

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第二部会 第20回会合議事録

1. 日時 平成20年3月31日(月) 14:40~16:45

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(フルセトスルフロン及びピリミスルファン)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、太田専門委員、津田(修)専門委員、西川専門委員、吉田専門委員

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長、柳井専門委員

(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)

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、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 フルセトスルフロン農薬評価書(案)(非公表)

資料3 ピリミスルファン農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから、「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5名の総合評価第二部会の先生に御出席いただいております。

農薬専門調査会幹事会から、鈴木座長、柳井先生。

また、4名の委員に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、フルセトスルフロン及びピリミスルファンです。時間内の審議ができますよう、御協力をお願い申し上げます。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「フルセトスルフロン農薬評価書（案）」。

資料3「ピリミスルファン農薬評価書（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、親委員会の先生方にも御出席いただいております。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。

まず農薬フルセトフルスロンの食品健康影響評価を審議いたします。経緯を含めて事務局より説明をよろしく願いいたします。

○ 都築課長補佐

本剤は、スルホニルウレア系の水田除草剤でございます、農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請がなされているものでございます。昨年5月22日付で厚生労働省より意見聴取がなされまして、6月15日に1回目の審議を行いました。その際コメントを幾つかいただきまして、今回、追加資料が提出されたのを受けまして、2回目の審議を行うこととなります。

追加資料につきましては、事前に先生方に御覧いただき、御確認いただいているところでございます。今回お配りしている農薬評価書（案）は、先生方からいただいた意見を見え消しにして作成しております。評価に当たりまして、必要な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

それでは、フルセトスルフロンの審議を始めたいと思います。追加資料の要求事項は全部で6項目ございますが、すべて毒性に関する事項でございます。指摘事項の1から順番に始めさせていただきたいと思います。各事項とも御説明はできる限り簡略明解にお願いしたいと思います。迅速な議事進行のため、御協力をよろしく申し上げます。

まず、追加資料要求1でございます。評価書たたき台の21ページでございます。これは2年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）について出てきたものでございまして、雄で精巣間細胞腫の発生が増加したことについて、考えられる発がん機序を精巣毒性との関

連性並びに文献から考察した資料を提出してくださいということで、これは吉田先生からいただいたものでございます。御説明をよろしくお願いいたします。

○ 吉田専門委員

では、申し上げます。本剤でラットの慢性毒性試験におきまして、精巢の肝細胞腫の発生が増加いたしました。本腫瘍というのが雄のラット、特に一部の系統 F344 などのラットでは 100% 出る系統なんですけれども、今回は Wistar ラットを用いていますが、それらが増加しました。

また、本剤ではラット短期の試験におきましても、精巢毒性は認められておりません。その発がんの機序と精巢毒性が関連性があるのかどうかということをお願いしたのですが、今回ホルモンをはかったりということをしてくださったのですが、どうも申請者の方は、これは精巢毒性を及ぼすのは 2 種類ありまして、上から中枢神経系から来るものか、あるいは精巢への直接傷害かという二系統あるので、両方について論じていただきかけたのですけれども、どちらかというところと精巢そのもののところに傷害がある。特にセルトリ細胞への傷害であろうということが結論でございます。

確かにホルモンのデータから申しますと、FSH 等も上がっておりますので、何らかの形でライディッヒというよりも、むしろセルトリへの傷害は可能性としては考えられるので、一部としては受け入れられるのですが、本剤が精巢毒性だけでなく、繁殖試験等を見ますと、雄だけでなく、雌で不規則性周期等もありますので、もう少し複雑な機構が絡んでいるのではないかと思うのですが、それらの説明としてはなされておりません。

私としては、セルトリがターゲットという可能性は十分考えられるので、それについては了承できると思っておりますが、その後の文章なのですが、雌への性周期延長もあるので、直接傷害だけでは説明し切れないのではないかと考えております。

ですから、変な話なんですけど、半分は了承したい。セルトリの可能性もあるけれども、本当にセルトリだということを直接に証明しているわけではないので、回答として全面的にこの回答を受け入れられるというものではないというように考えます。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。これは「セルトリ細胞への直接傷害によると考えているようです」ということで、直接的な証拠は特に回答書には書かれていないという理解になるのでしょうか。

○ 吉田専門委員

そうですね。文献等では出されていますけれども、確実にセルトリだけのことはつかめていないと思います。

○ 小澤座長

わかりました。ただ、コメントの要求の出し方が「雄で精巢間細胞腫の発生が増加したことについて」と言っているのです、申請者たちは雌ラットとか不規則性ですとか、そうい

うことは言わなかったのでしょうか。幾つかの追加資料要求事項は、生殖毒性関連が多いのでしょうか。

○ 吉田専門委員

精巣はここだけです。

○ 鈴木調査会座長

メカニズムのところでは実験を要求している部分があると思います。ホルモンをはかってくれとかいうような話をして、それがなかったので、実際に実験をやったというところがあるので、基本的には雄の精巣毒性に関しては実験も含めてやったよということです。

○ 小澤座長

わかりました。そうすると、精巣間細胞腫の発生が増加したことについて、考えられる発現機序を精巣毒性との関連性、文献から考察したと言えれば考察したと言えるんですね。どうぞ。

○ 吉田専門委員

もう一度繰り返しますと、セルトリがやられた結果、テストステロンのライディッチ細胞から出るアンドロゲンが下がってしまって、それでネガティブフィードバックで LH が持続的に上がった結果といった論点ということになると思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この資料 2 はテストステロン、LH、FSH の濃度をはかったということ。勿論、絶対相対重量、精細管萎縮、その他について調べられているということで、先ほど、鈴木先生から御指摘があったように、追加資料の要求の最後の方ですけれども、5 で少しメカニズム試験を少しやっているということでもあります。

吉田先生としては、もう少し気を利かせて考察をしてもらいたいというところだと思いますが、どうでしょうか。

○ 吉田専門委員

ただ、これ以上のことは、なかなか要求するのは無理かなと思います。少なくとも FSH、LH のレベルの測定ができましたので、あとはこちらで審議をしてというふうに考えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今までのやり取り等を踏まえて、特に毒性の先生方から御意見があれば、是非いただきたいと思いますが、いかがでしょうか。どうぞ。

○ 西川専門委員

1つ確認したいのは、対照群で精巣の間細胞腫の発生頻度が非常に低いですね。通常もっと高頻度に出るものだと思いますが、その辺りでひょっとして、見かけ上の発生増加という可能性はないでしょうか。

○ 吉田専門委員

恐らくこれは Wistar 系なので、もともとそう高くはないと思うんです。恐らくこのコントロールの 1 例というのは非常に低いと思うのですけれども、550 ppm まではこの程度で

すので、恐らく Wistar 系というのはこの程度のものだろうというように考えております。

○ 西川専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

ありがとうございます。その辺りの議論も前に少ししたような記憶がありまして、この実験系は Han Wistar なんですね。非常に背景値というか、なかなか難しいところがあるようですが、今、吉田先生から御指摘いただいたように 1 例しかないということでもあります。

西川先生、その点はそれでよろしゅうございますでしょうか。

○ 西川専門委員

Wistar でそのように発生頻度が低いという事実があるのでしたら、了承します。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もう一つ、後の 5 番目の実験のところに出てくるんですけども、やはり精巣毒性が結構強いといえますか、出てきているので、その意味では精巣で起こった腫瘍性の変化というのも薬物によって引き起こされたと考えて悪くはないと思っております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうしますと、これに関しては追加資料要求として出したことに関しては答えているということで、次に進ませていただいて、また問題点が出れば帰ってくるということにしたいかと思っておりますが、よろしいでしょうか。

では、追加資料要求事項 2 で 24 ページでございます。これは江馬先生と鈴木先生ということですが、ラットを用いた 2 世代繁殖試験において、性周期、妊娠期間の結果がわかりにくいということでもあります。Han Wistar 系ラットの背景データをお示しする結果が明確になるような表をつくり直してくださいということでもあります。

回答はつくり直したということですが、まず江馬先生から別紙としていただいているんですが、これは皆さんに配られていますか。

○ 都築課長補佐

はい。お配りしてあります。

○ 小澤座長

では、別紙で江馬専門委員より評価書（案）にいただいたコメント及び修正案というのがございます。これによりますと、性周期、妊娠期間については明確な結果は得られていないと思っておりますが、一応了解しますということです。

最終的な判断ではないんですが、鈴木先生からも御意見をいただきたいと思っております。よろしく願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

任せられますと言われても困るんですけども、一応前のときよりは話が見やすくなりま

した。抄録の 154 ページ、もしくは回答資料の回答 2 の部分に表が載っております。同じ表です。

それによりますと、性周期のところを 4 日 4~5 日、4 日より短い、あるいは 5 日より長いという形のところで分類をしてみるという形になってくるんですが、これがどこがどういふふうに影響なのか、どう読むかというのがなかなか難しく、Han Wistar の背景データという部分と比較しますと、大多数が 4 日ないし 4~5 日という話になってきますから、外れ値というのを見ていった場合に 1,500 のところではやはり有意差が付くんですけども、若干伸びているかなというところで、後のところには影響がないという話になってきています。あまりはっきりしないんですけどもね。

妊娠期間については、その次のページに、どういふふうに妊娠日を算定したかというところを交配日 1 日目とした上で、分娩が夜のうちに始まった場合は 0.5 差し引いてありますとかいふような形で、21.5~25 日まで半日刻みで分布を見てくれてあります。それによってもやはり 1,500 のところが若干長引く形になっているんですけども、これが一体何なのかというのははっきりしません。前のときよりは見やすくなったということで、一応やってくれたのでこれでいいかという話と、500 以下では影響がないと考えられる結果になっているというところで、江馬先生の言われるとおりの、仕方がないかという話になるのかなと思います。

これはなぜそうなるのかということについては、甚だ不消化なんですけれども、實際上、何も材料もないし、仕方がないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。この回答資料の要求事項の回答 2 のグリーンの 2 ページには、確かにそのような表がつくられているということですが、これでも読みにくいということですか。あるいはこれから見えてくるものがないという意味合いですか。

○ 鈴木調査会座長

これから見えてくるものがないというのが一番大きいんですけども、これでも見にくいというのは、例えば背景の対照のデータとコントロールのデータと、どれをどういふふうと比較して見ていけばいいのかといったようなところがなかなかわかりにくいんです。

一応幾つかのちょっと変わった検定をしてくれているんですが、1,500 のところでは対照と比較してということになりますけれども、有意差がありますという話になっているので、これを読むと性周期の方に通常の頻度では見られないような異常な長さのものが見られます。妊娠期間については、若干延長する傾向が見られますというふうに読むんだと思います。その辺がなかなか見にくいのと、結論もそう書いていないので、果たしてそう言っているのかどうかわかりにくいところがあります。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かにそうですね。結論をどう表現するかという問題は確かに残るような気がします。江馬先生も一応了解しますということで御回答いただきまして、

ほかの毒性あるいは病理の先生から何か特段なければ、これで仕方がないかなと思います
が、よろしいですか。

ありがとうございます。それでは、追加資料要求事項3に進ませていただきたいと思
います。25ページでございます。発生毒性試験（ラット）の点であります。これは2世代繁
殖試験、発生毒性試験①②の試験実施機関及び使用ラットが異なっていることについて、
その理由を述べること。

特に発生毒性試験は①試験の追試験であるにもかかわらず、試験実施機関あるいは使用
ラットが異なっているということについて、理由を述べてくださいとあります。

この回答に対しては、江馬先生から論評をいただいておりますが、甚だ困るところです
けれども、回答になっていませんが、一応了解しますといただいております。試験成績及
び評価にぶれがないことを証明すべきですが、これは無理だと思います。試験ごとに実施
した機関、使用動物を変更することは試験成績に一貫性を欠き、評価を困難にすること
になりかねませんので、以上を実施する場所あるいは使用動物については慎重に選定する
よう指導してくださいということでもあります。

これに関して、先生方から何か御意見を特にいただければと思います。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

若干解説した方がいいかもしれません。江馬先生が言われているのは尤もなんですけれ
ども、これはコメントの段階で実際は再試験をやれと言えよよかったと反省しているん
です。

日本で三菱化成でやってもらったところは、ハンチントンのものと比べると、用量が低
いところでやっているんです。ここに経過の中でどうしてそういう低い用量がやったのか
というのは書いてあるとおりなんですけれども、もう一つ考えてみれば、ハンチントンで
やった成績の高用量のところに出てきている、特に骨の方の影響とかそういったような
ものは、私が見る限りでは自然発生のようにも見えるんですけれども、そうであれば、日
本で高用量の実験をもう一遍やり直せと言った方がよかったようには思うんです。そう
言っていないものですから、経過だけ言われてしまいまして、それが江馬先生としても、
回答になっていないという表現をされたんだと思います。

経過は経過で、これは認めざるを得ないし、今更もう一度という話にもならないよう
にも思います。したがって、そういう状況があったと御理解を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。これは確かに再試験そのものを要求するような、もうちょっと
具体的な形で要求事項を出せばよかったのかもしれません。鈴木先生、江馬先生から今
のような御意見をいただいておりますが、ほかに毒性、病理の先生から何か特段の御
意見をいただけましたら幸いです、よろしいですか。

それであれば、これもちょっと聞き足りないところはありますが、江馬先生からのコ
メントのあるように、実施機関、使用動物について、試験に一貫性を欠くことのない
ように

指導してくださいということしかないと思います。委員会でもそのようなことを念頭に起きつつ、今後進めるといふことかと思ひます。

では、追加資料要求事項 4 に進ませていただきたいと思ひます。よろしいでしょうか。

26 ページでございます。これも江馬先生からであります。これはウサギの発生毒性試験において、前肢屈曲についての所見を説明し、背景データを示して、**major abnormality** としなかつた根拠を述べてくださいといふことでもあります。

これは明確な回答があつて、これは骨そのものには異常はないといふことを回答してくれているものと思ひます。江馬先生は了解しましたといふことではありますが、鈴木先生、何かございましたら。

○ 鈴木調査会座長

今、説明があつたとおりなんですけれども、部会でどういふふうになつていふようなところも示しながら、骨の方には影響がなくて、手が伸びている、あるいは曲がつていふような話の部分でマイナーな奇形といふか、異常と見てよいのだといふことがる書かれておまして、これは江馬先生もそれでよいとおっしゃつておられますので、これでよいのだと思ひます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、これはほかの先生方から特段の意見がございませんようでしたら、了承といふことで進めたいと思ひます。

先ほど一度、追加資料要求 1 で議論がありました追加資料要求 5 ですが、29 ページでございます。29 ページの下の方にありますが、精巣毒性発現機序検討試験について、本剤のターゲットを確定し、精上皮の脱落機序を解明するために、可能であれば、試験に使用した血清を用いた血中テストステロンレベル、LH 及び FSH レベルを測定することとありまして、これは結論から言つて新しく実験をしてきているといふことかと思ひます。これについてはいかがでしょうか。毒性の先生方から。

○ 鈴木調査会座長

とりあえず私がコメントを出しました。これは勿論、吉田先生辺りからの問題もあつて、精巣毒性の発現機序がわからないのではないかと。それについてはホルモンなどをはかつて、きつちりと考察をしろといふことの補強をしたんですが、実はもうサンプルがないと。それでやり直したといふ話になつておまして、6,250 ppm のところを用いて、若干期間は短いんですが、4 週前後の投与期間でテストステロン、LH、FSH、ステージングをしてステージ 7 と 12 といつたところを中心にして、はかつてきてあります。

組織写真等も一応付けてきておまして、やはりセルトリ細胞にメインターゲットがあるのかなど。形態で見る限り、少なくともセルトリが先にやられているようだと、私自身はとらえました。LH、FSH が上がつていふことも、これ自体この病理的な像と矛盾するものではないと思ひます。

テストステロンは若干下がつていふようなところで、ライディッヒ細胞の機能低

下がもう既に始まっているのかもしれないというところはあるんですけども、どこが一番最初かとか、そういうようなところになってくると、なかなか難しいんですが、このところに出てきている病理組織とかステージングとかホルモンの話からすると、雄についてはこの程度でいいのかなとは思いますが。

○ 小澤座長

ありがとうございました。これに関して、吉田先生は何かございますか。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。特段ほかの先生から何か御意見があれば、いただきたいと思いますが、よろしいでしょうか。これは回答を了承するというので、それでは最後の追加資料要求事項 6 ですが、33 ページでございます。

○ 鈴木調査会座長

事務局から今の件についてコメントがあって、この成績を評価書に載つけましょうかという質問があったんですけども、抄録に載付けてくれたと思います。これは入れておいた方がいいのではないかと考えています。

○ 小澤座長

これは飛ばしてしまいました。これは評価書への記載をしていただければよろしいかと私も思います。特段の異なる意見がなければ、それでお願いいたします。すみませんでした。

それでは、33 ページでございます。追加資料要求事項 6 は鈴木先生と私からということですが。抄録 198 ページとありますが、胎児毒性機序検討試験について、胎盤通過のメカニズムについて考察するとともに、ラットを用いた発生毒性試験で認められた、心室中隔欠損と胎児移行性試験の結果との関連を考察した資料を提出してくださいということになります。

これにつきましては、一番最後のところに書いてくれております。この回答に書かれている、私の動物代謝という観点からは、その胎盤移行性というのはどうなのでしょうかとという観点からコメントをさせていただきましたが、回答の第 1 行目から非標識化合物を用いた胎児移行性試験と放射性標識化合物を用いた試験。それぞれ投与時期が書いてございます。

更に母獣及び胎児の組織中代謝物を同定確認したということではありますが、これによると器官形成期の胎児への移行性は極めて低いということと周産期への胎児への移行は比較的多くなる。胎児における消失が親動物と比較すれば、若干遅いとは言えるものの、組織分布及び消失傾向は母獣と胎児の間でそれほどの差はないということになります。

もう一つは、代謝物の生成パターンということですが、非妊娠ラット、妊娠ラット、胎

児ともに大差がないということも確認されたと言っております。

ラットを用いた催奇形性試験では心室中隔欠損が認められているが、胎児移行性という観点からは、器官形成期には低いということ。周産期では胎児への移行はあるのですが、母組織と同程度に移行していった、消失していったということですが、直接的な発現機序は不明ではあるけれども、胎児に残ってしまうとか、そういうことはないものの、周産期の胎児に対する過量な暴露、胎盤に起因した発育遅延の影響は考慮すべきと考えるということをおっしゃっています。

心室中隔欠損ですけれども、これは成長に伴って閉鎖するということが書かれておりまして、残ってはいかないということでもあります。胎児移行性という観点からは、かなりよく考察をしてくれておりまして、私としては納得したいかと思いますが、心室中隔欠損という観点から、鈴木先生の御意見を伺えればと思います。よろしく申し上げます。

○ 鈴木調査会座長

今、大筋は小澤先生が言われたようなことでして、催奇形性のところで骨と心臓に奇形が出るよというようなことを言っていたものですから、しかも珍しく妊娠中に代謝実験をやってくれているということもあったので、もう一つ踏み込んで、いろいろな考察をしてくださという話をしたんですけれども、基本的には薬物は初期のところと中期のところでは、胎盤では若干カットされるものの、胎児には移行しますという話でした。

問題はその心室中隔欠損なんですけれども、これは通常 VSP と言うんですが、修復不能な非常に大きい欠損ですと、これはもうメジャーな奇形ということで、こんなのが出たら催奇形性なしとは絶対に言えないという話になるんですけれども、付けてきた文献考察のところとか、恐らくそれは向こうのラボとも話し合っただけの結果だと思っておりますけれども、これは基本的には閉鎖不全ぐらいに相当するものでして、生後のところで徐々にこれは閉じて、中隔自体はちゃんと形成されるというタイプの異常だと解釈できるとわかりました。

したがって、ここのところはものが行っているけれども、奇形と呼ぶほどのものは生じているわけではないということでした承したいと思っております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。ほかの毒性病理の先生方から、特に御意見はありませんでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、一部、少々不満が残る回答もございますけれども、おおむねは了承できるかと思われまして、今、最後の項目もなかなかよく考察がされていたのではないかと思いますけれども、特に総合的に何か改めて御意見があればいただきたいと思っておりますし、そうでなければ了承ということで ADI の設定の作業に入らせていただきたいと思っておりますが、いかがでしょうか。よろしゅうございますか。

○ 吉田専門委員

大きなところではないのですが、先ほど鈴木先生が質問なさった追加要求事項 5 のたたき台 30 ページの回答のところでは、

上から 4 行目の精巢のステージアナリシスですけれども、これはすべてのステージについて行ったのではなくて、7 期と 12 期しかやっていないんですね。ですから、そのステージアナリシスではと書いてしまいますと、ほかは何ともなくて、ステージ 7 だけでというようなイメージに取られるので、もうそこでステージアナリシスというのを消していただいた方がややこしくないのではないかと思います。

恐らくこれですと、この期だけがおかしかったというようにイメージをとらえられると、一般的にこの期というのは精巢毒性に非常に感受性が高くて、この期だけ影響があるということもあるんですけれども、今回はそういうものはなくて、かなり強い精巢毒性ですので、修正をしていただいた方がいいと思います。もし時間がかかるようでしたら、また事務局と連絡をとって。

○ 鈴木調査会座長

ステージアナリシスという言葉抜いて、ステージ 7 の観察ではという形に変えればいいのかではないですか。

○ 吉田専門委員

そうしていただきたいと思います。

○ 小澤座長

では、そのようによろしく願いいたします。ほかによろしいでしょうか。

それでは、35 ページの表 34 に各試験における無毒性量及び最小毒性量をまとめていただいております。今回追加資料要求及び回答にともなって、NOAEL が変更になったということもないと思いますので。

○ 都築課長補佐

先生、この表をごらんいただくと、ウサギの発生毒性試験で NOAEL がとれていないというところがございます。ただ、ラットの 2 世代繁殖試験の NOAEL がウサギの LOAEL よりも若干低いので、それらを踏まえまして、34 ページの下の方にアンダーラインを引いた形で記述を書かせていただきました。この内容でよければ ADI が設定できるかと思うんですが、御検討ください。

○ 小澤座長

了解しました。34 ページの 30 行目からの 5 行くらいですか。アンダーラインが引いてあるところですね。「ウサギを用いた発生毒性試験において無毒性量が設定できなかったが、最小毒性量 (10 mg/kg 体重/日) での母動物に認められた体重増加抑制は妊娠初期のみでその後回復性がみられたこと、児動物に認められた骨格変異増加は背景データの範囲内であることを考慮し、他の毒性試験で得られた、より低用量の無毒性量を根拠に、一日摂取許容量 (ADI) を設定することは妥当と考えられた」ということであります。

これに関して、何か御意見をいただけるようであれば。

○ 都築課長補佐

思いとしては、NOAEL は取れていないんですけれども、NOAEL はきっと LOAEL に近

い水準にあるのではないかという思いで書かせていただいております。

○ 小澤座長

そうですね。ほかの試験で担保しましょうということです。

○ 鈴木調査会座長

恐らくこの 10 mg/kg で見られている影響というのは非常に軽微なものでして、回復性の体重の変化であるとか、変異というのも出てきてはいるんですけども、背景の範囲であることからすると、状況によっては、これは毒性とはとらえないという話にもなるかもしれないぐらいのものでありますから、今、補佐が言われたように NOAEL は今回これを LOAEL とすれば、この LOAEL に極めて近いところにあると考えてよいのではないかと私自身は考えています。

もしそれがそうであれば、ほかのところでもう少し低いところに NOAEL が設定されているものを使うので、安全性は担保できるのではないかと考えています。

○ 小澤座長

そのような考え方であると思います。ほかにラットの 2 世代繁殖試験、イヌの 1 年間慢性毒性試験で 5 あるいはそれより少し小さい無毒性量の設定がございます。どうでしょうか。先ほどの 34 ページの下 5 行のところをこういう表現しかなかなか難しいかと思うんですけども、LOAEL に近いところにあると。

○ 廣瀬委員

32 行目で「児動物に認められた骨格変異増加は背景データの範囲内であることを考慮し」のところはそのまま読むと、毒性ととっていないというようなニュアンスになります。26 ページのウサギの発生毒性試験のところでは、毒性と一応とっているわけです。だから、この書きぶりだけは改めた方がいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。26 ページの 6 行目、本試験において、10 mg/kg 体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制、その続く骨格変異と書かれておりますね。さて、そうしますと、これをどう考えるかということになりますね。

○ 都築課長補佐

書きぶりを改めるようにとの御指摘がございましたので、文案を考えて、また先生方に御相談させていただきたいと思います。

○ 小澤座長

そうですね。文案を考えていただくということで、今回はこの表を用いた ADI の設定の作業をする。更にその設定に関して、各委員会でもう少しメール会議等で補足的にディスカッションをするということですね。先生方、それでよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の考え方で表 34 を見ていただきたいと思います。この表から

は無毒性量で値として一番低いものというのがラットの2世代繁殖試験で、兎動物及び繁殖能の項目の下に親動物の雄 4.1 mg/kg 体重/日という値が一番低いものになります。これを根拠としますと、安全係数 100 で除して 0.041 mg/kg 体重/日を1日摂取許容量と設定できるということになるかと思えます。いかがでございましょうか。よろしいでしょうか。

そうしますと、先ほどの34ページの追加の書きぶりと、ウサギの発生毒性試験で26ページの6行目からの書きぶり等がこのままでは一致しておりませんので、ここを少し修正いただいて、各委員にフィードバックしていただくということによろしいかと思えます。

本専門調査会では今のような根拠から、0.041 mg/kg 体重/日をADIと設定するということを結論とさせていただきたいと思えます。何か御意見がございましたら、よろしく願います。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、先ほどのような次第で、このADIの値については、少し詰めるという課題が残っておりますけれども、今後の進め方について、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

本日、ADIの御評価をいただきましたので、これを審議結果(案)といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告させていただきたいと思えます。御指摘をいただきましたところにつきましては、修正をさせていただいた上で、後ほどまた先生方に御覧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。そのようにお願いいたします。

それでは、よろしければ、次のピリミスルファンの審議に入らせていただきたいと思いますのですが、よろしいでしょうか。

それでは、ピリミスルファンの審議に入らせていただきたいと思います。農薬ピリミスルファンの食品健康影響評価について始めます。

まず経緯を含めて、事務局より御説明をよろしく願います。

○ 都築課長補佐

それでは、資料3の3ページを開いていただけますでしょうか。ピリミスルファンは農薬取締法に基づく新規の農薬登録申請がなされている剤でございまして、2007年10月30日付けで、厚生労働省より意見聴取されたものでございます。

申請されている作物は水稻でございます。評価に必要な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。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。

先生方から事前にいただきました意見につきましては、この評価書で反映させていただいております。また、本日審議に必要な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

では、ピリミスルファンの審議を始めたいと思います。まず動物代謝から審議を行いたいと思います。本剤は新規剤ということで、各分野とも御説明を5～10分、できる限り簡潔明瞭をお願いいたします。迅速な審議のために御協力をよろしくをお願いいたします。

それでは、動物体内運命試験の御説明を私からさせていただきます。評価書たたき台の6ページでございます。構造式は5ページでございます。これはピリミジニルカルボキシ系除草剤から1995年に開発されたスルホンアミド誘導体であるということでありまして、これは植物体の分岐鎖アミノ酸生合成阻害により除草活性を示すということでありまして、

安全性に係る試験の概要ということで、ラベル体についての説明が書かれております。

「1. 動物体内運命試験」として、まず血中濃度推移であります。Fischer ラットの1群雌雄4匹に本剤を5 mg/kg または300 mg/kg で単回経口投与をしてございます。その血漿中及び全血中の放射能濃度推移が表1に示されてございます。ここに書かれておりますように、 C_{max} の値を見ていただきますと、低用量、雄、血漿が11.1 μ g/g、全血で5.3 μ g/g ということでありまして、高用量でも大体似たような比率となっております。評価書たたき台のちょっと上の15行目に書かれておるように、血球中にはほとんど分布しないと考えられます。

排泄試験であります。18行目以下であります。これは2種類の化合物を低用量で単回経口投与して、排泄試験を行っております。尿中、糞中排泄であります。これは排泄は速やかであります。投与後48時間には89.2～95.2%が尿、糞に出ているということです。呼気へはあまり排泄はされていないようです。標識体は2種類で、この2種類の標識体は構造式の2種類の環がございましてけれども、ベンゼン環とピリミジン環の2つは開裂しにくいようであります。

「(3) 排泄②」に進みますと、やはり Fischer ラットに今度はベンゼン環のラベル体で排泄試験がされております。これも尿、糞中に大体比率的に同程度と言っていくくらいの排泄がありますが、後で申し上げますように、この糞中排泄の内訳は大部分が胆汁中を介したものだということでありまして、腸肝循環が盛んに起こるという性質の剤であります。

(4)の胆汁中排泄の一部の結論を申し上げてしまっておりますが、表4をごらんいただきますと、胆汁に低用量の雄で44.2%、雌で31%、尿中にはそれぞれ47、57.3 ということ。高用量でもほとんど同程度の比率となっております。高用量でもほとんど同程度の比率となっております。

これは高用量で糞中排泄が著しく増えると、先ほどの排泄試験の表2、3に戻って恐縮ですが、低用量、高用量の間で糞中排泄がそれほど増えるというわけでもないようです。ですから、吸収されずに排泄されてしまうということが少ないのかなという印象を受けます。

8ページの「(5) 体内分布」に進ませていただきます。表5に体内分布組織が書いてございます。これは特に特筆すること、毒性との関連を念頭に見てみたところで、特段これはというところはないように思えますが、6行目の「残留放射能は」というところは、 T_{ma}

x 付近では胃、小腸、肝臓、腎臓で投与 120 時間後では肝、腎、大腸に比較的高濃度で認められたとございます。

代謝物同定であります、これは表 6 に排泄試験 1、2 と胆汁排泄試験から結果が示されております。一見したところ、代謝が広範囲に行われるという剤と思われる。

9 ページの 1 行目「主要代謝経路は」と書かれておりますが、ピリミジン環側鎖の O-脱メチル化による代謝物 M-1 の生成と、続く水酸化による M-14 の生成と考えられる。更にグルクロン酸抱合を受けたということでもあります。恐らくこのグルクロン酸抱合体というものが胆汁排泄、胆汁中にかなり行っているものと思われる。

もう一つの経路としては、架橋部分の開裂生成物は M-16 というのがございます。先ほど申し上げたことは少し訂正します。開裂生成物は M-16 というのがございます。そのほかに O-脱メチル化、水酸化、グルクロン酸抱合化の反応を複合的に得ているということでもあります。先ほどの説明を一部訂正して、開裂生成物は若干ございまして、M-16 が生成するということでもあります。

以上でございます。何かございましたら。

○ 鈴木調査会座長

今ので大体いいんですけども、非常に面白い剤で、若干物性の方から追加しておくといふのは、オクタノール／水分配係数です。これは pH によって大分変わってはくるんですけども、pH7 のところで 0.52 という形になっていまして、非常に水溶性が高いことを示しております。

したがって、赤血球中に少ししか入らないというようなところは極めて合理的な話になると思います。毒性の方の関係で、高用量で血液毒性が出てくるんですけども、この代謝の話からしますと、直接的な血液に対する作用ではないと考えているのだと思います。

同様にもう一つは、神経に対する問題なんですけれども、これも代謝の成績を見ていきますと、分布自体は非常に少ない。しかもその後排泄がゆっくりかという、そういうわけでもなさそう。ND になってしまうのでわからないですけども、恐らく血中と同じようなレベルで消失するんだろうと思われる。

ですから、そうすると神経毒性の話のときに、ここの情報は頭に入れておかないといけない。その辺のところの主なことになりましょうか。血液毒性との関係で言いますと、腎臓のところというのがあまり病理所見がないようなんですけども、もしかすると腎臓の機能の障害ということを考えないと、毒性の発現は理解できないのかもしれないと感じます。

○ 小澤座長

御追加をどうもありがとうございました。オクタノール／水係数 0.52 ということで、この物性と血球中の分布が低いということと一致したということ。毒性所見との関連では神経毒性のこと、あるいは血液毒性の面から考えていく必要があるということで、残念ながらこの代謝のデータからだけでは、なかなかそこまでは読めないように思われます。

それでは、植物体内運命試験です。よろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

これは事務局の方から説明させていただいて、もし補足があれば、先生からおっしゃっていただければと思います。

それでは、10 ページ「2. 植物体内運命試験（水稻）」が行われております。これは 2.0～2.2 葉期ですので、幼苗、稚苗と言われるような非常に小さい植物体を用いて試験が行われております。これを移植いたしまして、その移植したところの水田を模したものですけれども、田面水にこのピリミスルファンを処理するという事で試験が行われております。

それから 1 回試験区の場合には、移植 3 日後だけなんですけれども、2 回処理区というのも設けておりまして、これは移植 3 日後と 31 日後に処理をするという形で試験を行っております。

結果が、11 ページの表 7 にお示ししてあるとおりでございまして、1 回処理の 56 日後に青刈りをして、まず、放射能を測定しておりまして、それから 1 回処理後の 112 日後に収穫をいたしまして、収穫時期にまた放射能をはかっております。

収穫期のところで御覧いただきますと、根のところと稲わらのところ、もみ殻、玄米といくに従って値が小さくなっております。こういったことから田面水処理したピリミスルファンというのは、植物体に移行していくんですけれども、可食部の玄米のところへの移行はいずれも低いということが言えるかと思えます。

それから、抽出されたものが M-14 というもののグルコースの抱合体でございまして。非抽出画分にもかなり残っていたんですが、それらデンプン、タンパク質等の植物体構成成分に取り込まれたと推定されております。

植物体における代謝経路なんですけれども、ピリミジン環の側鎖に付いている Oメチル基、ここの脱メチル化によって代謝物 M-1 というのが生成するのと、更にピリミジン環に水酸基が導入されます添加物 M-14 といったものが生成する経路と考えられました。

この試験について、幾つか修文いただいているんですが、これは石井先生による修文でございまして。

問題がなければ、そのまま土壌中運命試験の方に説明を進ませさせていただきたいと思えます。

まず、好氣的湛水土壌中運命試験が行われておりまして、まず、これはピリミスルファンを土壌混和いたしました後に、湛水状態にして、暗条件下で 168 日間インキュベートするという試験でございまして。

この試験の結果、湛水土壌中での推定半減期は、ベンゼン環の方を標識いたしましたピリミスルファンで半減期が 12 日、ピリミジン環の方を標識いたしましたピリミスルファンで 13 日というふうに算出されました。土壌中でも主な分解物は M-1、M-2 でございました。

12 ページの中ほど、土壌吸着試験が行われております。4 種類の土壌を用いて行いまし

た。

この結果、有機炭素含有率によって補正いたしました吸着係数 K_{oc} が 34~64 というところで、比較的土壌中での移行性が高いのかなということが言えるかと思えます。

それから、引き続きまして、水中運命試験に移りまして、まず、加水分解試験でございますが、pH4、7、9 で試験が行われているんですけども、5 日間でほとんど分解が観察されていまして、いずれも推定半減期は 1 年以上と算出されております。

それから、水中光分解試験が行われております。緩衝液中では推定半減期が太陽光下で 209 日というふうに算出されまして、主な分解物として M-15 と M-2 が観察されております。また、田面水中では、推定半減期は、太陽光下で 45 日というふうに推定されました。

以上を踏まえまして、光照射下においては、M-15 と M-2 というものが観察されまして、21 日間の光照射後、緩衝液及び田面水中でのピリミスルファンの S 体と R 体の存在は 1 対 1 のまま変化がなかったという結論になっております。

続いて、土壌残留試験でございます。結果は、表 8 にお示ししているとおり、比較的速やかに分解が進んでいくということが言えると思えます。

それから、作物残留試験の結果は表 9 にお示ししてあるとおりでございまして、いずれの条件でも定量限界未満という結果になっております。

いずれの試験でも定量限界未満ということでしたので、推定摂取量の算定はしておりません。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。大体、今、御説明いただいたところによろしいかと思うんですけども、メジャーのところは、動物とも比較的重なるところもあるようです。土壌で速やかに分解されるということでもあります。

何か先生方から特になければ、一般薬理試験に進ませていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

津田先生、よろしく申し上げます。

○ 津田（修）専門委員

その前に、15 ページの急性毒性試験の方を見ていただきますと、表 11 の急性毒性試験結果で、ラットの経口で、これは 2 ドーズやっています。300 と 2,000 をして、300 では死亡例がないんですが、2,000 では死亡例があった。そのときに、体重増加抑制、円背位、運動失調、振戦、流涎、嗜眠、立毛、呼吸の変化というのもあった。

ここはすみませんけれども、この方がわかりやすいと思うので、300mg/kg で死亡例なし。それで、2,000 で死亡例と入れておいていただければと思います。経皮は 2,000 以上、吸入は非常にない。

次の代謝物等の急性毒性試験をしますと、ほとんどが M-1、M-14 等と死亡がないんですが、今、説明にもありましたが、M-15、代表的なものかもしれませんが、これが同じで、3

00と2,000で、300で死亡がないので、そこでやはりこれも300で死亡例なしで、2,000で死亡例ということを書き添えていただきたい。代謝物のM-16もそうです。同じように、300で死亡がないんですが、2,000で死亡があった。

それから、次のIM25、これは死亡がない。

それから、原体混在物のIM-6も同じで300で死亡がなくて2,000であった。これを書き添えていただいた方がわかりやすい。

ということは、300では死なない、2,000で死ぬというデータがある状況で、前に戻っていただきまして、一般薬理試験を見ていただきますと、ラットでやったIrwinで、300で音に対する反応の亢進という変化が出ています。

もう一つなんですが、ちょっと直しも入れていますが、3番目の中枢神経系、ただ、マウスは変化がないですね。非常に鈍い。

それで、次のSDラットの痙攣誘発、これは電撃痙攣誘発として、この電撃痙攣誘発に対して800mgをやりますと、痙攣の増強作用が認められたということだと思います。あとは特別なことがあります。

ですから、どちらかというと、反応の亢進、痙攣といった感じが急性で見られたなど、それは急性のものとかかなり合っていたということになると思います。

それで、ついでですが、急性関係を次に御説明しますが、急性神経毒性というのが16ページでされております。これがSDラットを使いまして、300、780、2,000とここまでやっていきますと、さっき300ではあまり見られなかったんですが、780にすると、痙攣とか、その他の減少が出ていますね。

17ページの方になりますが、300では出ませんが、音に対する反応の亢進だけではなく、振戦が出て、それから雌では間代性痙攣とここまで出ています。これは神経毒性です。

ですので、ここの表現をちょっと変えていただいて、もう一回戻ります。16ページの9行目からですが、本試験において、780mg/kg以上投与群、雌雄で一般状態の変化、音に対する反応の亢進が認められたので、「一般毒性の」を切って無毒性量は雌雄とも300mg/kg体重であったと考える。もし、書くのであれば、病理組織学的神経毒性は認められなかったと入れていただければいいかなと思います。

これが、もし、認められれば、この件ですが、すみませんが、一番先に戻って、4ページで神経毒性はなかったというのは、要約の10ページですが「試験結果から」というところで、発がん性、催奇形性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかったというだけにして、ちょっと神経毒性は考えておいていただきたいと思っております。

それから、今の代謝とも関連しますが、19ページ、今度は急性のラット、大体780で出たんですが、少し低い用量からやっている90日間亜急性神経毒性、ラットの結果、これが19ページの(3)です。ここではこのレベルまで、毎日やって90日間やっても、これはF0B、一般症状等でも影響がない、神経毒性がここではなかったということで、ただ体重抑制等があったので、ここのレベルは、一応、毒性量として無毒性量を5,000ppmということ

です。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。16ページの急性神経毒性試験のところは、用量は300の次に780に飛んでいるわけですね。

○ 津田（修）専門委員

そうですね。

○ 小澤座長

それで、780で出ているということですね。

○ 津田（修）専門委員

はい。

○ 小澤座長

今、最後に触れてくださったのが19ページの90日間。

○ 津田（修）専門委員

これは、違いが2つありまして、急性は単回で、経口でがんとやって、そして780という高い量をやったら、ぽっと出た。ところが、ちょっと低いので混餌にして、ゆっくりやったら673、755と計算されるところでも出なかった。300ではほかでも出ていない。こういう状況だと思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そうですね、90日だと、平均検体摂餌量から言うと、673でじわじわというとならない。それで780で一発やると出る。わかりました。ありがとうございます。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

これは作用機序というのでしょうか。継続投与で連続投与すると、何で急性のときに見られたような神経症状が見られなくなるのというのは、聞いた方がよくないですか。

○ 津田（修）専門委員

私から言うと、この実験で、そう言われても結論が出ないんじゃないか。推論として蓄積性がなかったこととか、それから痙攣が一過性に起こるのであれば、 T_{max} は幾らでしたか、割と早かったですか。

○ 小澤座長

早いです。

○ 津田（修）専門委員

ですから、 T_{max} が早くて、わっと入って、少し出てしまうようなものをゆっくりやれば、その5分の1くらいにして、1日量の500を5つに分けて何も出ない、そういうことで多分低いだらうと思うんですが、聞いてもしようがないだらう。

○ 鈴木調査会座長

神経毒性自体は、イヌの方でも出てくるし、そういう意味では、この剤で無視はできない部分があると思っています。

○ 津田（修）専門委員

そうだと思います。特にイヌは強く出て、神経毒性があることは事実だと思います。これが出ないうちにあまりしゃべってしまうのはいけないので、ちょっと私はここだけにします。

○ 鈴木調査会座長

後でまた話をしますか。

○ 小澤座長

そうですね。私もそう思います。私もその辺りのことが気になりまして、今、用量の確認をさせていただいたところがありました。

ほかに毒性、病理の先生から、特によろしければ、先に進ませていただきたいと思いますが、それでは、吉田先生、よろしいですか。

○ 吉田専門委員

申し上げます。評価書の 17 ページから亜急性毒性試験です。

まず、Fischer ラットを用いまして、90 日間の亜急性毒性試験が行われております。

投与量は表 14 にありますように、100、500、5,000、10,000ppm の混餌投与です。

認められました毒性所見が表 5 に書かれておりますが、激しい毒性というのはほぼ認められておりませんで、この用量では、あまり先ほど鈴木先生がおっしゃったような、血液系もこの用量では認められておりません。若干肝臓への影響があるかなといった程度の変化です。

それで、500ppm では、雌雄とも影響がなかったということから、無毒性量は 500ppm となっております。

引き続きまして、18 ページの (2) 90 日間の亜急性毒性試験がビーグル犬を用いて行われております。これは、0、10、50、250mg/kg のカプセル投与です。

ですから、先ほど津田先生がおっしゃったような一過性の血中濃度ということが考えられるのですが、イヌでは、先ほど津田先生が何回もおっしゃいました 300 では影響がなかったとおっしゃったのですが、実を申しますと、イヌでは 250 では雌雄とも激しい神経症状が認められております。

その下の用量で、そのことが表 16 に記載されております。そのほかの毒性といたしましては、肝臓の好酸性の変化が雌雄で認められておりまして、雄では 50mg、その下の用量では毒性所見がないのですが、雌のみで甲状腺の重量増加と、甲状腺の濾胞拡張、これは肝臓への影響はこの用量ではないのですが、見られております。しかし、同じ用量で行いました慢性毒性試験では、この甲状腺の変化は認められておりません。

雌では 10 で影響が認められなかったことから、無毒性量は雄では 50、雌では 10 という

ようになっております。

次の19ページの神経毒性につきましては、先ほど津田先生がおっしゃってくださったので、特にございませぬ。

イヌの神経毒性が出る用量というのがラットよりも、血中濃度ということがあるかもしれないけれども、かなり低い用量から神経症状が認められるということが特徴です。ただ、特に病理形態への影響というのはとらえられておりませぬ。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ただいまの御説明に関して、何か御質問等はございませぬでしょうか。

最後に吉田先生がおっしゃられた病理所見というのは、神経毒性に。

○ 吉田専門委員

神経毒性に関わるということですね。肝臓への変化というのは、イヌでは認められておりますけれども、激しいといったような変化ではないように思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。ほかに、何かございますか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

ラットの90日のところ、高用量が非常に用量が高いんですけれども、やはり腎臓に何らかの変化が出ているように思います。

ですから、まとめのところ、主として肝臓に見られたという話のところ、肝臓だけでいいのかなという思いが1つあります。

2つ目は、イヌの90日のところで、甲状腺の問題について、吉田先生が触れられているところがあると思いますけれども、気になって抄録の方を見たんですけれども、このビーグル犬はどこから購入したのか書いていないんです。コロニーによっては甲状腺に多少異常が出るようなコロニーがあると思うので、その辺のところも指摘した上で、背景とか、そういったようなもの、あとの慢毒のところでは、この変化は全然出てこないんでしょう。ですから、その辺はちょっと聞いた方がいいのかなと思っています。

○ 小澤座長

今のビーグル犬のコロニーの違いということに関して、吉田先生、何か御存じないですか。思い当たるコロニーとか。

○ 吉田専門委員

コロニーと言いますか、腹によっても随分イヌというのは違いますので、この甲状腺の変化は、普通肝臓に変化があつて、甲状腺というと、いつものパターンを思うんですけれども、どうも好酸性変化と書かれているから違うようですし、今回、違うようなので、それに慢毒では消えてしまっているんですね。私自身も本当に投与の影響かなというのもあるので、一度ほかにも指摘事項があれば、伺いたいと思っています。

○ 鈴木調査会座長

ラットに比べると、イヌは遺伝的制御という点では、大分遅れている部分がありまして、コロニーと言いましたけれども、遺伝的な背景が相当ばらばらになっているものですから、その辺りで見え方がわかりがいいといえますか、合理的な説明が得られるのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。今の甲状腺の影響ですけれども、吉田先生からは18ページのところに、追加資料要求というところにまとめていただいております。

ここにコロニーに関することも少し加えた追加資料要求事項という形で出したらいいのかなと思いますが、それから、先ほど鈴木先生からの御指摘の腎臓についてはどうしますか。

○ 吉田専門委員

腎への影響もありということで、慢毒でも用量の浸透圧増加等も認められておりますし、そういうのがあるので、明らかに形態学的変化を伴うものではございませんけれども、やはり何らかの影響というのは否定できないと考えております。

○ 小澤座長

そうすると、腎臓に対する影響について。

○ 吉田専門委員

それは特に要求するものではありません。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。

ほかに先生方から何かございますか、よろしいですか。

そうしましたら、先に進んでいただけますでしょうか。

○ 吉田専門委員

引き続き、慢性毒性、発がん性について申し上げます。

19ページ、1年間の慢性毒性試験がビーグル犬を用いて行われております。この用量は0、10、50、250mg/kgでございます、先ほどの亜急性毒性試験、18ページにありますものと同じ用量です。これもカプセル投与です。

恐らく、本剤の毒性試験の中で、激しい変化が出たのが、この試験というように考えております。

と申し上げますものは、250という最高用量ですが、ほとんどの動物が死んでしまっている、恐らく試験として成り立たないといったことになっております。

ただ、病理学的変化としては、肺のうっ血といったような変化が認められますが、これがまさしく死んだというようなことが死後変化と考えられるようなものも多いものですから、認められておりません。形態学的な神経症状、変化というのは出ておりません。

50mg以下には、毒性症状が出ておりません。ただ、抄録にはあまりきっちり記載がして

いないので、若干 ALP が 50mg 以上で、雄で上がっているといったような傾向がありますので、これは亜急性試験でも認められました肝臓への影響ということなのかもしれません。でも、非常に軽微な変化です。

ここで、250 でほとんど死んでしまったものですから、20 ページに書かれておりますように、一段落としまして、150 という用量にいたしまして、追加試験を 1 年間行っております。

そういたしましたところ、やはり 150 では死亡はなかったものの、神経症状が出てきております。また、若干血液系の変化も出ているようです。

ここで、150 は影響量ということによろしいと思います。ですから、むしろ (1) と (2) を併せて評価するという形になるのではないかと思います。

続きまして (3) 2 年間慢性毒性 / 発がん性併合試験がラットを用いて行われております。系統は、F344 ラットです。投与量は 25、500、2,500、5,000 と亜急性毒性の半量ということが最高用量となっております。

認められた変化は、表 20 に記載されております。ほとんど毒性というのは認められておりません、雄の 5,000ppm ではほとんど何も認められておりません。雌では若干貧血傾向、あと好中球の減少というものが認められておりますが、肝臓への影響も認められておりません。

ただ、20 ページに書き加えましたが、肝臓の比重量のみが上がっております。しかし、主な生化学的指標が上がっていない、あとは形態学的に変化が認められなかったということで、これを毒性変化とせずとも、私もよろしいかと思いましたので、書き加えさせていただきました。

次に、1 年間の慢性毒性試験のみが行われております。これが 21 ページから記載されております。投与量が 10,000 です。これは、先ほどの慢性毒性の 5,000 では、ほとんど変化が出なかったので、今度は更に少し上げて変化を見ようという試験が行われております。

そういたしますと、10,000ppm では、いろいろと毒性が出ております。それにつきましては、22 ページの表 22 に記載されております。

雌雄で体重増加抑制がありましたり、やはり若干 5,000 雌で出てきましたような貧血傾向、血液系に対する影響が認められております。

あとは肝臓への影響、それと若干腎臓への尿浸透圧の増加という形で腎への影響が雌雄とも認められております。

これもやはり (3) と (4) を併せて評価するということになるとと思いますが、雄では 5,000 が無毒性量ということになりますし、雌では 1 段低い 2,500 というのが無毒性量ということになると思います。

次にマウスの発がん性試験です。22 ページからです。BCF1 マウスを用いまして、2 年間の発がん性試験が行われております。投与量は、35、350、1,800、3,500 です。認められた変化が 23 ページの表 24 に記載されております。

こちらで認められた変化が、雄では最高用量群で、雌では 1,800ppm 以上から若干貧血傾向が認められております。

また、副腎の束状帯細胞好酸性化といった変化も毒性所見として認められております。350 では、雌雄とも影響が認められないことから、無毒性量は 350ppm となります。ラット及びマウスともに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。ただいまの御説明に関しましては、何か御質問等がございましたら、お願いします。

どうぞ。

○ 柳井専門委員

単なる文章の問題ですけれども、20 ページの 24 行目のところで「軽度な増加が認められたか」の「か」が「が」の方がいいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今、御説明いただいた 19 ページから 20 ページのイヌの慢性毒性試験は、まず、高い用量の 250mg/kg 体重/日のときは、もうほとんど試験が成立していないと、ほとんどが死んでしまっている。

150 にしても、これは毒性量になってしまうわけです。ということは、イヌの試験は NO AEL が取れないということ。

○ 津田（修）専門委員

いえ、50 で取れています。

○ 小澤座長

すみません、50 で取れているんですね。わかりました。失礼しました。

それから、肺のうっ血は死後変化かもしれないということですか。そうすると、吉田先生から 20 ページのところに追加資料要求事項 2 というところを書いていただきましたけれども、イヌで死亡までに至る神経症状について、その発現機序と考えられるものについて考察していただきたいと思います。この変化を本剤の毒性としては最も強いものだと考えられます。ヒトへの外挿性についてもお願いしますということで、この追加資料要求に関して、何か先生方から御意見があればいただきたいと思います。

どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

聞いてもいいかもしれませんが、というか、1 つは切れがいいと思います。かなり出方が切れがいい。出てくる症状が、例えば普通考えられないようなステレオタイプーだとか、そういったものではなくて、痙攣だとか、一般的な状況のように思われます。これの機序を言っても、それほど何かが出てくると思えないし、これで ADI をどうこうしなければいけないということにもならないんじゃないかと、私は思っています。

○ 吉田専門委員

慢性毒性の死亡が非常に長い期間にわたっておりまして、最初に行われた慢性毒性試験は、ほとんどの動物が雌雄とも死んでしまうのですが、雄では最初に死亡したのが1週で、最後に死亡したのが39週という、半年以上経ってから死亡しているのです、こういうパターンを、症状としては同じなのに、死亡が多岐にわたってしまうというのは、何かこれから神経毒性のパターンとして考えられ得るものがあるのでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

これは、小澤先生、非常に代謝も早いし、蓄積性がないから、個体差が何例かでも出れば、あってもいいかなど、50では何もしていませんので、そういう気はしています。

○ 小澤座長

確かに代謝はおっしゃるとおりですし、結局、ドーズレスポンスをとって見たときに、ラットの場合ですと、300、780、その辺りで非常に微妙にすばっとドーズレスポンスが立ち上がるという感じがするんです。

もう一つ気にかかるところは、イヌでの、例えば中枢移行性とか、そういうことはどうなんだろうということが、やはり気になったことの1つですし、あとラットの試験を見ましても、特に臓器分布からどうこう言えるようなことは何もないのですが、あるいは中枢神経の分布がラットで残るといふか、分布が高くて、消失も遅いといふことがあるのかと思うと、そんなこともないといふことではありますけれども、急性神経毒性試験のところ、750mg/kg 体重以上で、音に対する敏感な反応があったといふこと。

それから、急性毒性試験で、代謝物 M-16 というのが、これは2,000で死亡例があるんです。

これは、紛れもなく動物でできる代謝物でありますし、評価書たたき台の9ページのところの排泄試験の①、②もそうですね。M-16 というのは、低用量で% TAR としては、一番パーセンテージが大きい代謝物です。

これによる急性毒性も見られるといふことで、この代謝物との絡みで、何か聞いた方がいいのではないかといふ気がしております。

イヌも吉田先生の説明を伺ってもそう思いますし、抄録を見ても、そのように私も思いますし、中枢移行性とも絡めて神経毒性について何らかの考察はしてもらいたいと、私は思うんですけれども、どうぞ。

○ 西川専門委員

私も神経毒性について聞くのは賛成です。ラットとイヌを比べますと、イヌの方が、はるかに感受性が高いといふことを考えますと、ヒトへの外挿性について、何らかの考察が必要だと思えます。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今、この剤の話のところ、 $T_{1/2}$ が非常に短いという特性についてだけ語られているんですけども、実は、ラットのところの反復投与のところ、肝臓が腫れてくる、その代わりに何も肝酵素系のは上がってこない、逆に下がるというような傾向になっておりまして、これは下手をすると、肝機能の亢進像という形にも考えられる。私は、幾つか有機リンでそういう経験をしておりまして、その辺のところからすると、反復投与の際に神経症状が見られないというのは、解毒亢進みたいなことが起こっていて、見られない可能性というのもありあると考えられます。

それからすると、肝臓の動態というのは、イヌとラットで大分違うように見受けられます。ですから、そういうところからも、やはりこの神経症状に着目して種差といったようなもので、ヒトの方ではどっち型なのという話のところをきっちりしておいた方が安心できるのではないかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。大体そういう御意見で種差をラット、イヌ間の種差という問題に始まりまして、ヒトへの外挿性について考えていただくという趣旨のコメントは、私も必要ではないかと思います。

ラットでは急性毒性試験との関連もあって、代謝物 M-16 の意義ということを書いて質問に加えていただけたらと、このように考えております。

それから、反復投与ということが出てきましたので、反復投与の場合の代謝プロファイルのことは見たいと思っているんですけども、意外とその資料がなかなか出てこないのですが、どうぞ。

○ 都築課長補佐

通常、こういう $T_{1/2}$ が短いものだと、反復をやらせないですね。

○ 小澤座長

そうかもしれませんね。わかりました。確かに、ドーズレスポンスが極めて急峻であるというのは、これはあくまでも単回で起こったことではありますし、そうかもしれません。

ありがとうございます。ということで、総合的に追加資料要求事項で書いていただいたことについて、ヒトへの外挿性ということを特に重点を置き、ラットとイヌの感受性の違い、あるいはラットの急性毒性代謝物ということも絡めた追加資料要求を是非出していきたい。このように考えます。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、ほかに何かございますか。よろしければ、生殖発生毒性試験、23 ページのところでございます。

○ 都築課長補佐

これも江馬先生からコメントをいただいて、別紙としてお配りしてあります。

○ 小澤座長

失礼しました。ピリミスルファン、生殖発生毒性試験ということで、この小冊子の3ページにございますが、まず「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」に関しては、江馬先生の修文をいただいております。親動物では2,500ppm以上の雄、雌のP及びF1で肝絶対重量及び比重量の増加というところ、この3行の追加をいただいております。

それから、それ以外に幾つかの修文をいただいておりますとともに、3ページの下から3行目から最後の行に書いてありますが、江馬先生より、これは10,000ppmで、包皮分離完了日の体重が対照群に比べて低い。膣開口の遅れは著しいが、膣開口完了日の体重は対照群と同様となっている。包皮の分離と膣開口、それらの完了日の体重についての背景データを示して結果を評価することという、これも追加資料要求になるかと思いますが、それをいただいております。

これについて、何かほかに追加はございますか。よろしいですか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

特に補足することはないと思います。比較的わかりやすい表現だと思います。今の包皮分離の話は、抄録の181ページのところの表のところに乗っかっている話です。

臓器重量などは、もう少し前のところ、179ページのところに出ている変化ですし、こういうデータを要求してよろしいんではないかと思います。

成長遅延性の変化なのか、それとも薬物による発生に関する影響なのかという意味合いです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の点、事務局方、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。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、これが追加資料要求の3番目になるかと思います。

すみません。表26に関しましても、江馬先生から修文をいただいております。アンダーラインを引いてあるところ、児動物の10,000ppmの雌、これは追加されていますね。

これについては、よろしゅうございますね。

それでは「(2) 発生毒性試験(ラット)」というところですが、これも3か所ほどの修文をいただいております。

これに関して、よろしければ「(3) 発生毒性試験(ウサギ)」であります。これは、やはり江馬先生から御修文いただいて、4ページの下から2行目のところから、母動物では500mg/kg体重/日投与群で死亡1例、流産4例及び早産2例が認められた。これらの個体では、摂餌の減少または排泄に起因した母体衰弱により、妊娠の維持が不能となった。この

ように文章を直していただいております。

次のパラグラフに行きまして、胎児では、500mg/kg 体重/日投与群で着床前死亡が増加した。その他投与の影響は認められなかったとありますが、これは、これでよろしいのでしょうか。

すみません、鈴木先生、ちょっと教えていただきたいんですが、ここは増加は毒性ととっているんですか。

○ 鈴木調査会座長

そうです。要するに、着床前の胚・胎児の死亡率増加ですから、これはやはり毒性をとっているんです。

○ 小澤座長

そうですね。これは御修文によって増加したということで切ってくださいっているわけで、毒性ととっているということですね。

次に関しては、本試験における無毒性量は母動物及び胚／胎児に対して 120mg/kg 体重/日と考えられたということで、一段階厳しくとってくださいっておりますが、どうぞ。

○ 都築課長補佐

この件に関して、江馬先生から、本日、追加でお電話いただきまして、ウサギの発生毒性の LOAEL を 1ランク下げたけれども、少し厳しくとり過ぎたかもしれないということで、鈴木先生の御意見も踏まえて御議論くださいというコメントをいただいております。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

先ほど毒性ととっていると申し上げましたけれども、これはこのメーカーが出してきた抄録の中でそうとっていますという意味でして、実際上は、その下に江馬先生が書いておられるように、着床前の死胚というのは、実は、投与する前に起こっていることではないのかと考えるのが普通でして、そう考えますと、この 500 というのは、あえてこの変化に影響ととらなくてもいいのではないかととれるんです。

だけれども、ここは餌が食べられないとか、非常に衰弱して妊娠が維持できないとか、そういったようないろんな問題も含めて考えなければならない部分があるので、細かい話、着床前の胚・胎児の死亡というのをどういうふうに調べていたのかから始まって、これはメーカーにどうしてこれを毒性ととったのか聞いた方がよいのではないかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。着床前胚死亡を毒性ととった根拠について説明してくださいということですね。

そうすると、これが追加資料要求の 4 番目になるかと思えます。ほかに先生方から何か御意見はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

そうしましたら、今までで追加資料要求が 4 つ出たということですが、次に遺伝

毒性試験、太田先生、よろしく申し上げます。

○ 太田専門委員

評価書の 25 ページの表 27、28 にまとめが書いてあります。*in vitro* 試験で復帰突然変異試験と染色体異常試験、それから *in vivo* 試験として小核試験が行われております。

小核試験の数値について、少し修文してありますけれども、実際には 250 から 2,000 まですで 4 用量で投与してありまして、匹数も 6 匹から 8 匹なんですけど、解析に用いたマウスが 1 群 5 匹で、それで用量の方は高い方から 3 用量ということでしたので、このように修文してあります。結果は、いずれも陰性であります。

表 28 の方に、代謝物、それから混在物について、復帰突然変異試験が行われておりますが、いずれも結果は陰性であります。

全体的に評価いたしまして、遺伝毒性はないと判断されます。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。本剤は、遺伝毒性はないと判断されるということですが、よろしいでしょうか。何か御意見等ございましたら、どうぞ。よろしいですか。

それでは、評価書たたき台に沿って一とおりの審議を進めさせていただきましたけれども、今回は追加資料要求事項を 4 つほどいただいております。

最初の方から追加資料要求について整理させていただきたいと思いますが、まず、18 ページの追加資料要求事項 1、吉田先生よりということでございますが、甲状腺に対する影響ということですが、これは投与による影響としていますが、直接作用と考えるのか、どうなのかということ。

それから、自然発生の可能性はないのでしょうかということ、ビーグルのコロニーごとの違い、背景データを踏まえた考察をお願いしますという趣旨のコメントになると思われれます。今のような整理でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、次の追加資料要求事項ですが、20 ページ、ここはラット、イヌ、ヒトという 3 つの動物種について神経毒性を考えていただくということになります。

つまり、ヒトへの外挿性について十分に考察してくださいということですが、ラットとイヌで比較をしますと、イヌの方が感受性は高いということになります。

ラットの代謝を見ると、排泄は早いですし、中枢への残留というものが遅いということもありませんが、300~780mg の間で、極めて急峻なドーズレスポンスが見られるということになります。

また、急性神経毒性の試験のうち、動物体内でも生成、しかも %TAR としてかなり高い M-16 で死亡例が認められたということも考察に入れていただきたい。

先ほどちょっと申し上げるのを忘れたのですが、低用量辺りで TAR にして 10% を少し超

える程度なのですが、高用量は、その 60 倍の投与量であります。そのような投与量でも 2～3%程度出てきているということでもありますから、絶対量としては、かなり高くなっているということになります。

ですから、やはりこの代謝物の毒性についても、かなり考察の中に含めていただきたいと私は思いました。

ということで、神経毒性について、ヒトへの本剤の神経毒性に関して、ヒトへの外挿性について考察してください。外挿性に当たり、ラット、イヌの種差について考慮してくださいということで、文章の方は事務局の方でよろしくお願いいたします。

それから、追加要求事項の 3 ですが、これは江馬先生からいただいております。評価書たたき台の 23 ページのところですが、ラットの 2 世代繁殖試験であります。

これは、包皮分離と膈開口、それらの完了日の体重について背景データを示して、結果を考察してください。この機序が本剤の直接的作用なのかどうなのかということの考察を求めるといふことでもあります。

追加資料要求事項の 4 でございますが、これは、ウサギの発生毒性試験のところであり

ます。これは、胚・胎児で 500mg/kg 体重/日の投与群で、着床前胚死亡を申請者らは毒性としているが、その毒性ととった根拠について説明をしてくださいということでもあります。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

4 番目のところ、勘違いしております、申請者らは、これは影響ではないという考察をしているんです。それで、江馬先生が厳しくとるといふことで、一番最後に彼のコメントに書いてあるような話があって、ウサギの場合、着床のところを調べるのは大変だし、そんなにはっきり言えるのかというようなこともあって、これは影響ととった方がいいと江馬先生は言われたんです。

それで、これはとり過ぎかもしれないという話をされていたんですけども、こういう意見もあるので、再考することというような形のコメントになるかという気がしていますが、いずれ事務局と相談しないとまずいのかなと思います。

○ 小澤座長

恐らく否定の否定になったりして、勘違いをしてしまったようですけども、では、この点、着床前の胚の死亡に関する毒性所見に関して、あるいは毒性と判断する根拠に関して、これは追加資料要求ということになるか考えていただきたいと思います。

いずれにしましても、4 つコメントを提出するということになったかと思っておりますので、本日の審議の結果、1 日摂取許容量を求められるものではないということになります。

以上でよろしゅうございますでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

ターゲット・オーガンのところというのが 2 か所に出てくると思います。一番最初のみ

とめのところと、最後の食品健康影響評価のところということになってきまして、27 ページのところから行きますと、先ほど津田先生の方から神経症状について、前の方では落としてしまっているけれども、落としてはいけないという話が、後ろの方がイヌの話だけありますけれども、復活している。

今のは、27 ページの 17 行から 19 行にかけて、ターゲット・オーガンについての記載があるところでございます。そのところに「血液学的指標及び肝臓に認められた」というのが、18 行目の最初にあるわけですけれども、このところに肝臓、腎臓というのを入れた方がいいんだろうと思います。それと合わせる形で適合修正を最初のところにしてもらえばいいのではないかと考えております。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。神経毒性については、ラットも入れていただきたいと思っておりますので、よろしく申し上げます。

ほかに何か御追加等はございますか。

どうぞ。

○ 柳井専門委員

用語の訂正なのですが、23 ページの表 24 の雌の上から 2 行目なんですけれども、「脾随」の「随」が違います。それと、27 ページの 17 行目のところの最後のところですが、「主に神経」と書いてあるんですけれども、神経となると、末梢神経、中枢神経、明らかに中枢神経のような気がするので、もし必要ならば、中枢神経とした方が、神経となると漠然としておりますので、そういうふうに感じました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。重要なポイントを指摘していただきまして、ありがとうございます。以上、よろしくお願いたします。

何かほかにございますでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

鈴木先生から、確かに腎臓への何らかの影響が示唆されるのですけれども、明らかかなというのは、腎臓というのはそう大きくは出てこないのではないですか。

○ 鈴木調査会座長

いや、結構出ていますよ。いろんな形で症状は出ていますよ。この剤は主な毒性として、腎臓を考えないわけにはいかないのではないかと思います。

○ 廣瀬委員

吉田先生が言われるように、形態学的に異常はないし、BUN も上がっていないわけですね。下がっていると先ほどおっしゃっていましたが、そういう状態で明らかかな毒性として入れるのは、私もちょっとどうかなと思います。

○ 鈴木調査会座長

BUNは上がってきていると思います。

○ 吉田専門委員

上がっていますが、慢毒の何回か調べているのでは、あまりそういった傾向はないですね。

○ 鈴木調査会座長

腎臓の病理所見はとれているのかなとすら私は思っていたので、ちょっと言い過ぎかもしれませんが、私はこれだけいろんなものが重なってくれば、何かあっても不思議はないだけだとも思っていたんです。

○ 吉田専門委員

繁殖試験でも腎臓の影響はないですね。

○ 鈴木調査会座長

腎臓というのは、構成要素が非常にたくさんあるものですから、なかなか一筋縄ではいかないところがあるし、ラットの場合は長期間になると、慢性腎症みたいなややこしいことも起こってくるので、それが果たしてどこまで薬物の影響かということがわかりにくいという側面はあるんですけれども、今回は逆に機能的なものがフォローされていて、結構異常と見る部分がある。それから、腎臓自体も重量が上がってくるような変化も認められていますから、一応、ターゲットというふうに見ておいた方が、毒性のプロフィールを考える上ではいいのかなとは個人的に考えています。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 西川専門委員

確かに毒性の標的臓器の1つである可能性はあると思いますが、「主に」ということに関しては、少し違うのかなという気がします。

○ 鈴木調査会座長

皆さんが、特に形態をベースに考えて影響が出ていないからということで、主にではないという表現で書かないというのであれば、それはそれで議論はしましたから記録には残るのでよいかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の御議論を伺っていて明らかところは、ちょっと言えないように思うんですけれども、酵素誘導で解毒が亢進しているんじゃないかという議論があったかと思うんですけれども、その点はどうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

今の話ですけれども、いろんな考え方があって思うんですけれども、例えば反復投与すると、神経症状はなかなか出てこないじゃないとか、いろんな話があるんですけれども、肝臓には影響があるという話のこともあるし、その意味で神経症状と併せて解毒亢進

といったような可能性はないのか。それについて、状況によってはデータを示せという形の話をしていいんではないかと思えます。

いずれにしても、神経症状の話は結構重視しておかないといけない毒性だと思うので、そのぐらいは要求してもよいのかと思えます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かに、私もそのようには思います。そこまで言うからには、ヒトへの外挿性という意味で、少し酷かもしれないんですけども、例えばヒトの初代肝細胞を使った誘導みたいなことも見た方がいいのかなと思っています。重大な毒性だとは思いますが、この際ですから、見ていただく方がいいのではないかと思います。これは先生方の御意見も御参考にさせていただきたいと思えますが、いかがですか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

もし可能であれば、最終的にはヒトの外挿性ということなので、もしそれをしていただけるのならば、非常に今後の毒性評価には有用ではないかと、私は思います。

○ 鈴木調査会座長

特に神経症状について、種差をという話になっていたんですけども、これが代謝実験をやっているのはラットだけでしょう。イヌでやるのという話になったり、人間ではどうするのという話になってしまうんですけども、たまたま今のような代謝プロフィールの中に、何か種差みたいなものの一端が伺われるものが出てくるのであれば、比較的好都合な考察はできるかもしれない。イヌの場合と、ラットの場合のどちらの側にヒトの話が落ちるのかという形で、もう少しわかりやすい議論ができるかもしれません。

○ 小澤座長

そのように期待して提案をするところでありますので、メーカーの方の伝達はよろしくお願ひしたいと思えます。

ほかに何か御追加等はありませんでしょうか。

では、よろしければ、今日の会議はこれで終了とさせていただきたいと思えますが、事務局、何か今後の予定とかございますか。

○ 都築課長補佐

一応、今日いただきましたコメントの文案を事務局で考えた上で、また先生方にお諮りしたいと思えます。

また、今後の御予定を御紹介させていただきます。今年度の農薬専門調査会、当然今年度はこれで最後でございます。次回の農薬専門調査会は、4月22日を予定しておりますので、また、お忙しいとは思いますが、よろしくお願ひいたします。

本年度は、年度の一番最後の日まで先生方にこうしてお集まりいただきまして、本当にありがとうございました。今後ともよろしくお願ひいたします。

○ 鈴木調査会座長

もし、すぐ答えられれば、今年度のところで何剤 ADI が設定できたのかくらい、少し。

○ 都築課長補佐

ただ、今年度、各部会ともに 10 回ぐらいずつ審議をお願いいたしまして、当初の予定では、月 1 回でお盆とお正月はお休みということでしたので、ほぼ計画どおり先生方に会議を消化していただいたと思っております。

また、従来と比べますと、ADI を設定していただく割合もどんどん増えておりまして、先生方のお陰をもちまして、だんだん ADI を設定する数というのは増えているということも言えるかと思えます。

今、天の声が、72 剤 ADI を設定したということです。

○ 小澤座長

全部合わせて 72 剤ですか。

○ 都築課長補佐

そうです。ですから、5 つの部会で 10 回ずつ、50 回の審議で 72 剤の ADI の設定ということですね。

○ 小澤座長

すごいですね。早く終わるのはよく覚えているのでね。

○ 都築課長補佐

70 前後という修正の音が、すみません。

○ 小澤座長

前回の第二部会では新規剤が 1 回で ADI 決定に持ち込んだというのがありました。すみません、よけいなことを申し上げました。

どうもありがとうございました。本日の会議は終了させていただきます。