

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第10回会合議事録

1. 日時 平成19年4月27日（金） 14:55～17:03

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（~~シエノピラフェン~~及びルフェヌロン）の食品健康影響評価について
※シエノピラフェンについては次回以降に審議することとされた。

(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、太田専門委員、津田（修）専門委員、
吉田専門委員

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長、林専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、日野事務局次長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、
宇木評価専門官、渡邊評価専門官

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 ルフェヌロン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 シエノピラフェン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

もう時間を過ぎておりますので、始めさせていただきます。

ただいまから、第10回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

既に先生方にはメールで御連絡させていただいておりますように、当委員会の委員であ

った寺田雅昭氏が健康上の理由により、昨年12月21日付けで委員を辞任されました。

このため国会の同意を得まして、寺田氏の後任となる委員の選出が行われ、去る4月1日付けで、当総合評価第二部会の専門委員でもいらっしゃいました、廣瀬雅雄氏が委員に任命されたところです。

また、食品安全委員会では13の専門調査会があるんですけども、その専門調査会ごとに常勤の委員が担当者として付かれることになっていますが、この春から農薬専門調査会は主担当が廣瀬委員に、担当委員が長尾委員に変更となりましたので、併せて御報告させていただきます。

それでは、まず初めに廣瀬委員を御紹介したいと思います。

○ 廣瀬委員

廣瀬です。よろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

4月1日付けで、我々事務局職員の異動がありましたので、御紹介いたします。評価調整官が中山調整官から猿田調整官に替わりしました。

また、評価専門官といたしまして、4月1日付けで渡邊が着任いたしましたので、御紹介いたします。

それでは、本日の会議でございますけれども、8名のうち6名の総合評価第二部会の専門委員が御出席されております。

親委員会から4名の委員に、農薬専門調査会幹事会より鈴木調査会座長、林座長代理にも御出席いただいております。

○ 小澤座長

では、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、シエノピラフェン及びルフェヌロンでございます。

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、よろしくお願い申し上げます。

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、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料2「ルフェヌロン農薬評価書（案）」

資料3「シエノピラフェン農薬評価書（案）」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した。よろしゅうございますでしょうか。

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及び林専門調査会座長代理が、また親委員会からも先生方に御出席いただいております。是非、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いただきたいと思っております。

まず農薬ルフエヌロンの食品健康影響評価について始めます。

経緯を事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

資料 2 の 3 ページを開いていただけますでしょうか。ルフエヌロンにつきましては、国内での適用作物の拡大に関する申請並びに、いわゆるインポートトレランスに関する申請がされていまして、平成 17 年 7 月 25 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

適用拡大申請されている作物は大豆、枝豆などです。インポートトレランス申請については、トウガラシが申請されています。

いわゆるポジティブリスト制度導入に伴い意見聴取が平成 18 年 7 月 18 日付けでされております。この剤につきましては、既に 2005 年 12 月 14 日に第 39 回農薬専門調査会で話し合われておりまして、今回が 2 回目の審議となります。既に評価資料については先生方に事前にお送りしておりまして、担当分野ごとに内容の御確認をいただいているところであります。

前回指摘をいただいた部分について、申請者からコメントに対する回答が来ておりまして、これもこの評価書に入れ込んだ形でつくらせていただいております。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、必要なデータがございましたら、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、ルフエヌロ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 8 項目ございます。このうち 1 項目が動物代謝関連のもの、1 項目が植物代謝関連のもの、1 項目が作物残留関連のもの、ほかが毒性関連のものです。

前回の審議では、時間の都合上、追加資料要求事項の検討しか審議ができませんでしたので、今回はまず評価書案の各項目について詳細に御審議いただきつつ、適宜要求事項について御審議いただければと思います。

各分野とも御説明及び説明に対するコメントを 5～10 分程度で簡潔にお願いいたします。迅速な議事の進行のために御協力をよろしく申し上げます。

それでは、まず動物代謝からということでございます。評価書たたき台 7 ページでございます。

本剤は、構造式が評価書たたき台 2 ページに載っているものでございまして、これのジクロロフェニル環を ^{14}C で標識したものとジフルオロフェニル環を ^{14}C で標識したものをを用いて、動物代謝試験が実施されております。

動物体内運命試験でラットを用いた試験として、吸収、排泄、分布、代謝ということで試験が行われております。

血中濃度の推移というものが一番先に出ておりますが、結果は表 1 に出ております。特にこれは T_{\max} が雄雌でほとんど同じでありますけれども、 $T_{1/2}$ が 45 時間と 60 時間。 C_{\max} がこれは。

○ 都築課長補佐

低用量と高用量です。

○ 小澤座長

低用量と高用量ですね。すみません。

それから、投与後 168 時間の尿中排泄率や 48 時間後の胆汁排泄率が表 2 に書かれています。性差はないということでもあります。

高用量群では投与量の約 10% が腸管から体循環系へと吸収されているということでもあります。胆汁へ排泄があるという点が重要なことかなと思われれます。

先ほど、表の読み方を間違えてしまって恐縮だったんですが、血中放射能濃度、低用量と高用量の比が 200 倍程度であります。これは高用量ですと低用量の 20 倍をはるかに超えるということはないということで、代謝が飽和されるということは認められないようでもあります。

8 ページに行きまして、この剤の排泄のパターンが示されておりますけれども、この剤は糞中への排泄が主ということでもあります。

表 4 に行きますが、これは 48 時間後の胆汁、尿及び糞中排泄率であります。これは糞中に 51.6% であるのに対し、尿中では 0.17、胆汁中に 1.7% 出ているということでもあります。

次に、残留ということでもあります。この剤の特色なのでありますが、脂肪組織によく分布するということが特色であります。そのことが後で毒性との関連で出てきますので、記憶にとどめていただければ幸いです。

そういう理由からと思えますけれども、9 ページの 2 パラのところ、15 行目のところ以下ですが、高用量群より糞と脂肪を採取し、代謝物の同定が行われております。代謝物については、ここに記号でまとめられているとおりでありますが、これは代謝パターンについては、もうちょっと後のところから出てくるのではないかと思います。

10 ページに移らせていただきまして、これは胃チューブを用いた強制経口投与を行って血中濃度を調べたということがございます。6~7 行目で、ルフェヌロンの血中放射能濃度が雌雄及び投与量にかかわらず、緩やかに減少しているということでもあります。

高用量群の AUC が低用量群の 44 倍にしか達しておらずということで、最初の方に私が述べたことと同じ現象が認められているようです。化合物の取り込みが限られているということが考えられるということでもあります。

(3) 吸収及び排泄であります。これは単回経口投与であります、静脈内投与もやられておるようであります。これも高用量と低用量の用量比が比例はしていないということで、吸収せずに排泄に行ってしまうという各群が高用量では出てくるということを示しているものであります。

排泄で同じようなことでもありますけれども、糞中に排泄する各群が主ではありませんけれども、その排泄の率から算出した半減時間が長いということでもあります。

主要組織の残留放射能ということで、これも傾向として脂肪であるということでありませう。

12 ページに行きまして、反復投与ではどうかということなんですが、21 行目にまとめが 1 行書いてありまして、体内動態に性差はないんだということでもあります。

ちょっと戻りまして、13 行目から脳のラジオルミノグラムではというところが押さえておくべきところかなと思いますけれども、脳内に分布はほぼ均一であり、大脳への分布がわずかで脳内の分布が均一であったということです。大脳以外では松果体及びハーダー腺への分布が認められたということです。ですから、本剤は脳へは分布があるということを押さえておく必要があるかと思えます。

Wistar で吸収、排泄、分布、反復投与での試験が行われておりますが、これも特に今までの結果と矛盾するようなどころはなく、13 ページにありますように、10 行目ですが、最高濃度は脂肪であり、次いで副腎、膵臓、甲状腺ということでもあります。主な尿中、糞中の代謝物は未変化体であったということでもあります。

ここで 13 ページの一番下に追加資料要求事項がありまして、これは平塚専門委員よりということですが、ラットにおける動物代謝試験において、抄録 267 ページの表中の排泄率に関する記載が不明確である。相当用量や 1 日投与量の意味がよくわからないということで、整理してくださいということではありますが、これはよく整理されておりますし、また血中濃度の推移の図が添付されていなかったのも、新たに添付したということで、平塚委員から了承しますということで、私もこれでよろしいかと思えます。

以上が動物代謝のところ、まとめますと本剤は経口投与しますと、糞中の排泄が主であるということ。特徴的なのが脂肪に分布するというのと、脳への分布があるということ。その 3 点が重要なポイントかと思えます。

以上、よろしければ、植物体内運命試験に進みたいと思いますが、いかがでございませうか。よろしゅうございませうか。

それでは、石井先生、お願いいたします。

○ 石井専門委員

植物では、いわゆる綿花。日本ではないんですけれども、アメリカ辺りでは多いです。それから、キャベツ、トマトの 3 作物で試験がされております。

このものは作物体では、例えば綿で行きますと、これは 3 回散布をしておるんですが、14 ページの 14~15 行目に書いてありますように、主に葉っぱに付くんですが非常に安定でして、3 回散布で 80 日以上経った状態でも、まず残留物が親そのものであるということですね。あまり浸透移行はしないということですね。

いろんな試験をやっております、例えば 15 ページの 5 行目辺りには、幹に注射するような移行性試験をやっておるんですけれども、これはほとんどそこで動かないといひませうか、移行していないという性質を持っております。

綿のほかに油を採ったりしますので、綿花の方の分析もやっております、やはりほと

んどが葉っぱに付いておるものですから、あと茎とか実の外側ですね。25～26行目辺りに書いてありますように、その親がほとんどを占めているような状況です。

キャベツですが、これも綿と同じようなものでして、主に親が残っているということで、代謝物のBというのを、これは環が2つありますが、その途中の尿素結合のところで切れまして、フッ素の入っている環と塩素の入っている環があって、どちらもフッ素が入っているんですけども、真ん中のところで切れた代謝物ができるんですが、こういうものが多少できる。でも、主たる残留物は親化合物そのものです。

16ページにトマトが書いてあります。これも同じような結果でして、3回散布を行いまして、最終的には3回散布をしてから28日後に収穫したものを分析しておりますけれども、この場合でもほとんどが親化合物そのもので、わずかにBという代謝物が検出されているという状況で、この3つの作物ともに大体同じような傾向で、主たる残留物は親そのものである。多少Bができるというような状況です。これはもう作物によつての差はあまりないようです。

土に処理した場合、16ページの20行目のところからですが、これはいろんな試験をやっています、好気的な条件でやった場合と、途中まで好気的にやって、中間のところまで水を張った窒素ガスを流して、嫌気的な条件で試験をしております。

好気的な条件では、割合短い13～24日ぐらいで半減期は求められるんですが、途中で嫌気的に行きますと、分解が遅くなりまして、120～150日と遅くなります。

できるものとしましては、やはり植物でよく見て、真ん中で切れるBとかCとかで、Cと言いますのは、切れる位置が違ふんですけども、真ん中の尿素の結合のところで切れているというものです。

これらの代謝物、分解物も比較的半減期が長くて、特にCの方が長いのかな。38行目のところにありますように、分解物BとかCとかの半減期は、32～41日及び107～118日とありますように、分解物によつても半減期が異なっております。

最終的には土壌中の非抽出物に放射能が取り込まれていって、そこで多少減ってはいるんですけども、最終的にそういうところへ固定化されていきます。

好気的な条件で、これは土の中の水の条件、水分の含有量とか温度とかを変えて、どのような分解をするかという試験をしております。これは17ページの6行目からの試験です。当然その温度が低いと分解が遅いというのは、これはもうすべて同じことが言えるんですが、特にそれはもう当たり前の結果が出ておりまして、水分が少ないとそれも当然遅くなってきます。いわゆる微生物の活動が落ちるものですから、こういう結果で、二酸化炭素には勿論分解されていくんですけども、それはもう温度と水の水分条件によって、かなり変わってくるということは、ここに記されております。

17ページの(3)ですが、いろんな施用方法による分解速度の違いというのは、先ほどと同じような条件で、同じようなことでして、18ページの上のところから武田先生から言われて訂正しろというので、これは土壌中の水分の量を表示する方法が間違っているのでは

ないかということで、100g 当たりは何 g という方が正しいのではないかということで、それはそのように修正されております。

元へ戻りますが、土壌に混和した場合の半減期と表面に施用した場合。これは当然、混ぜた方が早いというようなことが言われておりまして、特に何か問題になるような結果があるわけではありません。

18 ページに移りまして、吸着試験なんですけど、これは実験をやったんですけども、水にほとんど溶けないとか、溶けにくい物質なものですから、通常のガイドラインに沿って試験をやりますと、水の方へは検出されないものですから、吸着係数が求められていないわけですね。だから、試験がうまくできなかったという言い訳がここに書かれております。

土壌中の移行性試験も、土壌カラムをつくりまして、そこへ上に乗せたもので水を流して移行性を見るんですけども、これも水にほとんど溶けないということもありまして、ほとんどが上の方に残っているという結果です。

それは 5~7 番辺りにみんな同じような結果が書かれておりまして、土壌の種類は書いてやっておるんですけども、移行性はほとんどないということと分解物として B とか C とかいうものができてきているということが述べられております。

19 ページの水中運命試験。これは加水分解試験をやっておるんですけども、これはもうガイドラインに沿って、この場合は pH1~13 というふうに非常に幅広く試験をやっております、勿論、アルカリ性にしますと分解が早いんですが、通常 1 とか 13 とかいうようなところというのは、普通、環境中ではほとんどあり得ないことですので、私はその下にアルカリとかの話はあえて書く必要もないかなと思ったんですけども、別に消すこともないんですが、ちょっとそういうふうを書いてみただけで、元へ戻してもらってもいいかなとは思っております。

あとは A、B、C、D、E の構造式は抄録の中に書かれておるんですけども、CGA の特にアルカリで分解したときにできる分解物については、この抄録の中には書いていなかったのではないかと思ったのでここに。別にちょっと直してもらえばいいだけの話ですので、ADI には関係ありません。ただ、そこだけ思ったことを書いておきました。

今度は緩衝液の中で光分解をやっております。pH7 辺りでは非常に安定ですので、そこで光を当てた試験をやっております、そのときの半減期は 19 ページの 35 行目辺りに、日本の場合は、東京の春の自然光に換算するというようなことが一応ガイドラインにも載っておりますので、それで行きますと 9.3 日ぐらいで半減するというようなことで、主たる分解物は E という分解物なんですけど、E というのは今のフッ素が 2 つ付いている環に標識しているものですから、E というのは真ん中の尿素結合のところまで切れてできた代謝物です。

20 ページ目は、その反対側のものを標識したもので、当然それは切れたところが同じですので、その相手になる C という分解物ができてきているということで、この場合、標識

位置によって半減期が違うわけではないんですけれども、たまたま実験の誤差といいますか、この場合は16日ぐらいで半減したという報告になっております。

今までのが緩衝液ですけれども、今度は自然水を取ってきてまして、これはどうもスイスの池の水を使っているようですが、それでやりますと、やはり分解は早かったということですが、これは数字だけ見ますとごまかされるんですけれども、ランプの光の強さなどが違うので、半減期はこの場合は4.5なんですけれども、これを東京の自然光換算に戻しますと22.7日になりましたということで、自然水の方が長くかかったような結果になっております。

普通、自然水の場合は増感作用といいますか、光で分解の作用を強める作用がよくあるんですが、この場合は別に自然水が早く分解したという結果ではない。どういうわけだか、こういう結果がときどき見られます。

5番目の土壌残留試験は通常の非放射性の物質を使いまして、容器内試験というのは普通のフラスコの中での分解試験、圃場試験というのは外で実際にまいてみて測定した実験結果なんですけど、容器内では非常に長い。特に沖積鈹質土などというところで273日という実験結果になっております。

ところが、それが同じ土で圃場でやりますと、15日、13日、いわゆる2週間前後で半減しているという結果になっております。

そういうことなんですけど、容器内でやると非常に長く残るものですから、後作、要するに散布した土に作物を植えまして、実際に防除した作物ではなくて、その後に植えた作物に対して残留性があるかどうかというような試験を、室内試験と圃場試験でやっております。

これを見ますと、21ページの6行目に作物の名前が書いてあるんですが、レタスとか春小麦、トウモロコシ、ニンジン。こういうものを植えて吸収実験をやっております。この10行目以下はその結果の概略を書いたので、特に問題があるということではないので、後で消してもらっていいんですけれども、参考のために入れておきました。

私などの経験では、ニンジンが比較的出るかと思ったんですが、この場合はどうやらレタスの地上部、18行目のところに0.047mgの放射能があつて、そのうちの0.025がルフェヌロンであつたと。

これは一見すると0.01を超えているからやばいかなと思うんですけれども、そうでなくて、これはかなり濃度が濃いというか、1回当たり、通常申請されている登録使用方法で行きますと、3回分ぐらいを一遍に土に入れたんですかね。

しかもこれは室内でやっておりますので、陽光は当然ありますが、雨が直接降らないような状態でやっておりますので、外よりは残りやすい条件で実験がやられているというふうに考えられます。

でも、これは抄録の最初の方を見ていただきますと、通常の土壌残留の減衰の数値が書いてありまして、これよりは当然低いんですけれども、比例計算をすると問題にならない

と思うんですけれども、残りやすいような条件で使うと、もしかしてレタス辺りに何か検出されるようなことが起こるかもしれないなと思ったんですけれども、かなり過剰な状態での試験だとお考えください。

あとはニンジンなどは残りやすいかと思ったら、ニンジンの方が意外にあまり残っていませんでした。

もう一つは、圃場試験が 22 ページの 11 行目から書いてあるんですけれども、結論的には非常に低レベルでは検出されることがあるんですけれども、問題になるような濃度で残ってはいないということです。

資料要求事項 3 の指摘事項なんですけど、間違いは訂正されております。ただ、下の半減期の一次式から計算して 140 日と推定したということが書かれておるんですけれども、これは削除したということが書いてあるんです。

実際に削除しているんですけれども、別にこれは削除する必要はないのに、何か文句を言われるのが嫌なために削除したのかなど。理由がこのとおりに書いてあれば何も問題はないんですけれども、消したって構いませんが、せつかく理由を書いてあるのなら、その理由を書いておかれれば、それで済む話だと思ったんです。消されたからといって別に問題ではないんですけれども。

あとは作物残留性ですね。これは暴露量の計算を事務局でやっていただいているわけなんですけれども、お茶が一番残留性が高かったということですね。登録申請されている作物全部の暴露量を計算すると、この第 13 表に示されているような数値になるということでございます。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

植物体内運命試験では代謝物 B がいろいろな作物で出るということ。土壌運命では B より C の方が半減期が長いということ。吸着は水に溶けにくいという物性から非常に低いということ。アルカリ分解があるということ。

土壌残留で容器内試験では非常に残るけれども、それを気にして後作の試験をやったところでは、ニンジンにはあまり残らない。

作物残留試験ではお茶が残留物が高く、表 13 のような摂取量としてまとめられるという要旨でよろしゅうございますか。

○ 石井専門委員

はい。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、一般薬理試験です。津田先生、よろしくお願ひします。

○ 津田（修）専門委員

一般薬理試験は 23 ページです。低いところは 50mg くらいから、例えばマウスの一般症状が出ていますけれども、見ますとあまり明確な用量依存性がないものもありまして、明確に出るのは高いところだなと思っています。

ちょっとだけ直しておいてもらいたいのは自律神経系なのですが、摘出腸管は 3.3×10^{-4} は一応作用量として、同じこちらに書いてあるのは無作用量。というか無作用量に書いてありますけれども、ないわけですので、1 例ですので、これはなし。今度は下が 3.3×10^{-4} はここまでやっても影響はないですから、作用量なしということで、表だけ直していただければ、あとは高そうに見える生体位子宮運動、瞳孔といったものも一応書いておくけれども、用量依存性はない。あるいは一番下の小腸輸送能もあまり用量依存性がないということで、あまり低いところでは効いていない。

一番上も 50 で出ていますけれども、認知度と受動性がちょっと出ていて上まで出ていくという程度で、特別ここで見る限り、非常に何か危険というものは感じませんでした。

急性毒性なんですけれども、ここで急性毒性は 5000 までやっても全く症状もなく死亡もないというのと、対になって 2000 だけをやったんですが、多少、粗毛、呼吸困難、円背位、眼球突出等があったというのがありますが、これは高木先生の質問と回答ですが、理由はわからないということです。

調べてみましたけれども、全部同じ溶媒に溶かしています。週齢もばらつきはありますけれども、大体 5~8 というか 6~8 あって、それがあまり関係しているように見られないので、私がデータから見る限り、やはり理由はわかりませんでした。

次が、眼と皮膚の刺激です。軽度の眼刺激性と皮膚刺激性が認められたけれども、消失したということで、あまり強いものではないということで、非刺激性物質であった。特に重要な可逆性というものはない。結膜だけです。

皮膚感作性も中程度にはあった。でも、非常に強いものではないということだと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。一般薬理試験は短期の試験ですが、特段の問題はないということです。

高木専門委員からの追加資料要求 5 ですが、この回答に対して、高木専門委員は週齢、体重差、その他、検体のロットというようなことも書いてありますけれども、ここはもうよしとするということによろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

ロットの違いはわかりませんが、多分あるとしたらロットかなと思いましたが、私にはわかりません。ただ、2000 以上ですから、あえてここを問題にする必要はないだろうと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございました。そうですね。2000 以上ですので、2000 と 5000 を問題にす

るよりは、もうちょっと議論を尽くした方がいいところが多いだろうということです。

では、先に進ませていただきたいと思います。亜急性毒性試験ですが、吉田先生、よろしくをお願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。評価書たたき台の 26 ページからが亜急性毒性試験。

(1) が 90 日間の亜急性毒性をラットを用いまして、0、25、150、1500、15000ppm 混餌投与で行なっております。

認められました毒性の一覧が 28 ページの表 18 に記載されております。

この中の毒性で一番強いものは、今後に関連するものとしまして、一番高い用量の 15000ppm の雌雄と 1500ppm の雌 1 例に認められました、強直性／間代性痙攣です。

これにつきましては、27 ページの表 17 に高木専門委員からの御指摘で評価されております。そういたしますと、15000ppm では、これは最高用量群とコントロール群の動物数を一般の 10 でなく 20 という倍の数を用いた試験ですが、約半数例弱に認められております。同じような痙攣が 1500 の雌にも認められ、そのほかには一切認められないといった表になっております。

そのほかに認められた毒性といたしましては、雌の 1500ppm 以上で肝臓への影響等々がありまして、体重増加抑制が 1500ppm 以上で認められております。150ppm には毒性所見がないことから、無毒性量は 150ppm となっております。

28 ページですが、ビーグル犬を用いました亜急性毒性試験が行なわれております。投与量は 0、200、3000、50000ppm を混餌投与しております。

認められました変化は 29 ページの表 20 に記載されております。3000ppm 以上で若干肝臓への影響を示唆するような所見が雌雄ともに認められております。200ppm 以下では何も認められていないことから、無毒性量は雌雄とも 200ppm となっております。この時点では、イヌでは神経症状は認められておりません。

29 ページ。(3) 4 か月間の亜急性神経毒性試験がラットで行われております。投与量は 5、25、100、500ppm と先ほどの 90 日間に比べますと大変低い用量となっております。これも混餌投与試験です。

認められました変化は、30 ページの表 22 に記載されております。100ppm 以下では毒性所見は認められなかったのですが、500ppm 群の雄で過反応、攣縮、強直性／間代性痙攣、あとは一般状態及びペンチレンテトラゾールの増強反応ということが認められています。

この結果から、500ppm で影響が認められ、100 では認められませんでしたので、無毒性量は 100ppm となっております。

亜急性での影響は、以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。何か御追加等がございましたら、お願いいたします。よろし

ゆうございますか。

イヌの 90 日で 3000ppm 以上は、まだ神経症状は出てきていないということですか。4 か月のラットで初めて少し見られるということで、何かなければ慢性毒性に進んでいただきたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。30 ページから慢性毒性及び発がん性試験の記述があります。

30 ページの (1) が 1 年間の慢性毒性試験がビーグル犬を用いまして、0、100、2000、50000ppm で混餌投与されております。この濃度の最高用量は先ほどの 90 日間と同様です。サブドーズは若干 2000 と低くなっております。

認められました毒性所見は、31 ページの表 24 に記載されております。ここで重要な所見といたしましては、2000ppm 以上で神経症状が雌雄とも認められております。そのほかに認められた毒性といたしましては、肝臓あるいは副腎へ影響、あるいは甲状腺にも影響が認められております。

肝臓及び甲状腺への影響は、2000ppm の 1 つ下の 100ppm 以上で、雄で認められております。100ppm の雌では毒性所見は認められておりません。これらの所見から、雄では無毒性量は認められず、雌では 100ppm となります。まずイヌ慢毒①については、以上です。

32 ページといたしまして、イヌの慢性毒性試験が更に低い用量を含めまして、行なわれております。今回の用量は 0、10、50、250 及び 1000ppm です。これも雌雄それぞれ行なわれております。ですから、一番高い用量はさきに行なわれました①の慢性毒性試験との間の量を取っております。

認められた結果は 33 ページの表 26 に記載されております。やはり同様の 1 回目に行ないました慢性毒性試験とほぼ同じ所見が同じような用量では得られておりまして、100ppm では痙攣、振戦、歩行失調など神経症状が雌雄ともに認められております。そのほかに肝臓、副腎、あとは一部腸間膜リンパ節の低形成等も認められております。

また、その 1 つ下の 250ppm で雄では低体重、雌雄で肝臓への影響が認められております。50ppm ではこれらの症状が認められていないことから、50ppm が無毒性量となっております。まずイヌの慢性毒性試験につきましては、以上です。

33 ページから、ラットの慢性毒性、発がん性併合試験が行なわれております。SD ラットで投与量が 0、5、50、500 及び 1500ppm です。

認められました所見は 35 ページの表 29 に記載されております。この試験では最高用量の 1500ppm で神経症状がかなり出たために、投与 14 週という約 3 か月の時点で全例をと殺して検索しております。

したがって、できればこの表 29 の 1500ppm の下に、この試験は最後まで行なわれておりませんので、14 例で全例と殺と記載していただきたいと思います。

2 年間の投与では、500ppm 以上で神経症状が雌雄ともに認められております。そのほ

かに今回、慢性毒性試験におきましては、今までなかったような所見が雌雄で認められております。それは潰瘍性の変化が前胃、あるいは炎症性の変化が盲腸等消化管に所見が雌雄ともに認められております。若干ですが、雌では腎臓への変化も認められて、泌尿器系への変化も認められております。

また、雌雄ともに尾の創傷という変化が認められまして、ひょっとしたら、これらの泌尿器系への影響は炎症によるものかもしれませんが、そういう変化も認められております。

50ppm で雄では影響は認められておりませんが、雌では副腎の比重量の増加が認められております。5ppm では雌では毒性所見は認められておりません。

これらのことから、まず雄では 50ppm が無毒性量ということになります。雌ではこの副腎の比重量を取るか取らないかということで無毒性量が変わってくると思います。36 ページの表 30 には、今回この試験で認められました痙攣の時期及び動物数が表になっております。まずラットでの慢性毒性／発がん性併合試験は以上です。

最後に、発がん性については認められておりません。

では、あと一つ、マウスまで申し上げます。

37 ページからですが、MAG/NIH マウスを用いまして、18 ヶ月間の発がん性試験が行なわれております。混餌投与で投与量は 0、20、200、400ppm と比較的低い用量が設定されております。

認められました所見は、38 ページの表 32 にまとめられております。マウスにおきましても、やはり 200ppm 以上で雌雄ともに硬直性／間代性痙攣が認められております。そのほかに肝臓等の変化がやはり認められております。

20ppm 以下では、これらの所見は認められていないことから、20ppm が無毒性量になると思います。

39 ページの表 33 には、マウスにおいて痙攣が認められた時期及び発現動物数が記載されております。毒性試験関連は、やはりマウスにも発がん性は認められておりません。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。途中、NOAEL の取り方について、何か所か議論があるかと思っております。

まず 35 ページですが、一番下の「前回事務局より」というところですが、副腎比重量増加をどうするかということでございますけれども、これは津田先生から 50ppm 以上で増加、吉田先生からは 500ppm 以上でよろしいということなのですが、ここはどういたしましょうか。

まず津田先生、これは 50ppm 以上で増加のままですと書かれていますが。

○ 津田（修）専門委員

ちょっと古いことであれなんですけど、間違っているかもしれないんですけども、非常に単純に考えて、絶対重量と比重量は両方とも上がっているんですね。違いましたか。そ

うでなければ、私の勘違いなんです。

○ 都築課長補佐

抄録の 114 ページにございます。

○ 津田（修）専門委員

これは上がっていないのですか。

○ 都築課長補佐

上がっているんですけども、有意差が付いているのは比重量だけです。検定方法によっては出ているということですね。絶対重量、比重量ともに 124 プラス、132 プラス、両方出ています。

○ 小澤座長

53 週の雌の 50 の 124 プラスと 132 プラスというところですね。これは両方出ているということですね。

○ 津田（修）専門委員

私は吉田先生の言うのもよくわかるし、用量的にとか時間的になかなか難しいんですけども、500 を取るんだったら 50 を切る根拠がないと思ったんです。

○ 小澤座長

吉田先生、この辺りはいかがですか。

○ 吉田専門委員

私としては、そうなってきますと本当にこの増加が、例えばこの上の用量ではかなり動物にストレスがかかるようなことも出てきていますから、とというような見方もできると思うんですが、50ppm では何も無いのに副腎だけが上がっている。

副腎がメインで恐らく動いているわけではないと思うので、対応する組織所見もないですし、これを毒性影響とする所見ではないのではないかという、ちょっと後ろ向きで恐縮ですけども、影響としなくてもいいのではないかと思いました。

○ 都築課長補佐

申請者の注として上に書いてあるんですけども、53 週時には 50ppm で見られているんですが、105 週時には副腎重量の増加が認められないことと、亜急性毒性試験のところで 150ppm 投与群でも同様の所見が認められないということで、ここの 50ppm については毒性学的な異議はないと考えるというコメントが出ています。

○ 津田（修）専門委員

これは私もすごく歯切れの悪い言い方をしていますけれども、トータルとして、そういう時間的にだとか用量依存性というものを考えて、難しい判断だと思いますが、なぜ 500 を取ったんですか。

○ 鈴木調査会座長

今の答えにはならないと思いますし、更に混乱させることになるかもしれないんですけども、もともと副腎の反応というのは、ストレス学説の中で何かがあれば、非特異的に

反応するようというところが昔から言われている部分ではあるんです。

一応反応して、非常に大きくなって、なおかつ皮質の抱合が増えていって、ステロイド系のホルモンが出て、適応に属するような白血球の変化であるとか、消化管における潰瘍性の変化であるとか、そういったようなことが通常は続くんですけども、それがあるところまで行くと疲憊して死んでしまうところに行きますよという有名な学説があるんです。

その辺りのところが必ずしもこういう実験をやったときに、用量相関的に表れるかとか、時期と反応というのがどういうふうに変化するかというところは、かなりケース・バイ・ケースでいろいろ違っているものですから、ここの副腎の変化というのがどの程度悪影響があったのか。そのほかの毒性的なエンドポイントにどういう関係を持っているのかということとちゃんと見ないと、一概には重量の変化だけではうまく言えないんだろうと私は見ているんです。ただ、結論は何も出せないんです。

○ 津田（修）専門委員

私が思ったのは、このデータだけを見て単純にエビデンスベース。要するに推測だとかいろいろなことを抜きにして、500だけを取って50を取らないということが言えるかな。

書いた上で、今、鈴木先生がおっしゃったように、トータルNOAELを設定するようなどきに、これが突出したような場合には、これはいろんなことが考えられるからということはあるにしても、このデータの評価そのもので500を取って50を取らないという根拠がどこにあるのかなということ。私は、それなら50まで入れておいた方がよかったのではないかと思ったんです。

○ 鈴木調査会座長

表現として適応という言葉を使ったんだけど、悪影響なのか適応なのかという話のことで考える。この変化自体がルフェヌロンの投与によって引き起こされたものなのか否かということと考え、そうすると津田先生が言っているように、50であれ500であれ、副腎が反応としていること自体は事実です。

だから、その辺のところの意味を恐らく津田先生は言っているんだろうと思うから、最終的にこの変化を悪性所見と取るかどうかというのは先送りにして、変化は変化であるというところまで、決着が着くのなら、とりあえず決着を付けておけばいいのかなと思います。

○ 小澤座長

吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

副腎の反応がセンシティブだとして、何らかのストレスが起きていることを予測した表だということであるのかもしれませんが、私は105週でも増えていてもよさそうですけれども、そういうことは105週では、むしろ枯渇してしまったのか、ないので、私としてはあまりここに深いポイントを置かなくてもいいのではないかと思います

○ 小澤座長

どうですか。毒性学的意義はないものと考えたと考察してしまっていますが、あるいはこの点を今のところは先送りにしておきますか。

○ 津田（修）専門委員

そうですね。もしかしたら 500 まで切るかもしれないでしょう。要するに 500 は絶対にあるという前提ですか。

○ 鈴木調査会座長

500 は副腎だけではなくて、そのほかの変化もいろいろ出てきますから、それらとの関係で見なければならぬと思います。

そのところは逆に言うと、50 のところで吉田先生の言ったように、途中までは反応しているけれども、長い時間が経つと反応が消える。これは一体何なのというところが決着が付かない問題が残ってしまうから、しょうがない。とりあえず先送りした方がいいと思います。

○ 廣瀬委員

私は津田先生の方の意見に賛成なんですけど、やはり相対重量、絶対重量とも一緒に増えているという事実は隠せないことであって、申請者が亜急性毒性ではみられないということと、雌の 105 週で増加がないと言っていますけれども、当然、雌雄差もあるし、亜急性毒性で出なくても 1 年間の試験で出る場合もあるし、105 週になると自然発生病変も出てきて、かえって重量がクリアーに出てこないということもあるとは思うんですね。ですから、この 53 週齢の変化を切り捨てるというのは、難しいなと思いますね。

○ 小澤座長

それでは、ここは先送りにして、いろいろな影響をトータルで見て、また戻るなりということにいたしましょう。

その次は、追加要求事項になってしまいますが、追加資料要求事項 6 に行ってしまうてよろしいでしょうか。吉田先生、御説明くださいますか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。ラットの慢性毒性／発がん性試験におきまして、肺の泡沫細胞集簇と右心室拡張が両方認められましたので、個別別にはどうかということで、追加資料要求を申し上げました。

その結果、回答の一番最後の行に書いてありますが、両所見の間には関連性がないということで、これについては確認いたしましたので、回答内容を了承したいと思います。

もう一つは、先ほども申し上げましたが、ラットの慢性毒性／発がん性試験では、消化管に潰瘍が前胃あるいは盲腸等に認められているのですが、一方、この剤の非常に特徴的な毒性といたしまして、神経毒性が認められております。この消化管の潰瘍と神経毒性というものには関連があるのでしょうかということで、結局この消化管への影響が出たメカニズムとして、この神経毒性を起こすものと共通点があるのかどうかをお聞きしたつもり

だったのですが、どうもきちんとそのことについて理解していらっしやらないようで、回答の最後のところに何らかの関係がある、消化器病変の発生は検体によるものだけれども、痙攣の発症が直接的な原因ではない。私は痙攣があったから消化管への潰瘍等ができたというのを聞いたわけではなくて、痙攣を起こした原因と消化管への潰瘍を起こした原因に共通のものがあるでしょうかと聞いたので、こちらについてはこの神経毒性は今回、大変重要な項目です。したがって、もう一度整理をいたしまして、お伺いできればと考えております。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ここは大変重要な問題かと思うのですが、今の吉田先生の御指摘の要点というのは、見られている痙攣の原因と潰瘍の原因に共通したメカニズムがあるのかどうかということと整理されると思います。

この点について、どなたか御意見がございましたら、お願いしたいです。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

消化管での潰瘍性の変化というのは、通常、ストレスの際によく見られるのは、上部の消化管から十二指腸、空腸、回腸のところで見られることが多いんですけども、今回のはどうも下部の腸管の方にまで見られている例が結構あるというので、その辺の理由がわからないよということが、恐らく吉田先生の質問の消化管での潰瘍の原因を聞いている背景の一つあるのかなと思っています。

それと痙攣との関係というのは、やはり同じ原因なのかどうなのかという話の聞き方からすれば、今回回答されている内容は的外れだったというのは仕方ないのかなと、また聞くしかないだろうと思います。

もしかして、神経性の変化で痙攣が起こるといふのと、消化管での神経性の変化というのが共通しているということを考えるような根拠が吉田先生にあるのだったら、その辺を教えてもらいたいなと思うんです。

○ 吉田専門委員

特にそういった経験を持ち合わせているわけではないのですが、やはり今、鈴木先生がおっしゃったように、盲腸での炎症性変化がこのような剤で誘発されるという経験が私にはないので、何か特殊なことが起きているのかなと思ひまして、この潰瘍ができるようなことというのは、やはり神経系のものであるのかは一つの部分としてあるのかなと思ひまして、まずあまり出ないような毒性ではないかと思ったのが一番の理由です。

○ 鈴木調査会座長

大体わかりました。上部の胃を含めての神経性潰瘍とか消化性潰瘍というような形で言われているところは、多くは自律神経系の失調に伴って出てくる。あるいは今はやりの H₂ の受容体に関連するところの変化とか、いろいろなものが絡んでくるんですけども、確

かに言われるように下部の話のところは、私もほとんど状況を知りませんから、聞くだけの価値があるんだろうと思います。

○ 小澤座長

答えの出るような聞き方をしなければいけないと思うんですけども、そうしますと今のキーワードは下部消化管の潰瘍ということなんですけれども、そういう言葉を入れた聞き方を考えていただくということで、突然で恐縮なんですけれども、吉田先生、何かうまい言い方があれば、一例として挙げていただければ、事務局としても整理しやすいのではないかなと思うのですが、いかがですか。

○ 吉田専門委員

座長と津田先生と相談しながら、事務局へ御連絡申し上げたいと思います。

○ 小澤座長

わかりました。どうもありがとうございます。この点は問題点が整理されてきたと思いますが、津田先生から何かよろしければ、次のポイントに進みたいと思います。

○ 津田（修）専門委員

質問するとき、もうこれ以上の仕事は要求しないと。この中で説明できる範囲で答えてもらって、それでこの ADI を決めるのに必須であるという部分に限るということにしないと、やはり余分な負担をかけてしまうと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。委員間で多少の意見のばらつきがあるかと思いますが、下部消化管の潰瘍を起こす剤というものがそんなにないということで、特にこの剤について、神経毒性との関連でメカニズムを推定してほしいということではないかなと思うのですが、津田先生、どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

今のこの状況の中から、それをするのは少し難しいなという気がしています。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

もうちょっと突っ込んで言うと、恐らく非常に端的に答えるとする、わからないという答えが返ってくる可能性がありますよということですね。

○ 津田（修）専門委員

そうです。これが我々にとって重要なことは、どのくらい重篤であって、人に外挿できるかということだと思うんです。だけれども、それだけのデータが出てくるのかということです。

○ 鈴木調査会座長

現にあるかということですね。それは私もこれの全体を見たときに、関連させてみるというのはかなり難しいなと感じています。

○ 津田（修）専門委員

ですから、ここにあるということを前提にして、この事実を見て、安全係数をかけるなりして、ここで解決できるなら、それでもいいのではないかと考えています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。よろしく申し上げます。

○ 林専門委員

今、津田先生がおっしゃっている話でいいと思うんですけども、これはもう実際にこういうコメントを出して、とんちんかんな答えが返ってきて、それをそのまま認めてしまって話を進めるということに、私は疑問を感じているんです。

だから、今、鈴木先生がおっしゃったように、その点に関して考察したけれども、わかりませんでしたというような回答でもあれば、それは吉田先生の方も納得されると思うし、この調査会でも一応それをきちんと評価したということが残ると思うので、そういう意味でもう少し、わからないならわからないという回答が返るような聞き方をもう一度してあげてもいいのではないかと。

だから、この調査会としても、それを放っておくよりか、その辺は一応のけじめを付ける。そのまま認めてしまうのはどうかと感じているんです。

○ 津田（修）専門委員

そうすると例えば、このような潰瘍が起こるということは、極めてまれな例であるので、このようなことがヒトで起こる可能性等について、考察していただけますかというような感じでいいわけですね。

○ 林専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。非常に難しいところかと思えますけれども、確かに調査会として、議論の俎上に挙げたのだということがわかるような痕跡は残す必要があるとは思いますが。

神経症状のことに關しては、追加資料要求事項 9 にも若干ございますので、先にここは進めさせていただきたいと思えます。よろしゅうございますでしょうか。

では、そのほかの問題点はどうでしょうか。39 ページの一番上のところに事務局からの「肺結節：20ppm では発生が少なく」のところはよろしいのでしょうか。前回、吉田先生から 200ppm 以上でよいと思えますということがありますが、これはいいですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 小澤座長

そうしますと、マウスの 18 ヶ月の発がん性試験では、NOAEL が 20ppm、発がん性はなしということで、追加資料要求事項の 7 はまだやっていませんが、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

先ほど申し上げるのを忘れてしまいまして、マウス発がん性試験の最高用量 400ppm は、表 33 の (2) にありますように、試験 9 及び 10 週齢で全例と殺をしております。ですから、400ppm も途中でと殺したということを書いてください。

私が申し上げましたのは、400ppm で死亡したということなんですが、恐らく痙攣がたくさん出たので、と殺したのだと思うのですが、病理所見で何かなかったかなということでは、死因については何かということでは伺いました。

そうしたところ、結果としては、400ppm はマウスの最大耐量を上回っていたためということで、答えとしては例えば痙攣が出たとか、そういうことを期待していたのですが、確かにこれは途中でやめるぐらいですから、最大耐量はかなり上回っていると思うのですが、残念な結果ですが、恐らく痙攣がいっぱい出てしまったのでということで、了承せざるを得ないかなと思います。

2 番目といたしましては、肺腺腫による背景データを示していただきたいということですが、これについては拝見しましたので了承いたします。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の 1) のことに関しては、もう仕方がないということなのですが。

○ 廣瀬委員

仕方がないというよりは、絶対にデータはあるはずですよ。痙攣で死んだとかね。だから、それは出そうとしたら出せると思うんです。こういうふうには最大耐量を上回ったというような返事が返ってくることは、恐らくそれを隠したいためにそういうことを言っているのではないかと非常に疑います。

だから、これは痙攣で死んだかどうか、もう一度出してみたらどうですか。

○ 小澤座長

これは死亡時の所見を記載せよというような書き方ではいかがですか。

今の私の提案ですけれども、死亡時の所見について記載することというように、短くもう一度聞くということではいかがでしょうか。

それでよろしければ、生殖発生毒性試験に進みたいと思いますが、その前にいかがですか。もうよろしゅうございますでしょうか。

では、江馬先生、お願いいたします。

○ 江馬専門委員

2 世代繁殖試験は表 35 に所見がありますように、親動物の NOAEL が 100ppm。子どもへの影響は立ち直り反射、正向反射の遅れがありまして、25ppm となっております。特に繁殖能については影響が見られておりません。

ラットの発生毒性は、親動物で体重増加が一番高いドーズで見られました。その影響だ

けで親動物の NOAEL が 500、胎児の NOAEL が 1000mg/kg となっておりまして、催奇形性はないとなっております。

ウサギの発生毒性では、親動物と胎児ともに影響は見られませんが、NOAEL が 1000mg/kg、催奇形性は認められないという結果です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ここに関連した追加資料要求事項 8 ということだと思いますが、これはいかがですか。

○ 江馬専門委員

まずコメントの 1 つ目のリピードー低下等が体重の高値によるというのは、証拠がないということを回答しています。長尾先生からは、背景データの確認と概要の抄録の修正という要求が出ています。

コメントの 2 ですが、これは私が出したコメントですが、これは集計の方法が違っていると思います。測定日を生後 2～4 日として、2～4 日に反応が見られた児動物だけの平均値を比較しています。生後 2～4 日に反応が見られなかった児動物については棄却検定しているわけでもありませんが、平均値の計算から除外しています。雄と雌では体重が違いますし、身体発育というのは成長に依存するわけですので、雄と雌とを分けて集計するのが常だと思います。雄雌に分けたデータはないということなので、口頭でも結構ですので、次回からは雄雌で集計するように伝えてください。

統計の処理の方法ですが、発現率が出ていますので、発現率の比較をして評価すべきだと思いますので、口頭で結構ですので、申し入れておいてください。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今、申請者からの回答に対して、先生から雄雌に分けて集計してくださいということ。発現率の比較をしてくださいということ。この 2 点を口頭でということを出していただきました。

ほかの先生方はよろしゅうございますでしょうか。

それでは、よろしければ「14. 遺伝毒性試験」について、太田先生。

○ 太田専門委員

遺伝毒性は 44 ページの表 36 にまとめてございます。通常行なわれます復帰変異試験、染色体異常試験、小核試験以外に培養細胞を用いた遺伝子突然変異試験、あるいは不定期 DNA 合成試験等をたくさんやっております。

結果のところを見ていただきますと、すべて陰性ですので、本剤に遺伝毒性はないという結論で問題はないかと思います。

ただ、表で修正するところがありましたので、お願いします。カラムの下から 2 つ目と 3 つ目に、不定期 DNA 合成試験というのが参照 54 と 55 がありますけれども、これは両方とも試験系は *in vivo*/*in vitro* としてください。

どういうことかと言いますと、これはラットに経口投与した後に肝臓を摘出しまして、

細胞をばらばらに培養して、それで試験を行っておりますので、参照 55の方が *in vivo* になってはいますが、*in vitro*を付けておいてください。

参照 54の試験系の対象ですけれども、ラットの肝細胞としておいてください。

結論として、本剤に変異原性はないということによろしいかと思えます。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。本剤に変異原性はないということと、表の修正ということでもあります。これは事務局、フォローしていただきましたでしょうか。

○ 都築課長補佐

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、ここはよろしゅうございますか。林先生から何かございますか。

○ 林専門委員

特に追加のコメントはございません。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、次が「15. その他の試験」ということです。ラットにおけるホルモンレベル測定試験、マウスを用いたルフェヌロンの血中、脂肪及び脳中濃度試験というところがございます。

吉田先生、すみません。その他の試験のラットにおけるホルモンレベルのところを御説明いただけますか。44ページでございます。よろしく申し上げます。

○ 吉田専門委員

「15. その他の試験」、ラットにおけるホルモンレベルの測定が行なわれております。44ページです。

SDラットで測ったホルモン種はプロラクチン、FSH、ACTH等です。しかし、最後の3行に書いておりますけれども、ラットの下垂体、副腎及び生殖腺を中心とした内分泌系への影響として、1500ppmの雄でプロラクチン、FSH、ATCHレベルが増加が認められたので、下垂体前葉への何らかの影響があるのではないかと結論されております。雌については、ないということになります。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

これは例えば性周期の延長があったり、いろいろするというので、特に下垂体生成系のホルモンに注目して測ったんですけれども、実はもう一つ大きな意味がありまして、プ

ロオピオメラノコルチンと言われているホルモンが、ストレスなどがあると同時にばっと出てくる。

それが脳の部分で壊れて非常にたくさんのホルモンが同時的に血中に増加するということがありまして、特に痙攣とかてんかんなどのときには、そういう現象が非常に大事だということで、ヒトの臨床でよく測定されているんですけども、今回のこれを見ますと、やはりこの 1500 とかそういう高用量のところでは理由はわからないけれども、そういったホルモンが上がっているということを裏づけている可能性もあるというふうには解釈できると思います。

いずれにしても、生殖に関して直接影響があるような話というのは、このレベルのホルモンの話ではつかめなかったというだけのことだと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。今の点は神経毒性を考える上で非常に重要なところかと思うんですけども、先生の意味されるところは、プロオピオメラノコルチンに関する所見は、測っていないのではなくて、残念ながらなかったということですか。

○ 鈴木調査会座長

測っていないし、そういうことを当初からもくろんでいたわけでもなさそうだとということです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、次がマウスを用いたルフェヌロンの血中、脂肪及び脳中濃度測定というのがあります。

ICR マウスを用いて混餌投与で、ここに書かれたように、原体を 0、4/8、20、100 及び 1000ppm。平均検体摂取量は表 38 に載っております。このようなプロトコールで 3 ヶ月間の組織中濃度測定をしております。

1000ppm の投与群では、57～71 日目に 8 例の死亡が認められたということで、同群の残り 6 匹を切迫と殺しております。

1000ppm 投与群では 4 例に強直性あるいは間代性痙攣が認められたと。神経症状の出現があるということでもあります。

肺の出血が 1 例、投与 51 日目に死亡した 1000ppm 投与群に認められております。

血液と脂肪中の検体濃度ということではありますが、これは表 39 に載っております。ここで言いたいことは、用量依存的に増加しておりますということ。4 ないし 8ppm 投与群を除き、投与吸収後では平衡状態に達しているということでもあります。

脂肪中濃度ということなのですが、これは血液の 100 倍にも達するということです。

脳中濃度ですが、これは 1000ppm 投与群で約 4 倍であった以外は、ほぼ同等であったということで、この表を見ますと 1000ppm 投与群で 4 倍になっているということである以外は、ほぼ同等ということでもあります。

1000ppm 群に痙攣が見られたところですが、無毒性量がこれを考慮して 100ppm であると考えられたという結論になってございます。

ということで、先ほどの代謝試験のときにも少し触れたことではありますが、これは脂肪に特徴的に分布するということでもありますけれども、脳にも血中、14 週ですから 14 週同士を比べるということなんですが、4 倍程度分布しているということが認められているということで、マウスの場合ですが、決して脳には分布しないということは言えないようなデータが出ているということでもあります。

前回、高木先生よりということですが、これは検体濃度の表を追記していただいたということで、よろしいかと思えます。

追加資料要求事項の 9 ということでありますが、これは代謝試験における半減期などのデータに基づいて、脳への経時的な移行蓄積データを示し、神経症状との関連性を考察するというところで、これは非常に重要なポイントかと思うのですが、ここはラットに 0.5mg/kg 体重/日を 14 日間連続投与しておりまして、プラトーに達した条件をつくっているということでもあります。そうすると血液で 0.24ppm、脳で 0.20ppm、脂肪では 56ppm であったということでもあります。

また、これを毎日投与し続けた場合は、プラトーに達する時間が脂肪中では、これは計算上のようなのですが、約 100 日後であって、血中や脳中では 50 日後である。そのときの濃度としては、脂肪中では大体 54ppm、血中では 0.23、脳中では 0.19 ということで、血中と脳中はコンパラブルということのようでもあります。

ラットの代謝試験から、ルフエヌロンは緩慢な減衰を示しというところがありましたが、半減期は血液で 7.6 日、脳で 6.1 日、脂肪中では 11.4 日であって、脂肪中の蓄積が始まるのはルフエヌロンの摂取量が排泄量を上回った場合のみと考えられたとあります。

ルフエヌロンの脂肪中濃度は、投与量の増加に比例して高くなり、プラトーに達する濃度も投与量に比例しているということです。0.5mg/kg 体重/日でプラトーに達したのは、摂取量と排泄量が平衡状態に達しているということの回答であります。

ここまでは、私はリーズナブルと思えますし、次も非常に重要なことが回答に書かれています。それはルフエヌロン投与により痙攣を発現するのは、脂肪中の濃度が 2000ppm 以上に達した場合のみであったということで、これはかなりきちんとやっておると思います。代謝試験において、ルフエヌロンが選択的に脳に移行することを示すデータはない。高用量で血中濃度が飽和状態に達したために、すべての組織でルフエヌロン濃度が上昇し、脂肪中濃度が飽和状態に達した場合に痙攣が発現するという、この下りは先ほどの 2000ppm 以上に達した場合ということを目指すのであると思えます。

これは可逆的であって、投与を中止すると脂肪中濃度も低下するし、痙攣も消失するということでもあります。

次のパーフルオロオクタン酸、フッ素樹脂などの残留性・脂溶性のフッ素化合物による神経毒性、これは GABA の受容体の件なんですが、これの回答について、津田先生、お願

いできますでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

私もあまりしっかり検討していなかったものですから、パーフルオロオクタニクアシッドというのは、私の知っている限りですと環境中であって、非常に壊れにくくて、生体に対して大体 1000 倍くらい濃縮があるんですが、脳にはそんなに高くないですね。一番高いのは肝臓なんです。

一部、これに近いパーフルオロオクタンサルホネートの方に GABA 受容体というか、それに対する影響がないことはないと思います。取り立ててそういったものが、オクタニクアシッドの方は神経系に特に強いという、ネオネイタルデスレスとか肝臓毒性ですとか、そういったものに関してですので、どういうふうに答えたらいいんでしょうか。私も悩んでいるんです。

○ 鈴木調査会座長

教えてもらいたいんですが、このパーフルオロオクタン酸との話なんですが、ルフェヌロンと化学構造的には何か類似性が高くて、それで作用機序が仮に神経毒性ということ考えたときに似ているぞというようなことが言えるから比較しろという意味だったのでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

内容を見ますと、このルフェヌロンの右側が一応炭素とフッ素が付いた形になっているということで、そういう発想に至ったのではないかと思います。パーフルオロオクタンというのは、すべての炭素がフッ素でされたもの。これとは性質が違うと思う。

それから、ここで言っているオクタニクサルホネートというのは、もう片方は炭素に全部フッ素が付いて、片方がカルボキシル基ですとかスルホン基であって、サーファクタントの作用を持っているためにいろいろな作用があるということもある。

○ 小澤座長

ここは高木先生から回答に対して、3点ほど挙げておられるようなのですが、ここはかみ合わなかったかなという感じもいたします。特に③の陳述書で GABA 受容体の働きがヒトと昆虫で同じならば、GABA 受容体の伝達阻害を起こすような化合物ではないと考えられる科学的根拠は何かということ。

これに関しては、実はここを書かれた根拠がありまして、これは回答書の 9 の 2 の添付資料 1 の GABA 受容体の作用が報告されている既存化合物との比較という陳述書で、これはもともとシンジェンタジャパンが和訳をしたものなんですね。原文は英語できちんと書かれております。

高木先生は日本語のところを御覧になって、GABA 受容体の働きがという回答は、全く科学的根拠がないだろうという御指摘になっておられるのですが、これは英文を日本語にしたときの日本語が悪いんですね。陳述書の日本語は確かにこういうような書き方をされているのですが、元の英文はそういうことを意味しないのであります。

これは何も英語の原文の方は、GABA 受容体の働きがヒトと昆虫で同じなどということを書いてありません。また、同じならば GABA 受容体の伝達阻害を起こすような化合物ではないなどということも書いておりませんで、その英文の意味するところは、ヒトと昆虫の GABA の受容体というのは、勿論、生物種の生物の進化としては随分離れているわけがありますが、GABA 受容体のアミノ酸配列というか一次構造を比べると、やはり類似性はあるのだということをお認めしております。

しかし、別に働きが同じだとかということはありません。一次構造に類似性があるので、本剤の神経系に対する影響のメカニズムというのは、GABA 受容体の伝達阻害ということ以外の機構を想定することが妥当だと。ただ単にそういうことを述べているだけなんですね。ですから、高木先生の③のところは、英文はきちんと答えているということだと思います。

そもそもこの質問自体も申請者とかみ合わなかったところもありますので、ここところはあまり問題にするのは適切ではないかもしれないと思われませんが、3) の 48 ページの下半分ですが「各試験でプロラクチンあるいは FSH に関与するような変化は観察されていないが、回答書 2 において、『ルフェヌロンが視床下部・下垂体に直接影響を及ぼした可能性は低い。』とし、『痙攣にともなうストレスに反応して下垂体前葉より ACTH が過剰分泌され、副腎皮質ホルモンの分泌増加に伴って副腎重量が増加した。』と考える理由を示す」。

これに対する回答はいかがですか。吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

こちらについては、先ほど評価書のところで申し上げましたけれども、雌についてはやはり性周期等もあるのでわからないと思いますが、先ほど鈴木先生が説明してくださった以上のことは難しいのかなと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かにおっしゃるとおりかと思えます。

では、これはこれ以上のところは難しいというところで、指摘事項については大体終わったと思われましても、いかがいたしましょうか。問題になっている神経毒性の件でありますけれども、幾つかの点について、回答は不満であるけれども、聞き方を変えて口頭で聞き直そうというところが出てまいったと思えます。

初めの方からもう一度戻っていきますと、問題として残ったところですが、一番最初のところは副腎重量を取るかどうかというところ。これはもうちょっとスペシフィックな重要な点をやった方がいいかと思うんですが、37 ページのところですか。これはラットの 2 年間慢性毒性、発がん性試験のところに関する追加資料要求事項かと思うのですが、これは 37 ページですね。消化管の所見と神経毒性の関連性の有無ということでもあります。このことに関して、下部消化管との関連はどうでしょうか。ここは少なくとも申請者に対しては、この回答はこのまま認められるのは調査会としてまずいのではないかという意見がか

なり出ていると思いますので、申請者に伝える文言を何か考えるべきではないかと思われる。

ここは先ほど問題として挙げられたことは、下部消化管も病変がある。このような病変を示す剤というのは、それほど多くはないというか一般的なものではないということで、究極のところは中枢神経性の変化と潰瘍の関連について考察を求めるかどうかという点に帰着しているかと思えますけれども、ここは委員間で少しまだコンセンサスが取れていないところでもあります。

観点を少し変えて、NOAEL、ADIを決めるということとの関連とも考え合わせて、この部分について、どのように申請者に口頭でこの回答はちょっとまずいんだけど、こういう点について、はっきりさせてほしいということを述べるかということなのではないかと思えますが、吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

そういたしましたら、盲腸の病変というのはあまり一般的でない毒性なんですけど、盲腸の病変が出た原因について、何か考察すべきことはあるかということで、神経との関連というのは今までの結果からもなかなか関連性は難しいかと思えますので、ダイレクトに盲腸の病変についてという形に変えたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そういう考え方が一つあると思いますし、ここの試験項目というのは、ラットの2年間慢性毒性／発がん性試験ですけども、51ページのまとめられた表を見ますと、無毒性量が1.93というところになっておりまして、1.93というは何ppmになりますでしょうか。50ですね。

問題にしているところというのは、それに比べたらかなり上のところということになりますね。やはり吉田先生がおっしゃったように、中枢神経系の神経性の変化と潰瘍の関連について考察を求めるといよりは、盲腸での潰瘍の発生機序について考えられることがあれば説明してくださいという程度にするということではいかがでしょうか。

津田先生、どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

同じ調査会から同じ申請者に行くわけですね。これがほとんど合っていないからもう一回聞くという形になるわけですね。今回気づいたというわけではないわけですから。

だから、その形でいきなりそういうように聞かれて、向こうにしてはどうなんだという気がしないのかなと心配したんです。

基本的に私は、単純に機序が知りたかったのではなくて、神経毒性というのは非常に特徴的であり、潰瘍というのは特異的であるから、これをいわゆるADI設定の評価のためにどのように組んだらいいかという、その中からできるだけ考察してくれないかと聞いたんだと思う。

それに対して、この形を見ると直接的な原因とは考えられなかったただけなので、それぞれ

の性格について、この中からできるだけ考察をしてもらって、それぞれに関連があるかないかも含めて、してくれば、実際に私らとしてもこれを ADI 設定のときに考えやすくなる。そういう形でもう一回聞いてみるというようなことはだめなんでしょうか。いきなり盲腸だけにしないで。

○ 小澤座長

なかなか難しいところですね。原点に戻ってみますと、もともとのオリジナルの質問というのは、500ppm 以上投与群において、消化管に潰瘍等の所見が認められているが、その発生メカニズムを神経毒性との関連性の有無を明らかにした上で考察をすることと、確かにこうなっているので、これをいきなり下部消化管での病変ということに限局してしまったら、どうなってしまうかなという、確かにそれも最もな御意見かと思いますが、回答を見てみましょうか。

回答は消化管病変と検体投与の影響だということは認めているわけですが、痙攣の発症が直接的な原因とは考えられなかったという答えになってしまっているわけですね。確かに神経毒性との関連性ということを行っている以上、上部消化管ではかなり因果関係がはっきりしている、ストレスとの関連ということはいえるんでしょうけれども、下部消化管の場合に神経症状との関連を更につつのはどうかなという気もいたします。

ただし、調査会としては、この回答は不満だということはどうやってうまく伝えるかという問題だろうと思いますが、津田先生、何か。

○ 津田（修）専門委員

私もさっきの意見が本音なんですけれども、私がもしこれで回答しないといけないという立場で真剣に考えたら、まずこの言われている意味を考えて、個別別に例えば痙攣が起こったものと潰瘍が起こったものをそれぞれがどのような頻度で、スキヤタグラムもつくってみるとか、それについて今度はせっかくやっているんだから、組織濃度があるんだしたら、それを比較してみても、この実験の中で特異的であるので、それぞれのメカニズムで言及することはできないけれども、あらゆるデータ、動態と相互関係について検討したところ、やはりきれいな関係があつて濃度が上がっていたので、ともにこれによる効果であるとか、これはある程度乖離していたとか、何か言ってくだされば、そうすると非常に高いところで同じようにもし出していたとすれば、我々はやはり濃度をレギュレートして下にすればいいんだよという結論に到達できるわけですね。私がもし会社の人間なら、そうやっていたらと思うます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かに基データとしては、個体ごとにそれぞれの所見を取った、つまり動態と潰瘍と神経症状ですね。これら3つをセットとして取っているわけだと思うので、確かにこの時点で調査会として何か物申すとすれば、その3つのデータについて、個別別の比較を行った上で考察をしてくださいというような言い方をするぐらいでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

それならできると思うんです。このデータを見ればいいんですから。さっき言った面子の問題ではなくて、してくれたら、こうだなということがわかる。

○ 小澤座長

ありがとうございます。鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の話は、まさしく回答資料の中で出てきているんですよ。表がちゃんと添付されている。まとめの表ではなくて、個別の表として、この回答資料のところの6-②という部分から後ろのところなんですけど、その3枚目以降の表がまさしくその個別の問題で出てきている話になると思います。

○ 小澤座長

先生のおっしゃるのは表の2-1というところですね。

○ 鈴木調査会座長

どこかに病変が見られた個体と一般状態の比較という形で、1500までのところが出されているのではないかな。

○ 吉田専門委員

確かに表であるのですが、これは消化管に病変があったものに関して痙攣があったかどうか書かれているので、痙攣全部を押さえているわけではないので、この表では不十分だと思います。

○ 鈴木調査会座長

そうであれば、そういう形の表現をすれば、間違いのない答えが出てくるのではないですか。

○ 小澤座長

今の点は非常に重要なポイントですし、それに先ほど津田先生のおっしゃっていた血中濃度あるいは脳内濃度ですか。そういったデータがあれば、それをセットにして考察をしてくださという言い方をしたら、非常にいい答えが出てくるのではないかと思われまうけれども、いかがでしょうか。

なければ、もう仕方がないのですが、そういう具体的な聞き方をすれば、何か出てくるのではないかと思います。

○ 津田（修）専門委員

さっきの表をつくったんですから、そういう観点から見ればあの表はできるし、さっきの血中濃度からちゃんとどこで起こったと言っていますから、データは持っているはずですから、ただその目でもってやって出してくれればいい。

○ 小澤座長

そうしますと、あとは文案をつくれればいよいよのところまで来たと思いますので、また改めて相談の上でつくるということでいかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

まずは事務局で素案をつくらせていただいて、先生方にお伺いをするという形でのよろしいですか。

○ 小澤座長

私はそれで結構かと思えますけれども、ほかの先生方はいかがですか。よろしいですか。では、すみませんが、そういうことでよろしく願いいたします。

ほかに問題点は、次のところは追加資料要求事項の7については、これは死亡時の所見を記載してくださいの一言で済んでしまうと思えます。

追加資料8については、江馬先生から御指摘があったとおり、雄雌で分けた集計ということと、発現率の比較をしてくださいということです。

○ 江馬専門委員

雄雌に分けた集計はないということなので、次回からは分けて集計してくださいということです。

○ 小澤座長

なるほど。次回からは分けてという御指摘ですね。それでよろしいかと思えます。

その後、9に関しては、9の1)は答えとして非常にいいと思えます。これがあるのであれば、先ほどのことも何らかが出てくるのではないかと思われるのであります。

9の3)ですが、これは先ほど吉田先生と鈴木先生から御説明いただいたように、これはもう性周期との関連で、延長との関連では何も出てこなかったということですが、これはこれ以上何か聞けますか。もうこれでよろしいですか。

これに関しては、鈴木先生はいかがですか。

○ 鈴木調査会座長

実際上は、さっき言ったような視床下部からのプロオピオメラノコルチンという話というのを測定すればいいんだけど、これ自体すごく測定しにくいし、実はその次の段階で出てくる、ここに載っているようなプロラクチンとかACTHとか、そういう部門のところを一応測っている話になっているので、それ以上はもうできないですよ。聞いても仕方がないところにはなりますね。

○ 小澤座長

ほかの先生方はよろしいですか。そうしますと、追加資料要求事項の6に対する再指摘をみんなで考えるということ。それから、追加要求資料7はもういいです。あと8ですね。この3点ということになります。

これはどうしましょうか。やはり回答を待ちますか。

○ 都築課長補佐

これは口頭ではなくて、しっかり文書で回答を求めたいと思えます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。非常に問題点が絞られて、多分これなら回答がきちん

と返ってくるのではないかと期待します。

もう一剤ありますけれども、どうしますか。

○ 都築課長補佐

先生、すみません。35 ページの副腎の比重量の増加を所見として取るかどうかですが。

○ 小澤座長

すみません。35 ページ、総合的に考えてからもう一度戻ろうという提案を申し上げたんですけれども、これは 50 のポイントをどう取るか。

○ 鈴木調査会座長

先ほど、津田先生の方からも廣瀬先生の方からも、この 50 を含めて副腎の重量、比重量の変化というのがたとえ経過点 1 点であったとしても、薬物の影響であることは間違いないというところまでは合意できていたんだと思います。

そうするとこの 50 の副腎皮質重量のところを悪影響と見なければならぬのか。それとも適応の範囲と見て、これは悪影響ではないとするのかという点だけが分かれ道になるのではないのかなと思っています。

私はこれは全体として見た場合に、例えば 500ppm 以上のところで見られている全身性のさまざまな反応の中に、かなりストレスに関連した変化というのがありますから、それと比べると 50ppm ではそういう変化が見られていないので、50ppm の副腎の影響というのは、悪影響としてあまり大きく考えなくてもよいのではないかと個人的には思っています。

○ 吉田専門委員

私もそう思います。

○ 小澤座長

そうすると、あとは津田先生ということになりますが、いかがですか。

○ 津田（修）専門委員

私はどちらかわからないんですけれども、薬物によって普段にない影響が出たときに、基本的にはやはり安全なサイドを見た方がいいのではないかと。エビデンスベースと合ったものを安全の方に取っておくと。ここであえて一言、効果とか書く必要もないのではないかと。

ただ、それが今のような議論のあるものが ADI の設定に大きく影響を与えるようであれば、これは別ですけれども、そうとなっていないですね。

○ 小澤座長

それは影響すると思います。これは相当大きいと思います。

○ 津田（修）専門委員

ちょっと待ってください。私が勘違いしたかな。

○ 都築課長補佐

仮にこれを所見として取りますと、ADI が 0.0022 という数字になるかと思っています。

○ 鈴木調査会座長

だから、総合的な毒性所見というか、この個体のあれを見たときに、そんなにものすごく安全性のサイドに立たなければならぬほどの特異的な変化というのは、あれば別ですけども、私はどうもないような気がするんです。

○ 江馬専門委員

事務局からということで書いてありますので、50ppm、105週では見られなかった、あるいは亜急性の150ppmでは見られなかったということが書いてありますので、私も鈴木先生のおっしゃった御意見でよろしいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。もうちょっと津田先生に見ていただいた方がいいかという気もしますが。

○ 津田（修）専門委員

私もほかに影響がないときに、これを毒性用量とは見なくていいと思っています。

○ 小澤座長

では、50の雌の副腎比重量増加は取らないということで、NOAELが50ということでよろしいかと思っています。

では、これは先ほど事務局からありましたように、きちんとコメントを出すということで、今日はADIは決められないということになるかと思っています。

事務局、どうでしょうか。もう一剤ですけども。

○ 都築課長補佐

すみません。32ページのところをもう一度確認させていただきたいんですけども、臓器重量の増加をどこから所見と取ったらいいかというところです。

○ 小澤座長

すみません。これを抜かしていましたね。これは表24に基づくところですね。

○ 都築課長補佐

そうです。

○ 小澤座長

ここも意見が分かれていますって、雄で見られた副腎重量増加についてというところでもあります。

○ 都築課長補佐

抄録の91ページです。

○ 吉田専門委員

今回のことに関しましては、31ページの表24でございます。2000ppm以上で副腎重量を入れた方がいいと思いましたが、同じカラムで副腎の関連が幾つか動いておまして、その2つ下に副腎腫大2000ppmがあります。その一番下から2番目に副腎皮質過形成といったような所見がありますので、ここで副腎比重量増加を入れることによって、特に困

った事態は招かないと思うので、ここは入れていただいて、50000ppm だけに限る必要はないと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

いいと思います。

○ 鈴木調査会座長

それと関係はないんですけども、実は 100ppm 以上の雄のところでは肝臓、甲状腺の重量増加等を取っていて、この書きぶりだと雄の NOAEL が 100ppm 未満という形になってくるんですね。

多分これは、もう一つあるイヌの実験と合わせ技で、最終的には決めることになるんだろうとは思いますが、一応そういう事態にはなっていますというのは認識しておいた方がいいなとは思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

②の方で NOAEL はしっかり押さえられているということですね。

○ 小澤座長

そうですね。②と①をセットで考えるということです。ありがとうございました。事務局はよろしいですね。

そうしますと、これについては、まだ委員と事務局の間の話し合いで最終的に文案を練るものもありますが、3点出たということで、これについては本日は ADI は決められないということになります。

どうしますか。これで 5 分ぐらい休みますか。

○ 都築課長補佐

あと 1 剤あるんですけども、もう絶対に終わりませんので、次回送りということにさせていただいて、5 月 18 日にまた総合評価第二部会を開催させていただいて、そのときにシエノピラフェンを審議いただくということでいかがでしょうか。

○ 小澤座長

それでは、次回が 5 月 18 日になりますので、そのときに継続審議ではなく、初めからということになりますが、シエノピラフェンについてはそのようにさせていただきたいと思います。

それでは、事務局から何か御追加はありますか。

○ 都築課長補佐

今後の農薬専門調査会の開催予定を御紹介いたします。連休明けの 5 月 16 日に第 17 回幹事会及び第 11 回総合評価第一部会を予定しております。

5 月 18 日に本部会を、5 月 28 日に第 4 回確認評価第三部会を予定しております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、今日はこれで終わりたいと思います。ありがとうございました。