

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 22 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年3月19日（火） 14：00～17：20

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（フェンバレレート、アセトクロール）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）

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、腰岡専門委員、根岸専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人

（食品安全委員会委員）

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、
河野技術参与、工藤係長、南係長、大田係員

5. 配布資料

資料１ 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料２ フェンバレレート農薬評価書（案）（非公表）

資料３ アセトクロール農薬評価書（案）（非公表）

資料３ 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料１ JMPR：Pesticide residues in food-2012. Joint FAO/WHO
Meeting on Pesticide Residues(2013)

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻でございますので、ただ今から第 22 回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

本日は先生方 5 名に御出席いただいております。小澤先生にお越しいただく予定なん

ですけれども、御到着が 3 時半ぐらいになると伺っております。食品安全委員会からは 2 名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を吉田先生、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

それでは、温かくなつて桜も咲いてまいりましたけれども、それでは審議を進めたいと思います。本日の議題は、農薬フェンバレレートとアセトクロールの 2 剤の食品健康影響評価についてです。開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議については非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料確認をお願いいたします。本日の議事次第、座席表、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 は昨日現在での農薬専門調査会の審議状況一覧、資料 2 はフェンバレレートの評価書（案）たたき台、資料 3 はアセトクロールの評価書（案）たたき台、資料 4 は振り分け等の際に用いました論点整理ペーパー、机上配布資料 1 はフェンバレレートの JMPR での評価書の抜き出しでございます。農薬専門調査会は 1 回に 1 剤を原則としておりますけれども、先生方も御理解いただいておりますとおり、フェンバレレートにつきましては残っているところが限りなく食品健康影響評価のみに近いということもございますので、こちらも再審議の剤でございますが、アセトクロールも用意させていただきました。御理解賜りますようよろしくお願いいたします。

事務局より、配布資料は以上でございます。不足等ございましたらお知らせください。

○ 吉田座長

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お願いいたします。

○ 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いたします。本日の議事につきまして、先生方から御提出いただいております確認書をあらかじめ確認させていただきましたが、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。

以上でございます。

○ 吉田座長

御提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、農薬フェンバレレートの食品健康影響評価について始めたいと思います。ほとんど終わっているのですけれども、経緯も含め、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、資料 2 に基づき説明いたします。

経緯といたしましては、今回 3 回目の御審議をいただくものでございます。御審議いただきたいところですが、資料 2 の評価書（案）64 ページまで飛んでいただいてよろしいですか。こちらのその他試験のところでは肉芽腫の発現機作の検討の試験の部分に、まとめの文章を記載するようにということで、前回の御審議で御指示をいただきまして、少し文案を作ってみたんですが、この内容について御確認いただければと思います。

また、66 ページのほう、精巣腫瘍は本剤投与の影響ではないというふうに発がん性試験のほうでは判断されておりますが、このような作用機作に関する試験がございまして、まとめの文章ですね、こちらをあわせて御確認いただければと思います。

まず、この部分、お願いいたします。

○ 吉田座長

今御説明がありましたように、64 ページのフェンバレレートによる肉芽腫形成のまとめの部分と、66 ページ、精巣の腫瘍について、今回は投与に影響ではないと評価いただきましたが、そちらの部分につきまして事務局より御修正いただきました。先生方から特にコメントはありませんか、よろしいですか。

そういたしましたら、事務局案を採用したいというように思います。

そういたしましたら、これで食品健康影響評価に入りますが、よろしいですか。

では、事務局、よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

では、67 ページから食品健康影響評価になります。

今回、この食品健康影響評価を御審議いただくんですが、要約の部分ですね、こちらはまだ御審議いただいておりますので、こちらの食品健康影響評価の内容を御確認いただきまして、その内容を反映する形で要約のところも御確認いただければと思います。

それでは、食品健康影響評価です。前回、前々回にわたって御審議いただいた内容をおさらいする意味でも、少し読み上げなどさせていただきます。

動物体内運命試験の結果ですが、吸収率は少なくとも 49.7 から 62.4%と推定されております。臓器、組織に関しましては脂肪に比較的高い濃度の残留が認められております。尿中の主要代謝物は O 及び K-硫酸抱合体、糞中では未変化のフェンバレレートが主要な成分でした。尿及び糞中への排泄は速やかで、投与後 6 日でほとんどの放射能が排泄されたとされております。

ラット及びマウスを用いたエスフェンバレレートの試験の結果ですが、吸収、組織分布、代謝及び排泄パターンはフェンバレレートとほぼ同様の結果が得られていると考えられております。

フェンバレレートを用いた植物体内運命試験の結果ですが、10%TRR を超えて検出された代謝物は O で、12.4%TRR、これは抱合体を含む数字でございます。

エスフェンバレレートの植物体内運命試験では、10%TRR を超える代謝物は認められませんでした。フェンバレレートを分析対象化合物とした作物残留試験成績では、最大残

留値はなつみかんの 1.91 mg/kg、エスフェンバレレートでは、小麦の 0.91 mg/kg という結果が出ております。麦わらが 0.91 と最大なんですけれども、可食部という意味ではトマトの 0.28 mg/kg という数字が得られております。

各種毒性試験の結果から、フェンバレレート投与による影響は、主に体重、これは「体重（増加抑制）」というような記載に修正させていただければと思います。神経系（振戦、刺激反応性の亢進等）、肝臓、脾臓、腸間膜リンパ節、顎下リンパ節及び副腎、これは多発性肉芽腫、巨細胞浸潤、大型組織球及び細網内皮細胞増殖に認められております。肉芽腫性病変の発生については、[2*R,αS*]異性体の関与が考えられております。

68 ページにまいりますが、エスフェンバレレートの影響として、神経毒性（振戦、異常歩行等）や体重増加抑制等、フェンバレレートと同様の毒性が認められております。

フェンバレレート、エスフェンバレレートのいずれについても、繁殖能への影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。

フェンバレレートに発がん性は認められておりません。エスフェンバレレートについてラット慢性毒性/発がん性の併合試験が実施されていないということですが、両者の毒性が類似していることから、フェンバレレートには発がん性はなく、エスフェンバレレートについてもマウスで発がん性が認められていないことから、エスフェンバレレートに発がん性がないと判断したというふうに、吉田先生に御追記いただいております。

動態についても書き込む必要があるかというコメントをいただいております。動態については 67 ページの 16 行目からになりますけれども、フェンバレレートとエスフェンバレレートで同様の吸収、組織分布、代謝及び排泄パターンが同様であったというような結果も得られておりますので、これを踏まえて記載できればと思います。

文案といたしましては、両者の毒性及び代謝パターンが類似しているというような文案があるかと思いますが、御審議いただければと思います。

68 ページの 17 行目に戻りますが、植物体内運命試験で 10%TRR を超えて検出された代謝物として O がございましたが、これは動物体内においても主要代謝物として検出されたもので、急性経口毒性が親化合物のフェンバレレートに比べて弱く、遺伝毒性も陰性であったということを踏まえまして、農産物、畜産物中の暴露評価対象物質をフェンバレレートと設定したとさせていただきます。

また、この場合、フェンバレレートの中の異性体の一つとしてのエスフェンバレレートもあわせてという意味で、20 行目、親化合物ということでエスフェンバレレートを含むという記載をさせていただきます。

各試験で得られた無毒性量につきましては、フェンバレレートについては 71 ページからの表 52、エスフェンバレレートにつきましては 75 ページからの表 53 にまとめさせていただきます。

フェンバレレートにつきまして、マウスを用いた 18 か月の発がん性試験で無毒性量が設定できませんでしたが、マウスについては長期の試験が 3 本実施してございまして、

評価書の中に総合評価ということで、3 試験を総合的に勘案した無毒性量を設定していただいております、この数字が 3.4 mg/kg と判断されております。

したがって、フェンバレレートの中で得られた無毒性量の中で最小値となりますのが、ラットを用いた 3 世代繁殖試験の 1.7 となります。具体的には表 52 の中の 72 ページに記載がございまして、3 世代繁殖試験、これが 1.7 ということで一番小さな数字になります。

JMPR のほうでは 1.7、EU では 1.25 という数字になっておりますが、これは検体摂取量の換算係数ですね、前回の御審議でどの換算係数を使うか、御審議いただきましたが、換算係数の使い方でこのように数字が変わってきておりますが、もともとの無毒性量と判断した混餌濃度、設定濃度ですね、こちら同じ濃度となっております。

フェンバレレートについてはこの 1.7 が最小値、一方、エスフェンバレレートにつきましては、各試験で得られた無毒性量のうちの最小値がウサギの 2 mg/kg となっております。これは 76 ページのウサギの試験の 2 mg/kg ということで、JMPR、EU とも 2 という数字を採用されておりますが、この数字がエスフェンバレレートの中で最小になります。

このフェンバレレートの中にはエスフェンバレレートも含まれるということで、どちらの数字を使うかということですが、より小さいほうの 1.7 を使うことで、エスフェンバレレートも含めた ADI とできるということで、この 1.7 を採用する案というのを提案させていただきます。

おめくりいただきまして 69 ページになりますが、ADI の案といたしまして、3 世代繁殖試験の無毒性量 1.7 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した ADI 0.017 mg/kg 体重/日をここに記載させていただきます。

JMPR のほうではフェンバレレート、やはり 1.7 ですね、こちらを無毒性量として、ADI は 0.02、欧州、EFSA のほうでは、やはり 3 世代の試験を根拠にしておりますが、フェンバレレートでは換算係数が違いますので、1.25 を無毒性量として採用しております、ADI が 0.0125、欧州のほうではエスフェンバレレートは別立てになっておりまして、やはりエスフェンバレレートの中では一番小さな数字、2 mg/kg を無毒性量として採用しているというような状況になっております。

説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

前回、前々回と審議を進めてまいりましたけれども、食品健康影響評価ですけれども、今まで御説明いただきました代謝のところは、まず順番にお伺いしていきたいと思います。腰岡先生、いかがでしょうか、特にございませんか。

○ 堀部課長補佐

1 点だけ代謝関係ですみません。

67 ページ、22 行目なんですけれども、エスフェンバレレートの植物体内運命試験のと

きキャベツを用いたという植物名が入っているんですが、最近、植物体内運命試験の試験に供した植物種を書かないようになっていたので、「キャベツを用いた」を削除させていただきます。すみません。

○ 吉田座長

67 ページのエスフェンバレレートのカベツを……。

○ 堀部課長補佐

エスフェンバレレートを用いた植物体内運命試験。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

先ほど事務局からも御説明があったように、動物運命代謝ではエスフェンバレレートの吸収、組織分布、代謝、排泄パターンはほぼ同様だったというように記載いたしました。

今腰岡先生から、植物代謝のところはよいだろうということなので、毒性試験のところですけれども、67 ページ、31 行目からになります。フェンバレレートによる投与による影響は、主に体重、今はどこそこの臓器（見られた変化）と記載しているので、今事務局から御説明あったように体重（増加抑制）ですね。神経系、ピレスロイドなので、あと肝臓、脾臓、腸間、ここは「・」でしょうか。最後に多発性肉芽腫でまとまるので、「等」ですか。

○ 堀部課長補佐

役所的にはここは「、」になるんですね、全部。何とか、何とか、及び何とかになるので。私も同じことを懸念したので、逆に括弧の中の頭に例えば「いずれも」とか入れて、肝臓から全部これらの臓器ではいずれも多発性肉芽腫、巨細胞浸潤、これらがあったというふうにまとめたほうがいいのかと思っていました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。では、そのほうが。何か最後の副腎だけに所見がついているような、ちょっと私は慣れていなかったものですから。では、そのように変更していただくということでよろしいですか。

続けます。

肉芽腫の発生については[2R,αS]という異性体に関与しているということがメカニズム試験から明らかになっております。エスフェンバレレートでは肉芽腫は発生しておりません。ということで、68 ページに進みます。

68 ページでは、ここも記載ぶりのところだけだと思うのですが、神経毒性がエスフェンバレレートでもフェンバレレートでもあったということを記入いたしました。

8 行目からになります。フェンバレレート、エスフェンバレレートのいずれについても、繁殖能、催奇形性、遺伝毒性はないということを記載いたしました。ここはずっとエスフェンバレレートとフェンバレレートを比較した文章になります。

そこで発がん性のところに入ります。この 68 ページの 1 行目から 10 行目まではいか

がでしょうか、よろしいですか。根岸先生何か……よろしいですか。

そういたしますと発がん性のところですが、エスフェンバレレートの子ラットの発がん性を行っていないところをどう書き込んでいくかということなのですが、今事務局から御提案があったように、毒性が肉芽腫を除き似ているということと、あとは 67 ページの 16、17 行目にある代謝パターンが似ているということをつけ加えていただいて、それから、マウスで発がん性試験がエスフェンバレレートで行われていますけれども、これには発がん性がないということに基づいて、エスフェンバレレートにも発がん性がないと判断したという記載ぶりをいたしました。こちらについては、もう一度、泉先生に振ってしまうのですが、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

これもこの間、いいということになったんですね。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ここは、試験は行われていないけども、フェンバレレートの中にエスフェンバレレートが 25%ぐらい入っていて、そこにはないということです。重要なところなので確認させていただきました。

○ 堀部課長補佐

先ほど事務局から毒性及び代謝パターンという言葉が御提案したんですけれども、代謝パターンという言葉だと何となく、ここは先生方のイメージによるところだとも思うのですが、代謝物の出方とか、そういうものだけで、例えば排泄とか分布とかが何となくイメージしにくいのかなと、今になって思ってしまうして、例えば、両者の毒性及び動物体内における動態とか、もう少しきちんと書いたほうがいいのかと思ったりもしたのですが、先生方の御判断にお任せしますが、どうなんでしょう。

○ 吉田座長

では腰岡先生、いかがですか。

○ 腰岡専門委員

我々もパターンというのは余り見つからなくて、プロファイルというよりも体内動態のほうがより適切に示しているんじゃないかというように……。

○ 吉田座長

では、体内動態という用語に改めたいと思います。

では、両者の毒性及び体内動態が類似していること、よろしいでしょうか、ありがとうございます。

ということで、エスフェンバレレートの子ラットの発がん性は担保されたというような記載をいたしました。

続きまして、17 行目からですが、今回は暴露評価対象物質はフェンバレレートのみということです。エスフェンバレレートは中に入っているということです。

続きまして、24 行目からは NOAEL がとれなかった記載ですが、マウスにおき

ましては 3 試験が行われていて、これを総合的にオーバーオール NOAEL として考えますと、無毒性量が 3.41 となるという記載です。

こちらについてはよろしいですか。こちらも審議としては済んだ事項です。記載ぶりだけの問題です。

そういたしますといよいよ ADI に入りますけれども、もう一度先生方、71 ページからのフェンバレートの毒性試験の一覧を御覧ください。この中で一番低いというものが、ラットを用いた 3 世代の繁殖試験、親動物雌雄の 1.7 という数字になります。これは換算係数の問題で EU の 1.25 とは、どこから持ってきたかということは変わらないということは、今事務局から御説明がありました。

この値が本剤の Lowest NOAEL ということになります。これを設定根拠に安全係数として 100 を掛けた値が ADI ということで、0.017 という数字を事務局から御提案ありました。今までの審議の流れですと、これを採用するのが最も妥当だと思われませんが、先生方、こちらにつきまして、何かほかにありますか、よろしいですか。

そういたしますと、本調査会といたしましては、このラット 3 世代繁殖毒性試験の Lowest NOAEL を ADI の設定根拠としたいと思います。この値は JMPR の値と同じということです。

次に、エスフェンバレートの ADI もここで一度確認しておきたいと思います。エスフェンバレートの毒性試験につきましては、75 ページの表 53 に記載されております。エスフェンバレートで最も低い NOAEL を示した試験は、ウサギの発生毒性試験、親動物の 2 でありまして、これは我々の農薬専門調査会だけでなく、EU や JMPR も同じ値をとっております。

そういたしますとエスフェンバレートの ADI は 0.02 ということになり、フェンバレートの ADI よりも高いということになりますので、安全上は担保されていると、よかったなと思う。これが低いとエスフェンバレートのほうで決めなくてはいけなくなりますのでということになります。こちらについては、先生方、よろしいですか。

ということで、一応、ADI まで決まったということで、ここは 1 回、事務局にお返しするのでしたっけ、このまま続けちゃってよろしいのでしたっけ。

○ 山添委員

日本語の問題だけ言っているいいですか。

67 ページの 10 行目、そのところで「投与後大部分の組織に分布した放射能は、」という日本語が始まっていますよね。「比較的速やかに消失し組織残留性は低かった」って、最初のときに組織に分布したというのと、組織残留性は低かったというのが、何か重なるんですよね。それで、そのところは、「投与後大部分の組織の分布した放射能は比較的速やかに消失した」で切ってしまって、「組織残留性は低かった」からも取ってしまって、「ただし」と入れて、「ただし、脂肪に比較的高い濃度の残留が認められた。」と言ったほうがわかりやすいと思いますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。確かに組織に分布したというのが2回……。

○ 山添委員

しかも後ろに脂肪に高い濃度、低いと言っておきながら高いと出てくるのは、ちょっと合わないの。

それと、もう1点、先ほどパターンのところの問題の15行目から17行目なんですが、その文章をひっくり返したほうがわかりやすいと思うのは、16行目のエスフェンバレレート¹⁴Cの吸収、組織分布、代謝及び排泄等の動態はフェンバレレートとほぼ同様であると¹⁴Cで標識されたエスフェンバレレートのラット及びマウスの用いた動態試験から判断されたというふうに持っていったほうが、意味としてはわかりやすいと思います。

○ 吉田座長

この67ページの15から17ですね。事務局、フォローできましたか。

○ 堀部課長補佐

これ、ひな型でこういうふうに書くところでいつも書いているんですけども。

○ 山添委員

これ、日本語になっていない。

○ 堀部課長補佐

基本的にはこういう試験の結果こうだった、こういう試験の結果こうだったというふうに記載していくというふうに今までまとめていて、こういう形で御提案したので。どちらのパターンで幹事会に上げますか。修文した形で上げますか、それとも……どちらかによって、重大な修正といって返ってくる可能性がありますけれども。

○ 吉田座長

そうですかね、大丈夫じゃないですか。大丈夫だとは思いますが、両パターン、今のパターンと修正のパターンを提示していただいてということで、あと、代謝の先生の御意見も伺ってと思いますので、私はこの点につきましては専門家ではないので、どの言い方がというのは、すみません、座長としては、今回のこの会にはお答えできないのですが、山添先生、それが終わってからこれをひっくり返すということでもよろしいですか。

○ 山添委員

結構です。要は、試験の結果同様であったというのは、日本語として意味が通じない。

○ 吉田座長

同様であることがこの試験で確認されたということですね。

そういたしますと……。

○ 横山評価専門官

16行目の「動物体内運命試験の結果からエスフェンバレレートの……ほぼ同様であると考えられた」で、少しはよくなったかと思うんですが。

○ 吉田座長

要は、ここはとりあえず今回は今までの、これはいろいろな部会に共通する文言だということになりますと、今ここでこの第二部会だけで変更というわけにはいかないのかもしれないので、一応幹事会に上げると。幹事会でそれが承認されたときに、これはひっくり返すという、幹事会での決定に書きかえるということで、事務局、それではまずいですか。

○ 堀部課長補佐

すみません、影響が大き過ぎるので、ちょっとでも影響を緩和するためにどうしたらいいかとずっと考えておまして、8行目からの書きぶりもこれで書くというふうになっていることと絡むので。これがほかの剤にも全部及んでくるので、できれば幹事会でこれを提案しないでいけるんだったら、そのほうが私たちとしてはハッピーなものですから。全部変えようとする、ほかの剤も全部このルールで書いているのを書き直すのは、なかなかしんどいなと思うので、それでちょっと修文案を御提案したんですけれども。幹事会に上げて下さいということなので、それでやります。

○ 吉田座長

事務局がおっしゃっていたのは、そうすると、例えば 67 ページの 8 行目のところ、それから 18 行目のところ。あと 22 行目とかというところにもかかわってくるということですか。

○ 堀部課長補佐

この剤だけじゃなくて、ほかの剤も全てこの書き方で統一して書いているので、なるだけ書き方を統一したほうがいいということから少しずつ外れていくものですから、やや困っています。

○ 吉田座長

そういたしますと例えば、これはちょっと、このフェンバレートは置いておいて、親委員からの御提案ということで、幹事会に上げていただくということにされたらいかがですか。第二部会とはちょっとこれは切り離して全てに、そのほうが先を急ぐわけではないのですが、今回に関してはいつものパターンで記載させていただいてということで、山添先生、すみません、丸めるというようなことではないのですが。

○ 山添委員

いいですよ。

○ 姫田事務局長

すみません、合っているかどうか分かりませんが、例えば 22 行目に植物体内運命試験において認められず、ほぼ同様であったという記述がありますよね。そうすると、ここも運命試験において云々ということでおかしくないですか。結果と書かないで、「において」と書けば、結果じゃなくて、「において」で論理的には合うんじゃないでしょうか。

○ 堀部課長補佐

事務局がこだわったのは、書き出しをひっくり返すのをできれば避けたいというだけなので、それでもし文意が通るのであれば、「において」とさせて、15 行目の後ろからで

すけれども、「ラット及びマウスを用いた動物体内運命試験において、エスフェンバレレート

の吸収云々はフェンバレレートとほぼ同様であった」というふうに、それで文脈が通るのであれば、それで論争を避けつつ、このまま幹事会に上げていただけると一番。事務局のわがままで申しわけないんですけれども、それが一番すんなり行くのですけれども。

○ 吉田座長

山添先生、いいですか。

○ 山添委員

いいですよ。話は 2 つ別個の話だから。今回はここを「において」でいいんじゃないですか。

○ 吉田座長

そういたしましたら、今の事務局の御提案、局長が御提示してくださった 16 行目でございます。動物体内運命試験においてという表現に今回は変更したいと思います。よろしいでしょうか。

一応 ADI の設定までフェンバレレートについては終わったということになりますけれども、次のアセトクロールに行くには、事務局に 1 回お返しするんですけど。

○ 横山評価専門官

先生、すみません、確認だけさせてください。

食品健康影響評価の文案を詰めていただきましたので、要約のところは、各種毒性試験の結果の書きぶりをまとめたような形で修文していただいたりしているんですけれども、通常、この後ろに書いてある代表的な所見をそのまま要約に書くようなケースも多くて、そのように、いつもどおり全体的に修正してしまってよろしいですか。

○ 吉田座長

特に要約の文章にこだわっていたことじゃなくて、要約からコメントを書き始めてしまったのでというので、むしろ、最後のところときちっと同じパターンにしておいたほうが誤解を招かないと思いますので。

○ 横山評価専門官

では、修正させていただきます。

○ 吉田座長

よろしくお願いいたします。

要約の部分につきましては、私が最初に修文してしまいましたけれども、毒性等については食品健康影響評価の文章をそのまま持っていきたいというように思います。先生方、御異論ないですか、ありがとうございます。

そういたしましたら、事務局でクリーンアップをしていただくということになります。

○ 堀部課長補佐

先生、この評価書なんですけれども、この後もう一度、先生方に御覧いただく必要はございますか。

○ 吉田座長

もうこれは 3 回目の議論ですし、随分フェンバレレートもエスフェンバレレートについても議論を尽くしたと思いますので、事務局にお任せいたします。

○ 堀部課長補佐

幹事会のほうにすぐに上げるべく準備をさせていただきます。この剤に関しては以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、次の剤、アセトクロールに入りたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、先ほど申し上げたように小澤先生の御到着が 3 時半ごろになるものと思われます。どうしましょう、審議のやり方について御指示をいただければ、そのとおりにさせていただきます。審議済のところもございますので、その取り扱いも含めまして、御指示をいただければと思います。

○ 吉田座長

実を申しますと、本日 2 剤目の剤につきましては、以前第二部会でかなりの部分の審議が進んでいます。ということは、エキスパートによるジャッジがかなり進んでいるということでございます。ただ、その間に EFSA での評価がなされたということで、その部分を事務局で追加していただいているということから、私からの御提案としては、1 からずっと審議をするというのではなくて、まず、事務局で EFSA の評価に基づいて、新たに追加したところを御説明いただいて、そこを審議する。ただ、そのほかの部分につきましては、あえてここはちょっと解釈が違うんじゃないかとかという部分についてのみ審議をし、それ以外は以前の部会のジャッジを尊重したいというように思うのですが、先生方の御意見を賜りたいと思います。

腰岡先生、いかがでしょうか。

○ 腰岡専門委員

既に終わっているところは資料を見ていませんので、よくわからないのでは。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、評価に用いた資料は同じものなんです。これ以上の資料は、基本的にはないんですね。海外の評価書を用いて評価を行う剤なので、いつもの剤と違いまして、農薬抄録とか細かいデータというのは一切出てきていません。ですから、海外のエキスパートのジャッジをもとにして、それを農薬専門調査会として受け入れられるかどうかというのが基本的な考え方になってきます。

吉田先生がおっしゃったことに少し話を補足させていただくならば、ですので、前回の審議の際にそういう観点で、海外の評価書を日本のエキスパートが御覧になって、受け入れるかどうかのジャッジもある程度済んでいるので、ここでもう一度同じ作業をしなくて

もいいのではないかという御提案ですよ、先生。

○ 吉田座長

そうです。今回ですと、海外の評価を受け入れ可能なかどうかというジャッジが今日のメインとなります。これ以上の詳細なデータはございませんので、誰にも聞けないですし、この中でそれぞれ先生方の **expertise** で評価していただくということになります。

ということで、先生方の御同意が得られたと思いますので、不足分の御説明と、今回、このメンバーとしては初めてなので、簡単な御説明だけ事務局からしていただければよいかなと思います。そのときに追加した部分だけは、ちょっとコメントを入れてください。

○ 堀部課長補佐

すみません、先ほど腰岡先生に評価書評価ってこんなものだと御説明したときに言い忘れたことがあります。農薬専門調査会での評価書評価というのは、今は幹事会でスタートにしていまして、各部会には下ろさずに審議しているんですけども、この剤は以前の体制のときに部会に下ろして評価していたので、部会で評価していただく格好になります。

ただ、統一的なルールとして、評価書評価の考え方に関しては先般幹事会のほうで考え方をまとめたいただいています、その考え方については、農薬テストガイドラインのファイルの後ろのほうのタブで、農薬専門調査会関連資料というものの 15 ページに農薬専門調査会における評価書に関する考え方というのがあります。ここに基本的な考え方を幹事会でまとめたものが記載されておりますので、もしも何か、規則的なことでお迷いになることがございましたら、まず、このページを御一読いただきまして、事務局にも随時御照会をいただければ、事務局のほうでこういうふうに扱っておりますというお話をさせていただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

小澤先生が今御到着されたばかりですので、植物から始めますか。植物から始めて動物に戻って、毒性ということで進めたいと思います。

では、事務局、アセトクロールの御説明をよろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

資料 3 に基づき説明させていただきます。

経緯のほうをいろいろお話もいただいているんですが、いつもどおり少し説明させていただきますと、資料 3 の評価書案の 4 ページに記載がございますが、厚生労働省より意見聴取がなされたのが 2007 年、1 回目ですね、確認評価第二部会で審議されたのが 2008 年になります。当時、やはり評価書評価ということで、メカニズムなども少し心配な点もあるというような御審議の内容が議事録に残っていますけれども、そのようなこともあり、一方で類似化合物のアラクロール、ブタクロールが、ちょうどこのころ審議予定という予定がございまして、そのアラクロール、ブタクロールの評価の内容も踏まえて、その評価が終わった後で、アセトクロールをもう一度見直してはどうかということで、当時審議さ

れていたものでございます。

アラクロール、ブタクロールにつきましては、評価を終了していただいたところございまして、それを受けまして今回もう一度、少し今の目で見ますと評価書案が古くなってしまったこともありまして、最近の書きぶりに少し合わせて修正したりしております。

また、前回評価から今回評価の間に、前は EPA の 2006 年の評価書のみに基づいて、この評価書案を作成していたんですけれども、2011 年に EFSA の評価結果が出まして、それは EFSA ジャーナルというものにまとめられているものなんですが、それが出たこともありまして、少しその内容も追記させていただいております。

また、EFSA ジャーナルの内容なんですけれども、エンドポイントの数字などしか載っていないとても簡潔なもの、毒性に関しては特に簡潔な記載しかございませんでして、ドラフトアセスメントレポート、DAR と呼ばさせていただきますが、これは EFSA の評価に先立ちまして、Rapporteur 国が作成するドラフトのレポートになるんですけれども、そこに少し試験の条件ですとか、詳しい情報がありました。

EFSA の評価として最終的な評価結果とされるのは、EFSA ジャーナルに載っているものでして、この DAR のエンドポイントのとり方などは、そのまま EFSA の評価結果となるものではないので、DAR からは試験条件ですとか、そういった細かい情報をとるといような形で、評価書案を補足させていただいております。

このような前提のもとで少し修正などさせていただいておりますので、その点を中心に説明させていただきます。

○ 堀部課長補佐

先生、今御説明した幾つかの内容、大丈夫でしょうか。御説明に入る前に整理しておく必要があればと思いますが、御質問等ございましたら。

○ 吉田座長

先生方、いかがですか。

もし、途中でもわからなければ、どうぞ、御遠慮なくおっしゃってください。

○ 横山評価専門官

そうしましたら 16 ページの植物体内運命試験をお願いいたします。

この試験につきましては前回の審議のときに、既に御覧いただいているものですが、少し記載整備をさせていただきました。そして、トウモロコシの品種が不明であるという点、腰岡先生に追記いただいているものでございます。

結果としましては、穀粒ですとか茎葉の溶媒抽出層における残留放射能ですけれども、81%及び 37%TRR で、代謝物としては約 65 種認められましたが、いずれも 10%TRR 未満という結果になっております。

16 ページの下の方の②のトウモロコシの試験ですけれども、こちらも品種が不明という点、御追記いただいております。

また、次の 17 ページになりますけれども、分析部位、試料とした部分ですけれども、

ちょっと事務局の記載の整理がおかしかったということで、18 ページの 2 行目からのボックスにあるとおり、腰岡先生に御修正いただいているところでございます。

また、この試験につきましても最近の書きぶりに合わせて少し記載整備をしております。

結果としましては、飼料中では代謝物 57 というものが 12.7%TRR、穀粒中ではやはり代謝物 57 が 8.8%TRR 認められたという結果になっております。

18 ページの 4 行目から後作物の試験です。

これも記載されていた、前回審議いただいたものについて少し簡潔に再整理させていただいております。また、英語の radish の訳が間違えておりまして、ハツカダイコンに修正させていただいております。

あと、HMEA 型代謝物ということでまとめて表現されているものですが、こちらの化学名、69 ページになりますが、別紙 1 ですね、こちらの略称のほうに入れさせていただきました。

内容としましては、やはり若干後作物にも放射能が残留するというような結果となっております。

19 ページの 2 行目からも後作物の試験で、これらにつきましても、少し記載整備をしたものでございます。やはり品種が不明であるというような点、腰岡先生に追記いただいたのと、試料の部位ですね、こちらの修正などもいただいております。結果は表 3 のとおりで、若干の代謝物が検出されるという結果になっております。

20 ページ、土壌中運命試験になります。

こちらでも前回御審議いただいた試験ではございますが、今回、EFSA の記載に情報のあった部分がありまして、最初の試験条件のところ、下線の部分と、中ほど 16 行目から 18 行目の分解物ですね、これの生成の割合などについて追記させていただいております。

分解物としては OXA、ESA、チオ酢酸スルホキシドというものが認められたという記載をさせていただいておりますが、腰岡先生からこの化学名の表記、これと化学名の記載、先ほど御覧いただいた 69 ページの別紙 1 のところにまとめておりませんで、これから記載してまとめさせていただきます。

チオ硫酸スルホキシドにつきましては、ほかの分解物と同じように分解物 48 というような形で、少し整理させていただきます。

21 ページ 2 行目から土壌吸着試験です。こちらでも EFSA の資料に記載がございましたので、これは試験ごと追記させていただきました。これはやはり採取地不明の土壌ですが、海外土壌で試験をされました。Koc は 28 から 377 と低い値が出ております。

21 ページの 12 行目から水中運命試験です。これも EFSA の情報を追記しております。主な分解物として OXA、NCA というものが認められたと記載しておりますが、NCA につきましても化学名の記載がしてございまして、すみませんが、これから記載させていただきます。

21 ページの 29 行目から土壌残留試験です。やはりこれも EFSA から情報をとりまし

て、追記しました。容器内の試験が実施されておりまして、結果は表 4 のとおり半減期ですが、1.7 から 23.7 日という短い結果が出ております。

説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、16 ページにお戻りください。腰岡先生、この植物体内運命については、何かコメントございますか。

○ 腰岡専門委員

特にはないです。

○ 吉田座長

1 点教えていただきたいんですが、この 16 ページの 21 行目、EMA または HEMA 型代謝物、これは代謝物でいいんですか。OXA は分解物と書いてあったんですけども。

○ 横山評価専門官

環境中の土壌ですとか水のときは分解物と表記しておりまして、植物、動物のときは代謝物と分けております。

○ 吉田座長

土壌のときは分解物。

○ 横山評価専門官

はい。

○ 吉田座長

じゃ、ここはトウモロコシだから代謝物でいいんですね。

そして、17 ページ、腰岡先生、適切に直っていますでしょうか。で、後作物のレタス、これもごく興味でお伺いしたいんですが、ハツカダイコンってとても小さいものですね。大根だと葉っぱが立派なので、分析するに足りると思うんですが、やっぱりこういうラディッシュでも葉の部分を食べるという目的で分析を行うんですか。

○ 腰岡専門委員

ラディッシュは全部丸ごと食べちゃうから。

○ 吉田座長

外さないんですか、切らない。

○ 腰岡専門委員

外す人もいますけれども……。

○ 吉田座長

ちょっと気になったものですから。大根の葉っぱのところは日本人は食べますので思っ
て、すみません、今不思議だなと思って、くだらないことを質問してしまいました。

後作物についても適切に修正されていますでしょうか。

特に腰岡先生からのコメントがないのであれば、動物代謝に戻りたいと思いますけれど

も、よろしいですか、事務局。

○ 横山評価専門官

すみません、22 ページの表 4 の壤土の数字なんですけれども、3.41 から 1.7 と大きいほうから小さいほうになってしまっていて、数字の正しい数字が何かというのも含めて、確認の上修正させていただきます。すみませんでした。

○ 吉田座長

じゃ、正しい数字を確認してください。

では、動物のほうへいきたいと思います。よろしくお願いします。

小澤先生、よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

動物は 9 ページからになります。

まず、9 ページの 19 行目からの 1 本目のラットの試験になりますが、ここは記載整備だけさせていただいて、投与後 2 日で 70%TAR 超が排泄されたというような結果が出ております。

主要代謝経路は N-脱アルキル化及びグルクロン酸抱合化であると考えられております。

10 ページの(2)の 5 行目からのラットの②の試験です。ここは、やはり記載整備をさせていただいております。あと 9 行目の経口での吸収率の情報がありまして、80%を超えるという部分を追記しております。主要排泄経路は尿中というような結果になっております。

組織中では心臓、脾臓、腎臓、肺、肝臓などに放射能が主に認められております。代謝中物は尿中で 15 種類、胆汁中で 4 種類、糞中で 5 種類検出されたということです。やはり主要代謝経路は N-脱エチル化されたアセトクロールのグルタチオン抱合化、メルカプトール酸抱合化、またはグルクロン酸抱合化とされております。

この剤の動物代謝経路について吉田先生から質問をいただいております。小澤先生からお答えいただいております。アラクロールとアセトクロール、基本的に同等でよいと思いますという御回答をいただいております。

11 ページに続いておりまして、下のほうになりますが、アラクロールは鼻部の腫瘍が出るんですけれども、ジエチルアニリンに至る経路で生成するベンゾキノニンイミン系の反応性中間体が問題にされたということです。アセトクロールでもやはり EMA というものと、p-ヒドロキシ EMA、この上記ベンゾキノニンイミン系の反応性中間体の前駆体、こちらができるようですというふうに御解説いただいているところでございます。

11 ページですけれども、2 行目からの経皮の試験、経皮吸収率を求めているのみという試験で、そこからどのような動態の経路をたどったかというような情報が特にございませんでしたので、今回削除させていただいております。

11 ページの 9 行目から畜産動物の試験です。ここもやはり最近の記載ぶりに合わせて少し修正させていただいております。

結果ですけれども、まず、ヤギとウシの試験です。これは表 1 の試験番号 1、2、3 と

ありますけれども、3 の反復投与の結果を追記しております。投与回数は 28 日の反復の結果となります。

この中で、アセトクロールを投与した試験というのが 4 と 5 になりますけれども、試料中には未変化のアセトクロールは糞中に 0.8%TRR 認められたのみで、尿及び組織中には認められなかったという結果になっております。

主要成分はアセトクロールのシステイン抱合体である代謝物 44 とされております。

続きまして、14 ページになります。

トリの試験です。これも記載整備をさせていただいております。結果としまして、アセトクロールが投与されている試験というのが 14 ページから 15 ページの表 2 になります。この表 2 も少し体裁を整えたものでございますけれども、このうちアセトクロール投与の試験が 4 番の試験でして、やはり肝臓中に未変化のアセトクロールが 5.6%TRR 認められたほか、EMA が 12%TRR、排泄物中には EMA が 19%TRR 検出されたというような結果になっております。

動物は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

今回の今事務局から御説明があったのですが、小澤先生、恐縮ですが、このアセトクロールの動物体内運命試験でのポイントのようなところを、恐らく鼻部のあたりが来るかもしれないのですが、小澤先生、コメントをいただいたところをもう少し、若干御解説を加えていただけると大変ありがたいと思います。

○ 小澤専門参考人

ポイントですね。これ、吉田先生からの御紹介、すなわち 10 ページの下 30 行目以下のボックスのところに書いていただいた、この剤の動物代謝系は基本、アラクロールと同様の経路という理解でよいですねと。これの心というか、本当に私から情報提供されたいことは何なのかということなんですけれども、マウスの発がん性試験のところで、本剤の代謝プロファイルを押さえておくことが大事だという、そういうことでお尋ねになられたんだと私は理解したんですけれども、それでよろしいですか。

○ 吉田座長

はい。

○ 小澤専門参考人

そうだとすると、やはりマウスでどういう代謝物ができているのかということまで、きちんと申し上げられればいいんですけれども、なかなかそこまでの材料は、正直なところ見つかりませんでした。

そうなのですが、いろいろと資料を見せていただくと、私、ボックスにお答えしたように、マウスでは非常に限定的ですが、11 ページのほうに、かなり下のほうです。11 ページのボックスの中の私の名前が書いてあるところの下、反応性中間体についても

メモ、その御議論に必要なものがあれば御利用くださいということで、その 2 パラ目、アセトクロールでも 2-エチル-6-メチルアニリン、p-ヒドロキシ-EMA ができるようです。これは、マウスとラットで、たしかその他試験に比較ができるような形で書いてあったと思います。そこでは、マウスのほうがラットより遅いということが書いてあったということ。そのくらいしかはっきり言ってよくわからない。マウスについてはよくわからないです。

よくわからないとは言うものの、これはベンゾキノニンイミン系の反応性中間体の前駆体ということで、ベンゾキノニンイミン系というのは、人間ではアセトアミノフェン、消炎鎮痛剤のアセトアミノフェンで誰でも服用されたことがあると思われるような有名な薬の肝毒性が起こるときの原因代謝物なんです。だから、非常に反応性も高くて、その生成、あるいは生成にかかわる酵素なども非常によく調べられているわけです。

アラクロールの審議をしたときに、たしか大分いろいろ考える機会をいただいたと思ひまして、アラクロールの場合は、ベンゼン環の側鎖のアルキル基の関係で、たしかジメチルアニリンだと思います。この本剤は 2-エチル-6-メチルで、エチル、メチルの違いがあるんですけども、たしかアラクロールの場合はジメチルだったと思います。2-6-メチルなんです。

という若干の違いはあるといえはるんですけども、その違いは毒性学的にはそんなに大きな問題ではなかったということでもあります。

そのポイントが 1 つで、そういう意味では、アセトクロールとアラクロールの間の差異というのは量的にどうだということは、動物種差はあってもそんなに本質的に大きな違いがあるとは思えないなという理解であります。

それから、もう一つ、アラクロールとアセトクロールが共通しているところが多いなと判断した理由は、10 ページにかえていただいて、私の回答の最初のパラグラフで、アセトクロールは N-脱エチル化など、これは酸化的な代謝物だと思うんですけども、アラクロールでは、水酸化体が検出されているように酸化的代謝物が生成するという点、恐らく両方ともシトクロム P450 などの酵素がその反応を触媒しているんだと思われます。

その後、反応性のある代謝物が幾つか出てきて、そのときにグルタチオンが抱合して、その反応性を消すような方向で代謝してくれている。それから、グルクロン酸抱合が起きる代謝物もできる、それは両剤ともにそういうことが見られるので、そういう点ではオーバーオールには共通だろうといつてよろしいのではないかというのが、私のこの文章の心というか、そういうものであります。

それで、その次のページにまた行っていただいて、すみません、いろいろなところに行つてしましますが、マウスについては体内運命試験を通じた代謝のデータがありませんので、どうしてもないんですね、量的には。それで、かろうじて鼻部腫瘍の項目の記述から見て、先ほど申し上げたベンゾキノニンイミン系の反応性中間体の生成量は、マウスでは低いということしか言えない。鼻部腫瘍の発生と非常に関係するのが、先ほど来繰り返して

いたベンゾキノニン系反応性中間体だろうと、こういうことは確かなんですけども、それがほかの幾つかの標的臓器、がんについての、腫瘍についての標的臓器があったと思いますけれども、それらについては余り関係がないんじゃないかというのが、アラクロールのときも議論したことですし、この本剤についても多分そうだと思います。

したがって、吉田先生のお尋ねに戻りますけれども、マウスの腫瘍について考えるときに、一番よくわかっているベンゾキノニン系の話は余り使えないなということでありまして、ちょっと代謝のことからは、本剤の毒性発現機序にまで代謝物から迫るのは難しい、そういったところです。

すみません、お役に立たない情報なんですけれども、以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございますアラクロールとほぼ同じ。恐らくマウスでは代謝物の生成がラットより低いというのは、これは非常に重要な部分であろうというように思います。ありがとうございます。

この部会はアラクロール、ブタクロールも先生方、御記憶にあると思うんですが、随分時間をかけて評価してきたんです。そのことを少しずつ思い起こしていただければと思います。

ということで、今小澤先生から丁寧な御解説をいただきましたが、動物代謝のところは特によろしいでしょうか。

そういたしますと、また、メカニズム試験のところでも小澤先生に御解説いただくところがあると思いますので、毒性試験へ進みたいというように思います。

○ 小澤専門参考人

すみません、今山添先生から貴重な情報源をいただきまして、ちょっと考えながら先ほどのメカニズム試験のところで、もし追加できればと思います。

○ 吉田座長

よろしくお願いいたします。

それでは、毒性へ進みたいと思います。

事務局、よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、22 ページをお願いします。

一般薬理試験ですけども、参照した海外評価書には記載がございませんでした。急性毒性試験ですけども、まず原体の結果、表 5 になります。使用動物の系統ですとか匹数、わかったものについては追記しております。LD₅₀ がラットですと 2,000 以上ぐらいの数字が得られております。

23 ページ 2 行目、急性毒性試験で、これは環境由来のもので分解物としておりますが、ESA と OXA の結果がありましたので試験ごと追記しております。LD₅₀ は、いずれの分解物でも雌雄とも 2,000 mg/kg 体重超という結果が得られております。

23 ページの 9 行目から急性神経毒性試験です。これは既に審議いただいているものでしたが、少し記載整備しております。EU のほうで急性神経毒性に対する NOAEL の表記がございまして、調査会のほうの記載ぶりも一般毒性と急性神経毒性は通常分けていることもありましたので、それに合わせるような形で 24 ページの 8 行目の後ろのほうから、急性神経毒性に関する無毒性量ということで、整理をし直させていただいております。

あと、吉田先生から症状の発現が投与後どれくらいの時期に起きたかというのは重要な情報ということかと思います。追記を 23 ページにさせていただいております。FOB で円背位ですとか、自発運動量の減少などの症状が出ております。

24 ページの 14 行目になりますけれども、刺激性と感作性になります。これは審議済のところでは、重度の皮膚感作性が認められたというような結果も得られております。

急性については以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。こちらは既に審議済ですけれども、何か、先生方からコメントはありますでしょうか。松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

特にないです。

○ 吉田座長

本剤はあちこちに毒性が出るのですが、非常に急性毒性は弱いというのは特徴的です。恐らく繰り返し暴露されることによって、特徴的な酸アミド系の毒性が出るのだらうということが非常に特徴的です。これは、恐らくアラクロールも同じだったと思います。

急性神経毒性のところは既に審議済なのですが、ちょっと手を加えさせていただきましたのは、将来急性参照用量等を設定するというときに、こういう記載ぶりです、日数を入れたらどうかなという私からの御提案のみです。中身を変更したものではございません。

あと、この特徴といたしましては、非常に重度の刺激性と重度の感作性がある。これもその後の毒性にかかわってくると思いますので、御記憶にとめていただきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、今の神経毒性のところなんですけれども、時系列というか観察日があっち行ったり、こっち行ったりしているようなんです。というのは、21 行目のあたりは投与日の FOB の結果だったり、13 行目、先生に加筆いただいたところは投与後 1 週間たってからの結果だったりしているんですけれども、こういうものというのは、どういうふうにまとめ上げるのが妥当なのか、もし何か御示唆があれば教えてください。そんなにこだわらなくていいよということであれば、このままでもいいかなとは思いますが、時系列に並べたほうがいいのか、あるいは観察項目ごとに、例えば FOB から始めるのだよとか、何かもしまとめるに当たっての御助言があればいただけるとありがたいんですが。

○ 吉田座長

これについては、多分これから評価書をどう直していくかなので特になのですが、私

は日にちを書き込んでおかないと、これが本当に単回投与で起きたかどうか追えないというところだけです。ですから **FOB** についても、投与翌日に行った検査なのか、投与終了前に行ったものかによって大きく違ってくると思うので、ただ、今回単回投与ですから、いずれの影響も単回投与によって起きたということになります。

これが反復投与だと数回なので投与 7 日目と違うんですが、この急性神経毒性については、すべてが単回で起きた影響というようにとることができるので、これについては、日にちがきっちり書いてあると非常にありがたいなというところという程度の理解なのですから。

○ 堀部課長補佐

例えば並べ方として抄録とかでも並んでいるような、体重とか餌があって、その後 **FOB** があって、解剖したときにどうだとかというような形に並んでいるので、急性の場合には余りその時系列を気にすることではなくて、書いてあるものをきちんとデータが押さえられるようにまとめられていれば、問題ないという理解でよろしいですか。

○ 吉田座長

私はそのように考えています。

では、亜急性の御説明をよろしく願いいたします。

○ 横山評価専門官

24 ページの下の方からになります。内容はおめくりいただいて 25 ページになります。体重増加抑制ですとか、摂餌量減少が認められております。無毒性量は雌雄とも 800 ppm という結果です。摂餌量減少については EPA の評価書を再度確認して追記しております。

25 ページの 9 行目からラットの亜急性の 2 本目の試験です。

ちょっと 1 本目と用量を変えて、下の用量まで実施したものです。こちら血液学的検査結果の変動ですとか、肝、腎、脳比重量の増加というものを EPA の評価書をもう一度確認して追記しております。

あと松本先生から 2,000 ppm が最高用量ということで、以上を削除いただいております。

25 ページの 23 行目からイヌの試験です。この試験が 1 本目で、119 日で実施されておまして、2 本目の試験は 27 ページに記載がありますけれども、90 日で試験が実施されております。

①、②を総合して判断するというような観点からかと思いますが、両試験のほうから、表題から日にちですね、119 日というのと 90 日というのを削除いただいているところでございます。

これらの試験については、投与量を途中で変更しているんですけれども、本文中にあったものを脚注に記載することで、少し整理しております。あと、表 8 になりますけれども、200 mg ではほとんどが死亡していて、生存例とは分けて考えたほうがいいという御

意見をいただいて、200 mg の投与群と 75 の投与群、分けて考えたほうがという修正を既にいただいております。その点がわかりやすくなるように、ほかの評価書でもやったことがある整理なんですけれども、この 200 mg の投与群と 75 mg の投与群の間は、二重線にしてちょっと分けるような形で整理してはどうかと提案させていただきます。御検討いただければと思います。

27 ページ、イヌの 2 本目の試験が実施されておまして、1 本目の試験より下の用量で試験が実施されております。こちらはグルコース減少の記載を追記しております。

イヌの試験が 2 本あるので、2 本を総合すると考え方としては無毒性量は 25 というコメントをいただいております。総合評価については、この剤の場合は両方とも無毒性量がとれていることもありまして、事務局案としては入れておりませんで、記載の必要はないと思いますがというコメントはいただいておりますが、御確認いただければと思います。

27 ページの 20 行目からになります。

これは詳細が余り明確でない試験ではあったんですけれども、亜急性神経毒性の情報がありましたので、EFSA の評価書に記載のある範囲で、追記させていただいております。EFSA の最終的な評価書では、雌雄まとめて無毒性量 48 mg/kg 体重というような記載がございました。松本先生から DAR にさかのぼると、雌雄それぞれの摂取量、細かく記載があるという御指摘をいただいております。記載ぶりについて御指示いただければと思います。

28 ページの 3 行目からになります。ラットの経皮の試験です。こちらは、検体投与による全身への影響は認められなかったという結果になっております。

15 行目からがウサギの試験です。こちらは流涙など認められています。一般毒性に対する無毒性量は、雌雄で 400 mg/kg という結果になっております。

29 ページ、2 行目からの試験です。これは分解物の ESA で試験が実施されております。こちらは新たに評価書 EPA、EFSA の評価書から拾って、試験ごと追記させていただいたものです。次の(9)番の OXA についても追記したものです。

結果としましては、12,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制などが認められておりまして、無毒性量は雌雄とも 3,000 ppm という結果です。

また、統計学的な有意差はなかったが、鼻腔での細胞増殖減少が認められたというような結果も記載されておりました。

16 行目からの、今度は OXA の試験になります。T₄-UDPGT の誘導が統計学的有意差はなかったが増加したというような記載が評価書にありました。無毒性量は体重増加抑制等が認められた 12,000 ppm の下の用量の 3,000 ppm とされておりました。

亜急性については以上になります。

すみません、30 ページの一番上です。これら分解物について吉田先生からアセトクロール、親化合物と比較すると毒性が弱いことが確認できると思いますというコメントをいただいております。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、亜急性、ショートタームのスタディー、ラットが 2 本、イヌが 2 本、そして経皮がラット、ウサギ、あとは分解物 2 剤ということになります。

これも既に審議済なので、特に事務局で新しい情報があつた部分を御追加いただいたということなのですが、25 ページ、2 本目のラットの試験で、松本先生からコメントをいただいているのですが、これは単に以上を消した……。

○ 松本副座長

語句だけです。

○ 吉田座長

ありがとうございます。こちらについては、先生方、よろしいでしょうか。

あと、ラットの亜急性毒性試験については、比較的高い用量で行われている試験だということを確認していただきたいと思います。

ラットでは、比較的高い用量でもそんなに強い影響が亜急性では出ていない。これが恐らく先ほどの急性毒性の数字が非常に高いということと関連しているのかなと思います。

続きまして、イヌですけれども、私がイヌの 119 日と 90 を削除したのも、別にこれは書いてはいけないというものではなくて、今回高い用量で行っていて、例えば今回は NOAEL がとれているんですけれども、そういったものを比較して、オーバーオールで議論する場合に、①、②としたほうが後でわかりやすいかなと思ったので。これは、特にこの部会で議論をしなくてもいいと思うので、そういう御提案程度のことなので、私としては、事務局の最初の 119 日と 90 日に戻したいというように思います。

今回、事務局から加えていただいたということと、あとは、まずイヌの試験、26 ページの表 8 を御覧ください。

非常に高いために最高用量の群ではほとんどの動物が死んでおります。出血性下痢という非常に激しい症状を起こして死んでおります。先ほど事務局から御提案があつたように、二重線で区切るということを以前もされていたそうですが、この 200 mg で認められた所見は、ほとんど瀕死期によるものなので、もちろん毒性なんですけれども、ちょっと瀕死期に見られる変化というのは、どうしてもそのまま、その剤の特徴的なプロファイルを必ずしも反映しているというわけではないので、私としては 200 で見られた変化と 75 をちょっと切って分けるということで、事務局の御提案の二重線を引いていただくということがいいのかなと思うのですが、泉先生、いかがでしょうか、この瀕死期の所見とちょっと分けたいとは思ったのですが。

○ 泉専門委員

直接関係ないかもしれませんが、肝重量に関しては病理学的な変化がない場合はとらないということになっているんですか。メスの 25 mg に関してそういう文言が出て

きまして、肝重量は危険率 5%で増加はあるんだけど、病理学的変化だとか酵素の変化がないのでとらないと書いてある、それはそれでいいんですかね。

75 の下の 25 でも、本当はちょっと毒性があるのかなというような感じがありまして。今の提案に関してはいいと思います、200 と分けるというのは。余りにも違い過ぎるのでという。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

○ 泉専門委員

今私が言ったのは 60 ページのセカンドパラグラフのところにそういうことが書いてある。

○ 吉田座長

これは既に以前の部会なんですけれども、恐らくその上の 75 では ALT も上がっていますので肝毒性の出る量だと思います。次のページ、27 ページでございすけれども、そちらを見ますと、やはり 60 ぐらいで肝重量が上がって、やはり同じような変化が出ています。ですから、恐らく 25 は微妙なところなのかもしれないんですけれども、50 から 50 以上とか、そのぐらいでは恐らく肝毒性は出てくるということです。

ただ、前の部会では重量は上がっているけれども、そのほかの肝障害パラメータがないということで、これは、違いましたっけ。

○ 堀部課長補佐

それもあると思います。補足なんですけれども、この剤、評価書評価なので、海外の評価機関が判断したことを受け入れるかどうかという判断をしていくというのがメインの作業になります。今のところも、恐らく吉田先生に解説していただいたので決着済みなんだろうと思いますけれども、25 の肝重量の変化に関して、EPA の評価書としてはこれを毒性ととっていない、農薬専門調査会はこれを受け入れるか否かという判断をどうしていたかということなんだろうと思います。

今、泉先生からの御発言としては多分大丈夫だろうと、出ているかもしれないけれども、ここはもういいでしょうという御発言があり、吉田先生からも同じような御発言があったので、農薬専門調査会としても EPA の判断を受け入れられるものと判断されるということで、25 は毒性と見ないという御判断をいただけるものと整理していただくのがいいのかなと思っていたんですけれども、そこだけ確認いただければと思っています。

○ 吉田座長

では、1 つ前に戻って、二重線を引くことについては泉先生からも御賛同いただいたので、今事務局御提案のように瀕死期のものについては分けたい。3R にひっきりりするような非常に激しい変化で、今だったら多分実験は中止だろうというように私は思います。

2 つ目のイヌの試験は少し低い用量まで行っています。27 ページ、表 9 に記載しておす。ただ毒性のプロファイルとしては、ほぼ同じでございす。

こちらでは 10 で NOAEL がとれているということから、本来は表 8 の若干上の試験と合わせて見ると、非常にきれいに毒性がわかるかなというようなことを思います。ですので、EPA が影響ではなくて毒性のない量を 25 ととったのは、この調査会としては受け入れられるのかなと思いますが、泉先生からオーケーという御意見をいただいたのですが、松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

いいと思います。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、このイヌの試験については、前回の委員が見ていただいたのと大きな変わりはないです。

次に、事務局から加えていただいたものとして……。

○ 前田評価調整官

すみません、ちょっとよろしいでしょうか。

26 ページの表の 8 でございますけれども、75 mg/kg 体重/日のところの ALT 増加でございますが、括弧で 75 mg/kg 体重投与群のみという表現がございますが、先ほどの二重線ということでいきますと、この括弧は削除ということでよろしいでしょうか。

○ 吉田座長

確かにそうですね、ありがとうございます。

そういたしますと、表 8 の 75 は雌雄とも削除ということでよろしくお願いします。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

注釈がですね。ALT 自体は毒性で……。

○ 吉田座長

ALT は残しますけれども、75 以上をとったので。ありがとうございます。

よろしいでしょうか。

亜急性神経毒性で無毒性量は 48 だったと、これ以上詳しい情報は得られないということで、この記載を残すということですが、松本先生、この用量についてはいかがでしょうか。

○ 松本副座長

(5)でしょうか。

○ 吉田座長

(5)です。

○ 松本副座長

この評価書の書き方は今まで雄と雌と分けていたところがあるので、DAR のほうを見てみたら、こういう記載があったということなんです。評価書評価ということであればこのままでもいいですし、雌雄の用量があったということだけお伝えしました。

それと、ここに書かなかったんですけれども、(5)の 27 ページの 23 行目からなんですけれども、いきなり本試験における急性神経毒性の NOAEL は 48 と出てくるんですけれども、原典には **motor activity** の低下があって、それで 48 というふうに書かれているので、その根拠、運動量の低下等が認められたのでというふうに書いたほうがよろしいんじゃないかと、今ちょっと思いました。EFSA の 14 ページの 2 パラ目の **Neurotoxicity** というところの 3 行目です。

○ 吉田座長

EFSA の 14 ページの 2.7 ですか。

○ 松本副座長

そうです。

○ 堀部課長補佐

これは、急性神経毒性の試験においては、**motor activity** の減少と **clinical signs** で、NOAEL は 150 で、**In the subchronic study** というのがその後ろにあって、**reduced body weight (gain)**で NOAEL が 48 ということなので。そうすると、すみません、逆に亜急性神経毒性に対する無毒性量がついていないということになりますので、これ、体重増加抑制から無毒性量が算出されているので、一般毒性の無毒性量ですね。

○ 吉田座長

そうですね。だから、ここで神経毒性があったかどうかはわからない。ただ、亜急性神経毒性では神経毒性を疑わすような症状があるので……。

○ 堀部課長補佐

今ちょっと **DAR** の記載、先生、御指摘いただいたところを確認させていただいたんですが、**not evidence of neurotoxicity** という書きぶりになっていまして、亜急性の神経毒性はエビデンスがないと書いてあるんです。急性はさっきの **motor activity** の減少で、急性神経毒性の症状は認められたけれども、亜急性の神経症状は認められないということになりますので、それなので、今御議論いただいている(5)のところは、松本先生がおっしゃったように根拠を書かなければいけないので、ここは体重増加抑制が認められたので、無毒性量は雌雄とも 48 なんなんですけれども、その後に亜急性神経毒性は認められなかったというふうに書かないといけないと思いますので、そのような修正をかけさせてください。

ただ、そのときに 1 点、先生方の御判断をいただきたいのですが、ここは体重増加抑制以外に何の情報もないんです。これ、そのまま評価資料としていいかどうかということだけ、念のために御確認いただければと思います。大丈夫だと思うんですけれども。

○ 吉田座長

亜急性神経毒性試験が行われていて、かつそこには神経毒性はなかったという記載はあるわけですね。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

では、その評価を受け入れられるかということですが、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

受け入れざるを得ない。

○ 吉田座長

そうですね、ノーチョイスですね。ありがとうございます。

松本先生もそれでよろしいですか。

○ 松本副座長

結構です。

○ 吉田座長

そういたしましたらばこの試験はこれで受け入れる。そして詳細はわからないけれどもということになります。

事務局、よろしいですか。

次に進めます。

亜急性までやって一度休憩をとりたいと思いますが、経皮及びウサギ及びラットで行われた試験、これも既に審議済ですが、先ほど申し上げましたように、非常にこの剤は刺激性もあるので、毒性が出ているようです。前回のものと大きな変わりはないというように思います。

この点について、28 ページ、事務局よりというのがありますけれども、こちらについては特に日本では局所の NOAEL というような表現はしていないので、これは特に追記する必要はないと思います。

次に、29 ページを御覧ください。

(8)と(9)です。分解物の ESA、OXA のラットを用いた 90 日間の試験が行われたものです。こちらの剤は急性毒性も非常に弱いというものでした。未審議となりますので、今事務局がつくっていただいた内容でいかがでしょうか。

松本先生、こちらについて、この記載ぶりでよろしいでしょうか。

○ 松本副座長

これでいいと思いますけれども。

○ 吉田座長

90 日の ESA で鼻に細胞増殖の減少が認められるということですが、最高、トップドーズでして、恐らくこの 2 つは亜急性毒性については、アセトクロールそのものよりも少し毒性が弱いだろうということが、この剤からは見えています、FSA についても。

特にここで先生方のコメントがないのであれば、次に慢性毒性に行くのですが、1 時間半審議をいたしましたので、一旦ここで休憩をとりたいと思います。45 分まで、いかがでしょうか。

45 分からまた再開したいと思います。よろしくお願いいたします。

(休 憩)

○ 吉田座長

そういたしましたら再開いたします。

30 ページからよろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

30 ページの 3 行目からイヌの慢性、1 年の試験で 2 本ありますが、まず 1 本目の試験です。

こちらは、ビーグル犬であるということ、雌雄の匹数がわかったので、その点を追記したのみでございます。

無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg という結果になっております。

30 ページの 13 行目からイヌの 2 本目の試験です。ここも記載整備のみになっております。すみません、31 ページおめくりいただきまして、表中、雌の 10 mg/kg のところ、流涎がこの用量では雄だけということで、雌については上の用量の 50 mg というのを EPA の評価書で再度確認いたしまして、雌のほうの NOAEL を修正しております。

無毒性量としまして、雄で 2 mg/kg、雌で 12 mg/kg という修正をしております。

31 ページ、ラットの併合試験 1 本目の試験です。こちら少し記載整備をしております。

腫瘍性病変に関しては表 15 のとおりで、特にこれは中身の修正はしておりません。

鼻腔の嗅上皮腺種というものです。前回の審議で 24 か月は有意差がついているんですけども、12 か月から増加しているという点は注目すべきという議論がありまして、32 ページの本文中に記載があったものを、少し記載整備しております。

あと、甲状腺の腫瘍のメカニズムについてなんですが、この試験の中で何かホルモンをはかったということではないと思うんですけども、UDPGT の亢進によるものというような記載が EPA の評価書に試験ごとに記載がございまして、ここにもそのとおり、前回からの記載を少し記載整備した形で残しているんですけども、メカニズム試験を後ろにまとめてあることもございまして、この記載ぶりですね、御指示いただければと思います。

33 ページ、ラットの 2 本目の併合試験になります。これも記載整備したのみとなります。吉田先生から前胃の扁平上皮癌、こちらは EPA のほうでは特に言及がなく、前回の審議の内容では評価書案に記載がなかったんですけども、EFSA の評価書で背景データを超えて認められたというような言及がございました。吉田先生からその点を踏まえて、33 ページ、25 行目からですね。EFSA の報告書にあるという、再評価の結果、高用量群で前胃の扁平上皮癌が背景データを超えて認められたと記載されているという点、追記いただいております。

34 ページの下の方から 3 本目の試験になります。これは 5,000 ppm まで用量を上げ

て試験が実施されております。こちらにつきましては、表の 20 になりますけれども、雌の 5,000 ppm、36 ページに切れているところなんですけれども、神経症状 4 例というふうに追記しているんですけれども、松本先生のほうから原文の記載について御指摘いただいています、Peripheral nerve neuropathy という記載で、neuropathy という原文となっておりますので、修正が必要かと思うんですけれども、記載ぶりについて御指示いただければと思います。

原文のほうでは、この neuropathy が有意差は not significant だけれども、4 例認められたというような記載がそのまま載っております。

この試験は、主な修正点は以上になります。

その他、やはりメカニズムに関して 35 ページの本文中です。甲状腺の腫瘍に関するメカニズムについては、先ほど説明しましたほかのラットの試験と同様で、各試験のほうに記載がございました。また、鼻腔上皮に認められた腫瘍について、高用量の 5,000 ppm、過剰な投与量で認められたものであるというような記載も、EPA の評価書にありましたので、今回追記しておりますけれども、こちらの記載ぶりについても御確認いただければと思います。

36 ページの 11 行目から、マウスの長期の試験です。発がん性試験です。

おめくりいただきまして、もともとこの文章は EPA の評価結果に基づいて書かれていて、無毒性量は雄で 10 ppm 雌で 100 ppm という結論を前回御審議いただいているんですけれども、EFSA のほうの評価書を確認しますと、雄の 10 ppm で認められました tubular basophilia 評価書案では腎尿細管好塩基性というふうに記載させていただいておりますが、これを一番下の用量の 10 から影響ととっておりまして、一番下の用量が LOAEL という記載になっておりました。その点、事前に先生方の御意見を伺っております。

吉田先生から 37 ページの本文のところに追記いただいているんですけれども、EPA では 100 ppm までの変化は明らかな毒性でないとしているんですけれども、EFSA では、10 ppm から毒性と評価していると。ただ、マウスの試験については、38 ページの下のほうからになります。もう 1 本、上の高用量まで実施した試験があって、腎毒性は 1,500 ppm 以上、雌では MTD を超す 5,000 のみで増加しているという点を踏まえて、農薬専門調査会では、総合的にこれらの 2 本の試験を判断して、EPA の判断は妥当であるというような内容の追記をいただいているところでございます。

こちらの ADI の設定根拠にも影響するような所見となりますので、御審議のほうをお願いいたします。

38 ページの 11 行目からマウスのやはり発がん性試験です。23 か月の試験です。これは 5,000 ppm まで試験が実施されております。松本先生に本文中記載の修正をいただいております。高濃度用量というところを高用量というふうに修正いただいております。

この試験では、腎臓について 40 ページの表になりますけれども、間質性腎炎が雄で

1,500 ppm 以上で、雌では 5,000 ppm で認められているとの結果です。

長期については以上になります。よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。長期、イヌから始めたいと思います。30 ページにお戻りください。

イヌの試験、1 年間の慢性毒性試験が 2 本行われております。既にこちらについても審議済です。この 2 試験はほぼ同じような用量で行われておりまして、同じような結果です。肝臓への影響が出ています。2 本目では若干神経症状が出ているということで、事務局で訂正をいただきましたけれども、このイヌの試験について、特にございますか。

○ 泉専門委員

言葉だけの問題かもしれませんが、31 ページの 50 mg/kg の下から 2 行目のところに精巣未成熟というのがありますね。精巣未成熟というのがありますね。これ、多分、**maturation arrest** というのをこういうふうに訳したのではないかなと思うんですけども、そうだとすると、未成熟というのとちょっと違いますので、成熟抑制ぐらいのほうが…。未成熟というのと先天的な異常に聞こえますので、多分、**maturation arrest** を訳したのではないかなと思うんですけども、御確認ください。

○ 吉田座長

確かに 1 年だと成熟しているので、ちょっと事務局、原文を確認していただいて、恐らく私も成熟抑制のほうが、文言としてはしっくり来るかなと思います。ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

maturation arrest ですね。修正させていただきます。

○ 吉田座長

特に **NOAEL** には関係ないのですが、31 ページの 1 行目から 2 行目、この試験ではコリエステラーゼをはかっているのですが、これはそのまま記載するというのでよろしいですね。前にも 1 回出てきたのですが、ラットのところでも測定は行われていないというような記載が、たしか **EPA** だったか入っていたところがあるのですが、今回、特に酸アミド系なので、関連しないのになぜこの記載があるのかなとちょっと思っていたのですが。これは特に……。

○ 堀部課長補佐

基本的に海外の評価書に書いてあった所見を、農薬専門調査会で取捨選択するということがなかなか難しいので、最初から表に記載していただいていたものと思います。特段落とす理由がないのであれば、先ほどから何度も申し上げていくんですけども、この評価書の記載ぶりを受け入れていただけるかどうかというところで、残すかどうかの御判断をいただければ幸いです。

○ 吉田座長

では残すということで。

では、ラットに行きたいと思います。その前にイヌはこちらでよろしいのでしょうか。
EPA のところを使うということで……。

○ 堀部課長補佐

ごめんなさい、コリンエステラーゼは前回も議論して、ここにも表に記載していただいているようなので。申しわけありません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、ラットに移りたいと思います。ラットの試験は、3 試験行われております。

まず、1988 年に行われた 1,750 ppm までの SD ラットを用いた試験です。こちらにつきましても既に審議済です。ただ、記載ぶりを直していただいております。

私から 1 点、この試験について御提案申し上げたいのは、32 ページの 11 行から 13 行までを御覧ください。なぜ、これで甲状腺腫瘍が増えたかということがここに記載されているのですが、現在では例えばメカニズム試験は、発生機序については何ページとか、どこそこを見よみたいになっているので、それに今回も統一させていただきたいのですが、よろしいでしょうか。

泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

いいです。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、これはほかの評価書に合わせまして、事務局、御修文ください。

ということで、この試験におきましては、鼻の変化が 12 か月から出てきている。あと、肝臓の変化も出ています。目の変化も出ています。アラクロールとよく似たような毒性プロフィールです。

腫瘍の変化が 32 ページ、33 ページ、この表が分かれてしまっているようなのは、先ほどから幾つかあるのですけれども、これは、きれいにしたときには、必ずタイトルと表が一緒になるようにお願いいたします。特にこれはパーセントで記載しているので、数字だけだと、一瞬頻度のように見えますのでよろしくお願いします。

そういたしますと、甲状腺の主に腺腫が雌雄とも最高用量で上がっている。そして、鼻腔では 11 カ月から腫瘍が結構な頻度ですね、25%、50%で認められている結果です。

2 番目の発がん性併合試験、33 ページでございます。こちらにつきましては、先ほどの試験よりもやや低い用量で行われております。こちらにつきましても 33 ページ、24 行目から 25 行目、甲状腺の腫瘍が云々というメカニズムの部分は、メカニズム試験についてはどこそこというように御修文ください。

こちらでは、前回もこちらも審議済なのですが、加えたところは、前胃の変化です。

EFSA の報告書に記載されていると事務局から教えていただいたのですけれども、アラクロール、ブタクロールでは、エンテロクロマフィンセル様の腫瘍が発生するという非常に有名な事実がありますので、今回は前胃であり、腺胃ではないのですけれども、やはりそういった情報があるからには、加えておいたほうがいいのかというように思いましたけれども、三森先生、これは記載したほうがよろしいでしょうか。

○ 三森委員

ブタクロールとアラクロールは前胃がターゲットになっていますので、やはりこの系は胃に何かありそうですね。ですから有意な増加ではないけれども、一応、述べておいたほうがいいんじゃないですか。

○ 堀部課長補佐

ただこれは、あくまでも高用量の変化だという理解でよろしいですね。低用量まで出るものではなくて。だめ押しですみません。

○ 吉田座長

あと、今回刺激性もあるので、今回前胃なのでどっちかわからないですね。刺激性があるとラットには出るので。

ただ、EFSA にそういうことが書かれているので、今回頻度がわからないから、確かに高用量なのですから、これがあつたよということは記載しておくことは必要ではないかなと思ったのです。高用量云々というより、むしろあつたことをきちっと記載しておいたほうがいいのかと。

これが、頻度が出ていれば、この表に加えていただくところなんですけど、何もないので、文章中で記載するということになります。

○ 堀部課長補佐

詳細もわかりませんので、EFSA の判断として本文のこの部分で触れればいいですか。

○ 吉田座長

そうですね、一言書いておいてもよいのではないかとこのように思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 吉田座長

よろしくお願いします。

これは刺激性もありますし、ブタクロールとは若干プロファイルは違うようですが、やはり胃のところは注意すべきという三森先生の御意見は、私もそういうふうに思います。

それを加えていただくとということで、毒性につきましては表 17 に記載されておりますけれども、やはり肝臓が毒性としては主なターゲットのようです。腫瘍としては表 18 で甲状腺と、あと、やはり鼻腔が再現性をもって、1,000 でも出てきます。これもパーセントですね。1,750、先ほどの試験よりも低いというところで再現性がとれていると思い

ます。

続きまして、3 つめの試験ですけれども、こちらは非常に高い用量でございます。表 19 に用量が書いてありますけれども、5,000 ppm という用量で、最高用量が行われています。

こちらについても既に審議済ですけれども、35 ページの 14 行目から 17 行目につきましては、メカニズムのところなので……。

○ 堀部課長補佐

16 行目までですよ。

○ 吉田座長

16 行目までですね。そこは「判断された。」までは一括して後で記載するということになります。

この試験で認められた毒性が表 22、発がん性試験の結果が 21 に記載されております。こちらのまず非腫瘍の部分につきまして、松本先生からコメントをいただいておりますけれども、松本先生、お願いします。

○ 松本副座長

この剤は高用量で、神経系への影響というのがあるんだと思うんですけれども、そういうことで事務局のほうから 5,000 ppm のところの雌に神経症状という言葉を書いていたんですけれども、原典ではここに書きましたとおりなので、末梢神経ニューロパシーとか、そういう言葉があるので、それを書いたらどうでしょうかという、そういう御提案だけなんですけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

これ、病理の所見のところ末梢神経、多分神経線維変性とか。神経線維変性かどうかまでわからないですか。

○ 松本副座長

神経症状というと、何か行動異常のようなものがあつたように見受けられるので指摘させていただいただけです。

○ 吉田座長

すみません、ここは神経御専門の三森先生に振ってしまいますけれども、末梢神経ニューロパシーだけだとよくわからないのですけれども、何と記載したらよろしいでしょうか。

○ 三森委員

よろしいのではないですか、松本先生の末梢神経ニューロパシーで。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、神経症状ではなく、この用語で、やはりこれも毒性変化として中に入れ込むということにしたいと思います。

そういたしますと、この非腫瘍性の部分が解決したということで、表 21 がやはり腫

瘍ですが、高用量であることもありまして、肝臓へも腫瘍が出始めております。ただ、肝臓の腫瘍は恐らく MTD を超えていると思われる高い用量だけになります。

甲状腺の腫瘍は 1,500 以上です。有意差は 5,000 だけですけれども出てきて、鼻腔の腫瘍は 1,500 ということで、その前の 2 つの試験とも再現性がとれているということです。

○ 三森委員

座長、よろしいですか。

今の MTD のことですが、35 ページの 16 行目のところに書かれていますね。「鼻腔上皮に認められた腫瘍は、検体投与による」はよいのですが、「5,000 ppm の用量は過剰な投与量であると考えられた。」は EPA の評価なのですね。

○ 吉田座長

すみません。ここは事務局が加えていただいたところなんですけど、EPA ではそういう、MTD を超えているという記載。生存率が下がっているんですよ。

○ 三森委員

そうですね。表 20 で生存率が 5,000 ppm で落ちていますので。

○ 堀部課長補佐

すみません、EPA 評価書 69 ページの一番上段の真ん中より下、The CARC というので始まる文章なんですけど、The CARC considered the nasal tumors treatment-related but toxicity at 5000 ppm was excessive という言葉になっているので、excessive なので、MTD と書けなくて、過剰な投与量という記載をしました。

○ 吉田座長

ここ、外してもよろしいんじゃないですか。

○ 三森委員

別段要らないと思うのですが。鼻腔上皮は腫瘍がもっと下でも 1,000 でも出ているのですから。したがって、excessive を入れなくてもよいと思います。

○ 吉田座長

多分、生存率がもう少し高ければ、もっと発現率が本当は上がっていてもいいだろうなと。先ほど 1,750 で 50%出ておりますので、もう少し上がってもいいだろうに、早く死んでしまったために、腫瘍ができなかったというように思って……。

○ 堀部課長補佐

確かに 5,000 ppm を否定する話ではないので、出たものは出たということでしたら、そうですね、すみません。そしたら、この試験については、その 14 行目から、先ほど吉田先生は 17 行目までとおっしゃったのが、削除の箇所としてはよかったということですね、すみませんでした。

○ 吉田座長

そういたしますと、三森先生、重要な御指摘、ありがとうございます。35 ページ、16

行目から 17 行目、鼻腔上皮云々は削除したいと思います。

ラットにつきましてはよろしいでしょうか。

では、マウスに入りたいと思います。

マウスの試験につきましては 2 つ行われています。マウスの試験は若干発がんのプロファイルとあと毒性のプロファイルが違ってまいります。表 23 に毒性の、表 24 に腫瘍のプロファイルが出ておりまして、これは実を申しますと、次の 23 か月のマウスでもほぼ同じような腫瘍のプロファイルでございます。

ただ、1 つ目の試験よりも 2 つ目の 23 か月の試験のほうが用量が高い用量まで行っているというのが大きな違いでございます。系統は CD マウスで同じです。

ここも既に審議されているのですが、1 つ議論をしたいという点がございます。あと 1 点ですね、病理用語なんですけれども、腎尿細管好塩基性じゃなくて、どっちかというと腎好塩基性尿細管のほうが普通かなと思うんですけれども、よろしいですね。むしろ再生尿細管のことかなというように思いますけれども、こちらの出てきたものをどう捉えるかということですが、38 ページの枠の中を御覧ください。有意差をもちまして 10 ppm 以上で上がっているのですが、10 と 100 は 10 倍違うのにほぼ同じ発生頻度です。EPA では、この評価は毒性ではないのではないかと、明らかな腎毒性は 1,000 ではないかというような結論をしています。

その根拠といたしましては、まず、これ以外に腎毒性の指標、たしか、こちらは血液や生化学検査もしているのですけれども、ないということ。それと何よりも、次のより高い用量では明らかな腎毒性、これは腎の腺腫まで出ているのですけれども、こちらで腎毒性が出ているのが間質性腎炎として出ているのが 1,500 ppm 以上で、500 ppm では毒性所見がないということです。

ということは、少なくともこの 10 と 100 で出てきた所見、投与期間も短いのに出てきた所見というのは、これは毒性ととらなくてもよいのではないかとこのように思いまして、37 ページ、8 行目から 17 行目まで、言葉を入れさせていただきました。

これについて、先生方の御意見を賜りたいと思います。振ってばかりですみませんが、泉先生、いかがでしょうか。腎毒性をここでとったほうがいいかどうかという議論でございます。

○ 泉専門委員

ちょっとわかりませんが、本当は軽度の病変というのはたくさん出てきますので、どの程度の病変があるかということで本当は判断すべきだと思うんですけれども。ちょっと、コメントできないですね。

○ 三森委員

よろしいですか。ICR マウスですので、雄にはもともと持病の糸球体硬化症があるわけです。それがあってもかわらず、この発生頻度はないと思うのです。ですから、座長の御指摘が合っていると思うのです。したがって、EPA の考え方が適切と思いますが、

今調べてみましたら、EFSA の報告書の 13 ページの 2.5 の Long-term toxicity の 4 パラグラフのところに tubular basophilia が 4 行目に書いてあります。これは一番下の用量でも発現しているということになります。で、above historical control data と書いていますが、うそでしょう。こんなことあり得ないと思うのです。

ですから、EFSA ではこう評価したのですが、ちょっと信じがたい変化であるということです。再生尿細管は高率に発生しますので、対照群の 3 例というのがたまたま低かったということで行くしかないと思うのです。原典に到達できないので、推察の部分もあるのですけれども。

○ 吉田座長

三森先生、マウス、随分長い試験をいっぱい御覧になっていて、結構雄はコントロールでも出ますか。

○ 三森委員

これ、1 年半でしたね。1 年半でしたら相当の腎障害が起こってきます。ですから、この所見をとること自身が大体おかしいと思うのです。

○ 吉田座長

そういたしますと、本当に原典まで戻ればいいんですけれども、程度も何もわからないということで、恐らくこのコントロールの 3 例というものが、EFSA はそういうふうを書いてあるけれども、普通、ICR を使いますともっと高いだろうということをもって、この専門調査会としては EPA の判断をとりたいと思いますが、先生、お願いいたします。

○ 山添委員

動態から見ても、この薬物の最初の反応はグルタサイオンコンジュゲートなので、単純に行っちゃうんです。結局、それで C-S ライエースで切れた部分で高い投与量になったときだけ、初めて尿中排泄が起きてくる。だから、低い用量のときにこの薬物がそんなに暴露しているとは考えにくいんです、腎は。だから、そう考えれば先生がおっしゃるのも妥当だと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。動態的にもやっぱり高用量暴露だと腎臓は来るけれどもということで、サポートしていただきましたので、ただ EFSA の評価も一応記載すべきなのか、それとも記載しなくていいのかという点ですけれども、先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

EFSA の評価書も評価しているわけですので、そこが違うと当専門調査会では評価したということですから、書かざるを得ないと思います。

○ 吉田座長

そういたしましたら、EFSA の評価ではなく、EPA をとったということの評価書評価などで記載するというので、ありがとうございます。御修正いただきます。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、先生から加筆いただいた中で、37 ページの 12 行目からの「以下に記載するように」というようなところは、ふだんの書き方と合わせてください。

○ 吉田座長

すみません、よろしくお願いします。文言については、基本、これを載せるということであれば、合っていないところは御修正ください。

○ 堀部課長補佐

若干修正させていただく可能性がありますので、御了承ください。ありがとうございます。

○ 吉田座長

腎臓の問題が片づいたということで、腫瘍は肺と子宮の組織球肉腫、いずれもマウスではよく見られるものですが、高用量群で有意差をもって増えていく。そして 38 ページから始まる 2 つ目の試験でも、まず腫瘍から御覧いただきたいのですが、子宮と肺でやはり増えているということで、やはりこれを誘発したと思わざるを得ない。特に肺につきましては 500 でも増えているというようなことになっております。

もう一つ、非腫瘍性病変については 39 ページの表 26 です。こちらにつきましては、むしろ先ほど山添先生がおっしゃるのは、非常に高用量になったせい、非常に腎臓の影響が強く出ているというプロファイル、恐らくこれはアラクロールとは若干違っていたんではないかと。

アラクロールでは、これはなかったような気がしたんですが、さらに腎臓の腫瘍まで増えているということです。ただ、雌では有意差はないのですが、やはり腎臓に障害があるということで、この 7 はとらざるを得ない。7%でもとらざるを得ないかなというように思います。

こちらは事務局に御修文いただいていて、こちらにも既に審議済みですが、発がん性試験を押しなべて、何か先生方、御意見があればぜひ、お願いします。

○ 三森委員

ちょっと確認していただきたいのですが、37 ページの 18 行目ですが、1,000 ppm 群の雌で眼球の水晶体前極空胞の発生頻度が有意に増加したとの記載があって、白内障の発生頻度増加に関連するものではなかったという文面があるのですが、もしこれが白内障に関係なくても、水晶体前極空胞が 1,000 ppm で増えているのであれば、表 23 のところの雌の 1,000 ppm のところは、これを毒性とみなして記載すべきなのかどうか、このところを御議論いただけないでしょうか。

○ 吉田座長

ただ高用量のところでは、2 つ目では出てきていないんですね。ただ、アラクロールもそうだったんですが、目というのは、ラットだったと思うんですが、酸アミド系のときの標的の一つになっておりますので、多分、これは EPA の表現をそのまま事務局で訳されたと思っているんですが、白内障の発生増加に関連するものではないというのは、

白内障は、すなわち増加していないわけですね、マウスでは。

というので、もしあれでしたら、ここの雌のところ……雌は毒性所見がないんだ、ということ、恐らく EPA ではこの所見も毒性とはとっていないのではないかというように思うのですけれども、事務局、追えていますか。

37 ページの 1 つ目のマウスの発がん性試験ですけれども、眼球の水晶体の変化があるので、この表中には、雌はトップドーズまで毒性なしと記載されているということは、EPA では、この変化は毒性としてとっていない。もしとっていないなら、この変化は EPA は毒性としてとっていないと記載しておかないと、ちょっと尻切れトンボの感じがいたします。

三森先生、そういった理解でよろしいですか。

○ 三森委員

はい。

○ 吉田座長

では、そこを確認してください。

○ 横山評価専門官

評価書 EPA の 69 ページの一番下のパラグラフで、下から 7 行目、At 1000 ppm in males から始まる文章を御覧いただければと思います。

○ 吉田座長

69 ページですね。少なくとも最後の 70 ページの結論ですと、雌は最高用量まで毒性がないという判断になっておりますので、EPA としては、これを毒性とはとらなかったというような表現を入れるか、この文を削除するか、どちらかにしないと、ちょっとこの文中の表現と結論が読んだ方が、あれっとなかなか思うと思うので、EPA ではこの変化を毒性としてとっていないということを記載したほうがいいのかもしれないですね。詳細は少なくとも評価書評価だからわからない、けれども、EPA はこれをとっていないということになるんじゃないでしょうか。

○ 小澤専門参考人

すみません、門外漢なんですけれども、英語の問題かとも思うんですけれども、さっき読んでいただいたところ、**but were not associated with increased ocular was opacities** これ、確かに日本語に書くところいうふうに書かざるを得ないんです。発生頻度の増加に関連するものではなかったと書いてあるんですけれども、これを読むと、見られた変化というのは、眼球の水晶体前極空胞の発生頻度の増加、これは確かにそうなんですけれども、白内障は実際にはないんです。だから、日本語は確かに”**were not associated**”だから、関連するものではなかったんですけれども、それはここでは訳しちゃいけないんです。私はそういうふうに読みますけれども。

実際には白内障なんか見られていないんですから、この英語は。見られていたらインシデンスを書きますよ。だから水晶体に何か所見が見られたので、もしかしたら白内障かも

しれないとかと考えるかもしれないけれども、そういうことではないと思う。白内障は見られていないんですから、実際には。この文章はそういうふうに読んだほうがいいと思うんです。

○ 吉田座長

Slight not significant dose related increase ですよね。

○ 小澤専門参考人

associate したものではないけれどもという。だから、実際には白内障という所見は見られていないんじゃないんですか、厳密には。

○ 吉田座長

この 69 ページの英語で、76 週で with a slight, non-significant dose-related increase ですよね。observed なので、そう思うと、用量相関性がないんですよね。

○ 小澤専門参考人

用量相関性がないのか……。そうか、病理の先生方のおっしゃることが一番確かなんで、英語で言う anterior polar vacuoles って書いてありますよね。これはそれ自体が白内障ってことなんですか。

○ 吉田座長

いや、違うと思います。

でも、水晶体の空胞から始まりますよね、白内障は。なんですけれども、少なくともこれは、軽度で用量相関性がないことから、とらなかったという、これは削除でもよいのではないのでしょうか、どうでしょうか。

○ 三森委員

用量は、対照群から行くと 19、24、32、54%で、やはり 1,000 ppm の 54%は有意です。ですから、組織学な変化としては一応増えているのです。しかし、but were not associated with increased という表現がまたひっかかるのです。増加した眼球白濁と。

○ 吉田座長

これ、白内障というわけでもないですよね。

○ 三森委員

ええ、白内障はカタラクトというので、ocular opacities ですから眼球白濁という肉眼用語と思うのです。剖検所見が何かでひっかかったのではないかと思うのです。

○ 山添委員

白濁はあるんだけど、それとダイレクトに関連していないという……。

○ 三森委員

関連はしていなかったということは、やはり一番上だけとらざるを得ないのではないですか。

○ 堀部課長補佐

DAR の増補、先生方の手元に DAR がなくて恐縮なんですけれども、ここに書いてあ

る水晶体前極空胞については、1,000 ppm 投与群でのみ有意差がついていて、雌ですけれども、コントロールから 7、10、12、20 で、20 で有意差がつきます。ただ、白内障については、0 から 12、5、4、0、1 で用量相関も全くない状態なので、多分英語として **not associated** なんですね。

なので、この前極空胞の発生頻度というものをどう捉えるかということだけで、白内障自体は用量相関すらない状態になります。

○ 吉田座長

ただ、EPA の最終的な評価としては、最高用量まで毒性ないということになっていませんか。雄は 10 なんですけれども、雌は **Lowest LOAEL was not achieved** になっていますけど。

こういった場合、例えば EFSA と EPA をミックスしてしまっていていいものなのか。ただ、変化は変化なので、ここの表 18 にここを加えてしまって。そうすれば、ここの全部の所見が表中に入るということで……。EFSA は、これは毒性としていますか。

○ 三森委員

DAR では、毒性ととっています。

○ 堀部課長補佐

ただ、さっきも言ったように DAR は最終評価ではなく、**Rapporteur** 国の案にすぎないドラフトなので。最終的にはこのサマリーを読まないといけないので。数字だけを御紹介したのは、そういう趣旨です。

○ 吉田座長

このサマリーには、レンズについては何ら記載はないということですね。

○ 堀部課長補佐

そうです。恐らくとる手は 2 つあって、1 つは純粋に EPA の評価書をフォローするという観点で、しかも投与に関係ないものなのであれば削除なりという細工をするというのが 1 つと、事実としてそういうものが出たのは事実だから、表にはその部分を書き加えつつも、判断としてはどうするかというのを御議論いただくか、どちらかだと思うんですが、事実として増えているのは。さすがに試験の結果の所見数はサマリーになったからといって変わるわけではないので、そこに判断が加わるから記載がないだけの話なので、こういう所見が見えたのは事実ですから、そこは揺るがないところだとは思っているので、場合によっては、そこは記載していただくのも臨機応変な対応でよろしいかと思ったのです。

○ 吉田座長

じゃ、その記載を毒性として表中に入れる、それとも文章中に入れると。

○ 堀部課長補佐

この所見の重篤度合いとかを含めて取扱いを御検討いただければよろしいかと思います。

今までのケースではミックスして表中に記載したケースもありますし、逆にそこまでのものでなくて、本文中にさらっと書いたものも両方あるので、こちらですということが申

し上げにくいので私も困っておりました。

○ 吉田座長

私が 1 点気にしているのは、EPA はこれを毒性として書いていないということ。EFSA のこのサマリーにも書いていないということから、むしろ文章中にして、ただ気づいているよということを示すためにという記載があるということをしておさめるのはいかがでしょうか。

○ 三森委員

そうですね、一応、現象としては出ているので、EFSA も EPA もそれは毒性とはとっていないけれども、発生頻度として有意な増加が最高用量の雌であったと、書いておいたほうがよいと思います。そこから先はわからないです。

○ 堀部課長補佐

提案なんですけれども、それであれば今の原文を生かして、先ほどの訳出もともかくとして、白内障の発生頻度増加に関連するものではなく、EPA では本所見を NOAEL の毒性の根拠とはしていないとかというような事実を淡々と述べるとか。

○ 吉田座長

そういたしましたら白内障はすべて書かずに、むしろ有意に増加したが……。

○ 堀部課長補佐

「EPA では、本所見は毒性所見とは捉えていない」とか……。

○ 吉田座長

それか、「EPA は毒性所見とはしていないが、有意に増加した」のほうか……。

○ 堀部課長補佐

先生、そうすると、農薬専門調査会は毒性所見と認めたように読めてしまいますが、どうでしょうか。

○ 山添委員

いや、認めるから書くんじゃないの。認めないんだったら書かないほうがいい。

○ 堀部課長補佐

認めるとすると NOAEL が変わるので、どっちなのかははっきり。これは農薬専門調査会として毒性所見と捉えるのであれば、今先生方が御提案いただいているように EPA はこうだけれども、有意に認められたと書けばいいんですけれども、EPA と同じように否定するのであれば、有意に認められたけれども、EPA は否定していますよと書かないと、EPA を否定していて農薬専門調査会はその判断を支持したと書くのか、その辺、御判断をいただかないと、文意が変わってしまうので。

○ 吉田座長

EPA では、少なくともこれは毒性だという記載はないんですね。そして、EFSA のサマリーにもないわけですね。そういたしましたら、その 2 つを重ねて書くしかないんじゃないですか。EFSA のサマリーにも毒性であるという記載はないが、増加した。そうな

ってくると、この専門調査会としてはどっちの……。

○ 堀部課長補佐

わかりました。EPA も EFSA も否定しているけれども、これが有意に増加した。農薬専門調査会は EFSA と EPA の判断を支持したと書けば、毒性ととらなかったということですね。

○ 吉田座長

それしかない。もし、これだけ厳しくとっている EFSA が、これがそうだと言うならば、そこが多分は入ってくるだろうと思います。もし今後詳細なものが入って、例えば DAR からこれが毒性となってくれば、ここのところにそこを 1 つ加えたら。次にもし再評価するようなことがあれば、これはやっぱり毒性だったよねといって表に入る、それでももちろんいいと思います。

今回は評価書評価なので、それ以上の情報がないですから、今回は EFSA も EPA も記載していないならば、そこを支持するしかないということになるんじゃないかと思うんですが、よろしいでしょうか。すみません、時間をとってしまいました。

そういたしますと、あと、マウスの試験の結果といたしましては既に審議済ですが、肺と子宮で両方の試験に出て、より高い用量では腎臓や肝臓にも出てくるといったプロフィールです。よろしいでしょうか。

○ 前田評価調整官

1 点、よろしいでしょうか。

こちらの 37 ページの 24 行目ですが、雄で気管支上皮過形成がございましたけれども、これが英文で *brochiolar hyperplasia* って書いてあったんですが、細気管支なのか気管支なのかということです。

○ 吉田座長

細気管腫ですね。

それだと肺に入らないですね。恐らく、肺腺腫の前癌病変というように考えます。

重要な指摘、ありがとうございます。

そういたしますと、生殖発生毒性に進みたいと思います。これは審議済なので、御説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

40 ページからです。

まず、1 本目の 2 世代繁殖試験です。こちら、繁殖能に対する影響は認められなかったという結論で審議済になっています。表中、少し記載整備などをしております。

41 ページから 2 本目の試験ですけれども、こちら繁殖能に対する影響は認められなかったという結果です。

42 ページ、3 本目の試験です。こちらは着床数の減少が認められておりまして、具体的には 43 ページの表 32 になりますけれども、こちらについては、少し EPA の評価書に

説明があつて、黄体数の計測データが欠落していて、その程度など不明であつたが、影響が示唆されたというふうなまとめになっておりました。繁殖能に対する無毒性量として 600 ppm とまとめております。

桑形先生からコメントをいただいております、43 ページの 7 行目からです。こちらは表中の「生存児（死産児を含む）」のところの「（死産児を含む）」を削除することという御指摘です。

43 ページからラットの発生毒性試験で、こちらも催奇形性は認められなかったという結果です。2 本目の試験も用量を 600 mg/kg まで上げて試験を実施して、同様に催奇形性自体は認められなかったという結果です。

ウサギについても 44 ページ①、②の試験とありまして、催奇形性は認められなかったという結果です。

45 ページに参りまして、分解物 OXA、こちらは前回の審議時にはなかった情報ですが、EPA の評価書に基づいて追記しております。こちらも結論としては、催奇形性は認められなかったという結論になっております。

13 行目からは、こちらはアセトクロールの ESA 体では試験が実施されておりませんで、EPA の評価書でかわりにアラクロールの ESA の試験が記載されていまして、そのまま記載したものです。

ただ、桑形先生から詳細が不明なので、参考データとしたほうがよいという御意見をいただいております。こちら、アセトクロールそのものの代謝物の試験ではなくて、アラクロールの試験ということもありますので、その旨、理由を付して参考資料という扱いにしてはどうかと考えておりますが、御指示ください。

あと、長尾先生は今日お休みいただいております、表の投与量の記載の事務局の記載ミスについて御指摘いただいておりますが、それ以外には特にありませんという御連絡をいただいております。

以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

生殖発生毒性についても審議済です。一般毒性としては認められておりますが、繁殖毒性と言われる指標としては出てきていないと思います。病理もしっかり見ておりまして、鼻腔のポリープが 2 世代繁殖試験でも出ている。

発生毒性試験につきましても何本か行われておりますが、いずれも催奇形性はないという結果でございます。

そして、分解物の OXA とアラクロールの ESA の記載から出てきたのですが、こちらについてはアラクロール ESA の結果なので、桑形先生から参考データということではということ、コメントをいただいております。私も、アセトクロールではないので、これは 45 ページの(9)ですが、参考資料がよろしいのではないかと思います、先

生方、御賛同いただけますでしょうか。この剤は、生殖発生毒性に関しては比較的あっさりということ、そう強くは出ないんだなという、非常に用量も高いですし。

よろしいでしょうか。

引き続きまして、遺伝毒性試験、根岸先生、お待たせいたしました。

事務局から御説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

こちらの内容についても、前回御審議いただいておりますが、少し DAR の情報から何の菌株を使ったかとか、情報がわかったものについては追記させていただきました。

in vitro の試験でも *in vivo* でも、UDS 試験で弱陽性というような結果がところどころ出ている結果となっておりますが、46 ページの本文中のとおり御評価いただいております。結論としては、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたという御判断をいただいているところでございます。

また、48 ページ、こちらは代謝分解物の試験でして、結果が表の 34、49 ページになりますが、こちらはすべて陰性という結果になっております。

以上になります。

それとすみません、48 ページの事務局よりのところに記載させていただいておりますが、48 ページの表の 33 のほうの下から 2 つの試験なんですけれども、前回の審議で EPA で Unacceptable になっていた試験なんですけれども、Unacceptable なので、この評価書案から一旦削除されたものです。

最近、Unacceptable でも載せているケースもありまして、念のためここに情報だけ今回入れさせていただいて、二度手間ですけれども申しわけないんですが、必要なければ削除しますので、御指示いただければと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、根岸先生、今御説明のあった試験をどう取り扱うかも含めまして、コメントをお願いします。

○ 根岸専門委員

既に審議済なんですけれども、恐らく原体については S9 が入っている状態で陽性になっているということが問題になっていて、最初に言われましたアルキルアニリンの代謝物が関係しているかもしれないということで、議論があったような記憶が今よみがえっているんですが、恐らくメカニズム試験のところで、鼻腔癌との関係はないのでということから、ここに記載されたように生体において、問題となる遺伝毒性はないというふうに考えるということと、代謝物のほうが陰性だったのということを含めて判断したと思います。

今、追加の優性致死試験ですが、陰性なので入っていても判断には問題ないという気はしますので、入れていただいても構わないかと思います。

代謝分解物のほうなんですけれども、EFSA のほうを見ますと、実は 14 ページに表があるんですけれども、この中に前にはなかった、先ほど腰岡先生が言われたクロルがとれ

ている t-norchloro acetochlor の試験がやってありまして、これがポジティブという結果が出ているんです。EFSA の 14 ページの表の一番下です。in vitro の実験なんですけれども、マウスのリンフオーマの実験でポジティブという結果です。細かいことがわからないんですけれども、これはやはり入れたほうがよろしいのかなというふうに思います。

ただ、これは水の中での分解物だったと思いますので、生体にとって大きな問題にはならないのではないかと思います。やはりここにポジティブという結果が出てきたということで、追加していただいたほうがいいかなと思います。前もってお話をしなくて申しわけないんですが。詳細が不明なので、もしデータが何かでおわかりになるのであれば、入れていただけたらと思うんですが。

もう一つ、これは、同じ表の t-oxanilic acid のところなんですけど、2 つ目のやはり in vitro の gene mutation の Mouse lymphoma の実験が+S9 でポジティブとなっている結果が出ているんです。EPA の資料を今見直してみましたら、高用量のところ+S9 で、通常長いコロニーが出るというような表現でポジティブと書いてありました。恐らくこれは、前のときは高用量なので毒性も出ているからということで、そこはとらなかったのかもしれないんですけれども、EFSA のほうで positive (+S9)と書いてあるので、これを入れていただくほうがいいかなという気もしています。訂正はそれだけです。

○ 吉田座長

EFSA のほうの結論としては、遺伝毒性は。

○ 根岸専門委員

遺伝毒性自身は、だからこれらにはあるというふうに書いてあります。この分解物にはあると書いてあります。水生物には toxic というか、そういうようなことも書いてあります。

ただ、生体にとっては問題にならないのではないかと思いますし、今の oxanilic acid については、非常に高用量のところでのみ+S9 で出ているから、そこは先ほどと同じ論法で、生体にとって特に問題となる遺伝毒性はないという判断でいいかと思っているんですが。

○ 吉田座長

事務局、フォローできていますか。まず、1 点目は、EFSA の報告書の 14 ページの表です。Studies on metabolites のところで、t-norchloro acetochlor……。

○ 根岸専門委員

これは先ほど腰岡先生のお話ですと、NCA という略になるんでしょうか。それが、前回は EPA にはなかったんです。これを私は見落としていましたので、これは入れて、positive という結果です。inconclusive というのが 1 つあるんですが……。

○ 吉田座長

これについては、表にはこれ以上の情報がないので入れられないんですけれども、EFSA の表には記載されていると。次、もう一つ、先生がおっしゃっていた……

○ 根岸専門委員

t-oxanilic acid、これは恐らく OXA という代謝物と一緒にのかなと思っているんですが……。

○ 吉田座長

今まで幾つか試験が行われてきたものですね。

○ 根岸専門委員

はい。ですから、今表の 34、代謝分解物の中の 2 つ目です、OXA。この遺伝子突然変異試験、マウスリンフォーマ試験、これは EPA の評価書の中の 24 ページにありまして、このときに陰性と全部判断しているんですが、今 EPA のこの資料を見ますと、高用量の 2,000 と 2,650 というところは、+S9 でポジティブという表現がされていたので、そこを高用量でプラスというふうに書きなおしたほうがいいかなというふうに考えました。

○ 吉田座長

そうしましたら、先生、そこの文案を考えていただいて、多分今日は ADI まで行かないと思いますので、ただ、最後のところは、例えば今先生が結論されたように、生体にとってというような結論に導いていただくにしろ、これを記載した場合は……、よろしいですか、申しわけありません。

○ 根岸専門委員

ですから、試験結果が全て陰性があったという表現では合わなくなりますので、そこを変えなければいけないんですが、代謝物は、これは腰岡先生、水中でだけ出てくるものですよね。

○ 腰岡専門委員

それが、これではわからない部分があって、水中では確かに出るんです。

○ 根岸専門委員

よくわからないんですけれども、確かにこの中に書いてあるのは、そういう水の中というふうに書いてあるので、それからすれば、生体にとっては問題ないと判断していいと思います。

○ 吉田座長

事務局、そのあたりのことを一度調べていただいて、それが環境中というか……。

○ 横山評価専門官

評価書にのっている情報の範囲でしかお調べできないんですけれども、その範囲で何由来の代謝物かというのをもう一度確認して、今のところ TNA のほうでしたっけ、そちらは水中で……。

○ 根岸専門委員

EFSA の 60 ページのところに Toxicity of metabolites というのがあるんですが、そこで今話題にした t-norchloro acetochlor というのは surface water and ground water metabolite と書いてあるので、環境中にだけあるものかなというふうに思うんですけれ

ども。

ちょっとこの表現だとわからないんですが、ここで oxanilic acid もそういうふうな表現がしてあるので、こちらの OXA と一緒のものかどうか、ちょっとはつきり私はわからなかったの、そこを確かめていただけたらと思います。

○ 横山評価専門官

わかりました。方向性としては、陽性が認められているものについては、その事実を修正するとともに、結論は全て陰性だからということではなくて、陽性の結果も認められたけれども、環境中で認められる代謝物だったので、生体にとって問題となるものではないというような結論ということで、また、文案のほうをお願いします。

○ 根岸専門委員

書いてお送りします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。

そういたしますと、あと遺伝毒性のところは若干修文が入ります。事務局と根岸先生で、すみませんがよろしくお願いいたします。

そういたしますと、メカニズム試験ですが、せっかく今日は小澤先生がいらっしゃるの、少なくとも最初のところだけは、あと 6 分ですが、先生方、ひょっとしたら 5 分ぐらいオーバーしてしまうかもしれませんが、そこだけは小澤先生に御解説いただいてから、今日の審議を終わりたいというように思います。

○ 小澤専門参考人

(1)鼻腔ですか。

○ 吉田座長

一応審議済ですけれども、49 ページのその他の試験、鼻腔からの御解説をよろしくお願いいたします。

○ 小澤専門参考人

書いてあるので、要点をきちんと申し上げるようにしたいと思いますけれども、50 ページにお進みください。

まず、ラット及びマウスの *in vivo* 代謝試験です。ここで書かれているとおりですし、私も説明したとおりなんですけれども、直してあって、最終的にメルカプツール酸となり尿中から排泄されると、このようになります。腸肝循環は認められず、グルタチオン抱合は主要代謝経路ではなかったと。ちょっとラット、マウス間で違いがあると。

ここで、すみません、私は先ほど見逃しちゃって山添先生に教えていただいたんですけども、10 ページ、ちょっと戻ってください。10 ページの代謝の記述のところで、9 ページから 10 ページに行くところです。9 ページの一番下の行、28 行目に主要代謝物はメルカプツール酸誘導体であるとちゃんと書いてあるのに、10 ページの 1 行目の最後の結論に、メルカプツール酸誘導体の生成が入っていないので、それだけ入れてください。

「N-脱アルキル化」の後に「メルカプツール酸誘導体の生成及びグルクロン酸抱合化である」ぐらいにしていいただければと思います。いいでしょうか。ありがとうございます。

次に行きます。50 ページに戻っていただいて、鼻腔上皮細胞増殖性というところから、ずっと鼻腔の付加体、それからそれに関連する代謝物などの所見がまとめられてございます。

まず、細胞増殖性のところの問題ですけれども、これは BradU の取り込み増加が認められていると。あくまでも鼻腔です。呼吸上皮細胞はないんだからいいですね、鼻腔だけです。鼻腔介嗅上皮細胞増殖活性化 BradU の取り込みが認められた、これでいいですね。今のラット。マウスではそれがなかったと、こう来ています。

次に行きますと、オートラジオグラフィによるその鼻腔の腫瘍と非常に関連する代謝物、すなわちキノニン系の代謝物と蛋白の結合物の観察ということで、4 本ぐらいまとめてございます。

そうしますと、ラット、マウスで先ほどの私が増殖性について言及した、マウスでは低くてラットでは高いというのと comparable というか同一の所見が出ていると。これだけ申し上げればいいんじゃないかなと思います、この 4 本。

52 ページに進ませてください。

52 ページ、これは鼻腔腫瘍の組織化学的検索という題がついていますが、ラットでは、これは組織科学的検索なので、吉田先生にお任せしたほうがいいかな、飛ばさせていただきますと、*in vitro* 代謝試験、ここはやっぱり私が解説すべきだと思うので、52 ページの真ん中辺のラット、マウス及びヒト、ここは非常に重要かと思いますが、アセトクロールのスルホキシドというのができます。これは、ラット及びマウスの嗅上皮細胞のミクロソームでは、速やかに水酸化されたと、これでいいわけです。

それで、主な代謝物はアセトクロールスルホンの側鎖の酸化物とアセトクロールスルホキシドのパラ位の水酸化物であると。ここが押さえておく大事なことです。毒性代謝物と関連するところですが、これは、ヒトでは認められなかったと、ここを 1 つ押さえていただきたいと思います。

実は、これが先ほど山添先生に教えていただいた 3 本の文献の中の 1 本にきちんと書かれています。

次の試験。ラット、マウス及びリスザルということで、これも *in vitro* の代謝試験が行われてございますが、これはほとんど修文されていて、次のページに行ってしまうばよろしいわけで、アセトクロールから pOH-EMA これも再三出てくるキノニンへの前駆体ということでありますが、私がここへ到着してすぐに申し上げた pOH-EMA の変換は、ラットよりもマウスのほうが遅いよということで、先ほどの鼻腔介の腫瘍というか、鼻腔の細胞の増殖性がマウスのほうがラットより低いということと、並行する結果が出ていると。代謝物から割ときれいに説明できますねということでもあります。

次が *in vivo* 及び *in vitro* の蛋白付加体の検索ということでもあります、これは直して

いただいています。残留放射能の分布は嗅上皮粘膜で高いと。それから、スルホキシド構造を保持する化合物であると考えられたと、ここがちょっとポイントとして押さえておくべきことでしょうか。先ほどのちょっと御説明したスルホキシドの水酸化はヒト鼻腔では認められなかったと、こういうこととちょっと絡んで、このところは重要なことと、コメントをさせていただきます。

表の最後のところですが、アセトクロールの今度はスルフィドの $p\text{-OH}$ -アセトクロールへの水酸化率、これもやはり鼻腔の腫瘍に関連すると思われる反応性中間体の生成と関係しているということでもあります。これはラット、マウスの上皮で活性が高く、人の組織では活性はなかったということでもあります。ですから鼻腔の腫瘍ということに関しては、人には **relevance** は余りないんだということを押さえておけば、それでいいのだということになるので、右のページ、54 ページの 19 行目からの日本線、下線があります。ヒトの肝臓でも **EMA** 型代謝物が生じ云々、鼻腔腫瘍を発生させる可能性は除外できないと考えられたと、こういう混乱を招きそうな文章はやめていただきたいと、この 3 行は削除していただきたいと。

少なくとも代謝の検索のデータをよく見て、ここまでのニュアンスで書ける材料はございませんので、これは削除ください。

ここまでで一応代謝とパラレルに明解に説明できるのではないかと思います。あとは座長にお任せします。いかがでしょうか。

○ 吉田座長

ありがとうございました。ラットが一番高くて、マウス、非常にヒトでは低いという、不等号をつけるとすると、そういった順序ということですが、ラットのみですが、ラットにおける鼻腔腫瘍の発生メカニズムと代謝の面から捉えてということをお解説いただいて、代謝面からかなりきれいにラットの腫瘍のメカニズムが考えられて、それがマウスあるいはヒトにはどうなのだということの類推もできるのではないかと、このようなことでよろしいかと。

○ 小澤専門参考人

ヒトに対しての鼻腔腫瘍の発生のリスクを、できるともできないとも言う材料はほぼないので、ここでは書かないほうがいいと思います。

○ 吉田座長

そういたしますと、結論としては 54 ページの 19 行目から 21 行目、今日藤本先生はお休みですが、記載していただいたことは、これは削除したほうがいいだろうと。

○ 小澤専門参考人

そうです。52 ページに戻りますけれども、スルホキシドのパラ位の水酸化の活性がヒトの鼻腔組織では認められなかったというのは、ここにちゃんと一次資料もありますし、そういうものもありますから、もし先ほどの 54 ページの 3 行が書いてあると、食品安全委員会の農薬専門調査会は、一次資料を参考にしないのかと言われますということなので、

やめましょうということであります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ただいま小澤先生に御解説いただきましたけれども、この文章中としては、54 ページ 19 行目から 21 行目は削除するという方向でよろしいですか、先生方。

はい、三森先生、お願いします。

○ 三森委員

正確なページはわかりませんが、EPA の評価書にこの文章が載っていますね。

「cannot be ruled out」と、EMA 型の、このことを EPA はそのように最終的な結論を出しているのですが、そことの齟齬をどうするのか、それを御議論いただいたほうがよいかと思います。

○ 堀部課長補佐

評価書 28 ページです。3 タブの 28 ページの 3 パラ目に Mode of action for nasal olfactory epithelial cell tumorigenesis というところの最後 4 行です。Although で始まる文章で、ラットのほうが more sensitive であるということは書いてあるんですけども、the potential for acetochlor to cause nasal tumors in humans cannot be ruled out at this time, based on apparent potential for the human live to produce the EMA metabolite,…。藤本先生に書いていただいた文章が、at this time として書かれています。これは 2006 年です。

○ 山添委員

いいですか。

げっ歯類では、いつの時期かわからないんですけども、遺伝子のファミリーが嗅球のところに独立して分化して発達しています。それで、それは肝臓での P450 の分化と全く違う P450 に分化していっています。

ですので、ロデントは嗅球のところに P450 を数種類持っています。でも人間は持っていないことがわかっています。遺伝的にも。だからそういうことも含めて、それから先ほどの小澤先生が言ってくださった、実際ヒトの鼻のサンプルをとってきて、それを三十何例のデータで活性がゼロだということをちゃんとちゃんと証明していますので、その結果を見れば、両方合わせると鼻腔のところで、この物質が活性化される可能性は、ほとんどないというふうに判断すればいいんじゃないかと思います。

それで 53 ページのところの一番下の試験、*in vitro* 試験のところの文章なんですが、右の枠の真ん中のところに CYP2A ファミリーと同様の P450 でありと書いてあるのに、一番下のところ、P450 は CYP2A であったと書いてあります。これで多分、下の P450 分子式は CYP2A であったのをそこだけ削除すれば話は通じると思います。

以上です。

○ 吉田座長

ありがとうございます。事務局、フォローできていますか、まず表のところは。

そういたしますと、山添先生の御意見としては、例えばここをデリートして、さらに今山添先生がおっしゃったことを書き込むことがいいか、それとも、そこまでは書き込まないにしても、少なくとも 19 行目から 21 行目を削除するだけでいいのかというところでございます。

○ 山添委員

それは先生方の御意見なんだと思いますけれども、それはお任せします。ただ、ほかにもこれの作業業者での疫学データもあって、そこでは発生していません。

○ 吉田座長

事務局、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

EPA は確かに、これ、ヒトに対して外挿性が否定できない、**cannot ruled out** と書いてあるのですけれども、EFSA の評価書、サマリーのほうには、完全には否定はし切っていないんですけれども、キノンイミンを導くためのメタボリック・カスケードから、これらの化合物の生成は、**greater in rats** という書き方があるんです。だから、ラットでより易発生なものだということが書いてあって。農薬専門調査会は EFSA の判断を支持すると書けば、ヒトのことは多少否定できるのかなと。さっきの逆手ですよ、EPA はこう書いている、EFSA はこう書いているんだけど、専門調査会は EFSA の判断をサポートできるのであれば。具体的に申し上げますとタブの 5 番の 59 ページにそういう記載があるんですけれども、もしこういうのを少しさわることで、行けるのであれば、そういう手もあるかなとは思いました。

○ 吉田座長

あと、ここはメカニズム試験なので、NOAEL をどうこうというところではないから、ここはある意味ではもう少しフリーにというか、ディスカッションをしてもいいのではないかなと思って、むしろ EFSA のところを引用して、かつ文献でこうなので、ヒトに絶対出ないということは言い切れないとしても、出る可能性は極めて低いと、現時点では判断するというようなことにしてもよいのではないかなとは思いますが、そこをどういうふうに……。

○ 山添委員

確かに活性は低いのは確かですし、それはデータ、EFSA も言っているし、それはそうなんだけれども、それ以上にヒトの場合にはもう遺伝子がそこにほとんど発現していないんだから、鼻腔で活性化しようがないわけですね、同じ P450 が。だからそっちのエビデンスのほうはるかに説得力はあると思うので、両方併記なさったらいかがでしょうか。

○ 吉田座長

この文献を引用してということですね。

○ 三森委員

評価書評価にそのような新たな文献を引用して、ここに記載するということは、できないというように前に聞いています。幹事会で決定した事項ですと言っているのですが、そこを変えないと書けないのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

実を言うと、ここはいわゆるモード・オブ・アクションのところでした、そろそろ議論を閉じたいと思いますが、次回るときにここからまたスタートしたいと思うのですが、先生方一人一人に考えていただきたいのです。ヒトに対して外挿性をどう考えるかということ踏み込むのですが、これは ADI とは、ある意味では離れたというのは変かもしれませんが、むしろモード・オブ・アクションとして、2011 年に EFSA が多分アラクロールより後にこれを評価してきたので、非常にこれが鼻腔に出ることも有名である。

ただ、ruled out だけでも、恐らく relevant とか likely という表現はしていないので、EPA としても、現時点ではということをあえて加えているのではないかというふうにも類推されるので。そのところは、私としてはそこをきちっと書いても、そうおかしくはないのではないかなという気がするのですが、ちょっと、こちらについては次回まで持ち帰って、もう一度、先生方一人一人考えていただいて、ここをどうするか。

このいわゆる 54 ページの 19 行目から 21 行目の藤本先生の御修文については削除したいと思いますので。むしろこれだと誤解を招く必要があるという理由です。ただ、ここに置きかわることをさらに一步踏み込んで記載すべきかどうかというところです。

○ 三森委員

やはりこれについては食品健康影響評価でヒトにおいてどうなのかということは、どうしてもかわってくると思うのです。ですからこういうデータがあって、ヒトへは not relevant だということになってきているのであれば、それはやはり書いておくべきだとは思いますが、幹事会での取り決め事項がありますので、その辺を事務局のほうで御議論いただいた上で、もう一回ということになるのではないかと思います。

○ 吉田座長

これは多分恐らく事務局というよりも、むしろ、例えば今のところは食品健康影響評価のところに記載してもいいわけですね。むしろ食品健康影響ですから、EFSA はこう考え、EPA はこう考え、EFSA、そこまでは評価書評価で、じゃ、我々はこれをもとにどう考えるかということ 1 つ入れることについては、私自身は余り、それによって、この評価書評価の考え方が変わるというようには思わないんですが、事務局としては、何かお考えがありますか。

今までさんざんアラクロールで非常に時間がかかってきて、もちろんイヌ腫瘍のところもありましたけれども、鼻腔の腫瘍でもサルには出ていないよねというのでも、小澤先生が座長るときですけれども踏み込んで書こうとしても、書けなかった。けれども、もしそれが書き込めるのであれば、私としては歓迎したいというように、それは総論としてです。

それは評価書評価であろうが、どんな審議剤であろうが、そこはディスカッションのところなので、そこは次回までに先生方にはお一人お一人に考えていただきたいというように思います。

○ 小澤専門参考人

いいですか。

リスク評価をしていくまでに、**dose response** というのをちゃんと考えなければいけないですよね。私がこの削除をお願いした文章で、一番気に食わなかったところは、**EMA** 型代謝物が生じそれが他の臓器に移送され分布される可能性があるなんていうのは、やっぱりどのくらい人間で暴露されていて、どのくらい血中に出て、どのくらい行くのかということがちゃんとわからなければ、こういうことを書きちゃいけないと思うんです。

なので、ちょっとこれは言い過ぎじゃないのという、そういう意味合いから、この 3 行はまずは削除してくださいというふうに申し上げたのです。あとは考え方の問題なんですけれども、吉田先生がおっしゃるように、確かにヒトでは活性が低い。非常にリスクとしては、げっ歯類に比べたら低いと考えられるというところまでどこに書くのかと、そういう問題もあります。

だからそのところをもうちょっと、ヒトでの用量相関性みたいなことも、材料はないと思いますけれども、そういうことも念頭に置きつつ、うまい案を考えていったらいいんじゃないかなというふうに思いました。

以上です。

○ 吉田座長

私といたしましては、できればモード・オブ・アクションを決めるには、こういったロジックでモード・オブ・アクションを決めようよ、ヒトへの外挿性を決めようと、ぜひガイドダンスみたいなものを。きちっと考え方の基本、いつも同じような考え方で評価する必要がありますので、それにつきましても、今後ぜひ何らかの形で作っていただきたいなというのを思います。

今日はここまでということにしたいと思います。

次回、甲状腺及び食品健康影響評価に入りますけれども、今日は非常に重要な宿題を残してしまって恐縮なのですが、評価書評価、審議剤にかかわらず、いつかはここは踏み込まなくてはいけない部分だと思いますので、先生方にも、ぜひ次回までにお考えいただくとありがたいと思います。

中途半端で恐縮ですが、ここで事務局にお返ししたいと思います。

○ 堀部課長補佐

1 つ確認ですけれども、今回の審議結果を踏まえて評価書は直させていただきますが、もう一度コメントをいただくのか、もうこれでよいとされるのか。

吉田先生が首を横に振られているので、次回に向けてはお送りしません。

それが 1 つと、次回の調査会ですけれども、この議論はどれぐらいボリュームが生じ

ますでしょうか。

○ 吉田座長

難しい剤が来ますか。

○ 堀部課長補佐

まだ未定です。

○ 吉田座長

恐らくでも、ここにはあとやっぱり 1 時間ぐらいはかかるかな。甲状腺はそんなに難しいことはないと思いますけれども、この記載ぶりをして、やっぱり幹事会に上げるには理論武装をして上げたいというように思いますので、評価書評価でここまで踏み込むのは今回初めてだと思いますので、ですよ。

でも特に何回も言いますけれども、これはアラクロール、ブタクロールとアセトクロールとつながりますので、ここでこの議論をすると、次にアラクロールやブタクロールのときにこの文章が使えるということも……。

○ 堀部課長補佐

先生、アラクロール、ブタクロールは終わっているのに、この剤が最後です。逆にこの剤だけどこまで行くのかなということは……。事務局は今逆のことを思っていました。

先生方の御判断にお任せいたします。

○ 吉田座長

次回までに先生方お一人お一人に、ヒトへの外挿性をどう評価書に盛り込むかということを考えていただきたいということを最後のお願いにしたいと思います。

では、事務局にお返しします。今日のことはもう戻さないでということですね。

○ 堀部課長補佐

それでは、次回、本剤につきましてはこのまま評価書を用意させていただきます。

その後のことは事務局で考えさせていただきます。

剤のことはここまでで、次回のスケジュールでございますが、よろしいですか。

時間も押しておりますので、簡潔に申し上げます。

本部会、次回でございますが、4 月 24 日水曜日でございます。幹事会でございますが、4 月 9 日火曜日でございます。よろしくお願いいたします。

事務局からは以上です。

○ 吉田座長

よろしいでしょうか。今日は時間を 20 分延長して申しわけありませんでした。どうも先生方、長時間にわたり本当にありがとうございました。