

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 8 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年7月6日（水） 13：59～16：27

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（メタゾスルフロン）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)

三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員
佐々木専門委員、高木専門委員、津田専門委員、永田専門委員、八田専門委員
増村専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、堀部課長補佐、高橋評価専門官
清水技術参与、工藤係長、南係長、

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 メタゾスルフロン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 メタゾスルフロン論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いようでございますけれども、先生方、皆様おそろいでございますので、ただいまから第8回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の先生方全員、11人先生方がおそろいでございます。お暑い中、どうもありがとうございます。食品安全委員会からは3名の委員が出席をされております。

議事に先立ちまして、事務局のほうに人事異動がございましたので、若干御紹介をさせていただきます。昨年来お世話になっておりました藤井係長でございますが、7月1日付

で厚生労働省のほうに異動いたしましたして、後任でございますけれども、私の後方に座っております南係長が着任しておりますので、御紹介いたします。

○ 南係長

ただいま御紹介にあずかりました南と申します。7月1日付で藤井の後任で参りました。

前職は厚生労働省の医薬食品局審査管理課というところで、医薬品の承認に係る業務をやっておりました。農薬の世界は初めてになりますけれども、これからどうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を三枝先生にお願いしたいと思います。

○ 三枝座長

どうも、きょうはお暑い中ありがとうございます。何とことし初めて全員がそろうということで、議事進行に御協力よろしくお願いいたします。

それでは、きょうはメタゾスルフロンの審議でございますけれども、親委員の先生方も含めまして、皆さん御活発な議論をお願いいたしたいと思います。

また、本日はクローズドの会ということですので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局のほうから資料の確認のほどをお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元でございますが、本日の議事次第、座席表、評価第三部会の先生方の名簿に続きまして、資料1といたしまして昨日現在での農薬専門調査会の審議状況一覧、資料2といたしまして、本日御審議をいただきます農薬、メタゾスルフロンの評価書のたたき台、資料3といたしまして論点整理のペーパー、それから、それに加えて机上配付資料の1でございますが、裏表で2枚、ホチキス留めでつづっておりますが、こちらが水稻における代謝試験と土壌中での代謝に関しまして、石井先生から事前にちょうだいしたもののプリントアウトでございます。それから、机上配付資料の2というのは、ハンチントンライフサイエンスから出ている資料でございますけれども、イヌの1年間慢性毒性試験にかかわります高木先生からいただいたコメントに関連して、報告書の一部抜粋で刷り出したものでございます。

本日の配付資料は以上でございますが、不足等ございましたら事務局までお申しつけくださいませ。よろしいでしょうか。

○ 三枝座長

皆さん、資料はよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

なお、本日の審議につきまして、事務局のほうの準備の不手際によりまして、先生方には極めてタイトな時間で評価書をごらんいただく格好になってしまいまして、大変申しわけございませんでした。今後できるだけ速やかに評価書の準備をして、先生方のほうに時

間的な余裕を持ってごらんいただけるようにしてまいりますので、今後ともどうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは審議に入りたいと思いますので、高橋さんのほうから順次説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 でございます。

まず本剤の経緯でございますが、3 ページでございます。

本剤、新規化合物でございますが、2010 年 11 月、農林水産省のほうに新規登録申請、水稻の適用でされたものでございます。2010 年 12 月に厚生労働大臣から食品健康影響評価についての要請がございました。

それでは剤の概要でございます。6 ページでございます。

メタゾスルフロンというもので、構造が 6 のようなものでございます。スルホニルウレア系の除草剤でございますが、ALS 阻害によって雑草を枯死させるという作用機序でございます。

そうしましたら、8 ページから試験の概要でございます。

今回、新規化合物ということで、報告書のほうも事務局で準備しておりますので、何か詳細確認が必要でございましたらお申しつけください。

それでは、まず 9 行目から、動物体内運命試験でございます。

ラット、血中濃度推移でございますが、表 1 にまとめてございます。18 行目のところに、特に低用量では標識体間で、それから雌雄間で T_{max} 、 $T_{1/2}$ には差が認められなかったということで記載してございますが、下のところ、永田先生から修文いただきまして、その関係、9 ページのほうにもコメントをいただいております。ピリミジン標識とピラゾール標識で、この $T_{1/2}$ について少し値が違うということで、こちらを記載しますと、少し 18 行目のところと記述が矛盾するかと思いますので、場合によって少し 18 行目のところを修文する必要があるれば、御議論いただければというふうに思っております。

それから、9 ページ、吸収率でございます。胆汁排泄試験が実施されておりますので、そこから低用量で最大 95%、高用量で 87%というふうに算出されました。

それから、分布でございます。表 2 にまとめてございますが、低用量群では肝臓、腎臓等の分布が血漿中より高いという傾向でございました。それから、高用量群につきましては、組織、それから臓器の残留放射能濃度は血漿より低い濃度で推移しております。特定の臓器、組織への残留結果は認められなかったという結果でございました。

10 ページの 3 行目のところ、永田先生からのコメントでございます。この組織中濃度の mg/kg をどのあたりまで拾うかというコメントでございますが、これまでの評価書を

書く、原則的に事務局の整理としましては、血液ですとか血漿とか、血液関係のところより高い臓器を拾うということになっているのですけれども、今回、ピリミジン標識のほうは血液のほうが一番高いということになっておりますので、ややどこまで拾うかというのが不明確なまま拾っているというのが今回の評価書のつくりとなっております。

それから、10 ページの 5 行目から、代謝物の同定・定量の試験でございます。結果は次のページの表 3 にまとめております。尿、糞、胆汁中の代謝物でございますが、低用量群では尿中へ親化合物の排泄量は、雄に比べて雌で顕著に高かったという結果でございます。それから、主要代謝物としまして代謝物 B、それから D といったものが認められました。それから、糞中への親化合物の排泄はわずかで、代謝物としましては J、O といったものが認められております。それから、胆汁中には親化合物は検出されておりました。

それから、高用量群のほうでは、糞中にピリミジン環の開裂体の J 及び O といったものが検出されなかったということ以外は、低用量と同様の傾向が認められたというふうな記載になっております。

ここに関連しまして、12 ページのほうに永田先生からコメントをいただいております。こちら、この先ほどの O、J が高用量で検出されなかったことについての考察というコメントでございます。

それから、11 ページの 7 行目に戻りまして、血漿、肝臓中での残留放射能の大部分は親化合物という結果でございました。

それから、主要代謝反応につきましては、こちらの①から③に示したような経路で代謝されるというふうに考えられました。

それから、12 ページ 2 行目から排泄でございます。まず、尿・糞中排泄でございますが、表 4 にまとめてございます。雄のほうは糞中が明らかに主要排泄経路でございますが、雌のほうはやや尿・糞中同じ、もしくは尿が少し高い、そういった傾向でございました。

それから、永田先生からのコメント、16 行目のボックスに記載してございます。こちらのピラゾール標識の糞中のカーカスの値でございますが、ND ということで、低用量で検出されているのに高用量で検出されないことが納得できないということのコメントでございます。

それから、18 行目から胆汁中排泄試験でございます。結果、13 ページの表 5 としてまとめております。雄のほうではほぼ胆汁と尿中が、低用量の雄では胆汁中、尿中がかなり多い結果でございます。雌のほうでは尿中のほうが排泄率が高いという結果でございました。

それから、13 ページの 8 行目から、腸肝循環を検討した試験でございます。ラットから取った胆汁を別のラットの十二指腸に注入して腸肝循環を見るという試験で、再吸収を確認するという試験でございます。十二指腸に投与された放射能でございますが、24 時

間後に胆汁中に 12%TAR が排泄されております。消化管からの胆汁の再吸収率は 23% と算出されました。それから、再吸収後の胆汁中の代謝物は、メタゾスルフロンの投与後の胆汁中代謝物と類似しており、主要代謝物はグルクロン酸抱合体の G でございました。

それから、14 ページからイヌの代謝試験でございます。

まず血中濃度推移でございますが、 T_{max} 、1 から 2 時間、それから $T_{1/2}$ が最大で 6.6 時間程度でございました。性差及び標識体間での差は認められないという結果でございます。

14 行目から吸収率でございます。体内吸収率、尿中排泄から算出された場合 45%以上、それから糞中の代謝物の分析結果から算出したもので約 90%というふうに推測されました。

それから、19 行目から分布でございます。結果、15 ページの表 8 にまとめてございますが、血漿よりも高い濃度の臓器が少し認められているのですけれども、0.1 $\mu\text{g/g}$ 未満という低濃度でございました。特定の臓器、組織への残留傾向は認められなかったという結果でございます。

それから、15 ページ 3 行目から、代謝物の同定・定量試験でございます。結果、表 9 のほうにまとめてございますが、親化合物の排泄率が少し雄、雌で異なっております。それから、代謝物 B と D といったものが検出されました。

それから、18 行目から排泄でございます。結果は 16 ページの表 10 にまとめてございます。こちらラットと同じように、雄のほうでは尿中が優位な排泄経路でございます。雌のほうでは尿・糞中がかなり、低用量では同じような値、それから高用量のほうはやや雄と似たような傾向でございました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。

永田先生、コメントをお願いいたします。

○ 永田専門委員

まず 8 ページですね。大したことはないのですけれども、これは C^{14} の上つきですよ。安全性に係る試験の概要のところ。

それはいいのですが、実際、全体的な動態を見ると吸収が早くて、ほとんど 90%以上で、排泄も比較的早い。代謝産物は水酸基が 1 個つくのと、あとはメトキシが外れる。それからグロクロナイドということで、大体構造的にもその辺かなという予測はつくのですけれども、これを見ていて思ったのが、ちょっとデータのクオリティーが低いかなといえますか、何というか、ちょっとごまかしているような雰囲気が伝わってくるのですよね。

それが一番気になったのは、この表 1 ですね。先ほど解説していただいたのですが、いわゆるピラゾール環とピリミジン環のラベルしたやつの中で、 $T_{1/2}$ と AUC、これがかかなり違うということですね。これはイヌでも比較的同じような傾向があるみたいで、イヌは若干弱いのですが、これを見るとかなり、いわゆるウレアのところ分解して、ピリミ

ジンとピラゾールが外れて、どうもピリミジンの構造のほうが排泄されにくいというふうなところが見えるのですけれども、その点については全く触れていないというところですね。だから、全体の動態で言えば、ある意味ではその大きなところが抜けているような印象を受けております。

あとは、そういう意味で見えてまして、10 ページの表の 2、ここの表で見ていただきたいのは、今言いましたように、2 つのラベル体の間で、やはり組織残留ですね。120 時間後の残留が、やはりピリミジン環のほうが非常に高いというのが見えます。そうすると、この T_{max} がどれだけ意味があるかわからないのですが、ここが抜けているのは何か意図的に抜かれたような印象を受けまして、あればここの値を入れたほうがいいのではないかな。おそらくかなり高いと思うのですね。

それで、あとは 12 ページの私の括弧内の、今言った同じことなのですから、おそらく感じとしては、低用量、いわゆる 10 mg/kg では代謝はそれなりに行っているようにすけれども、1,000 mg になると、代謝はもうサチュレーションしていて飽和状態で、おそらくそれでニューカダイがかなり尿中に出てくるのであろうと思われます。そうすると、今言ったピリミジン環とピラゾール環の間の差がなくなってしまうてくるのですね。そうすると、おそらく代謝阻害が起こっているのではないかというふうに思うのです。

その理由が、この括弧内に書いていますように、O と J が高用量群では検出されてこないということからすると、高用量群でも、おそらくここの加水分解か何かが阻害されていて、だから高用量で差が出ない。低用量では明らかにピリミジン環の代謝産物がかなり——かなりと言ってもそれほどではないですけれども、残留性がある。残留性というか、排泄に多少時間がかかる、どうもそのようであると思います。

あとは、イヌに関しては、これはほとんど問題ないと思いました。傾向としてはラットに比較的似ていますけれども、ラットほどのクリアな性差、あるいは先ほど言いましたようにラベル体で変化があるということはありませんので、ただ、代謝産物が結局、この B、D、G、K、これだけで済むか。ほかの今言った加水分解を受けて構造が 2 つに分かれたものがかなりあるのではないかという気がしますけれども、その辺について全く触れていないというところは非常に疑問に感じました。

一応以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、先生から御指摘がありましたけれども、データのクオリティー云々は別として、先生が書かれているように、なぜこういうことが起こったかとかいうことに対することはメーカーに問い合わせたいと思うのですけれども、それでよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

はい、お願いします。

○ 三枝座長

では、事務局のほうから、今先生から御指摘のあったところをメーカーのほうに問い合わせさせていただきたいと思います。

それから、代謝産物に関してはいかがでしょうか。もうちょっとあるのではないかなという……。

○ 永田専門委員

ええ、おそらくあると思います。だから、もしあれば、はかれないと言われればそれまでもかもしれないですけども、その辺のところをちょっとプッシュして。

○ 三枝座長

では、もしデータがあればということで要求ということでよろしいですか。

では、そのように事務局からメーカーのほうに要求していただきたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、次に進みたいと思いますので、植物体内運命試験、お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、16 ページから植物体内運命試験でございます。

こちらの適用の作物、水稻だけの植物体内運命試験でございます。本文中、臼井先生から修文をいただいたものを反映いたしました。

残留放射能の濃度、それから代謝物に関しましては表 11 にまとめております。青刈り、わら、もみ殻、それから玄米等での分析をしております、ピリミジン環の標識での総残留放射能の中で抽出残渣の割合がピラゾール環標識よりも高かったという傾向で、こちら、修文いただいたところでございます。それから、主要代謝物は K でございました。それから、親化合物はどの試料からも検出されないという結果でございました。主要代謝経路としましては、スルホニルウレア結合の開裂による K の生成、それから、このほかに P とか F が生成されるというような結果でございました。

17 ページのところ、まず事務局のほうから少し代謝経路に関する疑問を投げかけさせていただいたのですけれども、ちょっとこれはデータからでは詳細はわからないというふうな形で、臼井先生のほうからコメントをいただきました。

それから、石井先生のほうからコメントをいただいております。飼料用作物、飼料用水稻、それから青刈り水稻などについて考えなくてよろしいかというコメントでございます。えさに関係してのデータ要求のほうは、今、農水のほうで検討中というふうに聞いております。なので、今回は一応最終産物の稲わらのみで、最終産物、稲わらも玄米のほうも、特に残留がなかったということで、乳汁移行試験もないという結果でございます。

それから、机上配付資料 1 のほうに、ここの植物体内運命試験の書きぶりについて、石井先生から案をいただいております。この中で特に評価書のほうに盛り込むべき事項等、ございましたら御指示いただければというふうに思います。

続きまして、17 ページの 5 行目から、好氣的湛水土壤中運命試験でございます。全体の結果は表 12 にまとめてございます。メタゾスルフロンは速やかに土壤に移行して急速

に消失し、大部分は結合残留物となったという結果でございます。分解経路としましては、先ほどの植物と同じようにスルホニルウレア結合の開裂によって **K** が生成する経路、それからジオキサジン環の開裂で **I** の生成が起きるというようなものがございました。それから、 CO_2 の発生はごく微量でございました。好氣的湛水土壤における推定半減期は 39.3 日でございました。

それから、石井先生から修文いただきましたところでございますが、光学異性体間の変化はなかったと判断したという結果でございます。

それから、18 ページのところ、石井先生から、この試料の採取時期でございますが、7、28、それから 90、182 とデータが抄録中にはございます。全部を評価書のほうに記載していなかったのですけれども、ちょっとスペースの関係もございまして、7 日のところだけ今回追記させていただいております。

それから別紙、机上配付資料 1 の 1 枚めくっていただいたところが、この好氣的湛水土壤中運命試験の修文案をいただいております。こちらにつきましても、抄録に盛り込むべき事項等ございましたら御指示いただければと思います。

続きまして、18 ページ 5 行目から土壤吸脱着試験でございます。

まず吸着係数でございますが、有機炭素により補正した吸着係数は 3.11 から 29.6、脱着係数に関しましては 2.46 から 25.1 という結果でございました。

それから、同じく吸脱着、分解物 **K** について調べております。こちら、有機炭素によって補正した吸着係数が最大 22.1、脱着係数が 24.5 という結果でございました。

22 行目から水中運命試験でございます。

まず加水分解試験でございますが、結果、19 ページのほうにかけて記載してございます。主要代謝物は **K**、それから **Q** といったものが認められました。加水分解試験の 30 日後、 pH 4、7、9 の緩衝液中で **R/S** の比率は変化がなかったということで追記をいただきました。それから、推定半減期としましては、この剤、スルホニルウレアということで、酸性域での分解が早いという結果でございます。酸性域では 17 日、それからアルカリのほうでは 209 日という結果でございます。

それから、17 行目から水中光分解試験でございます。全体的な結果は 20 ページの表 14 にまとめてございます。10%**TAR** を超える主要代謝物は確認されず、以下、修文いただいているのですが、代謝物 **K** が 7 日後に 7.2%検出された。そのほか、**C**、**F**、**K** といったものが検出されておりますが、いずれも 3.5%以下でございました。それから、こちらにつきましても **R/S** の比率に変化はなかったという結果でございます。半減期につきましては、緩衝液で春の太陽光下換算で 213 日、自然水で 131 日という結果でございました。

それから、20 ページ 11 行目から土壤残留試験でございます。メタゾスルフロンと分解物 **K**、**Q** を分析対象としております。推定半減期につきましては、土壤中の生成率の高かった **Q** を親化合物とあわせて計算したという結果も併記しております。最大で 30 日程

度の半減期でございました。

それから、21 ページの 5 行目から、作物残留試験の結果でございます。メタゾスルフロンと代謝物 K を分析対象としております。詳細な結果は別紙 3 のほうにまとめてございますが、いずれの資料においても定量限界未満という結果でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、石井先生、修文いただいていますけれども、コメントも含めてよろしく願います。

○ 石井専門委員

この剤は、スルホニルウレアと言われている一連の除草剤ですけれども、これ、水田用でも 5 つ目か 6 つ目ぐらいになるのですかね。よく出てくるものだと感心しているのですが、この剤は、スルホニルウレアというのは普通余りヒエにきかなかったのが、これはヒエにもきくということで、抄録の最初のほうに製剤の剤型が載っているのですが、ほとんど単剤と言っていいぐらいで、要するにほかに混合してあるのがありますが、あれはちょっと別の理由で混合してあるので、そういう意味では、ヒエにきくスルホニルウレアということで、会社がやはりそこをねらったのだらうと思うのですが、これは水稲だけで、この薬自身は畑用にも、ほかの剤では使われるのですが、これは水稲だけということなので、試験は水稲だけの試験が出されております。

私、この配付資料というのは、別に皆さんにお配りするために出したのではないのですが、要するに自分のメモのためにつくったので、CD で配られますと非常に見にくい。それで、ずっと読んでいって最後までいくと、前のほうは忘れていきますので、メモをつくりながら読まないで、全くちょっとそういう意味で困るのですね。あと、少し長いのはそういう意味で長いので、要するにアメリカの資料の EPA の評価表というのはかなり長いものがあるし、オーストラリアのように非常に短いものもあるし、どっちがいいのかなと。そうすると、当事務局はオーストラリア流がお好きなようなので、オーストラリア流でいかれるなら、それはそれで、ここであえて修文をするつもりはありません。何かの参考になればと思ってつけただけですので、特にどこをどうしてくださいということはない。

ただ、表 11 なのですが、表 11 があって、もう一つの表 12 に相当するものがないのがなぜかぐらいは一言書いておいたほうがいいかもしれませんね。要するに濃度が非常に低かったので分析していないだけのことなのですが、何でないのかなと読んだ人は思うかもしれません。

それとあと、17 ページの臼井先生のほうからも答えられておりますけれども、代謝物、線の引き方がちょっと違うのではないかという御意見ですが、これは、こういう代謝物というのは、見つかったものを順番に並べてみるとどうなるかなと思って考えて線を

引きますので、メーカーとしても、見つかった分を除いて、いろいろな経路は考えられるけれども、そのところはいまいち自信がないというか、はっきりしないので、見つかったものを並べたという意味で、ああいう代謝の経路図になっているのだと思います。引っ張っていただいても構わないのですけれども、ほかからも来る可能性もあるしという意味で、あれはあれでもいいのかなと。臼井先生のおっしゃるように、よくわからないからあのままにしてあるということです。

それと、土壌につきましても、これもあれも自分のメモだということで、別に特に無視していただいて結構です。

それから、植物代謝のほうは、これは 10 倍量試験をやっているのですね。10 倍量試験というのは、代謝物が薄い場合に濃度の濃い試料を用意しておかないと確認できないということで、それはあえてデータとしては使わないのだけれども、いまいちわかりにくいときには 10 倍量の処理をした試験を分析してみて確認をしているという意味で 10 倍量試験をやっているのですけれども、このまとめだけ見ると、そういう試験をやられたということが何も出てこないのですけれども、それはそれで要らないかなとは思いますが。

それから、土壌の代謝、17 ページのやつなのですから、17 行目のところに、これは光学異性体なものですから、その光学異性体が環境中で変化するかどうかということを見ているのですけれども、その部分で、この 18 行目の比率が書いてあるのですけれども、これは変化があったと言っているのか、変化がなかったと言っているのか、それは微妙だなと思って見て、実験をやった人が変化はなかったと言っていますので、それはそうではないだろうと言うほどのこともないので、それはそのままにしてありますけれども、たまたま使った土がこうであったのであって、ほかでとってきた土はまた違うかもしれないということはよくあることなのです。合成ピレスロイドなんかは光学異性体の塊みたいなものですけれども、ああいうものは普通、こういうところから出てくる仕様では変化ありませんとよく書いてあるのですけれども、学術誌を見ると、いやいや、そうではないですよという報告が幾つもあります。そういう意味で、たまたま変化がなかったという意味です。ほかの土でやると変化があるかもしれません。

私のほうからは、ほかには、ちょっとやはり異性体の比率について変化がなかったという趣旨のことが書いてありましたので、それを追加させていただきました。

以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。

先生から修文いただいていますけれども、このほかに追加するようなことは特にないでしょうか。

○ 石井専門委員

一言二言追加するので直せるぐらいならいいのですけれども、直し出したら切りがないという話になりますので、もう事務局案で結構でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

臼井先生、よろしくお願いします。

○ 臼井専門委員

私のほうも、石井先生がそういうふうにおっしゃることでしたら、多く修文しなくてもよろしいかと思っておりましたけれども。

それで少しだけなのですが、これは、今までスルホニルウレア系の除草剤も何剤か審査されまして、そのときに、スルホニルウレア結合の分解のほか、動物のほうでは出ておりましたけれども、あと土壌でも検出されているかと思えますけれども、ピリミジン環側の O-脱メチル体というのが、ほかの剤では、あるいは N-脱メチル体の場合もあるのですが、ほとんど検出されているのですが、この剤では検出されていないというのがちょっと疑問といたしますか、印象的だったのですが、動物のほうでも、先ほど永田先生のほうからちょっと提起されましたけれども、ピリミジン環側の挙動といたしますか、それに特徴といたしますか、もともとスルホニルウレア系の除草剤は代謝が早いのですが、特にピリミジン環側のスルホニルウレア結合が分解されてピリミジンになると、その代謝がさらに早いといたしますか、それで代謝物が少ないという表現もされておりますし、それとあと、残渣といたしますか、抽出残渣に入る割合がピリミジン標識のほうが多いといたしますか、そんなふうなところにあらわれていると思うのですが。ですから、この剤のといえますか、スルホニルウレア系除草剤の特徴の一つにそれがあるのと、あと、もしかしたら O-脱メチル体が見出されていないというのは、この剤の特徴なのかもしれないというふうな印象を受けました。

ですから、先ほどの化合物、K の代謝経路等につきましても、ほかの化合物がすごく早く代謝されてしまっているんで、どういう経路で代謝されるかというのがわからないというふうな、そういう状況ではないかなと思いました。

以上です。先ほどの石井先生のほうの修文については、石井先生と事務局のほうで御判断いただければよろしいかと思えます。すみません。ちょっとさっき余計なことを言いました。

○ 石井専門委員

ちょっと追加しますと、これは新しい試験の割には、ちょっとテクニックが古いかなと思って、TLC はよく使うのですよね。液クロでラジオ検出器をつけたものを使う。これも一般的によく使われるのですが、だけれども、最近はやはり LC-MASS ぐらいは使うだろうと思うのだけれども、これは全然使った形跡がないのですよね。

それから、10 倍量試験なんかをやっているんで、当然ちょっと迷ったときにはそういうもので、もうちょっと詳しく分析してみるなんていうことをやるのですが、だからといってだめという話ではないなと思いながら見ていたのですが、もう一つは、やはりサンプルを調整したというところと分析したところが違うというようなことも、こ

れも珍しいなと思って、だめということではないので、珍しいなということで、そう思ったのですけれども。余計なことを言いました。どうもすみません。

○ 三枝座長

先ほども永田先生から御指摘がありましたけれども、データのクオリティーが低いということに尽きると思うのですけれども、その点について何か、メーカーのほうに問い合わせる必要があれば、先生のほうから事務局のほうに連絡していただきたいのですけれども、いかがでしょうか。

○ 石井専門委員

これ、一応 GLP でやっているのですが、データをそれなりにとってあると思うのですけれども、やはり LC の話だとか、その辺はやっていないでしょうね。会社としては大きな会社なのですからね。

○ 三枝座長

特に追加の……

○ 石井専門委員

特に何かを求めても、だからといって中身が変わるわけでもありませんので、追加は結構です。

○ 三枝座長

わかりました。では、石井先生、臼井先生からいただいた修文を、それを反映していただきたいと思います。

では、次に進みたいと思います。一般薬理以降、お願いいたします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、21 ページの 10 行目から一般薬理試験でございます。

こちら、急性毒性等が弱かったことから、一般薬理試験、最初のバッテリーで実施されております。一部高木先生のほうから、一般状態の方法について修文をいただきました。特に大きな影響は認められないという結果でございました。

それから、急性毒性試験でございます。

まず、表 17、原体の試験結果でございます。急性毒性低い、死亡例がないという結果でございました。

それから、3 行目のところ、川合先生のほうからコメントをいただいております。この「軽度の紅斑」がどこかというコメントをいただいております。この経皮試験、ちょっと抄録のほう、詳細は VIII-7 ページがこの経皮試験の結果でございますが、下のところのパラグラフの上から 3 行目のところに、この文章で非常に軽度の紅斑が認められたという記載のみでございます。毛刈りをして、塗布部位が 5 cm×5 cm でガーゼパッチしているので、その部分かなというふうには推察しております。

それから、表 18 のほうは代謝物、それから原体混在物の試験結果でございます。代謝物 K で一部死亡例がございました。それから、代謝物 Q のほうも少し死亡例が認められ

ております。

それから、23 ページ、急性神経毒性試験の結果でございます。結果、表 19 に示しましたとおり、円背位ですとか立毛、警戒心の低下、自発運動量の低下等が認められました。毒性量としましては、雄が 125 mg/kg、雌が 500 mg/kg でございました。

それから、14 行目から刺激性と皮膚感作性の試験でございます。眼に対して軽微な刺激性、皮膚刺激性は認められませんでした。それから、感作性につきましては Maximization 法で陰性の結果でございました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

川合先生、今、この「軽度の紅斑」ということで、塗布部分ではないかという話がありましたけれども、それでよろしいですか。

○ 川合専門委員

はい、明記していただければいいと思います。そうでないと広範なひどい病変かなと思ってしまうし、だからそういうふうに書いてもらえれば結構でございます。

○ 三枝座長

高木先生、何かございますでしょうか。

○ 高木専門委員

結構でございます。

○ 三枝座長

津田先生はいかがですか。

それでは、亜急性毒性のほうに進んでいただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、23 ページからでございます。まずラットの 90 日亜急性毒性試験でございます。結果、24 ページの表 21 としてまとめております。これは後ほど御議論いただくのですが、ヘモグロビン、ヘマトクリット等の変動、それから肝臓等への影響が認められました。無毒性量としましては 2,000 ppm でございます。

25 ページのほうに事務局から、今回の臓器重量の変化がほとんど比重量のみが動いているということで、どこまでを毒性所見とするかということで質問をさせていただきました。それで、今回、肝臓、腎臓は病理所見もあったということで表中記載いたしました。副腎と胸腺、特に所見がなかったということで、当初の案には特に加えない形の案を提示させていただきました。

それから、2 つ目の御質問としまして、脾臓の髄外造血亢進、それから脾臓の、これは後ほど津田先生のほうから言葉の修正をいただいておりますが、ヘモジデリンの沈着等、有為差がないものの取り扱いについても御質問させていただきました。①番の副腎と胸腺の変動につきましては、三枝先生、川合先生とも特に記載しなくていいということをした

だきました。それから、②番の髄外造血亢進につきましては、三枝先生のほうからは、今回、前のページの表 21 をごらんいただくと、ヘモグロビンとかヘマトクリット、それから赤血球が増加というふうな方向で有為差がついておりまして、そこから、この試験結果からは貧血がないということで、特に記載しなくてもいいというふうにいただきました。川合先生から、ほかの試験を見ていくと、この剤、貧血が出ておりますので、とったほうがいいというふうなコメントをいただいております。

それから津田先生から、まず雌で褐色色素の沈着ということで、抄録を見ると雄ではないでしょうかというコメントをいただいております。こちら、抄録の VIII-41 ページなのですが、こちらの表の一番上のところの 2 つ目がヘモジデリンの沈着なのですが、これはグレード分けをした表になっております。発生頻度ですとすべて 10 になってしまうのですが、この雌の高用量 2 つのところは中等度の発症数が 7 例、5 例ということで多いということで、一応そういうふうに、雌のほうのこの部分をどういうふうにとるかというふうに御質問をさせていただきました。

それから、この「褐色色素（ヘモジデリン）」という記載でございますが、過去のものを調べまして、この褐色色素がきちんと同定されている場合には、非ヘモジデリン沈着、もしくは非ヘモジデリンというような先生からの御指摘どおりの記載をしておりましたので、修正をしたいと思っております。

それから、先ほど少し申し上げました川合先生からのコメント、ヘマトクリット等の増加のこの変動に関するコメントをいただきました。

それから、続きまして 25 ページの 4 行目から、イヌの 90 日間亜急性毒性試験でございます。イヌ、2 本試験がされておりますうちの 1 本目の試験でございます。

表 22 に結果をまとめてございますが、最高用量につきましては投与 11 日目から用量を減らしております。用量を減らしているのですが、最終的には 45 日までに雄につきましてはすべてが切迫と殺されたという結果でございました。そういったことで、雄につきましては大体 16 週までの結果になっております。それで、この一番上の用量につきましては、少し切迫と殺の事例などが入ってしまった関係から、この用量のみの所見を記載したということで脚注をつけております。全体としましては貧血ですとか肝臓への影響が認められまして、無毒性量は 20 mg/kg でございました。

それで、この表の書き方、ちょっと雄のほう、全例と殺されている関係から、どこまで所見を記載すべきかということで迷いまして、一応こちらのイヌの雄のほうも検査がされております。その時点で、例えば 13 週なんかで変動、有為差がついていたものはここに記載するというような形でやっております。それ以外に一般状態のけいれんですとか異常歩行、それから黄疸等、死亡動物特有と言ったら変ですが、死亡に関連して出てくるようなものというふうに考えられるような所見は特に記載いたしませんでした。

それから、2 番につきましては、腎の比重量、補正重量の増加——すみません、こちら、100 mg の雌の所見でございます。有為差はなかったのですが、これをどのように

取り扱うかということで御質問させていただきました。まず三枝先生のほうからは、切迫と殺等のあった用量につきまして、肝の炎症性細胞巣を記載する必要があるということでコメントいただきましたので、追記した形で対応いたしました。それから、腎臓につきましては、病理の裏づけがないので記載不要ということでいただきました。それから、川合先生のほうからは、薬物固有の毒性である場合は記載すべきということでいただいております。現在書いているものに不足等ございましたら、またコメントいただければ追記といたしたいと思っております。

それから、2 番につきましては、同じく不要ということでいただきました。それから、津田先生のほう、こちらの御説明、もともとのコメントが不十分だったということで、今の説明で不足がありましたら、また後ほど補足させていただきたいと思えます。

それから 27 ページ、三枝先生、川合先生から、この肝臓の炎症性細胞巣ということでコメントをいただきました。少し所見としてよくわからないということで、写真等を要求されております。

それから、27 ページ 3 行目から、イヌの 2 本目の試験でございます。こちら、最高用量 250 mg/kg で実施されております。やはり貧血の所見、それから肝臓、腎臓等への所見が認められました。無毒性量としまして 30 mg/kg という値が求められております。

28 ページでございますが、85 mg/kg の雌の肺炎の取り扱いについて御質問させていただきました。それから、250 mg/kg の雄、それから 85 mg/kg の雌で 1 例ずつでございますが、摂餌量が顕著に減少したという記載が抄録にございまして、こちらの取り扱いにつきましても毒性所見とすべきかどうかの御質問をさせていただきました。三枝先生のほうからは、ちょっと判断がつかないということでコメントをいただいております。ただし、摂餌量につきましては有為差ないということを明記した上での追記をいただきました。それから、川合先生のほうからは、少し申請者に確認したらいいのではないかというコメントをいただいております。それから、摂餌量に関しましては抄録の記載を尊重してということでコメントをいただいたところでございます。

それから、28 ページ 4 行目から、90 日間の亜急性神経毒性試験でございます。こちらの FOB、肉眼的病理検査、それから病理組織学的検査において検体投与に関する所見は認められなかったという結果でございます。無毒性量は 2,000 ppm でございました。

それから、19 行目から 21 日間の亜急性経皮毒性試験でございます。投与の影響による毒性は認められなかったという結果でございます。

亜急性は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

川合先生、コメントいただいた、追記いただいた分も含めてコメントをお願いいたします。

○ 川合専門委員

ちょっと、たくさんのボリュームのところを今やっていますから……。

○ 三枝座長

では、順繰りにいきましょう。

○ 川合専門委員

そのほうがいいと思います。どこからいきますか。

○ 三枝座長

ラットの 90 日。

○ 川合専門委員

90 日からですね。ラットの 90 日は余り大きなものはないのですけれども、ちょっと気になるのは、表 21 でヘモグロビンとか赤血球系が上がっていることが書いてあるのですね。これ、何が言いたいか。それで実際に農薬抄録を見ても十分なコメントをされていないのですね。反面、ほかの試験では明らかに赤血球系の、要は貧血というのがあるから、これは少し、どう扱ったらいいかを我々が判断するためにも、これはいかなるつもりでこういうふうな所見があるのかをちょっと聞いてもらえませんか。そうでないと、これは何かおかしいだろうと。まとめるときに、片方では貧血があって、ここだけこれがあって、そのままにしておいてあるというのは、やはり評価する立場の人間としては、もう一歩進めてほしいと思いますが、これはあえて質問してほしいなと思います。削れば問題ないでしょうけれども、農薬抄録のところでもはっきりさせていないだけに、ここはもらっておいたほうがいいだろうと思います。それが一番大きいですね。あとはほとんどマイナーな点ばかりですね。

○ 三枝座長

先生、いいですか。

ここでほかの先生にも伺いたいと思うのですけれども、今、川合先生から御指摘があったように、赤血球系の増加という、これがヘモジデリン沈着と矛盾するような所見なのですけれども、津田先生、何かコメントはございますか。

○ 津田専門委員

これは単にふえたから壊されたということで、そんなに矛盾するとは思わなかったのですけれども。例えば輸血すれば、当然ヘモジデリン沈着は起こってきますから。

○ 川合専門委員

でも、これは末梢血で検討しているのでしょうか、多分。

○ 津田専門委員

末梢血で何ですか。

○ 川合専門委員

末梢血で検討しているから、ほかの試験とほとんど条件的には同じではないですか、これは。ですから、トータルでこの剤の評価をした場合に、これだけ少し私は違うなと思ひましてね。もちろん、赤血球系でも貧血があった場合に、その程度によりますけれどもリ

バウンドがあったりしてですね。一過性のこういうことがあってもいいのかもしれないけれども、おそらくそれには該当してこないから、私は、ここは農薬抄録あたりでも十分触れていないから、確認だけはしていただければ幸いだなと思いました。

○ 納屋副座長

すみません。専門外の人間が口を挟んで恐縮なのですが、今おっしゃるところの内容を見ますと 5%の増加なのですよね。統計処理をしたから有為差がついてしまっているのですね。本来ならば、これは誤差範囲とも考えられるようなものなのですが、正直に有為差があったところを全部列挙してきたということで説明ができないので、そのことには何も触れていないというのが農薬抄録の中身なのかなと思いました。

○ 川合専門委員

ですから、今の御発言にあったように、もうある意味では極めてマイナーだからという形で、今のお話のようなことを少し書いておいていただければいいだろうと思います。書きっぱなしにしたということを、私が少し気になるということですね。やはりトキシコロジストといってもサイエンティストの端くれでございますから、それなりの見識はやはり持ってほしいという願いでございます。すみません。言い過ぎました。

○ 三枝座長

では、この扱いはどういたしましょうか。記載としては残すのか、それともトキシコロジックに余り意味がないので削除するとか。

○ 川合専門委員

処理については、別に削除してもいいけれども、そのまま我々が素直に知らん顔して提出するのは嫌だから、ですからフィードバックしておいてほしいということです。

○ 三枝座長

書きぶりは、では若干変えたほうがいいですか。テキストの中、どのように変えましょうか。

○ 川合専門委員

ですから、今の話があって、もう有為差はついたけれども生物学的な意味は余りないよというような趣旨が、少し農薬抄録、あるいはこちらのほうも含めて少し軽く書いておけば、私のようにひっかかる人は出てこないかなと思います。

○ 三枝座長

では、その点をちょっと書き加えていただけますか。

高木先生、この点についてはいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私としては、先ほど納屋先生がおっしゃられたように、変動が四、五%で軽度なので毒性とは考えませんでした。それで、リバウンドという話がありましたけれども、本来は貧血作用があるけれども、髄外造血などでふえることもあってもおかしくはないという印象です。ただ、雌のほうについては髄外造血は一応ないので、雄はそうかもしれないです

けれども、雌はもしかしたら単に誤差の範囲内ということもあるのではないかと思います。

以上です。

○ 川合専門委員

しつこいようですけれども、要するに、この剤の毒性のターゲットとして、1 つは赤血球系があるから、だから我々としては気働きをして、事前に少しこの試験における解釈のところを強化していただければいいなと思います。この剤においては、やはり赤血球系というのは無視できない毒性の場だろうと思いますので。

○ 三枝座長

あと、ヘモジデリンの沈着なのですけれども、これについてはいかがですか。先ほどの VIII-41 ですと、ドーズに従って沈着量がふえているような傾向は見えるのですけれども。

○ 川合専門委員

おそらくは溶血性貧血というのがあったのだろーと思いますね、多分。ほかの試験等も総合的に見た場合。ですから、余り深入りして書かなくてもいいのですけれども、やはり記載は記載で残されたいかがでしょうか。

○ 三枝座長

表の中は残したほうがよろしいですか。その点、津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

僕は、この表で軽度を見ると雄でふえていて、中等度だと雌でふえているのですね。だけれども足すと全く一緒になってしまうよと、果たして意味があるかどうかということなのですけれども、多少中等度を入れればふえているのですけれども、この赤血球を壊すという、溶血があるということなので、記載してもいいかなと。これは全然なかったらもう必要ない。全部一緒ですから。だけれども、それをいわゆる血液毒性があるという意味で中等度で雌で上がっているということはあってもいいと思います。

○ 三枝座長

雄のほうは記載しなくてもいいですか。

○ 津田専門委員

雄は一緒なので。僕もちょっとここの軽微、軽、中というのをわざわざ分けて書いてあるのを見落としてしまして、余りこういうことをやらないのですけれども。

○ 三枝座長

高木先生、この点はいかがですか。

○ 高木専門委員

今の説明の答えと同じです。

○ 三枝座長

では、今議論になりましたけれども、雌のほうは残してということでよろしく願います。

では、次に 90 日のイヌの試験で、川合先生、コメントをお願いします。

○ 川合専門委員

私はむしろここで引っかかったのは、食品安全委員会の見解といいますか、これのところで引っかかってしまったのですけれども、確かに切迫と殺とか何かというのは、一定の症状を示したものをクライテリアで決めてやるから、そんなのは書く必要はないではないかと思うのですけれども、確かに食品安全委員会の中では合意があっても、この評価書を改めて読まれる方がやはりわかるように、少し言葉を足しておかれたほうがいいだろうというのが、最大のここの部分に関する私のコメントでございます。

○ 三枝座長

今、先生のおっしゃったのは、切迫と殺をしなければいけないような例があったということ明記するということですか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 三枝座長

それは、この表 22 に反映されているということでよろしいですか。

○ 川合専門委員

個別の農薬資料を見ていると、これは結構典型的な瀕死例の症状ですね。けいれんがあつてみたり、散瞳があつてみたりとかいうような特徴を持っているから、そういうものを少し挙げておかれてもいいのかなと思います、必要があれば。

○ 三枝座長

テキストの中にこういう症状があつたということを入れればよろしいですか。

○ 川合専門委員

テキストの中に、食品安全委員会のこれではこうだなんて高飛車に書かれてしまうと、第三者が見た場合に不自然だから、そういう取り決めるのは全然構わないけれども、この評価書を将来読まれる方が困らないような気働きは少ししていきたいというのが本音でございます。

○ 三枝座長

すみません。確認なのですけれども、この書きぶりにあと何を足せばよろしいですか。

○ 川合専門委員

ですから、表のところで切迫と殺というようなことが書いてあるから、それはいいのだけれども、本文のところに少し、こんな代表的な症状があつたので切迫と殺したと、そんなふうに少し言葉を足していただきたいなと思います。

○ 三枝座長

では、イヌの症状を少し足してください。よろしくお願いします。

高木先生、このイヌの試験ではいかがでしょうか。

○ 高木専門委員

追加のコメントはありませんけれども、川合先生の書かれているように、典型的な薬物

の影響があった場合には表に記載していったほうがよいと思います。

○ 三枝座長

では、表 22 の書きぶりでよろしいですか。ありがとうございます。

それと、これは津田先生にぜひお聞きしたいと思ったのですが、ここでいう炎症性細胞巣という言葉なのですが、もとの報告書によると **parenchymal inflammatory cell foci** とあったのですね。私はこのイメージがわからなくて、多分川合先生もイメージがわからなかったと思うのですが、先生はどういう……。

○ 津田専門委員

多分肝臓の小葉のどこかに炎症細胞が集まったところ、小さな病巣があった。多いか少ないか、かえってよくわからないのですが、そういうことだと思います。どっちにもあるので、僕はどっちでもいいと思ったのですが、一番低用量ではないですね。だから、やはり肝障害があって、そして何らかの免疫系の監視機構が少し弱くなって炎症細胞が入ってきたというところだと思います。**focal inflammatory region** ではないかと思います。炎症細胞浸潤巣のほうがわかりやすいかもしれません。

○ 三枝座長

リンパ球を浸潤してきた小さな病巣という感じでよろしいですか。

○ 津田専門委員

リンパ球もあるし、好中球、その他のもっと新しいものもあると思います。

○ 三枝座長

これ、もしできれば、私の希望なのですが、写真が手に入れば見せていただきたいと思いますが、よろしくお願いします。

○ 川合専門委員

ついですが、ラットの場合ですと、バックグラウンドでよくこんなフォーサイらしきものがばらばら出るので、イヌではよほどの特殊なコロニー以外はそんなに遭遇してこないから、まだこの剤は肝重量がふえるとか、やはり肝臓に少し影響があるような薬剤ですから、今の座長の御意見をぜひとも実現してほしいなと思います。

○ 三枝座長

あと、津田先生のほうから、事務局の問いがよくわからないということがございましたけれども、先ほどの説明でよろしかったですか。

○ 津田専門委員

結構です。

○ 三枝座長

それでは、次のイヌの 2 本目の試験について議論したいと思います。川合先生、よろしくお願いします。

○ 川合専門委員

余り大きなコメントはないのですが、ただ、ちょっと気になりましたのは、ここ

にあまり私、コメントを書かなかったから、これは半分屁理屈なのですけれども、当事者である申請者のほうが関連性を否定できなかったなんていうことが書いてあるのですけれども、この部分が実は私はよく理解できなかった。理由なしでそう書くのは簡単だけれども、その姿勢のところが私はちょっとよくわからないから、確認されておいたほうがいいだろうというのが本音でございます。

あと、個々の所見に関しては、余り細かい点は気になっていません。

○ 三枝座長

では、今、川合先生のコメントがありましたけれども、否定できない理由、それを問い合わせるということですね。

高木先生、この試験に関していかがでしょうか。

○ 高木専門委員

追加の意見はありません。

○ 三枝座長

津田先生、いかがですか。

あと、90 日の亜急性神経毒性及び 21 日の亜急性経皮毒性については、特に影響がないということでしたので、次の慢性毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、29 ページから 1 年間慢性毒性試験でございます。こちらの表 25、結果、少しコメント等を受けて修正をいたしました。

亜急性と同じく、最高用量のところ、雄に関しましては途中ですべてと殺されるという結果でございました。それで、当初これ、全例と殺ということで斜線になっていたのですが、切迫と殺であるということを知るようにという川合先生のコメントをいただきまして、この形で修文いたしました。全体としましては、切迫と殺のほかに肝臓の酵素等が動いております。現在までのところ、無毒性量としましては、雄が 10 mg/kg、雌が 50 mg/kg となっております。

それで、30 ページのところ、事務局から質問させていただいております。125 mg/kg の雌の ALP の増加、それから 250 mg/kg の ALT とクレアチニンキナーゼの増加、いずれも有為差は認められないものの、取り扱いについての御質問でございます。いずれも毒性とすべきというコメントをいただきました。

それから、高木先生のほうから、この胆嚢の過形成に関するコメントをいただいております。こちらが机上配付資料 2 として配付いたしました 1 枚紙、横表でございます。これが報告書のほかから抜粋しました病理のテーブルで、胆嚢のところの赤線の部分が御指摘いただいた所見でございます。

引き続きまして、30 ページからラットの発がん性併合試験の結果でございます。これは当初、併合試験ということもございまして、1 つの表で記載しておりましたが、慢性毒

性群と発がん性の群で少し用量が違ふこと、それから明確に検査時期が区切られていて、結果もそれごとにまとまっているということから別々のほうがいいというコメントをいただきましたので、33 ページのところに、今ちょっと枝番にしておりますが、慢性毒性試験の結果と発がん性試験の結果に分けて記載しております。ちょっとばたばたと表を分けたので、最終的にまた抄録を見て、この拾っている所見が正しいかどうかは確認いたしますが、こういった形で分けて表現いたしました。全体としましては、やはり貧血とか肝臓への影響が認められております。

慢性毒性のほうでございますが、最低用量の雄のところで泡沫肺泡マクロファージの増加、それから雌のほうで尿量低下等がございまして、無毒性量が 50 ppm でございました。発がん性のほうは 1,500 ppm でトリグリセリドの低下ですとか小葉中心性の肝細胞肥大が認められましたが、50 ppm では特に毒性所見がないという結果でございました。

戻ります。32 ページのところにコメントをいただいております。事務局からの質問の 2 つ目でございますが、今回、絶対重量と比重量が逆向きに変動しているものが多くて、どのような取り扱いをしたらいいのか。このまま書きますと絶対重量減少、比重量増加というような書きぶりになってしまうので、少し迷った関係から御質問させていただきました。三枝先生のほうからは、こういった場合、体重増加抑制が著しい場合に起きることで、データの事実をそのまま記載してくださいというコメントもいただいたところでございます。なので、また御議論の結果を表のほうに反映させていただきたいと思います。それから、川合先生のほうからいただきましたコメントは、すみませんが、まずこの分けた表のほうを見ていただいて、またコメントをいただければというふうに思っております。

それと、川合先生からの 2 つ目のボックスの部分でございます。大型非染色球というものがございます。報告書を確認しますと、large unstained cell というような英語名でございました。ちょっとそれ以上の確認ができない状況です。

それから、高木先生のほうから、本文中少し追記をいただきました、この 30 ページの 14 行目からの子宮内膜腺がんに関してのコメントをいただきました。当初の案、ちょっとレス等を入れていなかったのですけれども、50 分の 6 例で見られた所見でございます。背景データが 10%、今回の試験で 12%なのですけれども、近似値であるということから投与の影響を否定しておりますが、少しそういう結論には問題があるというコメントでございます。

それから、すみません。今回の試験、少しイレギュラーな関係で、30 ページに戻っていただきまして、この表題でございますが、通常、併合試験の場合、最大の試験として 2 年間やるということで、2 年間慢性毒性／発がん性併合試験という記載をしていたのですけれども、表を分けた関係もあり、1 年間慢性毒性／2 年間発がん性併合試験というふうな、先生方からのコメントを反映した形で修正しております。

それから、1 点ちょっと確認といえますか、御議論いただきたいのは、今回の検体摂取量を、この試験全体としては 50 ppm というのが無毒性量になるのですけれども、その場

合の検体摂取量、どちらをとるのか。慢性毒性で出た所見の結果で出たエンドポイントを受けての無毒性量でございますので、そのまま慢性毒性の 2.75mg/kg の雄の値をとっていいのかということの後ほど少し御議論いただきまして、おそらくこれが ADI の根拠となると思いますので、その辺を御議論いただければと思っております。

それから、すみません。ごちゃごちゃしました。33 ページの 8 行目、下のほうでございます。マウスの発がん試験でございますが、結果が 34 ページの表 29 にまとめてございます。肝臓の影響が認められまして、無毒性量は 80 ppm でございました。

また、800 ppm でも肝マクロファージ内色素沈着が認められておりまして、これのとり方についての御質問をさせていただきました。それで、三枝先生のほうからは、特に有為差がないので毒性としがたいということでコメントをいただきました。川合先生のほうからは毒性として扱いたいというコメントでございます。津田先生のほうからは、この所見に関する詳細な解説をいただきまして、用語のほうを「肝マクロファージヘモジデリン沈着」ということで訂正いただきました。議論の結果を反映して適切な修正をしたいと思っております。

長期試験は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、1 年のイヌの実験から進めたいと思います。

川合先生、コメントいただいていますけれども。

○ 川合専門委員

少し改訂して言葉を足していただいていますから、すみません。これくらい書いておかないと、やはり理解できないから、こういう処理の仕方で結構かなと思います。

○ 三枝座長

高木先生、何かございますでしょうか。

○ 高木専門委員

酵素活性の増加については毒性ととるということでもいいかと思えます。

胆嚢のほうについては、資料に反映しましたように雌で増加傾向が認められて、それで申請者のほうのディスカッションのところでは、特にこれについて触れているところはなく、おそらく自然発生の範囲内ということだと思えるのですが、それならそれで、どのぐらいの率でこの所見が自然発生するのか、データがあったらそれを見たいということでコメントいたしました。

○ 三枝座長

先生御指摘のように、雌では、この成績からすると、どうもドーズディペンデントにふえているのではないかという結果ですが、それで、実は私、うっかりしてこれを見落としていたのですが、これはとったほうがよろしいですかね。

○ 高木専門委員

自然発生の範囲内の可能性はあるので、確認してからのほうがいいかなと私は判断しました。

○ 三枝座長

それでは、事務局のほうからメーカーのほうに、このイヌの自然発生のバックグラウンドデータ、ヒストリカルデータがあったら、それを示していただいて、どの程度出ているかというのを確認していただきたいと思います。よろしくお願いします。

津田先生、何かコメントはございますか。

○ 津田専門委員

川合先生の言われた切迫と殺ですね。切迫と殺だけでは、これは読んで何も納得できないので書くべきだと思います。

○ 川合専門委員

確かに、原案は何も書いていなかったのですね。だから、それよりは一步前進だろうということで、ですから、多分これは個別の資料のそろうところで少し言葉が書いてありますから、拾って、何々のような症状があってと殺したというふうに丁寧にお書きいただければ、それにこしたことはないと思います。前の原案のほうでしたら「何、これ」ということになってしまいますので、そういう意味でございます。ちょっと説明が悪うございました。

○ 津田専門委員

普通は途中と殺ということで、ネクロプシーで組織所見がちゃんとあるはずですから、と殺だけで何も書かんというのは、やはり不適切だと思います。

○ 三枝座長

では、ここはわかる範囲で、どういう原因で死に至るとかということがわかれば、それを書き加えていただければと思います。

○ 納屋副座長

すみません。またまた専門外の人間が口を挟んで恐縮ですが、なぜイヌの試験で切迫と殺が多発しているかという背景について、ちょっと御説明をさせていただきたいと思います。

この試験は、この農薬抄録に書いてありますように、イギリスの受託研究機関で行われております。この研究所は以前、動物愛護団体から非常に攻撃された代表的な施設です。今は動物に苦痛を与えないというのが一番最初の配慮ということでやられておまして、特にイヌの試験におきましては、イヌがちょっとでも状態が悪くなったら直ちに安楽死させるということを心がけております。そういう実験をやっておりますので、最初の3カ月間の試験でと殺があったから、追加をやり直して、きちんとした試験をやろうとした。それで2つの試験をもとに、3つ目の試験として1年間の試験を計画しております。ところが、残念ながら、この1年間の試験で切迫と殺になったのは、いずれも3カ月を超えてからの状態。だから、用量設定が余り上手ではなかった。結果としてはそうなるのです

が、それでもやはり動物愛護の精神から、毒性試験を全うするというよりも動物愛護ということで、試験の精度は悪くなっても愛護団体からたたかれないほうが良いという配慮があるために、こういうふうなことになっているというのが背景にあります。

どういう状態でと殺したのかということは、ここの VIII-50 ページ、ここのところに一般状態というところでかなり丁寧に書いてございますので、ここの部分を書いていただいて、こういう状態に至ったためにと殺されたのだということを、この評価書の中に書いていただければいいのかなと思ひまして、余計な口を挟んでしまいました。どうも失礼いたしました。

○ 川合専門委員

実は私も言いたいことを黙っていたところがあるのですが、29 ページのイヌのところの最初のパラグラフの締めくくりに、「残りの生存固体は群の維持に科学的意義がない」という、これはいわば哲学みたいな話を書いてあるのです。ですが、これをもっともっとわかりやすく、今のお話ではないけれども、この 250mg/kg か何かのドーズで試験を継続することは必要以上の負荷を与えることになり、動物愛護の観点からこれはふさわしくないと考えて殺処分したとか、むしろそういうニュアンスのほうに書き直しておいたほうが、私は無難だろうと思います。ハンチントンは、私もちょっと縁があった会社だからよく知っているのですが、SOP あたりでそのあたりをきちんと決めていると思います。もう、あれだけたたかれた会社ですから。ですから、動物愛護の観点のことは、むしろここでも触れておいたほうが良い。無難だと思いますね。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

今、納屋先生、川合先生から解説していただきましたけれども、今の動物実験の世界では、どうしてもこういう動物愛護というのが大分重要な問題になってきていて、納屋先生がおっしゃるように、サイエンティフィックなものよりも、そういう愛護とか、そっちの観点のほうが優先される時代なので、こういう結果になったと思います。ですが、抄録の中には、やはり先ほどから出ていますように、こういう状態であったから切迫と殺したとか、そういう書きぶりで入れていただければと思います。よろしくお願いします。

○ 川合専門委員

しつこいですが、科学的意義がないとかいう、いわば実験をやるほうのアドバンテージばかりに聞こえてしまうから、やはりこれ以上の負荷は動物愛護の点からいってもふさわしくないから、ここで試験をやめてしまうよというふうなニュアンスのほうが、私はいいと思いますね。

○ 三枝座長

ありがとうございました。では、そういうニュアンスで書いていただければと思います。よろしくお願いします。

では次に進みまして、この 1 年間の慢性毒性、2 年間の発がん性試験のほうに進みたいと思います。これは川合先生、よろしくお願いします。

○ 川合専門委員

確認ですけれども、新しい表の 1 番、2 番とつけてあるほうが差しかえに当たるわけですね。そういうふうに考えていいですか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 川合専門委員

わかりました。

大変私も、最初の方案のほうを読んでいるとよくわからなかったりする。そういう意味で、こういうような表を分けていただいたということは大変うれしいと思います。御苦労さまでございました。

○ 三枝座長

高木先生、このラットの慢性と発がん性試験でコメントをお願いします。

○ 高木専門委員

私の出したのは子宮腺がんのところ、本文のほうに背景データに近いという理由で検体投与との関連はないと考えられたというふうに書いているのですけれども、先ほどもありましたように、よく見ると若干、わずかですけれども背景データの最高が 10% に対して、本実験では 50 分の 6 で 12% ということで、少し超えているというところが引っかかったところで、判断はちょっと難しいのですけれども、ちょっと類似化合物でどうかというのを見たら、ちょうど食品安全委員会の評価書で評価していて、ピリミノバックメチルという剤なのですけれども、それでラット、ちょっと系統は違うのですけれども、Fischer ラットでわずかなものなのですけれども子宮腺がんが 60 匹中 7 匹認められていて、それは評価書では毒性影響ととっているという事例がありますので、ちょっと難しいのですけれども、やはり影響である可能性が否定できないのではないかということで、そういうコメントを出しました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

津田先生、この点に関してはいかがですか。

○ 津田専門委員

すみません。ちょっと今、別のところを見ていて……。

○ 三枝座長

ラットの子宮内膜腺がんがバックグラウンドでは 10% なのですけれども、高木先生のほうから、ちょっと 12% で多いのだけれども、これは毒性としてとったほうがいいのではないかという御意見なのですけれども。

○ 津田専門委員

そう思います。そうはないし、用量相関にふえているというのは、単に背景病変だけとは言い切れない部分があるので、とったほうがいいと思います。

○ 三枝座長

後でまた議論になると思うのですが、ホルモンのようなものではほとんど影響がないという結果がありますけれども、それも含めて入れておいたほうがいいということですか。ありがとうございます。

それでは、これは一応毒性所見として、発がんがあったということで入れていただきたいと思います。

○ 廣瀬委員

すみません、1つよろしいでしょうか。今のラットの2年間の慢性毒性／発がん性試験の書き方ですが、確かに慢性毒性と、それから発がん性の結果を分けて書くというのは、わかりやすく非常にいいと思うのです。ただ、この書き方を、この試験だけでするのか、あるいはまた、今後いろいろなほかの試験でもこういうふうにしていったほうがいいのか。その辺を少し考えておいたほうがいいのかなと思うのですが、例えば、こういう書き方をこれにしたので、幹事会でまたちょっと問題提起をするとか、是非そういうふうにしてほしいと思うのですが。

○ 三枝座長

ありがとうございます。廣瀬先生御指摘のように、これは幹事会のほうで一応もんでいただきたいと思うので、納屋先生、よろしくお願いいたします。

○ 納屋副座長

承りました。

○ 川合専門委員

また余計なことを申します。1年のものと、それから2年、長期のものですが、安全性を評価する立場の場合には、1年間と、それから発がんのものが出てきて、それは2年間ぐらいでは随分、評価する場合でもそれぞれの時点の背景データが違うから、これを全部ミックスして全部評価してしまえというのは、ちょっと横着ではなかろうかなと思います。参考意見でございますけれども、ですから、それぞれのトリートメント程度に合った評価の仕方でコメントされたら、私はいいなと思います。余計なことですが御参考までです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今まで慣例的に、サテライトグループとして1年で処分して見るというのがベースだったと思うのですが、今回の場合はそれとはちょっと組み方が違うような感じなので、それも含めて、どういうふうに扱うかは幹事会のほうでもんでいただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

それで、この結果なのですが、52週の場合と2年間、104週の場合で、微妙なのですが摂取量が異なってくる。先ほど高橋さんのほうから説明がありましたけれ

ども、もしこの NOAEL を 50 ppm とする場合に、1 年の値をとるか、2 年の値をとるかということで、この辺をちょっと議論していただきたいのですけれども、52 週の成績をとるのであれば、考え方として 52 週の摂取量をとるという考えもあると思うのですけれども、その辺について、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

大変判断に苦慮するのですけれども、ほかの剤の場合にはがん原性試験が別でしたから楽だと思います。でも、この場合には、やはりよりシビアなということで、該当項目が 1 年であればそれでするし、カット・オフラインの対象になる所見ががん原性であれば、そちらのほうでとらざるを得ないなと思います。よりシビアに出たほうでとるということ以外に、このケースの場合には余り方法がないのだろーと思います。

○ 三枝座長

あと、すみません。1 つ忘れていましたけれども、御議論いただきたいのは、例えばこの肺胞マクロファージがふえるという、この所見なのですけれども、52 週のときでは有意に上がっているのですけれども、2 年になると群間の差がなくなるという、要するに加齢とともに出てくるであろう病変が促進されたというような印象なのですけれども、その取り扱いを御議論いただきたいのですけれども。

津田先生、いかがですか。

○ 津田専門委員

これだけですか、こういうふうに 1 年と分けてあってしてほしいのは。そうしたら、それで 2 つに分けても別にいいと思うのですけれども、普通は 2 年で情報を併合しているのですね。それは一緒になって構わない。これでわざわざ分けているやつは分けて書いてもいいと思います。これを無理に一緒にする必要はないと思います。

○ 三枝座長

では、肺胞マクロファージの増加ということをとるとしたら、2.75 という数字でよろしいですかね。

○ 津田専門委員

そういうことになりますね。

○ 三枝座長

高木先生、この点はいかがでしょう。

○ 高木専門委員

そうですね。肺胞マクロファージについては 1 年で見られて、2 年のほうでは消えてしまっているような所見ということも勘案して、慢毒の 2.75 でよいのではないかと思います。

○ 三枝座長

それでは、この無毒性量は 2.75 ということでしたいと思いますので、よろしくお願いします。

それから、次にマウスの 18 か月の発がん試験ですけれども、これについては川合先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

すみません。今、八田先生から御指摘があったのですけれども、これは表 27-2 ですか、31 ページの雌のところの 15,000 ppm、卵巢セルトリ細胞様。何でしょうか、これ。抄録にも同じ表現があります。

○ 三枝座長

そうなのですね。これは御指摘のように雌ではない細胞なので、これは確認していただけますか。どういう所見……。

○ 津田専門委員

「様」と書いてあるから承知で書いているかもしれない。

○ 三枝座長

そうなのですね。多分セルトリ細胞に類似した細胞がということかもしれませんが、わかりません。

○ 堀部課長補佐

報告書があるようですので、ただいま確認をさせますので、少々お時間をください。

先生、すぐには出ないようなので、申しわけございません。

○ 三枝座長

では、今の御指摘は後でまた議論したいと思います。

それで、18 か月の発がん試験について、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

特段に大きなコメントはございません。あと、津田先生もお書きになっていたと思うのですが、いわゆるどういう機序で色素がという話になりますので、ここは見解が分かってくるかもわかりませんが、そのあたりはむしろお教え願いたいと思います。

○ 三枝座長

今御指摘がありましたけれども、津田先生、これは毒性の結果のヘルニアかどうかということが問題になると思うのですけれども、いかがですか。

○ 津田専門委員

わかりませんね、これは。たまたまかもしれないし、ヘルニアというのは何匹かに 1 匹ありますので、これを毒性ととっていいかどうかについては、むしろ関係ないのではないかなと思うのですけれども、ただ、書いておいたほうがいいのかと思って書いてだけです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

私もちょっとはつきりしないのですけれども、書いておいたほうがよいのではと思いま

す。

○ 川合専門委員

ついでにあれですけれども、この剤は、繰り返し出ましたように、やはり貧血があったりして溶血性の可能性もあるから、その一環ではないのかなというのが私の見方なのですけれども、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

そういうふうに考えてもいいかとは思いますが。普通、ヘルニアぐらいでそう肝臓に変化が来ることはないので、そういうこともあってという可能性は十分にあります。

○ 三枝座長

では、表のマクロファージ色素沈着は残しておくということをお願いしたいと思います。わかりましたか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。少し私、議論を聞き飛ばしたかもしれないので、これまでのところで確認をさせていただきたい点が何点かございますので、この時間を使わせてください。

1 つは、非常に戻ってしまって恐縮なのですが、28 ページのイヌの 90 日の亜急性のところ、1 番目のコラムとして三枝先生のほうから、肝臓の炎症性細胞巣について、先ほど 1 番の試験のほうの *parenchymal inflammatory cell foci*、先生のほうから *focal inflammatory region* ではないかということがありまして、こちらの写真を要求されていますけれども、同様にこのイヌの 2 番の試験の炎症性細胞巣についても、申請者に説明させるということによろしかったでしょうか。

○ 三枝座長

できれば両方ほしいと思います。

○ 堀部課長補佐

それが 1 点と、それからもう 1 点なのですが、先ほどのイヌの慢性毒性試験に関して、切迫と殺のところ、先生方からいろいろと御解説をいただきましたが、その前に津田先生のほうから、この部分、病理を多分検索しているのではないかとということで、病理のことも少し書き加えるべきではないかというような御提案があったように記憶をしておるのですが、そのあたりの取り扱いはいかがいたしましょうか。

○ 津田専門委員

剖検しているかどうかわからないのですが、あれば聞いたほうがいいと思います。

○ 堀部課長補佐

抄録の 55 ページのところに、詳細な剖検にはなっていないようなのですが、切迫と殺動物での病理で見られたものが若干所見として記載されておるようでございまして、抄録 55 ページの病理組織学的検査の段落が変わっているところに、切迫と殺動物ではということで、剖検例の症状が少し見えているのですが、このあたりからピックアップするような格好でございませうかね。そんな形でよろしければ加筆は可能だと思います

が。

○ 三枝座長

それでよろしいですか。

○ 津田専門委員

それでいいと思います。無理に殺したのですから、死因になるような病変はないと思いますけれども。

○ 三枝座長

では、今、津田先生から御指摘のあったように、この中からピックアップしていただければと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

では、また書きぶりにつきましては、評価書確認の際に先生方と御相談させていただきたいと思います。

私のほうからは、これで御質問事項は終わってしまったのですが、申しわけございません。まだちょっと検索をしているようでございますので。

○ 三枝座長

それでは、時間もあれですから、次に進みたいと思います。生殖発生毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしますと、すみません、35 ページからになります。2 世代のラットの繁殖試験でございます。結果は 36 のほうに記載してございますが、少し納屋先生のコメント等を受けて修正の可能性がございます。

所見としては、体重増加抑制、それから一部 500 ppm の雄で肝臓といった、余り大きな所見は出ていないのですが、その中で 500 ppm の F₁ の雌と 1,500 ppm 以上の F₂ の雌で膈開口の早期化が認められたということで、これの取り扱いについて先生のほうからコメントをいただきました。それで、こちら、修文等を見ていただくと一番いいかと思うのですが、世代間での再現性を欠くということ、それから背景データの範囲にあったということから、検体投与の影響ではないと考えられたというふうに修文をいただきました。それから、3,000 ppm の F₁ の雄と F₂ の雌で肛門・生殖結節間距離がわずかに短縮または延長したということでございました。こちらにつきましても、世代間で再現性を欠くことから投与の影響とは考えられなかったということで修文、それからコメントをいただいております。

それを受けますと、31 の表でございますが、1,500 ppm の雌にございます膈開口の早期化も削除になるかというふうに理解したのですが、そのところ、またどういうふうに書くか御指示をいただければというふうに思います。

それから、すみません。この剤の無毒性量でございますが、500 ppm の雄で肝臓の重量が動いているということで、ちょっと勘違いしまして、500 ppm 未満というふうに評

価書の結論も書いてしまったのでございますが、すみません。これは 150 ppm、用量のところが設定がございましたので、雄の無毒性量としては、雄親の無毒性量 150 ppm、それから雌が 500 ppm という形で、ちょっとすみません。ごちゃごちゃになってしまったので、修正をしたいというふうに考えております。

それから、児動物に関しましては、現在のところ体重のことしか入っていないのですが、36 ページの下から八田先生からコメントをいただきました。脳重量、それから胸腺重量の変化につきまして、この体重の二次的变化だけで説明がつかないのではないかということで、詳細な解析等、37 ページのほうに含めてコメントをいただいたところでございます。ただ、いずれにしても繁殖能に対する影響はなかったというような結論でございます。

続きまして、37 ページの 2 行目からラットの発生毒性試験でございます。こちらにつきましては、38 ページの事務局よりのところで、この 300 mg/kg の体重とか摂餌量の取り扱い、抄録では特に影響としてなかったものですから、どのようにするかという御質問をさせていただいております。

それから、心臓・大動脈の異常等の取り扱いについても、申請者のほうは催奇形成はないというふうに結論しているのですけれども、取り扱いについて御質問させていただきました。

それで、それを受けた納屋先生からの修文をいただいております。37 ページ 6 行目から、母動物では 300 mg/kg 以上において体重増加抑制、摂餌量の減少、それから 1,000mg/kg では体重増加抑制、摂餌量、子宮重量及び胎盤重量の減少が認められた。胎児のほうは、この 300mg/kg の体重低下傾向、それから低体重に関連した骨化への影響が認められた。それから、最高用量で内臓変異、骨格変異、骨化遅延の増加が認められた。それから、同群では少数の胎児で心臓・大動脈の異常等が認められたこと等に関して、修文をいただいてこういう形で表現されております。

無毒性量としましては、母動物、胎児とも 300mg/kg をとったことで変更になりまして、100 mg/kg というふうになっております。

それから最後、38 ページの 12 行目からウサギの発生毒性試験でございます。

母動物のほうでは体重増加抑制、それから流産、早産等が認められました。胎児では特に投与に関連した影響は認められなかったということで、母動物の無毒性量 80 mg/kg、それから胎児のほうは 160 mg/kg というふうに判断されております。

生殖発生毒性は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、いろいろ修文いただいておりますけれども、解説を含めてよろしくお願いします。

○ 納屋副座長

それでは、最初の 2 世代繁殖試験につきましては、F₁ の子供、それから F₂ の子供で共通して見られているか見られていないか、いわゆる再現性があるのかどうかということを根拠として、再現性がないもの、それから膣開口につきましては、たまたま最初の第 1 世代のコントロールはこのような値だった。でも、第 2 世代で見たときのコントロールの値はもうちょっと違ったというふうなこともあって、結果として、膣開口の日にちというのは当然幅がありますから、その幅の中におさまっているよねということ。そのようなことでここは判断していいだろうということで、膣開口に関しましては毒性所見としなくていいでしょうというふうに、ここは見解をお示しいたしました。ですから、先ほど高橋さんからお尋ねいただきました表 31 の中の膣開口の早期化というのは外すべきでした。それをお伝えしていなかったのは私の単純なミスです。お許してください。

全部続けてやりますか。よろしいですか。どうでしょう。

○ 三枝座長

では、1 つずつ。

では八田先生、コメントをお願いいたします。

○ 八田専門委員

ここはもう、納屋先生のおっしゃることと全く私も同じ意見でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 納屋副座長

すみません。この 2 世代繁殖試験につきましては八田先生からコメントをいただいております、その御説明をしていただくことが必要なと思います。

○ 八田専門委員

すみません。忘れておりました。失礼しました。

これは脳の重量と胸腺重量の兎動物のところですね。3,000 ppm の一番高濃度のところの解釈なのですが、実はこれ、きょう全部丁寧に説明をお聞きして、結局この検査をしたというか、この抄録ですかね、全体にわたって比重量というのをを使って、脳に関してはおそらくデータが軽い変化のほうにごまかされやすい、そういう処理がしてあるということです。36 ページにそこをちょこちょこ書いてあります。37 ページにわたって、何かすごくつまらないことをいっぱい書いてしまいましたが、要は、脳の重量が変わらないという前提で体重が変動したから脳の影響はないというロジックなのですね。なのですが、実際に 37 ページの脳絶対重量、実はこれは重量比というのが抄録のほうに出ていまして、何%、何%というのが出ていまして、実重量は書いていなかったのですが、何%から私、計算してみたのです。そうしたら、濃度ゼロからずっといくと、例えば脳の絶対重量というのは大体 10% ちょっとぐらい動いているのですね。下がっていきまして、体重自体は 5% ぐらい以内の変動なのです。体重の減少に対して脳の重量が明らかに大きく動いています。それから、脾臓に関して言うと 20% ぐらい下がっているのですね、実重量が。

これは割と、3,000 ppm の用量で見たときは、臓器に対して幾つか特異性が出ているのではないかなという気がいたしました。

ただ、これは胎生期に受けた影響で発育遅滞が出たという解釈におそくなるのですね。そういうことで、これを例えば陽性所見ととらえてみると、反射に関するデータが抄録のほうにございまして、これも 3,000 ppm で立ち直り反射が遅延しているのですね。これも単純な体重減少というか、発達が遅いから影響を受けたという解釈が妥当かどうかというのが、とても判断が難しくなる。というのは、立ち直り反射というのは脳がかなりかわってくる反射でございまして、体の発育に対して脳の発育がよい、悪いという状況であれば、それは病的な神経発達毒性という可能性もあるのではないかというふうに思いました。それがここの部分でございまして、今、神経に関することで、私、ちょっと前のところで申し上げたらよかったのですが、すみません。ちょっと違うところで関連するところを申し上げてよろしいですか。

23 ページのところに神経毒性のことがちょこっと触れているのを見落としていまして、23 ページのところの 7 行目ですかね。500 mg/kg でと、これはもう子供ではなくて大人なのですが、神経行動学的な症状というのが出るというふうになっておるようなのです。例えばこれを陽性として、今の神経の発達毒性か、あるいは脳のサイズが小さいということを採用するのであれば、要約ですか、一番最初の 5 ページの要約のところに神経毒性がないというふうに要約のほうになっていますが、5 ページの 10 行目ですかね。これはちょっと考えたほうがいいのかもしいかなというふうに思いました。

以上です。すごく小さなところを、濃度はトップの濃度ですので、安全な量を決めるところにはかわらない話ではございますけれども、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今、高い濃度で脳の発達に影響があるのではないかというお話がありましたけれども、納屋先生、この点に関してはいかがでしょうか。

○ 納屋副座長

この分野は八田先生の御専門の領域ですので、もうそのまま私はアグリーいたします。ですから、脳重量の低下というのを最高用量で書いていただいて、それから胸腺重量も下がっていたのでしょうか。そのあたりのところを盛り込むということと、それから、子供の発達検査で何か項目で有為差があったようですから、その項目を追加していただくのがよろしいと思います。

それから、ほかのところに話が振られてしまいまして、神経毒性を書いてはいけないというお話になったので、ちょっとこれは言い過ぎではないかなと思います。あれは神経毒性のパラメーターとしてもとりますけれども、いわゆるトップドーズで毒性が出ているときに、その毒性に随伴して出てくる症状でもありますので、先ほど言われたところの急性の円背位ですとか、それから運動量の減少というのは、必ずしもスペシフィックなもので

はありませんので、それをもって神経毒性があるのだというふうな評価はできないと思います。

○ 八田専門委員

わかりました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では、今、納屋先生のほうから御指摘がありましたけれども、脳の変化というものを追記していただきたいと思います。よろしくお願いします。

では、引き続きまして発生毒性のほうで納屋先生、よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

37 ページのラットの発生毒性試験で、事務局から 300 mg/kg についてのお尋ねをいただきました。それで、この農薬抄録並びにお送りいただいた CD-ROM を拝見しました。見ましたところ、やはり 300 mg/kg で見られた所見につきましては毒性と判断することが適切であると考えて修文をいたしております。その 300 並びに 1,000 mg/kg では、親動物の体重が抑制している。それに伴って子供の骨化遅延が出ているというふうに解釈すれば、非常にすっきりすると思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

八田先生、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

そのとおりで結構だと思います。

それともう一つ、骨格の検査についてなのですが、一応統計の処理というのを要求はできないものなのですか。無理なのですか、これは。

○ 納屋副座長

通常、生殖試験のときに、奇形に関するところについては統計処理をするのが一般的でして、むしろ統計処理をしていないほうがマイナーなのですね。なぜ統計処理をしなかったのかということをお尋ねいただくことは可能だと思いますね。それで、やってくださいと最初から言ってあげたほうが、タイムクロックがとまるのが少なく済むかなとも思います。

○ 八田専門委員

それともう一点、さっき申し上げた脳の重量とかというのは、実重量でデータがあるのであれば、統計処理って数分で終わることですので、そういうことというのが要求できるのであれば。

それともう一つ、私、実はこの評価の仕方で 1 つちょっと統計に関して疑問がありまして、というのは、臓器を個別で繰り返し検定していくとタイプ 2 エラーが出てしまっ

て、今、私、脳の重量が 10%変動していて大きいと言いましたけれども、実は重量をパラメーターにとった赤ちゃんの集団、2 群を全部ひっくるめて多変量解析をして、重量で 2 群が判別できるか、重量のパラメーターを。判別ができた場合に、どこに影響が出たかというのをポストホックテストとかという個別の試験を見ていって、脳に出たというふうには本来はすべきではないのでしょうか。いかがなのですか。これは納屋先生、今のガイドラインというか、テラトロジーにかかわってくることなので、私はちょっとこれでは言えませんので。

○ 納屋副座長

生殖試験の統計処理の標本単位のお尋ねをいただきました。基本的には 1 腹ごとを標本単位にするということが決まっております。ですから、ラットの発生毒性試験並びにウサギの発生毒性試験、これはすべて腹単位、1 腹単位で統計処理をする。ですから、子供が 10 匹いる親と、それから 8 匹しかいなかった親につきましても、これはそこでそれぞれの代表値をとって処理をする。腹単位で処理をするということになります。

非常に困るのが 2 世代繁殖試験のときの扱いになります。離乳までは腹単位、離乳後はそれぞれが独立した標本単位になるということをやります。そういうふうにする場合もあるし、やらない場合もあります。それは研究者によって考えが微妙に違っておまして、最後まで標本単位でやりますよというところもあるので、あながちこういうふうな評価をしてくださいと言って、今の段階で要求するのはできません。というのは、最初にプロトコル、試験計画を立てたときに、どのように解析をするのだということを決めています。それが GLP ですから、それと違った統計手法を求めるというのはふさわしくないと思います。ですから、今お願いできるとすれば、統計をやっているでしょうから、その結果をきちんと報告してくださいとしか言えないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では、八田先生のほうの要求として、1 つは、脳の絶対重量がはかってあれば、そのデータを欲しいということと、それから、発生毒性のほうでは統計処理をしたかどうかというものの確認、それでよろしいですか。

では、それを事務局のほうからメーカーのほうに問い合わせただけだと思います。よろしくお願いします。

先ほどの宿題は結果が出ましたか。

○ 堀部課長補佐

報告書の実際の英語をそのまま読ませていただくといいと思うのですがけれども、**sertoliform/stromal hyperplasia** という言葉になっていて、それが卵巣のところの所見として見られています。今報告書をお持ちいたします。

○ 三枝座長

それでは、写真を要求しますか。

○ 津田専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。では、それもメーカーのほうに写真を要求していただくということで、お願いします。

○ 納屋副座長

今の要求事項に関連するのですが、同じ 33 ページで、今、卵巢のセルトリ細胞様というようなところを指摘していただきました。その後ろに間質過形成と書いてあるのですが、抄録のほうでは間質細胞過形成と書いてあって、間質細胞（ライディッヒ）と書いてあるのですね。ですから、そこも含めて確認をしていただければと思います。卵巢の中にセルトリとライディッヒがあるというふうに堂々と報告していただいておりますので。

○ 堀部課長補佐

ここ、報告上、ここからも 2 つに分かれておりまして、セルトリ細胞様／間質過形成というのと、間質細胞（ライディッヒ）過形成という別々の、抄録の VIII-79 ページをごらんいただきたいのですけれども、VIII-79 ページ、下のほうから卵巢のところの下のほう 2 つですけれども、このような……。

○ 納屋副座長

わかりました。おっしゃるとおりですね。間質形成に加えてライディッヒ細胞のことも書いてある。

○ 堀部課長補佐

別々にとっている。

○ 納屋副座長

わかりました。よくわかりました。いずれにしても、これは確認が必要になります。

○ 三枝座長

いずれも卵巢なので、これは異常ですよ。

○ 堀部課長補佐

もうおかしいですよ。どちらにしても変だとは思いますが、一緒のところには書いてはいないというだけですが、どちらにしても要求したほうがよいということです。わかりました。

○ 三枝座長

それでは両方、ライディッヒ様とセルトリ様という両方の写真を要求していただきたいと思います。

それでは、遺伝毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、38 ページの下のところから遺伝毒性試験でございます。

まず原体の結果、表 32 にまとめてございます。Ames 試験と、今回、*in vitro* の染色

体上試験がないようでございますが、*in vivo* の小核、コメットアッセイ等を行っておりまして陰性の結果でございました。

それから代謝物、それから原体混在物の結果を表 33 のほうにまとめてございます。*Ames* 試験、それから小核試験がされておりました、すべて陰性でございました。

それで、すみません。先生のほうに 1 点確認なのですが、この代謝物混在物のところの結論としまして、すべて陰性であったことから、メタゾスルフロンの代謝物及び混在物に遺伝毒性はないと考えられたと書いているのですけれども、通常のバッテリーの試験には少し足りないパッケージになっておりますので、ここまで書き込んでいいかどうか、少しコメントをいただければと思います。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

全部陰性なのですけれども、試験の種類がこれで十分かどうかも含めて、佐々木先生、コメントをお願いいたします。

○ 佐々木専門委員

試験はちゃんとやっておりました、この表が間違っています。表がヒトリンパ球と書いてある、これは染色体異常試験です。それが間違っています。38 ページの本文には染色体異常試験と書いてございますので、ですからバッテリーとしては大丈夫です。私も今、ここで初めて気がついた。

あと、それから、これは抄録とかを拝見していて、何でコメットアッセイをやっているのかなと思って非常に不思議だったのですよ。普通やらないですからね、しかも子宮で。非常に珍しいことをやっているなと思って、何でかなと思っていたのですけれども、先ほどの議論を聞いていてわかりました。つまり子宮内膜腫瘍なのですね。そこで今、慌てて見直してみたのですけれども、そういう目で見ますと、15,000 ppm で子宮内膜腫瘍が出た。その 30 ページのところの表を見ますと、15,000 ppm というのは 963 mg/kg 相当という、そういう目で見ますと、このコメットアッセイは 2,000mg/kg までやっていますので、用量範囲としては十分クリアしています。ということから考えれば、この発がん試験で見えてきた子宮内膜がんというのは、おそらく遺伝毒性メカニズムではないであろうと、そう考えられると思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

増村先生、お願いいたします。

○ 増村専門委員

特に追加のコメントはありません。原体のほうにつきましては、バッテリーどおり *in vitro* の 2 試験、*in vivo* のほうですと小核試験に加えてコメットアッセイがやられており

まして、すべて陰性で、ガイドライン上の上限値まで全部フォローしております。

表 33 のほうにつきましても、こちらのほうについては *in vitro* は Ames のみですが、*in vivo* のほうで染色体異常をエンドポイントとした小核試験が 2 つ行われておりまして、すべて陰性となっておりますので、特に問題はないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

一応クリアしているということなので、それで遺伝毒性はないという結論でいいと思います。

それでは、その他の試験に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、40 ページからその他の試験でございます。こちら、2 世代繁殖試験の膈開口の早期化等を受けて実施された試験でございます。

まず 1 番目としまして、ストロゲン受容体への結合能を見ております。*in vitro* の試験でございますが、受容体への結合能を有さないというふうに結論されました。

それから、16 行目から子宮肥大の、まずエストロゲン様作用のほうを見た試験でございます。作用はないというふうに結論されております。

それから、次の試験が子宮肥大に関して抗エストロゲンを見た試験でございます。こちら 1 番の卵巣摘出に修正いただいておりますが、子宮及び膈の検査項目に抑制作用は認められず、抗エストロゲン作用はないと考えられたという結論です。

それから、41 ページの 8 行目からハーシュバーガーの、まずアンドロゲン作用を見た試験でございますが、影響はなかったということでございます。

それから、16 行目からの試験が同じくハーシュバーガーの抗アンドロゲン作用を見ております。こちらいずれの副生殖腺にも検体投与の影響は認められなかったということです。

それから、25 行目から 28 日間投与をしてホルモン測定をしております。修文にて測定したホルモンを明記いただきまして、エストラジオール、プロゲステロン、FSH、LH、プロラクチンに対する影響は認められなかったという結果でございました。

33 行目からまとめを書いてございます。膈開口早期化が認められたが、雌雄動物において繁殖への影響は認められないこと、また、本剤に直接的性ホルモン様作用、ホルモンに対する影響は認められなかった。これらのことから、膈開口早期化については毒性学的意義は低いと判断されたということで、修文と兼ねてこういう形に表現いたしました。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、修文いただいておりますけれども、追加することはございますでしょうか。

○ 納屋副座長

ありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、追加等ありますか。

○ 高木専門委員

1 つだけ、(1)のエストロゲン受容体の結合の試験のところ、エストロゲン受容体、多分ラットだと思うのですが、動物種を確認して入れておいていただきたいと思います。

以上です。

○ 三枝座長

それでは、動物種を確認してください。よろしくお願いします。

今までデータを見ながら審議していただきましたけれども、いろいろ要求事項は出てきましたけれども、ADI を設定するには十分なデータがあるというふうに考えてよろしいでしょうか。これについて何か御意見ございますでしょうか。よろしいですか。

○ 津田専門委員

ADI の設定には問題ないのですが、設定してしまうと、もうあとデータが何も来ないのではないですか。そうすると、ここで何をやったかわからないということになります。

○ 三枝座長

その点について、事務局のほうでデータを要求するときに、ADI が決まったからという前提はなしで問い合わせさせていただくということで……。

○ 高橋評価専門官

決まったことを伝えつつ、評価書に書き込むべき事項に対応するためにコメントが出ておりますということで、これまではきちんと対応がされてきておりますが。

○ 三枝座長

津田先生、それでよろしいですか。

○ 津田専門委員

ちゃんと出してくれば。でないと、ここで2時間、3時間、何をやったかわけがわからなくなります。

○ 三枝座長

納屋先生。

○ 納屋副座長

津田先生の御心配はごもっともで、私も類似の問いかけを以前事務局にしたことがございます。当然返していただければ、幹事会に報告するときにもとまるでしょうし、あるいは親委員会にも上程されないということがあります。まだ次のステップが2つありますので、申請者にはスピーディーに対応していただけるのではないかなというふうに期

待をしております。

○ 堀部課長補佐

補足でございますが、最近、この手の大きな指摘事項がある場合には、プレス等で打つ場合にも、ADI は決まったけれども、指摘事項があつて、それをやって幹事会で報告するということを明記しておりますので、それが出てくるまでは事務局としても幹事会への進めるプロセスは踏めないものというふうに理解をしております。その点はしっかり対応させていただきます。

○ 三枝座長

津田先生、御理解いただけましたでしょうか。

○ 津田専門委員

よくわかりました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、最後の食品影響評価についてお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、42 ページでございます。

これまでの結果から、まずラットの体内運命試験についてのまとめでございます。吸収率が 83 から 95%程度でございました。特に臓器、それから組織中への残留傾向は認められなかったということ。それから、排泄は速やかでございまして、120 時間で 95% TAR 以上が糞尿中に排泄された。ただ、尿中での主要代謝物は、用量にかかわらず雌雄に顕著に差があつた。雌では親化合物と水酸化体 B が主要代謝物でございましたが、雄のほうでは親化合物はほとんど認められず、B が主要代謝物であつたという結果でございます。それから、糞中の代謝物は特に雌雄間に差がなかったという結果でございました。

それから、16 行目からイヌの動物体内運命試験の結果をまとめております。T_{max} が 1 から 2 時間、T_{1/2} が最大 6.6 時間程度でございました。こちらも特に残留傾向なく、排泄も速やかでございました。吸収率は 91% TAR 以上というふうに算出されております。

それから、22 行目からイネの植物体内運命試験の結果でございます。田面水に処理されたメタゾスルフロンの大部分はわらにとどまり、玄米中への移行はわずかであつた。それから、親化合物が検出されなかったこと、主要代謝物が K であつたことを記載しております。それから、26 行目から残留試験の結果ですが、いずれも定量限界未満でございました。

29 行目から毒性のまとめでございます。メタゾスルフロンの影響は、主に体重、こちらは増加抑制、それから血液、貧血、それから肝臓、肝細胞肥大等に認められた。ちょっと先ほどございました、この神経毒性を認められなかったとしっかり書いていいのかは、また御議論いただければと思いますが、発がん性も、先ほどの子宮のがんをとりましたので、少なくとも発がん性についてはなかったというところから削除しまして、先ほど

のがんがあったということを通常書いておりますような形で書き込みたいと思います。

それから、繁殖能に対する影響、遺伝毒性は認められなかった。それから、ラットの発生毒性試験における結果、母動物に毒性が認められる用量で胎児体重の低下、骨格変異、骨化遅延の発生頻度増加が認められたが、ウサギでは胎児には毒性所見は認められなかったというふうに、修文等含めて書いております。

試験の結果から、農産物中の暴露評価対象物質はメタゾスルフロンのみというふうに設定しております。

それで、試験の最小値をまとめた表が 43 ページからございます。こちら、2 世代繁殖試験のところの P の雄、先ほど 150 ppm で NOAEL がとれたということで、現在、この 37 になっておりますところが 11、それから F₁ の雄のところは 14 というふうに変更になると思われます。

それから、2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験のところ、事務局より用量の多いというよりは、先ほどエンドポイントを慢毒にしたということで、値としては変わらないのですけれども、2.75 を無毒性量としております。これを見ていただきますと、今のこの併合試験の値が最小の値となります。2.75 という値を根拠に安全係数 100 で除した 0.027 を ADI というふうに設定したというふうに書いております。

以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高橋さんのほうからお話がありましたけれども、発がん性に関しては子宮内膜のがんがあったということで、それは、そのことを明記して、ただし遺伝毒性はないということを書いていただければと思います。

それと、この表は、2 年間の慢性毒性の、納屋先生から御指摘がありますけれども、書き方は変えるのですか。というのは、1 年間慢性毒性の結果として記載して、それから 2 年間の発がん試験としてということになると思うのですけれども。

○ 高橋評価専門官

どうでしょう。試験を少し分けた形で書いて、何か総合的にこの試験としては幾つみたいな形か、ちょっと修文案を考えまして、先ほどの試験のところは、最終的に一本で 50 ppm というふうな、表は分けているのですけれども、結論が一本の 50 ppm のところで、検体摂取量としては慢性毒性群をとるということですのでいただいておりますので、そのままであればこれでもいいのかなと思うのですが、若干御議論いただければと思いますが。

○ 納屋副座長

実は、専門外のところに口を出して皆様にぐちゃぐちゃになるようなきっかけをつくってしまったので、心苦しいのでできるだけ言わないように思っていたのですが、評価書中のこの部分を見ても、無毒性量の 50 ppm でしたか、ここは 1 年間の慢性毒性試験でしか投与していないというふうな書き方がしてあるのですね。にもかかわらず、その中

では検体摂取量は、がん原性試験も 50 ppm だったらこうなるというふうな書き方がしてあって、私、ちょっとそこを十分読んでいなかったものですから、発言を控えておりました。もしそのとおりであれば、50 ppm というのは 2 年間の試験ではやっていないということになって、だから、そこをきちんと整理していただければいいのかなと思いました。

○ 三枝座長

2 年間の試験を別個のものとして考えれば、1 つ上の 150 ですよね。ですから、それは、先ほどの議論にもありましたけれども、川合先生も別個の試験として表現したほうが良いというお話もありましたけれども。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。30 ページの検体摂取量をごらんいただきますと、慢性毒性のほうは 150 ppm という投与群があるのですけれども、発がん性のほうは 1,500 ppm の下が 50 ppm まで飛んでおります。したがって、この 33 ページの表がまずおかしいのと、いずれにしても結論としては、両方とも最小毒性量の見られた用量より 1 つ低い用量が両方とも 50 ppm でそろってしまうという事態でございまして、そうしますと、発がん性のほうが実は検体摂取量的には低い値になってしまう。1 年も 50 ppm、発がん性の試験も 50 ppm で無毒性量がとれるという結論になるのではないかというふうに見受けられますが、ですので、両方とも 50 ppm ですので、根拠としては、雄が発がん性のほうがトリグリセライドの低下、それから雌が小葉中心性肝細胞肥大をとって、最小無毒性量としては、ですので雄の 2.29mg/kg をとるのが妥当のように、すみません、今見ていて私も気づいたので、申しわけございませんが、そのような格好になるのではないのかと思います。

○ 三枝座長

この点をちょっと議論したいと思うのですけれども。

○ 納屋副座長

農薬抄録の VIII-56 ページには、慢性毒性群というのが 0 と 50 ppm と 150 ppm と書いてあるのですね。発がん性群のみというのが 1,500 ppm と 7,500 ppm というふうに書いてある。これを素直に読むと、発がん性試験のほうは 50 ppm、150 ppm とやっていないのではないのかというふうに読むのですけれども、そこはそういうふうには読んではいけないのですね。

○ 堀部課長補佐

先生、多分これは——投与方法のところですよ、先生がごらんになって……。多分 150 ppm の投与群は、ゼロ、50 ppm は両群、150 ppm は慢性毒性群のみ、1,500 ppm は両群、7,500 ppm は発がん性のみ、15,000 ppm は両群ということを両方まとめて書いてしまったら、こういうふうになってしまったということだと思いますので、正しくは抄録の 56 ページでまいりますと、その下の検体摂取量に書いてある試験群が設けられていたというのを、日本語、文章を全部まとめるとこういう格好になってしまったという結末

だと思います。表で見たほうが見やすいのではないかと存じます。差し出がましくて申しわけございません。この書きぶりが、うちの評価書のほうも同じ記載になっておりますので、そこはもう少しわかるように、発がん性はこれ、慢性毒性群はこれというふうに明記する書き分けをさせていただきます。その上で御議論をお続けいただければと思います。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

理屈から言いますと、今、御指摘があったように、2 年間の発がん性試験で無毒性量が雄の 2.29mg/kg が一番低いという値になるのですけれども、これをとるか、1 年の 2.75mg/kg をとるか。機械的にやっちゃえば 2.29mg/kg ということになるのですけれども、その辺について御議論いただければと思うのですけれども。大した差ではないのですけれども。

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

余り差はないですね。そういう場合は小さいほうをとると。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

ちょっと私も先ほど図を見間違えて、2 年のほうは 150 ppm があると思って勘違いしたのですけれども、ないということでしたら、発がん性群の $1,500\text{ ppm}$ のところをとって NOAEL を 2.29mg/kg とするのが妥当ではないかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

津田先生のお考えに従っていいと思います。こういう場合には慎重を期して、その数値のほうがいいと思います。

○ 三枝座長

結論が出たようです。では、2 年間の発がん性試験の結果を踏まえて、ADI は 2.29mg/kg を根拠として 0.022mg/kg 体重/日にしていただきたいと思います。それでよろしいですか。では、そのようにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

少し整理をさせてください。そのことに伴いまして、そうすると、30 ページの併合試験のところの 17 行目からの記載も変えて、それから食品健康影響評価の記載ぶりも変えるという形で整理をするということによろしいですか。

○ 三枝座長

そのようにお願いします。

それでは、一応本日の結論が出ましたので、本日のこの剤に関しては、0.22 mg/kg 体重/日ということでADIとしたいと思います。

これで本日の審議は終わりなのですけれども、何か事務局からございますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

先生、御確認なのですけれども、今回コメント対応でいろいろ写真等を要求しております。その確認等はメール会議、もしくはこの会議でもう一回御審議いただく、どちらにしましょうか。

○ 三枝座長

確認は先生、メールでよろしいですか。

○ 津田専門委員

メールでいいのではないですか。写真はPDFか何かで送っていただければ。

○ 三枝座長

では、メールで持ち回りの感覚でやってみたいと思いますので、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

剤のほうは、それではもうこれで……。

それでは、今後のスケジュールについてお知らせをいたします。

本部会、次回でございますが、既に御案内のとおりですけれども、8月8日月曜日の開催を予定しておりますので、よろしくお願いいたします。先般、幹事会のメンバーの方々が剤の振り分けを御議論いただきまして、そろそろ剤も確定してまいっておりますので、今回のようなことがないように早急に評価書を御送付させていただく手配をしたいと思います。

それから、その間の幹事会でございますけれども、次回幹事会は7月20日水曜日、それから8月8日の直後でございますが、8月10日にもう一度幹事会を開催させていただく予定としておりますので、よろしくお願いいたします。

連絡事項は以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

これで予定した議題は終了しましたが、ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会はこれで終了さ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。