御指摘いただいた点についても同じように代謝の飽和で、投与量が上がりますから濃度が上がりますので、飽和が起きていることで説明できるのではないかと思います。

○本間座長

どうぞ。

○川西委員

飽和と先生はおっしゃいましたけれども、それは何が飽和しているのですか。

○玉井専門委員

この未変化体から何かへの代謝の過程です。代謝酵素を介した未変化体が代謝されている過程は酵素が関与していると思いますので、その投与量が上がっていくと濃度が高くなって、飽和して、全体としては未変化体の割合が、いわゆる代謝の量が減っていくということになります。これは体内動態的には普通に見られる非線形現象で。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

そういたしましたら、今、玉井先生が非線形現象とおっしゃいましたので、その考察がないと、今の文章だとわからない。じゃ、何、というのが、御専門の先生はおわかりになるのかもしれないのですが、毒性一般の人間にはわかりにくくて、最近、血中濃

度が丁寧に測られていて、今回はむしろ飽和で恐らく排泄が少し、本当は尿中を出してくればもっといいのしょうけれども、出てこないの、上がっているのですね。普通は飽和の場合はプラトーになるので、でも、非線形ということであれば、非線形であったというような文章を加えることは特に、ラットについてもイヌについてもいいだろうという御意見と考えてよろしいわけですね。ありがとうございます。

○本間座長

今の玉井先生の御意見ですけれども、最後のほうに、44ページの代謝物F022に関しても、この血漿中濃度に関する考察が必要なのですけれども、今の説明はこれに関してもそんなに矛盾がない説明になると考えてよろしいですか。

○玉井専門委員

このデータ以外に、先ほどみたいに対照するデータがないので、今、はっきり言えませんが、いずれにしても薬物代謝酵素が関与する場合には濃度が上がっていくと代謝効率は下がりますので、濃度の増大とともに未変化体が増えるということは、ごくごく普通の現象だと思いますので、F022もその後、代謝を受けていくわけですので、同じように説明しても、合っているかどうかはわかりませんが、一応説明としては通ると思います。

○本間座長

それでは、事務局、どうしましょう。その辺も含めて少し修文を考えていただけますか。

○横山課長補佐

まず、39ページのほうの親化合物メフェントリフルコナゾールの血漿中濃度についての考察としては、親化合物から代謝物への代謝過程の飽和が考えられたでよろしいですか。

○本間座長

多分、代謝酵素は進んでいると思いますので、その過程が飽和していると。

○横山課長補佐

代謝酵素による代謝過程の飽和というふうに記載するというので、まず文案を考えます。

それと、座長が先のほうまでいった44ページの表30のほうの考え方についても御確認されたと思うのですが、表30はF022を投与したマウスの試験でして、こちらは濃度が上がっているのではなくて頭打ちになっていますので、こちらは例えばF022そのものを投与したときの吸収の飽和とか何かまた別の事象がもしかしたら起きているかなとも思われますので、そちらについては別途、どのように考えたらよろしいか、御意見をいただければと思います。これらは一応別々ということでしょうか。

御検討いただく中で、F022は動物で親化合物から生成されて、速やかに次の代謝物になるような代謝物かと思いますが、両方の考え方に矛盾がないかというのは、最後のほうでまた御確認をお願いできればと思いますが、まずは別々で見ていただくというのでいかがかと思います。

とりあえず、F022については、ほかの毒性試験の御議論をいただいている間にもう一度御覧いただくということでいかがでしょうか。

○本間座長

では、そうしましょう。

○玉井専門委員

一言よろしいですか。ちょっと私、さっき誤解していたのですけれども、F022は投与量が上がると吸収率が下がるという意味ですね。濃度が下がるという意味ですね。でしたら、それも普通に見られることで、親化合物についても、吸収率が低用量から高用量に上がると大体吸収率が下がっていますので、この場合も下がっていますので、それは普通。投与した検体の溶解度とかも影響するので、多分そういうことで吸収が飽和というかどうかわかりませんが、吸収率が頭打ちになるということで、多分説明できると思います。

○横山課長補佐

わかりました。そのような内容で文案を考えてみます。

○川西委員

整理すると、吸収側と代謝、排泄があって、親化合物は、吸収は恐らくは頭打ちみたいなことはなくて順調に入っているだろうということはないですか。

○玉井専門委員

いや、これは、吸収率は高用量になるとそれは下がりますので、必ずしも同じ吸収率を保てないので、投与量が上がると吸収率は下がる傾向があると思います。

○川西委員

その上で、代謝のほうがもっと早く飽和している可能性があるのですが、排泄かどうかわかりませんが、投与量が上がると血中濃度は直線よりは高くはなっていますね、親化合物は。表22とか。大体直線ですけれどもね。

それで、F022というほうは、吸収は何とも言えないけれども、この結果だけ単純に見ると、その先の代謝あるいは排泄なのですかね。その先の代謝の飽和が早く来ているというか、この3つの用量ではそのバランスでということではないですか。

○玉井専門委員

表30を見る限りは、投与量が大きく上がっているけれども、そんなに血漿中濃度は上がっていない。例えば87 ppmが149、872 ppmで326ということは、投与量が10倍上がっても2倍ぐらいしか上がっていないので、これは吸収が。

○川西委員

吸収がちょっと、飽和と言っていいかどうかはわかりませんが、落ちているということですか。

○玉井専門委員

それでいいのではないですか。

○吉田（緑）委員

なぜそのようなことを玉井先生たちに追記いただきたいと思ったかというのは、大体毒性が出て、我々は残留する農薬をそんなに血中濃度が飽和するほど摂取することはありません。食品を介して血中濃度が飽和するような大量の農薬を摂取することはありません。でも、今回は、実際に動物実験はそのような血中濃度に何か起きているようなレベルでの試験だということを先生方の頭の中に入れながら御評価いただきたいと思ったものですから、玉井先生には御無理を申し上げましたけれども、御解説をいただいたということです。

○本間座長

では、修文のほうをよろしくお願いします。

それでは、毒性の中身のほうにいきますね。40ページのボックスの中の1,200 ppmのALPの増加について、背景データの範囲内ではないかという話ですが、これはさっき事務局からありましたように、実際のデータを見ながら少し検討したいと思いますので、データがどこにあるか示していただけますか。

○福地専門官

ドシエの毒性パートの77ページをお願いいたします。上に表がございまして、上から2番目、ALPの結果がございます。雄については背景データが0.91～1.45、雌については背景データが0.43～0.73という記載でございます。

○本間座長

事務局案で、雌はとらない。雄はとると。

○福地専門官

はい。事務局の案は、雌についてはほかの関連する所見がないので毒性所見とはしない案としておりました。

○本間座長

長野先生と誰が。

○福地専門官

長野先生と高橋先生から、毒性所見としたほうがよいとのコメントをいただいております。

○本間座長

事務局案ということですね。

○福地専門官

事務局ではないです。事務局案は、毒性所見としない案と。

○本間座長

どっちもしないのでしたっけ。

○福地専門官

雌については、事務局案は、毒性所見としない案としておりまして、長野先生、高橋先生から毒性所見としたほうがよいとのコメントをいただいております。長野先生から、慢性

毒性試験のほうではほかの所見が認められない用量でもALP増加を毒性所見としておりますので、整合性をとったほうがよいとのコメントを頂戴しています。

○本間座長

長野先生、高橋先生は、どちらもとったほうがよいということですね。

では、高橋先生、お願いします。ちょっと説明してください。

○高橋専門委員

確かに背景データ、長野先生がコメントされていることもそうですし、あと、この剤が肝臓に作用しているというのは明らかなので、その影響のパラメーターとして、この値はあっていいのではないかなと考えました。

○本間座長

長野先生も同意見ですね。

○長野座長代理

そうです。ただし、ALPの増加というのは、抄録77ページに結果が書いてありますが、それほど上がっていないのですね。2倍も上がっていない程度であります。そういう意味では、本当にこれは毒性なのかなという程度ではある。しかしながら、統計学的有意差も出てしまっているし、例えばこのとき雄のほうでは、雄と雌とを比べると、雄と雌の増加というのはコントロールと1,200 ppmで見ると、雄、雌ともにコントロールの1.3倍ぐらい、変わらないのです。そうすると、雄をとるのだったら雌だってとらないといけないのではないかということで、私は整合性という面で書いたほうがいいのではないかと思っています。それは後で出てくる2年の試験では、ほぼ同じような状況でとっているということだったならば、とらないと全体の整合性がなくなるということで、私はとったほうがよいという意見です。

○本間座長

どうぞ。

○吉田（緑）委員

整合性というか、整合性というよりも一貫性がどうかなのですね。といいますのは、よく用量を見ていただきたい。1,200というのは間に挟まれているのですね。そういうことを御覧になっていただきたいということが1点と、これが多分、ALPというのは主に肝胆道系の指標というように一応はされています。げっ歯類でどうか、私は存じ上げませんが、そうなってくると、そのような変化がさらに高用量になった、あるいは90日、3か月が24か月に8倍になったときに、そういう影響が見えてきているかどうかということを先生方には御専門家として判断していただきたいというのが私のお願いでございます。

以上です。

○本間座長

川口先生。

○川口専門委員

47ページのラットの慢性毒性のところに結果があつて、長野先生がおっしゃっているALPだけをとっているというのは、雄の600 ppmのことを言っているのでしょうか。

○長野座長代理

そうです。

○川口専門委員

わかりました。

亜急性のほうや雌の話で、種差はあまり持ち出さないほうがいいかもしれないですけれども、事務局案のとおりでさほど、0.67ですか。そこまでシビアな状態ではないと思うのです。ほかの病理所見もないので、やはりとらない方向でいいのではないかなと思います。

また、慢性毒性のほうの雄のALPもとるのかというのも、もう一回よく議論したほうがいいような気がするのです。

○本間座長

それを見ますか。では、慢性毒性を見ましょう。

でも、どうしましょうか。慢性毒性はまだやっていないのですよね。飛ばして後でやりますか。では、慢性毒性のときにこれはまた議論をしましょう。

②の3,600の体重増加抑制に関しては、全ての先生が事務局案に同意するというので、西川先生はこれに意見はありませんから、これは皆さん、よろしいですね。

ありがとうございました。

では、ALPの増加については、慢性毒性試験のところでもう一回議論します。

それでは、41ページ、90日間のマウスの亜急性毒性試験です。こちらに関しては、ボックスの中に長野先生から、「T.Chol減少」を加えたほうがいいということで、10行目の下線部分ですね。こちらに追加して「T.Chol減少」と入れるという意見ですけれども、これに対しては皆さん、よろしいですか。

では、そうしましょう。それをお願いします。

あとは、42ページの【事務局より】のボックスの中ですけれども、こちらは最初の問題はいいですね。②の10 ppm以上投与群の雄及び50 ppm以上投与群の雌で、TP及びAlbの減少が統計学的に有意に認められています。明確な用量相関がないことから毒性所見としませんでしたということで、こちらに関しては事務局案にほとんどの人が賛同していますが、西川先生だけが用量相関があると言っています。これもデータを少し見ていただきたいと思いますけれども、これは何ページでしたか。

○福地専門官

ドシエの毒性パートの88ページになります。

○本間座長

どうでしょう、皆さん。私にはあまりあるようには思えないのだけれども、これはとらないということでよろしいですね。すみません。西川先生がいらっしゃらないので、これは事務局案どおりに毒性所見としないということでお願いします。

それと、長野先生からの二重下線部分、好酸球比率の低下を毒性所見としなくていいと思いますということですが、こちらもこれでよろしいですか。どうでしょう、ほかの先生。よろしいですか。

○川口専門委員

はい。

○本間座長

では、それもオーケーということです。

2番目の波下線部、肝細胞質変化を何に直そうとしていたのですか。長野先生の意見でしたね。

○長野座長代理

これは細胞質変化という表現になっていて、どういう変化がよくわからないということで、報告書を見てもどういう変化か書いていない。ただ、考察の部分に「肝細胞の変性の初期を示唆する変化」という記載があったので、そうしたことを脚注に入れておいたほうがわかりいいのかなということで意見を提出しました。

○本間座長

細胞質変化ということは残しておいて、そこに脚注として「肝細胞の変性の初期を示唆する変化」という形で脚注を入れるということですね。

○長野座長代理

はい。

○本間座長

毒性の先生、それでよろしいですか。

○高橋専門委員

はい。

○本間座長

では、それをお願いします。

もう一つあったのは、**50 ppm**以上のHb及びHtの増加、これを毒性とみなして削除してもどうかとありましたね。これに対してはどうですか。

○長野座長代理

私は削除に賛成です。

○本間座長

ほかの先生もよろしいですか。では、これも削除にしましょう。

ここの部分はこのぐらいでしたっけ。では、次に行きましょう。

あとは42ページの（3）90日間亜急性毒性試験（イヌ）ですね。

○横山課長補佐

先生、申しわけございません。41ページの表26で**250 ppm**の雄、RBC、赤血球の増加も事務局は表に入れてしまいまして、これも御確認いただいてもよろしいですか。

○本間座長

250 ppmの雄のRBC、どうでしょうか。これも削除でよろしいですか。

○長野座長代理

ということは、MCHも切ってしまったほうがいいような気がします。

○横山課長補佐

失礼しました。

○本間座長

ほかの先生もよろしいですか。では、「RBC、MCH及び」まで削除します。

それでは、イヌの試験に移ります。ページをめくっていただいて、43ページの冒頭の部分ですけれども、二重下線部分、西川先生からこのような意見があって、事務局案としては、ここの部分に関しては酵素誘導等の初期の変化ということを本文中に入れるか、それとも脚注に入れるかという議論だと思っています。

まず、この御意見に関しては、ほかの毒性の先生、それでよろしいですか。入れ方はどうしましょうか。本文に入れますか。

○横山課長補佐

本文のほうで適応性変化だという記載が3行目から6行目にございますが、そこに入れることでいかがでしょうか。

○本間座長

それでよろしいですか。

では、そのように修文をお願いします。

あとは、長野先生からありました小葉中心性肝細胞好酸性変化、これは8行目の下線部分ですね。こちらにALPの増加を追記したほうがよいのではないかという意見がありましたけれども、これに関してはほかの先生はどうでしょうか。

○吉田（緑）委員

イヌのALPにつきましては、第二部会にいらっしゃる松本先生がこの分野にお詳しくて伺ったことがあるのですけれども、イヌはヒトも含めてほかの動物種にはない特殊なALPというアイソザイムの種類が存在するということもありますが、まずその前に、次に1年もありますので、そちらの用量を見ていただくと、本当にこのALP増加というものがどうなのだろうか。というのは、これは90 mgですね。イヌの1年だと30では何も出ていない。出ているのは、150で同じような変化がイヌは1年で出ているのですが、あまりこれも投与期間を8倍に長くしても、これがもし肝胆道系の影響だとしたら、例えば何か胆道の影響とかは出てきていない。だから、180はそのほかの変化も出ておりますけれども、この90の変化が、何かの投与の影響であることは間違いないと思うのですけれども、肝肥大に結びつける前に、本当にアドバースかどうかということを御判断いただいて、アドバースでないのであれば、これも欄外になりますしという御議論をしていただいたほうがいいのか。私はむしろ、このALPを肝肥大にくっつけてしまうよりも、そのような御判断を

されたほうがよいのかなと思います。

好酸性については先生方の御意見でよろしいのかなと思うのですが、長期の試験もせつかくあるので、それとあわせて用量を見ながら、本当に何が1年で起きたかなということを見ていただければと思います。

以上です。

○本間座長

これも長期の試験を見てから考えましょうか。

○吉田（緑）委員

それによって無毒性量が上がったり、そのままだったり、いろいろございますので、最後の“Health Based Guidance Values”にひっかかってきますから、あわせて御議論いただければ。

○本間座長

わかりました。

では、こちら慢性毒性試験のところでもたまたま触れることにします。

あとは43ページ、14行目の下のボックスですが、こちらに関して、嘔吐、体重増加抑制はARfDのエンドポイントとしないという事務局案に関して、全ての先生が同意するというので、こちらは問題ないかと思います。

あとは先ほどありました代謝物ですね。44ページ、11行目からの28日間亜急性毒性試験。この代謝物に関して考察をお願いするというのを、玉井先生をお願いしてよろしいですか。

○玉井専門委員

先ほどの件ですね。

○本間座長

はい。先ほどのとあわせて、よろしいですね。では、よろしくお願いします。

あと、45ページの長野先生のほうから12行目のボックスで、肝壊死を肝細胞壊死とするということで、これも事務局のほうで修正しまして、こちらよろしいですね。ありがとうございます。

これで亜急性まで終わりましたけれども。

○川口専門委員

本間先生、1点だけ確認していいですか。ちょっと戻りまして、41ページ、90日間亜急性毒性試験（マウス）なのですが、私が聞き逃したかもしれないのですが、表26の50 ppmのところにHb及びHt増加とあるのですが、これも削除ということですか。

○横山課長補佐

削除という御議論をいただきました。

○川口専門委員

確認でした。

○本間座長

すみません。私が250だけと言ったかもしれない。50も削除をお願いします。

よろしいですね。では、ありがとうございました。

では、ここでちょっと休憩をとりましょう。10分間休憩をとります。37分から始めます。

(休 憩)

○本間座長

では、再開しましょうか。

45ページの慢性毒性試験及び発がん性試験からお願いします。

○福地専門官

45ページの14行目からお願いいたします。慢性毒性試験、発がん性試験、まずはイヌの1年間の慢性毒性試験でございまして、結果は表32のとおりでございまして、150 mg/kg体重/日投与群の雌雄で小葉中心性/び慢性肝細胞肥大、ALP増加等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも30 mg/kg体重/日であると考えられたとの記載としております。

8行目、9行目につきまして、長野先生からALP増加を加えたほうがよいとのコメントをいただきまして、修文をしております。

また、ボックスの中の【事務局より】ですけれども、150 mg/kg体重/日投与群の雌で投与1週から認められている体重増加抑制につきまして、体重変化量が対照群との差が小さいと考えることから、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。この点につきまして、長野先生、川口先生、高橋先生から御同意をいただいております。

先ほど90日間のイヌの試験で、90 mg/kg体重/日投与群の雄で認められているALP増加を毒性とするかを含めまして、こちらの1年間の試験でまとめて御審議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。

○横山課長補佐

その点に関して補足させていただきますと、ドシエですと108ページにALPのデータがありまして、有意差があるのは雌雄とも最高用量のみになっておりまして、この試験では150 mg/kg体重/日のところの所見として、案としては入れさせていただいております。

一方、イヌの90日間、先ほど見ていただいた試験では、98ページにALPのデータがございまして、こちらですと90 mg/kg以上で有意差があります。数値といたしましては、1年間の108ページと比べていただきますと、用量が1年では30の次が150で、90日間のものについては15、90、180ということで、30と150の間の2.08ですね。ここから影響ととるような案としていまして、先ほど一貫性というお話がありましたけれども、どこら辺から毒性と考えるかという点について、御議論をお願いできればと思います。

○福地専門官

続きまして、46ページの14行目から、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でご

ざいまして、結果は47ページの表34-1、34-2のとおりでございます。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結果でございます。600 ppm投与群以上の雄、3,600 ppm投与群の雌でALPの増加等が認められたことから、無毒性量は雄で100 ppm、雌で600 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったとの記載としております。

48ページのボックスの中をお願いいたします。事務局より3点お伺いをしておりまして、①としまして、600 ppm投与群の雄で認められているPTT減少、ALP、尿素増加について、有意差があるので毒性所見としておりましたが、ドシエでは肝臓の重量増加、病理変化を伴わないことから、適応性変化とみなされております。この点について、長野先生、川口先生、高橋先生より御同意をいただいております。

②ですけれども、発がん性試験群の3,600 ppm投与群の雄で認められた肝比重量について報告書をもとに記載した点を確認いただきました。③としまして、3,600 ppm投与群の雌雄で投与1週から認められた体重増加抑制について、投与1～8日の体重増加量が対照群との差が僅かだと考えられることから、ARfDのエンドポイントとしない案としておりました。この点につきまして、長野先生、川口先生、高橋先生より御同意をいただいております。

また、こちらの600 ppm投与群の雄で認められているALP増加ですけれども、先ほど90日間のラットの試験で1,200 ppm投与群のALP増加について雌雄で有意差が認められておりますけれども、この点についてもこちらで御確認をいただきたいと考えております。

まず、ラットの発がん性試験のデータでございますけれども、ドシエの毒性パートの166ページの表で記載がございまして、ALPですけれども、雄は600 ppm以上から有意差がついておりまして、雌は3,600 ppmで有意差がついております。ラットの90日間の試験につきましては、ドシエの77ページの表の中に記載がございまして、雌雄とも1,200 ppm以上から有意差がついておりますので、御確認をいただければと思います。

続きまして、48ページの4行目からマウスの18か月間発がん性試験でございます。結果は、49ページの表36のとおりでございます。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結果でございます。

50 ppm以上投与群の雄で肝細胞脂肪化等が認められておりまして、雌で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも20 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったとの記載としております。

事務局よりのボックスですけれども、200 ppm投与群の雄で認められた腎尿細管空胞化減少、また、腎重量減少について、減少であることから毒性所見としない案としておりまして、長野先生、川口先生、高橋先生から御同意をいただいております。

よろしくをお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験、45ページからです。これ自体はそんなに大きな問題はないと思いますけれども、ALPの問題は先ほどの亜急性の問題とも関係しますので、少し議論が必要かと思います。

まず、ここで解決するのは、長野先生から御指摘があった46ページ、9行目にALPの増加ということを適応性変化でないことを明確にするために加えたほうがいいのではないかということですが、こちらに関してはほかの先生方、よろしいでしょうか。

○高橋専門委員

はい。

○本間座長

それで、こちらでは雌雄とも150でALPの増加ということが、これはイヌですね。先ほど事務局からあった、これは何ページでしたか。

○福地専門官

108ページになります。

○本間座長

これは明らかだと思いますね。

それで、さっき問題になったのはラットでしたっけ。

○福地専門官

イヌの90日間のデータが98ページにございます。

○本間座長

98ページの、これはイヌでしたっけ。

○福地専門官

イヌです。

○横山課長補佐

ALPはイヌもラットもで、イヌのほうは先ほど親委員の先生から見てくださいというふうに御指摘のあったもので、御覧いただいているところです。

○吉田（緑）委員

よろしいですか。先に、ラットについては、例えばALPがどう変わっても尿素窒素が残るので、多分、無毒性量に関わる重要な点としてはイヌだろうと思うので、イヌについて見ていただきたいのですが、間に互い違いになるような形でイヌは慢毒が行われているのですが、問題となる点は、もし90日間、ALPに対する無毒性量はどこかということを考えますと、恐らく150あるいは180に何らかの毒性量であろうということは、先生方、多分御異論はないので、150以上が毒性量だとすると、無毒性量はどのあたりに引けるのかなということをお考えいただければいいのかなと思っております。

そうなりますと、30と90ということで違うのですが、150で起きた変化を見る限り、そう90日間と変わっていないだろう。若干30ほど用量は下がっておりますけれども、かつ胆道系の変化も出ていない。

ですから、何回も申し上げますけれども、あと、イヌは何回も血液を採って調べますけれども、何も動いていないので、30が何も肝臓への影響が出ない量ということは明らかだということにはなります。

となりますと、90日のほうがより、ある意味では無毒性量からいうと低い用量になりますけれども、低用量で出てきた変化というのが本当にアドバースかどうかということを先生方には考えていただければよろしいのかなと思っています。確かに有意差もついております変化ですけれども、2倍程度の上がりなのかなということです。そのほかに、何回も申し上げますけれども、肝胆道系の変化は起きていない。GGTが上がっていたり、GPTが上がっていたり、そのほかの肝の逸脱酵素等は上がっていないというのが見えてくる状況かなというのが私からの解説でございます。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

長野先生、今の御意見はどう思いますか。

○長野座長代理

今、問題になっているのは、90日間試験の90 mgをどうするかという問題です。今、吉田先生がおっしゃったように、私が長期で見ても、30 mg/kgというのは変化が出ていないですね。問題は、90はどうかというと、1年間の試験では90がなくて150になっている。150ではALPの増加がある。では、90をどう判断するかというときには、材料は90日間試験を使わざるを得ない。そして、90日間試験のデータを見ると、90 mg/kgのALP、これが評価書の98ページに出ている表であります。ALPの増加というのは、これも大したことはなくて2倍まで行っていない増加で、普通でしたら大した問題ではないと判断していいと思うのです。ただ、下に出ている背景データの範囲を超えてしまっているということで、あと、肝臓の絶対重量の増加もあるということ。それから、細胞質の好酸性変化がある。

これを、ALPの増加がなければ肝臓の変化というのは適応性変化と判定しますね。では、このときに適応性変化として判定するかどうかというときに、ALPの増加に有意な増加があつて、かつ背景データを超えているというデータがあつた場合、これをALPの増加は関係ないよというのは、私は厳しいかなと思います。そういう意味では、やや安全サイドから見てはいますけれども、とったほうがいいというのが私の意見です。

○吉田（緑）委員

先生、1つ伺いますけれども、では、イヌの肝臓に対する無毒性量というのは、この試験では幾つと考えられますか。15ですか。

○長野座長代理

私は30と。

○吉田（緑）委員

そういう場合はオーバーオールとなる。

○長野座長代理

オーバーオールで30と。

○本間座長

高橋先生、どうですか。

○高橋専門委員

長野先生がおっしゃるとおり、30かどうかというのはわかりませんが、ここの90に関してはやはり毒性ととらざるを得ないと思います。

○本間座長

川口先生は。

○川口専門委員

90日のほうの90 mgは、98ページでいくと2.08という数字になっています。108ページの慢性毒性試験のほうを見るところは、108ページのALPの3か月のところの検査結果を見たらいいと思うのですが、150 mgで2.49となっています。これは今、対照群とどれぐらいの倍率か計算してみたのですが、108ページの3か月の150 mgのところは対照群に比べて2.28倍増加していると。90日間の90 mgのところでは1.84倍、2倍までは行っていないのですが、でも、やはり有意差もついていますし、比較的2.28と1.84は僅差のような気がしますので、毒性ととっていたほうがいいと思います。

○本間座長

では、こちらのイヌの90日間の亜急性毒性試験におけるALPの増加は、雌雄とも90でとるということで3人の先生は。違いますか。

○川口専門委員

雄だけ。

○高橋専門委員

雄だけです。

○本間座長

雌はもっと下。

○長野座長代理

雌は最高用量。

○本間座長

ちょっと待って、これはどういう命題でしたっけ。43ページですよ。

○横山課長補佐

雄の90 mg/kgにALP増加が入っていますが、これの確認をしていただいていたもので、雌はもともと有意差ありませんし、ここは御議論にはなっていないです。

○本間座長

そうか。雌は関係ない。雄ね。これはこのまま、この形でよろしいということですね。わかりました。では、このままにします。

○長野座長代理

さっき問題になったのは、43ページの8行目にALP増加を入れていいかどうかということです。そういう意味では、今、毒性として捉えたならば、これはALP増加を8行目に入れないと適応性変化かどうかの区別がつかないということで、入れたほうがいいという意味。

○本間座長

では、入れますね。それも長野先生の御意見のように、下線部の後にALPの増加を追記してください。

それで、もう一つ戻って、40ページの亜急性の1,200の雌雄、これはどちらもとるか、それとも雌はとらないという意見でしたけれども、これはもう一回戻って、どの表になるのでしたっけ。

○福地専門官

事務局案では、雄のALPだけ重量増加ですとか肝肥大の所見があるので毒性ととっていきまして、雌はALP増加のみ有意差がついていたので、毒性所見としない案としていたのですけれども、長野先生と高橋先生から、ALP増加の2年間の試験とあわせて毒性ととったほうがよいとのコメントをいただいております。

○本間座長

とったほうがいいかということですね。雌のほうですね。

○福地専門官

そうです。雌について、毒性とするかどうかです。

○本間座長

雄はもともととるといっているのですね。雌のほうをとるかとらないかですね。こちらはどの表になるのでしたっけ。

○福地専門官

ドシエですけれども、まず、90日の試験のほうが77ページになります。2年間の試験が166ページになります。

○本間座長

こっちは確かに雌は少し弱い感じが見えますけれども、これはやはり雌もとったほうがいいかどうかですね。166ページの慢性に関しては明らかに、雌は600では出ていない。77ページの90日間に関しては、有意差はついているかもしれないけれども、雄ほど高くはないですね。

高橋先生、どう思いますか。

○高橋専門委員

微妙なところではあるのですが、雌のほうが弱いのは、それは多分、動態的に雌のほうに暴露量が少ないので、それはあり得ると思うのです。ただ、長野先生がおっしゃるように、こちらの長期の試験とあわせてとったほうがいいのではないかなとは思いますが。

○本間座長

長野先生も同じ意見でしょうか。

○長野座長代理

私は、全体の論理の一貫性だけの問題で、もしも90日間試験の1,200 ppmの雌を否定するならば、同じように2年間慢性毒性試験のラットの600 ppmの雄、これも形態変化がありませんから否定する。どちらかに統一したほうがいいというのが私の意見です。

○高橋専門委員

今、長野先生がまさにおっしゃったように、やはり肝臓に影響があるのはトリアゾール系なので絶対あるのですが、データを見ていくとやはり肝臓への影響がぽこぽこ出てきて、それをどこのところで線引きするかという話になるのだと思います。

○吉田（緑）委員

確かにこれはトリアゾール系で、トリアゾールは肝臓に影響を及ぼす場合も多いのですが、そもそもこのデータから何が読めるかということを御議論ください。先生方、さっき私が神経毒性、これは1,2,4-トリアゾールが出ているのに、ないとおっしゃいましたよね。ですから、トリアゾールかどうかということはまず置いておいて、このデータから何が読めるかということを見ていただきたい。トリアゾールだからあるはずだよねということは、それは次のステップだろうというように思うのです。

そうでないと、本来、このぐらいのことはちゃんとメーカーが代謝酵素を測ったり、この好酸性がCARなのかPPARなのか、やってくるべきものを、何もデータがなくて先生方に御苦労をかけていると思うのです。でも、やはりデータから見えてくるものは何かということで、できれば文献考察ではなく、ウエイト・オブ・エビデンスということで御判断いただきたい。これは肝毒性の初期とするのであれば、それは先生方の御判断だと思いますし、いや、これは形態学的変化を伴わないのでいいよねという長野先生の御意見があるならば、それはそれでいいかもしれないし、まずデータから読んでいただきたいというのが私の切なるお願いでございます。

○本間座長

川口先生。

○川口専門委員

もともと事務局案で90日間の雌についてはとらないというふうに同意していたのですが、今、77ページのデータをよく見てみると、雄の1,200が1.29で、これは対照群とまた先ほどみたいに倍率を出してみると1.26倍なのですね。雌の1,200が0.67で、これは対照群との比率とすると1.3倍なのです。雌のほうが比較的、若干ですが、強い。しかし、組織所見などは伴っていないということですが、この数字はやはり意味があるのではないかと捉えて、事務局案ではなく、毒性とするほうがいいかと、この議論の中で思いました。

○本間座長

ありがとうございました。

恐らく西川先生も同じような意見になるのではないかと私は推測します。

それでは、吉田先生から今そういった意見が出ましたけれども、ここにいる毒性の先生方はお三方ともこちらの1,200のALP増加は雌雄ともとったほうがいいという意見になりましたので、これは雌のほうにも1,200 ppm以上にALP増加をつけ加えてください。お願いします。

あとは46ページ、12行目からのボックスです。1週より認められた体重増加抑制については、ARfDのエンドポイントとはしませんということに関しては、お三方が合意されているということで、これは問題ないということにします。

同じように、48ページ、2行目のボックスで事務局から、これは今言いましたね。ALPの増加は毒性所見とするということで、②は単に確認ですし、③も1週から認められた体重増加抑制はARfDのエンドポイントとしないということで、お三方が合意していますので、これは特に問題ありません。

49ページ、事務局から腎尿細管空胞化減少及び腎重量減少についても毒性所見としないということで、これもお三方から合意していますので、こちらも問題ありません。

これで慢性毒性/発がん性試験まで終わりです。

次に、49ページ、11の生殖発生毒性試験からお願いします。

○福地専門官

12行目からラットの2世代繁殖試験でございます。

結果は表38のとおりでございます。まず、50ページのボックスの中をお願いいたします。代田先生から、「4行目、5行目の二重下線部分につきまして、F₁世代の死亡数増加は一腹で認められた全出生児死亡が大きく関わっているようです。報告書の“Perinatal loss mean%”に有意差は認められていないので記載しなくてもよいのではないのでしょうか。また、F₂世代につきましても、ばらつきが大きく有意差は認められていません。ここにはF₁世代で認められている着少数の減少とそれによる産児数の減少を記載したほうがよいと思います。産児数の低下を伴っているので、繁殖能に対して軽度な影響があると考えられます」といただいております。

また、4行目、5行目の記載について削除いただきまして、5行目、6行目、着少数の減少と産児数減少について追記をいただいております。

また、それに伴いまして、13行目から15行目について繁殖能に対する無毒性量について修文をいただいております。

続きまして、51ページのボックスの中をお願いいたします。中島先生から、表38の波下線部分につきまして、毒性所見なしとなっていますが、ドシエではALP増加、肝重量増加について有意差がついています、といただいております。こちらは再度確認をいたしまして、F₁世代の雄につきましては有意なALP増加と肝比重量増加が認められていますので、毒性所見に追記をしております。雌については肝比重量増加のみが認められていまして、適応性変化と考えられるので、毒性所見とはしない案と修正しております。御確認をお願い

いたします。

また、代田先生から児動物の網掛け部分、低体重につきまして、Day 1で既に有意差が認められていますといただきまして、追記をいただいております。

その下の事務局からのボックスでございますけれども、2点お伺いをしておりまして、①として、親動物の200 mg/kg体重/日投与群の雄で投与1週から認められた体重増加抑制について、同時期に摂餌量減少が見られ、摂餌忌避の可能性があるので、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。その点につきまして、中島先生より、可能性があるということに同意します。ウサギの予備試験でも栄養不良等が見られ、全例死亡したとありますので、毒性所見の可能性があると思います。代田先生より、F₁世代でも継続して認められているので忌避とは言い切れませんが、エンドポイントとしないとの判断に同意しますといただいております。

また、【事務局より】の②ですけれども、F₁世代の着少数減少について、背景データの範囲内であることから評価書案では毒性所見としない案としておりました。また、EPAでは本所見を根拠にARfDを設定しております。この点につきまして、中島先生からは毒性所見としないことに同意しますといただいております。また、代田先生から、先ほどもコメントをいただいておりますが、背景データの範囲に入っていますが、着少数が10未満の腹が200では8とほかの群に比べて増えています。軽度とはいえ、影響と考えるほうがよいでしょう。また、F₀世代にはこのような変化は認められていないので、急性影響の可能性は低いのではないのでしょうか、といただいております。

続いて、52ページの2行目からラットの発生毒性試験でございまして、400 mg/kg体重/日投与群の母動物で体重増加抑制、摂餌量減少が認められ、胎児ではいずれの投与群でも投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は親動物で150、胎児で最高容量の400 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の記載としております。

12行目のボックスの【事務局より】ですけれども、400 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた摂餌量減少について、妊娠8～10日に有意差が見られますが、同時期の体重には有意な変化が認められないため、ARfDのエンドポイントとはしない案としておりました。

この点につきまして、中島先生から、8日に見られた摂餌量減少と10日に見られた体重増加抑制は一連の現象と考え、ARfDの設定根拠にはいかがでしょうか。また、代田先生からは、事務局案に御同意をいただいております。

続きまして、14行目からウサギの発生毒性試験でございます。5 mg/kg体重/日投与群、また、15 mg/kg体重/日投与群の母動物でそれぞれ1例流産が認められていますが、自然発生的な所見であるので、検体投与の影響ではないと考えた。

母動物及び胎児とも検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は最高用量の25 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の記載としております。

53ページ目のボックスをお願いいたします。【事務局より】ですけれども、母動物で妊娠6～7日の摂餌量が有意に減少しておりますが、一過性の変化であること、同時期に体重増加抑制が認められないことから、毒性所見としない案としておりまして、中島先生、代田先生から、御同意をいただいております。

よろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、49ページの発生毒性試験からですけれども、まずは50ページ、17行目のボックスの中で代田先生からコメントが出されており、これに関して事務局のほうで、4行目からの文の修文、あと、13行目からの文の修文をされましたけれども、これに関しては、代田先生、これでよろしいでしょうか。

○代田専門委員

私が書いた修文なので、よろしければ皆さんのお考えを伺いたいと思うのですけれども、ちょっと説明をさせていただきますと、生殖発生毒性の統計処理のやり方として、全部の集団のうちの何%という出し方もしておりますけれども、腹ごとにどのくらい出ているだろうかというような統計学的手法も行われておりまして、そちらのほうは母体間のばらつきをうまく吸収して評価できるということで、それが採用されています。

今回、私が消したほうがいいのではないかというのは、そういう“litter”ごとの評価をすると有意差がなくなるので、1匹だけ、一腹だけのデータではないかということで、消してはどうかというコメントになっております。それで間違いがなければ。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、ページをめくっていただいて、51ページ、2行目からのボックスの中ですが、中島先生からコメントをいただいておりますが、こちらのほうは事務局から回答が出ております。中島先生のほうからは特に何も返事はないですね。了承したとか。

○福地専門官

中島先生に御確認は明示的にはしておりませんで、コメントは頂戴できていないのですけれども。

○本間座長

わかりました。

あと、代田先生から網掛け部分について、有意差が認められて追記しましたということで、これは低体重の部分ですか。

○代田専門委員

体重増加抑制というのは、あるポイントからあるポイントへの増加量が少ないということですけれども、生まれた時点で既に有意差があったので、増加量だけではなくて、生まれたときの体重も低いということで、これを追記しました。

○本間座長

わかりました。ありがとうございます。

あと、同じくその後から事務局からのコメントです。投与1週から見られた体重増加抑制について、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということです。これに関しては、同意するということです。中島先生からは微妙な回答ですが、恐らく同意されたものと思います。

②F₁の着少数の減少についてですが、こちらも中島先生からは同意するということで、代田先生からはコメントは出ていますが、解釈としては、軽度であり、特にARfDの根拠にするということではないと考えていますが、どうですか。

○代田専門委員

影響とするほうにしていきたいなと思っていますけれども、ARfDの根拠にはしないということです。

○本間座長

この記載でよろしいということですか。

○代田専門委員

はい。それで。

○本間座長

ありがとうございます。

○代田専門委員

コメントに出さないで恐縮なのですが、表38のところで投与の期間の呼び方、こちらは週単位でなっているのですが、報告書を見ると日で書かれているので、見ていただいて、日にしていただいたほうがいいかなと思いました。

それから、もう一点、これは毒性の先生方に教えていただきたいのですが、雌でGGTの値が有意に増加をしているのです。それを、ドシエのほうを見ると何かよくわからない、測定では問題なかったからこれは偶発的だよというふうに書かれているのですが、そういう解釈でいいのかどうか。今までの御議論で肝臓に対する影響があるというようなお話だったので、200 mgの雌でGGTが上がっているというのは何も書かなくていいものだろうかというところを疑問に思ったので、お時間いただいて恐縮ですが、ちょっと見ていただけないでしょうか。

○本間座長

では、ページをお願いします。

○福地専門官

ドシエの219ページになります。

○代田専門委員

ちなみに、雄のほうのデータはここには有意差がないので出ていないのですが、報告書の260ページ、261ページを見ますと、変な数字というか、200 mgだけ、少しだけ

高くなっているようにも見えます。ただ、あまり意味がない変化であれば、ドシエに書いてあることを受けて、特に記載の必要はないのではないかと思います。

○横山課長補佐

今、代田先生から御紹介いただいた報告書の数字は、タブレットのページを確認中です。

また、代田先生から先ほど、ドシエで影響としないという説明がされているという御説明があったのですが、それについてはドシエのほうの212ページの6.血液学的検査及び血液生化学的検査という記載箇所の中の9行目ぐらいからです。GGTの有意な増加が認められたが、平均値は背景データの僅か上であった、測定に用いたキットの定量下限が50であり、いずれの個体のGGT値もこの定量限界を超えていないので偶発的なものと考えたというような説明がされています。

○吉田（緑）委員

本間先生、無毒性量には関わらないと思うのですが、1点伺いたいのは、普通、私のイメージだと、ラットは0とか1とかせいぜい2ぐらいですね。なのに、そもそも対照群が5あるということもありますし、どこかの試験で雌は上がっていましたよね。2年でしたか、90日間でしたか。だから、そこにある程度加えておいてもあまり、申しわけないですけれども、無毒性量に差し障るのではなければというような感じがあります。

確かにほかの逸脱酵素は動いていないけれども、理由がこれだけではわからないというのが私の意見です。

○福地専門官

報告書の値ですけれども、試験番号が5.6.1の2世代繁殖試験でして、そちらの260、261ページになります。

○本間座長

確かにこれはほとんど定量限界内ですね。5が定量限界と言いましたっけ。

○横山課長補佐

50です。

○本間座長

では、この小さい数字は意味がないじゃない。

○長野座長代理

やはりこの数字からしたら有意差があるし、背景データを超えているわけですし、今、吉田先生がおっしゃったみたいに、加えておくのがいいのではないのでしょうか。

○本間座長

どれを。GGTを。

○長野座長代理

GGT。

○本間座長

有意差がある。

○長野座長代理

219ページのデータです。

○本間座長

でも、これは0024ですよ。定量限界が50と言っていましたよ、先生。

○長野座長代理

それが信じられない。

○本間座長

これだこの数字、55、64。さっきのは何だった。さっきのは雄か。雌はあるか。雄はもともと。

でも、必要でしょうか。さっき定量下限値が50と言いませんでしたか。これは意味がないじゃないですか。やめましょう、これを入れるのは。どうでしょう。

○代田専門委員

そういう測定を入れてもしょうがない。メソッドが悪いのでしょうか。

○本間座長

あまり重要ではないということもありますし、これはこれ以上やっても難しいので、この問題に関しては入れないことにします。

今、全部説明しましたっけ。ほかにはないでしょうか。

では、これで全部説明しましたよね。次に、53ページ、遺伝毒性試験からお願いします。

○福地専門官

53ページ目の4行目からお願いいたします。遺伝毒性試験でございます。

結果は表39のとおりでして、全ての試験で陰性という結果が出ております。7行目から8行目について、本間先生、根岸先生から修文をいただいております。

また、表39の処理濃度ですけれども、根岸先生から、評価された濃度範囲に修正ということで、表39の修正をいただいております。

続いて、54ページの3行目から代謝物F022の試験でございまして、結果は表40のとおりで、全ての試験で陰性という結果が得られております。こちらの処理濃度につきましても、根岸先生から修正をいただいております。

よろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

遺伝毒性試験ですけれども、根岸先生、何か追加でコメント等がありますでしょうか。

○根岸専門委員

今までも評価対象濃度で処理濃度が示されていたと思いましたので、そのようにあわせて修正させてもらいました。それでよろしければ、これでと思います。

○本間座長

では、この修文でよろしくお願いいたします。

これで全体が終わって、55ページ、食品健康影響評価に移ってください。

○福地専門官

55ページの食品健康影響評価をお願いいたします。4行目からラットの体内運命試験の結果を記載しております。また、12行目から畜産物、17行目から植物の体内運命試験の結果を記載しております。

21行目から作物残留試験の結果を記載しておりまして、24行目、25行目について、乾先生から修文をいただいております。

28行目から畜産物残留試験の結果を記載しております。

38行目から毒性試験の結果を記載しておりまして、56ページ目の1行目の下線部分、重量増加についてですけれども、西川先生から、肝細胞肥大を反映するものであり、削除してよいのではないかとのコメントをいただいております。

また、代田先生から、繁殖能に対する影響について、2行目と6行目、7行目について修文をいただいております。

続いて、8行目から暴露評価対象物質の記載になります。こちらにつきまして、今回、10%TRRを超える代謝物が非常に多く認められておりまして、また、抱合体も多いことから、文章が全体として長くなっているということがございまして、少し整理をさせていただいております。抱合体はまとめたの記載というふうに事務局のほうで修文をさせていただいたものでございます。

10%TRRを超える代謝物としまして、9行目から記載がございすけれども、植物でF029、F030、畜産動物の可食部でF001、F016、抱合体を含むF022、F038、F041、また、メフェントリフルコナゾールとその水酸化体の抱合体が認められております。

まず、ラットで認められているものですが、F001、F016、F038が認められておりまして、F041はF016を経由して生成され则认为られるとの記載としております。

また、F029、F030は、ラットにおいて認められておりませんで、体内運命試験、残留試験の結果、親化合物よりも多く認められておりますが、こちらはF029がトリアゾールアラニン、F030がトリアゾール酢酸でございすけれども、毒性はメフェントリフルコナゾールに比べて弱いとの記載としております。

22行目から代謝物F022について記載しておりまして、F022についてはラットでは認められておりませんけれども、F022の硫酸抱合体であるF043がラットにおいて認められておりますので、ラットにおいて生成する可能性があると考えられたが、ラットを用いた急性毒性試験、マウスを用いた亜急性毒性試験の結果から、毒性は親化合物と同程度又は弱く、また、親化合物に比べて畜産物における残留値が高いということを記載しまして、農産物中の暴露評価対象物質をメフェントリフルコナゾール、畜産物中の暴露評価対象物質をメフェントリフルコナゾール及び代謝物F022(抱合体を含む)とする案としております。

その下の【事務局より】のボックスですけれども、暴露評価対象物質の設定について御確認をお願いしておりました。まず①としまして、代謝物F022の毒性につきまして、おめ

くりいただきまして、57ページの上段部分に親化合物とF022を用いた試験で得られた無毒性量と最少毒性量を並べさせていただいております。こちらから、毒性は親化合物と同程度又は弱いとする案としておりまして、長野先生からは、事務局の意見に同意しますとのコメントをいただいております。

②としまして、先ほど御説明してしまいましたが、代謝物F022はラットにおいては検出されておりませんが、その硫酸抱合体F043はラットで認められておりますので、ラットで生成する可能性があると考えました。

続きまして、57ページ目の2行目からですけれども、各試験における無毒性量は60ページの表43のとおりでございます。表43ですけれども、代田先生から、ラットの2世代繁殖試験の繁殖能に対する影響について修正をいただいております。

57ページ目の3行目からですけれども、各試験で得られた無毒性量のうち最小値はマウスを用いた90日間亜急性毒性試験の2 mg/kg体重/日が得られておりますが、より長期の18か月間発がん性試験で3.5が得られておりますので、マウスにおける無毒性量としてより適切であると判断した。これを根拠として安全係数100で除した0.035 mg/kg体重/日をADIと設定したとの案としております。

また、メフエントリフルコナゾールの単回経口投与等により生じる可能性がある毒性影響に対する無毒性量につきましては、62ページの表44にまとめております。

無毒性量のうち最小値はラットを用いた急性神経毒性試験の600 mg/kg体重でありまして、カットオフ値以上であったことから、ARfDは設定する必要がないと判断したとの案としております。

よろしくお願いいたします。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、55ページの食品健康影響評価ですけれども、何人かの委員から修文をいただいております。24行目、25行目は乾先生からの修文ですけれども、これはよろしいですね。

あと、56ページ、最初の1行目です。西川先生から、肝重量増加を削除してはということです。これは肝肥大を反映するものということですから、こちらに関しては、ほかの先生はどうでしょう。よろしいですか。

わかりました。では、「重量増加及び」までを削除してください。

それ以外に関しては、代田先生からの修文ですけれども。

○吉田（緑）委員

単に肝肥大でもよろしいのではないですかね。だめですか。

○長野座長代理

いつもどういうふうにして書いてあるのでしょうか。そちらに合わせればいいように思うのですが。

○横山課長補佐

いつもですと、小葉中心性肝細胞肥大ですとか病理の所見をそのまま書いていまして、でも、今の吉田先生の御提案は、肝肥大を示すものだとということで重量増加を消してしまうなら、肝肥大と書いてしまうのもいいのではないかという御提案かと思うのですけれども、あまりやったことはないです。

○吉田（緑）委員

マイナーですから、どちらでも、とりあえずはこのところは踏襲ということで、もとに戻します。

○本間座長

では、西川先生の意見をそのまま反映させる形にしたいと思います。

あと、6行目からの代田先生の修文の意見、また、事務局の修文、こちらのほうも特に問題ないですね。ありがとうございます。

あとページをめくって、事務局から代謝物F022に関しての毒性は、親化合物と同程度又は弱いと考えたということに関しては、長野先生からはコメントをいただいていますけれども、ほかの先生からはないということですが、これはこれでよろしいですか。

ありがとうございます。

2番目についても、F043に関してもそういった記載があるということですが、これもよろしいですね。

食品健康影響評価について何かほかにコメント等がありますでしょうか。ないですか。

○吉田（緑）委員

1点、事務局に確認なのですが、ウサギの発生毒性試験は50がマックスですね。50というのはカットオフ値以下なので、これが“single dose”によって起こった変化ではないということも一言脚注にでも入れておかないと、ウサギの発生毒性試験はマックスが50なのですね。なので、よろしくお願いいたします。

○本間座長

どの部分に入りますか。

○吉田（緑）委員

52ページですね。発生毒性試験、ラビットですね。これは用量はマックスが25なのです。予備試験の結果から、50では動物がうまくいなくて妊娠できないからということで、この理由は十分なのですが、この変化が“single dose”ではないですねということをどこかに、先生方に御確認いただいて、これは単回投与ではないと御判断されますねということを確認していただければと思います。

○本間座長

よろしいですね。何か記載する必要はありますか。特にここでの確認だけでいいですか。

○吉田（緑）委員

多分、議事録で残れば、幹事会に持っていったときも、確認をいたしました。

○本間座長

では、確認したということで、議事録に残していただきたいと思います。

それでは、ないようでしたら、終わってしまいましたね。

○横山課長補佐

要約の御確認をお願いしてもよろしいでしょうか。

○本間座長

すみません、要約を忘れていました。要約に戻ってください。

○横山課長補佐

5 ページになりますけれども、10行目の毒性の主な所見の記載の部分で、まず、肝臓の「重量増加及び」というところは削除で、その後、「肝細胞変性壊死」と記載してしまっただけですけれども、本文中の所見に合わせて「肝細胞壊死」ですね。長野先生の御指摘を踏まえて修正いたしました。

ほかの繁殖能に関する影響の部分は代田先生の御修文を踏まえて、食品健康影響評価と同様の記載としてございます。御確認ください。

○本間座長

10行目の肝臓の括弧の中の「重量増加及び」も削除でいいですね。

○横山課長補佐

削除です。

○本間座長

今、議論したところです。では、ここの部分も削除してください。

要約の内容に関しては、これでよろしいでしょうか。

ありがとうございました。

それでは、これで議論が終了しましたので、本日の審議を踏まえて、メフェントリフルコナゾールの許容一日摂取量（ADI）につきましては、マウスを用いた18か月間発がん性試験における無毒性量である3.5 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除したADI、0.035 mg/kg体重/日、また、急性参照用量につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値はラットを用いた急性神経毒性試験の600 mg/kg体重/日であり、カットオフ値500 mg/kg体重/日以上であったことから、ARfDの設定は必要なしとするをしたいと思いますと思いますが、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

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、事務局より説明願います。

○横山課長補佐

評価書案を修正いたしまして、幾つか追記する部分があったので、もう一度メー

ルでお送りさせていただきますので、御確認をお願いいたします。

続いて、日程をよろしいでしょうか。本部会につきましては、次回は10月28日月曜日、幹事会につきましては、10月25日金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。

○本間座長

以上でよろしいでしょうか。

その他、ないようでしたら、本日の会議は終了させていただきます。ありがとうございました。

以上