

# 食品安全委員会農薬専門調査会

## 総合評価第二部会 第7回会合議事録

1. 日時 平成19年1月15日(月) 14:38~17:09

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(フルフェノクスロン、シフルメトフェン及びシロマジン)の食品健康影響  
評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

小澤座長、石井専門委員、江馬専門委員、大澤専門委員、太田専門委員、  
津田(修)専門委員、廣瀬専門委員、吉田専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長、柳井専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、本間委員

(事務局)

日野事務局次長、國枝評価課長、中山評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官

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 フルフェノクスロン安全性評価資料(非公表)

資料3 シフルメトフェン安全性評価資料(非公表)

資料4 シロマジン安全性評価資料(非公表)

## 6. 議事内容

○都築課長補佐 それでは、先生方おそろいようですので、ただいまから第7回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は、9名のうち8名の専門委員が出席されております。

また、親委員会から長尾委員、見上委員、本間委員に、農薬専門調査会幹事会から鈴木専門調査会座長、柳井専門委員にも御出席いただいております。

更に関係省庁からオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も出席しておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

また、先日、メールにて御連絡させていただいたように、12月21日をもちまして寺田委員が辞任されました。これに伴いまして、新委員長として現委員の見上委員が選出されましたので、御報告させていただきます。

以上です。

○小澤座長 では、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題、フルフェノクスロン、シフルメトフェン及びシロマジンでございます。

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。

まず、事務局より資料確認をお願いいたします。

○都築課長補佐 お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会総合評価第二部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「フルフェノクスロン安全性評価資料（非公表）」。

資料3として「シフルメトフェン安全性評価資料（非公表）」。

資料4として「シロマジン安全性評価資料（非公表）」を配付させていただいております。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、審議に入らせていただきます。

本日は、鈴木専門調査会座長、柳井専門委員が御出席くださっております。両専門委員におかれましても審議に御参加いただき、それぞれ御専門の立場から御意見を賜りたいと思います。

まず、フルフェノクスロンの食品健康影響評価について始めます。経緯を含め、事務局から御説明いただけますでしょうか。よろしくお願いいたします。

○都築課長補佐 フルフェノクスロンにつきましては、前回、第6回の本部会において審議を行いまして、ADIを決定いたしまして、その後、第8回幹事会で審議を行ったので

すが、実際、ADI の設定根拠に当たります試験成績の NOAEL の書き方を事務局のミスで記述を間違えておりましたので、非常に先生方を混乱させてしまったということを、まず、おわびしたいと思います。

間違えていた箇所というのを具体的に申し上げますと、前回の審議で ADI の設定根拠として、ラットの 90 日間亜急性毒性試験の雄の NOAEL を 50ppm としていたんですけれども、この試験における雄ラットの NOAEL は、正しくは 50ppm のところに出ていた所見を毒性所見と取らないということで、NOAEL は 500ppm とするのが適当であるということで間違っておりました。

本来ならば、2 世代繁殖試験の親世代、雄の NOAEL である 3.8 を ADI 設定根拠としてはっきり書くべきであったということで、NOAEL の取り方について、資料 2 の 32 ページの一覧表を御覧いただくとわかりやすいんですけども、ラットの一番上のところに 3.3 と書いていたんですが、1 つ繰り上がりまして、ラットの 90 日間亜急性毒性試験の NOAEL が 32.9 になります。ですので、ラットの NOAEL として一番低いのが、2 世代繁殖試験の 3.8 になります。

一方、イヌの方では、1 年間の慢性毒性試験で 3.7 という NOAEL がございますので、これを比較いたしますと、イヌの 3.7 を ADI 設定根拠とすべきということで、確認していただければと思います。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。32 ページに見え消しになっておりますが、3.3 が消されて 32.9 になっているという御説明でございました。この点について、御意見をいただきたいと思いますが、いかがでございましょうか。

よろしゅうございますか、前回の議論よりも明確になっていると思いますけれども、それでよろしければ、どうぞ。

○都築課長補佐 20 ページのところ、少し記述がおかしいところがございます。一番上の表で「50ppm 以上毒性所見なし」と書いてあるんですが、これだと全部毒性所見なしになってしまいますので「以上」を消していただきまして、50ppm のところでは毒性所見なしと改めていただければと思います。すみませんでした。

○小澤座長 ありがとうございます。「以上」を削除いたしまして、前のページの表 12 にありますように、検体摂取量 3.3mg/kg 体重/日ということが根拠になるということでございます。これでよろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、本日の再確認審議を踏まえまして、フルフェノクスロンの 1 日摂取許容

量につきまして、吉田先生、よろしゅうございますか、何か御意見はございますか。

○吉田専門委員 先ほどのところですが、雄は 500ppm 群の毒性所見はないわけですね。

○都築課長補佐 そうです。LOAEL が 5000ppm で、NOAEL が 500。

○吉田専門委員 雌が一段低くて 50ppm ということですね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 よろしゅうございますか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 フルフェノクスロンの 1 日摂取許容量 ADI につきまして、イヌの 1 年間慢性毒性試験の雌の 3.7mg/kg 体重/日に安全係数として 100 分の 1 を乗じることとなります。

したがいまして、次の 33 ページにございますように、ADI を 0.037mg/kg 体重/日とすることを、農薬専門調査会の審議結果としたいと思います。御確認いただきたいと思えます。これでよろしゅうございますでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小澤座長 どうも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、事務局から御説明をお願いいたします。

○都築課長補佐 本日、ADI を確認いただきましたので、これを審議結果といたしまして、もう一度農薬専門調査会幹事に報告したいと思えます。本日、御指摘があった点も含めまして、修正させていただきたいと思えます。

○小澤座長 どうもありがとうございました。それでは、そのようをお願い申し上げます。

それでは、次の剤、農薬シフルメトフェンの食品健康影響評価についての審議を始めさせていただきます。

まず、経緯を含めて事務局より御説明いただけませんかでしょうか。

○都築課長補佐 資料 3 のシフルメトフェンを御覧ください。3 ページを開いていただけますでしょうか。審議の経過が上の方でございます。

シフルメトフェンにつきましては、農薬取締法に基づく適用拡大申請がされている剤でございます。平成 17 年 10 月 21 日付けで厚生労働大臣より意見聴取がされておまして、申請されている作物は、ナス及びスイカ、茶などです。

平成 17 年の農薬専門調査会第 39 回会合を踏まえまして、昨年 9 月に追加資料が提出されました。今回が 2 回目の審議となります。

評価資料につきましては、先生方に事前に送付しておまして、担当分野ごとに御確認

をいただいているところでございます。

農薬評価書のたたき台につきましては、各先生からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

また、予備の生データのフルセットをそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたらお申し付けください。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、シフルメトフェンの審議を始めたいと思います。

追加資料要求事項は、全部で 9 項目でございます。そのうちの 2 項目は動物代謝関連、1 項目が植物代謝関連、ほかは毒性関係でございます。まずは、動物代謝の部分から始めさせていただきますと思います。

審議を迅速とするために、各分野の御説明を 5 分ないし 10 分程度でお願いしたいと存じます。よろしく御協力のほどお願いいたします。

まず、動物代謝関連の追加資料要求事項 1 でございます。これは評価書たたき台案の 10 ページでございます。これは平塚専門委員よりいただいたもので、農薬抄録の表 1-1-7-3 及び 1-1-7-4 の残留放射能の記載について、高用量投与群の投与後 72 時間における下垂体 5.48 未満、甲状腺 3.441 未満という残留放射能値の記載がありますが、この解釈について少し説明してくださいということであります。

回答がございまして、要点は回答の 3 行目以下になります。要約して申し上げますと、まず、試料中の放射能の測定限界というものがありますが、これは一律に 40dpm 以下となります。40dpm 以下というのが自然界に存在する放射能レベルとほぼ同等であって不検出と考えられるわけでございます。

それを検出限界の基の値といたしまして、臓器重量を考慮いたしますと、検出限界値は被験物質の濃度に換算すると、5.48 及び 3.441、単位は mg<sup>[14C]</sup> シフルメトフェン equivalent/kg となります。

こういう説明が適切に書かれているということで、平塚専門委員より了承をいただいております。また、私もこれでよろしいと存じます。

次が、追加資料要求事項-2、評価書たたき台の 12 ページでございますが、動植物の体内運命試験、代謝物に関して、代謝経路における代謝物の生成において、化学名が適切かどうかを検討し、適切な表現で記載し直してくださいということが指摘されております。例えば「アシル基」と「ケトン」の使い分け等ということでございます。

回答を見ますと、これは各箇所について命名法を厳密に適用して回答していただきまし

た。

12 ページの回答の一番下に書かれておりますように、農薬抄録全体を見直して、当該箇所を修正したということがございます。私は、この回答でよろしいかと存じますけれども、石井先生ないし大澤先生、いかがでございましょうか。

○石井専門委員 厳密に書かれているので、以前の言い方ではあいまいだったので、それはそれで間違いではありませんし、よろしいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。大澤先生もよろしゅうございますか。

○大澤専門委員 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、より厳密な表現を採用して書いているということで、追加資料要求事項-2 は、これでよろしいかと思えます。

続きまして、13 ページの追加資料要求事項-3、ここはいずれの植物でも B-1 が主代謝物として検出されている。しかしながら、標準品がない B-1 の抱合体に関して抽出及び加水分解の条件などを含めて分析法と結果の妥当性を考察してくださいという要求が出ております。

これについて回答がございしますが、これは石井先生、いかがでございましょうか。

○石井専門委員 これについては、ナスが一番高かったものですから、ナスを用いて実験をやっておりまして、最初 1N、最近では 1N とかわずに mol で表現するんですけども、塩酸でやって簡単に 2 つの代謝物、U1、U2 というのが最初のレポートでは何であるかは書いていなかったんですが、加水分解すると B-1 ができたということから、簡単に分解できたというようなことから、これは配糖体であろうと。糖は同定していないんですけども、そういうこと。

それから、ナスで見つかったのと同じようなことを、ほかのリンゴ、ミカンについても同様のことをいろいろやってみました。

そうすると、同じようなリテンションタイムとかピークが見つかって、それも加水分解することによって B-1 ができてきたというようなことを踏まえて、作物残留試験では、具体的には 0.5N の塩酸で加水分解することによって、この配糖体は B-1 に加水分解できるということから、親化合物とは別々にはかることになるんですけども、抽出した抽出液を 0.5mol の塩酸で加水分解した後、精製して液クロではかるという方法で十分はかる。確かに提出されているナスのデータを見ますと、これは評価書案の 48 ページのところには作物残留試験の概要が書いてありますが、御覧いただきますと、一番上がナスなんですけども、やはりナスが B-1 の生成量が多いんです。親化合物と同じぐらいのレベルより高いレベ

ルで検出されております。

確かにでき方を見ますと、B-1 ができて、U1、U2 ができてくるという時間的な濃度の変化も見られますので、しかも表面の洗浄液では B-1 に関連する物質は出ていなくて、やはり抽出液からできてくるということから、代謝物そのものであるということとは間違いありません。

B-1 は確かにどの作物からも出てくるんですが、そのほかに AB-6 とか 7 という代謝物は初めから見つかっているんですけども、これは光分解によって生じていまして、このもの自身は非常に濃度が低いので、測定対象とはしていないんですが、B-1 が総残留放射能の 10% を超えて検出されているということから、一応申請者の方も作物残留試験の中で測定をやっております。

これは、分けてはかるというのも結構面倒なんですけれども、本当はトータルではかる方法があればいいんですけども、今のところは分けてはからざるを得ないという状況です。

ですから、回答としましては、特に問題はないかと思えます。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。B-1 の糖配合体と推定される物質が生成されるということで、そのほかに事務局からマーカーを付けた部分について、すみません、その前にやるべきでしたね。

これはベンゾイル基 2-トリフルオロメチルベンゾイル基の分子内転位等というところと、ここはどうしますか。

○石井専門委員 これは、そのとおりでいいと思います。もう少しはっきりした書き方ではなく書いてあったのを、転位でできたものというのは光分解でできているんですが、A B-7 とか 6 です。これは光分解でできて、何がどこへ転位したかということを厳密に書いたというだけで、これはこれで問題ないと思います。

先ほどの動物のところでありましたように、アシル基とかケトンとか言わずに、もう少しはっきり書きなさいというのと同じ趣旨で、何がどこへ転位したかということを書いてありますので、これはこれでよろしいと思います。

実は同じことが 16 ページのところにもありまして、光分解、加水分解のところなんですけれども、これも同じようなものが転位をしてできているということを言っておるんです。加水分解のところだけです。これはこれで転位をした基を言っておりますので、よろしいと思います。

○都築課長補佐 併せて 11 ページの中ほども、アシル基等の書き方を改めさせていただいております。確認いただければと思います。

○小澤座長 ここは、11 ページの 11 行目から 12 行目にかけて消してあるところですね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 これは代謝分解のまとめという抄録の一番最後のマップを見るのがよろしゅうございますでしょうか。315 ページです。シフルメトフェンから AB-1、これはグルクロン酸抱合体として AB-1 並びに AB-3 が検出されたというのがあれですか。

○都築課長補佐 これは主要代謝経路として「エステル基およびアシル基／ベンジル位間の加水分解であり」というのを、より厳密に書くべきという御指摘を踏まえて書き直したというだけでございます。2-メトキシエトキシカルボニルと 2-トリフルオロメチルベンゾイルという形に書き直させていただいております。

○小澤座長 すみません、わかりました。図 5-1 の代謝分解のまとめのところ、シフルメトフェンから AB-1 ができるところ、ここは 2-メトキシエトキシカルボニル基の脱離という言い方がより正確になると思います。結構だと思いますが、石井先生、これでよろしゅうございますか。

○石井専門委員 これは多分抄録に前は書いていなかったんです。例えば 299 ページのところ、注釈を入れてありまして、何がどうくっついたという説明があって、これは加水分解のところなので、水中の運命のところなんですけれども、何がくっついたか、どうくっついたかという説明を入れてあります。

○小澤座長 ありがとうございます。そのとおりでございますので、ここはこれでよろしいと思います。

それでは、総合的に動物、植物の代謝過程について、より厳密な表現を採用しているということでよろしいかと思えます。

ほかの先生方は、何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、追加資料要求事項の 4、評価書たたき台 21 ページでございますが、これは吉田先生から、ラット及びマウスの各試験で観察された副腎び慢性皮質細胞肥大と空胞化との関連性。並びにマウス、ラット、イヌに観察された副腎あるいは卵巣の毒性所見の発現メカニズムについて考察してください。この 2 点が出てございますが、御説明をよろしくお願いいたします。

○吉田専門委員 それでは、申し上げます。まず、本剤では複数の動物種に共通いたしまして、副腎の皮質に空胞化、これは脂肪がたまっているということだったんですが、そう

ような変化が認められましたので、この変化の空胞化というだけではわかりませんので、この変化の本質とメカニズムがどういうことでしょうかということで御質問いたしました。

同じような質問を何回もしているんですけども、4-1及び-2のところは恐らく一番重要ではないかと思いますが、まず、最初の副腎の皮質細胞肥大と空胞化の関連性ということを質問いたしましたところ、電顕の写真を付けてきてくださいます、これがすべて脂肪滴、肥大の方は小さな脂肪滴が集まったものであって、空胞化は比較的大きな脂肪滴であるということで、同質の変化の程度の違いということがよくわかりましたので、この内容で了承したいと思います。事務局の方も評価書たたき台案に括弧して脂肪滴と入れてくださいましたので、これは非常にわかりやすいと思います。

もう一つの副腎の変化の発現メカニズムですけども、これにつきましては、今回新たな資料として付け加えられたものです。大変よくメカニズム試験をしてくださっていると思います。

結果を申し上げますと、4-2の真ん中辺になると思いますが、ホルモン・センシティブ・リパーゼ、このリパーゼの抑制を本剤が直接するというので、副腎に脂肪がたまる、あるいはコレステロール含量が上がることが起きているということが説明されていますので、この内容についてもメカニズムはHSLが直接抑制されたためという内容を了承したいと思います。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。ほかの先生方、毒性の先生方、いかがでございますか。よろしゅうございますか。

ここの点に関しましては、回答で書かれておりますホルモン感受性リパーゼの機能ということが問題になるかと思います。

評価書たたき台 22 ページの点線で区切られているところ以下、5 行目から 6 行目辺り、副腎のコレステロール含量の測定、脂質代謝関連酵素である中性コレステロールエステル加水分解酵素 (NCEH) 及びホルモン感受性リパーゼ (HSL) の遺伝子発現の解析をしてくれたということです。それと並行して、副腎及び卵巣の電子顕微鏡的な検索を行っているわけです。

私は回答資料を見せていただきまして、ホルモン感受性リパーゼという非常に総称的な名前であるなという印象があつて、添付文献なども併せて見せていただいたんですけども、どうもホルモン感受性リパーゼというのは、遺伝子も確定してきて、副腎における N

CEH のかなりの部分を HSL で説明できるということのようであります。

この遺伝子発現と活性の量的な関係というものが、もう少しわかるともっといいかなと思っただんですが、そこまで求めるのは、ちょっと私としては無理ではないかなと思いますし、非常にメカニズム試験がよくなされていると思うので、私も了承ということでもいいかなと思います。何か御意見がございましたら、よろしゅうございますか。

○鈴木調査会座長 今、小澤先生が言われたことで、ほとんど私も同意しているんですが、付けてきた文献のところもかなり圧巻な部分がたくさんありまして、一番新しいホルモン・センシティブ・リパーゼの総説みたいなものが付いております。

ホルモン・センシティブ・リパーゼのホルモンというのは、実はアドレナリンのことでして、昔は飢餓のときに何で脂質等が動員されるかというところの問題が副腎の髄質から出るアドレナリンが脂肪細胞までいって、そこでホルモン感受性リパーゼを活性化するのであるというような話ししかわかっていなかったんです。今は先ほど小澤先生が言われたように、遺伝子の件でかなり詳しいことがわかってきておるようでございまして、副腎や卵巣、精巣、心臓といったようなところで、それぞれサブタイプが見つかっているようです。今、とりあえずわかっているのは、コレステロール代謝のところとか、TG、分解系に関わるところというのが多いらしいんですが、それ以外の副作用もあるという話はあるんですが、実際に活性をはかるとなるととても大変なので、ここまでのいろいろ調べてくれてあれば、これ以上はちょっと言う話もないなと感じております。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、ほかにないようであれば、追加資料要求事項-5 に進ませていただきたいと思います。

評価書たたき台の 24 ページでございます。これは毒性試験全体に関して、1) 及び 2) のことが推察可能となるような補助的な実験データを提示してくださいということであります。

これは、どなたからですか。よろしく申し上げます。

○吉田専門委員 申し上げます。この質問も先ほどの質問に関連したものです。

まず 1 つ目は、副腎の変化が直接的作用によるものか、あるいはホルモンバランスというものが本剤によって崩された結果、二次的なものかということ質問申し上げたんですが、これについては、先ほど申し上げたように直接的だということで本件についてはよろしいかと思えます。もう一つ資料といたしまして、チトクローム P450 の CYP11A1 について mRNA をはかったデータを付け加えてきてくれました。

CYP11A1 の増加は認められたんですけれども、B1 については特に変化はなかったとい

うことが記載されています。

ここのところは、真ん中以降ですが「従って」ということで、本剤は先ほどの繰り返しになりますが、HSL に直接作用してということを書いてあって、血清 ACTH やコルチコステロンに異常はなくということが記載されていて、二次的な変化の可能性はないということで、HSL に対しては了承したいと思います。

ただ、CYP の件につきましては、小澤先生に御説明いただいた方がいいのかもしれないんですけども、出川先生から CYP は、こういうホルモンが動いたときは 11 は動くんだけれども、コレステロールに直接というのはあまり関係ない可能性もあるのではないかと、今日、午前中にお電話でいただきました。

ACTH についてですが、直接 ACTH ということはないのですが、HSL につきましては、ノックアウトマウスの文献が出されておりまして、このノックアウトマウスでは、ACTH が付加されない正常の状態では、コルチコステロンには影響がないのですけれども、ACTH が付加されるとコルチコステロンの産生量が低いといったような文献がありますので、ここまで書き込む必要はないのかと思います。少なくとも直接的だということとどめておいていいのかなと思いました。

2 つ目の変化につきましても、機能亢進なのか、退行性変化なのかという質問に対しまして、退行性だということが記載されております。

私も、この後のイヌだと思ったのですが、副腎の変化に対しまして、若干変性あるいは褐色色素沈着といったような変化が出てまいります。この変化もやはり HSL のノックアウトマウスで認められて、文献的にも認められておりますので、恐らく関連しているということで、退行性変化であるということをサポートする所見だと思いますので、退行性変化という回答を了承したいと思います。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。廣瀬先生、いかがでございますか。

○廣瀬専門委員 特にこの回答で問題はないかと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。回答資料のデータを見せていただきまして、確かに出川先生のコメントに私も同意いたします。CYP11 に関しては、ここではそれほど大きな関与はないのではないかと考えてよろしいと存じます。

ほかの先生方から、何かコメントはございますでしょうか。御意見はよろしいでしょうか。

吉田先生、次に進んでよろしいですか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、追加資料要求事項-6、28ページでございます。

これは、1000mg/kg 体重/日群の雄1例で観察された精巣の間細胞腫大は、限局性の変化か、び慢性の変化かを確認してくださいということでもあります。

ここは、いかがでございますでしょうか。これは吉田先生ですか。

○吉田専門委員 はい。では、申し上げます。雄の1例だけなのですが、精巣の間細胞腫大が認められましたので、これが限局性ですと、この年齢ですと、ほとんど考えられないのですが腫瘍性増殖という捉え方もできますし、このように卵巣等にも変化のある剤でするので、もう少し丁寧に書いていただくということで質問いたしました。

そういたしましたところ、写真も添付していただきまして、び慢性で両側性だったということが確認されましたので、この内容で了承したいと思います。

2つ目は、イヌに認められました副腎の空胞形成につきまして、程度がどうなっているかということで、グレード分けをしていただきました。

こちらにつきましては、回答の6-2の表の中に記載されております。この内容で了承したいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。ここの回答の6-2のところの一番最後の行に無毒性量30mg/kg 体重/日と判断できると念を押して書いてありますが、これは前回と結果が変わるということではないんですね。これは確認ですね。

○吉田専門委員 はい、ないと思います。

○小澤座長 これはおしまいの表にも、イヌの1年でそのように反映されているようです。ありがとうございます。

それでは、ほかの先生方から何か御意見がございましたら、よろしく願いいたします。よろしゅうございますでしょうか。

それでは、追加資料要求事項-7ですが、その前に網かけの部分が29ページのところにありますが、これは事務局、どういう意味合いでしょうか。29ページの23行目のところに「その発生頻度に検体投与の影響が認められなかったことから」です。

○都築課長補佐 30ページの下の方のところに、副腎の重量の増加に関して、前回、副腎の比重量が500ppm以上の投与群で増加していることに関して記載しておいた方がいいのではないかという御指摘がございました。

今回、検定した結果、前回と同様の結果ではあったんですけども、評価書には、こう

いった網がけをしたような記述をした方がいいだろうかということで、書かせていただきました。御確認いただければと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。評価書たたき台の30ページの「事務局から」というところの最初の「副腎の重量の増加に関して」というところのお話だと理解できますが、先生方は、何か御意見がございましたら、お願いいたします。

どうぞ。

○廣瀬専門委員 今、事務局から説明がありましたように、500ppmの投与量で副腎の重量が増加している。その原因として、対照群の1匹に非常に大きな褐色細胞腫があって、そのためであろうということで、まず、1例を除外して再測定したんですが、それでも有意に500ppmでは高い。

次に、更に500ppm群で2例副腎髓質の腫瘍があったということで、その2例についても除外して、測定しましたところ、絶対重量では500ppmで増加しており、相対重量でも増加しているんですが、1500ppmになると、相対重量が500ppmよりも低下していて、必ずしも用量相関性がないということです。

それから、病理組織学的にも特記する病変がないというようなことから、500ppmで見られた重量の増加は、偶発的なものであろうということですので、これはこれで了解したいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、副腎の比重量のことに関しては、これでよろしいということですが、もう一つが精巣腫瘍、これは「その発生頻度に検体投与の影響が認められなかったことから」というところ、「精巣腫瘍の増加に関して」というところですが、いかがですか。

○吉田専門委員 申し上げます。特に問題はないと思います。この書き方でよろしいのかと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。では、そういうことで、事務局の方にはよろしくお願いいたします。

○鈴木調査会座長 今の精巣のところ、網がけした部分と、その後ろのアンダーラインが引いてある部分が、内容的に重複しているような気がするんだけど、どんなものだろう。その発生頻度に検体投与の影響が認められなかったことから、間細胞腫瘍の発生頻度は対照群とか投与群との間で有意差はなかったののと、同じことを言っているような気がしますね。

○都築課長補佐 もともと原文が網がけだったんですけれども、これを消してアンダーラ

インのような書き方にしてはどうかと思います。すみません、ちょっと説明が足りませんでした。

○小澤座長 すみません、私もちょっと勘違いしていました。

ですから「その発生頻度に検体投与の影響が認められなかったことから」というところは削除でいいわけですね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 わかりました。すみません。

それでは、よろしければ、追加資料要求事項－7に進ませていただきたいと思います。

雄 500ppm で副腎重量が増加しているが、測定した 9 匹における副腎髄質腫瘍の有無を確認してください。

これは、廣瀬先生ですね。

○廣瀬専門委員 今、私がしゃべったことです。

○小澤座長 これは、いいですね。

○廣瀬専門委員 はい。

○小澤座長 わかりました。ありがとうございます。ほかの先生方、よろしゅうございませうでしょうか。

それから、事務局からは一個記載の誤りということが指摘されておりますね。

○都築課長補佐 単純な数字の記載ミスだと思われます。

○小澤座長 わかりました。そうしますと、次が 34 ページの追加資料要求事項－8－1)、副腎への影響は一般毒性試験より繁殖毒性試験の P 世代の雌及び F1 世代の雌雄で強いように思われる。その理由について考察してくださいというものですが、これは吉田先生お願いいたします。

○吉田専門委員 申し上げます。表 25 で御覧いただけますように、副腎の影響というのは、2 世代繁殖試験ですと、500ppm に親及び児で認められるのですが、ほかの慢性毒性試験にいたしましても、大体 1500ppm といったような用量で認められていたものですから、若干強いのかなと思ったのですが、実は摂取量というのを見ますと、そう大きな数倍の差ということではありませんでしたので、若干やはり繁殖試験の方が低い用量から副腎の変化が認められているようなのですが、その用量が、ほかの一般毒性試験ではありませんので、比較しようがなく、実際の数字よりも資料の方が差は少ないということで、この内容は了承したいと思います。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。投与群は、評価書たたき台の 32 ページの 150 、 500 、 1500 の刻みのところですか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 わかりました。この点、江馬先生、いかがでしょうか。

○江馬専門委員 これで結構だと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、8-2)は F1 のホルモン測定において、プロゲステロンの低下が認められているが、採血時の各動物の性周期のデータがあるか。あれば、性周期ごとにデータをまとめてくださいということで、これは鈴木先生と吉田先生ですが、では、吉田先生お願いします。

○吉田専門委員 申し上げます。ホルモンをいつはかったのかということが抄録に記載がありませんでしたので質問をしました。

そういったしましたところ、P 世代では発情後期から発情間期で膣垢像を見たということなのですが、F1 以外でホルモンを測定したものでは、発情前期の後期、これから LH サージが起きるといふ一番上がるところで、どうもはかっていたらっしゃったようです。

ですので、確かに回答にありますように、この時期は非常にホルモンの値が著しく上がる時期なので、数十倍といった変動の幅を比較するとわずかなものであることからということなので、そう差がないのかなとも思います。しかし、測定した時期が私はあまり適切ではなかったかなと思ひまして、もし、はかるのでしたら、プロゲステロンは発情後期にも一旦上がりますので、こういったような時期を選ぶべきだったのではないかと、非常に強烈に上昇するような時期はあまり時期としては望ましくなかったなと思ひましたが、一応、性周期の時期をそろえてはかられたということで、回答内容は了承したいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。これは、鈴木先生からもいただいているようですがけれども、よろしくをお願いします。

○鈴木調査会座長 特に、今、言われたこと以外に追加するような話はないんですけれども、プロゲステロンについての話は、あまり意味がない測定だったなということで、問題にしないでいいのではないかと話です。

要するに、性周期中のところは併せて取っていますし、エストロゲンのところの話で影響がない。プロゲステロンのところの話も低くなっているけれども、特に性周期が乱れたり、繁殖に影響を及ぼすというようなこともないようなので、大丈夫なのではないかと思ひます。全くばらばらに測定していたのではないということがわかったので、これでいいんだというふうには思ひます。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、この回答はこれで了承ということですが、ほかの先生方から何か御意見があれば、いただきたいと思えますけれども、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、事務局から NOAEL について確認してくださいということがありますけれども、ちょっと確認の意味で御説明いただけますでしょうか。

○都築課長補佐 わかりやすい資料といたしましては、44 ページの一覧表を御覧いただくと、F1 のところでの摂取量というのが、2 世代繁殖試験の毒性として、真ん中辺りにいろいろあるんですけれども、F1 の雄として、33.2 を取るべきなのか、9.21 を取るべきなのかといったところで、どこを取っていいのかというのを御確認いただければと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。これは「事務局から」と書いてあるところは、F1 児動物ですね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 それで、今、おっしゃったのは、9.21 を取るべきか、33.2 を取るべきかですか。

○都築課長補佐 児動物ですから、9.21 以外あり得ないんです。

○小澤座長 そうですね。9.21 以外あり得ないですね。ですから、ここは 9.21 というところでよろしいわけですね。違いますか。

○江馬専門委員 9.21 というのは、どこから出てきた値なんですか。

○都築課長補佐 これは、厳密に言うと、親がこの量を食べている。親の摂取量です。

○江馬専門委員 9.21 は雄の量でしょう。

○鈴木調査会座長 哺育期と育成期とありますね。どっちのデータかということでしょう。

○江馬専門委員 表現がややこしくて、F1 の児動物という表現は F1 の離乳前のことを言っているんで、検体の摂取は母乳からの摂取と、一部は自分で餌を食べた摂取になるんです。自分で食べた餌の摂取量はわからないので、親の摂取量で変えないとしようがないんですが、この場合、雌の量を入れないとおかしいですね。

9.21 というのは、150ppm の親動物 P の育成期間から繁殖期間の平均値なんですね。そのときの雌の値は 13.8 ですので、摂取量を入れるとしたら 13.8 だと思います。9.21 というのは、P1 の雄親の摂取量です。

○都築課長補佐 32 ページの表 24 を見ると、P 世代、親の摂取量 9.21。江馬先生がおっしゃるとおりでございます。

○江馬専門委員 ですから、これが抄録の 161 ページと 164 ページから拾ってきた数字

だと思っています。

○小澤座長 抄録の 161 ページの 7-1-2 の真ん中辺ですね。投与群 150ppm を下へずっと下ろしたところの 9.21 と 13.8。

それから、抄録の 164 ページの表 7-1-2 の投与群 150ppm のところを下ろしていくと、10.0 と 14.0。これが F1 世代ですね。これを取っているようです。

どうぞ。

○鈴木調査会座長 江馬先生、これは大分混乱しているんだけど、161 ページと 164 ページの今の検体摂取量の話ですが、育成期間は雄と雌のデータがあるのはすごくよくわかるんです。繁殖期間の妊娠及び哺育期間のところ、雄のデータが出てくるというのはどういうことですか。これは並行して走っていて、雄は妊娠というのはないけれども、交配しているときのあれがあって、それが終わってしまったらね。

○江馬専門委員 雄で違うのは交配期間だけなんです。普通に育てている時期と交配期間だけです。

○鈴木調査会座長 そうすると、そこどころが並行して走っている時期にはかったらこうでしたと、そういうことなんですかね。そうでないと、その下の育成期間から繁殖期間の通しの期間で平均を出しているわけですね。繁殖期間の雄のデータが使われないところの通しの期間でという話がないから、この実験はそういうことをやったんですかね。

○江馬専門委員 普通はこうは書かないので、ちょっとわからないんですが、これは少し丁寧に記載されていまして、例えばちょっと違う剤になるんですが、シロマジンの 2 世代繁殖試験の表なんかを見ると、雄、雌、妊娠期間とか、授乳期間を分けずに、雄幾ら、雌幾らという記載がされているのが、今までよくあったパターンだと思います。これは、特に細かく分けて書いている。

○鈴木調査会座長 それはわかるけれども、雄の話が、繁殖期間のところから出てくる理由がよくわからない。

ですから、これはある意味で言えば、雄の場合、育成期間と同じ形の交配の話のところだけが違うわけで続いているわけでしょう。ですから、細かく分けてくれたのはいいんだけど、どういうふうに見えますか。

○江馬専門委員 これは、なぜ分けたか、どういうふうに分けたかわからないので、聞いてみるしかないと思います。口頭で聞けば済むことです。

○鈴木調査会座長 聞けば済むんだけど、要するに育成期間の雄の話は問うか、それともずっと後ろの方について、繁殖になって年をとってくると検体摂取量は mg 体重当た

りなので、当然減ってきますから、そちらの方を取るのかという話にはなるんです。ある期間に限って、雌と雄で育成の期間について見れば、11.6と12.6ぐらいだったんだけど、164の方の数値を見ているんですけども、繁殖期間になると、年を取った分だけ、雄では検体摂取量は減ります。それらを合算して見ると、こういう話になりますということで、その解釈しかないと思うんですけども、それでよければ、合算したものをみていくと、この評価書案の数値になるわけでしょう。

○江馬専門委員 本当のところは、聞かないとわからないとは思いますが、想像でものを言いますと、育成期間と交配期間を分けたんだろうと、それしか分け方がないので、そういう出し方をしたんだろうとは想像しますが、詳しいことはわかりません。実験者に聞かないとわからないんです。ですので、数値が合っていると想像すれば、9.21を取るのが妥当だろうと思います。

○鈴木調査会座長 これでもいいということですね。ほかにないものね。

155 ページのところの、プロトロールのところ、一応餌の測定が書いてあるので、ただ、雄についてもものすごく明確には書いていないんですね。仕方がないかと思うんですがね。江馬先生、農薬抄録の154ページと155ページの表のところを見ると、体重及び摂餌量の測定法が書いてあって、期間によって、3日ないし4日間の間隔で測定したんだけど、交配期間については、摂餌量の測定を行わないというような話がしてあるので、今まで話していた話で、恐らく間違いはないと思われます。こういう雄の形で書いてあるのは珍しいですね。

○小澤座長 どうぞ。

○江馬専門委員 154ページの下の記事を見ると「雄の体重は育成期間及び繁殖期間及び剖検日、」とあるんですが、ここまですると、繁殖期間というのは、交配期間を言っているのかなと思いますが、点の次に「雌の体重は」という文章が出てきて「剖検日に測定した。」、そして文章が変わって「摂餌量は雌雄とも3日あるいは4日の間隔で測定した。なお、交配期間については、摂餌量の測定は行わなかった」、この「なお」以下の文章が雌雄を言っているのか、雌を言っているのか、私にはわかりません。

○鈴木調査会座長 いや、交配期間というのは、雄と雌が同居するので、仮に餌を摂ったとしてもどちらに割り当ててるの、夜に関してはほとんど食べないんですけどもね。

○江馬専門委員 雄の繁殖期間というのは何を差しているんですか。

○鈴木調査会座長 どこですか。

○江馬専門委員 1行目です。

○鈴木調査会座長 雄の体重は育成期間及び繁殖期間は、体重でしょう。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木調査会座長 この繁殖期間というのは、雄については交配の話を入れているんですね。餌の方は、雌雄同居している間は摂らなかったということだと思います。

○小澤座長 この部分は、ADI の設定と非常に密接に関係するところなのでね。

○江馬専門委員 雌のものは出ているので、雄だけの問題なので、数値は雌の 14.0 でいいと思います。

評価書の雄の摂餌量を平均で正しいことを確認すれば、それでいいと思います。雌の値は分けて書いてあって、今までの評価書の大抵のものは、育成期間、繁殖期間という分け方をしていなくて、雌幾らという数値だけだったので、これは平均値を当てはめればいいと思いますので、14.0 でいいと思います。

○小澤座長 そうすると、14.0 の根拠は抄録でいうところの 164 ページの表の 7 - 1 - 2 ですね。結果概要で、親動物 F1、児動物 F2、世代としてはそうなって、150ppm の親動物、雌の 14.0 ということでよろしいわけですか。

○江馬専門委員 F1 の児動物時代の所見が問題になっているので、161 ページの 13.8 だと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。世代としては親動物 P の雌の摂餌量、それはすなわち 13.8 ですね。それを取ればよろしいということになりますか。鈴木先生、それでよろしいでしょうか。

○鈴木調査会座長 思ったよりややこしかったんですね。恐らく主な毒性影響は、繁殖試験では、雌の方に偏っていますので、その意味で、雌の方に設定根拠というか、ADI の設定根拠の NOAEL を求めるというので、悪くないんだと思います。

江馬先生、端的に言うと、雄の方の影響はあまり繁殖試験では、そういうことですね。

○江馬専門委員 そうです。雌の 500ppm 以上と児動物の 500ppm 以上ですので、雄の方の値が関係なしに、母児ともに 13.8 ということになると思います。

○鈴木調査会座長 わかりました。私もそれです承します。

○小澤座長 ありがとうございます。そうすると、表をつくるときに少し注意をしなければいけないのかもしれないかもしれませんね。これはそのまま載っていると、次のページの ADI 設定根拠のところも直さなければいけないわけですし、どうして 13.8 なのということになってしまうのではないかと思うので、これはこの試験で認められた毒性影響をよく見て、それを考慮した上で書かなければいけないということになりますね。

鈴木先生、よろしいですか。

○鈴木調査会座長 試験を実施する際のガイドライン的なもので、何か検討しないと本当は難しいのかもしれませんが。データを正確に取ろうと思って、毎日データを取るというようなことをやりますと、妊娠期間とか哺育期間というのは、摂餌量とか摂水量というのは、めっちゃめっちゃに大きくなってしまふんです。

例えば摂水量なんていうのは、雌 1 匹で 150mg/kg 体重/日とか、ものすごい量を飲むので、それを平均して出してくる話のときに、3 日置き、4 日置きでいいのかとか、本当は何が大事なのかという話がわからない部分があるんです。

ですから、とりあえず慣例で行われているものから、あまり大きなずれがないような形で実施してほしいというようなことをどこかで言わないといけないのかもしれませんが。

○小澤座長 そうですね。今のは 32 ページの平均検体摂取量のところが問題になりましたけれども、これは Fischer ですか。平均にしても平常値の摂取量もかなり大きいわけですか。

○鈴木調査会座長 妊娠期間中だと、さほどではないんですが、哺育中はあからさまに上がります。ですから、それは分けて見る必要があると思います。

それから、そうではなくて、育成期間中の問題というのは、徐々に体重がプラトーに達するんですが、それでも少しずつ体重が増えていく分においては、検体摂取量あるいは飼料摂取量自体は kg 当たり直すと少しずつ下がってくるんです。

ですから、初期の成長期のデータと、安定して年をとってきからのデータというので、若干違ってくるので、その辺りが本当は飼育実験をやる際には、混餌でやる場合にはややこしいことが生じます。

○小澤座長 ありがとうございます。では、今回のこの件における毒性影響を考慮して、無毒性量を表示するとすれば、先ほどの児動物 F1 雌、13.8 を採用するというところでよろしゅうございますね。

○廣瀬専門委員 ちょっと、まだよくわかりません。もう一度簡単に説明してもらえないですかね。どうして 9.21 ではなくて、雌の値になるかということです。

○江馬専門委員 今、議論しているのは、F1 の児動物の NOAEL が 150ppm である。そのときの値を出そうとしているわけで、児動物というのは、離乳前の子どものことを言っているわけですので、子ども自体の値は出てきません。

したがって、値を出すのなら、親の摂取量から出さないと仕方がないので、13.8 という数字になります。それで、よろしいでしょうか。

○小澤座長 よろしゅうございますでしょうか。

どうぞ。

○都築課長補佐 このところは、事務局自身も混乱してしまったようなところがあるので、初めて見た方が誤解を受けないような形に評価書に丁寧に記載したいと思います。

○小澤座長 わかりました。確かに、それがいいと思いますので、よろしく願いいたします。

○江馬専門委員 今まで、多分さらっとその辺しか書いていないですけども、親動物の値、児動物の値、それで一番低いところを取っているというような書き方をしているんだと思います。急にそんなことを書くのも、どうかと思うんです。

○鈴木調査会座長 確認評価部会で、ちょっともめたことがあって、それで、実はこれは実測値があるので、まだわかりやすいんですけども、推測でやる場合があるじゃないですか、餌の摂取量は測定してなくて、飼料中の濃度で、およそこのぐらい食べますという話のところで決めてしまうというようなデータがあって、その場合は本当かというのはいろいろあるんですけども、一応、権威ある機関がそういう計算法を提唱しているので、それに基づいて出されてくると、農薬抄録の値と大幅に食い違うことがあるんです。

その場合は、実測データがある方が科学的だろうという議論を確認評価部会ではしました。今回ののは、データはあるんですけども、どういうふうにするのというややこしいところがあります。

2 つ目は、先ほどの廣瀬先生の話が、恐らく数値だけで見ると、雄の児動物、雌の児動物のところ、雄の方が数値が低いじゃないかということで、それを ADI 設定の NOAEL の根拠にしないのはなぜだということの方がわかりにくいとおっしゃっているんじゃないかなと思うんです。

廣瀬先生、違いますか。

○廣瀬専門委員 そうです。

○鈴木調査会座長 それから、その辺は先ほども言ったんですが、毒性の出てくる部分が、雌の側にかなり偏って 500ppm のところで出てきますので、その意味で、雌のデータを取る方が合理的かなと思います。併せて、哺育期間中とか、そういうようなところというのは、先ほど江馬先生が説明されたように、雄、雌ともに子どものデータというのは分けて取ることはできないので、母親のデータになっている。これは、雄親のデータではありませんから、そうすると、雌のデータの方を採用する方が合理的だろうというようなことを、先ほどちょっと江馬先生と議論をしていたつもりだったんです。

○津田（修）専門委員 すみません、素人なので、もう一回だけ教えてください。

そうすると、親が食べている 13.8 が、P1 の世代の雌が F1 世代の雌雄の児動物になって、それで次が F2 世代の児動物の摂取量が F1 世代の雌の 14.0 ということですね。

ということは、それは授乳しているときも、それ以外のときもあるんですが、それは変わらないということですね。

○江馬専門委員 現実には摂餌量が変わるので変わると思うんですが、今までの多くの評価書、報告書では、今回の抄録 161 ページみたいな分け方をしていなくて、交配前の育成期間から妊娠中、授乳中を通して、平均値の表示しかなかった場合が多かったので、その値を評価書に書いてきたということですので、今回も平均値でいいのではないかと思います。

○津田（修）専門委員 わかりました。

○鈴木調査会座長 ちなみに、加えますと、F1 の子どものところの繁殖中というようなデータですね。この辺は昔というか、普通の報告書だと、雄のデータは書いていないと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。そうすると、表のつくり方も含めて考慮する余地がまだあると思いますけれども、次の追加資料要求事項の 9 は、長尾先生からということで、評価書たたき台 36 ページ。ラットにおける発生毒性試験の抄録の表 7-2、これは 169 及び 170 ページの表現が理解しづらいということでもあります。

江馬先生、いかがですか。

○江馬専門委員 これは表現の問題で、同腹数というのがわかりにくい。同腹数というのは、母体当たりの値ということですので、それを修正してもらったということで、これで結構かと思えます。

○小澤座長 ありがとうございます。これは、長尾先生からも回答を了承しますと、いただいております。

それでは、これが最後です。ありがとうございます。

○都築課長補佐 すみません、41 ページに吉田先生からございます。

○小澤座長 すみません、ただこれは吉田先生から今回の追加資料要求事項の 4 あるいは 5 に関連することでありまして、毒性発現機序として、HSL の抑制が考えられていますということです。ここは大体議論が済んでいるかなと思いますけれども、吉田先生、いかがですか。

○吉田専門委員 議論が済んでいると思います。その後の総合評価にも追加記載してくだ

さっていますので、特に申請者の方に聞くといったたぐいのものではありません。

○小澤座長 ありがとうございます。今、おっしゃられた総合評価というところは、評価書たたき台 43 ページの 22 行目から 26 行目の下線ということですか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 どなたか毒性の先生を中心に御意見がございましたら、いただきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

どうぞ。

○吉田専門委員 追加実験をしてくださった、その他の試験のところに入ってしまうのですが、14-1) につきましては、変化が出て、これがリバーシブルだったということでもよろしいのですが、(2) の毒性発現機序に関する研究の評価書たたき台の 40 ページのところですが、表 32 の上の部分の CYP に関する表現につきましては、先ほど小澤先生からもあまり関与というのは考えなくてもいいのではないかということもありましたので、CYP に関するところの文章等は、削除してもよろしいのではないかと思うのですけれども、結果だけを述べるということで、いかがでしょうか。

○小澤座長 40 ページの 18 行目です。その前にもありますね。15 行目のところから「5000ppm 投与群雌雄で HSL が減少し、CYP11A1 が増加した」。それから、HSL は脂質代謝に関与する酵素であり、副腎のコレステロールエステルの加水分解にも影響を及ぼすことから、同酵素の減少が加水分解の抑制につながる。結果として、標的臓器に脂質が蓄積する。

「一方」というところですが、ここの文章の意義の方が小さいと思いますので「一方」から「蓄積したコレステロールを処理するための二次的反応」というところを削除した方が文章としては明確になると思います。

もう一つ、その次に 11B1 もありますね。ですから、その次の 3 行「5000ppm 投与群雌において CYP11B1」の文章も削除して「毒性的に意味のない変化と考えられた」までの 4 行を削除して、文章がうまくつながるかどうかということになると思います。

まず、HSL のことを述べて、標的臓器に脂質が蓄積することにつながる。

それから、NCEH の遺伝子発現に検体投与の影響は認められなかったということです。これにつながるかと思います。

その次に、24 行目からの「一方、ホルモン等への影響を介しての二次的変化の可能性については」というところも、上を削除するならこの部分も 3 行半ぐらい「一方、ホルモン等への」というところから「考えられた」、(参照 57) の手前までを削除していただく。

この方がわかりやすいと思います。いかがでしょうか。

○鈴木調査会座長 コメントの出されたものと対応の関係もありますね。今、言われたところの最後のところをどうしようかと思っています。「ホルモン等への影響を介した二次的变化の可能性は」というところ、コメントとして、そういうあれはないのかということ聞いていて、この評価書案ではコメント自体は消えていってしまうので、ですから、残しておいた方がいいのかなと思ったりもしているんです。

それと、CYP11B1 ですが、その上昇がなかった、あるいは減少したというような結果自体は、今の話だと全部消してしまうんですね。

○小澤座長 CYP の意義が少ないとすれば、消した方がいいかと思います。

○鈴木調査会座長 ごちゃごちゃしないですか。

○小澤座長 ごちゃごちゃしないという意味合いです。特にメカニズム試験、毒性発現機序に関する研究というところで、まとめて機序について記述するのであれば、ここは消してしまって、前のところのコメント対応の回答については残しておくということでよろしいのではないかと私は思ったんです。

○鈴木調査会座長 それであれば、後ろのところは消してポジティブに出たところだけ書いておくという話でよいのかもしれませんがね。

○小澤座長 ありがとうございます。そうなりますと、これで申請者に更に追加、その他を要求することはないので、一日摂取許容量を決めることができると思われそうですけれども、まず、その前に何か御意見がございましたら、よろしく願いいたします。

よろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、表 31、評価書たたき台 44 ページでございます。ここに載せる数値については、これを全部そのまま載せるのではなくて、表現の仕方を、あるいはどの数値を載せるかということを考えて上で、改めて作成いただかなければいけないわけですが、最初考えていた ADI の設定根拠というのは、次のページの 45 ページを見ていただきますと、各試験の無毒性量の最小値が、ラットを用いた 2 世代繁殖試験の 9.21mg/kg 体重/日であったと書かれておりますが、これを取るのはいけませんということになります。

2 世代繁殖毒性試験で意義のある数値というのが、児動物 F1 雌、13.8mg/kg 体重/日ということになります。

江馬先生、これはこれでよろしいですね。

○江馬専門委員 はい。

○小澤座長 そのように読み替えますと、13.8mg/kg 体重/日、これが最小の値となりま

して、新たな ADI の設定根拠となるかと思えます。

ちょっと御確認をよろしくお願いいたします。

江馬先生、ここは親動物の P の雌の 13.8 というのも表記しておいた方がいいのでしょうか。

○江馬専門委員 そうですね。

○小澤座長 そうなりますね、どうぞ。

○江馬専門委員 雄親由来の影響は考えなくていいですね。

○鈴木調査会座長 悩んでいたんです。繁殖に関して言うと、雄を介してというのは、ちょっと見えないようなんですけれども、さっきのホルモン・センシティブ・リバーゼの話のところを文献などで見ていくと、脂質代謝というよりは、生殖そのものに影響があるかもしれないというようなものもあったので、それでどうしようかなと思って見ていたんですけれども、繁殖成績で見ると、雄を介して繁殖が落ちているという印象はないので、それで抜いてもいいのかなと、一方で思ったんです。

一般毒性的な根拠の問題として見ると、副腎とか、そういうところの重量を見ていくと、おやっと思うんですが、150 でも若干雄で重くなっているようなところはありませんか。

例えば、農薬抄録の 162 ページのところ、雄の副腎下垂体などに影響があるように見えてしまうんですけれども、これを悪影響とは取らないというのであれば、問題はないんですけれどもね。抜いているのは、これはあまりたくさん書いていないんですけれども、世代を通じて共通して見られないということで影響としなかったんですかね。

すみません、その辺りは考察してある 159 ページのところの一部書いてあるんですかね。病理所見で、パラグラフでいうと、上から 4 番目ぐらいのところ、150 及び 500ppm 投与群の P 雄に見られた副腎束状帯のび慢性細胞空胞化というのは、発現頻度に統計学的有意な差が認められるものの、1500ppm 投与群における発現頻度で差が認められない。それから P 及び F1 対照群においても同様の所見が見られていることから検体投与の影響ではないとしたとしているので、これがないんですね。これを認めるのであれば、雄の話はあまり問題ないとして評価できるのではないかと。

○江馬専門委員 私がお聞きしたかったのは、雄親由来の影響による次世代への影響というのが、最近ダイオキシンとかも含めて結構言われていますね。ですので、その影響を、もし考慮するならば、雄の低い方の値を取るべきかもしれない。

厳密に言うと、わからないんですが、わからないという不確実なことがあるのなら低い値を取ってもいいのかなという気はするんです。

私がさっき 13.8 でいいと申し上げたのは、恐らく、妊娠中ではなく、エンドポイントから考えて授乳中、ひょっとして妊娠中かもわからないけれども、授乳中の影響が大きかったんだろうということで、雌の平均値でいいのではないかというふうに、さっき思ったんですが、雄親由来の次世代への影響が万が一あるとすれば、これは不確実なことなんですが、それを考慮するなら雄の 9.21 という値にしてもいいのかなと思います。

○鈴木調査会座長 最初に議論を吹っかけたのは、実はその辺のところで、私はメールメディエーテッドというふうには考えなかったんですけども、もっと単純に考えて、やはり低い用量のところでも安全性を担保するという考え方の方が一般にはわかりやすいのかなと思います。どう考えても雌の側の方の影響が主体だからという話は屁理屈に聞こえますね。ですから、根拠がないという点では、メールメディエーテッドと似たようなところになるんですが、そうであれば、低い方のデータを取る方が、まだ賢明なのかもしれない。ちょっと意見を変えますね。そういう雰囲気です。

○小澤座長 私はど素人なので、こういう意見が出るのかもしれませんが、メールメディエートという考え方もわかりやすいように思うんです。

ですので、この毒性試験のエンドポイントをよく考えると、先ほどの江馬先生からの御意見にありましたように、授乳中の影響が大きいのではないかということが読めるんですけども、それは専門委員だから読めるのであって、私のように繁殖毒性試験についてあまり詳しくないものが見たときに、それが数値からだけでは読めないという考えが出てくるわけです。

そうすると、9.21 という数値が、もし表の中に載っていたとすると、あれっと思われるので、少なくとも 9.21 を載せるならばメールメディエートという注釈なり何なりを付けるべきではないかと、私は考えます。

○鈴木調査会座長 注釈はなくても低い方を取ったという形で、それだったら十分に話が付くと思うんです。メールメディエーテッドというのは、非常に大変な話でして、ハプロタイプ分析ができて、雄の方の影響であるということが言える場合はいいんです。でも、それが言えない場合に、今度はエピジェネティックな影響かなというようなことになると、もっと厄介な話になるんです。ですから、それはあまり今の時点では言わない方がいいんだと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。おっしゃることも非常によくわかりますので、ここで 9.21 を出しておくことによって紛れは生じないですし、とはいえ、数値が多過ぎるので、少しは整理した方がいいのかなとも思いますが、江馬先生、それはいかがですか。そのま

までよろしいですか。

○江馬専門委員 書き方の問題だと思います。雄親由来の影響と申し上げたのは、化学物質で作用がある場合があるので申し上げたわけで、数値の低い方がいいのかなと思ったのは、そういう不確実な部分があるのなら低い値の方が適切かなと思った次第です。

それで、書き方があるんですが、児動物の摂餌量というのは、さっき申し上げたように、母親の摂餌量になるんだろうと思います。

それで、この書き方だと、9.21が出てこないの、どこへ書くかという問題なんです、書くとすれば、児動物の F1 の雌雄のところ、両方 9.21 というのが収まる場所かなとは思っています。ただ 9.21/13.8 にするとか、そういうことでもいいのかなと思います。

○小澤座長 事務局、よろしいですか、今のフォローをしていただけましたでしょうか。

○都築課長補佐 はい。F1 の雌雄のところをまとめてしまって、9.21/13.8 と書くということですかね。

○小澤座長 はい。

○都築課長補佐 わかりました。いただいた御意見で修正させていただきます、また、先生に御覧いただくような形で進めたいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、更に議論を尽くすことができまして、シフルメトフェンの ADI につきましては、評価書たたき台（案）に書かれておりますとおり、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いた 2 世代繁殖試験の 9.21mg/kg 体重/日であったので、これを根拠としまして、安全係数は 100 を採用し、0.092mg/kg 体重/日を一日摂取許容量 ADI と設定させていただきたいと思います。これを農薬専門調査会の審議結果としたいと思いますが、委員の先生方、いかがでございましょうか。何か御意見がありましたら、よろしくお願ひいたします。

では、ありがとうございました。今後の進め方について、事務局から御説明をよろしくお願ひいたします。

○都築課長補佐 本日、ADI を決めていただきましたので、これを審議結果として農薬専門調査会幹事会に報告する予定です。評価書につきましては、さまざまな御指摘をいただきましたので、修正させていただきたいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。では、そのようによろしくお願ひいたします。それでは、このままよろしいですね。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 では、次の審議剤、シロマジンに移らせていただきたいと思います。農薬シ

ロマジンの食品健康影響評価について審議を開始いたします。

まず、資料 4 でございますが、経緯を含めて事務局より御説明よろしくお願ひ申し上げます。

○都築課長補佐 シロマジンにつきましては、資料 4 の 3 ページを開きながら聞いていただければと思います。農薬取締法に基づく適用拡大申請がされておりまして、平成 17 年 3 月 31 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

適用申請されている作物はチンゲンサイ、ミニトマト、メロンでございます。また本剤につきましては、ポジティブリスト制度導入のための暫定基準が厚生労働省より告示されておりまして、平成 18 年 7 月 18 日付けで厚生労働大臣より追加で意見聴取がされておりまして、平成 17 年 8 月に開催いたしました、第 35 回農薬専門調査会で審議を行いまして、昨年 9 月に追加資料の提出をいただいております。今回は 2 回目の審議となります。

農薬評価書のたたき台につきましては、事前に各先生からさまざまな御意見をいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。評価資料につきましては、事前に先生方にお送りしております。生データのフルセットはそちらのテーブルに並べておりますので、必要なファイルがございましたら、お申し付けください。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、シロマジンの審議を始めたいと思います。追加資料要求事項は全部で 14 項目ございます。1 項目目は動物代謝関連、更に 1 項目は植物代謝関連、2 項目が環境中運命、1 項目が作物残留関連、ほかは毒性関係でございます。

まずは動物代謝の部分から始めさせていただきたいと思います。評価書たたき台の 11 ページに、これは平塚先生からの追加資料要求事項がございます。ラットにおける代謝試験、これは経皮吸収の尿、糞の排泄率及び吸収率について、生データと抄録の数値の整合性を確認した上でわかりやすく説明してくださいというものであります。

回答としまして、ラットにおける代謝試験の尿、糞の排泄率及び吸収率について、確認し数値に不整合がないことは確認した。更に抄録中の投与方法と結果の表現方法について再考し改定した。このような回答が来ております。

これは平塚先生からは抄録中の表並びに報告書の生データとの数値の整合性、表と図との整合性が再確認されました。また、抄録中の文章も適切に修正されており、了承くださるということでございます。私もそのように思いますので、これは結構かと思ひます。

よろしければ、追加資料要求事項の 2 に進ませていただきたいと思います。15 ペー

ジになります。これは武田先生からでございます。トマトの後作物における植物代謝試験において、各後作物の栽培条件を農薬最終散布時からの経過日数を明確にした上で記載してくださいとございます。

これについては、石井先生、お願いいたします。

○石井専門委員 これは抄録の中にそういう記録がちゃんとされていなくて、散布してどのくらい経って収穫したものを分析したのかという辺りがはっきりしていなかったものから、それは書いていただいて、抄録を訂正されておりますので、このとおりで問題ないと思います。

ついでに 16 ページの土壌中の運命試験。これは土性についての記録がやはりなかったものですから、データとしては持っていたんでしようけれども、抄録にちゃんと入れてなかったということから、それを入れていただきました。これもちゃんと入っておりますので、問題ないと思います。

もう一つは 19 ページのところで、加水分解試験をやるときに、実は化合物の名前としてはジヒドロキシシロマジンというのは載っていたんですけども、わかっているならちゃんと E という番号を入れなさいという指摘ですので、これもそのように入っております。それはこちらの指摘どおり直されておりますので、これも特に問題はないと思います。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。いずれの指摘事項もきちんと満足すべき修正がなされているということで、以上で動物代謝、植物代謝、環境中運命、それから作物残留もこれでよろしいですか。

○石井専門委員 作物残留は追加がどうもあったようなんです。21 ページのところに以前評価したときにはまだ申請されなかったものらしくて、その後追加されたものが 21 ページの 15 行目のところにチンゲンサイ、ミニトマト、メロン、カボチャ、トウガンというもののデータが追加されましたということです。量としてはそんなにたくさんの残留があるわけではありませんで、それを踏まえて摂取量を計算し直したものが表 10。わずかに登録の範囲が増えましたので、わずかに増えているということで、この量自身は特に問題になるような、要するに ADI の範囲内ということで問題ないと思います。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございます。これで作物残留も含めて了承ということでございます。

それでは、特段の御意見がなければ、毒性関係に移らせていただきたいと思います。毒

性関係は次の 23 ページのところに追加資料要求事項 14 が出てきているのですが、これは後のところに出てくる要求するところがあるので、ここは一旦飛ばさせていただきます、25 ページの追加要求事項 6 を先にさせていただきますと思います。

これは高木先生からの要求事項でございます。90 日間の亜急性毒性試験のラットにおいて、結膜炎、角膜炎、脈絡膜及び網膜変性等が認められている。これらのデータの統計学的処理結果と背景データを示した上で結論づけることとございまして、回答が来ております。

高木先生から回答を了承するとあります。吉田先生もそれでよろしいということでございますが、いかがですか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。ほかの先生から何か御意見はございませんでしょうか。よろしゅうございますでしょうか。

それでは、追加資料要求事項の 7。これは 26 ページでございます。これも高木先生から、90 日間亜急性毒性試験のイヌですが、1000ppm 群の雌の体重増加抑制について、統計結果を示した上で再考察することということです。

回答は、統計学的処理を実施し、その結果に基づく考察を記載したとあります。回答を高木先生から了承いただいておりますが、毒性の先生は何か御意見がございましたら、よろしゅうございますでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、追加資料要求事項の 8。これはたたき台 28 ページでございますが、イヌの慢性毒性試験の 3500ppm、雌雄で認められた心筋炎について写真を提出した上で、どういうものであるかを詳細に説明し、発症機序について考察してくださいとあります。

これは廣瀬先生、よろしく申し上げます。

○廣瀬専門委員 詳細に説明してくださいということだったんですけども、その回答としてこちらに来たのは、この下に書いてあるものだけなんです。その回答も非常に雑で、写真も提出されているんですけども、非常にピンぼけで見にくい写真であります。

ここに書いてあるように、説明としましては、血管周囲に見られる炎症であり、単核球や急性期の細胞成分である好中球の出現、ヘモジデリンの沈着が認められておいて、変性や壊死は見られない。局在としては右心房のみに出現したということになっています。原因としてはわからないのは仕方がないと思います。

結論的にこの炎症は高用量のみに認められているが、検体との関連性は不明であった。だから、検体によってこれが起こったのか、それとも組織学的に自然発生の病変に似ているということから、自然発生の可能性もあるということが回答になっておりますけれども、私自身、イヌの自然発生でこれだけ右心房にこういう強い心筋が起こるのかどうかわかりませんので、ひょっとして吉田先生がその辺の経験があれば教えていただきたいです。

○吉田専門委員 私もこの写真を拝見した限りでは、廣瀬先生と同意見でして、激しい心筋炎、炎症した変化があり、赤い部分がありますので、出血もどうもあるような感じがします。非常に強い変化なので、まずこの変化がいわゆる散発的に見られる心筋の変性・繊維化と言われる軽度な変化とは異なる変化だと思います。

もう一つは、やはりこれが発生機序はわからないにしろ、検体投与との関連性はやはり疑わざるを得ないのではないかと思いますので、これは機序はわからなくても検体の影響として考えた方がいいのではないかというのが私の意見です。

○小澤座長 ありがとうございます。この検体投与による影響かどうかということは、事務局から申請者側に問い合わせさせていただいているということですので、よろしいでしょうか。都築補佐、説明していただけますでしょうか。

○都築課長補佐 吉田先生から申請者に確認してくださいという御指摘がございましたので、口頭で確認をいたしましたところ、どういうメカニズムでこういう炎症が出ているか明らかにすることはできませんでしたが、投与にともになって出ている症状であると考えております。抄録についてもそのように書き改めたいというような回答をいただいております。

○廣瀬専門委員 もし、これが投与に関連する炎症であるのなら、やはり先ほど吉田先生から説明があったように好中球が出ている。好中球が出ているということは、まだ活動性の炎症であって、これから今後、広がっていく可能性もある。

ヘモジデリンの沈着が見られているというのは、出血があったということの証拠になりますから、炎症としてはかなり強い炎症であり、説明では壊死や変性は見られていないと書いてありますけれども、心筋が脱落している部分がかかなり見られているわけです。

こういうことを考えると、この説明というのがまだ不十分で、例えば炎症がどの範囲か。例えば外膜に及んでいるのか、内膜に及んでいるのか。もし外膜に炎症が及んでいるということになりますと、心外膜炎を起こして心外膜に水がたまったり、心外膜にフィブリンが沈着したりして、重篤な障害が起こる場合もあります。

あとは心内膜に及んでいるということになりますと、今度は内膜に血栓が起こって、肺

梗塞を起こす場合があります。ですから、内膜あるいは外膜に及んでいるのかということも重要な所見になりますし、ずっと投与を続けていた場合に、更にこの病変が広がっていくのかどうか。広がって最終的に心不全につながるのかどうか。あるいはこの病変は可逆性はどうかということも大きな問題です。

最終的には人に対して影響を及ぼすのかどうか。こういうことまでディスカッションとして加えていただかないと、これだけの回答では不十分で、非常に懸念される所見ですね。

○小澤座長 どうもありがとうございました。そうしますと、この回答はこのままでは了承はできないということですね。

○廣瀬専門委員 私としては不満です。それから、心筋の障害というのは生命に影響しますので、もう少しちゃんとディスカッションしてほしいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。吉田先生、どうお考えになりますでしょうか。

○吉田専門委員 私も、例えばほかの薬剤で心臓毒性があるものがございますので、それと比較したもう少し文献考察なりを加えていただくことが最終的なヒトへの外挿ということを考えますと、本剤はちょっと強い変化なのかなと思いますので必要かと考えます。

○小澤座長 ありがとうございます。それでは、ここは認めることはできないということになるかと思いますが、ほかにどなたか御意見はございませんでしょうか。

それでは、追加資料要求事項の 9。ここが気管支に関する問題なのですが、先ほど保留にさせていただいた 23 ページの追加資料要求事項 14 とも関連いたしますので、併せて議論をしたいと思います。

慢性毒性／発がん性併合試験はラットですが、気管支拡張は化膿性気管支炎の二次的影響であると考察している。しかし、必ずしも相関性が認められない。本剤の薬理試験結果を踏まえ、気管支拡張への本剤の直接的作用の可能性について考察すること。また、気管支拡張が化膿性気管支炎の二次的影響であることを確認するためには、これらの所見が同一固体に出現していると考えられるので、それらを含めた資料を提出してくださいということでもあります。

回答が出てきておりますが、この回答に対しては高木先生から何回かのやり取りがあったのですけれども、31 ページに「追」と書いてありますが、気管支拡張作用そのものを特に問題視しているのではなく、回答資料の論理に納得できなかった。結論として、気管支拡張作用が剤によってもたらされた可能性が否定できないという内容であれば結構であると、このようにあります。

これは吉田先生も回答に対して御返答いただいております、了承しますということでは

すが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 まず薬理試験で認められたモルモットにつきましては、非常にラットとは異なって高い用量での試験であるということなので、それでいいのかなと思いました。

この慢性毒性／発がん性試験で認められた変化なのですが、これは回答資料の 9 に書かれておりまして、お願いしたように個体番号もずっと並列してあるのですが、約半数ぐらいに慢性化膿性気管支炎が出てくるという、今ですと考えられないような状態ではないかなと思うのですが、この化膿性の気管支炎が最高用量で 3000ppm の雌雄、特に雄で増えているのは事実です。

これが果たして気管支拡張と関連しているかですが、気管支拡張のみという動物は 3000ppm にはいないので、やはり何らかの化膿性気管支炎と関連しているのかなと考えざるを得ないので、私はこれを了承しました。

ただ、別問題といたしまして、先ほど申し上げたように、これだけ化膿性の気管支炎が出るという動物種の状況はいかがなものかなというように思いました。ですから、その点では高木先生とは意見が違うのかもしれませんが。

○小澤座長 ありがとうございます。そうすると、この回答自体は認めますが、この実験が行われた環境がよろしくないのではないかとということでしょうか。

○吉田専門委員 ただ、年代的には 1982 年ですので、ある程度仕方がないかなとも思っております。

○小澤座長 ありがとうございます。なるほど。そうすると、この化膿性気管支炎という問題に関しては、実験が行われた年代がかなり古いということとを考慮すると、ある程度は仕方がないと認めざるを得ないということですね。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 わかりました。最初、高木先生が問題にされたところは、回答資料の論理に納得できないとおっしゃっていますけれども、気管支拡張及びその化膿性気管支炎の両方の発生について、検体投与の影響なんですけれども、はっきりとは言っていない。

確かに回答資料のつくりの文章の書かれ方が少しあいまいであるというか、検体投与の影響であるのに、それを明確に認めていないところがあると私は思いまして、高木先生は追記で気管支拡張作用が剤によってもたらされた可能性は否定できないという内容であれば結構だということですが、この点に関しては吉田先生、どうお考えになりますか。これは特に問題にしなくてもいいとお考えになりますか。

○吉田専門委員 私は、評価書たたき台案の 30 ページの回答のところの上から 6 ～ 7 行

目に書かれていますけれども、3000ppm の雌雄では気管支拡張及び化膿性気管支炎を併発した個体が増加し検体への影響が示唆されたと書いてあるので、それでいいのかなと思ったんですが、薬理作用のところはあまり専門ではないので、できれば薬理の先生がこのモルモットの変化とラットに認められた変化がもし関連しているならば、それはそうなのかもしれませんし、私はこれだけ化膿性気管支炎があるので、気管支拡張があってもいいのかなと思って、ここの投与の影響で化膿性気管支炎が悪化したのかなという意見で回答で了承したんです。

○小澤座長 わかりました。これは追加資料要求事項に対する回答書、シンジェンタがまとめてくれたものの第9項のところには、パラグラフとしては3つ目の最後のところに、本試験における気管支拡張及び化膿性気管支炎は恐らく同一原因により発生したと考えられ、その動物数は3000ppm 投与群で増加したが、原因については不明であった。

なお、一般薬理試験においてというところを持ち出して、投与量が最大156 mg/kg 体重/日及び210mg/kg 体重/日であり、一般薬理試験で見られたような直接的な毒性作用が発現するとは考えられず、本試験との関連性はないと考えられると書いてあって、この評価書たたき台にはっきり書かれている検体の影響が示唆されたという文章がないので、わたしはちょっと変だなと思ったんですけれども、これはどこかに書いてあるのかな。この評価書たたき台に検体の影響が示唆されたと書かれているのは、事務局はこれをどれから取られたんですか。生データですか。

○都築課長補佐 これは回答資料の一番最初の方に要約というのが付いているんですが、ここから取っております。

○小澤座長 わかりました。最初の方ですね。追加要求事項9のところ、一方、3000ppm 投与群では検体への影響が示唆されたと書いてありますね。では、その点はそれによるのでしょうか。そうしますと、ここは回答を了承するというので、吉田先生、よろしいでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○小澤座長 わかりました。ありがとうございます。それでは、追加資料9と14が済んだということです。

○津田（修）専門委員 ちょっといいですか。

○小澤座長 お願いします。

○津田（修）専門委員 最初からこれに関わっていなかったのですが、この回答の内容を高木先生が納得しなかった理由が幾つかあると思うんです。

高い用量と言っていますが、薬理試験の用量というのは、まず低い用量は無作用量でなくてはいけません。高い用量は明確な作用があり、中間は用量関係が分かるものですが、例えば 10 のマイナス 5 乗というのは、もう強い作用が出ていて、表を見てもわかりますが、無作用量が出ていないんです。ものすごく高いところだけでやっておきながら、高いところを出ているというのはおかしいと言うことがまずあります。

表の書き方もおかしくて、モルモットも実はアセチルコリンやヒスタミンでは一番下から出ているんですね。

さらに測定系を見ると、これはアイソメトリックで見ているから、条件によっては非常に見にくいだらうと思われれます。そういうことを考えて、高木先生は納得しなかったのではないかと思っています。

○小澤座長 ありがとうございます。そうすると 14 項目は確かにそうなんです。一番設定用量の最低のところ、もう既に強い作用が出ている。それをそのまま書いて、試験をし直したりはしていないというところは、確かに気になる場所ではあります。

ここは発がん試験の 210mg/kg 体重/日はかなりの高用量であり、長期に投与した場合に気管支局所での濃度は不明であり、薬理試験の濃度と大きく異なっているかどうか不明であるという、この辺りが今、津田先生のおっしゃられた部分に相当するかと思います。

○津田（修）専門委員 多分、高木先生が用量を絡めて言っているのは、分布容積にもよりますけれども、関係がないと言えない用量ではないんです。しかも、高いから直接作用だという根拠は何もないですね。そんなめちゃくちゃな、極めていい加減な回答をしているので、高木先生が論理は納得しませんと言っているのだと思います。ただ、非常に高い用量の 3000 というところだけなので、あえてここで何かをしなさいと言って、引き延ばすようなことに対してはヘジテートしたのではないかと思っています。

○小澤座長 ありがとうございます。そうしますと、これは既に要求事項 8 で認められないということが出ておりますけれども、改めて、もしこれに対する追加を求めるとすれば、一般薬理試験での濃度設定を再考してくださいということになると思いますが、津田先生、どのようにいたしましょうか。

○津田（修）専門委員 ですから、こういう問題があるということをしちんとした上で、高木先生が最終的には納得していますので、私は最初から審議に加わっていないので何とも言えないんですが、今回はいいのではないかと思っています。

○小澤座長 わかりました。非常に微妙なところではあります。

○吉田専門委員 今のはモルモットの話ということで、抄録も見ましたけれども、やはり

抄録にもこのラットに見られました化膿性気管支炎と気管支拡張が投与による影響だということ明記してなくて、書いてあるのはこの回答資料だけなんですけれども、一応ここに書いてあるということで、この調査会としてはその投与による影響だというふうに考えるということによろしいですね。

私は少なくともこの回答資料の最初に書かれた、この2つの変化は検体の影響だと記載されているので、この内容を了承したいと思ったんですけれども、それはよろしいですね。

○小澤座長 つまり申請者たちは、ここで見られた毒性、気管支拡張というのを投与の影響と考えるということ明記しているので認めようということですね。

○吉田専門委員 はい。

○廣瀬専門委員 私自身は、気管支拡張作用という薬理作用で本当にいわゆる病的な気管支拡張症が起こるのかどうか、非常に疑問に思っているんです。気管支拡張作用があれば、一般的には壁が障害を受けていない限り可逆性なものだと思いますし、また逆にこういう気管支拡張作用が薬理作用としてあるなら、喀痰として菌が排出されたりしやすくなるので、炎症もかえって少なくなるのではないかと思うんです。だから、別にこの気管支拡張作用がこの剤の本来の影響と取らなくても、別に何の問題もないと思っています。

○小澤座長 ありがとうございます。そうすると、ここで新たに申請者に何かを求めるということをする必要は、特に認められないということですか。

○廣瀬専門委員 私自身はそう思っています。

○小澤座長 わかりました。ありがとうございます。確かにADIを設定するという観点から言えば、もっとほかにも考慮すべき値がたくさんあるということもありますし、問題なのは一般薬理試験の濃度設定が確かに悪いとは思いますが、この点をどうするかということに尽きるかなと思います。

○津田（修）専門委員 結論的に言いますと、22ページの表現は摘出回腸と摘出輸精管の表現を農薬抄録の192ページに沿うような形で書き直して、もうそれでいいのではないかと考えています。

ただ、私は議事録に残して、あまりこれでいいですよいいですよということでなくて、これは問題があるということを理解した上で、高い用量ですのでADI設定にはまず問題ないだろうということいいのではないだろうかと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。ということは、この表22に見られた所見を反映させるということですか。

○津田（修）専門委員 そうですね。アセチルコリンだったら収縮があったということで、

無影響量はなかったということになるんですね。

○小澤座長 今のところは一般薬理試験のところですから、もうちょっと前に戻らなければいけませんね。

○津田（修）専門委員 22 ページですね。後の方はもういいということです。

○小澤座長 わかりました。事務局、それでよろしいですか。

○都築課長補佐 はい。

○小澤座長 このような議論があったということは伝わるということで、追加資料要求事項 10 ということになります。10-①「生存率について統計処理を行い、背景データと比較した上で再考察すること」。これはマウスの 2 年間発がん性試験のところであります。

これは統計処理を行い考察も記載したが、背景データは入手できなかったということで、回答を了承するとあります。これはどなたか御意見がおありの方はいらっしゃいますでしょうか。よろしいですか。

それでは、10-②「肺胞大食細胞の増加について、その原因となる個体別の関連所見を挙げ、気管への影響等を考慮して被験物質の影響であるか否かについて再度考察すること」とあります。

これは吉田先生から御意見があるようですが、お願いします。

○吉田専門委員 私は、マウスではよく肺胞の大食細胞の出現というのは、腫瘍を含めて出るものですから、これでよろしいのかなと思うので了承したいと思います。

○小澤座長 ほかの先生、いかがでいらっしゃいますか。

○廣瀬専門委員 特に問題はないと思います。吉田先生が言われたように、二次的に起こる場合が多いし、また、ほかに炎症等の所見が増えているということもありませんので、これは了承したいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。

それでは、ほかにございませぬようでしたら、事項 11。これは「親の F1 雌に見られた死亡原因を明確にすること」。それから、2 つ目、3 つ目とございますが、これは長尾先生からなんですが、江馬先生、お願いいたします。

○江馬専門委員 これは死亡原因の再考察を記載したということで結構かと思います。

2 番目は妊娠率の低下が見られたんですけれども、これも影響はわからなかったということになります。これも結構かと思います。体重は補正修正値を記載したということです。児体重を雌雄別に記載をお願いしたんですが、これはデータがないということです。以上です。これで結構かと思います。

○小澤座長 どうもありがとうございました。ほかの先生方から特段の御意見がなければ、次が 12 項。これも抄録 146 ページにおける母動物の死亡原因その他。これは長尾先生からは回答を了承いただいているようですが、江馬先生、何かございますでしょうか。

○江馬専門委員 これも大方はそれ以上の考察はできないということで、これも仕方がないかなと思います。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございました。ほかの先生から御意見はございますか。よろしければ、遺伝毒性試験に移らせていただきます。まず事務局からお願いします。

○都築課長補佐 前回 *in vitro* の復帰突然変異試験と *in vivo* のスポットテストについて、陰性と書いていたんですけども、こここのところを判定不能とすべきではないかという御指摘を受け、その旨の記載をして、書き換えております。

また、マウスのリンフォーマ細胞を用いた復帰変異試験の処理濃度。これは 2006 年に行われた試験がございましたので、そちらの新しいものを書いております。

以上です。

○小澤座長 ありがとうございました。表 28 の中に「判定不能」と書かれているところがそれに相当するということです。

追加資料要求事項 13 は林先生から「マウスリンフォーマ細胞を用いた復帰突然変異試験について、十分な用量ではないと考えられるので、現在の試験法により再試験すること」ということで、新たに試験が実施されているようですが、太田先生、よろしく願います。

○太田専門委員 先ほどの判定不能となっている試験ですけれども、チャイニーズハムスターの V79 細胞を用いた遺伝子突然変異試験。それから、マウスのスポットテストも遺伝子突然変異を指標にした試験。この 2 つが判定不能になっていて、しかも培養細胞での遺伝子突然変異を検出するマウスリンフォーマの試験。これが用量不足だということで、再度試験をするということになりました。

結果として、マウスリンフォーマ試験で遺伝子突然変異性がないということが明らかになりましたので、V79 とスポットテストの判定不能というのはありますけれども、新たに行った試験で陰性ということが担保されましたので、その他の試験を総合的に見まして、遺伝毒性はないと結論してよろしいかと思います。

○小澤座長 ありがとうございました。遺伝毒性はないと考えてよいということで、同様の趣旨で林先生からも意見をいただいております。

ほかの先生から何か特段の御意見があればいただきたいと思いますが、よろしゅうございますでしょうか。

そうしますと、これで 14 項目の追加資料要求事項について議論を終えたところでありますけれども、項目の 8 の心筋の炎症というところで、これは回答が不十分であるということで、これは申請者に回答をいただいてから再度審議の上、ADI 決定ということになるかと思います。

ここはいろいろな議論が出ておりますけれども、どういう書き方が一番いいかということなのですが、観察された心筋炎が心不全につながるかどうかですか。廣瀬先生、すみません。

○廣瀬専門委員 なるべく細かく書いてあげないと、また不十分な回答がきて、さらに時間がかかってしまいますので、後で事務局と打ち合わせて、適当な言い方を考えます。

○都築課長補佐 まずは事務局の方で、先生方から御指摘のあった、内膜なのか外膜なのかとか、いろいろな御指摘を踏まえた表現を考えさせていただいた上で、相談させていただきたいと思います。

○小澤座長 ありがとうございます。それが最もよいかと思いますので、よろしく願いいたします。追加要求事項としてはこれに尽きるかと思いますので、整理の上、よろしく願いいたします。

○都築課長補佐 わかりました。では、事務局でまずは指摘事項を整理させていただいた上で、先生方にメールでお送りさせていただきますので、修正等がございましたら、御指摘いただきたいと思います。

○小澤座長 どうもありがとうございました。先生方からほかに何かございませんでしょうか。あるいは事務局から何か御追加はございませんでしょうか。

○都築課長補佐 今後の専門調査会の開催予定を御紹介させていただきたいと思います。今後、たくさんの専門調査会を予定しておりますので、先生方にあらかじめメールで今後のスケジュールをお送りしたいと思います。

それから、津田修治先生から、今後、第 3 月曜日は都合が悪くなるというお話もいただき、学校の会議とちょうど重なってしまうということですので、その辺も踏まえて、今後、調整させていただきたいと思います。

とりあえず、今、口頭で御紹介申し上げますと、1 月 22 日に確認評価第二部会。

2 月 5 日に確認評価第三部会。

2 月 7 日に総合評価第一部会。

2月16日に確認評価第一部会。

次回の総合評価第二部会につきましては、今のところ2月19日を予定しております。

本日、シフルメトフェンにつきましてADIの設定をいただきました。あとフルフェノクスロンにつきましても確認できましたので、次回2月7日の総合評価第一部会の開催に合わせて幹事会を開催したいと思います。関係する先生方には、後ほど開催案内をお送りしたいと思います。

以上です。

○小澤座長 どうもありがとうございました。先生方から、ほかに何かございますでしょうか。よろしゅうございますか。

それでは、本日の会議はこれをもって終了させていただきます。どうもありがとうございました。