

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第57回会合議事録

1. 日時 平成28年10月7日（金） 14：00～16：09
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（ピリダリル、メタアルデヒド）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)
三枝座長、納屋座長代理、杉原専門委員、中山専門委員、根岸専門委員、
本間専門委員、美谷島専門委員、義澤専門委員
 - (専門参考人)
永田専門参考人、松本専門参考人
 - (食品安全委員会)
吉田委員
 - (事務局)
関野評価第一課長、橘評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、濱砂専門官、
小牟田専門職、高嶺専門職、岩船係長、諧係長、小田嶋係員、進藤技術参与
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 ピリダリル農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料3 メタアルデヒド農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料4 論点整理ペーパー（非公表）机上配布資料 メタアルデヒド追加提出資料（非公表）
6. 議事内容
 - 横山課長補佐
それでは、第57回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は評価第二部会の専門委員の先生方8名、専門参考人の先生2名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは吉田委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬（ピリダリル、メタアルデヒド）の食品健康影響評価についてです。

開催通知でも御連絡しましたがけれども、今日の会議は非公開で行いますので、よろしくをお願いします。

それでは、事務局より資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2としてピリダリル農薬評価書（案）、

資料3としてメタアルデヒド農薬評価書（案）、

資料4として論点整理ペーパー、

また、机上配付資料としまして、メタアルデヒドについての参考資料を配付させていただいております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

引き続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告をお願いします。

○横山課長補佐

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。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、農薬（ピリダリル）の食品健康影響評価について、審議を始めたいと思います。経緯も含めて、事務局から説明をお願いいたします。

○岩船係長

資料2を御覧ください。ピリダリル第7版でございます。今回、適用拡大は、そば、すいか等に係る評価、今回新たに提出されたそば、すいか等の作物残留試験の御確認、また、急性参照用量の設定について御検討をお願いいたします。

三枝先生から、重版ですので、審議剤の細かなデータの確認・吟味は不要と思われるという御意見をいただいております。

○三枝座長

最初に私のほうから提案がありましたが、忘れておりました。申しわけありません。本日もそうなのですが、第何版というような重版ものですので、幹事会でも話題に上がっていますが、一度審議されたものは最初の審議の内容を尊重するというのが、まずベースにあると思います。追加事項とか特にこれはおかしいというようなことについては御審議いただくのは結構なのですが、細かい言葉の端々の変更というようなことについてはあまり気にせずというか、本質的でないところはあまり触らないようにしたいと思いますけれども、その点についてはいかがでしょうか。先生の御意見があればと思いますけれども、納屋先生はいかがでしょうか。

○納屋座長代理

座長の御提案で私は構わないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

ほかの先生方はいかがでしょうか。

○義澤専門委員

私はいつもひとり言でコメントをさせていただいています。ひとり言で済ませます。

○三枝座長

では、ひとり言はつぶやいていただいて、それについては特段の評価はしないということをお願いします。

ありがとうございます。では、そういう基本的な考え方で進めたいと思いますので、本日もよろしくをお願いします。

それでは、岩船さん、よろしくをお願いします。

○岩船係長

続いて、5ページをお開きください。審議の経緯でございます。2行目に第7版関係ということで、本年7月に厚生労働大臣から食品健康影響評価についての要請がされており

ます。

11ページ、28行目に構造式、30行目に開発の経緯が記載されております。本剤はフェノキシ-ピリジロキシ誘導体の構造を有する殺虫剤で、昆虫に対して食毒及び接触毒として作用することが考えられております。

12ページ、10行目に【事務局より】ということで、動物体内運命試験については今回新たに追記されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従って一部修正を行っております。

11行目から1. 動物体内運命試験でございます。

ラットの①吸収でございますが、24行目の表の薬物動態学的パラメータが記載されております。標識体、投与量に従って異なっておりますが、 T_{max} については6～24時間、 $T_{1/2}$ については16～92時間となっております。

26行目から吸収率でございます。

13ページの1行目から吸収率が記載されておまして、低用量群で65%程度、高用量群で45%程度でございます。

3行目の下、杉原先生からコメントをいただいております。「1.(1)④a、1.(1)③は同じ試験ですが、上記の吸収率の算出に用いた値は1.(1)③だと思います。理解しやすいように脚注に捕捉しました」ということで、13ページの下脚注と12ページの29行目を修正いたしましたので御確認ください。

5行目からが②分布でございます。本剤は高脂溶性の剤でございますして、低用量、高用量ともに比較的脂肪に多く分布しております。

29行目のボックスとしまして、永田先生から、網かけ部分の10～27行目ですが、まとめて表になりませんかというコメントをいただいております。こういった組織における分布について、最近の評価書では結果を表にして本文を簡潔にすることがありますが、今回は第7版ということがございますので、基本的に初版で審議された記載内容のままとして記載整備のみを行うこととしております。御確認いただければと思います。

14ページ、③代謝でございます。18行目以降に代謝経路についての記載をしております。33行目に中島先生からコメントをいただいております。「エーテル結合が複数あるため、エーテル結合の解離として、異なる代謝物を説明するのは難しく、以前はどの結合かわかる説明になっていたようですが、以前のように戻すのはいかがでしょうか。記載しましたのは、正しく記載するならばの例ですが、ここまでは記載せずとも、もう少し官能基がわかるようにしてはいかがでしょうか。上の行のエーテル結合についても同じく。」ということで、前版までの文章を生かしつつ、官能基がわかるように作成しました修正案が18～24行目の案-1でございます。

15ページになりまして、【事務局より】ということで、中島先生の修正案に加えまして、「その後のエーテル結合の開裂」という部分を「その後のピリジン環及びジクロロフェニル環間のメチレン基の酸化開裂」と修正しました。御検討ください。

杉原先生からもコメントをいただいております。中島先生の御指摘のように、どの位置で開裂したのか明確な記載にしたほうがよいと思います。また、1.(3)のヤギもほぼ同様の代謝経路ですので、①～⑤の分類を統一したほうがよいです。ヤギでの記載分類の方が代謝経路がわかりやすくよいと思います。

また、杉原先生の2つ目のコメントとしまして、二酸化炭素の生成が10%TARほどあるので代謝物として記載をしたほうがよいと思いますというコメントをいただきまして、14ページの25～32行目が修正案-2としまして、中島先生、杉原先生のコメントを踏まえて修正しております。御確認をお願いいたします。

16ページ、18行目、(3) ヤギの体内運命試験でございます。

17ページの4～11行目に代謝経路が記載されております。こちらの代謝経路に関する記載に関しまして、17ページの12行目のボックスの中、腰岡先生から、17ページの5行目の「フェニル基の」を「フェニル基のプロペニルエーテルの」としてはいかがでしょうかというコメントをいただいております。

また、中島先生から、先ほどのラットの代謝のコメントと同様に、代謝経路に関するコメントとしまして、本剤の中にエーテル結合があるため、単なる解離という表現では生成される代謝物の説明が難しいので、理解しやすくしたほうがよいのではないのでしょうかというコメントでございます。

こちらは両先生の御意見を踏まえまして、4～11行目を修正しております。御確認をお願いいたします。

動物体内運命試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

まず最初に、13ページに永田先生からコメントをいただいておりますけれども、先ほど申し上げましたように、前版を尊重するというので、表にしなくてよろしいですか。

○永田専門参考人

文面を見ていただければ、つぶやきになっていると思います。恐らくそういう答えが返ってくるだろうと思いましたが、一言は言わないと思って、すみませんけれども、書かせていただきました。

○三枝座長

ありがとうございます。

14ページの修正については杉原先生、いかがでしょうか。案-2で収まりがいいと思いますが、いかがでしょうか。

○杉原専門委員

これで結構でございます。ありがとうございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、植物のほうに進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○岩船係長

17ページ、15行目から2. 植物体内運命試験でございます。

その前の13行目【事務局より】ということで植物体内運命試験については今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従って一部記載を修正し、植物体内運命試験における主な代謝経路はまとめて最後に記載しております。

14行目のボックスで、中山先生から、ピリダリルの評価書を確認しました。特に意見はありませんでしたというコメントをいただいております。

19ページ、8行目から3. 土壌中運命試験、28行目から4. 水中運命試験でございますが、どちらについても27行目の【事務局より】ということで、両試験については今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従って一部記載を修正しております。

21ページ6. 作物残留試験でございます。見にくくて申しわけございませんが、20ページにお戻りいただきまして、29行目のボックスの中で【事務局より】ということで、①今回申請されたほうれんそうの最大残留値が、しその残留値より大きい値で認められましたので、最大残留値を修正しました。21ページの5～6行目、こちらが試験成績の内容を反映させた記載となっております。

②後作物残留試験については、今回新たに追加されたデータはありません。

21ページのボックスの中、③魚介類における推定最大残留値については、今回修正はありません。

22ページ、1行目からが推定摂取量でございます。10行目に表6として推定摂取量を記載しております。先ほどの新たに追加された作物残留試験の内容を反映させまして、表の中を修正しております。新たに追加された試験成績の中のほうれんそうとにらが加わったことにより、推定摂取量が増加しております。

【事務局より】ということで、御説明いたしました。新たな作物、そばなどが追加されたこと及び参照した食品摂取量が改定されたことにより推定摂取量を修正しております。

植物体内運命試験から作物残留試験までは以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

中山先生、特にコメントはないということですのですけれども、よろしいでしょうか。

○中山専門委員

特にありません。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理試験以降に進んでください。

○岩船係長

22ページ、13行目、7. 一般薬理試験でございます。

12行目のボックスの中、【事務局より】ということで、毒性についてはADI決定済みですが、最近の記載に合わせて平均検体摂取量の追記等一部修正しています。今回ARfDを設定いただくに当たり、ピリダリルに関する毒性所見の発生時期、用量等を追記しております。

17行目、表7に一般薬理試験の概要を記載しております。SDラットにつきましては、最大無作用量が2,000 mg/kg体重となっております。

23ページ、5行目から8. 急性毒性試験となりますが、9行目に表8としまして、急性毒性試験の結果概要が記載されております。こちらは経口投与でのLD₅₀は5,000 mg/kg 体重より大きく、15行目の表9には原体混在物の結果概要が記載されておまして、原体混在物のLD₅₀は2,000 mg/kg体重より大きいということで、本剤につきましては急性毒性が弱いということがわかるかと思えます。

一般薬理試験から急性毒性試験については以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

特に問題はないようですから、次に進んでください。

○岩船係長

24ページ、4行目、10. 亜急性毒性試験でございます。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①でございます。こちらは24ページの22行目に表11としまして、毒性所見が記載されております。2,000 ppm投与群、雄、雌に関する所見の肝暗調化については肉眼所見のため事務局削除としております。

25ページ、1行目、先生方からコメントをいただいております。ボックスの中、義澤先生より、独り言です。体重増加抑制のみられている投与量で観察される比重量の増加(特に心臓、腎臓、脳)を影響とされている理由はというコメントをいただいております。

小野先生から、1,000 ppm 以上投与群の脳及び肺比重量増加について：体重抑制による有意差と思われます。他の比重量のみの増加も病理変化がある肝臓以外は体重抑制によるのではないのでしょうか。

美谷島先生から、上記の変化のうち脳、心臓及び腎臓の比重量増加については、体重増加抑制によるものと考察されており、実重量及び病理組織学的にも変化がないことから削除してもいいのではというコメントをいただいております。

小野先生、美谷島先生のコメントのとおり、実重量について報告書を確認したところ、変化はありませんし、これらの比重量増加が影響した理由につきましては、初版から第6版までの議事録を確認したところ、特に議論はされておらず、恐らく有意差があった増加を表中に記載しているものと思われます。

小野先生の2つ目のコメントとしまして、1,000 ppm以上投与群の雄の体重増加抑制について、前のページの表の1,000 ppm以上の雄の1つ目のポツ「投与1～5週」の網かけ

部分でございます。この数値の意味がよくわからないということで、平均体重に有意差が認められたのは1,000 ppm投与群の雄では投与4週から終了までとなっていますがということに対しまして、【事務局より】ということで、抄録の52ページに、実体重については4週以降に有意差が認められたと記載されていますが、体重増加量につきましては「雄では2,000及び1,000 ppm群とも投与開始から5週間有意に減少したが、その後は対照群と同程度であった」と記載されていましたので、このように記載しております。

(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②でございます。25ページの15行目に表13としまして、毒性所見が記載されております。ページがまたがりまして、26ページまで記載されております。表の中の3,500 ppm投与群の雌の所見、見え消しになっている副腎球状帯細胞空胞減少は、減少のため事務局削除としておりましたが、親委員から消さないほうがいいのではという御意見をいただいております。

表の下、26ページの3行目のボックスの中、義澤先生からのコメントとしまして、独り言です。体重増加抑制のみられている投与量で観察されている比重量の増加を影響とされている理由は、

美谷島先生から、先の試験と同様に、上記の腎比重の増加についても病理組織学的に変化はないことから削除してもいいのではと、先ほどの1つ前の試験と同じコメント、こちらについても前版まで比重量の増加について有意差があるものについて記載しているものと考えられます。

小野先生から、700 ppm以上投与群の雄のHb及びHt増加について：増加は毒性影響ではないと思いますというコメントを踏まえまして削除しております。御確認をお願いいたします。

26ページ、5行目、(3) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。

27ページの4行目に表14としまして、毒性所見が記載されております。

表の下、5行目のボックスの中、【事務局より】ということで、1,000 mg/kg体重/日投与では雄の1例で投与開始2日後に呼吸異常による死亡、同投与群の雌では投与開始3日後に1例が死亡、2例で頻呼吸及び喘鳴、投与開始4～5日に1例で頻呼吸及び喘鳴が認められ、300 mg/kg体重/日投与では雄で投与開始3日後に1例で呼吸異常が認められました。投与開始2日後以降に認められたことからARfDのエンドポイントとしませんでした。御検討くださいということに対しまして、義澤先生、小野先生から御同意をいただいております。

松本先生から、1,000 mg/kg体重/日の死亡が投与3日目であること、100及び300 mg/kg体重/日でも致死・瀕死を認めるものの10日以降であることから、エンドポイントとしないが良いと考えますという御意見をいただいております。

28ページに移りまして、三枝先生、美谷島先生から御同意いただいております。

高木先生からは、除草剤パラコートのように、摂取してから数日後に肺障害を起こす剤もありますので、ARfDのエンドポイントとして考慮した方が良いと考えますとの御意見を

いただいております。

そのほかに親委員から、本試験で投与直後、その日のうち、すぐに死亡していないものの、投与開始2日から3日後に死亡例が認められていまして、300 mg/kg体重/日投与群以上の肺動脈肥厚などの所見が認められていますので、投与すぐに影響を受けるわけではないのですが、動脈炎に関連した死亡ではないかと。こういったようなことを踏まえまして、エンドポイントを検討してはいかがかという御意見をいただいておりますので、御議論をいただければと思います。

亜急性毒性試験までは以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、順に行きたいと思います。90日のラットの①の試験では、比重量のことですけれども、これは先生方が御指摘のように体重が減ったからではないかということで、私はなくてもいいけれども、前版を尊重するとなると残すということになります。松本先生、何か御意見はありますか。

○松本専門参考人

今、座長が言ったとおりで、この後も出てくるのですけれども、ちゃんと見ると直したほうがいいのではないかと思うし、困ったなど。両方、比重量、実重量という原則もあるので、ということはどうでしょうか。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、松本先生がおっしゃったように、原則として、実重量、比重量が減ったときに病理組織変化がなくても記載を残すということですので、これは今の書きぶりに合わせるという意味で比重量だけというのは削除ということで進めたいと思います。先生方、よろしいでしょうか。ありがとうございます。

小野先生からのコメントですけれども、1～5週の間をとったら有意があったということだと思っております。ほかの剤でもそうなのですから、ある一定区間を区切って見た場合に有意に下がったとか、そういう記載があったと思います。ですから、4週以降、急激に減ったら1～5週の間で有意に減ったというように私は理解をしたのですけれども、先生方、何か御意見はありますか。

○美谷島専門委員

その書き方で理解しました。

○三枝座長

では、これは、この記載ぶりということで残していきたいと思います。よろしくお願ひします。

表13に関しても同じようなことですが、松本先生に伺いたいのは、小野先生のコメントでヘモグロビンとヘマトクリットが増加しているという、この点はいかがですか。

○松本専門参考人

すみません、実は次の剤で事務局が血液の増加のことを書いてあったので、次の剤は見ましたけれども、この剤は重版ものということで実は見ませんでした。今、実は全て見直したのです。そうしましたら、小野先生が言われるように、増加だからというのも変なのですけれども、3%前後しか動いていないのです。用量相関性もないし、ヘモグロビン、ヘマトクリットの増加を削除するというのは私は理解できるし、ついでに見たら、その上にあるMCVも消したほうがいいと思うし、もう一個上のMCHも意味がない変化で、消すのなら、そこまで消すとすっきりするのではないのでしょうかというのが個人的な意見で、最初に言いましたように私は見ていなくて、今、細かい数字を見たので、その取り扱いについては座長にお任せします。

○三枝座長

ありがとうございます。

いみじくも松本先生がおっしゃったように、次の剤でもいろいろと有意差がついているけれども、この程度かなというのもありましたが、この際、今の松本先生の御助言に従って消したいと思えますけれども、先生方はいかがでしょう。よろしいですか。

ありがとうございます。では、今、松本先生からお話があったMCVも消すのですね。

○松本専門参考人

MCHも。

○三枝座長

MCHも、それからヘマトクリット、ヘモグロビンもこの表から除外するというごことをお願いします。

次にイヌの試験ですけれども、これは死亡例があるということですが、事務局からの問いかけに対して、ほとんどの先生がARfDのエンドポイントとしなくてよいということですが、吉田先生、動脈炎の話はイヌが固有に持っているからという意味で先生のコメントをいただいたと理解していいのでしょうか。

○吉田委員

これは版を重ねているのですが、今回はARfDのことに関連するので追加記載とか、そういうことでなく、議論をしていただきたいと思って申し上げました。これは多分、食安委が始まって以来、最初の5剤に入るような古い10年くらい前に見た剤で、その当時はいろいろなところでしっかり見たのですけれども、イヌの動脈炎までは、私は毒性担当だったのですが、毒性担当の気が回らずに議論していないと思います。ですから、議事録にも動脈炎の話は出てこないです。

と申しますのは、次の1年では最高用量が若干低いのですけれども、全く同じような変化が出てきていないということがあるので、本当にこれは投与による影響が動脈の変化は投与による影響なのか、呼吸促迫とか、そういうのが出ている。獣医の先生も多いので、そのあたりを議論していただきたい。私がエンドポイントとなり得るかと思ったのは、死

んだのが2日だからいいよというのは乱暴な議論だろうと思います。海外では大体1週間程度の変化は急性の可能性が否定できないとして反復投与の場合はとるのですけれども、日本は1日、1日と目を三角にして探している気があります。あと、私が、これが本当に投与の影響かなと思っているのは、壁の肥厚ですとか、1日では普通、病理学的には起こり得ないような変化が出ているのです。そういうのも思うと、どうだったのかしらと。

一方、この動脈炎が今までの剤で投与によって増幅しているということを否定できないというケースが何例か出てきているので、本当にこれが単回では起こり得なかったかどうかということ。あとは、これは自然発生の可能性を考慮しなくていいのかということを生方先生方に議論していただきたい。これはARfD決定のための議論なので、お願いしたいと思っております。

○三枝座長

ありがとうございます。

1点確認ですけれども、この動脈炎は90日間暴露した後の結果ですよ。

○吉田委員

これは死亡動物は解剖していませんか。普通はしますよね。

○義澤専門委員

死亡動物の所見で出ています。1例だけ出ているのです。そのほかは“edema”とか、そういう変化が出ています。私が気になったのはマクロファージの浸潤です。すぐに死んだもの。マクロファージの浸潤が出ているのですけれども、今、レポートを見ているのですけれども、レポートの表にはそう書いています。私ははっきりは言いませんけれども、初期に死んだものは何か怪しいという気がします。

今、動脈炎の話がされたので、私は何例か経験がありますが、実際に毒性試験で肺動脈炎、“pain syndorome”という病気は何例か見えています。ただ、肺だけというのは見たことがないです。心臓とか精巣上体のところは一番見やすいのですが、肺だけというのは見たことがないです。

このデータを見たら、死亡例の雄で1例、早期に死んだもので雌で2例、生存例で300 mg/kg体重/日で雄雌1例ずつ、生存例で100 mg/kg体重/日で1例ずつ、明らかに100 mg/kg体重/日以上で例数が多いです。だから、肺だけのこともあるし、投与量は相関して増えているようにも見えないこともないので、気になります。バックにそういう病気があったのかもしれないですが、このデータだけでは、はっきり言えないと思いました。どこかほかの臓器にも出ていたらいいのですが、どこにも記載されていないので、仕方がないという言い方しかできません。

吉田先生が言われたみたいに1年の80 mg/kg体重/日が出ていないというのも不思議です。本当に薬剤だったら1年投与したら、100 mg/kg体重/日が出ているのだから、80 mg/kg体重/日でひどくなると思うのですけれども、それが出ていないのも不思議だなと。そこで、ふと思ったのが、「誤嚥（投与ミス）」です。その理由は、投与初期のものにはマクロフ

ページの浸潤がきつく出ているからです。これは個人的な見解です。

○三枝座長

ありがとうございます。

松本先生、この点はいかがでしょう。

○松本専門参考人

今、手持ちの資料を調べようと思っていたのですが、この前のシンポジウムで農薬全体をまとめたときもイヌで動脈炎を、あれはADIだったと思うのですが、ADIの根拠にするかしないかということで幾つかの剤で問題になっていて、ある剤はイヌのもともと持っていたものを少し増強しただけだから毒性としないとしているものもあるし、しているものもある。そこを病理の方で影響とする、しないを判断していただければ。

○義澤専門委員

動脈炎を悪化させたというので、影響ではないと判断しているのですか。

○松本専門参考人

はい。

○義澤専門委員

そういう判断もできるのですね。というのが私の個人的な意見です。背景データを増強した場合でも、何らかの影響と判断すべきではないかと私は思います。

○三枝座長

美谷島先生はいかがでしょう。

○美谷島専門委員

この肺動脈の変化は一般状態として呼吸の異常というのもあって、呼吸促迫とか、そういうところから割と急性期の変化はもちろん当然あるというところで、エフェクトとかARfDの根拠としない切り離していいものかどうか、確かに迷ったのですが、安全性薬理を見たら2,000 mg/kg体重/日まで投与して、心拍、血圧に何の影響も出ていないというところが一つあったので、これは本当にその部分として捉えていいのかなというのが疑問だったのです。ARfDの議論とは別なのですが、確かに肺動脈炎はイヌでよく認める変化でありますし、何かそれが用量依存的に出てくるということは非常に影響をベースとして持っているのではないかと感じました。

○三枝座長

ありがとうございます。

私も個人的には美谷島先生がおっしゃったのと近いのですが、先走りますが、1年のところで出てきていないのは何となく、この亜急性毒性に使ったイヌがもともと持っていて、たまたまそれに当たったのではないかとというのが私の印象です。基礎疾患があって、それに対して悪影響を及ぼしたという可能性もありますけれども、これはARfDの対象にはしなくてもいいのではないかと私は思いましたが、先生方はいかがでしょう。

吉田先生、お願いします。

○吉田委員

3日で動物が死んでも。

○三枝座長

それは特殊な例だと思います。

○義澤専門委員

投与ミスの可能性もあるかもしれないと思いました。

○吉田委員

そういうふうになればいいですけども。

○義澤専門委員

経口投与試験で3日で死ぬようなイヌの試験は、誤嚥以外は経験したことがないです。誤嚥の場合は死亡する可能性もあります。

○吉田委員

少なくとも、この死亡が恐らく肺の疾患もあるけれども、動脈がかかわっているだろうと。これは海外で評価しているのですけれども、海外はこのイヌの記載で何かありますか。何も触れていないですか。

○横山課長補佐

残念ながら、とても詳しいモノグラフが載っているような国がなくて、確認ができませんでした。

○三枝座長

先走りますけれども、海外のほうで、この剤のARfDについては特に言及していないようですが、データはないという理解でよろしいのですか。

○横山課長補佐

今、EFSAを見ているのですけれども、少なくともEFSAではデータ自体は見ています。

○三枝座長

それでは、もうちょっと進んでから、また話をしてもよろしいかと思しますので、慢性毒性試験に進みたいと思います。美谷島先生、何かありますか。

○美谷島専門委員

ありません。

○三枝座長

お願いします。

○納屋座長代理

専門外で口を挟んで恐縮ですが、24ページと25ページのラットの試験が①と②とあって、①は普通の原体を使っているようなのですが、②は高純度品を使ったと書いてあります。私はどのくらい純度が違うのかなと思って、こちらの農薬抄録を見たのですけれども、ほとんど変わらない。違うとすれば、不純物の量によって毒性に何か差があったとか、なかったとかいうことを本当は言わなければいけないのだろうけれども、第7版に来るまでこの

ままになっていたから、このままにしておきますか。それだけです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、慢性のほうに進んでいただけますか。

○岩船係長

28ページ、2行目、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

3行目からが、(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

12行目からが、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。

27行目、表16にラットの併合性試験の毒性所見が記載されております。

29ページ、表の下の1行目、ボックスの中【事務局より】ということで、500 ppm以上投与群の雄で認められた所見、間絶対重量減少について、見え消しの部分ですが、こちらについては同用量で認められた体重増加抑制の影響であると考えられたため削除しました。御検討くださいということに対しまして、義澤先生、小野先生、高木先生、松本先生、三枝先生、美谷島先生から御同意をいただいております。

続いて、そのボックスの下の3行目、(3) 18か月間発がん性試験(マウス)でございますが、特にコメントをいただいております。

慢性毒性試験については以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

慢性については特にコメントをいただいておりますので、生殖発生毒性に進みたいと思います。よろしく申し上げます。

○岩船係長

30ページ、6行目、12. 生殖発生毒性試験でございます。

7行目(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。

30ページ、21行目に表19としまして、毒性所見が記載されております。

31ページ、表の下の1行目、ボックスの中【事務局より】ということで、親動物において、1,000 ppm投与群の雄(P世代)で認められた肝臓及び脾臓絶対重量減少、同投与群の雄(F₁世代)で認められた脾臓絶対重量減少については、同用量で認められた体重増加抑制の影響であると考えられたため削除しました。ご検討ください。ということに対しまして、納屋先生から、了解です。そのほかの器官重量について見直しを行いましたとのコメントをいただきまして、網かけ部分が納屋先生から御修正いただいたところでございます。

八田先生から了解しましたという御意見をいただいております。

中島裕司先生からは、肝臓、脾臓の絶対重量減少は体重増加不良の影響かもしれませんが、削除の必要はなく、事実として記載したほうがよいというコメントをいただいております。御議論をいただければと思います。

31ページ、3行目、(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。

同ページの14行目のボックスの中【事務局より】ということで、50 mg/kg体重/日以上投与群の親動物において、体重増加抑制が認められていますが、50 mg/kg体重/日投与群では、妊娠6～9日及び6～12日の増加量には有意差は認められず、250 mg/kg体重/日投与群では、妊娠6～9日に減少が認められますが、有意差もなく、その程度が対照群で+4 gに対して250 mg/kg体重/日投与群では-3 gと僅かと考えられたことから、ARfDのエンドポイントとしませんでした。ご検討ください。ということに對しまして、次のページにまたがりませんが、納屋先生と八田先生からは御同意いただいております。

中島裕司先生からは、抄録157頁には、250 mg/kg群で、投与期間を通した体重増加量、補正体重増加量、及び6～15日の摂餌量に有意な低値がみられた。これは24時間又はそれより短い摂取あるいは短期間の摂取で健康に悪影響を及ぼしていると考えられますがいかがでしょうか？よってこの試験ではARfDのエンドポイントになると考えますがご検討くださいというコメントをいただいております。御議論いただければと思います。

32ページ、2行目（3）発生毒性試験（ウサギ）でございます。

同ページの14行目のボックスの中【事務局より】ということで、150 mg/kg体重/日投与群の母動物において、妊娠6～15日の体重増加量が有意に低下していますが、妊娠6～9日、6～12日には有意差が認められなかったため、体重増加抑制をARfDのエンドポイントとしませんでした。ご検討ください。ということに對しまして、納屋先生、八田先生から御同意をいただいております。

中島裕司先生からは、抄録160頁、予備試験ですが150 mg/kg体重/日投与群では妊娠6～21日の期間体重増加抑制があった（9日に有意差あり）と記載があるように、この化合物による体重増加抑制は投与開始期に有意差はなかったものの強く示唆されます。また、死亡、流産、早産が摂餌量の著しい減少および体重減少によるとしています。したがって150 mg/kg体重/日投与群で見られた摂餌量の減少と体重増加抑制は短期間摂取による健康被害と考えます。ご検討くださいとのコメントをいただいております。御議論いただければと思います。

生殖発生毒性試験までは以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、全体を通していかがでしょうか。

○納屋座長代理

今、御紹介いただけませんでしたけれども、たしか福井先生からもメールが来ていて、コメントはありませんというのがありましたね。だから、生殖に関しては3人は意見が一致しているけれども、1人だけ意見が違うので、そこは事務局が対応すればいいかなと思っていました。中島先生のコメントに関しては、私から言う必要はないだろうと思います。

まず、2世代繁殖試験。本当は第7版なので触りたくはなかったのですが、器官重量の変動について、事務局がやはりちょっとおかしいなと思うところを手直しされたので、私

もCDを全部見直して、全部の器官について見直しをしまして、実重量と相対重量がともに正の相関をもって有意差があった場合だけを取り上げて、それ以外は削除させていただいたのが表のまとめです。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局のほうから中島先生に、これは摂餌量の減少に伴うものであるということで説明していただければいいと思うのですけれども。

○横山課長補佐

部会後に部会での議論の概要を作りまして、お届けしたいと思います。

○三枝座長

よろしくをお願いします。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしくをお願いします。

○岩船係長

33ページから13. 遺伝毒性試験でございます。

33ページの12行目に表20としまして、原体の遺伝毒性試験の結果概要が記載されております。表については最近の記載整備や根岸先生からいただいた修正案にならって適宜修正しております。

33ページの17行目から34ページの17行目までが、代謝物と原体混在物の遺伝毒性試験の内容に関する本文が記載されております。

34ページの22行目から36ページまでが、原体混在物及び代謝物の遺伝毒性試験結果概要が記載されております。こちらの表の中につきましても、根岸先生からの修正案にならって修正をしております。

34ページの20行目、ボックスの中ですが、本間先生からコメントをいただいております。遺伝毒性評価に関しては特にコメントはありません。ピリダリルの代謝物の結果の記載が細かすぎるように思います。最近のルールでは試験結果を記載し、「生体にとって云々」は記載しなかったような気がします。私の勘違いかもしれませんので、確認をお願いしますというコメントをいただいております。

このページの17～19行目については、本間先生からのコメントをいただきましたので、削除させていただいております。御確認をお願いします。

根岸先生からは原体混在物に関するコメントをいただきまして、原体混在物Ⅰの実験の中でTA1535株の「弱い陽性」、これは35ページの表21の右のカラムの下から3段目の網かけ部分でございます。これについては陰性と考えてよいのではないかと思います。この実験では陰性対照の数値が低いので陽性となっておりますが、陽性とされた数値も陰性対照の背景データ内と考え、網かけ部分は「原体混在物はいずれも陰性であった」としてよいのではないかと思いますというコメントをいただきまして、34ページの5～9行目を削

除しまして、17行目に原体混在物はいずれも陰性であったということを記載しております。御確認いただければと思います。

遺伝毒性試験については以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

最初に根岸先生に解説していただけますか。

○根岸専門委員

表の中は抄録に従って、前のことを修正することになったのですが、このほうが正しい表記だと思いますので、書きかえました。原体混在物 I の試験ですが、データを見ますと、ここに述べているように、この実験の陰性対照は数値が7で2倍以上になっているのが17とか14、15というのがあるのですが、ほかの試験を見ますと、これが陰性対照に20とかいう試験もありますので、これを陽性とするのはどうかなと判断して、このように修正させていただきました。本間先生にも確認をしていただければと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

本間先生、コメントをいただけますか。

○本間専門委員

結果の修正に関しては、重版ものですから前の版を尊重するということが原則ですが、皆さんがそれに同意していただければ、特に私は変更しても構わないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。書きぶりもこれでよろしいですか。

○本間専門委員

そうですね。いつもよりも原体混在物や代謝物の解説が細かいなと思ってコメントをさせていただきましたけれども、この削除で私としては問題ないと思っております。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験に進んでください。

○岩船係長

36ページ、3行目14. その他の試験でございます。

(1) ラットの内分泌系に対する影響検討試験の内容でございますが、こちらは37ページの③ラットを用いた4週間投与によるホルモン検討試験でございます。

37ページの13行目のボックスの中【事務局より】ということで、雌雄とも体重増加抑制が認められていますが、摂餌量減少を伴っていることからARfDのエンドポイントとしませんでした。ご検討下さいということに対しまして、義澤先生、納屋先生、本間先生、高木先生、松本先生、三枝先生から御同意をいただいております。

その他の試験については以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

この試験に関しましては先生方が御同意されていますので、問題ないと思います。

それでは、食品健康影響評価に行く前に、先ほどのイヌの動脈炎に及ぼす影響か、はたまた誤嚥か、わかりませんが、そのへんを議論したいと思います。

先ほども議論に挙がりましたが、亜急性毒性試験では早い時期に死んでいる個体もあるということですが、イヌの1年の試験では死亡例は出ていない。特に動脈炎の記載もないということなのですから、そのへんを中心に議論をしたいと思いますが、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

やはり1年の試験で80 mg/kg体重/日が出ていないというのは、90日のイヌの動脈の変化が化学物質に関連していない可能性があるという一つの根拠になり得ると思います。全体を見たときに思います。これは同じラボでやられている試験でしたね。2000年くらいですね。多分同じロットというか、同じ生産場で飼っているのです、それが一つ気になるのです。同じ生産場で飼っているのです、出るのだったら偶発、病になったら出るかなと思ったのですけれども、そういう結果ですので仕方がないです。

○三枝座長

先ほどの議論に戻しますが、基礎疾患を持っているものに対して、この剤が影響を及ぼしたかどうかというのはあくまでもスペキュレーションになるのですが、そのへんは義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

もし基礎疾患があったとしたならば、「及ぼした」と私なら判断します。

○三枝座長

それをARFDの対象にするかどうかという点はいかがですか。

○義澤専門委員

難しいですが、個人的に私は必要ないと思っています。

○三枝座長

吉田先生、お願いします。

○吉田委員

この出ている変化は1,000 mg/kg体重/日なのですよ。それで途中で300 mg/kg体重/日に落としている。300 mg/kg体重/日に落とすと確かに動脈炎は出るけれども、かなり後なので、これはまず単回で出るような呼吸促迫といった臨床症状を伴うものというのは、用量を下げると出ない。ということは、もし急性の影響だとしても、かなり高用量での出来事ではあるだろうということはあるのかなと思います。ひょっとしたら海外があまり気にしていないのは、だってものすごく高い用量でしょうと。リミットドーズに近いようなことで行われたことだからというのにはならないですかね。

○三枝座長

コメントをありがとうございます。

美谷島先生はいかがですか。

○美谷島専門委員

やはりこの試験の途中で300 mg/kg体重/日に落としていますよね。それで1,000 mg/kg体重/日のところで出ていた変化はある意味、吉田先生がおっしゃったとおりなのですが、耐負荷量以上のものというか、MTD以上の明らかなところを用量設定して、失敗するとよく用量を下げるのですけれども、そういう形式の所見なのかなと考えていまして、まともな評価ができたのは100 mg/kg体重/日とか、1年は80 mg/kg体重/日で投与して、基本的に毒性学的な所見が出ていないというところのほうが重要なことと見ておりました。

○三枝座長

ありがとうございます。

松本先生はいかがですか。

○松本専門参考人

先ほど義澤先生も1週間くらいのところの症状が大事だということをおっしゃって、それはそのとおりだと思います。ところが、この1,000 mg/kg体重/日というのは複数回を投与しているのです。複数回投与したもので3日目に見られたものがどう判断するのかなというのはなかなか難しい。1回だけだと考えなければいけないのですけれども、2回、3回投与しているということと、私がここに理由を書いたのは、1,000 mg/kg体重/日で一遍切ったのは、300 mg/kg体重/日と100 mg/kg体重/日のときは10日間投与しないと、それも連続投与しないと出ないというところを分けて考えると、想像ですけれども、300 mg/kg体重/日で1回では出ないのではないかと私は考えました。

○吉田委員

確かに2日目に動物は死んでいるのですけれども、その事実はエビデンスとしてあるのですが、この動物のバックグラウンドとして、そういったような幼若の動物にある、そういった疾患の可能性が否定できないということが1つ。用量を下げたときに同じようなことが起きてこないということから、これらの影響が非常に高い用量では出る可能性はあるけれども、少なくともカットオフくらいでは出る可能性は低いというような判断で、というようなことは考えられないでしょうかというのが、今いろいろな資料を見ての私のコメントです。

○三枝座長

ありがとうございます。

今までの議論の中で、いみじくも吉田先生がまとめてくれたのであれですけれども、今までの議論からしますと、これはARfDの対象にしなくていいのではないかとこのところで結論づけたいと思います。どうもありがとうございました。

どうぞ。

○納屋座長代理

すみません。この90日間のイヌの試験は予備試験により最高用量1,000 mg/kg体重/日を決めたとは書いていないです。これは反復投与の最高用量で行う1,000 mg/kg体重/日を選びましたと。1,000 mg/kg体重/日の投与で死亡したから300 mg/kg体重/日に下げましたということなのです。要するに1,000 mg/kg体重/日を投与したところの評価はできない。これは試験として成立していないはずです。この90日の試験で、どこが評価できるかということ、対照群と10 mg/kg体重/日と100 mg/kg体重/日だけ。でも、それだとガイドラインの3群を満足しないから、無理やり300 mg/kg体重/日に下げたデータも評価してねと出してきた、初版で評価しているのです。当時はADIを決めるだけだったから、特にそれでも問題はなかった。1年間のイヌの試験のための予備試験という位置づけでよかったのですけれども、今この時代になって急性参照用量の大きな試験の一つだということになってしまっているのです。このような試験で評価しなければいけなくなっているのです。議事録に残しておいてください。

○吉田委員

すみません、納屋先生。ガイドライン上は用量設定をしておいて書いていなかった。イヌはないですね。

○納屋座長代理

書いていない。書いてあっても、書いていなくても、3用量ないと成立しないでしょう。基本的には、対照群と低用量、中用量、高用量群がないと試験としては成立しないです。これはガイドラインには書いてあります。予備試験を実施する、しないは書いていない。予備試験を行わなかったため失敗したのですよ。本当なら、もう一回やり直せばよかったのです。

○吉田委員

でも、動物が死んでしまったことは事実なので。

○納屋座長代理

予備試験は昔はこれでよかったのですよ。1年間の試験のための用量設定試験だから、それでもよかった。でも、今の感覚で急性参照用量の対象試験にしましょうということになるので、ややこしいことになるけれども、基本的には300 mg/kg体重/日のところは評価してはいけないと、私は個人的には思います。すみません、専門外のところに口を挟みました。

○三枝座長

どうもありがとうございます。しっかりと議事録には残していただきたいと思います。

○納屋座長代理

はい。ありがとうございます。

○三枝座長

よろしく申し上げます。

それでは、食品健康影響評価についてお願いします。

○岩船係長

39ページ、Ⅲ．食品健康影響評価でございます。最近の評価書のまとめに従って記載整備をしております。

新たに追記した部分は39ページの12～14行目にヤギの動物体内運命試験を記載しております。

18～19行目には、新たに今回追加された作物残留試験成績の内容を反映させまして、記載整備を行っております。

40ページの最後、18～21行目に関しまして、ARfDに関する内容を追記しております。単回経口投与などにより生ずる可能性のある毒性影響に対する最小毒性量のうち最小値は、ラットの急性毒性試験の 5,000 mg/kg体重/日であって、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いうことを追記しております。

食品健康影響評価までは以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

今までの議論でADIは変化なし、ARfDは設定の必要なしということで、この部会の審議結果としたいとすけれども、先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局からお願いします。

○横山課長補佐

そうしましたら、評価書案を整えまして、もう一度お手元にお送りして、御覧いただいたほうがよろしいですか。

○三枝座長

必要はないという御意見が多いようです。事務局一任で。

○横山課長補佐

それでは、何かございましたら、座長に御相談させていただくということでよろしくお願いたします。ありがとうございます。

○三枝座長

休憩をしますか。このまま行きますか。

○納屋座長代理

座長の一任で。

○三枝座長

では、連続してやりましょう。次に、メタアルデヒドをお願いします。

○高嶺専門職

それでは、資料3をお願いいたします。メタアルデヒドで第5版の御審議をお願いいたします。

【事務局より】といたしまして、ボックスを作らせていただいております。今回は、はくさい、れんこん等の適用拡大に係る評価依頼に関しまして評価をお願いするものでございます。追加された試験といたしましては、作物残留試験、はくさい、れんこん及びいちごでございます。あわせまして、急性参照用量の設定について御検討をお願いいたします。

3ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。本剤は最初に御審議いただいたのは2004年、平成16年でございます。4ページにお進みいただきまして、今回の第5版でございます。2016年、本年の7月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請がございました。

10ページ、24行目に構造式を示してございます。このメタアルデヒドでございますが、ナメクジ、カタツムリ類への殺虫効果を持ちますエタナール重合体の農薬でございます。経口吸収、腹側部からの接触吸収により毒性を発現するものでございます。

11ページ、II. 安全性に係る試験の概要でございます。今回は追加した試験、また、先生方からのコメントを中心に説明させていただきまして、既に御審議いただいた試験につきましては説明を省略させていただければと思います。よろしくをお願いいたします。

まず1. 動物体内運命試験でございます。動物体内運命試験については今回新たに追加されたデータはありませんが、最近の評価書のまとめ方に従い一部修正しました。中島先生、杉原先生からは、コメントありませんと頂戴しております。

13ページの一番下でございます。【事務局より】といたしまして、こちらには植物体内運命試験のことだけを書いてあるのですけれども、土壌中運命試験、水中運命試験、土壌残留試験につきましても今回新たに追加されたデータはございませんが、評価書の記載を一部修正してございます。中山先生からは、特に意見はありませんでしたとコメントを頂戴しております。

14ページ、2. 植物体内運命試験でございます。イネの試験ですが、21行目からでございます。腰岡先生から網かけ部分、22～26行目にかけて網かけをさせていただいておりますが、こちらは推定に基づいた文章ですので、2ページ後の16ページの波線の記載にありますように、「メタアルデヒドは水田土壌中で分解あるいは水稻体内に吸収され、CO₂や低分子代謝物を経てさまざまな植物体構成成分となると考えられた」としてはいかがでしょうかと御意見をいただいております。腰岡先生のコメントを踏まえまして、21～22行目まで修文をさせていただいております。

20ページ、6. 作物等残留試験です。作物残留試験で今回幾つか作物が追加されておりますが、最大残留値は変わらないで、キャベツの最大残留値が一番大きいということで、

1.50 mg/kgでございました。それに合わせまして、推定摂取量の計算を行っております。
動物、植物、環境関係まで以上でございます。よろしく願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

動物のほうでは、中島先生、杉原先生、永田先生から特にコメントはないようです。植物については腰岡先生から修文をいただきましたけれども、この点、中山先生はいかがですか。

○中山専門委員

全く賛成です。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、腰岡先生の修正に従って、この部分を直していただければと思います。

では、次に進んでいただけますか。一般薬理試験のほうからお願いします。

○高嶺専門職

21ページからの毒性につきましては、ADIは決定済みでございますが、今回ARfDを設定いただくに当たりまして、毒性所見の発現時期、用量等を追記してございます。

9行目から7. 一般薬理試験でございます。表5に一般薬理試験の概要をまとめておりますが、マウスの一般状態、ラットの血圧で最大無作用量は10という数字が出ております。21ページの一番下の痙攣誘発作用で最大無作用量は3という小さい数字が出ているのですけれども、こちらは電気刺激を加えての結果でございます。

22ページの3行目の下の【事務局より】でございます。マウスを用いました一般状態試験及びラットを用いました血液及び心拍数に対する影響試験におきまして、30 mg/kg体重で影響が認められております。しかし、いずれも片性、雄だけの試験であること、マウスの30 mg/kg体重で認められました自発運動亢進は軽度とされていること等から、ARfDのエンドポイントとはいたしますが、設定根拠とはしませんでしたという点につきまして、御検討をお願いしておりました。

義澤先生、美谷島先生からは御同意をいただいております。

松本先生からは、急性影響と思えるのは、マウス（一般状態）の100 mg/kg以上であり、この判断で良いと思いますとコメントをいただいております。

小野先生と高木先生からは、片性の試験ということを理由にARfDの設定根拠としないことには同意できません。ただし、認められている影響が軽度だから根拠にしないということについては理由になると考えますとコメントをいただいております。

三枝先生からは、片性は不採用の理由にはならない。ARfDの設定根拠としてよいと考えますとコメントをいただいております。

23ページから8. 急性毒性試験でございます。ラットのLD₅₀につきまして、雄雌で283という数字になっております。

25ページ、【事務局より】といたしまして、まず1つ伺わせていただいております。ラットを用いました急性経口毒性試験①におきまして、前版の評価書では四肢蒼白並びに体重増加抑制及び体重減少が観察された症状として記載されておりましたが、抄録と報告書を再確認しましたところ、これらの所見は記載されていないので削除しましたと書かせていただいております。義澤先生、小野先生、高木先生、三枝先生、美谷島先生から御了承いただいております。

2番目といたしまして、ラットを用いました急性経口毒性試験②でございますが、雌雄が別試験で実施されている試験でございます。各投与量における所見を整理するに当たって、雌雄で別記載として、②、③と分けて記載しております。この点について御検討をお願いしておりました。義澤先生、小野先生、高木先生、三枝先生、美谷島先生から御同意をいただいております。

急性毒性試験は以上でございます。よろしく願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

薬理試験で私一人が反抗していますけれども、先生方に見ていただきたいのは抄録の210ページのところで、ラットの試験で30 mgで投与1時間後に収縮期血圧が上がっているというのがあったので、この点について御議論をいただきたいと思います。

○高嶺専門職

失礼いたしました。報告書のほうを今タブレットに表示させていただきます。左上のほうにタブが出てきていると思いますけれども、これをタップしていただきますと、収縮期の血圧上昇についての表が出てまいります。

○三枝座長

この程度ならいいですね。要らないね。

○吉田委員

これを見ると、ほとんど用量相関性はないのですが、それでも、ありとしてしまったこの表はどうしてだろう。いつなのだろう。血圧ですよ。用量相関性はないですよ。

○三枝座長

ないです。

○吉田委員

なのに、30で書いてある。

○納屋座長代理

抄録の210ページで上がったと書いてあったから、そのままこちらに来ているのでしよう。

○吉田委員

では、消しますか。

○堀部課長補佐

それが多分それぞれの用量で上がったと判定しているだけで、用量相関かどうかは、この表を見ても多分判断はしていないのだと思います。抄録の表はですね。抄録の表とここでどう判断するかは別問題です。

○三枝座長

それで先生方はデータを御覧になっていかがですか。

○義澤専門委員

この程度の変化というのは、軽微と私は思うのですが、血圧は尻尾にカフを巻く方法ですかね。

○吉田委員

義澤先生、これはエフェクトなので、アドバースとか、そういうことではなくて。

○義澤専門委員

わかりました。影響かどうかということですね。

○吉田委員

用量相関性がないけれども。

○義澤専門委員

それも大きな理由です。

○納屋座長代理

薬理を担当される人は毒性屋さんでない人が多い。

○義澤専門委員

有意差がついたから、ということだと思うのですけれども。

○三枝座長

確認できましたので、私は取り下げさせていただきます。

その他には問題がありませんので、薬理の試験はARfDの対象にしないということで結論づけたいと思います。

○納屋座長代理

表の記載はそのまま残していいのですか。22ページの上から2つ目に30 mgで収縮期血圧上昇と書いてあるのは削除しますか。それとも重版ものだから、そのままにしておくか。

○横山課長補佐

今、御判断いただいたので、削除でよいということであれば、削除します。

○三枝座長

そうすると、数字も変わってきますよね。

○横山課長補佐

はい。

○吉田委員

先生方、どなたも御賛同いただいていないので、よいのだと思うのですが、この薬理試験の一般状態、Irwin法のICRマウスも投与の影響とはしないという御判断で、これはよろ

しいですね。

○三枝座長

上のほうは、先生方はしなくていいという判断で。

○吉田委員

その根拠は。

○三枝座長

事務局の御提案に同意するということ。

○吉田委員

片性だからということですか。

○三枝座長

軽度だからということ。

○横山課長補佐

少しデータだけ確認していただいてもよろしいですか。今、見ていただいているところでタブが左上に出てくると思うのですけれども、そこを押してもらおうと運動のところが出てきまして、30 mgですと3分の2例でノーマルスコアが4のところは5になっているという変化だと思います。御確認をいただければと思います。

○三枝座長

先生方、このデータでいかがですか。

○義澤専門委員

ノーマルスコアが4で、それが1ポイントだけ上がったと。恐らくネズミは過敏になっているのだと思うのですので、私は影響ではないような気がします。

○吉田委員

今まで結構幾つかの剤で薬理試験をとってしまったものがありますので、先生方に1回御確認いただいて、確かにそうですよねということがありませんと、次のときにマウスはほかにはないかなと思って見ましたら、小核でちゃんとクリニカルサインを見ていて、それだと62.5まで何もないというのがありますので、これはものすごく軽微かなというように。小核もちゃんと見ていらっしゃるのですね。

○納屋座長代理

予備試験は毒性の研究所で行われるのです。一般薬理は毒性の研究所でないかもしれない。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方にデータを確認していただいて、これは毒性ととらなくてよいという結論にしたいと思います。

○横山課長補佐

これも表から削除という意味でのとらなくてよいということなのか、作用だけれども、

急性参照用量には考慮しなくてもよいという意味か、すみません、どちらか。

○三枝座長

作用はあったけれども、毒作用としてとらない。

○横山課長補佐

では、表はこのままにして、後ろの食品健康影響評価で述べるという感じでしょうか。

○堀部課長補佐

30がこの自発運動量以外に作用がないので、これをとるとすれば、後ろで述べないといけないし、そうでないとなると、最小作用量が変わってしまうのだと思います。

○三枝座長

この程度だったら、とらないというところで部会として判断したいということによろしいかと思います。

○横山課長補佐

そうしますと、30の亢進はとらないということなのですが、100になるとスコアが下がっているみたいです。4が3になっているのですが、100の自発運動の低下はそのまま書いておいて、30は削除ということによろしいですか。

○吉田委員

100はいろいろ出ていますよね。125は小核試験では1匹か2匹、動物が死んだりしているので、多分かなり毒性の強い量になってくると思うので、この表を見る限り、“motor activity”が上がっているのは2分後の1ポイントだけだし、1という変化であるので、もし削除されるなら、そういう理由もあるのかなと思います。一貫性のない。

○横山課長補佐

30のところの削除ということによろしいですか。

○納屋座長代理

一般状態の最小作用量は30ではなくて、100にすればいいのでしょうか。30は削除。

○横山課長補佐

30の亢進を削除して、1個上げるということですか。すみません、無作用量が30になるということですね。100では出ているので。

○納屋座長代理

そうです。

○横山課長補佐

修正します。

○三枝座長

そうすると、血圧のほうも無作用量30で、最小作用量が。

○横山課長補佐

収縮期血圧は用量相関がないということで、完全に削除ということによろしいですか。300の徐脈だけ残るので、無作用量が100。

○三枝座長

はい。

それでは、次に進んでください。

○高嶺専門職

それでは、27ページをお願いいたします。10. 亜急性毒性試験でございます。

7行目から(1)90日間亜急性毒性試験(ラット)でございます。表9の雄の2,500 ppmの投与群でございますが、肝腫大を肉眼所見のためとして事務局で削除しております。同じ投与群の雌でございますが、心及び脾絶対重量減少を三枝先生に削除いただいております。

21行目から(2)90日間亜急性毒性試験(マウス)でございます。

28ページの表11でございますが、比重量減少につきましては、病理組織学的変化を伴わない比重量のみの変化のため事務局削除とさせていただいております。その下の肝腫大又は肥大につきましては、肉眼的所見のため事務局削除とさせていただいております。

28ページの8行目の下、義澤先生からコメントを頂戴してございます。抄録には途中死亡例の表しかありませんが、生存例や全動物の表が抜けているのではないかと思いますとコメントをいただいております。

抄録の105ページを御覧いただきたいのですが、このページに載っている表は、実は途中死亡動物と生存動物と両方書かれておりまして、上半分が途中死亡動物で、下半分が病理組織学的検査を実施した全動物の結果なのですけれども、検査時期というところに横線が引かれていなくて、2つ分けられていません。真ん中のほうの肺と肝という所見があるのですけれども、肺と肝の間に横棒が入る状態になりまして、2番目の肺、肝臓から下は全動物の表となっております。最終と殺動物のみの結果をまとめた表については報告書にも記載がありませんでした。

28ページの9行目の(3)6か月間亜急性毒性試験(イヌ)でございます。この試験につきましては、単回投与の影響とみられる毒性所見は出ていないのですけれども、親委員の先生から御指摘をいただいております。この試験では、14日間の用量設定試験が実施されております。この14日間の用量設定試験は90と180 mg/kg体重/日で投与された試験でございます。最高用量で雌雄とも中等度の振戦、運動失調などが1回目投与後に認められております。この影響につきましては、情報として評価書に記載するかどうかを御検討いただきたいと思っております。よろしくをお願いいたします。

29ページの11行目から(4)90日間亜急性神経毒性試験(ラット)でございます。24行目の下のボックスでございますが、三枝先生より2つ御質問いただいております。21行目の網かけ部分の記載でございますが、「意味不明、どのような議論がありましたか?」といただいております。21行目の大量摂取による毒性に起因する脊髄の損傷という記載でございますが、こちらは過去の議事録を確認したのですけれども、この試験に限ってというお話で議論をしていただいたわけではなく、剤全体の議論としまして、神経毒性につい

てはかなり御議論をいただいたものでございます。その議論の結果、まとめられた内容が一番最後の食品健康影響評価に記載されております。

2つ目といたしまして、表14の毒性所見について、いずれも単発的かつ用量相関無し。どのような議論がありましたかと御質問をいただいております。平成16年の農薬専門調査会でございますが、そこで自発運動量の変化や驚愕反応について毒性とするかどうか議論されております。その結果、行動に関して、このようなパラメータにつきましても、用量相関性がなくても影響である場合がよくあるということで、500 ppm以上の投与群で認められました所見につきましても投与の影響とするという結論になっておりました。

亜急性毒性については以上でございます。よろしく願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

順番に行きたいと思えます。28ページの義澤先生のコメントは、今、事務局からお話がありましたけれども、線が抜けていたということで、これでよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

6か月のイヌの試験で事務局から御説明がありましたけれども、用量設定の試験においては180 mg/kg体重で単回投与で影響があったということなのですが、これは全体を見渡したときにARfDのことで、また議論をしたいと思えます。

90日間亜急性神経毒性に関して、私のほうから質問させていただきましたけれども、今の御説明で特に触らないほうがいいのではないかと思います、先生方はいかがでしょうか。

○義澤専門委員

それで結構です。

○三枝座長

美谷島先生、どうでしょう。

○美谷島専門委員

大丈夫です。

○三枝座長

松本先生は。

○松本専門参考人

はい。

○三枝座長

今、御説明いただきましたので、私の質問はそれで納得したということでよろしいかと思えます。

それでは、慢性毒性試験のほうに入ってください。

○高嶺専門職

それでは、11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。30ページをお願いいたします。

6行目から(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

15行目の下、【事務局より】といたしまして、90 mg/kg体重/日投与群の雌雄で投与1日以降運動失調等が認められていることから、ARfDのエンドポイントとしましたということで御検討をお願いしておりました。義澤先生、小野先生、高木先生、美谷島先生から御了承いただいております。

松本先生からもこの点については御了承いただいております。もう一点でございますが、ヘモグロビン等の変化について、これは30ページの表15で事務局が増加のため削除とした血液の所見でございます。対照群の値がかなり低いために統計学的有意差が出たのだと判断します。削除することによいですが、増加を理由にしないほうがよいと思いますとコメントをいただいております。

三枝先生からは、90 mg/kg体重/日投与群の雄につきまして、こちらは表15は投与1日以降と記載してあるのですが、投与1週ではないでしょうか、確認してくださいとコメントをいただいております。報告書を御覧いただこうと思います。左上のタブをタッチしていただけますでしょうか。こちらで症状が認められた試験日が詳しく記載されておりますが、投与1日から所見が認められているということで、表の記載を1日とさせていただきます。

進んでもよろしいでしょうか。

○三枝座長

お願いします。

○高嶺専門職

ありがとうございます。

31ページの2行目から(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。こちらが現在のADIの設定根拠の試験となっております。

32ページの表14につきまして、5,000 ppm投与群の雌で記載がありました肝細胞腺腫でございますが、こちらは腫瘍性病変のため事務局で削除をさせていただきます。1,000 ppm以上の雌で認められておりました肺充血でございますが、こちらは三枝先生に削除いただいております。

33ページ、表18に関しまして、もともと雌のみの結果が記載されておりました所見につきまして、再度報告書を確認しましたところ、雄についても記載がございましたので、追記いたしました。この点について御確認をお願いしていたものでございます。

義澤先生から①といたしまして、こちらについては提案に賛成ですとコメントをいただいております。

②でございますが、独り言です。この表18(歩行異常)に関しまして、どの所見が影響

なのかがわかりません。この表を記載した理由は何でしょうか（これまでに議論があったのだと思いますが）。それと、有意差検定はなぜ実施しなかったのでしょうかと御質問をいただいております。

【事務局より②について】ということで書かせていただきました。この歩行異常に関しては、平成16年に御審議をいただいた際に抄録に「生前に歩行異常が認められた動物が認められたが、脊髄を含め投与に関連した非腫瘍性病変は認められなかった。」と記載されていたのですが、この点につきまして、神経症状の有無を確認するために追加資料の要求がなされました。その結果、データを取りまとめた表が抄録に反映されまして、その表が評価書にも表18として記載されております。

これまでの議事録等を確認しましたが、歩行異常のうちの運動失調と脚不全麻痺の増加または増加傾向が投与の影響とされておりまして、これらの所見を表17に今回追記をしております。

また、報告書を確認いたしました。統計学的処理を行わなかった理由について特に記載はございませんでした。

義澤先生から③としまして、独り言です。高用量で変異肝細胞巢の発生頻度が増加していないのは不思議ですとコメントをいただいております。

【事務局より③について】ということで、変異肝細胞巢についてグレード分類をされておりましたので、そちらを表にして御紹介しております。

34ページの上の続きのボックスでございますが、高木先生、美谷島先生からは追記に関しまして、御了承をいただいております。

小野先生からは、こんなに詳しい表が必要なのでしょうかとコメントをいただいております。三枝先生からは、表17の見直しが必要？また、表18は不要？とコメントをいただいております。先ほどもお話しさせていただきましたが、表18のうちの影響とされた所見、運動失調、脚不全麻痺を表17のほうに今回記載させていただいております。

慢性毒性試験、発がん性試験については以上でございます。よろしく願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

イヌの1年間の試験については先生方に同意していただきまして、今、事務局から御説明がありましたけれども、私は1日の確認ができなかったのですが、データを見せていただいて、1日ということが確認できましたので、ほかの先生方と同じにさせていただきます。

ラットの試験で表18、小野先生と私と同じような意見ですけれども、この結果が表17に記載されていれば、特に要らないのではないかと思います。いかがでしょうか。

○義澤専門委員

要らないと思います。

○吉田委員

最初に今日先生は、あまり触らないとおっしゃいましたよね。これは代謝のところを見ただけだと、非常に脊髄や脳に蓄積が長いのです。脂肪にはあったとしても、脊髄等に蓄積するというのは珍しいですよ。ということがあって、ものすごく初期に議論をして追加要求をしたりしたのもありますので、大きく再評価のときまでは、できればというのが、今の立場ではなく、初期に評価をした人間としての希望ではあります。

○三枝座長

ありがとうございます。

自分で言っていて自分の首を絞めるようなものですが、細かく見ると色々ありますが、なしということでもよろしいですか。ありがとうございます。

義澤先生のコメントに対しての事務局の回答はいかがでしょうか。

○義澤専門委員

これで。

○三枝座長

ありがとうございます。

今のところで吉田先生に伺いたいのですけれども、この剤が神経系に蓄積するという話ですが、病変は出ていないですよ。そのへんの議論は昔はどうされましたか。

○吉田委員

しっかりいたしました。多分2回にわたって追加要求も出して、今日高木先生が来ていらっしゃれば、そのときの議論を覚えていらっしゃるかもしれないですが、ストリキニーネ様のような痙攣が起きたりということで、メタアルデヒドは神経毒性が有名ですので、80年代くらいには総説の出ているような、今のサイエンスの前身の雑誌にレビューが出たりしていたので、やはり神経毒性が。そのときも何でいきなり脊髄が折れるのかみたいなことで追加要求を出したところ、恐らくケージにぶつかって動物が痙攣を起こしてしまって、非常にそういった動物にとっては大変な状況が起きていたのではないかなというように、そういうことが恐らく食品健康影響評価の最後のほうに、そのときの議論をもとに総論を書いたということを記憶はしています。必ず神経毒性があったからといって、神経毒性の機序によっては病理は出ない。むしろ病理組織学的に出るとするのは、ごくまれではないですか。

○義澤専門委員

症状の場合が一番感受性が高いですね。おっしゃるとおりだと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

先生、すみません。今、御議論をいただいた表18を残すということで、表17に一部、運動失調と脚不全麻痺を追記したのですけれども、これはいかがでしょうか。

○三枝座長

それは入れておいていいと思いますけれども、先生方はいかがですか。

○義澤専門委員

入れておいたほうがわかりやすいと思います。

○三枝座長

よろしいですか。

○美谷島専門委員

入れておいたほうがいいと思います。

○三枝座長

松本先生はよろしいですか。

○松本専門参考人

はい。

○三枝座長

これは事務局が追記してくれた、そのままを残していただければと思います。ありがとうございます。

慢性毒性でそのほかに先生方からありますでしょうか。ないようですので、生殖発生毒性に進んでください。

○高嶺専門職

それでは、35ページをお願いいたします。12. 生殖発生毒性試験でございます。

13行目から(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。

36ページの2行目、中島先生から、「病理検査で脊椎骨折、脱臼、脊髄の出血、壊死が認められた」という文章を入れてくださいとコメントをいただいております。この内容につきましては、表24に記載がございます。本文中に追記することについての御確認をお願いいたします。

表24でございますが、親動物P世代の2,000 ppmの雌で認められておりました膀胱拡張/膨満、出血を肉眼所見のため事務局が削除していたものでございますが、中島先生からは削除せず残すというコメントをいただいております。

中島先生からのコメントでございますが、引き続き御紹介をさせていただきます。36ページの13行目の下のボックスの③からでございます。抄録の178ページの記載につきまして御意見をいただいております。こちらで親動物に対する無毒性量は50 ppmであると考えられたとありますが、これに対して、たたき台では無毒性量は1,000 ppmとしているので、その理由を示さなくてよいですかと御質問をいただいております。

この中島先生から御指摘いただいております抄録の178ページの記載でございますが、試験全体のまとめという部分で、その記載がございます。抄録では無毒性量は50と記載されているのですが、報告書を確認したところ、こちらは無毒性量ではなく無影響量という記載になってございました。まとめではなく、個別の体重変化という項目が175ページに記載されておりますが、そちらではP世代の雌雄及びF₁の雄の体重増減につきましては散

発的であり、用量相関性がないため、投与の影響ではないとされておりまして、F₁の雌につきましては、体重増加抑制は軽度で一過性であったので、生物学的意義は明らかではないとされておりまして、こちらにつきましては、過去の議事録を見ましたが、特に触れられてはおりませんでした。

④といたしまして、別の繁殖試験、抄録の188ページに記載がある試験でございますが、こちらの試験結果は無視してよいのですかというコメントをいただいております。

37ページの上のほうでございますが、【事務局より】といたしまして、中島先生に④で御指摘いただきました繁殖試験でございますが、こちらは慢性毒性試験と3世代繁殖試験を一緒に行っております文献で、こちらを採録したものでございます。このメタアルデヒド評価書のたたき台では、14. その他の試験の(2) 文献における各種試験として、別項目でまとめているものでございます。

37ページの2行目から(2) 発生毒性試験(ラット)でございます。

14行目の下【事務局より】といたしまして、150 mg/kg体重/日投与群の母動物におきまして、運動失調及び頻呼吸が認められていたため、追記をいたしました。また、妊娠6及び7日に認められたため、ARfDのエンドポイントとしましたとして御検討をお願いしておりました。納屋先生、八田先生、福井先生、中島先生から御了承をいただいております。

(3) 発生毒性試験(ウサギ)が16行目から記載してございます。こちらについても、中島先生からコメントはありませんといただいております。

生殖発生毒性試験については以上でございます。よろしく願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

特に問題はありませんけれども、36ページの中島先生のコメントについて、納屋先生から何か一言お願いします。

○納屋座長代理

事務局から、中島先生が追加してほしいとおっしゃった文章が表24の中にあるけれども、従来どおりでいいのではないかというニュアンスの問いかけをいただいておりますので、従来どおりの扱いであれば、ここの表に書いてあることを文章で重複する必要はないということになりますので、そのように従来どおりで対応させていただきますというふうに中島先生には御連絡なさればよろしいのかなと思います。これが①です。

②は、残したほうがいいのではないかとおっしゃっているのですね。反復投与毒性試験などでしたら肉眼所見は外しています。2世代繁殖試験は病理検査まで行っていないので、ここは肉眼所見が残ってあったのではないかと思います。違いますか。そうであれば、残していいと思います。検査もやっていますか。

○横山課長補佐

抄録の情報を御紹介しますと、脊髄、膣、子宮、卵巣、精巣、精巣上体、精囊、前立腺と肉眼的異常が認められた組織について鏡検したとありますので、検査していることにな

っているかと思えます。

○納屋座長代理

そうすると、膀胱の病理所見がなかったのですね。なかったのだったら、事務局の提案どおり削除でいいと思えますので、その旨を中島先生にお伝えいただければよろしいかなと思えます。

③、④については、これは私がお答えするようなことではない。事務局から中島先生に御説明をなされればいいかと思えます。

それから、ラットとウサギの発生毒性試験については特に異論はないようですので、コメントは必要ないと思えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局から中島先生に説明していただけますか。

○横山課長補佐

先ほどの剤と同様で、審議の概要という形でお伝えさせていただきます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思えます。

○高嶺専門職

38ページをお願いいたします。13. 遺伝毒性試験でございます。

本間先生からは、遺伝毒性評価に関しては特にコメントはありませんといただいております。

根岸先生からは、遺伝毒性に問題ありませんが、表25に修正を入れましたとコメントをいただいております。表25の一番上のDNA修復試験に根岸先生から御修正をいただいております。

遺伝毒性試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

根岸先生、修文をいただいておりますけれども、これでよろしいでしょうか。

○根岸専門委員

はい。溶液で試験をしてありましたので、mLの表記でいいと思えますので、修正しました。

○三枝座長

ありがとうございます。

本間先生、全体でコメントはありませんと書かれていますけれども、いかがでしょうか。

○本間専門委員

ないです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験をお願いします。

○高嶺専門職

39ページから14. その他の試験でございます。

40ページの8行目から(2) 文献における各種試験でございます。

24行目の下のボックスで義澤先生から、独り言です。「脊髄を横断する病変」とは何でしょうかと御質問をいただいております。11～12行目にかけての網かけの部分でございますが、文献の記載をまず御紹介させていただきました。こちらは脊髄の突発的ねじれによる脊椎の骨折又は湾曲と、それに続く脊髄の圧迫によるものと考えられておりまして、主に第5～9胸椎で認められたとされております。

おめぐりいただきまして、三枝先生から、こちらは同じ部分ですけれども、写真が入手できますかと御質問をいただいております。こちらは写真がございますので、タブレットで御確認をお願いいたします。左上のタブをタップしていただけますでしょうか。

○三枝座長

こんな激しくぶつかって骨折するのですかね。すごい勢いだよね。

○義澤専門委員

骨が弱っていたのですか。

○三枝座長

分娩した後で骨が弱っているのです、という説明でした。

○義澤専門委員

納屋先生、こういうのは結構経験はありますか。

○納屋座長代理

いいえ、こんな激しいのは。

○三枝座長

次に進んでください。

○高嶺専門職

申しわけございませんでした。その他の試験については以上でございます。

○三枝座長

その他の試験で先生方、何かございますか。

ないようです。それでは、食品健康影響評価に入ってください。

○高嶺専門職

それでは、43ページをお願いいたします。Ⅲ. 食品健康影響評価でございます。

今回、最近の評価書の記載ぶりに合わせまして、修正をさせていただきます。

44ページ、13行目の下のボックスで、三枝先生から、網かけ部分の根拠はと御質問をいただいております。こちらにつきましては、平成17年の第35回の農薬専門調査会におきま

して、神経毒性の総合的考察が要求されておりまして、それに対して平成18年に申請者から提出された回答書の添付書類の内容をまとめたものでございます。こちらの回答書につきましては、机上配布資料でお配りさせていただいておりますので、御確認をお願いできればと思います。

16行目から、「単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表31にそれぞれ示されている」と追記をしております。

50ページ、こちらの表のラットの一般薬理試験（体温）と一般薬理試験（瞳孔径）につきまして、小野先生のコメントが52ページにございます。こちらは100ではないでしょうかということで、小野先生のコメントに基づき修正をさせていただきました。

44ページにお戻りいただきまして、ARfDでございますが、45ページに案①、案②として分けて書かせていただきましたが、先ほどの御議論で一般薬理試験を設定根拠としないと御議論をいただきましたので、案①を御提案させていただきたいと思います。

メタアルデヒドの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、ラット及びマウスを用いた一般薬理試験における10 mg/kg体重であったが、片性のみを用いた試験であるという、こちらのほうは文章を修正させていただきたいと思います。

○横山課長補佐

薬理に関するところは削除します。

○高嶺専門職

試験といたしましては、イヌを用いた1年間の慢性毒性試験におけます無毒性量30 mg/kg体重/日を根拠といたしまして、安全係数100で除した0.3 mg/kg体重を急性参照用量と設定したとさせていただきます。

以上でございます。よろしく願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

先ほど少し出ましたけれども、用量設定のときに180 mg/kg体重で症状が出たということがありましたが、イヌでこの30 mg/kg体重というのは出ているので、特にそれは言及しなくてもいいように思いますけれども、先生方はいかがででしょうか。よろしいですか。

○吉田委員

一覧表にも要らないですか。急毒を入れていて、それは要らない。

○三枝座長

用量設定の試験で、それは表に出てきていませんが、データとして入れる必要はありますか。

○吉田委員

今まで2週間をもとにARfDを決めたことはあります。

○三枝座長

亜急性試験の用量設定のところでのデータをあえて挙げる必要がありますかというのが私の質問です。

○吉田委員

単回投与が起き得るものは全て挙げるというのが、急性参照用量の考え方ではあります。単回投与により生ずる可能性のある一覧表があるので、そこに入れる必要もないということなのですね。あるときは入れて、あるときは入れない。

○三枝座長

私はあえて入れる必要はないと思いますけれども、先生方はいかがでしょう。

○納屋座長代理

吉田先生が今おっしゃっているのは、イヌの6か月の試験のための予備試験で14日間の試験があって、そのデータをどうするかというお話ですよ。ところが、その14日間のデータは、この評価書の中には評価資料としては出てきていないでしょう。

○吉田委員

評価資料には出ていないです。それをするには評価資料に挙げないといけなくはなりません。

○納屋座長代理

重版ものだから、もうこれ以上は手を加えないよというルールからいったら、もう出てこないようになる。

○吉田委員

でも、重版と言っても、ARfDのために必要なものは、NOAELとか設定を変えられたように、それで加えることはあり得ますよね。ADIには触らないけれども、ARfDに関することだったら触っていただいても、それはありではないですか。

○納屋座長代理

その論法でいきますと、14日間の試験を評価資料として、この中に整理しなければならなくなるという話になりませんか。

○横山課長補佐

吉田先生が御指摘の試験は雌雄各1匹で90 mgと120 mgと180 mgを使っていて、雌雄1匹ということもあったので、これまでの評価では必要がなかったということで評価書に書いておりません。

今回、特にイヌでより高い用量を投与すると何か出るという情報をどこかに記載することであれば、折衷案なのですからけれども、90日の試験のところ、なお、雌雄各1匹を用いて何々の用量で実施された試験において180 mgでは、こういった所見が認められたと書くぐらいかなとは思いますが、それも含めて評価書に今回追記するか、やはり要らないかを御判断いただければと思いました。変な折衷案ですみません。

○吉田委員

その程度のことなのです。ただ、今まで評価書に入れていなかったからARfDのときに

は要らないよということではなくて、評価書にはありませんけれども、例えばマウスの場合には18か月を行うためには必ず4週間は予備試験を行っているのですよね。そういうものが、もしARfDの設定に有用な情報だということであれば、それは先生方で議論をしていただいでいいし、載せることは全く。単回ということで見るとポイントが今回は変わりましたよね。ただ、今回は1匹であるということ、先生方が要らない、追加する必要もないということ、この場で議論をしていただけるなら、私はそれ以上のことは申し上げませんが、評価書に載っていないからしなくていいという議論は、ARfDの設定に関してはなしではないかというように思っております。そこだけです。

○納屋座長代理

私が言いたいのは、評価資料として、その情報がない限りは、ARfDの根拠にもならないということをお願いしているだけです。14日間のイヌの予備試験のデータをどこかで触れなければいけないということであれば、それは評価資料になり得るかということも含めて、評価をしなければならぬのではないのでしょうか。

○吉田委員

先生方が、それは評価資料にならないとここで議論があれば、それはそれでいいです。その決定をしていただきたいということです。

○三枝座長

私としてはもう決定したつもりだったのです。と言いますのは、今までありましたように、予備試験というものはこの評価書の中に載ってなくて、データは今日の説明がない限りは出てこなかったわけですから、そういう意味では90 mgではっきり評価できていますので、特に入れる必要はないと思いますけれども、先生方はいかがでしょうか。

○義澤専門委員

雌雄1匹ずつのデータというのはぶれる場合があるので、あまり信頼できないように思います。だから、私は評価に入れる必要はないと思います。

○三枝座長

松本先生はいかがですか。

○松本専門参考人

今の議論が議事録に残っているので、それでいいのかなという気もするのですけれども、今後のこともあるから、皆さんの意見をきっちり聞いたほうがいいかもしれません。

○三枝座長

美谷島先生はいかがですか。

○美谷島専門委員

私が考えたのは、単に6か月試験で投与1日からちゃんと症状が出ている。その用量はちゃんと低いところから出ているということは全体的なことからすると、そこはもうぶれないだろうなど。例えば、ARfDが6か月試験とかで捉えられなかった場合は当然、予備試験にさかのぼって、そのデータを重要視する必要があると思うのですけれども、今回の

ケースで言うと、もう結論は出ているのかなと思いました。

○三枝座長

ありがとうございました。

それでは、評価書はこのままということで、案①で薬理試験を除いた文案でまとめていただければと思います。先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。

それでは、ADIはラットの2年間の混餌投与試験の無毒性量2.2 mg/kg体重/日を根拠として、0.022 mg/kg体重/日で変わりなくて、ARfDはイヌの1年間の試験で1日目から影響が出たということで、30 mg/kg体重/日を根拠として、0.3 mg/kg体重としたいと思います。どうもありがとうございます。

事務局から何かありますか。

○横山課長補佐

念のためですけれども、44ページのところで、三枝先生から網かけ部分の御指摘はいかがでしょうか。

○三枝座長

冒頭に申し上げたので、このままで。

では、事務局から今後の進め方をお願いします。

○横山課長補佐

評価書を修正いたします。こちらの修正版につきましては、いかがいたしましょうか。お送りしたほうがよろしいですか。

○三枝座長

事務局一任でお願いします。

○横山課長補佐

では、何かございましたら、座長、よろしくお願ひいたします。

それでは、評価書を整えまして、先ほどの剤も事務局のほうで整えまして、幹事会に進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

引き続き、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11月9日水曜日、幹事会は10月31日月曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願ひいたします。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方から何かございますか。それでは、本日の審議はこれで終わりたいと思います。

どうもありがとうございました。

以上