

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第24回会合議事録

1. 日時 平成25年2月26日（火） 14：00～16：46

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（テトラコナゾール）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、浅野専門委員、小野専門委員、田村専門委員、永田専門委員、増村専門委員

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、磯部課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山評価専門官、進藤技術参与、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2-1 テトラコナゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料2-2 トリアゾール共通代謝物

資料3 テトラコナゾール論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 イヌ1年間慢性毒性試験報告書（抜粋）

机上配布資料2 イヌ1年間慢性毒性試験組織写真

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただ今から第24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7名に御出席をいただいております。食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。

それでは、以降の進行を三枝先生、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、議事を始めたいと思います。

本日の議題は、テトラコナゾールの食品健康影響評価についてです。開催通知でも御連絡いたしましたように、この会はクロードで開催いたしますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料の確認をお願いいたします。

本日の議事次第、座席表、農薬専門調査会評価第三部会の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は、専門調査会での審議状況の一覧、資料 2-1 は、本日御審議をいただきます農薬テトラコナゾールの評価書（案）たたき台、資料 2-2 は、テトラコナゾールがトリアゾール系の化合物であることから、幹事会にておまとめをいただきましたトリアゾール共通代謝物に関する科学的知見の取りまとめを参考資料として添付をさせていただきました。資料 3 でございますが、こちらは前回審議の際の論点をまとめたペーパーでございます。机上配布資料 1 でございますが、こちらは本剤のイヌ 1 年間慢性毒性試験の結果の報告書でございます。臓器重量の変化に関し論点がございましたので、報告書の一部を抜粋させていただいたものでございます。それから、机上配布資料 2 でございますが、カラーの病理の写真でございます。こちらと同じくイヌ 1 年間慢性毒性試験における表側が肝臓の、それから裏側が腎臓に関する組織写真でございます。

本日の配布資料は以上でございます。不足等ございましたら事務局までお申しつけください。

○ 三枝座長

先生方、資料はよろしいですか。

それでは、続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査・審議方法等について」に基づき必要となる専門委員の調査・審議等への参加に関する事項について、報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

本日の議事に関します先生方の調査・審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。

先生方から御提出いただきました確認書をあらかじめ確認させていただきましたが、平成 15 年委員会決定に規定する「調査・審議等に参加しないこととなる事由」に該当する先生はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、テトラコナゾールの審議に入りたいと思います。親委員の先生方にも積極的

に議論に参加していただければと思います。よろしくお願いいたします。

それでは、事務局のほうから経緯を含めて資料の説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

資料 2-1 に基づき説明させていただきます。

まず、経緯について、資料 2-1、評価書（案）となりますが、こちらの 4 ページをお願いいたします。

本剤につきましては、2008 年 10 月に第 20 回の農薬専門調査会確認評価第一部会で御審議いただきました。その際に要求事項が出されまして、その回答資料が出されましたので、今回御審議をお願いするものです。

また、この 2008 年からの間に実施した急性神経毒性試験ほか追加の試験成績、植物代謝試験と畜産物残留試験、あと急性毒性のほうで代謝物の試験もあったかと思うのですが、それらについても提出されておりまして、今回は、要求事項に対する回答と追加された試験の部分について御審議をお願いしたいと思います。

本剤につきましては、先ほど説明させていただきましたとおり、トリアゾール系の殺菌剤となります。あとポジティブリストの制度導入に伴う暫定基準が設定されているものでございます。また、インポートトレランスの設定に関して厚生労働大臣から意見聴取もされております。

そうしましたら、まず動物体内運命試験から説明させていただきます。

10 ページをお願いいたします。

まずラットの試験ですけれども、薬物動態学的パラメータの AUC の情報がございましたので追記させていただきました。吸収率は 70%前後ぐらいという数字になっております。

11 ページから 12 ページ、データの追記をさせていただいてまして、表 2 のフェニル環のほうの 5 mg/kg 投与群の 168 時間のデータですけれども、すみません、追記した部分を取り違えておりまして、抄録の数値を確認して修正させていただいております。

1 ページおめくりいただきますと 13 ページになるのですけれども、永田先生から御意見いただいております。表 2、次の表 3 もそうなのですけれども、大変組織残留量が低くなっておりまして、あとオートラジオグラフィーのデータですとかヤギの試験の結果も出ているのですが、それと比べても非常に数値が小さいということで、単位を間違えているのではないかという御指摘です。

これについては、抄録の記載はこのとおりの記載でございますので、報告書のほうを確認する必要があるかと思っておりますので、どのような、例えばオートラジオグラフィーと濃度が違うから確認するようにということになりますのか、そのへん御指示いただければと思います。

続きまして 13 ページになります。反復投与のデータについて追記させていただいております。

表 3 の網かけの部分になります。消化管ですとか肝臓、腎臓などで、中では高い分布が認められております。

16 ページになります。代謝物についての結果を追記させていただきました。

表 5 になります。また、反復投与につきましては、より長い投与期間のデータがございましたので、以前記載しておりました 17 ページから 18 ページの記載について、投与期間の短いものは削除するなどして少し整理させていただいております。

永田先生からいただいている御意見ですけれども、表 5 の結果に関してとなりますが、フェニル環のほうの標識体では、代謝物 B が糞中に検出されているのですけれども、トリアゾールのほうでは、単回のほうでは検出されておられません。

17 ページの反復のほうまで御覧いただくと、トリアゾール環の標識体でも糞で少し B が出ているようなのですけれども、ここの違いが出ている理由を確認する必要があるという御意見をいただいております。

続きまして、19 ページになります。

こちらも、排泄試験についてトリアゾール環のほうのデータを追記させていただいております。

表 6 の 20 ページのほうに数値になります。

動物体の運命につきましては以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

永田先生、数値も含めて少し御解説いただけますか。

○ 永田専門委員

最初これを見たときに余りにも低いなという印象です。まず、表 1 の投与量、低用量、高用量、いずれも 5 mg/kg、60 mg/kg ですよね。要するに、半減期が大体 10 時間前後だということから考えて、またその下の AUC をも考えると、今までここで評価してきた農薬ではこれほど低い残留の推移というのはありません。それから先ほどお話があったように、読んでみると、オートラジオグラフィーとかヤギとか、ここらへんのデータは実は 1,000 倍ぐらい高いのですよね。評価書も見たのですが、確かに ppm ではなくて、そこに書いてある ppb で書いてあります。可能性としてはその単位が間違っているのではないかというのを疑問点として考えました。だから、とりあえず申請者に聞いていただかないかと思うのですね。もし間違いであれば問題ないと思いますけれども。

それから、あとの代謝物については、これはやった時期も分析した会社も違う可能性があると思うのですが、基本的に代謝物の D がトリアゾールなのですよね。要するに、切れて出てきたトリアゾール。だから、そこがラベルされたもので検出されるというのはわかります。逆に N とか K というのはトリアゾールが取れた化合物で、したがって、それはフェニルがラベルされたものだけしか出ないというのはわかるのですが、B に関しては両方持っています。先ほど、反復投与では B があるというふうな話があったのですが、

それにしても量が少ないので、そこらへんの整合性がついていないということがあります。その疑問点を説明してほしいというのが私の要求です。

全体的には、誘導に関してはまた後で出てきますのでそこでお話ししますけれども、大きな問題はないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今、先生から御指摘ありましたけれども、数値のほうについては単位を含めて確認していただくのと、それから B の出方ということで、これは申請者に確認するというので、先生の今言われた疑問に対して答えていただくようにしたいと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

それで、永田先生、今の組織分布なのですが、仮にどこまでひっくり返してもこの数字は ppb で間違っていなかったという話になったときに、どのように見たらいいでしょうか。別にオートラのデータはあるので、例えばオートラジオグラフィーのデータからある程度の分布はもう推定できると。だから数字としては疑問を抱きつつも、まあ仕方ないということになるのか、そのへんどういうふうに見たらよろしいか、もし何か御意見ございましたら。

○ 永田専門委員

値が低いので、このままでやれば全く問題ないのですが、先ほど言ったように、今までの見た過去のデータに比べると 1/1,000 ぐらいの量なのですね。これが本当であれば少ないからオーケーなのです。だから、そういうことから言えば、これがデータの的に正しいかどうかかわからないのであれば、先ほどオートラジオグラフィーのデータがあるのであれば、これで代用はある程度可能だと思います。そんなに特段に強い残留性はないように思いますので。

○ 堀部課長補佐

ただ、さっき先生から御指摘いただいたように、 $T_{1/2}$ の時間と投与量と T_{max} の関係を考えてときに、ここまで減ることはちょっと考えにくいよねということも含めて申請者に確認をしておいたほうがいいということですね。

○ 永田専門委員

はい、そうですね。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

永田先生、その際に、この表 2 と表 4 で大分違うということも含めて問い合わせたほうがいいですか。

○ 永田専門委員

単純に、例えば今私申しましたように、1,000 倍間違っているとすると、 T_{max} 付近が

1,000 倍違っているのであれば、例えば消化管であれば 9.3 ぐらいなのですね、この表 2 が一番早い。そうすると、この 18 と余り変わらないですよ。だから、私としてはそのへんを明確にしてもらいたいのですが、私ははっきり間違いだと思いますので、これを取っ払って後のほうで代用するという可能性はあると思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

山添先生、お願いします。

○ 山添委員

その可能性も結構高いんですけど、一つだけ気になることは、永田先生、10 ページの表 1 のトリアゾールラベル体と 11 ページのフェニル基の ^{14}C で見ていくと、 T_{\max} の時間がかかなり違いますよね、時間的に。それと、 C_{\max} の濃度も違います。 C_{\max} の濃度は余り変わらないのだけど、時間が相当違いますよね。

○ 永田専門委員

でも、ここまで違っても、これだけの数値が 1,000 倍も違うことは僕はないと思います。

○ 山添委員

ないと思う。それと、それを見ながらもう一つ見てほしいのは、もう一度トリアゾールの 11 ページの組織分布の雄、雌の図があるではないですか。それと 12 ページにフェニル基の雄、雌の 5 のところを見てもらうと、そこで一桁違いますよね。ほぼ一桁ぐらい、フェニル基のほうが高い濃度になっていますよね。これを見ると、一つ可能性として考えられることは、フェニル基の部分のほうは吸収が比較的早くて体内に入ってきて、どちらかというトリアゾールの部分のほうは遅くて放射能が入ってこないという傾向が見えると思うのですよね。そうすると、一つの可能性として疑問が残るのは、実は、トリアゾールはグルタチオンでもう非酵素的に反応してしまって消化管から吸収の前に、かなりの部分が処理をされる。そのために実際生体が組織内に入ってくる量が相当減ってしまっているという可能性も一つだけ見ておいてほしいなど。

○ 永田専門委員

後ろのトリアゾール代謝物、共通代謝物、これはデータが少ないのですが、前に僕が議論したときには比較的早くて排泄も早かったと思うのですよね、トリアゾールに関しては、先生がおっしゃる、表 1 を見てわかるように、トリアゾールが逆か、こちらのほうが高いですね、AUC は、それは逆を考えていた。

○ 山添委員

それで、ただし、オートラジオグラフィーのデータとはどっちにしろ一致しないのは確かなので、要は、三つが合わないのですよ、単純にはいかない。オートラジオグラフィーから見れば、もっと血中濃度が高くないと合わないというのは確かなデータではある。だ

から、その点についてはやはり説明を求めるといふ永田先生の意見に賛成です。ただ、トリアゾールとフェニル基のラベルのところ、やはり一桁ぐらい違いがあるので、トリアゾールの部分は実は消化管から吸収される前にもうかなりの部分が非酵素的にアタックを受けて切れているのではないかと。グルタチオン、イヌは少ないので、イヌの場合はこういう経路はとらないと思いますが、ラットの場合とかマウスではもう処理をされちゃって、実際には利用率は下がってしまっている可能性もあるという含みでコメントのところを精査していただければと思います。

○ 永田専門委員

今の先生のお話は、要するに、フェニル体とトリアゾール体のラベルの位置で、排出速度が違って、それで残留性もその間に 10 倍ぐらい差ができてもおかしくないというふうなお話ですね。

○ 山添委員

というか、もともとから吸収される前のときに既にトリアゾールの部分はかなりの部分が外れている可能性をこの動物種では考えておかないといけないのかなと。そのためにこんな極端な低い濃度になっている要因が一つあって、ただし、フェニル基の濃度とオートラジオグラフィとも合わないの、もちろん全てについて整合性がとれているとは言えないので、聞かなくてはいけないことは確かです。だから、聞いていただいていたと思うので、それはお願いしたいと思いますが、その両方のラベルの位置によって相当利用率が変わっている可能性があるのではないかなと。

○ 三枝座長

山添先生、ありがとうございます。今、先生御指摘の部分も含めて申請者に聞いたほうがよろしいですか。

○ 山添委員

はい。

○ 三枝座長

事務局よろしいでしょうか。数字の余りにも不一致なこと、それは問い合わせの一つとしてありますし、それともう一つは、ラベルした部位によって吸収量が違うのではないかと。御指摘が今あったのですけれども、それも含めて考察を求めるといふことで山添先生、それでよろしいですか。

○ 山添委員

結構でございます。

○ 三枝座長

では、問い合わせるときに事務局のほうからそういう形で問い合わせただけですか。堀部さん、何かありそうですね。

○ 堀部課長補佐

問い合わせた何の答えが出てくるのかなというところが今少しイメージできなかったの

で。数字が小さ過ぎるのではないかということはオートラジオグラフィーの結果と比べれば指摘できるところではあるのですが、ラベル体によって違うことに関してはデータとして出ているのですけど何かと言われたときに、申請者にどう説明をしようかなというところで今ちょっと正直言うと考え込んでいたというのが率直なところでして、その生物学的な利用率の差も含めて考察をするというようなことを聞くという形になりますか。

○ 山添委員

聞き方にもよるけれども、15 ページの表 4 の場合も、トリアゾールラベルなのですよ、こっちも。だから、本来であれば、ここも低い濃度になっていいはずなのですよ、トリアゾールなので。低いほうで、フェニル基のラベルに比べると。ところが、この値が一番高いわけですよ。だから、三者の間に同じトリアゾールでも値が一致していないですよ。基本的にはどちらのデータということになるのですけど、濃度としては本来は、オートラジオグラフィーで濃度を読むというのはどういうふうにして読んでいるかよくわかりませんが、濃淡からだけ読んでいけば、そんなに正確には出てこないはず。普通は総体値しか出ないですよ、フィルムの黒化度から測るだけです。どれだけの時間露光させたかということによって、少なくとも長時間露光すれば濃くなるわけで、それをどうやって標準化して数値を出すかというのは相当難しい作業なのです。マイクロの、しかもこれ組織で見えていますから動物なので、マイクロのオートラでマクロと誘導どっちでも言いますが、拡大して見なきゃいけないので、それほど簡単な作業ではないので、総体値としてのデータは取れても、絶対値としてどういうふうに換算したのかということも疑問なのですね。

○ 堀部課長補佐

事務局の疑問で先生方にお手間をとらせるのは恐縮なので、聞き方をまた御相談させていただきます。すみません。

○ 三枝座長

それでは、今、山添先生が御指摘のように、オートラジオグラフィーで定量化するというのはかなり難しいと思いますので、それは先生、この際余り追求しないということによるしいですか。

○ 山添委員

はい。

○ 三枝座長

ですから、聞き方としては、最初のもとに戻りまして、余りにも表 2、それから 3、4 で数値の乖離があるので、そのところの数値を確認していただきたいというところでしょうか。

○ 永田専門委員

結構です。

○ 三枝座長

では、そういうふう聞いていただければと思います。よろしくお願いします。

それでは、まだ議論しなければいけないことがたくさんありますので、植物体内運命試験に進めたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

植物体内運命試験は、22 ページからになります。

23 ページの小麦②の (2) の試験については審議済の部分ですけれども、TRR の値のほか、括弧内の mg/kg の数字をわかる範囲で追記させていただきました。ほかの審議済の試験についてもできるだけ追記させていただいております。

23 ページの 19 行目からの小麦の試験ですけれども、こちらが追加されましたので追記させていただきました。

散布で試験が実施されておまして、主要成分は未変化のテトラコナゾールで、代謝物は 8 種類同定されていますが、1%TRR (0.1 mg/kg) 未満という結果になっております。

25 ページの 30 行目からの (7) てんさいの試験についても追記させていただいております。

こちらは、土壌表面に散布で試験が実施されております。可食部の根のほうで未変化のテトラコナゾールが主要成分として認められております。根のほうでは、代謝物 B、G など認められております。また、葉のほうでほかの試験で認められていなかった代謝物 J というのが認められています。

26 ページに田村先生からの疑問をいただいております。既提出のほうの (6) の試験では、代謝経路が、これは代謝物の記号になりますが、A-G-B-C というような経路が示されていたのですけれども、今回 A-G-C-J というのと、A-G-B と行くのが想定されておまして、これはなぜかという御意見をいただいております。

植物については以上で、28 ページから土壌中の試験で、こちらは全て審議済で、投与量について最近、乾土当たりの濃度を記載するよということになっておりますので、修正させていただきました。

33 ページになります。

作物残留試験成績で、まず、国内の成績について追加された試験のうち、荒茶の結果が最大残留値となりましたので、荒茶の数字 14.8 mg/kg に修正させていただきました。

また、34 ページになりますが、海外のデータが提出されましたので追記しております。

34 ページの 9 行目からは畜産物残留試験で、泌乳牛に混餌で投与しております。

すみません、17 行目なのですが、ちょっとわかりにくいのですけれども、全乳の値で 70 と 21 mg/頭/日の投与群のほうでは、全ての飼料からテトラコナゾールが検出されておりますが、7 mg/頭/日の投与群のほうでは試験期間を通じて検出限界未満、脱脂乳中でも一部を除いて 70mg/頭/日以外では検出限界未満というような数字が出ております。

説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

田村先生、よろしくお願いいたします。

○ 田村専門委員

今御説明のとおりです。ただ、てんさいの代謝経路がちよっと違っているというのがどうしてかなと思っただけですけれども、本質的なところでは問題はないと考えています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生の疑問に対して申請者に問い合わせをしたほうがよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

「このとおりです」と答えが返ってくるのだらうなと思います。

○ 三枝座長

では、問い合わせなくてよろしいですか、わかりました。

それでは、一般薬理以降に進みたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

35 ページをお願いいたします。一般薬理については、特に修正、追記などをしてございません。

36 ページから急性毒性試験になります。

1 ページおめぐりいただきまして 37 ページ、代謝物の試験について、1 つは、代謝物 M、N とテトラコナゾールの混合物で試験が実施されておりまして、そちらと、代謝物 G の結果を追記しております。いずれも 2,000 もしくは 5,000 mg/kg 以上という結果になっております。

38 ページの 5 行目から、急性神経毒性試験が追加されております。

200 mg/kg 体重投与群の雌雄で累積運動量、歩行運動量の低下等が認められておりまして、一般毒性及び急性神経毒性に関する無毒性量は 50 mg/kg というふうに記載させていただいております。

神経毒性についてはないという記載にはしてございませんで、今のように 50 mg/kg が無毒性量であるというような記載ぶりとさせていただいております。

高木先生から、体温についてなのですけれども、雄のほうで 200 mg/kg で低体温をとっておりまして、雌のほうも毒性としたほうがいいという御意見をいただいております。

少し抄録を御確認いただいたほうがいいのかと思いますので、該当するのが抄録の 121 ページになります。121 ページの表 2、雌雄の体温の経過が出ておりまして、雌のほう、試験 0 日で有意差が 200 と 800 についております。こちら対象群が 39℃と若干高目の数字が出ていて、これによるものだという説明ですけれども、実数字自体も投与前と比べると下がっていること、あと雄のほうは影響ととっていますが、この温度自体は雄とそう、体温自体、このゼロ日のものについては雄とそう変わらない。その後すぐ 7 日では 38.何度まで上がっていますけれども、そういった経過を御覧になって高木先生、そういった御

指摘されたかと思えます。どのように扱ってよろしいか御審議いただければと思います。

また三枝先生から、次のページになるのですけれども、雌の 200 mg/kg 体重以上投与群の体表赤色/黄色物質とは何かということで御質問いただいております、今の状態ではこれ以上の情報は得られてございません。

続きまして、39 ページになります。刺激感作については審議済です。

1 点、4 行目の最後のほうですね、「認められなかった。た。」となっております、修正させていただきます。

急性については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今、横山さんのほうから御説明がありましたけれども、この体温低下ですね、これ高木先生の御指摘も、その用量相関がありそうな感じがするのですけれども、浅野先生、これはいかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

雌のほうも加えるという話ですよ。

○ 三枝座長

はい。

○ 浅野専門委員

抄録の 121 ページを見ますと、実際体温低下している、有意差を持って低下しているというのが雌のほうですので、これを加えてもいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

私も雌のほうを加えるということでよろしいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、高木先生御指摘のように、これを加えていただきたいと思えます。

私の質問なのですけれども、これ体表が赤色/黄色物質って全くわからなくて事務局も困っているようなのですけれども、本質的でないので、これは別によろしいですね。何のことかさっぱりわからなかったという素朴な疑問です。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、その素朴な疑問に素朴な疑問返しになって恐縮なのですが、この所見、毒性でしょうか。

○ 三枝座長

私は違うと思うのですけれども、先生方はいかがですか。浅野先生。

○ 浅野専門委員

実際のこの状況を解釈してという話ですけれども、結構 800 mg/kg 死亡例が雌雄とも

出ていて、それからこの状態、多分錯綜の状態だと思いますので、分泌物とかそういったもので汚れているのかなという推論はできますけれども、それがしっかりと考察できていない場合には、ほかの所見もありますので、抜かしてもいいと考えます。

○ 三枝座長

小野先生、削除でよろしいですか。

○ 小野専門委員

はい、よろしいです。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 三枝座長

では、この項目は削除ということでお願いします。

○ 堀部課長補佐

雌雄とも削除させていただいて……。

○ 三枝座長

はい。

では、亜急性以降お願いいたします。

○ 横山評価専門官

39 ページお願いいたします。

まず、ラットの 90 日亜急性毒性試験です。

こちらについては、要求事項に対する回答などございましたが、少し記載整備などさせていただいております。また、この中に出てくる補正重量の取り扱いについて三枝先生から御質問をいただいております。ほかの部会でどのように判断いただいたかという例を説明させていただきます。

ほかの部会では、やはり同じように補正重量のみで統計検定がやってあるようなデータがありまして、それは補正重量で有意差がついていたのですね。そのときは肝臓の重量で、ほかに小葉中心性肝細胞変性とか病理も見られていて、肝に影響が出るということがわかっている剤で、その肝臓に影響が出るという情報と、あと実重量のデータが報告書から得られましたので、それが本当に増えているかどうかというのを御覧いただきながら、これはどうも肝臓の重量が増えると判断できるようだということで判断いただいて、結果としては、肝補正重量の増加という所見としてとっていただいているのですけれども、それら背景情報を踏まえて重量増加ということで御判断いただいたというような例がございます。

このような例がございまして、この試験に立ち戻りますと、抄録で、この試験につきましては、絶対重量、比重量の情報がありまして、補正重量以外では有意差がつかないというような、抄録ですと 129 ページになります。肝臓のほうは比重量の増加、ここにも表 32 にもございますけれども、比重量の増加も出ておりますが、絶対重量については有意差がないというデータ、腎臓につきましては、補正重量だけ有意差がついていて、絶対も

比重量も有意差がないというような結果になっております。これらを踏まえて御判断いただけるものかどうか御確認いただければと思います。

40 ページになりまして、マウスの 90 日の試験になります。

この試験につきましても、肝臓の補正重量増加というのが雌雄ともにございます。この試験では、補正した重量以外には有意差なしというような記載が抄録にございまして、この抄録の記載から考えると、絶対重量のほうでは有意差がつかないのではないかとこのように考えられます。この点も踏まえて御確認いただければと思います。

また、三枝先生と浅野先生から、小葉中間性肝細胞肥大ですけれども、小葉中間性肝細胞肥大が下の用量から出ていまして、この領域が拡大したのかどうかという疑問をいただいております。

亜急性は以上になりますが、よろしいですか。

○ 三枝座長

今、実は私、この委員会に関わらせていただいてから 7 年目なのですが、この補正重量というのが初めて出てきまして、素朴に解説をお願いしたわけですが、今説明していただいたのですが、一番気になるのは、コメントにも書きましたが、補正しないと有意差なしですよという、それをどう扱うかということですね。浅野先生は前、この補正重量というのは審議の中で見たことがおありですか。

○ 浅野専門委員

いえ、出てきていません。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私も初めてです。

○ 三枝座長

今、横山さんの御説明では総合的に判断するという事なのですが、総合的にというのは病理的变化があるかないかということが一つのポイントになると思います。それで、順繰りにいきますと、10 の (1) で腎補正重量増加とありますけれども、これは腎臓の所見がないですね。これの扱いはどういたしましょうか。小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

この場合、腎臓に関しては補正重量のみで病理の所見もないということで、この腎補正重量増加に関しては削除でよろしいのではないかと僕は思います。肝臓に関しては、病理、肝肥大が出ていますので補正重量、あと比重量も出ていますので、そのまま残すという形でよいのではないかとこのように思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

私も全く同じ意見です。ラット、マウスに関しては、腎臓については、ほかの長い試験も所見は取れていませんので、ここで補正重量だけというので有意差がついているというのを毒性所見として載せる必要はないと考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、表 32 の腎の補正重量増加は削除ということでお願いします。

それと、(2) の中間帯肝細胞肥大、これは私と浅野先生と同じような疑問があったのですが、量が増えて病変が拡大したのではないかというふうに私は考えたのですが、浅野先生いかがですか。

○ 浅野専門委員

ちょっとこのコメントを書かせていただいたのですが、抄録の 133 ページにその表が出ています。そこで 625 の雌で中心性が 10 例ですね、それから中間性というか、この後は中間帯としておりますので中間帯のほうが適切だと思いますけれども 4 例、これが同じ動物で出ているのであれば、中心性から中間帯まで広がったと解釈しました。

○ 三枝座長

これは同じ個体かどうかは確認できますか。

○ 堀部課長補佐

検査動物 10 例で、中心性肝細胞肥大は 10 例に出ていますので、全ての動物に中心性の肝細胞肥大が出ていて、4 例に中間帯のものが出ているということなので、同一動物のうちの 4 例だと思います。

○ 三枝座長

そうしたら、浅野先生の御提案どおりの表現にさせていただいたらどうかと思うのですが、小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

私もそれで結構です。

○ 三枝座長

625 の雌の書きぶりですね、肝細胞。

○ 堀部課長補佐

中心性から。

○ 浅野専門委員

そうですね、中心性から中間帯の肝細胞肥大というのがいいと思います。

○ 堀部課長補佐

そこを 625 で改めて書き直すという形でいいですか、625 の項に。25 で中心性は下で見えているので、625 で書き直すような。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

はい。三森先生、今のところで何か御意見いただけますか。

○ 三森委員

よろしいのではないのでしょうか。やはり病変が拡大したということだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、慢性及び発がん性のほうに進んでいただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 横山評価専門官

41 ページお願いいたします。イヌの試験です。

こちらは確認事項ということで回答が出ております。

90 が今この評価書（案）では NOAEL になっておりますが、EPA では 90 は腎臓の所見、重量増加と病理をとっているということで確認がなされました。腎皮質尿細管肥厚、この用語については適切でないということで腎皮質尿細管上皮細胞肥大というふうに修正はいただいておりますが、こちらと小葉中心性死亡沈着と小葉中心性肝細胞の「明瞭化」と言っていますが「淡明化」ですか、こちらについて 360 で出ている程度の強いものと比較して NOAEL が何か再度考察することということで回答が出されております。

いずれも 90 ppm で認められたものについては、軽微な変化で毒性量は 90 だという回答が出ているところです。

まず、病理のほうについてなのですけれども、回答書のほうに論点となる程度の低いほうの写真がないという御指摘をいただきまして、本日の机上配布資料 2 としてお配りさせていただきました。

まず、机上配布資料、資料の中の一番後ろについているかと思うのですが、表のほうですが、こちらが小葉中心性肝細胞淡明化の軽微と診断された雌の 90 の 1 例の写真になります。

裏を御覧いただきますと、尿細管の上皮細胞肥大の写真なのですけれども、軽微と診断された 90 ppm の雄の写真が入手できないということで、360 ppm で同様に軽微と診断された別の動物の写真を添付させていただいております。診断基準は同一のラボで同じ診断基準で診断したというふうには聞いております。この写真御確認いただければと思います。

程度の強いほうの写真につきましては、机上にチューブファイルで配布させていただいております回答についての回答書の中に入れてございます。要求事項 2 というタブがついているところの中に写真が入ってございます。

まず、病理についてはその点と、あと三枝先生から写真を御覧いただいて「小葉中心性」ではなくて「び慢性」ではないかという御指摘、あと脂肪沈着と淡明化というのは同一所見ではないかという御指摘をいただいております。

あと病理の関係で、腎臓の先ほどの肥厚ですね、こちらについて尿細管の上皮細胞肥大に修正しました。あと「枯死細胞」というのは「アポトーシス」ということで修正させていただきます。

続きまして、腎臓の重量に関してです。

すみません、浅野先生に算していただいた対照群に対する、これは雄のデータについて計算いただいたのかと思うのですが、42 ページの中ほどに絶対重量と比重量、90 ppm ですと絶対で 120%、比重量で 111%、360 ppm ですと 169%と 177%というふうにお示しいただいております。

ちなみに、浅野先生、これ雄ですよ。

○ 浅野専門委員

そうです。

○ 横山評価専門官

ちなみに雌のほうですけれども、90 のほうの絶対重量は 106%、比重量が 104%というふうになりました。すみませんでした。

こちら 90 ppm の扱いについて御審議いただければと思います。

臓器重量、イヌについても補正重量の増加のみで所見を取っているものがございます。これにつきましては、今日机上配布させていただきました資料に絶対数量の数字が載っております。また後で御指示いただけましたら数字のほうを御紹介させていただきますので、お願いいたします。

イヌの試験については、これらについて御審議いただければと思います。

続きまして、43 ページ、ラットの併合試験になります。

まず、確認事項、44 ページの下のほうからになりますけれども、確認事項 4 に対する回答ということで説明が出てきております。

骨ですとか歯の所見、あと脳陥凹が出ておりまして、これらについての毒性学的な意義が説明されました。テトラコナゾールの代謝によって生じたフッ化物が原因のものであるという説明がなされております。

これに関しまして、高木先生からは、雄だけにこの所見が認められておりまして、原因は何でしょうかという質問をいただいております。

お戻りいただきまして 44 ページになります。

雄の 1,280 ppm なのですけれども、頭蓋骨の白色化と脳陥凹、こちらについては肉眼所見でして、小野先生から御指摘いただいております。

前回の審議では、これらの骨の所見が重要なのでということでここに記載がされたという経緯はございますが、一方、病理のほうの所見としまして、640 ppm 以上のところに頭蓋骨と頭頂骨の肥厚というようなものも出ておりますし、これと脳の陥凹について関連するような所見でもあるかと思っておりますので、こちらへんあわせて御審議いただきまして、この 1,280 ppm の肉眼所見の扱いについて御審議をお願いできればと思います。

また、この所見の表の中に、やはり腎臓、副腎、下垂体、補正重量だけで所見と取っているものがございます。こちらについて抄録のほうでは、補正を行わない場合はいずれの場合も重量に有意差はないというような説明がございましたので、その点もあわせて御検討ください。

表 38 ですけれども、抄録の修正がなされまして、80 ppm ですけれども、好酸性/くもり硝子様肝細胞というのがございましたので追記させていただいております。

45 ページにまいりまして、マウスの発がん性試験です。

この試験では、47 ページになりますが、まず確認事項に対する回答といたしまして、「脂肪組織減少」の発生部位と意義について説明がなされました。特定臓器における内臓脂肪量を示すのではなくて、皮下脂肪量を肉眼的に判断したもので、毒性学的意義は小さいという説明がなされております。

次に、確認事項 6 といたしまして、こちらは良性腫瘍、悪性腫瘍という分類がなされていたものについて確認がされまして、表 41 のとおり、肝細胞腺腫と肝細胞がんであるということが確認できました。

本文中の記載としまして、こちら、これらの「発生頻度の有意な増加が認められた。」というふうにまとめさせていただいております。

それと、47 ページの一番上になりますけれども、高木先生からのコメントで、「精子減少の機序はなののでしょうか？」というものをいただいております。後ほど説明させていただきますが、その他の試験で評価書（案）ですと 58 ページになるのですけれども、ホルモンの測定がなされておまして、こちらは少し説明になるのかと思っておりますが、こちらのほう、マウスで所見が見られている一方で、ラットで試験が実施されていることについても、やはり高木先生から御意見いただいているところでございます。

あと 46 ページの表 40 については、先生方から御意見いただきまして、所見の修正などさせていただいております。

長期については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、順に審議したいと思います。

(1) のイヌの件ですけれども、まず言葉の上から言いますと、浅野先生にも修正していただいたのですが、やはりこれは上皮細胞の肥大とはっきり言ったほうがよろしいと思うのですが、いかがですかね。

○ 浅野専門委員

そのように考えました。

○ 三枝座長

それと、それに伴ってですけれども、追加の資料で今日机上配布で軽微なというこれが出てきましたけれども、先生方御覧になっていかがでしょうか。小野先生、どうでしょうか。

○ 小野専門委員

この写真が不幸にも腎臓の 90 ppm で軽微な変化が出たと言われる動物のものでないという部分もありまして、そういう意味でもこの写真で判断するのは難しいのですが、イヌの試験で 4 匹しかいないという状態で、病理の個体表はもらわなかったのですが、90 ppm の腎臓の重量、浅野先生は平均で 120%増加と計算されていますけど、その一例、917 に相当する動物はやはり 4 匹の中でも高い値を示していますので、その上の用量で出てくる所見と同じ所見ですから、そこにつながっていくものであると考えれば、4 例中 1 例しかないとはいえ、ここを毒性として取るのが相当なのではないかというふうに僕は考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

この写真を見ると、やはり尿細管の上皮は肥大していると思います。そして、これに対応するのが高用量のほうですよ。それが Figure の 8、12、13 になるわけですか、ですよ。これを見ても若干程度的には軽度ですけども、高用量につながる毒性所見、これが確実に見えていると思いますので、やはり 90 というのは毒性量として取るべきではないかと考えます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生方、重量も増えていることだし、形態的にも 360 の著しい例につながるような病像であるということですから取るということですけども、私もそれでいいと思いますけれども、三森先生、コメントいただけますか。

○ 三森委員

917 の写真がないので何とも言えないのですが、小野先生がおっしゃるように、個体別の腎重量がやはり 917 は増えていますね、取らざるを得ないのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、この 90 ppm の尿細管上皮に対する影響は毒性として取りたいと思いますので、よろしく願います。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

それとあと肝臓のほうですけども、今日いただいたやつで小葉中心性というのは、実は前いただいたやつで脂肪染色と強拡大の写真を見ると小葉性かどうかわからなかったというか、び慢性ではないかという印象を受けたものですから、今日いただいたやつで小葉中心性で問題ないと思いますけれども、浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

小野先生、よろしいですか。

○ 小野専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

ですから、高木先生も御指摘ですけれども、この 90 ppm は取るということで。そうすると、無毒性量が1つ下がって 22.5 ppm、もう既に 0.73、0.82 ということになりますけれども、それでよろしいですね。

○ 小野専門委員

はい。

○ 三枝座長

この分を訂正していただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、雌の肝臓の所見は、90 は小葉中心性の肝細胞の淡明化が下におりる。脂肪沈着も下に落とす。

○ 三枝座長

いえ、これはそうか、肝臓の……。これは先生方に伺いたいのですけれども、私忘れていました。一つは、気になったのは、雄でも中心性の淡明化というのはコントロールでもあって、それと比べてどうなのかなというのがあったのです。中心性の淡明化というのはあれなのですけれども、今日机上配布していただいた雌の小葉中心性肝細胞淡明化、これを有意なものとするかどうかというのは、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

これちょっと確認なのですが、コントロールでは出ないということですか。

○ 三枝座長

雌ではないけれども、雄では1例あります。

○ 堀部課長補佐

表は抄録の 143 ページに数字は記載がありますが、三枝先生おっしゃったように、淡明化については雄ではコントロールで1例、雌はゼロです。

○ 浅野専門委員

今配布していただいた写真が 914、雌の1例ですよね。これは淡明化、小葉中心性のあると思いますので、これも加えたほうがよろしいかと思います。

○ 三枝座長

小野先生、それでよろしいですか。

○ 小野専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

ですから、雌の肝臓の小葉中心性淡明化は 90 まで下げる。90 以上ということですね。

○ 堀部課長補佐

すみません、雌の脂肪沈着はいかがでしょうか。90 でも 360 でも 1 例ずつ出ております。

○ 三枝座長

先に言ってしまいますけれども、私は同じものを言っているのではないかと思ったのですけれども、先生、どうでしょうか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 三枝座長

小野先生、いかがですか。

○ 小野専門委員

そうですね、これも個表がないので、違う個体である可能性がないとは言えないのですが、多分同じものなのではないかなとは僕も思います。

○ 三枝座長

そうですね、確認しなければいけないのですけれども、脂肪染色をした上でこう言っているのかどうかなのですよ。それが同じ個体であるかどうかということで話は変わってくると思いますが。

○ 小野専門委員

一応この結果の文書を見ると脂肪染色はしていると思うのですよ。ただ、その個体と同じかどうかまではここからは読み取れないので、もし事務局のほうで個表があれば確認していただければ。

○ 横山評価専門官

すみません、ちょっと御確認いただければと思うのですが、チューブファイルの回答資料の要求事項 2 の茶色っぽいタブのところをおめくりいただいて、要求事項②、この茶色い紙のすぐ次のページになります。

○ 堀部課長補佐

薄いほうの 1 ページ目です。

○ 横山評価専門官

これの要求事項②の仕切り紙を 1 枚開いていただいて、回答の一番下のパラグラフで、報告書によると、これらのうち 90 及び 360 ppm 投与群各 1 例は、上記の小葉中心性脂肪沈着が確認された個体と同一との記載がありますということで、これが雌の淡明化のパラグラフに記載がございまして。

○ 三枝座長

ということは同一個体で、淡明化が脂肪沈着であるということが確認されたという理解でよろしいですか。

- 堀部課長補佐
同一個体で、一応、所見として両方認められているということです。
- 三枝座長
ということは、淡明化と脂肪沈着が同じものである。
- 横山評価専門官
個体は同じ。
- 三枝座長
同じ部位かどうかは。
- 堀部課長補佐
そこまでは。
- 三枝座長
多分同じでしょうね。
- 小野専門委員
多分同じだと。染色で染まったかどうかというだけの話だと思いますので。
- 堀部課長補佐
だとすると、所見の取りまとめ方として、例えば、どちらか一方をピックアップして、脂肪染色は特殊染色で染めたもので、淡明化はそれをやっていないということであれば、淡明化のほうがより如実なのか、それとも脂肪染色のほうを確たる手段として、どちらかに所見を一本化できる可能性があるということですよね。
- 三枝座長
テキストには淡明化としてあるので、淡明化でよろしいですかね、まとめた表の中の表現としては。浅野先生、いかがですか。
- 堀部課長補佐
併記するのも一つの手法だと思うので、併記して 90 におろすか、どちらか一本化していただくか。抄録でも両方の所見出てきますので、そこは併記のままであれば、それもそれで一つの手だと思いますが。
- 三枝座長
併記という形でどうでしょうか、「淡明化（脂肪沈着）」とか。
- 堀部課長補佐
「淡明化（脂肪沈着）」で、それを 90 で。
- 三枝座長
90 以上ですね。
イヌのところはそれでよろしいでしょうか。ほかにございますか。
- 浅野専門委員
コメントに書かなかったのですけれども、今ここで 360 ppm の雄で前立腺補正重量増加とあります。これも先ほどの議論からすると削除がいいと思います。個体別表を見ても、

コントロールでやたら低いのが 2 例いるのです。それが引っ張っているような形で、あとドースディペンデンシーもありませんので、これは削っていいと考えます。

○ 三枝座長

それでは、表 36 の前立腺のこれは削除ということでお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。先生、すみません、今、90 ppm 雄の腎皮質尿細管上皮細胞肥大と雌の肝臓の所見を残して表に記載するということになったので、評価書本文の 10 行目から 13 行目までの記載が不要になりましたので、90 は投与の影響と取らないという記載してあるくだりなので、ここを削除いたします。

○ 三枝座長

そのようにしてください。お願いします。

では、次に進みまして、(2) のラットの発がん性試験ですけれども、ラットでは腎臓や副腎の所見というものは記載がないので、この網かけの部分は表 38 から削除ということでよろしいですか。

あと、頸部リンパ節肥大という、これはちょっと原因がわからないけれども、これはいかがいしましょうか。640 ppm 以上の雄ですね。これも削除でよろしいですか。

○ 小野専門委員

結構だと思います。

○ 三枝座長

よろしいですか。では、これも削除ということでお願いします。ですから、網かけの部分は全部削除ということで。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

次に、脳陥凹というところで議論したいと思いますが、これは回答の要約で説明は十分だと思いますけれども、小野先生から脳圧迫という追加がありますが、脳陥凹だけでは足りないのでしょうか、よろしくお願いします。

○ 小野専門委員

この回答の内容から判断として、640 以上で認められている頭頂骨の肥厚からくる、これは脳陥凹自体は病理変化ではなくて肉眼所見ですね。その原因としては、だから頭頂骨の肥厚があって、さらに 1,280 では病理所見としては脳圧迫というのが取られていたもので、ここは肉眼所見ですので、そっちは削除して、病理のほうだけ残せばいいのかなというふうに僕は思ったという次第です。

例えば、切歯の蒼白化みたいに病理変化はありようがないような肉眼所見であれば、それは書いておいていいと思うのですけど。

○ 三枝座長

そうしますと、頭蓋骨の白色化は残してもよろしいですか。

○ 小野専門委員

まあ、そう。

○ 三枝座長

肉眼所見であっても、この剤による影響がはっきりしているものは残すということで、今、小野先生からお話のあったように、これは残すという方向でお願いします。浅野先生、それでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

はい。

○ 堀部課長補佐

そうすると、確認ですけれども、脳陥凹を削除してほかの所見は残るという形にさせていただきます。

それと 1 点、脳陥凹の真下なのですけれども、「小葉中間性」と書いてあったところに、高木先生が「帯」という言葉を入れていただいたのですが、これは恐らく「性」という言葉を消さなきゃいけないものの消し漏れですよ。 「中間帯性」になっているので。「小葉中間帯」でいいですよ。

○ 小野専門委員

それでいいです。

○ 三枝座長

そうですね、「性」は抜いてください。

○ 三枝座長

これも先ほどとの絡みなのですけれども、80 ppm 以上で中心性肥大ありますよね。だから、これを先ほどと同じ理解にするのか、別物とするかということもあるのですけれども。

○ 小野専門委員

同じで。

○ 浅野専門委員

同じで。

○ 三枝座長

同じとしますと、中心性及び中間帯という表現になりますけれども、前のに合わせれば。どちらがよろしいでしょうか。

○ 小野専門委員

同じ、それで。

○ 堀部課長補佐

中心性から中間帯。

○ 三枝座長

それでは、「中間帯」を「中心性から中間帯」というふうにさせていただきますか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

あと、高木先生のほうから、なぜ雄だけかというのは、先ほどの横山さんの説明でよろしいと思うのですけれども、高用量では雌はやってなくということで、それでよろしいですね。先ほどの御説明のとおりでいいと思いますので、高木先生のコメントは高木先生にそういうふうにご答えていただければと思います。今日御欠席ですけれども。

あと(3)の80週のマウスの発がん性試験ですけれども、これは表の修文が若干高木先生と私とありますけれども、これは特に先生方コメントございますでしょうか。

あと、腫瘍が出ているのですけれども、それに絡むとは思いますが、肝補正重量増加はどういたしましょうか。まあ、これは他の変化があるということでもよろしいですかね。

腎臓は所見がないのですけれども、腎の補正重量は削除ということでもよろしいですか。

○ 小野専門委員

そうですね。雄の最高用量では乳頭壊死とか出ているので、全くないというわけではないのですが、90 ppmから取るというのはちょっと取り過ぎになりますので、補正重量に関しては削除でよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

浅野先生、よろしいですか。

○ 浅野専門委員

重量は増加に対応する病理所見もないと思いますので、削除でいいと思います。

○ 堀部課長補佐

雌雄とも削除でよろしいですか。雌800のところには腎の補正重量の変化がありますが。

○ 三枝座長

雌雄とも削除をお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 三枝座長

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

今、表40ですね、46ページの。

○ 三枝座長

はい。

○ 三森委員

雄のほうですが、精細管や精子形成のところを抄録のほうで見ると少し合わないです。

180 ページを見ていただけますか。これは途中ですかね、ごめんなさい。全動物で見るとはですね。

○ 堀部課長補佐

全動物、182 ページに。

○ 三森委員

そうすると、1,250 で精細管萎縮が 1,250 ですね。精子形成減少が 800 から。精子の消失は有意差がついているので……。

○ 堀部課長補佐

90 から。

○ 三森委員

90 からということですね。要するに、精巣毒性があったということですね。すみません、私勘違いしていました。

○ 堀部課長補佐

すみません、1,250 ppm の雌雄で、腹部腫脹という肉眼所見が上から二つ目にございました。恐らく腫瘍性病変ございますので、肉眼所見があってもおかしくないの、これ削除させていただきます。

○ 三枝座長

これたしか抄録に書いてあったと思うのですが、腹部腫脹を認めて、死んだやつは肝臓で腫瘍があったとかということはなかったですか、何かそんな記載があったような気がして。ただ、生き延びたやつについては腹部腫脹はなくなったような記載はなかったですかね。でも、腹部腫脹はなくてもよろしいと思うのですけれども、先生方いかがですか。では、削除ということで。

あと山手先生が御指摘の脂肪組織の減少というのは、これはなくてもいいような気がするのですけれども、先生方、いかがでしょうか。この説明で十分だと思います。ですから、脂肪組織減少ももう削除してあるのかな。

○ 堀部課長補佐

入っていないです。

○ 三枝座長

ないですね。あと肝臓の腫瘍発生については事実は明らかなので、このまま残していただきたいと思います。

あと先生方、何かございますか、慢性毒性/発がん性で。

○ 浅野専門委員

一つさっきのコメントのところですね、47 ページの脂肪組織減少の、この内容でいいのですけれども、最後に「毒性学的意義が小さい」というのは引かかるのです。体重の増加を抑制する、これはやはり毒性としては一番重要なところですよ。回答者のこういう判断がちょっと気になります。

○ 三枝座長

体重が減っているということは毒性の一つの目安ですから、おっしゃるとおりだと思います。

それでは、次の生殖毒性のほうに入りたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

48 ページからお願いします。

ラットの 2 世代の試験で、こちらにつきましては抄録の記載整備にあわせて表 43 の肝臓と腎臓の重量について修正させていただきました。こちらは絶対重量と比重量の両方ございました。

表 43 の雄の親の F₁ ですけれども、比重量の増加だけが残ることになってしまいますので、念のためこれは残しておいてもよろしいか御確認いただければと思います。あわせて雌のほうの腎臓も比重量のみの変化となっておりますので、こちらも御確認いただければと思います。

49 ページにまいりまして、こちらも審議済のところではございましたが、水腎症と水尿管の発生増加が高用量で認められておりまして、その下の用量から母動物で体重増加抑制などが認められておりましたので、少し催奇形性のところの記載ぶりを修正させていただいたのですが、御確認いただければと思います。

ラットの試験はあと 50 ページにまいりまして、表 44 です。投与群のところの記載が少し、数字は合っているのですけれども、単位のつけ方とか少し統一性がございませんので、すみません、修正させていただきます。

あと胎児の 100 mg/kg の所見の「小型及び大型胎仔」の「仔」が間違えておりまして修正させていただきます。

あと、こちらも腎臓の比重量増加だけの変化がありますので、御確認いただければと思います。

50 ページのウサギの試験では審議済ですけれども、催奇形性は認められないという結果です。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。納屋先生、お願いいたします。

○ 納屋副座長

2008 年か 2009 年に一回自分で見た剤なので、本来はここで新たなコメントがあるというのはおかしいはずなのですが、おっしゃるとおり、当時とちょっと書きぶりが少し変わったようなことがありますのでコメントさせていただきますと、表 43 の肝臓については病理検査をやって所見も出ているので、比重量のみの変化でも残すというのは一般毒性と歩調をとるということでよろしいかと思います。

腎臓は、多分検査をしたのだからけれども変化がなかったということで考えれば、腎臓

の比重量の増加というのは削除するほうがいいだろうと思いますので、雄も雌もそのような形でいいのかなと思います。

それから、49 ページの (2) ラットの発生毒性試験では、母動物に影響が見られた用量で水腎症並びに水尿管の発生が増加したという事務局の修正案に同意いたします。

表 44 につきましても、先ほどの表と同様で、ここは肝臓の病理組織を見たかどうかはわかりませんが、よそとの整合性を図るという意味では、肝臓は残して腎臓は取るという形でよろしいかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、今、納屋先生の御指摘なされたところを修正していただいて、特に問題はないですね。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

先生、1 点だけすみません。繁殖試験なのですけれども、当時は恐らく 70 ppm の親動物の雌で摂餌量の減少だけを、49 ページの表中なのですけれども、摂餌量だけで取っています。今の専門調査会の一般的なルールですと、摂餌量の減少は体重増加抑制の認められたドーズで取るということになるので、1 個上の 490 で体重増加抑制が雌にありますので、この 70 ppm だけで見られる餌を食べないというのは一般毒性だと毒性所見ととらないのですけれども、いかがいたしましょうか。

○ 納屋副座長

いただいた抄録の該当部分を確認して答えたいと思いますので、少々お時間をください。

○ 堀部課長補佐

はい。繁殖の抄録のページ数ですけれども、表としては 186 ページになるかと思えます。この表を見る限り、70 の摂餌量減少がないのですよね。検体摂餌量、親動物の真ん中にありますけれども。

○ 納屋副座長

多分当時これを起草したときには、191 ページの文章があるのですよ。親動物に対する影響として、一般状態の項の次に、飲水量、摂餌量及び飼料効率というところがあって、その表よりももうちょっと 3 行ぐらい上ですか。一方、F₀ 世代における哺育期間中の母動物の摂餌量は 70 及び 490 投与群で哺育後期に減少したというふうに書いてあって、これをもとに多分この表が生きてきているのではないかなと、当時のいきさつを正確に覚えているわけではありませんが、表中の数字に影響がないにもかかわらずこういうふうな記載を残しているというのは、ここの文章をやはり尊重したのかな。申請者がこの用量については摂餌量の減少を毒性と判断したので、そのときはそういうふうにしてその評価を尊重したというふうな今推論ができるのです。ということで、あえて外さなくてもいいのではないかなと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

というか、先ほど申し上げたように、セットでないところを今、一般毒性のほうですと、体重増加抑制と摂餌量の変化がセットで動いているところを毒性と判断をしていただいているので、一般的なルールからはやや外れた取り扱いになるので、どうでしょうかということなのです。

○ 納屋副座長

わかりました。そうしたら、ここのオリジナルデータの個別表を出してもらってください、それから判断することにします。ここ保留です。今日は多分もめますよ。

○ 堀部課長補佐

先生これ、逆に哺育期の 70 ppm の雌の体重がほとんど増えていないですよ。そのことと関連するという解釈はできますか。

○ 納屋副座長

親が餌を食わなかったら、多分、泌乳量とかおっぱいの量が減ってきますので、そうすれば子供の体重というのは当然下がりますね。

○ 堀部課長補佐

親の哺育期間の体重が、今の 186 ページに表があるのですけれども、この今の摂餌量は変わらないと申し上げたところなのですけれども、そのちょうど真上に体重変化というのがあって、ここで 70 ppm の保育期間の親動物の体重がほとんど増えていないですよ。ほかの群は 10 g 以上増えているのですけれども、ここが 8.7 ということで低い数字になっていて、先ほど先生お示しいただいた 191 ページも、保育期間中に餌を食べなかったと書いてあるので、そのことと、この体重が増えなかったことがリンクしているのであれば、一般的なルールとも実はフィットしてくるなど、今逆に思ったので、保育期間中の体重が増えませんでした、餌も食べませんでしたということで 70 ppm で体重もセットかなという気もいたしまして、すみません。

○ 納屋副座長

子供の体重が減っているというお話ではなくて、保育期間中の親の体重が有意差はないけれども下がっていて低置であって、そのときに申請者が有意ではないけれども摂餌量も下がっているというふうに認めているということですよ。だから、こここのところについては体重も下がっているというふうに一緒にセットで書いたらどうかという提案ですか。それであれば大丈夫だと思いますけども。

○ 堀部課長補佐

すみません、それでは、そうさせていただきます。

○ 三枝座長

今のは表の中の表現ということですか。

○ 納屋副座長

すみません、事務局と私だけでやりとりをしております、周りの方にはわかりづらかったと思いますので御説明いたします。

48 ページの表 43 の次のページに行って、親動物の 70 ppm 以上というところの 2 つ目のカラムに、今、摂餌量減少というのがぼつんと出てきていて、ここに体重増加抑制という数字を追加するという話を今、堀部さんとの間でやっておりました。

○ 堀部課長補佐

すみませんでした、そのとおりです。

○ 三枝座長

それは「哺育期間」という言葉は必要ないですか。

○ 納屋副座長

「哺育期間中」というふうなのをつけておいたほうがわかりやすいですね。農薬抄録の中を見ると、どこにも統計学的な有意差は出てきていませんので、何をもって判断したのかというのが第三者の方にもわかりやすい説明が必要だと思しますので、そのようお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。すみません、それで。ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、遺伝毒性に移りたいと思いますけれども、遺伝毒性は審議済ということですが、増村先生から修文いただいています、増村先生、何かございますでしょうか。

○ 増村専門委員

事務局に修正していただいた語句の修正以外に特に追加のコメントはありません。全部の試験で陰性の結果です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、その他の試験で未審議のところをお願いいたします。

○ 横山評価専門官

未審議のところ、審議が必要な部分ですね、53 ページになります。

確認事項 7 の回答として回答が出てきております。

ラウリン酸の 11 水酸化酵素活性がフェノバルビタールでは誘導されているが、テトラコナゾールでは阻害されていることについての考察です。

総 CYP 含量に対する誘導効果はフェノバルビタールより明らかに高いにもかかわらず、CYP1A ですとかこれらに対する影響がフェノバルビタールより低いということで、今回測定しなかった分子を誘導している可能性について述べられています。

あと表なのですけれども、表 49 を初め表 51 以降につきましても、どのくらい増加したかわからないのでということで、永田先生からいただいております、コントロール群に対する値を追記させていただきました。あと表 49、小野先生から修正いただいております。

あと小野先生からの御指摘で、1,250 ppm の雄ですね、こちら有意差がございません

でした。有意差がない中でも増加というふうに残しておくべきかもここは書かないかという
ことで扱いについての御指示いただければと思います。

あと本文中、53 ページの 13 行目からの本文中についても御修正いただいております。

続きまして、55 ページ、56 ページについては、同様に表の修正をしております。

58 ページ、先ほどの精子の関係のところ、性質に及ぼす影響のところになります。

先ほど説明させていただいたとおり、高木先生からコメントをいただいております。

また、58 ページの 8 行目ですけれども、エストラジオールの値が 0 で、これを影響として
入れなくてよいかという御指摘です。

確認事項の 8 としまして、発がん性について腫瘍が発生しているのが、発がん性試験
で腫瘍が発生しているのがマウスなのですが、細胞増殖活性については、メカニズム
試験をラットで実施しております、このことについて考察が出てまいりました。

肝薬物代謝酵素誘導試験は、ちょっと前のページになりますけれども、ラットとマウス
で実施されておまして、同程度のフェノバルビタール類似の酵素誘導能が確認されてい
て、59 ページに続きますけれども、このフェノバルビタールの細胞増殖反応にラットと
マウスで差がないので、これについてはマウスでは実施していないけれども、発生機序を
説明できるという説明が出されております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、(2) の薬物代謝酵素誘導試験ですけれども、小野先生、
109%、いかがいたしましょうか。

○ 小野専門委員

僕自身、酵素活性を測ることは余りないのですが、109%で影響、それぐらいたらつく
のではないかなという気がしましたので、有意差もないですし、ここは取らなくてもいい
のかなと。

○ 三枝座長

永田先生、いかがでしょうか。

○ 永田専門委員

今の話は表 49 ですね。私としては、これはほとんど変わらないと思います。だから、
実は後のコメントで数値を入れていただきたいというふうなことを申したのは、そのへん
を含めて、数値があるし、私たちは数字をずっと見て、それを信用しているところがあり
ますので、やはりその数値を見て判断したほうがいいということからすると、この一番上
の値というのは、これはほとんどコントロールと同じだと思います。

○ 三枝座長

あとほかの、例えば 118 から 121 あたりはいかがですか。

○ 永田専門委員

結局、有意差があるかどうかという話になっちゃうのですがね、ちょっと話変わります

すが、例えば P450 の含量が例えば 1.1、1.2 増えたという場合は、これはもう確実に増えているのですが、酵素活性の場合は、例えば P450 が 1.1 倍、1.2 倍増えても、酵素活性は場合によっては 3 倍、4 倍増えることがありますので、それからすると、1.28 倍とか 1.3 倍というのはどうかなというふうな気はしますが、私は有意差があればこのまま残してもいいかなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。事務局で数字を入れてくれたのですけれども、こういう表現でよろしいですか。

○ 永田専門委員

ちょっと幅がありますけれども、これは仕方ないですね。個人的な私の意見としては、こちらのほうがどのくらいの酵素誘導があったかというのが見られますので、私はこちらのほうがいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

飛びまして 57 ページ……。

○ 堀部課長補佐

すみません、今の 53 ページなのですけれども、本文 13 行目から 14 行目のところを、小野先生と高木先生から違ったように修文していただいた結果が決着がつかないので、どうしたものかと思って御相談をさせていただきますが、いかがでしょうか。

小野先生の御修文は、テトラコナゾールをマウスに 4 週間投与することにより、肝薬物代謝酵素の誘導が認められたという修文で、高木先生の御修文は、テトラコナゾールをマウスに 4 週間投与により肝薬物代謝酵素誘導が認められたになるのだと思うのですけれども、余り大意は変わらないのですが、文章からいくと、4 週間投与することにより、肝薬物代謝酵素の誘導が認められたというのが多分すわりがきれいかなと思うのですけれども、それでよろしいですか。

○ 三枝座長

高木先生のコメントは、フェノバルビタールと変わらないので削除したというのは、これはちょっと意味がわからないのですけれども。

○ 堀部課長補佐

それは多分、14 行目以降の削除の部分だと思います。

○ 三枝座長

小野先生の表現でいかがでしょうか。

○ 小野専門委員

前半部分に関しては、どちらでもよいと思って、ここの修正の意図としては、「考えられた」というのを削除してほしかったのです、「認められた」としてほしいというのが意図です。

○ 堀部課長補佐

はい。後半は。

○ 小野専門委員

後半に関しては、僕は特に手を入れなかったような気がしますけど、削除でもいいのかなとは思いますが。

○ 三枝座長

永田先生、削除でよろしいですか。

○ 永田専門委員

私はこのまま残したほうが良いと思うのですね。あくまでもPBと比較してどれだけ同じだったか、違ったかというのを書いてありますので、これはやはり残したほうが良いのではないかと思います。

○ 三枝座長

それでは、前半は小野先生の修文で、後半はそのまま残すということでお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい、ありがとうございます。

○ 三枝座長

あと高木先生の、何でマウスで認められたのにラットでやったかというのは、これは回答の要約を認めるかどうかですけれども、心情的には同じ動物をなぜ使わなかったのというのはわかるのですけれども、この回答でよろしいでしょうかね。

○ 三森委員

今回発現しているのは、精巢毒性はマウスであり、肝発がん性もマウスですね。一方、メカニズム解明ということでやっているのかもしれませんが、種が違うということは明らかにしておくべきです。ここでこのコメントに対する回答を了承したということは、この内容で当専門調査会としては了承したというようにとられかねないのではないのでしょうか。

事務局に伺います。通常、評価部会で、評価要請者がメカニズム解明試験をしてきた場合に、最後のところに総括のような形でまとめを作成して、以上のことからこのようなことが考えられるなどの文章を入れていましたか。

○ 堀部課長補佐

書ける場合であれば。

○ 三森委員

書けない場合は。

○ 堀部課長補佐

書けない場合は書きません。事実のみの場合もあります。というのは、考察ができない場合に、専門調査会として評価書に書いてしまうと、それはスペキュレーションになってしまうので、書けなければ書きません。

○ 三森委員

評価ができなかったという文章も入れるのですか。

○ 堀部課長補佐

それも入れないで、評価ができる、できないというよりは事実だけを淡々と書くか、あるいはクリアにメカニズムがそこからある程度読めるよねというような場合には、読めると書く場合と、それからもう一つあり得るのは、メカニズムが明らかにできなかったという書きぶりはたまにします。ですけれども、ただ、明らかにできなかったと書く場合には、明らかにできなかったが、多分こんなことだろうと考えられたという文面が続く。ここまですべて言ってもいいかなという相場観があるときには、よくわからないけど、スペキュレーションでこうでしたと書くことはあるのですけれども、それもできない場合には、淡々と試験の事実だけを並べているケースもありますので、それはその試験のクオリティと、結果から何がどこまで読み取れるかに一義的に依存すると思います。

○ 三森委員

特にマウスの肝発癌に関しては、この答えでは納得できないです。これから再度メカニズム試験をしなさいとは言えないと思うのですが、これに対応して当専門調査会としてはどのように最終結論を出すのか、何か言葉があったほうがよいように思うのですが、御検討いただけますか。

○ 三枝座長

実は同じ議論は三森先生と第三部会のほかのときにやった記憶があります。今と同じで、なぜマウスに出るのにマウスでやらないかというのがあって、そのときは結論は出なかったような気がするのですけれども、今御指摘のあったことは、将来的にも、委員会でよしとするか否とするかという、これを言っているのですかね。

○ 納屋副座長

思う存分言っている。

○ 三枝座長

と調査会の座長が申していますが。事務局としては、さっきおっしゃったように、特にコメントはつけないという方針なのではないでしょうか。というのは、繰り返しになりますけれども、サイエンティフィックには、なぜマウスしか出ないのにマウスでやらないかというのは、皆さん当然思うことなので、それを、種は違うけれども、近いからいいのではないというのは、これは理屈にはならないのは事実なのです。ですから、それをメカニズム試験としてやっているけれども、これは不十分であると言い切っているのか、あるいはADIを設定するのにそれほど影響がないので無視するか、これは部会として、この部会ではこれはメカニズム試験としては認められませんよと言ってしまえばそれで終わりなのですから、それを記録に残していいかどうかなのですね。これは先生、幹事会で審議ということでいかがでしょうか。

○ 納屋副座長

ちょっと話が振られましたので申し上げます。2008年にこれ初めて食品安全委員会と

して審議をした形になりますね。以前、農水省が 1998 年に初回農薬登録をされているけれども、食品安全委員会としては初めての審議でした。それで、その 2008 年 10 月に確認第一部会で追加のコメントを求めていますよね。それがこちらで今出てきている回答についてというところの 8 番に多分相当するのだと思うのです。この回答が返ってきたのが 2011 年 2 月ですね。この間だから 3 年半ぐらいかかっている、何もやらなくてこういう回答を出してきたというふうに判断できるのですよ。これでいけるだろうというふうにお考えになられたのでしょうかね、申請者の方は。それに関して、今我々が、やはり納得いかないねと言ってもう一度コメントを出すということは十分あり得ることですし、むしろそうしないと、専門調査会は何を審議しているのだと、まさに三森先生がおっしゃるとおりだろうと思うのです。これは消費者の方も同じようなパブリックコメントを出されるかもしれません。そういう意味からいって、この回答は受け入れられるものではないと部会の座長が御判断になり、これは厚生労働省にそのように回答されたらよろしいのではないかなと私は思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。私、勝手に自分の意見を言ってしまったのですけれども、毒性の先生方、今の異なった種でメカニズム試験になるかどうかということについてコメントいただきたいのですけれども、小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

今ついている試験では、きちんと証明したと残念ながら言えないというのが僕の考えです。

ちょっと聞きたいのですが、こういうメカニズム試験というのは食品安全委員会として要求事項なのですか。ただ業者がやってあったのを持ってくるだけ。

○ 堀部課長補佐

食品安全委員会は、基本的にデータセットを定めているわけでもないですし、ここまできたら評価をするとか、ここまで来なかったら評価をしないということを決めている機関では今のところないので、そこは納屋先生にやればいいのかとおっしゃられる可能性はあるなど御説明しながら思っておりますが、一般的にはそういうことは食安委で決めているわけではないのですね。リスク管理機関との関係で申しますと、リスク管理機関から、このデータセットで評価をしてくださいと言って食品安全委員会に送られてきたデータで、食品安全委員会としては先生方に評価をお願いしているという状態でございます。

メカニズムをどれだけやるかについて、ですので、農水省が農薬登録の際に要求しているガイドライン上どういうことが書いてあるかを確認したのですけれども、この緑のファイルの課長通知という耳のタブがついていて、その 54 ページになります。ちょっと細かくて恐縮でございますが、課長通知のツーアップになっているところの 54 ページなのですけれども、ここの上のほうなのですが、発がん性試験において非遺伝毒性によると考えられる発がん性等が見られた場合には、追加試験等により、ですから「等」という字が

入っているのですが、追加試験マストではありませんが、予想される機序を検討するとともに適切な指標を用いた発がん性についての無毒性量を検討する必要があるとなっていて、ここで一つは、発がん性の機序の考察をした上で、ヒトに発現するかの推測を行うために追加試験をするというようなことが書いてあるので、試験がマストではありません。ただし、何らかの考察はあったほうがいいよねという規定にはなっていて、この通知に基づいて申請者の方々が自発的に今回の試験をなさって、これがパッケージとして食安委に評価要請のときに送付をされてきたというのが正確な経緯になろうかと思います。

○ 田村専門委員

ちょっと教えていただいてもよろしいですか。したがって、この作用機序の毒性試験の目的は、遺伝毒性物質であるかどうかというのを明らかにしなさいということですよ。

○ 堀部課長補佐

非遺伝毒性の物質かどうかは……。

○ 田村専門委員

発現のメカニズムが遺伝性か非遺伝性かどうかを明らかにしなさいということではないのですか。

○ 堀部課長補佐

そこは、遺伝毒性試験の結果から、遺伝毒性があるかどうかというのはきちんと判断できるはずなので、例えば、この剤の場合を例にとるとすれば、この剤は、増村先生さっきおっしゃったように、遺伝毒性はないという御判断をいただいておりますから、その段階で、カテゴリーとしては肝臓の腫瘍が出ていて遺伝毒性がないということから、非遺伝毒性発癌物質であろうというところまではまず言えるのだと思います。では、その発癌がなぜ遺伝毒性ではない、要するに、DNA の直接障害ではないのだけれども、腫瘍ができるということがなぜなのかということのメカニズム解明を何らかの形でやりなさいねというのが通知で求めていることだと思います。ですから、遺伝毒性があるかないかということは、当然、遺伝毒性試験結果から判断されることであって、メカニズム試験でそれを判断するというものではないと思います。

○ 田村専門委員

ということは、遺伝毒性物質ではないので、作用機序が明確でなくても、ADI は設定できると考えていいということですか。

○ 堀部課長補佐

そこは最後は先生方の御判断になると思いますけれども、今までの一般的なものと、もっと古いものだとがんが出てくるよねとなっても、メカニズムは何もないというケースも確かにありましたので、それでも今まで専門調査会としては通してはきていただいていたというのも一つ事実でございます。

○ 三枝座長

取り扱いはどうしますか。

○ 納屋副座長

今メカニズムがわからなくても通してきた過去の古い剤というのが、今世の中に出ているやつはほとんどそうなのですか。これはげっ歯類に特有の腫瘍であるからというのが最近よく見えて、だからヒトに外挿するようなものではないのでというのがメカニズム試験でついてきているほとんどではないかなと私は思っていました。なので、今回もマウスでのメカニズムはわからなかったけれども、ラットのデータから、そういうふうに言っていいたろうねというふうにみんなここで判断できるかどうかポイントだと思うのですね。それもできないのであれば、ヒトに外挿できない腫瘍だというふうに言い切ることにはできないと思いますけれども。それで、なおかつ遺伝毒性に基づかない腫瘍発生であるから、閾値があると考えて、我々は ADI はこうしますと、そこまで踏み込んでみんな判断できるかというポイントだろうと思います。それを覚悟の上で ADI を求めれば、出せばいいし、さらにそれを親委員会でお認めいただければパブコメにもかかるだろうしということになるかと思います。その最初の判断は個々の部会でやらなければならないと思います。

○ 三森委員

今までの経緯で、発癌メカニズムがわからないことは結構あります。特に短期間で勝負がつくような、例えば二段階肝発癌モデルのようなメカニズム解析に使える系がうまく利用できればよいのですが、二段階発癌ができないような系があります。そのようなときには、遺伝毒性試験が全て陰性であるというところから、メカニズムはわからないですが、あったとしても遺伝毒性発癌メカニズムではないというような形で評価して閾値設定をしているのが常だと思います。今回の場合ですが、時代がかなり昔になってしまっているので、今の目から見て、肝発癌に関してはいろいろなやり方があると思うのですが、座長がおっしゃるように、3年もかけて何もせず、フェノバルビタールタイプだからラットもマウスも同じだという論理で来ることに対しては皆さん納得できないということですね。このテトラコナゾールが本当にフェノバルビタールと同じかどうかということはわからないにもかかわらず、PBタイプと同じなので問題はないというような論理で回答を出してきたことに対して当専門調査会として受け入れるかどうかということだと思います。ですから、最終的には遺伝毒性で陰性という結果を得ていますので、ADI設定はできるということになるかと思います。しかし、そのところをどうするのか、ギブアップして先に進めるのか、もう少しそこを考察し、評価要請者からいただいた資料を見たが、肝発癌メカニズムについては明確なメカニズムを解明することはできなかったがというような一文を入れ、遺伝毒性試験は陰性であることから、あったとしても非遺伝毒性発癌メカニズムであるという形でまとめざるをえないと思います。しかし、もう少し時間があれば、やはりもう一回何とかそのへんのところを考察してくださいということが必要なケースと思うのです。

○ 納屋副座長

動物代謝のところでもデータの見直しをお願いしていることですし、あわせてこの件に

についてももう一度申請者にコメントを求めて、もうちょっと誠意のある対応をしていただくと、それを見てからまた判断するというのもいかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。永田先生、お願いします。

○ 永田専門委員

実は 54 ページの、いずれこれは後で言おうと思っていたのですが、ここに細川先生からの質問の内容での回答の要約がありますね。こちらにもあるのですが、私に言わせるとかなりの外的外れているなところなのです。実は、イミダゾールは、この剤自身が P450 の阻害剤なのですね、真菌の 3-メチルの脱メチル阻害剤というのが真菌の P450 阻害剤で、そうすると、これ実は哺乳動物でも阻害します。それで前からこういう化合物は、むしろ投与すると代謝の、特に P450 の阻害をするので、誘導はされないのではないかと実は思っていたのですが、どうも結果からすると誘導もされています。実際誘導されたものに、実はこれがくっつくとも阻害するというのは予測できるのですが、酵素活性も見られるのですね、恐らくここのコメントにあるように、ラウリン酸 11 水酸化酵素活性が落ちているというのは、恐らく今言ったように、この剤による直接的な P450 活性阻害ではないかと思うのですね。これは誘導されないと、この分子種はほかの P450、特に 2 B とか 3 A というのは、フェノバルビタールで強く誘導されますし、恐らくこの剤でもある程度誘導しているのではないかと。ただ、データからはそれ以上のことは言えない。要するに、細かな各 P450 の分子がどれだけ上がってくるかというのはこれからははっきりとわかりません。代謝活性からはある程度は読めますけれども、それに今言ったように誘導されて、誘導されたものに阻害がかかっていますから、実はタンパクレベルを見ると、もともとずっと誘導がかかっている可能性が実はあると思うのですね。そういうことから言うと、この誘導実験の活性が上がった、下がったというのは、私は数値を入れていただきたいという話をしたのです。実はその裏側に、恐らくそういう阻害の作用もあるだろう。そこらへんのところを、申請者がこのコメントを見ると恐らく理解していないと思うのですね。だから、もし申請者にそのへんのいろいろなデータをもう一度要求するのであれば、今言ったことも含めて誘導阻害も要求して、その誘導率というのはどれだけ本当にどの程度なのかというのを言及したほうがいいのではないかと思うのですね。ただ一つは、グルタミン酸の誘導もかなりされていますので、これはこの剤による直接的な阻害はありませんので、これは比較的直接的な活性として理解はできると思うのです。ただ、P450 の場合はここのコメントにありますように、ちょっと読みますけれども、総 CYP 含量に対する誘導効果 PB より明らかに高いにもかかわらず、CYP1A、2 B、2 E、3 A 及び 4 A に対する影響が PB より低いことはあった。ここのところは恐らく今言ったことだろうと思うのです。総 P450 は高いのだけれども、各分子種は余り PB と変わらなかったよというのは恐らく逆に阻害がかかっているだろうというふうに思われます。代謝をやっている研究者にとっては、このイミダゾールとかこういうものが阻害するというのは常識的な考え、知

見なので、そこらへんのところをもう一度申請者にバックして、どうなのというのを含めて誘導に関してディスカッションなりデータをもう一回見直すというふうなのを要求したほうがいいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、動物種の違い、あるいは酵素誘導に対しても誘導と阻害と両方を考慮してのデータの整理というか、それを要求することはやぶさかではないのですけれども、その結果を待ってから ADI を決めますか、それとも今までの ADI は決められるかどうかなのですか。浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

毒性の出る、出ない、NOAEL の点からは決められると思いますけれども、そこを今ディスカッションを伺っていて非常に勉強になったというか重要なところとか結構多いなと思うのです。だから、結局それで今発がん性の問題、発がん性のメカニズムの問題と、それから永田先生がおっしゃった P450 の部分の問題、これを現状で ADI の、今ラットが最低の用量ですよ。これで決めていいかどうかということになると思うのですけれども、どうなのかな、難しいですね。

○ 三枝座長

山添先生、お願いします。

○ 山添委員

永田先生に質問。要は、フェノバルタイプかそうでないかということが今種差を越えたところの問題でプロモーション作用に関してやはり何らかのコメントをしたほうが良いと思うのですよ、はっきり質問するにしろ、しないにしろ。そうすると、フェノバルビタール型の酵素誘導といえども、カルバマゼピンとかフェノバルビタールとかフェニトインというのは一応種を超えて共通性の誘導の作用があるとほぼ見ている。みんな、ヒトを含めて。それに対して多くのリガンド結合型の誘導剤というのは非常に種間での違いが大きいということもわかっているよね。そうすると、こういうアゾール系の化合物をどういうふうに分類をする、どちら側に分類をするかによってその作用、フェノバルビタール型のプロモーションということをどちらにリンクできるのか、しないのかというそのへんのところ、種を超えてはいけないのかというところがやはり今回の問題点で、だから同じ種でちゃんとやってほしいということになるのだけど、そのへんについてちょっとコメントしてもらえますか。

○ 永田専門委員

構造から見てはっきりは言えないのですが、リガンドディペンデントというところ恐らく PXR と CAR であると思うのです。今の見解では、2 種類の PXR と CAR では細胞増殖を伴う。ヒトの場合は今のところ伴わないというデータがありますので、だから、そのへんのことを考えると、種差でちゃんと言うのであれば、やはりラットならラット、マウスならマウスでやはりきちっとやらないと正確なことは言えないと思うのです。かなりや

はりリガンドディペンデントの誘導というのは非常に種差が大きいというのが一つの特徴ですので、この場合はラット、マウスですけれども、ヒトと 2 種類というのはかなり違うということからすると、そのところはやはり同じ動物でちゃんと評価するというのが一番正確なデータを得られるというふうに私は思います。ただ、この問題は誘導プラス反対側に阻害があるというのがあって、そこが少し問題を複雑にしていると思うのですよね。

○ 山添委員

それは、例えばラウリン酸 11 水酸化というのは、多分 CYP2E1 だよな、メジャーの反応が。だから、それはタンパクの安定化で含量が増えるタイプで、ちょっと誘導が違うではない、2E1 で。だから、リガンドが入れば阻害されていて、ほかのもの、転写活性の上昇ではないので下がっていてもそれは説明できなくはない。合っているかどうかは知らないよ。けども、要するに、誘導のメカニズムが 2E1 だけ特殊だし、それだけが下がっているということもイミダゾールの阻害、永田先生が言ったとおり結合しちゃってれば阻害していて僕はいいと思うのですよ。だから、それだけにきれいに見えていると、阻害の程度が。ほかのものは転写活性化もあるので、新しいタンパクもできるから一部活性が上がっているというふうに見ればいいのではないかと思いますよ。

○ 永田専門委員

この評価書をもう一度見たのですが、大体投与が数週間、4 週間とか 1 週間、2 週間、4 週間と、これだけ長く投与すると、やはり阻害プラス誘導がかかってくるというのがどうも現状で、もしこれを 1 日か 2 日でやると、誘導より阻害のほうが強く見えると思うのですね。実は、ちょっと関係ないですが、我々やっているセントジョーンズワートって非常に強い誘導性がある一方、非常に強い阻害もやはりあるのですね。ところが、実際ヒトに投与すると、誘導がかって誘導のほうが問題視されている。ただ、短期間で投与すると、ぱっと投与すると恐らく阻害がメジャーにきいてくるのではないかな。だから、この場合も実験のやり方次第からデータも変わってくるし、こういう長期にわたって投与した結果、誘導が非常に見えてきた。実験のスタイルとしてはそれが必要だと思うんですけどね、そういうことが誘導を大きくしたという原因であろうと思います。

○ 三枝座長

いろいろ議論は尽きないのですけれども、方向として決めたいと思います。それで、発がん性のメカニズム試験及び酵素誘導阻害ということのデータを待って ADI を決めるか、手持ちのデータで、メカニズムはともかくとして ADI は決められるかどうかというところで御意見を伺いたいのですけれども、小野先生、いかがですか、

○ 小野専門委員

いまひとつわからないのですけれども、このメカニズムの試験として一連のやられている試験のうち、代謝酵素の誘導に関してはマウスのものもやられていて、そこで見る限りでは、一応ラットとマウスと同じようなパターンで誘導が来ているのかなという部分はあります。あと PCNA 染体とか細胞増殖とかほかの部分はラットしかやっていないという

のは問題なのですが、新しい試験を要求するということまできつとできないのだと思うので、そうすると、もうちょっとディスカッションしてこいということは言えると思うのですが、出てくる新しいデータはきつとないのではないかなと思う。一応この物質に関しては、遺伝毒性に関してはクリアですので、そういう意味では、ADI の決定についてはできるというのが僕の考えです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。納屋先生、いかがですか。

○ 納屋副座長

毒性の先生、並びに動物代謝御専門の先生方の御判断に従います。

○ 三枝座長

浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

そうですね、先ほど来、発がんのメカニズムについてディスカッションがありましたけれども、これに関しては新しい実験をしない限りは回答は得られないと思います。今、小野先生もおっしゃったように、遺伝毒性がないというのは明らかですので、そのスペキュレーションである発がんのメカニズムというのはきちっと要求するにしても、ADI の設定に関しては今あるデータで可能と今判断しています。

○ 三枝座長

ありがとうございます。永田先生、代謝のデータは必要でしょうか。

○ 永田専門委員

代謝はあくまでも毒性をサポートするデータというふうに私もとらえていますので、毒性の先生が今おっしゃられるように、ADI が今の状況を考えて取れるというのであれば、私はそれでいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、当委員会といたしましては、メカニズム試験は十分とは言えないけれども、ADI を設定するには十分なデータがあるというふうに判断しまして、今まで議論していただきました中から本日 ADI を決めたいと思います。それで、最後の食品健康影響評価のほうに入りまして、それで改めてディスカッションしたいと思いますので、影響評価のほう、横山さん、よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

こちらも一通り審議はいただいておりますので、変更部分を説明させていただきたいと思います。

まず、植物代謝についてデータが追加されまして、田村先生から、主要残留化合物が未変化のテトラコナゾールである旨追記いただきました。また、てんさいの根の話ですが、残留濃度が極めて低いというのは削除いただいております。海外の作残についての情報ですね、とうがらしの葉の 26.7 mg/kg を追記しております。

各種毒性試験の結果から、本剤の影響ですが、主に肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、腎臓、ここは修正しました。腎皮質尿細管上皮細胞肥大等、これはイヌのみですね。骨で骨髄線維症等、これはマウスということで今まとめさせていただいています。このようなものを選んだものについて妥当かどうか御審議いただければと思います。遺伝毒性は認められておりません。

発がん性のところの書きぶりですが、32 行目以降になります。これは、遺伝毒性は全て陰性で、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であるという、ここはいつも記載しているような記載ぶりで今まとめています。

繁殖試験の内容で、妊娠期間の延長が認められた旨の記載です。そして、発生毒性試験で母動物に影響が認められた用量で水腎症及び水尿管の発生が増加して、一方、ウサギのほうでは認められなかったという記載を追記しております。

暴露評価対象物質につきましては、農産物、畜産物に対して親化合物のみと提案させていただいております。

無毒性量に関しましては 62 ページ以降の表になります。御審議いただきまして、すみません、63 ページの一番下のほうのイヌの 1 年間の試験ですけれども、無毒性量が 2.93、3.33 とあるのが 0.73、0.82 に修正になりました。これらの無毒性量を比較しますと、62 ページのラットの 2 年間の併合試験の雄 0.4、雌 0.6 が一番低い数字となります。こちらを根拠といたしまして、0.4 mg/kg 体重/日を 100 で除して、ADI は 0.004 mg/kg 体重/日という記載をさせていただいております。

御審議お願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今御紹介ありましたけれども、全ての試験成績を並べてみますと、ラットの 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の 0.4 mg/kg 体重/日というのが最小値でありますので、これを根拠に、安全係数 100 で除した 0.004 mg/kg 体重/日を ADI と設定したいと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

それでは、本剤の ADI は 0.004 mg/kg 体重/日ということにしたいと思います。

それで、評価書の最後の書き方なのですが、先ほど来いろいろ議論がございましたように、発がん性メカニズムについて少し加筆したからどうかというふうに考えます。それで、例えば発がん性試験においてマウスで肝細胞腺腫及び肝細胞がんの増加が認められた、で一度終わりました、発癌のメカニズムについては不明な点が多いけれども、遺伝毒性試験では全て陰性であったので、遺伝毒性メカニズムとは考え難くというような、そういうふうな、いつもとはちょっと違うのですけれども、加筆をしたいと思うのですけれども、浅野先生、その点はいかがでしょう。

○ 浅野専門委員

不明な点が多くという書き方が適切かどうかはわからないのですけれども、明らかに仕切れていないがというような不明な点が多いという、それでも ADI を設定した根拠、

理由というのは大丈夫なのかという話になると思うのですね。今、結局、回答の要約の中で、ラットとマウス、マウスをやっていないということは完全な致命傷なのですけれども、その部分で、表現の形としてもうちょっと柔らかくしたほうがいいのか、全く不明な点が多いというよりも、不明な点があるがとか。そこで今、フェノバルビタール、まず前提がそこですよね、発がん性のメカニズムのスペキュレーションのところ。PB タイプの酵素誘導がかかる、そこ自体はどうなのでしょう、永田先生、もうそれはオーケーなのでしょう、やはりそこも違うのですか。

○ 永田専門委員

はっきりは言えませんね。今だったら調べられますけれども、この当時は無理なのかもしれないですね。このデータからはPB イコールとは言えないと思います。

○ 浅野専門委員

それと、ラットとマウスでがん形成の試験で結論が違う、表現型が違うというのが決定的な違いなのですけれども、それをラットにおいては体重増加抑制、これで種差を、これしかいっていないのですね。だから、その部分というのも含めてやはりメカニズムに関しては不明な点があるがというのは記述すべきだと思いますけれども、多いがでよろしいですか。そこだけ気になったのですけれども。

○ 堀部課長補佐

今回の場合に当てはめられるかどうかはわかりませんが、例えば、一つは「必ずしも明確にはならなかった」という表現は、時に本文中で使ったりはいたします。

○ 三枝座長

今、事務局からかなりいい案が出ましたけれども、いかがでしょうか。小野先生、それでよろしいですか。

○ 小野専門委員

本質的には変わらないですけど、結構です。

○ 三枝座長

では、そのような表現をお願いします。

あと、先ほど来出ていますけれども、発がん性メカニズムについてのコメントを委員会として残すかどうかですね。私は残してもいいのではないかと。要するに、メカニズム試験はやっているけれども、それは適切ではなくて十分議論できないとか考察できないということを当委員会で議論されたというようなことをどこかに残していただきたいと思うのですけれども、それは可能でしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生おっしゃるのは、議事録にではなくて、評価書のどこかにという意味でしょうか。

○ 三枝座長

できれば。

○ 堀部課長補佐

であれば御提案なのですけれども、動物代謝の数字の確認がありますので、少し、いいことかどうかはともかくとしてなのですが、先ほどからの議論の繰り返しになりますけれども、申請者側は今回出している回答で了承されているものと思っているものと思っているのですよね。それに対して今回審議をした結果として疑義がついたよということを伝えて、何かもっと言えることがあるのかどうか、もう少し考えてみなさいよという機会は。何か述べる機会を設けて、その回答を御覧いただいた上で、その評価書の例えば最後のところに、もしもそれでも不十分だということであれば、よくこんなことがわからないということを多少書くこと自体は部会の決定ですので、私たちは先生方がそうしろとおっしゃったことに対して異論を挟むものではございませんので、ただ、この状態で一方的に書くことの是非だけは少し先生方にも御検討いただいて、これでもう決めちゃうのだというのであれば、それも一つの手だとは思いますが。御検討いただければありがたいです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今、事務局から御提案ありましたけれども、先ほど来、申請者に対してもう一度質問なり要求というものが出ていますので、その際に審議中に委員からメカニズム試験の動物種が違うことと、このデータで、これまで言い切れるのかということを確認したいということをお願いするのを申請者に言っていただければと思うのですけれども、それでよろしいでしょうか。先生、何かありますか。

○ 田村専門委員

今の先生のお取りまとめに全く異存はなく同意いたしますが、食品安全委員会で受け付けないということは可能なのですか。要するに、こういう書類を受け付けるわけですので、いつもここでこういう議論が出てきます。ポジティブリストの審議のときも、食品安全委員会で議論できなかつたら、堀部さんいつも苦勞なさっていますけれども、審議できなかつたら審議できないと言ってくださいという話なのですが、今三枝先生がお取りまとめいただいたように食品安全委員会で基準がもう出ていますので、それに照らし合わせて、これは食品安全委員会で受け付けられない、つまり審議会にかけられなとおと事務局のほうで言うていただくようなことはできないのでしょうか。

○ 納屋副座長

事務局ではお答えにくいと思いますので、私の個人的な見解を申し上げたいと思います。このテストガイドラインに書いてある最低限の試験は全部網羅して出てきているのですね。今我々が必要と思って求めているのは、さらにここに書いていないオプションなものなのです。それが必要かどうかというのは、ここに来ないと誰も判断できないはずなのです。そういう意味で言うと、事務局が先に専門委員の考え方を寸借して、これだと多分受け付けてくれませんかよというふうな立場をとるということはできないのだと思うのですよ。ですから、あくまでもリスク管理機関であるところから申請が来て、食安委の事務局として受け取っている以上、それを専門委員の先生方に見ていただいて、その上で足らなければ追加を要求するという、これがやはり普通の手続になると思います。ですから、

事務局が判断してリジェクトするという事は多分できないのだと思います。

○ 田村専門委員

このガイドラインはリスクマネジメント機関がつくったガイドラインですよ。したがって、リスクアセスメントする部門でつくったガイドラインがないですよ。

○ 堀部課長補佐

先ほども申し上げたように、リスク管理機関とリスク評価機関の関係上、リスク評価をこのようにやってくださいということを決めるのはリスク評価機関ではなくてリスク管理機関という関係性のものなのですね、ですので、どのデータを使って評価をしてくださいということを一義的に決めてくるのは、我々ではなくて基本的にリスク管理機関なので、その与えられたパッケージで私たちとしては先生方をお願いをしなければいけない状況になるというのが一つです。

それからもう一つ、海外でどうやっているのかということなのですから、今のところ OECD がガイドラインをつくっています。日本のテストガイドラインというのは、OECD のガイドラインにほぼ準拠した形で設定をされています。では、国際的な評価機関である JMPR は、どのデータを使って評価を行っているのかという、それと多分評価機関と管理機関の関係というのがよく類似していて、JMPR は申請者である企業から出された全てのデータを使って評価をするというだけなのですね。なので、WHO なり JMPR の側にこのパッケージで持ってきたというルールは存在しません。したがって、評価をやるところが、そういう意味で、データパッケージをこうしなさいというのは JMPR でも持っていないので、日本でやっていることと JMPR がなさっていることというのは違わないと私は理解しております。

○ 姫田事務局長

同じことですが、コーデックスでは基本的にリスクアセスメントポリシーは、リスクマネジャーがつくるということになっていますので、今どういう評価をするのかということは基本的にリスクマネジャーである厚労省なり農林水産省がつくることになっています。それをしっかりときちっとつくってくるというのはリスクマネジャーの重要な仕事であると思います。

あと、ではということですが、もちろん評価を、先生方が専門調査会で評価をされて、今のレベルではないですよ、よほどひどい場合に評価不能というのは当然あり得るのですが、それは今のこのレベルの話ではなくて、非常に中味がひどい場合とか、あるいは本当に科学的に評価できないという場合に限られるのだらうと思っていますけれども、それは先ほどから納屋先生もおっしゃったように、事務局ではなく食品安全委員会、親委員会あるいは専門調査会で御判断されることになるかと思っています。

○ 田村専門委員

ありがとうございます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、今日 ADI は設定されましたけれども、申請者に問い合わせ、その答えを待ってから最終的な評価書を作成するというにしたいと思います。その際には、文言を先生方に見ていただいて、それで最終的に決めたいと思います。それでよろしく願いいたします。

山添先生、どうぞ。

○ 山添委員

言葉の問題だけなのですが、さっき見ていて気がついたのは、55 ページの 6 行目のところに「P450」と書いてあるのですが、そのところはハイフンがないのですよ。

○ 堀部課長補佐

これは誤りです。

○ 山添委員

それで、下で「P-」と、ほかのところにも入っているのと入っていないのがあります。

○ 堀部課長補佐

基本的に入っているのが一般的なもので直します。

○ 山添委員

いや、そうではなくて、今は逆なのですよ。今は国際的に命名法が変わっちゃったのです。実は、P450 のときはハイフンなしでいいのですよね、永田先生。

○ 永田専門委員

ハイフンを入れると、検索したときに引っかかりが悪いんですよ。だから、入れないようになっているんです。

○ 山添委員

それでルール化されて変わっちゃったのですよ、国際的にも。それで、ここは言うに嫌がるだろうなと思ったのだけど。

○ 堀部課長補佐

嫌がりはしません。

○ 山添委員

今すぐ変えろというふうには思わないのですが、今日は統一してください。それで、いつかきちっと決めて、こういうハイフンなしに統一せざるを得ないのですよ。これ、もう国際ルールがそっちになってしまったもので。すみません。

○ 堀部課長補佐

情報ありがとうございます。今後見落とししていたら、先生方、教えてください。

○ 永田専門委員

私も前から思っていたのですが、わかるからいいやと思って。

○ 堀部課長補佐

なので、明後日はハイフンあるものもあるかもしれませんが、あるよと言っていただければ、どこかで決めるような話ではないですよ、納屋先生、恐らく。幹事会で決めない

と直せないというような話ではないと思うので。今日御指摘いただいたので、この後、頑張って直すようにいたします。

○ 三枝座長

今後よろしく願いいたします。

○ 納屋副座長

話の腰を折って恐縮です。4 ページの確認です。すみません、審議の経緯で、以前メールでお尋ねしたのですか、事務局で漏れがあったので訂正しますというお返事をいただいたまま、ここ変わっていないのですよ。気づいていないでしょう、自覚していないと思う。言いますよ、議事録にも残ります。2010年2月21日に追加資料を受理しているはずなのですよ、日にちはちょっと違うかもしれないけども。実際に申請者が提出した日付とこちらが受け取った日付は違うかもしれませんが、ここで資料何番かが追加されているはずなのです。そのことが経緯に書いていないので、わかるようにしてほしいというのが私の希望です。2008年10月22日にコメントを要求していて、それに関する回答が出ているはずなのです。

○ 堀部課長補佐

御説明いたします。2011年2月というのは、恐らく先生お持ちの回答書に、平成23年2月というのがあると思うのです。ただ、この日付は申請者から農水省に対して提出をされた日付なのです。その後、諸般のいろいろな事情があつて食安委に届いたのは2013年2月のときに来ているので……。なので、食安委が受けた日付としては、ここに書いてあるのが全てで、これが真実でございます。

○ 納屋副座長

わかりました。

○ 堀部課長補佐

それで、先生すみません、この剤の評価書なのですけれども、先ほど座長のほうから、もう一度回答を待ってからにしましょうねというお話がございました。いつものようにメールで御確認いただくには中身が重いような気がしていたのですけれども、この剤だけでもう一回審議をお願いするということはまずないだろうと思っているのですが、例えば、何かの剤とセットになる審議の冒頭で、回答はその前に可能であれば御覧いただくとして、冒頭で例えば発がん性メカニズムに関する書きぶりなんかも含めて、恐らく動態も、毒性のほうもかかってくる話なので、フィジカルの会合の場で御確認をいただくという手順を踏めればと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

それで結構だと思うのですけれども、先生方よろしいでしょうか。

よろしく願いします。

○ 小野専門委員

あと1点だけいいですか。7ページの21行目、今日ADIが決まったのでコメントしま

すけど、ここ「1年間」と書いてありますけど2年間だと思いますので、修正を。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 三枝座長

先生方、ほかにございませんでしょうか。

それでは、今後の進め方について事務局のほうからお願いします。

○ 堀部課長補佐

この剤に関しては座長からお話のあったとおりでございますので、事務局から補足させていただきますことはございません。

あと日程の御確認だけさせていただいてもよろしいでしょうか。日程でございますが、次回の本部会でございますけれども、4月12日金曜日でございます。恐縮でございますが、年度末にもしかすると評価書などをお送りする可能性がございます。例えば、諸般の事情により年度末に送ってもらっては困るので、ショートになっても構わないから、例えば年度初めにしてくれとか、あるいは通常の送付先はここにしているけれども、そこでは困るので、こっちに送ってくれとか、メールも含めて、年度末、年度初めにかかりますので、例えば異動などある先生方もいらっしゃるかと思います。連絡先の御変更等ございましたら、事務局までお申しつけいただければ、いかようにでも対応させていただきますので、恐縮でございますが、お知らせいただければ幸いです。

それから幹事会でございますけれども、すみません、明後日2月28日木曜日を予定しております。納屋先生におかれましては、今週3回目で恐縮でございます。どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上です。

○ 三枝座長

ほかに何かございますか。

それでは、本日はこれで終了したいと思います。どうもありがとうございました。