

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第65回会合議事録

1. 日時 平成29年6月23日（金） 14:01～16:47

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（ピフルブミド、メタラキシル及びメフェノキサム）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、小野座長代理、納屋座長代理、腰岡専門委員、高木専門委員、中山専門委員、根岸専門委員、美谷島専門委員

（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）

佐藤委員長、吉田委員

（事務局）

関野評価第一課長、横山課長補佐、濱砂課長補佐、諧係長、岩船係長、高嶺専門職、星川専門職、山本専門職、海上技術参与、吉田技術参与

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 ピフルブミド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 メタラキシル及びメフェノキサム農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 メタラキシル及びメフェノキサム参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから第65回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方8名、専門参考人として永田先生、松本先生に御出席いただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席でございます。

また、本日三枝座長の御都合により、以後の進行を小野座長代理にお願いしたいと思います。

お願いします。

○小野座長代理

三枝座長の御指名で、再び私が進行を務めさせていただきます。

それでは、議事を始めたいと思います。

本日の議題は、農薬（ピフルブミド、メタラキシル及びメフェノキサム）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。

初めに、事務局より資料の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 農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2 ピフルブミド農薬評価書（案）（非公表）、

資料3 メタラキシル及びメフェノキサム農薬評価書（案）（非公表）、

資料4 論点整理ペーパー（非公表）、

また、机上配布資料を1点用意しておりまして、メタラキシル及びメフェノキサム参考資料（非公表）となります。肝細胞空胞化、脂肪化の発生例数の取りまとめの表でございます。

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。

○小野座長代理

先生方、不足等はありませんでしょうか。

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

○横山課長補佐

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。

○小野座長代理

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬ピフルブミドの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

資料2をお願いいたします。ピフルブミドでございます。

今回は第2版の御審議をいただくもので、経緯は3ページをお願いいたします。

「第2版関係」というところで、2017年3月に適用拡大に関連いたしまして、厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請のあったものでございます。

9ページ、このものの構造ですけれども、冒頭にあるようなもので、ミトコンドリア電子伝達系複合体Ⅱを阻害することにより殺ダニ効果を示すと考えられているものでございます。

今回は適用拡大としてみようががなされておりまして、作物残留試験成績と、代謝物の急性毒性試験、遺伝毒性試験と肺の病変発生に関する検討試験が1試験追加されました。本日はその追加されたデータと、急性参照用量の設定、あとは審議済みのところで記載整備などのコメントをいただいている部分がありますので、そちらを中心に御説明させていただきます。

10ページ、1. 動物体内運命試験でございますが、中島美紀先生から、特にコメントはありませんといただいております。

12ページ、③代謝でございます。

13ページの一番上の行で記載整備をいただいております。「最も多く検出されたFにおいて」というふうに、2行目の残留濃度がFのものであることを明確化していただきました。

同じページの12行目、13行目は杉原先生からの御指摘を受けまして、代謝物Bが最も多く検出されていて、メチル基とメトキシ基が離れた位置にあるので、「又は」とか「及び」でつながらないで並列で記載したほうが良いという御指摘を受けたものでございます。

12行目の「脱離」は「加水分解」のほうが適切ですという御指摘を受けて、修正しています。

17行目、19行目の修正も、記載の適正化でございます。

16ページ、(2)の試験で、今回修正等はございませんでしたが、後ほど乳汁移行経由の毒性の発現があるものがありますので御紹介しますと、乳汁中の残留放射能について確

認された試験がございます。表7のとおり、血漿と乳汁の $C_{\max}$ を比べますと、血漿中に比べてかなり乳汁のほうが高いという結果が出ております。また後ほど御覧いただければと思っております。

【事務局より】は植物から土壌の部分です。こちらにつきましては今回追加されたデータはございません。中山先生から、特に意見はありませんとコメントをいただいております。

22ページ、(1) 好氣的土壌中運命試験の9～11行目の記載ですけれども、網かけ部分について二酸化炭素への代謝経路が示されていないということで、「アニリド結合の加水分解等であると考えられた」と、記載の修正をしていただいております。

27ページ、6. 作物残留試験がございまして、今回はみょうがの試験が追加されておりますが、最大残留値の記載に修正はございませんでした。

11行目から(2) 推定摂取量でございまして、データに基づき再計算をした結果でございます。

76ページを御覧ください。腰岡先生からコメントをいただいております、75ページの推定摂取量の計算の表ですけれども、「その他のうり科野菜」は代表値にメロンを入れて計算していたのですけれども、それについて確認いただいております、よくよく確認しましたところ、メロンの皮はその他のうり科野菜には含まれませんので、すいかの皮で計算をやり直しました。申しわけございませんでした。御確認いただければと思います。

残留までは以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。順番に行きたいと思います。

動物代謝のほうは新しいデータがないということで、本日関係の先生は永田先生しかいらっしゃらないですけれども、修文を13ページにいただいておりますが、それも含めて何かコメントがありましたらよろしくお願いします。

○永田専門参考人

特にコメントはありません。修文どおりで結構です。

杉原先生が御指摘されている内容は、このように書いていたほうが良いと私も思いました。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

植物代謝のほうも特に新しいデータがないということで、中山先生からコメントはありませんということですが、腰岡先生は22ページと76ページにコメントをいただいております。お願いします。

○腰岡専門委員

そのとおりにしていただけたので、結構だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

中山先生は特に追加はないですか。

○中山専門委員

はい。大丈夫です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、事務局、先をお願いします。

○横山課長補佐

28ページ、毒性になります。

急性参照用量を御検討いただきますので、急毒だけ簡単に説明しますと、28ページの7. 一般薬理試験ですと、2,000 mg/kg体重の投与でも一般状態などには影響がありません。

下から2行目になりますけれども、腎機能の試験ですと60 mg/kg体重で尿量ですとか尿量、尿中 Na^+ 、 Cl^- の排泄量の減少ですとか、 Na^+/K^+ 比の低下という影響が出ております。

こちらにつきまして、29ページを御覧ください。これらの影響がありましたので、急性参照用量のエンドポイントとするかどうか御意見を伺いましたが、先生方からは特段エンドポイントとしなくてよいというふうに御意見をいただいております。

29ページの4行目から8. 急性毒性試験になりまして、まず、原体のほうは今回特に追加はございませんでしたが、 LD_{50} が2,000超という弱いものとなっております。

また、30ページの表26にございますとおり、代謝物HとLLのデータが追加されました。動物、植物、環境中でみられる代謝物でございまして、こちらも LD_{50} は2,000超という結果でございます。

○小野座長代理

急性毒性の部分は今、説明があったとおりですが、腎機能の検査で尿中の電解質の影響が認められていることに関して、事務局からARfDの設定エンドポイントとしませんでしたということで、いずれの先生方もそれで同意ということによろしいでしょうか。

それでは、続きをお願いします。

○横山課長補佐

30ページから反復の試験です。31ページ、表28のラットの試験を御覧いただきまして、カルシウムの減少とかクロールの減少がありまして、尿中か血中かわかりにくいと思いましたが、「血漿中」と追記してしまったのですけれども、ほかと記載が合っていないと松本先生から御指摘いただきまして、全体的に「血中」というふうに記載を合わせました。

以降の試験についても同様でございます。御確認いただければと思います。

32ページの表29につきまして、回復群の結果ですけれども、雌のほうで褐色色素沈着がございました。いつもこれはどういったものかという情報があれば追記しているので、確

認したのですけれども、今回は鉄染色などによる確認はされていませんでしたというものでございます。これについて、先生方からヘモジデリンだと考えられますとコメントをいただいております。

33ページ、8行目からイヌの90日の試験がございました。

34ページの下【事務局より】で御意見を伺わせていただいたのですけれども、最高用量の2,500 ppmの雌雄で頻脈、心拍数増加、拡張期血圧及び平均血圧低下、QT間隔短縮、QTc延長が認められました。

頻脈については一般状態が毎日観察されていて、投与6日目に頻脈があるということが確認されていまして、毎日の観察で6日目に見つかったということと、ほかの心拍数などの測定されているようなものについては週に1回の測定がなされていたもので、投与初期の状況がよくわからないということもありまして、急性参照用量のエンドポイントにしなかったということで御意見を伺いました。

先生方からは、まず義澤先生から、事務局のエンドポイントとしないということによいけれども、科学的にはイヌの薬理のデータが欲しいところですよというコメントをいただきました。

おめくりいただいて、そのほかの先生方からはエンドポイントとしなくてよいという御意見をいただいております。

続けて行きます。35ページからマウスで、36ページのイヌの1年の試験を御覧ください。この試験では2,000 ppmで症状としましては頻脈がありまして、投与4日から認められました。

37ページの3行目からのボックスにありますとおり、4日目からということで、急性参照用量のエンドポイントとしなかったということで御意見を伺いました。

先生方からエンドポイントとしなくてよいという御意見をいただいております。

一般毒性は以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

今、説明がありましたように、イヌの試験では2,000 ppm、ミリグラムにすると70とか50ぐらいで頻脈が認められているようですが、毎日の観察が行われていて、6日目とか4日目とかその程度からということで、急性参照用量のエンドポイントとはしないということに皆さん同意ですが、それでよろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員

大変恐縮なのですが、ここで重要な所見として、これは第2版で、第1版のときに気づかなかったのですが、イヌで腎の輸入細動脈に肥厚があるのです。これは多分、農薬始まって以来の所見であろうと。これは恐らく、いわゆるレニン・アンジオテンシン系で、レニンの顆粒がhyperplasiaになったときに起きるものなのです。いわゆるイヌの幼若の動脈

炎ではここには起きませんので、そうなりますと、このものの心臓への影響ということ考えた場合に、これが単回で起き得るのか。確かに今、事務局から頻脈については毎日観察されたと説明がありましたが、心拍数をきちんと測っているのは週1回なのです。そういうことを思いますと、恐らくこの後に続く循環器系への影響というのは催奇形性試験まで続きますので、この剤のプロファイルがどこかということを考えていただいた場合に、本当にこれを入れなくていいかということは、今、決めていただかなくてもいいのですけれども、最後の生殖発生毒性試験まで行ったときに、もう一回このもののプロファイルが本当に心拍数に影響するようなことはないのだろうかということは先生方に見ていただきたい。イヌの心臓が出血を起こしてということとはめったにないと思いますので、よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

この剤は心拍とかへの影響があるのは確かだと思うのですけれども、そこは単回投与で出るかどうかというところだと思うので、今、吉田先生が言ったように、とりあえず後ろのほうまで見てから、全体を見てからということにしたいと思います。

そういうことで、事務局、先をお願いします。

○横山課長補佐

40ページ、2世代繁殖試験でございます。こちらは審議済みの試験なのですが、認められた所見について御紹介させていただきます。

表44を御覧ください。40ページで御覧いただけるのは、親動物の親のF₁ですが、肺出血とか肺胞への影響が出ております。また、児動物の影響が表の下の方になりました。41ページ、100 ppm以上で肺胞拡張という影響が認められております。後ほど、その他の試験でメカニズムが検討されておりますので、また御覧いただきたいと思います。

41ページの(2)発生毒性試験です。ちなみに、この試験では肺胞拡張が胎児では認められないという結果でございます。

下の【事務局より】のボックスを御覧いただければと思いますが、1つ目、母動物の体重と摂餌量減少につきまして、妊娠6～9日に摂餌量で有意差があったのですが、体重増加抑制に有意差がないということで、毒性影響とはされているのですが、急性参照用量のエンドポイントとしなかったということで御意見を伺っております。

2つ目は胎児です。内臓変異を有した胎児数の増加があったのですが、母動物で影響の認められる用量での変化であったので、急性参照用量のエンドポイントにしなかったということで、2点御意見を伺っておりまして、先生方からエンドポイントとしなくてよいということで御意見をいただいております。

42ページ、ウサギの試験でございます。17行目が【事務局より】ですが、80 mg/kg 体重/日の母動物で認められた体重増加抑制と摂餌量につきまして御意見を伺っております。

体重増加抑制に有意差が認められておりませんで、妊娠6～9日ではむしろ増加していること、摂餌量減少は妊娠9日以降に認められたことから、急性参照用量のエンドポイントとしなかったということで御意見を伺っておりまして、先生方はエンドポイントにしないでよいということで御意見をいただいております。

42ページの一番下のボックスになります。中島裕司先生から御意見をいただいております。生存胎児が得られた雌の数が14/25と減少しているということ。あと、24匹中22匹が妊娠して、流産3、早産4、全胚吸収1となっていて、これは本剤投与によって胚、胎児に影響があったと言えるのではないのでしょうかということで、「胎児において検体投与の影響は認められなかった。」というふうにこの試験はおまとめいただいているのですけれども、この一文は削除すべきというふうに御検討くださいという御意見をいただいております。

こちらにつきましては、胎児の影響にするか母動物の影響にするかということで、前版の記載を見ますと、母動物の影響としてまとめられていたかと思います。

念のため、抄録ですとb-144ページになるのですけれども、早産とかの有意差があるということ、生存胎児の得られた雌の数が14で、有意差を持って下がっているということもあるのですけれども、下のほうの着床所見、生存胎児数には、パラメーターには特に変化がなかったということで、母動物のほうの毒性として整理されたのかと考えるのですけれども、御確認いただければと思います。

お願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、生殖発生の関係は納屋先生しかいらっしゃいませんが、初めに(3)のウサギの試験で、中島裕司先生が早産とか流産とかここでの影響を親動物への影響として記載されているのを、これは胎児への影響があったと言えるのではないのでしょうかということですが、この部分についてコメントをいただけると。

○納屋座長代理

こちらのほうのことかと思っていて、こちらを一生懸命探していて、紙ベースのページを見ていないのです。何ページかもう一回教えてくださいませんか。

○横山課長補佐

b-144ページです。

○納屋座長代理

中島先生が御指摘になったのは、どの箇所ですか。

○横山課長補佐

早産4例、流産3例、全胚吸収1例と、その下の生存胎児が得られた雌の数が14例というところを御指摘されています。

○納屋座長代理

これが胎児に対する影響ではないのかという御指摘ですね。

最初にこれを審議された評価第三部会では、これは母動物に対する影響だと判断されたということなのですね。

○横山課長補佐

評価書の記載ではそうです。

○納屋座長代理

私もそう思うのです。ですから、第三部会の御判断のとおりだろうと思うのですが、あとは中島先生に御納得していただくしかありませんね。

○横山課長補佐

それでは、そのようにお伝えします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それから、(2)の試験は事務局より、細かいことは省略しますが、いずれも急性参照用量のエンドポイントとしましませんでしたということについて、いずれの先生も了解ということで、納屋先生はこれでよろしいですか。

○納屋座長代理

はい。特に内臓変異というのが、皆さんびっくりなさると思うのですが、内臓異常ではない非常に軽度な変化ですので、骨格変異と同じように、催奇形性の指標等にはなりませんので御安心いただければと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そういうことですので、事務局、先をお願いいたします。

○横山課長補佐

遺伝毒性ですが、こちらは代謝物のデータが追記されておりまして、44ページになりますけれども、代謝物HとLにつきましてAmes陰性の結果が追加提出されております。

本間先生、根岸先生から、コメントはありませんというふうにいただいております。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

本日、本間先生はいらっしゃいませんが、根岸先生、コメントはありませんということですので、何かありましたら。

○根岸専門委員

特段ありません。きちんとしたデータで、遺伝毒性なしということで結構だと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、事務局、その他の試験について説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

46ページをお願いいたします。

先ほど2世代繁殖試験のほうで御覧いただきました児動物の肺胞の拡張等の影響につきまして検討がなされておりまして、46ページの(5)、47ページの(6)、48ページの(7)の試験がございます。

(5)と(6)は前版の審議のときに御覧いただいていたもので、今回、少し情報を追記しております。(7)が今回追加された試験になります。

46ページにお戻りいただきまして、まず、(5)の①の試験でございますが、この試験は母動物に混餌で投与したというもので、用量が500 ppm、1用量というものでございます。

まず、500 ppmの摂取量です。mg/kg体重につきまして三枝先生から、40 mg/kg体重ぐらいかとお尋ねいただきました。

この試験の報告書では摂取量の算出がされておりませんで、ほかの2世代繁殖試験の結果を見ますと、おおむね40ぐらいかと考えられるものでございます。

この試験の投与ですけれども、46ページの表47を御覧いただきますと、妊娠期間と哺育期間とそれぞれ、または両方投与するというところで、対照群と胎児/乳児期暴露群、胎生期暴露群、乳児期暴露群ということで、妊娠期間中だけか、妊娠期間中と授乳期間、もしくは授乳期間だけという3つの群に、対照群も入れて4つの群で試験がなされました。

児動物のほうは離乳から生後26日までは混餌で、自分で餌を食べさせて、生後26日に屠殺して、肺の病理標本を作製したという試験でございます。

この結果といたしまして、47ページを御覧ください。これによりますと、胎児/乳児期暴露群及び乳児期暴露群のみで、肺胞拡張と出血の発生頻度が増加しております。肺胞拡張も出血も、いずれも対照群でも認められるものなのですから、頻度が増加したというものでございます。

この試験から、肺胞拡張とか出血が出る暴露時期については授乳期ではないかと考えられておりまして、47ページの6行目から記載がありますとおり、ラットの肺は乳児期に二次胚胞中隔の形成により肺胞分割が進行するとされており、ピフルブミドによる肺胞中隔形成の阻害によって肺胞拡張が誘発され、出血と肺胞拡張が関連している可能性が考えられたとされております。

また、47ページの12行目の(6)の②の試験を御覧ください。この試験は生まれた児動物につきまして、生後4～13日に強制経口投与をして実施された試験で、被験物質は親化合物と代謝物を使いまして、どの影響によってこの変化が出るかということが確認された試験になります。

結果は表48のとおりでございまして、親化合物のピフルブミドの投与ですと10 mg/kg体重/日以上で出る。代謝物はB、C、Dで検討がなされまして、残念ながら10 mg/kg体重/日の結果はないのですけれども、50 mg/kg体重/日でBとDでは肺胞拡張が出るというもの

でございます。

ピフルブミドのほうは50 mg/kg体重/日で全例に肺胞拡張が出るのですけれども、代謝物のほうは全例ではないという結果になっております。

48ページの（7）の③の試験が今回追加された試験になります。

表49を御覧いただければと思うのですけれども、生後の4～5日、6～7日というふうに2日間だけ投与を行って、5群つくって試験をしたということでございます。全ての動物について26日まで飼育して、その後肺胞の病理の観察がなされたというものでございます。これによりますと、2日間の投与で生後4～5日又は6～7日の2日間の投与で50 mg/kg体重/日で影響は出るけれども、10 mg/kg体重/日では出ない。

出血のほうは、この条件下では影響が出ないという結果が得られております。

また、肺胞の出血なのですけれども、エーテル麻酔した場合に肺胞の出血が出る可能性があるということを親委員の先生から御指摘をいただきまして、確認しましたところ、①と②の試験はエーテル麻酔で試験が実施されておりました、③の試験はイソフルランで麻酔がなされているというものでございました。

48ページの22行目から【事務局より】がございまして、先生方に御意見を伺いました。検討試験①については、生後0～21日の母動物への混餌投与で出血と肺胞拡張が認められるという結果が出ていることと、②では生後4～13日の強制経口投与で認められたというものです。ただ、この条件では出血は出ていませんというものです。検討試験③では、2日間の投与だと10 mg/kg体重/日の無毒性量が得られますということです。

49ページを見ていただいて、④です。①～③の情報からですと、肺胞拡張は生後7日までの時期での検体暴露により発現する可能性があるのですが、急性参照用量の対象になるかとまずは考えましたが、授乳中の女性を対象とするかどうか考える必要があるのですけれども、母動物に投与を行った検討試験①では無毒性量が得られていないので、お母さんを介して暴露する際のお母さんに対する無毒性量はありませぬということです。

⑤ですけれども、これらの結果について、母動物への投与量と乳汁経由で児動物が暴露する用量の関係が明らかになっていないということを御説明したのですけれども、この辺が不明ではあるのですが、児動物への無毒性量10 mg/kg体重/日がとれているということがございましたので、この無毒性量を使用し、あとはヒトで肺胞への影響がどの時期に発現するかわからないと考えましたので、事務局でポピュレーションを一般とする案をつくってみましたということで、御意見を伺ったものでございます。

また、⑥にありますとおり、肺胞の出血に関してはこれらの②、③の試験で、50 mg/kg体重/日までで単回投与で出るという結論は出ておりませんで、無毒性量10 mg/kg体重/日でカバーできるのではないかと考えたということで、御意見を伺っております。

49ページの真ん中のボックスで、中島裕司先生から、急性参照用量の設定については一般で無毒性量を10 mg/kg体重/日にするという事で同意なのですが、メカニズムというか発生機序につきましては、ここに記載させていただいたとおり、肺胞の破綻と、肺胞中

隔にある毛細血管の出血が起こっていると推察しますということで、この剤による心不全（ポンプ機能不全）から左心房圧上昇、肺静脈圧上昇、肺毛細血管圧上昇と破綻から、出血と肺胞中隔破綻、肺胞拡大が起こっているものと推察しましたといただきました。

また、御質問として、貪食細胞の出現はどうだったのでしょうかというふうにいただきまして、これにつきましては報告書を見ましたが、記載がなかったというものです。

先生は無毒性量10 mg/kg体重/日ということについては同意しますということです。

あと、⑤への御意見ですけれども、母動物への投与量を超えて児動物が暴露する可能性が低いのではないかと考えたのですけれども、あくまでも急性参照用量の設定であるためという理解でよろしいですかと御質問をいただきましたが、ここは先生方にも御意見をいただきたいところございまして、今回の急性参照用量のポピュレーションを決めたりとか、無毒性量を幾らにするかという点で御議論をいただければと思います。

また、⑥につきまして、肺胞の出血に関連してですけれども、肺胞の病変に注目してデータが示されていますが、本剤は心臓血管に作用があるように思えますということで、今回のメカニズム試験①～③における血圧、心拍数、心臓重量、心臓病理組織の変化はなかったのでしょうかということで御質問いただきましたが、これらの試験ではこれらのパラメーターに関する記載はなかったというものでございます。

続いて義澤先生からですけれども、10 mg/kg体重/日を根拠とした急性参照用量を設定するというについては理解しますが、非GLPの検討試験から設定しても構わないのでしょうかということ。2世代繁殖試験のデータを根拠にすべきではないでしょうかという御意見をいただいています。

対象が児動物に投与した試験の無毒性量を用いることと、ヒトではどの時期に発現するか不明なことから、ポピュレーションは一般とすることには賛成ですが、発生学の専門の先生にヒトの新生児期の肺胞発育過程がラットと同様かどうかの確認をお願いしますというコメントをいただいています。

三枝先生から、急性参照用量は一般には設定不要で、授乳期の女性に10 mg/kg体重を提案しますということ。50ページになりますが、二次肺胞中隔の形成について、ヒトとラットの比較発生解剖について御教示いただきたいというコメントをいただいております。

納屋先生、小野先生、松本先生、高木先生からは問題ないというコメント。

美谷島先生から、急性参照用量案には同意ということと、出血のメカニズムはわからないが、肺胞拡張のほうでカバーできると考えますという御意見。

ラットの血漿及び乳汁中TKパラメーター比較では乳汁移行のほうが多いようですがということで、冒頭のラットの試験のところで御紹介させていただいた試験です。ヒトでは時期が特定できないことから限定せず、一般を対象として、検討試験③で変化が発現していない10 mg/kg体重/日を根拠とすることによろしいかと考えますといただいております。

以上になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

14. その他の試験のラットを用いた（５）、（６）、（７）の試験結果から、ラットにおいては胎児期ではなくて授乳期における暴露によって、この肺胞拡張が起きている。

さらに（７）の試験からは、授乳期の４～７日といったあたりで単回でも起きそうであろうということで、多くの先生方は急性参照用量の設定とすることに関しては基本的に同意ということだと思います。

まず、美谷島先生が乳汁移行が多いということを指摘しておりまして、本日は欠席ですが、中島裕司先生から、母動物への投与量を超えて児動物が暴露する可能性は低いと判断していいかといった質問が⑤で出ていますので、この辺は永田先生、動態のデータからはどうですか。

今の試験は児動物に直接投与した試験で、その投与量をもとに急性参照用量ということにしていますが、この中島裕司先生の⑤の意見は、母動物に10 mg/kg体重/日を仮に投与して、それよりも多くの高い投与量を児動物が得ることはあるのかということなのだと思います。

○永田専門参考人

正直言ってわかりませんが、個人的に言えば、下がることはあっても、そこまで上がることはないと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そういうことですので、中島裕司先生にはそのような形で。

多分吸収率が50%ぐらいだったと思うので、それが全部暴露しても児動物がそれより高いということはないと思います。

それから、急性参照用量の設定の対象です。事務局案では一般にということですが、肺胞の発達、ラットではこの時期ですけれども、ヒトではどうなのかわからないということで、この辺が、今日は生殖発生毒性の先生が納屋先生しかいないのですが、納屋先生、何かコメントがもしありましたら。

○納屋座長代理

生後に呼吸を始めてから間もない時期だということが、このラットの試験からわかりますね。ウインドウの問題です。ヒトもおなかの中の赤ちゃんのときには呼吸しておりませんので、多分感受性のステージというのがラットと比較的近いのだと思うのです。そういう意味では、新生児期にウインドウがあるということで、そのリスク管理をしっかりとしようということはとてもいいことだろうと思います。

○小野座長代理

吉田緑先生は何か意見はありますか。

○吉田委員

一番懸念していたのは、46ページの肺胞です。2012年の試験で、いわゆる妊娠期間を終

わって基礎飼料にしたものには出ないというところから、妊娠期間中に起きた変化が生まれてから顕在化するということはないのだということがわかりましたので、この試験に関しては先生方も私も肺胞については特に、もちろんヒトとげっ歯類は全く同じではないでしょうけれども、生後のメインのイベントだろうなということは、私も同意いたします。

循環器系はちょっと別ですけれども。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そうだとすると、ここで認められている影響に対して急性参照用量をもし設定するのであれば、授乳期という線もあるのかと思ったのですが、その辺は何かコメントのある先生は。

○吉田委員

この試験だけであればそうですけれども、先ほども申し上げたように、めったに循環器系に影響する剤というのはございませんでしたので、先生方には大変恐縮ですけれども、本当に影響が出ている量というのはイヌでも何でも高い用量ですけれども、本当にゼネラルポピュレーションをかけなくていいかは、もう一度その後も含めて。

この試験だけだったら私も先生方の御意見でよろしいかと思えますけれども、大変恐縮ですが、この剤のプロファイルということをもう一度考えていただければと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。そういうことで、恐らくは関連するのが、中島裕司先生がコメントしている、これはあくまでスペキュレーションではありますが、「肺胞中隔における毛細血管の出血が起こっていると推察しました」の後の「この剤による心不全」が最初にあって、その後いろいろ書いていただいていますけれども、そういった部分も含めて心臓への影響、先ほどのイヌの循環器系への影響というのも、急性参照用量の対象とするべきかということについて議論していただきたいという意見だと理解しましたが、よろしいですか。

そういうことですので、もう一度先生方に御意見をいただきたいと思いますが、先ほどのイヌの6か月でしたでしょうか。1年ですか。

○横山課長補佐

33ページの90日と、36ページの1年です。

○小野座長代理

90日と1年の試験で、頻脈が90日だと6日目から、1年の試験では4日目からという形になっていますが、このあたり。急性参照用量の対象としたほうがよろしいかということをもう一度確認をしたいと思いますが、何かコメントのある先生はいらっしゃいますでしょうか。

○三枝座長

評価書の28ページの薬理試験ですけれども、循環器系にFischerラットを使った血压、

心拍数に対する薬理作用というところで、2,000 mg/kg体重で投与による影響なし。それから、先ほどから挙がっていますがけれども、Fischerラットの腎機能に対しては各種イオンの流出があるということがありますがけれども、義澤先生がおっしゃっているようにイヌのデータがないので何とも言えないけれども、これから類推するに、急性期の血圧、心拍数に関する影響というのは、ラットの影響では出ていないということもありますので、それほど単発では影響ないのではないかと類推できるのではないのでしょうか。

○吉田委員

今回に限れば、この薬理の心臓のところが一つのキーで、本当のターゲットはひょっとしたら腎臓なのかもしれないのです。例の血圧を調整して。ただ、顕在化してくるのはどうも循環器系というスペキュレーションを思いますと、珍しくどの試験でも心臓の重量がラットで上がっているのです。そして、心筋の線維化が増えている。何回も言いますが、腎の輸入細動脈の血管壁肥厚は、医薬品での病変としては拝見したことがありますが、こういった農薬系のもものでは多分あまり出てこないということを思いますと、私はコンサバな人間ではないつもりでおりますけれども、少なくとも4日目からは頻脈として現れてくる、腎臓から心臓への頻脈として顕在化してくるということに対して、もし、私たちは十分なデータがある、これは複数の投与でなければ出ないというのであれば、先生方のエキスパートジャッジなのかもしれないですが、実を言うと値がそんなに大きく変わらないのです。

イヌの試験というのは、最高用量と中間用量がかなり離れておりまして、次の下でとるとかなり低くなってしまいます。そこまで低くする必要はないというのであれば、一般の集団にもかけておくということで、それも対象にするというのは、私はこれ以上のデータがないときの一つのエクスキューズかと思っています。

いかがでしょうか。

○小野座長代理

ありがとうございます。

美谷島先生はどうでしょうか。

○美谷島専門委員

今、吉田先生がおっしゃられたイヌの所見ですが、90日、3か月の試験と1年の試験、両方で認められているということで、やはり血圧とか関連する変化ではないか。医薬品とかではよく認められる変化かと思しますので、こちらが循環器系とかに影響しているというのはあるのだろうと推察しておりました。

それと直接的にARfDの設定根拠になるかどうかというところは私はよくわからなかったのですが、一つ気になっているのは追加実験、45ページの麻酔ラットに直接静脈内投与すると、今度は1回で血圧が低下して、それに対して心臓が反応して心拍が上がる。結局そういうことが起こるので、心臓の重量が上がってくるとか、心臓に出血が出てくるというのは説明がつくのかというところで、循環器系に影響する、血圧に直接影響する物

質であるのだろうなと類推いたしました。

なので、私は基本的には生殖発生毒性試験の10 mg/kg体重/日でARfDの根拠と考えているのですけれども、それは実際に乳汁を経由したときではなくて、gavageで直接胎児、乳児に打ったときの値なので、そういうことからすると直接的な影響は10 mg/kg体重/日で直接単回投与で出るというデータが。

○吉田委員

50 mg/kg体重/日で出ます。

○美谷島専門委員

申しわけありません。50 mg/kg体重/日が出て、10 mg/kg体重/日はセーフだったというエビデンスがあるので、結局母親だけでなく、全般、ゼネラルにかけるということに賛同したつもりだったのですけれども、そういう意見です。

○小野座長代理

ありがとうございます。非常にわかりやすかったです。

そういうことですので、今の美谷島先生の意見もありましたが、急性参照用量の直接の根拠として記載する試験としては肺病変に関する試験ということになりますが、設定対象としてはゼネラルポピュレーションという形で、10 mg/kg体重/日ということにしたいと思いますが、どうでしょうか。

○吉田委員

ありがとうございます。今の美谷島先生ので納得しましたね。

私は45ページの（3）をそういうふうを読むとは思っていなかったもので、できれば、普通ですとこれは授乳中の女性に限るところをゼネラルポピュレーションになぜ広げたかということは、この試験の結果から、これは静脈内投与であっても、例えばここは永田先生にお知恵を拝借したいのですが、血中濃度が単回で比較的速やかに上がるのであれば、こういった血管の影響、血圧への影響が単回で起きる可能性があり得るので、これは一般の集団にも広げたということを、できればなぜゼネラルポピュレーションにしたかということに記載していただけると、次にもし同じような剤が出たときには非常に助けになるかと思うのです。先生方、よろしくお願いします。

○小野座長代理

永田先生、どうでしょうか。

○永田専門参考人

今の話を全部理解できなかったのですけれども、要するに、投与すると静脈と経口投与で差があるかという話ですね。

○吉田委員

そうですね。45ページの（3）の実験は、静脈から投与して影響を見ているものですから、もし24時間以内に血中濃度等が上がる可能性があれば、多分上がるのだと思いますけれども、そういった循環器への影響があるということがゼネラルポピュレーションへ広げ

るということにもなりますので、これを用いることはありませんけれども、いかがなのでしょう。そういう考え方はおかしいですか。

○永田専門参考人

基本的に経口投与と静脈で違うのは初回通過効果です。これを見ると吸収が5割ぐらいで、投与量が上がるとかなり吸収が悪いのです。

あとは代謝にどれぐらいの力があるか。要するに肝臓でというのはありますけれども、同じぐらいで影響がないとは言えないのですけれども、少なくとも静脈に対して、血中濃度は感覚で言うと5分の1ぐらいとか、そのような感じではないかと思うのです。

それがどうなるかというのは、ちょっとそれ以上はわかりません。

○吉田委員

そういたしましたら、申請者の方がイヌの単回で血圧等を測ってくださった実験が出てくれば、きっとゼネラルポピュレーションは外せるかもしれないけれども、そうでない限りはということになりますかね。

○三枝座長

先ほども申し上げましたけれども、薬理試験でラットで測っているのですね。それで上がっていない、影響がないということはデータとしてあって、今、話題に挙がっているのは、データを私たちは持っていないので、その辺を吉田先生は申請者に要求しようという意味ですか。

○吉田委員

いえ、このことが議事録に残りますから、次のときまでにもし申請者がこのARfDの一般というのを外してもらいたければ、データを出してくださると。

循環器系の影響というのはこの場合、今回はイヌだけではなくてげっ歯類にも及んでいるということは、恐らく哺乳類全般に起き得るという可能性がありますから、それが単回で起きるか複数回で起きるかということは、少なくとも今のデータからははっきりしない。ただ、単回の4日目で明らかな頻脈としては出ている。かつ、心臓への器質的変化が出ているというのが、私の一番の懸念でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

記載ぶりは難しい部分もありますが、循環器系への影響が明らかなのは確かだと思います。今の議論は全て議事録に残りますので、それはそれとして、急性参照用量の設定に関してはゼネラルポピュレーションを対象として、エンドポイントとしては肺病変の試験の(7)ということにしたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○納屋座長代理

今の議論の中で、一般集団を対象としたことの理由づけを明確にできますか。できれば問題ないと思いますけれども、どうなのでしょう。

私が聞き間違えていたらごめんなさい。美谷島さんは45ページの(3)が根拠だとおっ

しゃったのですか。違いますか。

○吉田委員

いえ、説明をされただけです。

○美谷島専門委員

この根拠としたのは用量の話ではなくて、例えば1回でも血中濃度が。

○納屋座長代理

いえ、実験事実としてどのデータをもとに御説明をされたのかを今、お伺いしているのです。

○美谷島専門委員

それは可能性としてですけれども、1回でも静注で投与すると血圧に影響する可能性はここで担保されているというのが一つ、そのエビデンスはあります。なので、それを振り返ってみると、例えば乳児に2回投与した実験で50 mg/kgだと影響が出てしまうという事実は、gavageで実際投与したときに出了という事実もあるので、そうすると1回の経口投与でも肺への影響が出る可能性はあるのではないかと考えた。それをベースに、私は一般のほうがいいのかと説明を申し上げた次第です。

○納屋座長代理

強制経口投与による新生児への投与の実験とは別に、45ページの(3)のデータをもとに類推をされたということによろしいですか。そういうことですね。

類推をした実験結果が静脈内投与の実験結果であるということも間違いありませんね。急性参照用量を設定するに当たっては、強制経口投与のデータから設定するのだけれども、そうではない静脈内投与の試験を対象に一般集団を対象にするということによろしいですか。

○吉田委員

問題は、単回でも静脈内に入れば影響があるということが、この③ではわかったということですね。

ただ、用量についてのことは③の試験では全くわかりませんね。そういうことで合わせわざということになったのだと思います。ここでこれが強制経口であればベストだったのですけれども、そういう試験はなかった。ただ、イヌの試験を見る限り、かなり高い80とか70あたりで数回の投与で頻脈という結果が出て、恐らくそれが起因となっただろうとオリジナルの報告書には書いてありますけれども、病理の所見がかなり初期の頻脈が影響したと思われる心筋の線維化だろうと、スタディディレクターはきちんと書いてあるのです。となると、ずっと持続するのは初期の頻脈が関係しているのだろうということを書いているということは、ひょっとしたらこれがどこで起きるかわかりませんが、一応この場合は少なくとも4日目からは起きている。これを4回目だからいいではないかとできるハザードの強さかどうか。自発運動の軽度な低下とか、非常に弱い変化であれば、私は多分申し上げないと思います。

ただ、この単回の投与が90日たってもまだ残るような、初期の徐脈の変化が90日たっても心筋の線維化として残るようなものであれば、確かに投与は続いていますから、そこはわかりません。投与を続けたからアクセラレートしたのかもしれない。それはわかりませんが、試験を見たスタディディレクターが報告書にそう書いているので、それを見ると、この用量を単回投与で何か影響があるだろうと推察するのは、あまりかけ離れていないのではないかと。ただ、その下の用量が8とか7になってしまうのです。

それでは、そこまでNOAELとして落とす必要があるかとなりますと、実際そんなに大きな差がないと言ったら変なのですけども、桁が違いますので、その間の反復か単回かという不透明な部分と、2日という非常に短い期間を合わせることによって、その間に多分真のNOAELがあると考えれば、10を一般集団のNOAELとすることは、現在のこの評価書なり全報告書の知見から、私は比較的納得できる数字なのではないかと思います。そういうことを今、長々と申し上げました。そこをもう少しきゅっとして書いていただければと思うのです。

○小野座長代理

書いていただければということですが、事務局、大丈夫ですか。

○三枝座長

今、長々と御説明いただきましたけれども、納得いく説明ではないと思うのです。単回か頻回かの区別を示すようなデータはないし、あくまでもこれは憶測であって、そうかもしれないけれども、そうでないかもしれない。そんなに強く主張することですかね。私はそうは思わないのですけれども。

○吉田委員

よろしいですか。

私は医薬品のミノキシジルとか、そういったところの毒性のことを思いますと、やはりそれは単回で出ただろうということもありますので、試験責任者が非常に似た病変であると書いていますので、そう思うと、私はこれについてはコンサバでもいいのかと思っています。

○小野座長代理

整理していいですか。

美谷島先生が言っていた静注の試験の解釈は、経口投与したときでもある程度の血中濃度が高くなれば単回で循環系に影響が出ること示しているということを行ったのだと思います。

○美谷島専門委員

その1点です。

○小野座長代理

その1点ですね。用量がどうという話ではなくて。

○美谷島専門委員

そういう議論ではありません。可能性として。

○小野座長代理

単回でも起こりえる反応だと。

○美谷島専門委員

そうです。そこで一つエビデンスがありますということを言いたかったのです。

○小野座長代理

そういうことですね。

データを見ていると、90日の試験は最高用量77 mgとか75 mg、2,500 ppmですけれども、投与6日からとなっています。

1年の試験はそれより低い最高用量で4日からとなっていて、頻脈という形でみられているのは4日とか6日ですけれども、そういう意味では単回投与でも循環器系に影響があった可能性は否定できないと思うのです。

ただ、これは否定できないというだけで、これをとるという手ももちろんあるのかもしれないですけれども、否定できないということが言えるだけなので、そういったことも含めて、投与量的には肺病変の試験のエンドポイントは違いますけれども、影響が認められているのが50、無毒性量が10というのは、ほぼパラレルな値ではないかと思うので、そこを含めて、イヌで認められている心臓への影響というのか、循環器系への影響が単回投与で起こり得るということも否定できないためという一文をつけて、ゼネラルポピュレーション。

これは発生の専門の先生に一度確認をしておいてほしいのですけれども、中島裕司先生が肺胞拡張のメカニズムはスペキュレーションなのかどうか書いていただいていますけれども、心臓への影響に起因しているのかというのをもう一回確認していただいて、これも心臓への影響に起因しているというのであれば、そこも含めて、もともとの影響は、エンドポイントとしてみられているのは肺胞拡張ですけれども、ここでターゲットになっているのは、まず心臓への影響という考え方もできると思います。

その辺を発生の先生に確認してもらって、文章の書きぶりも、もし使えそうな書きぶりがありましたら、それを入れてもらうという形にしてはどうかと今、思ったのですけれども、どうでしょうか。

○納屋座長代理

それは発生の先生に確認するのではなくて、申請者に確認するほうが確実ではないでしょうか。

○小野座長代理

そうですね。

そういうことで、今のような考え方で、申請者がどう考えるかというのを一度確認いただけると。

先生方、今のような形でよろしいでしょうか。

申請者に確認するという形になると、今日は最終的な結論という形にならないと思いますけれども、今日の段階での結論というか、途中段階の結論は今の様な感じにしたいと思います。

一応、結論にはならないとは言いましたが、食品健康影響評価の部分に入りたいと思います。

事務局、説明をお願いします。

○横山課長補佐

51ページの修正があった部分をお願いいたします。

7行目の動物代謝の部分ですけれども、「最高血漿中濃度に達した」ということで、杉原先生から血液というよりも血漿中ということで記載したほうがよいという御指示かと思いますが、そのとおり修正しております。

急性参照用量については、今、御意見をいただいたとおり、肺胞の拡張と、案は提示しているのですが、今日御意見をいただいた範囲ですと、ゼネラルポピュレーションに対して無毒性量10で、肺病変発生に関する検討試験を根拠にして設定するという事なのですが、血圧、循環器系への変化と関連して起きているかどうかという点を申請者に確認した上で、そのことが明らかになりましたら、今日の議論ですとイヌで同じような用量でそういった影響が認められていることも考慮して、イヌのほうがサポータティブなデータになるのですかね、そこも考慮して、ポピュレーションを一般にしたというストーリーになるかどうかという点を、まず申請者に確認した上で整理するという事で承りましたが、そのような整理で大丈夫ですか。

○小野座長代理

はい。それで結構だと思います。

先生方、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長代理

それでは、そのような整理をお願いします。

この剤については終了という形でいいですかね。

引き続きまして、農薬メタラキシル及びメフェノキサムの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いします。

○諧係長

そうしましたら、資料3をお願いいたします。農薬評価書メタラキシル及びメフェノキサム(第4版)の御審議でございます。

今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請のアスパラガスへの適用拡大とにんにくへのイ

ンポートトレランス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。

今回新たに提出された試験につきまして、表紙の＜今回追加された試験＞のところに記載してございます。ラットの分布試験ですとか、ラットのメタラキシルMの急性毒性試験等が追加されております。

また、前回の評価以降、抄録に記載があつて評価書になかったものを今回追記させていただいております。土壌残留試験（メタラキシル）と一般薬理試験（メタラキシル）でございます。

また、3点目としまして、ADIの設定根拠であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の最小毒性量で肝細胞肥大と関連の深い肝細胞脂肪化が認められており、ADIの設定根拠となっていることから、肝肥大ガイダンスに沿った見直しが必要かどうか御検討をお願いいたします。

5ページをお願いいたします。第4版関係の審議の経緯でございます。今年の3月15日に厚生労働大臣から評価要請が来てございます。

また、その下の4行目のところをお願いいたします。注意書きでメフェノキサムでございますけれども、メフェノキサムMの別名でございます。本評価書中におきましては、ISO名に従い「メタラキシルM」で統一してございます。

13ページの10行目のところが、今回の構造式でございます。メタラキシルというのがD体とL体のラセミ体となつてございまして、メタラキシルMがD体のみとなつてございます。

こちらはアシルアラニン誘導体の殺菌剤でございまして、菌体内におけるウリジンのRNAへの取り込み、またはRNA、DNA及び脂質の合成阻害による病原菌の菌糸伸長並びに孢子形成の阻害がメカニズムとして考えられてございます。

14ページから安全性に係る試験の概要でございます。ここからは追加された試験、追記した試験、あとは先生方のコメントを中心に御説明させていただきます。

9行目から1. 動物体内運命試験でございます。こちらは【事務局より】といたしまして、ラットにおけるメタラキシルMの反復経口投与の体内運命試験、ヤギの体内運命試験、ニワトリの体内運命試験が追加されましたので、追記をしてございます。

まず、ラットの動態でございますけれども、吸収につきましては T_{max} が0.5～1時間の間、 $T_{1/2}$ が8～14時間程度。また、肺、脂肪、肝臓等に分布が認められておりまして、代謝物としてD、B、C1等が認められております。

また、排泄は尿中、糞中、半分ずつぐらいの排泄になっております。

15ページの11行目、17行目、28行目、38行目のところを永田先生から御修文いただいております。

16ページの7行目から（2）ラット（メタラキシル）の試験でございます。17ページの11行目から16行目までのところでございますけれども、ラットの動態のまとめの部分でございます。13行目のところに中島美紀先生から「O-脱メチル化」ということで御修文をいただいております。また、その下のボックスで杉原先生から、植物代謝とほぼ同じなの

ですが、植物より簡単な記載になっています。第4版なのですが、植物と同様の追加はいかがでしょうかとコメントをいただいております。

こちらは上の網かけ部分がもともと記載されていたところでございますけれども、こちらを生かすような形で修文をさせていただきます。御確認をいただければと思います。

18ページの22行目は(3) ラット (メタラキシルM) の試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます、14日間反復投与で分布が調べられております。肝臓、腎臓、肺等に認められてございまして、メタラキシルMの半減期は全血中で7.41日、血漿中で1.03日、組織中で1.84～37.4日と算出されてございます。

19ページの4行目から(4) ヤギ (メタラキシル) の試験でございます。こちらは今回追加された試験でございます、4日間のカプセル経口投与で、反復経口投与後の各試料中の放射能分布は表4のとおりでございます。ほとんどが尿と糞から排出をされてございます。

また、代謝物につきましては表5に示しているとおりでございます、HのC10抱合体、D、Eの異性体(a及びb)、C1、B+Lが10%TRRを超えて認められてございます。

20ページの14行目は(5) ニワトリ (メタラキシル) の試験でございます。こちらは2つ試験がなされてございまして、第1試験が6 mg/kg体重/日で4日間の経口投与、第2試験が6.9 mg/kg体重/日で5日間の経口投与をしてございます。

分布につきましては表6に示しているとおりでございます、ほとんどが排泄物という結果になってございます。

代謝につきましては表7と表8に示しているとおりでございます、第1試験が表7になってございます。第1試験ではC1、E、D、M+Q+R、J等が10%を超えて認められてございまして、第2試験ではPの異性体(a及びb)、D、Eの硫酸抱合体が10%TRRを超えて認められてございます。

動物体内運命試験は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

永田先生には15ページを一部記載、整備していただいておりますが、17ページの杉原先生のコメントで、事務局から記載が詳細になりますので、その部分と追加された試験も含めて、全体を通してコメントをいただければと思います。

○永田専門参考人

15ページの私の記載修正ですけれども、1週間を置いて、この値が低いかというと、これは恐らく申請者の気持ちが入っているのかと。ほかのとあまり変わらないので、これは省いたほうがいい。

それから、その下の③の28行目、これも上に尿中で原体のメタラキシルが検出されているのに、完全に代謝されたというのは表記がおかしいので、これも書き過ぎといえますか、

それも削って、単純にこれのほうがいいという判断で訂正させていただきました。

下は大したことはないのですが、あとは中島先生、杉原先生の御指摘の修正です。私もこれで十分修正されたと思いますので、結構だと思います。

追加の試験ですけれども、いただいた抄録の値も私は一応見たのですが、全体的に問題のある点はありませんでした。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験の部分の説明をお願いします。

○諧係長

23ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございます。

まず【事務局より】で、トマトのメタラキシルMの体内運命試験が追加されておりまして、植物の代謝経路につきまして、まとめてトマトのところに追記をしております。

腰岡先生、中山先生からは、特に意見はございませんということでコメントをいただいております。

23ページの15～17行目、24ページの5～6行目、25ページの15～17行目、28～30行目のところを、27ページの24～28行目のところにまとめて記載をしております。

また、27ページの6行目は（8）トマト（メタラキシルM）の植物体内運命試験でございます。

結果としましては表14に記載されているとおりでございます。主な成分としては未変化のメタラキシルMが認められてございます。10%TRRを超える代謝物は認められてございません。

28ページをお願いいたします。3. 土壌中運命試験でございますけれども、この後の4. 水中運命試験とともに追加されたデータ、コメント等はございませんでしたので飛ばさせていただきます。

34ページ、5. 土壌残留試験でございます。事務局よりということで、今回追加されたデータはございませんでしたけれども、抄録のほうにメタラキシルの容器内及びほ場試験成績が記載されておりましたので、一部追記をさせていただいております。

35ページをおめくりいただいてよろしいでしょうか。メタラキシルの今回追記した試験というところでございます。結果につきましては表19のとおりでございます。

その下の12行目から6. 作物等残留試験でございます。今回、作物等残留試験につきましては、作物残留試験とウシとニワトリの残留試験が追加されましたので追記しております。

作物残留試験につきましては、最大残留値が変わってございまして、温州みかん（果皮）に変更させていただいております。

また、その下の海外の試験でございますけれども、こちらの分析対象は前版までメタラ

キシルとなっておりましたが、2,6-ジメチルアニリン基を有する代謝物もまとめて測ってございましたので、記載を修正させていただいてございます。

36ページをお願いいたします。（２）畜産物残留試験（メタラキシル）の試験でございますけれども、こちらの測定対象は先ほどのメタラキシルと2,6-ジメチルアニリン基を有する代謝物も全て含量となっております。

ウシの試験が２つと、ニワトリの試験が２つされておりまして、36ページの３行目から①泌乳牛①の試験でございます。

結果といたしましては、乳汁が投与１日目に0.02 µg/g、筋肉（腰）、筋肉（肢）、肝臓及び腎臓が投与14日目に最大、それぞれ0.09、0.17、1.1及び5.5 µg/gとなっております。また、脂肪につきましては定量限界未満でございます。

②泌乳牛②の試験の結果といたしまして、乳汁では定量限界未満。筋肉及び脂肪においては定量限界以下。肝臓、腎臓につきましては、それぞれ0.22 µg/gと0.83 µg/gという結果になってございます。

35行目から③産卵鶏①の試験でございます。結果といたしましては、37ページでございますけれども、卵では定量限界未満、筋肉及び肝臓では0.13及び0.16 µg/g、皮膚及び脂肪並びに脂肪（腹膜部）につきましては、0.40及び0.34 µg/gという結果になってございます。

同じページの11行目から④産卵鶏②の試験でございます。こちらは卵と可食部組織において、全て定量限界未満でございました。

37ページの33行目から（４）推定摂取量でございます。こちらは今回追記させていただいたのと追加のデータを踏まえまして、表20の値を修正させていただいてございます。

推定摂取量までは以上でございます。よろしく申し上げます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

腰岡先生は特に気になる点はありませんでしたということですが、追加された試験も含めて、全体を通してコメントをいただけたらと思います。

○腰岡専門委員

特にありませんでした。

○小野座長代理

ありがとうございます。

中山先生は特に意見はありませんでしたということです。

私から質問なのですが、2,6-ジメチルアニリン基を有する代謝物というのがずっと書いてありますけれども、これは代謝物何とかみたいには書けないのですか。

○横山課長補佐

いろいろな代謝物が出まして、それらを合わせて測っているのです。

○小野座長代理

全部ですか。

○横山課長補佐

はい。

○小野座長代理

ありがとうございます。了解しました。

それでは、先に進みたいと思います。一般薬理試験以降の説明をお願いします。

○譜係長

38ページから毒性試験でございます。

まず【事務局より】というところで、急性毒性試験（メタラキシルM、ラット）、急性神経毒性試験（メタラキシルM、ラット）、遺伝毒性試験（メタラキシルM、*in vitro*染色体異常試験）及び免疫毒性試験（メタラキシルM、マウス）が追加されてございます。

また、最近の記載ぶりに合わせまして、ARfDの設定に関連した毒性所見の発生時期、用量等の追記を行っております。小野先生から、了解しましたというコメントをいただいております。

38ページの9行目から7. 一般薬理試験でございます。【事務局より】ということで、メタラキシルMの抄録に記載のあるメタラキシル及びメタラキシルMについて、比較試験のみが記載されておりましたけれども、今回メタラキシルの抄録の記載があるところを追記させていただいております。

小野先生からは、了解しましたとコメントをいただいております。

39ページが一般薬理試験の概要でございます。メタラキシルM、メタラキシル、どちらも経口では最大無作用量が約100という結果になってございます。

41ページの2行目から（2）メタラキシルの一般薬理試験の、今回追記した部分でございます。こちらでは経口の最大無作用量が50～200といった結果になってございます。

43ページ、8. 急性毒性試験でございます。4行目から（1）急性毒性試験でございます。一部追記をしてございます。追記をした試験は43ページのボックスの中の下試験でございます。こちらの結果もあわせまして、LD₅₀というのが大体雄が953～1,670、雌が375～490と、雌雄で少し違った値が出てございます。

それ以降は記載の整備でございます。

47ページ、（2）急性神経毒性試験（ラット、メタラキシルM）の試験でございます。こちらは今回追加をされた試験でございます。結果といたしましては、雌雄ともに最低用量で自発運動量の減少が認められておりますので、無毒性量は雄で250 mg/kg体重未満、雌で87.5 mg/kg体重未満であると考えられてございます。

また、小野先生から網かけ部分につきまして、これ以降の強制経口投与試験全てに媒体の記載がないですというコメントをいただいております。これ以降、溶媒の部分に追記をさせていただいておりますので、御確認をいただければと思います。

9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験は特に変更ございません。

こちらまでは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

いずれの先生方からも特にコメントは出されていないようですが、私は媒体に関しては、強制経口の試験は先ほどの剤を見たら媒体が書いてあったので、記載はないですとコメントさせていただきました。追加していただきありがとうございます。

何か特にコメントがある先生方はいないでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、先に進めていきたいと思います。亜急性毒性試験以降の説明をお願いします。

○諧係長

49ページの23行目から10. 亜急性毒性試験でございます。

24行目が（1）28日間亜急性毒性試験（ラット、メタラキシルMとメタラキシルの比較試験）でございます、こちらは50ページに【事務局より】ということでボックスをつけさせていただきます。

メタラキシルMの150 mg/kg体重/日の投与群の投与1日、雌雄で自発運動量の低下が認められたため、ARfDのエンドポイントとしましたが、投与1日のみに認められ、2日以降は認められなかったため、扱いについて御検討くださいとお問いがけをさせていただいてございます。

こちらは義澤先生、松本先生、小野先生、三枝先生、高木先生、美谷島先生から、エンドポイントとしてよいということでコメントをいただいております。

51ページ、2行目から（2）90日間亜急性毒性試験（ラット）の試験でございます、52ページの22行目が④メタラキシル（iii）の試験でございます。

53ページに【事務局より】というところで、9,380 ppmの投与群の雌雄で投与1週から体重に有意差がみられています。体重増加量及び摂餌量は以下のとおりです。雌雄ともに投与1日の体重増加量だけでなく、摂餌量も減少していますのでARfDのエンドポイントとしませんでしたということでお問いがけをさせていただいております。

こちらは義澤先生、松本先生、小野先生、美谷島先生からは、エンドポイントとしなくてよいということでコメントをいただいております、三枝先生からは投与1日の体重増加の少なさは、摂餌量の減少だけでなく剤の影響もあると考えるということでコメントをいただいております。どちらにするか御検討をいただければと思っております。

54ページの13行目でございますけれども、6か月間亜急性毒性（イヌ）は前版まで亜急性毒性試験として取り扱っていましたが、最近の整理に合わせて慢性毒性試験の項に移しましたということにつきましては、義澤先生、小野先生、三枝先生から了解というコメントをいただいております。

あとは特にコメントはございませんでした。

亜急性毒性試験までは以上でございます。よろしく願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

初めに10. 亜急性毒性試験の(1) 28日間亜急性毒性試験ですが、150 mg/kg体重/日で認められた自発運動の低下については、いずれの先生方も急性参照用量のエンドポイントとしてよいというコメントでした。

ずっと行きまして、90日間の試験の④メタラキシル (iii) という試験です。こちらでは体重、摂餌量が投与1日目で大きく下がっているというものに対して、事務局案では摂餌量も下がっていますので急性参照用量のエンドポイントとはしませんでしたということですが、三枝先生はこの体重増加の少なさは摂餌量の減少だけではないという御意見です。コメントをいただけたらと思います。

○三枝座長

そう思いました。

ただ、この量はかなり大量で、LD₅₀に近い値ですから、別にここで議論する必要はないと思います。

○小野座長代理

ほかに、美谷島先生、何かコメントがありましたら。

○美谷島専門委員

私は特にコメントはございません。このとおりだと思っています。

○小野座長代理

今、三枝先生が言われたように、mg/kg体重/日に換算すると600とか非常に高い用量での影響ですので、ここでは特に急性参照用量の影響としなくてもよいのではないかと思います。それでよろしいでしょうか。

ほかについては特にコメントは出されていませんので、先に進めてください。慢性毒性試験です。

○諧係長

56ページの32行目から11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。

33行目のところで、慢性毒性試験につきましては【事務局より】ということで、最近の整理に合わせてこちらに移させていただきました。義澤先生からは、了解ですというコメントをいただいております。

57ページの15行目から(2) 2年間慢性毒性試験(イヌ、メタラキシル)の試験でございます。

58ページに【事務局より】ということで、ボックスをつけさせていただいております。こちらは最高用量の80 mg/kg体重/日の雌雄ともに各4/6例に強直性痙攣が認められ、投与後10~30分で発症し、30秒~2分間持続した後鎮静したとされていますが、投与1週から認められたのは雄が1/6例、雌が2/6例で、1週間ごとの観察結果しかなく、発現日までは不明なためARfDのエンドポイントとはしませんでしたということでお問いがけをさせていただきます。

義澤先生、松本先生、三枝先生、美谷島先生からは、事務局案に同意しますということ

でいただいております。

小野先生からは、痙攣は、本剤の急性毒性の特徴的な症状ですので、ARfDのエンドポイントとしたほうがよいと考えますといただいております。

また、高木先生からは、ARfDのエンドポイントとしたほうがよいと考えますとコメントをいただいております。ARfDのエンドポイントとすべきかどうかということで御検討をいただければと思います。

58ページの3行目から(3)2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット、メタラキシル)の試験でございます。59ページに【事務局より】ということで、本試験の無毒性量がADIの設定根拠となっており、最小毒性量で認められた所見が肝細胞脂肪化のみのため、肝肥大ガイドラインに沿った見直しが必要か御検討くださいということでお問いがけをさせていただきます。

先生方からのコメントでございます。

納屋先生からは、ルールに従えば、見直すことになりますというコメントをいただいております。

義澤先生、高木先生、美谷島先生、小野先生、三枝先生からは、見直しは必要ないと思いますということでコメントをいただいております。

ここで机上配布資料1をよろしいでしょうか。こちらのメタラキシルの肝細胞脂肪化のところの抄録を確認しましたところ、全て所見数でカウントされており、検体数よりも所見数が多いといったことがみられましたので、申請者のほうに個体数でカウントし直すということと、部位別の集計結果を直すということと、統計検定をお願いしたところ、統計検定はされてない回答が来ております。

2ページが雄の結果でございます。今回ADIの根拠となっておりますのが3ページの雌の結果でございます。上が個体数でカウントしてございまして、下が小葉中心性と小葉周辺性と全葉性で、それぞれ分けて部位別でカウントしていただいているものでございます。御議論の際に御参考にしていただければと思います。

59ページに戻りまして、小野先生からは、新たに個体数で集計し直した結果では、脂肪化の発現例数、重篤度ともに投与による影響は認められないと判断しますとコメントをいただいております。

三枝先生からは、追加データを拝見すると肝細胞脂肪化は加齢性変化であり、本剤の影響はほとんどないように思われます。部会での再検討を提案しますとコメントをいただいております。

その次の(4)2年間発がん性試験(マウス、メタラキシル)のところはコメントをいただいけませんので、慢性毒性、発がん性試験までは以上でございます。

よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

初めに（２）２年間慢性毒性試験（イヌ、メタラキシル）ですが、こちらでは１週間おきの検査ですが、投与１週目に80 mg/kg体重/日で強直性痙攣が認められていて、私と高木先生だけが急性参照用量の根拠としたほうがよいという意見ですが、高木先生、コメントをいただけたらと思います。

○高木専門委員

本剤の神経毒性は明らかだということと、１週間ごとの観察試験は結果しかないということで、どうしようかと思ったのですけれども、一応候補としてはピックアップしたほうがいいのかと考えました。

ほかにもっとよい、はっきりしたものであれば、そちらを採用するのもいいかと考えました。以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

私も迷ったのですけれども、急性毒性の試験はいずれも結構高い用量で行われているので何とも言えないのと、イヌの試験はもちろん急性毒性試験はないのですけれども、イヌの３か月の試験とか６か月の試験は最高用量が38とか30とかその辺までしか行っていないので、80で強直性痙攣が認められているのは、例えばラットの急性毒性試験では、痙攣ではないのですけれども、80程度で自発運動量の低下が認められていて、単回で出てもおかしくないかという感じでとったほうがいいのかというコメントを出したのですけれども、とらなくてよいという意見の美谷島先生からコメントをいただければ。

○美谷島専門委員

今、小野先生がおっしゃったのと同じように迷ったのですけれども、結局これは痙攣の出方が、イヌの試験でよく初めだけ痙攣が出てすぐ消えてしまうというタイプのものがあるのですが、これは最後のほうまでずっと長引くようなタイプの痙攣なので、割と連続投与でもよりはっきりしてくるようなものなのかと推察したので、少なくともこの用量域だと単回投与まではどうかと推察いたしましたので、エンドポイントとしないほうに賛同いたしました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

資料がないので何とも言えないのですけれども、もし１日目とかで出ていましたら、そういう記載があるのではないかと。用量のことも考えてなののですけれども、そういうふうに思いました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生、どうぞ。

○三枝座長

私も松本先生と同じ考え方で、もし出ていけばきっと記載はあるだろうということで、これはARfDの対象にならないと考えました。

○小野座長代理

ありがとうございます。

確かに、もし明らかに痙攣が出ていけば、報告書でその旨の記載があると思うのですが、特にないという感じですか。

○横山課長補佐

個体別表があるのですけれども、1週間ごとの、何週から何週に出たという取りまとめがされていて、それ以上の記載がないのです。

○小野座長代理

文章的に何か書いてあったりしないですか。

○横山課長補佐

確認します。

○小野座長代理

それでは、事務局が確認している間にこれは置いておきまして、もう一つの（3）の試験で、現在の版のADI設定根拠になっている肝臓の脂肪化について。

納屋先生、どうぞ。

○納屋座長代理

肝肥大と勘違いしておりましたので、私の意見は取り下げです。

○小野座長代理

了解です。納屋先生は見直しという意見でしたが、それは取り下げということですね。

○納屋座長代理

はい。

○小野座長代理

ありがとうございます。

それで一応、肝肥大のガイダンスに沿った見直しはいずれの先生方も必要はないというのは同意しているということですが、脂肪化の集計が以前、それまでは個体数ではなくて所見数だったということで、そのために同じ個体で違う部位に脂肪化が起きていたのを重複してカウントしていたようだということで、今回改めて個体数でカウントしたデータ、それから、部位ごとの情報、小葉中心性の脂肪化、小葉周辺性の脂肪化、全葉性の脂肪化、部位ごとのカウントの情報を机上配布資料1として配布していただいています。

私と三枝先生はこれを見る限り、投与影響で増えているようには見えないというコメントなのですが、高木先生、どうでしょうか。

○高木専門委員

3ページの上のところを見ると、例えば0～52週だとC、L、M、Hで0、1、2、3と

増えている。55週も3、6、8、9で増えているように私は判断しました。

さらに進むと、確かにあまり差はないようですけれども、まだそれは加齢性の色々な要因とかも加わってきたのかなという感じで、私としては上がっているように捉えました。以上です。

○小野座長代理

非常に微妙な感じなので、なかなか結論が出しにくい部分でありますけれども、美谷島先生はどう見ますでしょうか。

○美谷島専門委員

抄録を拝見すると、2008年に食品安全委員会のほうからコメントが入って、雄だと250までは白で、雌だと一応250の脂肪化はとるということをお聞きしていて、この表を拝見すると、どうしてもとらなければいけないのが、その考えに立つと、例えば雌の250 ppm、53～105週の小葉の辺縁性脂肪化が12例が22例に増えているところが、25例に増えている。確かに数で行くと、そこをとられたのかと推察いたしました。

そういうぐらいの程度で、実は小葉周辺性の脂肪化というのは、加齢でも強くなってくる変化でありますし、毒性学的な根拠は低いだろうと考えていますので、苦しくてあえてこれでとったのかと推察した次第です。なので、あまり毒性学的な根拠はないのではないかと私も思っております。

○小野座長代理

ありがとうございます。

松本先生はどうでしょうか。

○松本専門参考人

私は事前に意見を書かなかったのですけれども、結論から言うと、この新しく配っていただいた資料を見たところでは、用量相関性が非常に乏しいし、特に重度の変化のところを見ると、そうはっきりした群間の差がないと思うので、とらないでいいのではないかと思うのですけれども、文章の中に250 ppmの雌で肝細胞脂肪化が認められたと書いてあるのですけれども、これの根拠は統計学的有意差があったからこう書いたのか、あるいは多い傾向があったのでとったのか、どちらでしょうか。

○小野座長代理

文章というのはどこを言っているのですか。

○松本専門参考人

58ページから59ページにかけて。

○小野座長代理

そちらの評価書の現在の記載は、多分メタラキシルの抄録のt-70ページ。

○諧係長

メタラキシルのt-77ページをお願いいたします。

○小野座長代理

そうですね。77ページですね。

○諧係長

こちらはt-77ページの脂肪性空胞化発生数の雌の中等度のところで。

○横山課長補佐

メタラキシルの薄いほうです。t-77ページです。

○松本専門参考人

中等度で有意差がある。

○小野座長代理

その集計の仕方が。

○松本専門参考人

先に申し上げたように、新しいデータからすると差はないように思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

三枝先生は。

○三枝座長

コメントしたとおりです。

○小野座長代理

そういうことで、私もコメントに書いたとおり、以前の集計の数字で見れば確かに有意差もありますし、あの数字で評価してしまったのは仕方のない部分だとは思いますが、今回個体数もしくは部位別のデータを見る限りは、これは影響ではないだろうということで、先生方、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○吉田委員

ありがとうございます。

今回事務局から申請者の人に、数字がおかしいではないかと言って出していただいたので、議事録に残りますので、ちゃんとした数字を出していただきたいと思います。

もしこういうふうにできるなら、例えば今、三枝先生、美谷島先生もおっしゃったように、部位によって毒性の影響というのも違うし、年齢によっても違うので、ここがみそだぞというデータについてはやはり力を入れて、ちゃんと見て出していただければと思うのです。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そうですね。集計にだまされないようにということで、以前の記載では（3）の試験では肝細胞の脂肪化を根拠に、雄ではもともと毒性所見が認められずとなったのです。雌では250 ppm以上で脂肪化が認められたとなっていますが、雌でも影響は認められず、無毒性量はいずれも最高用量ということにしたいと思います。ありがとうございます。

1 個戻りまして、先ほどの（２）のほうの試験は本文で何かありましたか。

○横山課長補佐

タブレットを御覧いただきまして、左上の緑のタブを押してもらいますと、報告書の該当ページが出てきますが、一番下のパラグラフのところが症状及び死亡率の記載で、6 頭中 4 頭において強直性痙攣誘発が観察されて、主として試験前半期に 1 ないし十数回にわたって認められたが、その多くは一過性で、確かに投与後 10～30 分で発症し、30 秒～2 分間持続した後に鎮静したという記載はございます。

ただ、何日目かということについては不明の状態です。

個体別のほうを見ますと 1 週間ごとに、何週から何週に認められたという集計はされているという結果がございます。

○小野座長代理

個体別の集計の表は何ページなのですか。

○諧係長

今、通知をさせていただきました。259 ページでございます。一例でございますけれども、動物番号 20 というものを見ていただきますと、強直性痙攣発作というところに出ておりまして、出たのが 1、10、19 ということになってございます。これは投与週ということになります。

○納屋座長代理

初回投与で起こったかもしれないし、そうではないかもしれない。わからない。

○吉田委員

心臓ではない。

この個体だけですか。痙攣は全部ですか。

○瀧砂課長補佐

個体のものをまとめた表は抄録にございまして、先ほどのメタラキシルの薄いほうの抄録でございますが、t-63 ページを御覧いただきますと、黄色いマーカーが入っているところでございます。各個体別の発現時期ということで、強直性痙攣がみられた、雄の 4 個体と雌の 4 個体で認めた雌雄のまとめ表がございます。

○小野座長代理

なかなか単回でというのはわからないですけども、高木先生、どうですか。

○高木専門委員

データからはわからないので、先ほども言ったように候補としては上げておいて、しかし、ほかと比べて、ほかのほうがよりはっきりしているなら、そちらを採用するのがいいという意見です。以上です。

○小野座長代理

この試験をエンドポイントとしてとると、恐らくこの試験が根拠になるのではないかと。

一応、80 mg/kg は単回で起こるかどうかわからないのですけども、多少補足情報とし

て、今の抄録のt-62ページの用量設定根拠のところを見ると、1頭に1回強制経口投与したところ、100及び200 mg/kgで一過性の強直性痙攣があった。100なら起きるかみたいなの。

○吉田委員

もう一頭いればいいのに。

ここで6頭使うなら、予備試験に使って。

○納屋座長代理

80 mg/kg体重/日の4週間の予備試験では、痙攣は多分起こっていないのですね。

○吉田委員

小野先生、黙っていようかと思ったのですけれども、今、納屋先生から助け船を出していただいたので。

イヌはこれだけでしたでしょうか。

○小野座長代理

いえ、イヌはそれの手前に6か月です。

○吉田委員

6か月があります。これと長さが違うので、最後のおしりのほうの評価を合わせるの現在難しいかもしれないですけれども、急性参照用量はごく初期の変化を見るので、これと合わせていただいてというのはいかがでしょうか。

○小野座長代理

もちろん、この2年間の80をエンドポイントとしてとる場合は6か月の試験、90日の試験では認められていませんので、多分一番高い用量では総合評価的に、90日試験の最高用量の38が急性参照用量の設定のものの値にはなると思うのです。

80の強直性痙攣が単回投与で起きると見るかどうかという部分だと思うので、納屋先生が言うように、80を最高用量にして4週間予備試験で認められていないということを加味して、多分80というのはぎりぎり程度だったのではないかと思うのです。100では1回で起きるけれども、80がちょうどいい用量設定だったのだと思うのですけれども、80でも単回では起きないだろうという形にしたいと思いますが、どうでしょうか。

高木先生、よろしいでしょうか。

それでは、そのようにしたいと思います。

そういうことで、慢性のところはこれで終了にしたいと思います。生殖発生毒性の部分の説明をお願いします。

○諧係長

60ページから生殖発生毒性試験でございます。

61ページの(2)発生毒性試験(ラット)の①メタラキシルMの試験でございます、【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいてございます。

250 mg/kg体重/日投与群の体重増加量は妊娠6～11日及び妊娠6～16日の変化量に有意な抑制が認められますが、日々の体重は以下の表のとおりで、妊娠6～11日まで各日体

重の測定値には有意差はありませんでした。また、摂餌量も妊娠 6～11日 で対照群が24.5 g/匹/日に対して、250 mg/kg体重/日投与群については20.6 g/匹/日で有意に減少していますが、3.9 g/匹/日と差が僅かであることから、ARfDのエンドポイントとしませんでしたということでお問いがけをさせていただいてございます。

納屋先生、八田先生からは、事務局案に同意します、異存はありませんということでコメントをいただいております。

中島裕司先生からは、摂餌量の減少は50 mg/kg体重/日投与から減少しているのでそのように記載するほうがよい。「母動物では50 mg/kg体重/日投与から摂餌量が減少し、250 mg/kg体重/日投与群では摂餌量と体重増加抑制が認められ、・・・母動物の無毒性量は10 mg/kg体重/日であった。」という記載にしたほうがよいとコメントをいただいております。

こちらでございませけれども、メタラキシルMの抄録のt-113ページを御確認ください。メタラキシルMのほうでございませ。先ほどのとは違う大きいほうの抄録でございまして、こちらのt-113ページでございませ。親動物の摂餌量につきまして、50 mg/kg体重/日投与群のところから認められておりますので御確認をいただければと思ひます。

戻りまして、中島裕司先生のほうから、表の生データを見つけることがでませんでした。出典と参考ページを記載してくださいとコメントをいただいております。

【事務局より】といたしまして、1つ目の点につきましては、50 mg/kg体重/日の摂餌量の減少は妊娠 6～11日 で有意差が認められております。対照群が24.5 gに対して、50 mg/kg体重/日投与群が22.8 gとなつてございませ。体重への影響は認められておりませんで、初版の審議の際には検体投与の影響とは判断されておりました。

また、表の出典につきましては、報告書t-22ページの催奇性 1 の31～32ページ及び35ページに記載されてございませ。

続きまして、62ページの2行目から②メタラキシルの試験でございませ。こちらは中島裕司先生からコメントをいただいております。網かけ部分でございませ。

こちらは「体重増加抑制等が認められ」という記載にしておりますけれども、「体重増加抑制、軽度の嗜眠等が認められ」に修正というコメントをいただいております。

こちらの本文のほうで、代表的な1症例で、あとは「等」をこれまでつけてございまして、記載につきまして御確認をいただければと思ひます。

その次の17行目から③メタラキシルの試験でございませ。63ページの14行目に中島裕司先生からコメントをいただいております。網かけ部分につきまして「母動物で死亡、痙攣、正向反射の消失、体重増加抑制等」に修正ということでコメントをいただいております。

また、その下に【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいております。妊娠 6日 (投与開始日) から認められた症状は以下のとおりでございまして、250 mg/kg体重/日投与の痙攣等をARfDのエンドポイントとしました。症状のほとんどが投与開始日のみに認められ、継続していないため扱いについて御検討くださいということでお問いが

けをさせていただいてございます。

納屋先生、八田先生、義澤先生、松本先生、高木先生から御同意をいただいております。追加で親委員の先生からコメントがございます。こちらの③メタラキシルの試験と、62ページの②のメタラキシル試験の2つございまして、②の試験の追加で③の試験がなされたこともございますので、ARfDのエンドポイントにつきまして総合評価をしてはどうかということでコメントをいただいております。

②の試験では最高用量の120で急性参照用量のエンドポイントとなっておりまして、一方、③の試験では250で単回投与の影響が認められているということで御同意をいただいているところでございます。総合評価は可能かどうかということで御検討いただければと思います。

その次に、中島裕司先生からコメントをいただいております。認められた神経症状を剤による毒性として採用するかどうかということでしょうか。発生毒性試験（ラット）②の試験では嗜眠傾向が認められ、イヌの慢性毒性試験、その他試験でも痙攣等の神経症状が起こっている。これらの一過性の神経症状の出現の原因に関する考察はありますか。また、このたたき台の要約には神経症状について一言も出てきていませんがよろしいのですか。私は記載すべきと考えましたとコメントをいただいております。

【事務局より】というところで、原因の考察でございますけれども、申請者から提出されている農薬抄録及び安全性の考察においては、これらの一過性の神経症状の出現の原因に関する考察はございませんでした。

また、EPA評価書では α 受容体を介した徐脈によるもので、神経毒性によるものではないという考察がございましたので、こちらに御紹介をさせていただきます。

64ページの2行目から（3）発生毒性試験（ウサギ）の試験でございます。

12行目から②メタラキシルの試験でございまして、65ページに【事務局より】ということでボックスをつけさせていただいております。体重は週1回、摂餌量は毎日測定で、それぞれのデータは以下の表のとおりでございます。

体重は、対照群では妊娠7～13の1週間で7 g増加、300 mg/kg体重/日投与群では1週間で15 g減少と、僅かな変化ですけれども、300 mg/kg体重/日の妊娠7～8日の摂餌量は妊娠6～7日に比べ57%まで減少しておりますので、体重増加抑制及び摂餌量減少をARfDのエンドポイントとしましたということで、お問い合わせをさせていただいております。

こちらは納屋先生、八田先生、中島裕司先生から御同意をいただいております。

生殖発生毒性試験までは以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

主には中島裕司先生からのコメントだと思うのですが、どうでしょうか。それぞれ中島裕司先生からのコメントに対して、納屋先生、意見がありましたらお願いします。

○納屋座長代理

なれていらっしゃらないので、すごく真面目に見られていて、既に重版もので過去の審議会で結論が出たところも、全くそういうことを意識せずにまっさらな目で御覧になっているので、いろいろな疑問が湧いているようなのです。

事務局にお願いしたいのは、急性参照用量を設定しなければいけなくなったから、生殖試験の中で単回で起こるような毒性所見は何かということをお伝えいただければ、御理解できるのではないかと思います。ほとんどはそれに尽きるのではないかと思います。

あとは中島先生の御専門のある特定の領域については、やはりすごく御熱心にコメントをなさっていらっしゃいますので、そういったところで我々が再考察とか再検討しなければならない部分があるとすれば、それは検討しなければならないだろうと思います。以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。

一応、②と③の試験で、無毒性量の記載のところでもっと所見を書くようにというコメントが出されていますが、上のほうでもう記載されていますので、通常はこの中島裕司先生が指摘している部分を代表所見に1個だけ書くような形だと思いますので、そこはそうようにお伝えください。

それから、①の試験の摂餌量低下です。50 mg/kgで、先ほど事務局からメタラキシルMのt-113ページと紹介がありましたが、そこでの摂餌量低下は体重低下は認められていませんし、有意差はついていると思いますが、これは影響ととられていないということだと思うので、それでよろしいかと思います。

先生方、データを見てどうですか。ここは影響ととらなくていいと思うのですけれども。

高木先生、よろしいでしょうか。

そういうことで、ここも中島先生には、有意差はついているけれども、有意差がついたのを全てとるわけではない、これは毒性とはとらなかったとお伝えください。

それ以外は、基本的に事務局からの提案に皆さん御同意ということだと思います。

○吉田委員

賛成ですが、今まで大幅な摂餌量の減少はとってきたこともあるので、わかりやすいように、私もただかペレット1粒分のをとる必要はないと思いますので、そこはわかりやすく書き込んでいただくと。前回のときはARfD設定のときではないですね。よろしくお願いします。

○小野座長代理

評価書に記載するということですか。

○吉田委員

事務局が聞いているのですね。しませんでしたか。御確認ください。

違いましたでしょうか。事務局は体重だけでしたでしょうか。

○横山課長補佐

事務局が聞いているのは最高用量だけで、中島先生が前版で影響ととっていなかった50はどうするのかということなので、事務局は聞いていないです。

○吉田委員

それでは、事務局がノートしていないところでありますので、それは前回までもずっと影響としていなかったのを記載しない。

○小野座長代理

ありがとうございます。中島先生にそのようにお伝えください。

有意差がついたらとるわけではなくて、程度も加味して、これは毒性としてはとられていないという形で。

③の試験の神経症状云々ということで、ここはEPAの評価書の記載も、 α 受容体拮抗薬とかの試験はどこかに出ているのですか。

○諧係長

EPAの最後のポツのところはその他の試験にございまして、72ページをお願いいたします。（3）ラットの心臓に対する影響（*in vivo*）というところをございまして、メタラキシル、クロニジン、フェントラミンを投与した試験がこちらに記載されてございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

アセチルコリンエステラーゼの影響は認められないというのは、その試験もあるのですか。

○諧係長

そちらはございません。最後のポツの α のところだけ今、手元にございます。EPAのほうの考察になります。

○小野座長代理

ありがとうございます。

EPAの考察はこうだということだと思えるのですけれども、メカニズムまできっちりとは記載ができないと思いますので、中島先生からは考察とかを記載したほうがよいというコメントだと思えるのですけれども、あまり書くとスペキュレーションになってしまいますので、ここでは出ている症状を淡々と記載しているという形で説明をしていただけたらと思います。そういうことで、評価書自体は今のままでよろしいかと思います。

先生方、そういうことでよろしいでしょうか。

それでは、発生の部分はこれで一通り終了します。何かありましたでしょうか。

○納屋座長代理

先ほど事務局から②と③の試験で、③の試験が高用量の追加試験だから一つに総合評価できないかというお尋ねがあつてお答えをしていないので、お答えをさせていただきたいと思います。

ラットの発生毒性試験の②と③、ウサギの発生毒性の①と②というのが、それぞれ後から高用量の試験がされているのです。

最初に62ページの②のラットの1978年の試験。これはスイスのチバガイギーという化学会社で行われている試験です。その後の追加試験が、アメリカのIRDCという受託研究機関で行われている1985年の試験なのです。同じ系統のラットを使っていますが、SD差も違うので、これを一つにまとめて評価するというのはなかなか難しいという意味です。

ウサギのほうもそうです。一つはチバガイギーで行われていて、もう一つはアメリカのIRDCで行われているという状況なのです。

○吉田委員

私が伺ったのは、全てのNOAELではなくて、このエンドポイントにおいてエキスパートジャッジとしてできますでしょうかという、例えば痙攣に対するというようなことで伺いたかったのです。

○納屋座長代理

科学的な意味で、同じ毒性指標で、同じ物差しで見るということは可能だと思います。

○吉田委員

ありがとうございます。

○納屋座長代理

お答えしましたが、それでよろしかったでしょうか。

○小野座長代理

この場合は、もしこれだけを仮に総合評価みたいな形にしたとしても、幾つかの試験が最後のほうで急性参照用量の設定根拠になっていますので、特にあまり変わらないので、無理やりやらなくてもよろしいかと私は思うのですけれども、変わりますか。

それでは、とりあえず先に進めるということにしたいと思います。

そうということで、遺伝毒性の部分の説明をお願いします。

○諸係長

66ページから13. 遺伝毒性試験でございます。まず、先生のコメントとしまして、本間先生からは、遺伝毒性の部分に関して特にコメントはありませんといただいております。

また、根岸先生のほうからコメントをいただいております。表41の染色体異常の処理濃度の表記を修正いたしました。たたき台には試験濃度全範囲が記載されていましたが、染色体異常を観察した濃度を記載すべきと判断しました。これまでの書き方が、結果のない濃度でも試験していればその濃度を記載しているのであれば、このままでよいですが、私は細胞毒性を判断した濃度は必要ないと考えました。また、表43には加筆修正しております。

なお、JMPR①の200～201ページに遺伝毒性試験の一覧表が記載されていますが、メタラキシル原体の場合はJMPRの資料は評価の参照に入れなくてよいのでしょうか。試験には評価書案に記載されているものとそうでないものがありますが、いずれの試験も処理濃

度等の詳細も書かれています。特に優性致死試験はEPAの資料にも記載されていますので、評価書案に入れたほうがよいのではないかと思いますというコメントでございます。

【事務局より】といたしまして、JMPR①に記載されている結果については、メタラキシルの遺伝毒性評価に用いられた試験のほとんどが陰性でございます。また今回の評価書が重版（第4版）であることから追記はいたしませんでしたが、コメントを踏まえまして、本文と表に追記してございます。なお、染色体異常試験と細胞形質転換試験については、JMPRでは遺伝毒性の評価に用いられていないため、記載をしておりません。

また、後ほど御紹介させていただきますが、追記をした試験のうち#をつけた以下の試験については、JMPR評価書において、OECDガイドラインを十分に満たしていない等の理由によりadditional informationとして扱われているため、削除してよいかどうかという御検討をいただければと考えてございます。

まず66ページの表41でございますけれども、網かけ部分につきまして根岸先生から御修正をいただいております。

67ページの3行目から（2）メタラキシル原体の試験でございます。こちらは根岸先生のコメントを踏まえまして修文させていただきます。4～9行目のところでございます。

その下の表42でございますけれども、こちらはJMPRの評価書から追記してございます。網かけをしたものを追記してございまして、68ページの真ん中ほど。染色体異常試験②UDS試験①、UDS試験②、もう少し下の小核試験③につきましては、JMPRでadditional informationとして記載がございましたので、取扱いについて御検討をいただければと思います。

68ページの4行目から③代謝物の試験でございます。69ページの表43の網かけ部分を根岸先生のほうから御修正をいただいております。

70ページの（4）原体混在物の試験の表44でございますけれども、こちらにつきましても根岸先生から御修文をいただいております。

遺伝毒性につきましては以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長代理

ありがとうございます。

根岸先生、コメントをいただけたらと思います。

○根岸専門委員

遺伝毒性については陰性ということで、それは間違いありませんし、重版ということもありましたので、どこまで手を入れていいかと悩んだのですけれども、海外評価書がついてきておりましたので、そこに記載されているものを入れたらどうかと思って入れたのです。

①の濃度を訂正したところなのですけれども、これまでどういうふうにされていたかははっきり私は覚えておりませんでしたので、抄録に書かれたデータそのものは、観察した細胞毒性ではなくて、実際に染色体異常を観察した濃度のデータだけが出ていて、確認試

験として最初に書かれていた低濃度から高濃度までのを行って、高濃度で毒性が出ていたので、ここから以下、低いほうの濃度を3点観察したと書かれていたので、遺伝毒性を見たものはその3点だけだと思うのです。

ですから、今までどういうふうに記載されているのか私が覚えていないので、どういうふうに処理したらいいかわからないので、事務局のほうで。

○横山課長補佐

基本的には観察がされた濃度だけ記載と、最近はそのように御指示していただいています。

○根岸専門委員

そうしましたら、このように訂正していただくほうがよいかと思います。

それから、JMPRの資料を入れていただいた表42ですけれども、これは確かに印をつけていただいたJMPRも、ちゃんとしたデータではないかもしれないと判断しているのは抜いていただいてもいいかと思うのですが、それ以外は入れてもらってよろしければ入っていてもいいのではないかと。

特に優性致死試験は生殖細胞への影響を見ておりますので、入っていたほうがいいのではないかと思います。

一つ、表42の*in vivo*試験のところの小核試験①と核異常誘発試験というのは同じ試験なのではないかと思うのですけれども。

○横山課長補佐

すみません。参照を確認して、同じであれば後から片方を削除するということで、申しわけございません。

○根岸専門委員

抄録にも染色体異常と書いてあって、表に入っているのが小核試験で、確かに核異常で小核とか大核とかそういうのを調べているデータだったと思うのです。ですから、そこは確認していただいたほうがいいと思います。

そのほかの表は言葉の修正だけで、このように直していただいたほうがいいかと思います。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございました。事務局、よろしいでしょうか。

それでは、その他の試験の部分の説明をお願いします。

○譜係長

71ページから14. その他の試験でございます。

こちらは10行目から19行目にわたりまして、中島美紀先生から御修文をいただいております。また、杉原先生からは、中島先生の修正をくださったのでよいと思います。NADPHシトクロムcリダクターゼ活性はcが入っていていいと思います。小文字のcですということ

でコメントをいただいております。

72ページの27行目から（5）28日間免疫毒性試験（マウス、メタラキシルM）の試験でございますけれども、こちらは今回追加をされた試験でございます。

結果といたしましては、本試験条件下において免疫毒性は認められなかったとなっております。

また、網かけ部分につきまして、小野先生から、無毒性量の記載は必要ないと思いますとコメントをいただいております。

免疫毒性試験については、これまで無毒性量を記載してございまして、扱いについて御確認をいただければと思います。

その他の試験は以上でございます。

○小野座長代理

ありがとうございます。

その他の試験の（1）については、中島美紀先生から修文があって、杉原先生がオーケーみたいな形ですが、永田先生は特にコメントありますでしょうか。

○永田専門参考人

言いわけっぽいことを言いますけれども、実はグルクロニルトランスフェラーゼというのは、私はアクセプタブルなのです。昔の呼び方で、古くは。命名がそのうち統一されて、グルクロノシルという遺伝子名がそうになってしまっているのがあって、正確には確かにそうなのです。古い人間に読ませると、素直にそのまま受け入れてしまいました。

以上です。

○小野座長代理

ありがとうございます。大変わかりやすかったです。

それから、今回追加された28日間の免疫毒性試験ですね。私が基本的にその他の試験は無毒性量を求めるのが目的ではないと思っているので、記載は要らないとコメントしたのですが、免疫毒性試験は通常書いているということらしいので、そういうことであれば特によろしいかと思います。

ただ、先生方に確認なのですが、この試験は新しく追加された試験ということを前提に、5,000 mg/kgが認められている影響は、肝臓の絶対重量及び統計学的に有意ではない比重量の増加。これは新しく追加された試験でありながら、これを採用するのはどうかと思ったのですが、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島専門委員

おっしゃるとおりかと思いますので、肝臓のガイドラインのほうに該当する話かと思います。

○小野座長代理

松本先生は。

○松本専門参考人

それでいいと思います。

○小野座長代理

三枝先生は。

○三枝座長

はい。結構です。

○小野座長代理

高木先生は。

○高木専門委員

はい。

○小野座長代理

納屋先生もいいですか。

○納屋座長代理

はい。

○小野座長代理

そうということで、新しく追加された試験の評価にもとるのも何なので、やはりここでは5,000 mg/kgまで影響は認められなかったという形がよろしいのではないかと思います。

食品健康影響評価の部分の説明をお願いします。

○諧係長

74ページからⅢ．食品健康影響評価でございます。

12行目、13行目のところは永田先生から御修文をいただいております。

15～19行目のところに今回追加されましたヤギとニワトリの動物体内運命試験の追記。その下の29行目が作物残留試験の記載の修正。

33～36行目に今回追加された畜産物残留試験の結果を記載しております。

75ページの6行目から暴露評価対象物質の設定の記載でございますけれども、まず、6行目の植物体内運命試験につきましては、代謝物B、C1、D及びEが認められてございまして、これらはラットの代謝物としても認められてございまして、また、急性毒性が弱く、遺伝毒性も陰性ということはわかっております。

一方、今回追加されました畜産動物を用いた動物体内運命試験におきましては、代謝物B+L、C1、D、Eの異性体a及びb、HのC10脂肪酸抱合体、J、M+Q+R並びにPの異性体a及びbと、多くのものが10%TRR以上を認められてございます。

これらのうち、H、J、P、Q及びRはラットの代謝物としては認められてございません。このうち、Hは中間代謝物、Jは急性毒性が弱く、遺伝毒性が陰性ではあるのですが、代謝物の残留量がメタラキシルに比べて高いこと、畜産物残留試験ではメタラキシル及び2,6-ジメチルアニリン基を有する代謝物が一括して分析されていることを勘案しまして、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質をメタラキシル及びメタラキシルM（親化合物のみ）として、畜産物中の暴露評価対象物質をメタラキシル及びメタラキシルM並びに2,6-

ジメチルアニリン基を有する代謝物と設定したという案を提示させていただいてございます。

その下に【事務局より】ということで、この件につきまして御検討くださいということでお問いがけをさせていただいております。

その下、23行目と24行目の間なのですが、親委員の先生からコメントをいただいております。こちらは、今回メタラキシルとメタラキシルMを総合的に一番小さいものから今回ARfDの設定案とさせていただいておりますけれども、23行目と24行目の間のところに、メタラキシルMとメタラキシルの毒性が同じぐらいと考えたことから、それぞれ全部の試験中で一番小さいものをそれぞれ設定根拠としたという旨の記載を入れてはどうかということで、コメントをいただいております。

また、28行目から32行目までARfDの設定の記載でございますけれども、こちらにつきましては84ページ、85ページを御覧ください。こちらに一覧表で示しております。

85ページの下【事務局より】ということで、メタラキシルMのラットを用いた急性神経毒性試験の無毒性量が得られていませんが、ラットを用いた28日間亜急性毒性試験で無毒性量50 mg/kg体重/日が得られているため、ラットの無毒性量は50 mg/kg体重/日と考えました。御検討くださいということで、義澤先生、小野先生から、事務局案に同意しますといただいております。

現在、設定の根拠となっておりますのが、84ページ目のラットの28日間亜急性毒性試験と、発生毒性試験③につきましては先ほど御議論の中で②、③の総合評価についてARfDに関してできるということでございましたので、こちらが総合評価になりますので外れまして、その下のマウスのメタラキシルの一般薬理試験の50。この2つが現在のARfDの設定根拠となっております。

説明は以上でございます。よろしくお願いします。

○横山課長補佐

すみません。ADIの設定を補足します。

今回、ラットの2年の試験を見直していただきまして、無毒性量が上がりまして、その上の無毒性量が90日亜急性毒性試験の①、メタラキシルの①で3.5というのが出てきてしまうのです。

その設定根拠が肝細胞肥大になってしまうので、この整理についてはまた御指示を仰ぐとして、そういうのもありまして、もう一度整理が必要になってまいりますので、その点も踏まえて、食品健康影響評価のところをまずは御確認いただければと思います。

○小野座長代理

確認できる部分を、とりあえず確認したいと思います。

そのADIの部分と急性参照用量の、それ以前の部分ですね。暴露評価対象物質までの部分について、まずは動物代謝を永田先生からコメントをいただければ。

○永田専門参考人

いえ、これで結構です。

○小野座長代理

腰岡先生は。

○腰岡専門委員

いえ、私もこれで結構です。

○小野座長代理

中山先生もよろしいですか。

○中山専門委員

私もこれで。

○小野座長代理

それでは、3人の先生方にも同意がとれましたので、75ページの23行目まではとりあえずいいのか。

23行目と24行目の間に、メタラキシルとメタラキシルMについては、毒性は特に違いがないのでという一文を入れるというのは、先生方、よろしいですかね。

それも同意いただけるということで、ADIについては、前版までの根拠であった発がん性の併合試験2.2というのは今日見直しましたので、先ほど事務局から説明がありましたように、その次に低い無毒性量は根拠が肝細胞肥大のみということになっていますので、肝細胞肥大のガイダンスに合わせた見直しが全体的に必要なということで、実は見てみると、結構色々な試験で肝細胞肥大だけが根拠で無毒性量になっていたりするので、今、これを全部1つずつ見直すのは非常に時間がかかるのではないかと思いますので、見直さなければいけないという部分を事務局のほうでピックアップして整理してもらって、この部分の見直しについては次回という形にしたいと思います。

それでよろしいでしょうか。

急性参照用量に関しては今日議論できると思いますので、先ほどの事務局の説明にありましたように、現在の評価書案では3つの試験が根拠となっていますが、先ほどのラットの発生毒性の部分は総合評価という形にして、残った2つのマウスの薬理試験、ラットの28日間試験の2つが根拠という形で、急性参照用量についてはその2つが無毒性量が50 mg/kg体重/日ですので、安全係数100で除した0.5 mg/kg体重を急性参照用量と設定したいと思います。

それでよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、事務局から今後の進め方について説明をお願いします。

○松本専門参考人

すみません。ささいなことなのですが。

先ほどの免疫毒性の結果で、肝重量の比重量の話なのですが、Mのほうのt-150ページを見ますと、肝臓の比重量にEというマークがついていて、検定実施せずとなって

いるので、有意差があったかなかったかはわからない。

数値だけを見ると、結構有意差のつきそうな数字なので、これは確認というか、何かできるのでしょうかと思いました。

○納屋座長代理

確認してもらったらいいですね。

○松本専門参考人

なので、統計学的有意差がなかったではなくて、していない。

○横山課長補佐

はい。そのとおりで、ここの部分は実は先ほど肝重量だけだから適応性変化としてよいという御意見もいただいたところなのですけれども、そうすると全部削除になるのですが、ちょっと悩んだのが、このものは肉眼で何もなかったので病理は見えていないので、肉眼でないことをもって、重量だけの变化だし、適応性変化と言っていただけのだったら、ここは完全に事務局の勘違いで、丸ごと削除ということでお許しいただければ。

○小野座長代理

ちょっといいですか。私が言ったように、これは免疫毒性試験なので、免疫毒性があるかないかを見るのが目的なのです。こちらの抄録の記載が正しいと思うのです。免疫毒性に関する無毒性量は5,000 ppmであった。無毒性量を書くにしても、一般毒性の無毒性量ではなくて、免疫毒性がどうだったかが重要だと思うのです。

肝重量に関しては全く書かなくてもいいですし、もし書くなら淡々と事実を書いても構わないと思うのです。それは毒性かどうかではなくて、肝重量の増加があったと書いている分には構わないと思うのですけれども、そういう形ではどうですか。ほかの評価書と何か調子が合わないですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、今回こちらの部会ではそういう議論をいただいたということで、そういった整理をした上で、幹事会のほうに御提案するということでよろしいですか。

○小野座長代理

結構だと思います。

○納屋座長代理

今、御紹介をいただいたt-147ページの試験実施施設は、残念ながら現在は存在しておりません。昨年チャールズリバーという会社に吸収合併されてしまいまして、今はございません。

○吉田委員

よろしいでしょうか。

私もそれでよろしいと思うのですけれども、どうしてもARfDをひねり出さなくては行けなくて、もう全てから、小核試験まで使うみたいなきときはまた別なのですけれども、これは絶対ルールだからということが今回、そういうことで。

○小野座長代理

もちろんです。ほかのエンドポイントの、例えばARfDの参考になるとか、そういうときにはもちろんそういう記載でいいと思うのですけれども、通常はその試験の目的としたことについて結論が書いてあればいいのではないかと考えます。

そういうことで、事務局、一通りよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

そうしましたら、先ほど御指示をいただいた今後の進め方ですけれども、今日御審議いただいた内容を全てきれいにした上で、今回は肝重量、適応性変化のところだけピックアップして修正版をつくって、通常は部会が終わったらなるべく早く一回お送りするのですけれども、今回のものについては次の部会に向けて、もう結構すぐかもしれないのですけれども、また部会の2～3週間前にお送りさせていただくような感じでお願いできればと思います。

○小野座長代理

ありがとうございます。

そういうことですので、先生方、引き続きよろしくお願いいたします。

本日予定した議題は以上だと思いますので、そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程です。本部会につきましては、次回は7月28日の金曜日。幹事会は7月7日の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。

○小野座長代理

ほかに何かございませんかでしょうか。

ありませんでしたら、本日の会議はこれで終了させていただきます。ありがとうございました。

以上