

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 二 部 会 第 26 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成25年7月31日（水） 14：00～17：00

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（エトキシスルフロン、トリフルミゾール）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）

吉田座長、松本副座長、泉専門委員、桑形専門委員、根岸専門委員、藤本専門委員、
細川専門委員、本間専門委員

（専門参考人）

小澤専門参考人

（食品安全委員会委員）

佐藤委員、三森委員、山添委員

（事務局）

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、横山課長補佐、
進藤技術参与、山崎技術参与、南係長、丸野専門職、木村専門職、齋藤係長、
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 エトキシスルフロン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 トリフルミゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

参考資料1 農薬の食品健康影響評価における暴露評価対象物質に関する考え方

机上配布資料1 エトキシスルフロンの農薬抄録確認事項に対する回答

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

ただ今から第26回農薬専門調査会評価第二部会を開催いたします。

内閣府では、5月1日からクールビズを実施しております。御理解、御協力のほどどう

ぞよろしく願いいたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方 8 名に御出席いただいております。本日は、細川先生が 15 時 20 分めで御退席の後、15 時半頃に小澤先生が来ていただけると聞いております。

食品安全委員会からは 3 名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を吉田先生、よろしくお願いいたします。

○ 吉田座長

それでは、議事を進めます。細川先生、ありがとうございます。動態は本当に毒性の入り口ですので、助かります。

本日の議題は、農薬エトキシスルフロンとトリフルミゾールの食品健康影響評価についてです。

開催通知で御案内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、よろしくお願いします。

まず、事務局より資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、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、専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 はいつもの資料ですが、農薬専門調査会での審議状況の一覧、資料 2 は農薬評価書エトキシスルフロンの案でございます。資料 3 は同じく農薬評価書トリフルミゾールの案でございます。資料 4 は振り分けの際に用いました論点整理ペーパーです。

それから、参考資料 1 でございますが、先月の幹事会におきまして暴露評価対象物質の考え方の取りまとめがなされました。各部会にフィードバックをするようにということでございましたので、配付をさせていただきましたが、一番聞いていただきたいのには腰岡先生の分野でございまして、今日はあいにく腰岡先生お休みなのと、今日は議事が盛りだくさんでございまして、もし時間が最後に余れば御説明をさせていただければと思っております。かなわなければ、また御質問にお答えする形で対応させていただければと思っております。

それから、机上配付資料 1 でございますけれども、こちらはエトキシスルフロンの薬物動態学的パラメータに関連するデータでございます。両面刷り 3 枚のものを御用意しております。

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

○ 吉田座長

続きまして、事務局より「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します。

○ 堀部課長補佐

それでは、御報告いたします。

既に御提出いただいております確認書を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。

以上でございます。

○ 吉田座長

先生方、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、農薬エトキシスルフロンの食品健康影響評価について始めたいと思います。経緯を含め、事務局から御説明をお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、資料 2 に基づき説明させていただきます。

エトキシスルフロンですが、先月のこの第二部会で御審議いただきまして、食品健康影響評価まで御審議いただきました。その際に論点になったのがイヌの試験、亜急性が 2 本あって、その 2 本、違う用量で試験が実施されていて、甲状腺のろ胞上皮過形成の所見に再現性がなかったこと、あと 1 年の慢性毒性の試験もございまして、これらの結果から得られている用量ですとかそういったものをどう考えるかというところを再度議論した上で ADI の設定に入っていただくということで、継続審議としていただいたものです。

また、前回動物代謝のところでは静脈内投与の薬物動態学的パラメータについてコメントをいただいております。それに対する回答が出てまいりましたので、今日はその点についても説明させていただいて、ポイントは 2 点となりますが、御審議いただきたいと考えているところです。

まず、動物体内運命試験の説明をさせていただきます。

動物体内運命試験につきましては、評価書案の 8 ページからになりまして、おめくりいただいて 9 ページ、表 2 というものがありまして、こちらが静脈内投与試験の結果になっております。この両方の試験、8 ページの表 1 のほうの経口の試験の結果、この表 2 の静脈内投与の試験の結果を比べて御覧いただきまして、細川先生、小澤先生からこの確認事項 2 というところに記載をさせていただいているんですけども、半減期ですとか AUC について再度計算が必要というふうにコメントいただいております。今回、回答が出てきたものでございます。

回答の概要につきましては、この 9 ページのボックスの中に記載させていただいておりますが、関連する資料といたしまして、計算の内容などが出てきております。机上配付資料 1 としてお配りさせていただいておりますので、そちらを御覧いただければと思うんですけども、紙としては 3 枚のもので、6 ページの資料になります。よろしいでしょうか。

この机上配付資料なんですけれども、まず 1 ページ目、Table45 というのがございま

すが、これが原報告書に書いてあったパラメータとなっておりまして、もともと抄録に記載されていて、この評価書案の 9 ページの表 2 に使った数字はここから出させていただいたものとなります。これについて疑問があるという御意見をいただきましたので、再計算などがされたというものです。

この机上配付資料、2 ページ目になります。おめくりいただいて、Table46 になりますが、これが実際の静脈内投与の雄ラットの血漿中濃度について各動物の数値を示したものになります。

続きまして、3 ページ目の表になるんですけれども、こちらが静脈内投与における放射能濃度推移ということで、雄の血漿のデータに基づいて再度パラメータの計算がなされたものになります。その裏ですね。この片対数のグラフになりますが、これが静脈内投与における放射能濃度推移、これが雄の血漿のダイアグラムということで示されております。

その次のページ、また表が来ますけれども、こちらが経口投与の濃度推移ですね。雄の血漿のものです。その裏、最後のページになりますが、これが経口投与の放射能濃度の推移、雄の血漿のダイアグラムということで示されております。

今回、再計算された結果というのがこの机上配付資料の 3 ページ目になりまして、静脈内投与の雄の血漿について再計算をしてきております。この箱が 2 つあるんですけれども、下のほうの箱にパラメータが示してありまして、半減期ですと 3.24 時間というのが First half-life というふうに出ておりまして、すみません、現在の評価書案はちょっとまだ修正がなされていないんですけれども、表 2 ですと、現在 $T_{1/2}$ 、3.7 分というふうな記載がございますが、再計算した結果ですと 3.24 時間になるというような回答が来ております。また、AUC のほうだけ修正しているんですけれども、AUC は 35.7 というような数字が出たというような結果になっております。同様に、経口についても確認がされたということで、パラメータが出ているというふうな結果が示されております。

こちらがパラメータに関する説明となりまして、あと、バイオアベイラビリティですね。評価書案の 9 ページ、10 ページのほうにもう一度お戻りいただきまして、バイオアベイラビリティについても新しく計算し直した静脈内投与と経口投与のほうの数字を使って計算をし直しましたというものです。ただ、この iv と oral ですね。細川先生からも御指摘いただいておりますが、こちらの資料に書いてあるものは分母と分子、逆になっているようなものかと思えます。BA 自体は 96.6 というふうに算出されたという説明がなされているところでございます。

細川先生からコメントをいただいております、10 ページの記載のとおりで、半減期が雄 3.7 分、雌が 20 分という結果は得られませんということで、雄だけですけれども、今回は再計算がされたということで、3.24 時間が得られているというものになります。

あと、細川先生のコメント②ですけれども、異常値についてのコメントです。こちらは机上配付資料の 2 ページの Table46 のほうの 0.25 時間のことをコメントされているのかと思うんですけれども、雄の 3 匹の値が 2.85、7.61、8.03 とありまして、これの 2.85 を

除外して計算、異常値と判断したというものに対してのコメントをいただいているものでございます。③については先ほど説明させていただきましたが、分子と分母が逆ということについての御指摘となります。

回答については、御説明は以上になりますが、御確認をいただければと思います。動物体内運命試験については以上となります。お願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。どうもあまり細川先生の御納得のいくような回答ではなかったようですが、細川先生、コメントをお願いいたします。

○ 細川専門委員

これ、机上配付資料が再計算したもので、これの例えば **First half-life** は何時間から何時間までをとってくるんですか。これはちょっとこの次のページのグラフを見ると 24 時間ぐらいまでは **First** でいいような気がするんですけども、このもともとだとゼロから 1 時間までを **First** にしていますよね、評価書のほうだと。このグラフから見ると、これで見ると **First** はどう見ても 20 時間近くまで、もう一つしても 12 時間までは **First** でいいような気がするんですが、その **First** をどこにとるかによって時間が全然違ってきます。

○ 吉田座長

それで、細川先生、これ 8 ページに①の血中濃度ということで単回投与のデータがあって、②は静脈内投与なんですね。それで、ではどうするかということなんですが、1 つはもう②を全部省いてしまう、強制経口がありますので、①でということございまして、もう一つはもう一回再計算していただくか。ただ、再計算していただいた値がまたまともなものが出てくるかというのは、ちょっとまだわからないというような状態なので、食品健康影響評価については通常出てくる強制経口がございまして、事は足りると私などは思うのですが、御専門家としてどのようなジャッジをしていただけるかということですが。

○ 細川専門委員

前回出ていた数字は、私が指摘したのは、消失速度定数は正しかったと思うんですよ。そこで計算した $T_{1/2}$ があまりにも違ったので、もしかしたら分と時間を間違えたんじゃないかなと思って言ったら、今度は分のほうだけを中心にしてきて、消失速度定数が思いっきり変わったので、これデータをどういうふうに使っているんだろうかというのがちょっと心配で、逆にデータを勝手にいじっているんじゃないだろうかという心配も出てきて、こっちの机上配付資料の 1 ページ目に出ている初期値の消失速度定数 11.17 時間のマイナス 1 乗というのはかなり異常値ですよ。これが出てくる計算はどうやったら出てくるんだろうか、2 点ぐらいの計算じゃなきゃ出てこないんで、このグラフから見ると、そんな消失速度定数じゃないんですよ。なので、これは幾ら何でもあまりにも薬物動態としては許せない数値だなという気がします。

○ 吉田座長

では、先生、消しちゃいますか。使わない。

○ 細川専門委員

使わないのはいいんですが、このデータをまとめている人が科学者としてちょっと今後、こういうデータのまとめ方をされると嫌だなというのがあって、要するに勝手に自分の都合のいいように変えてしまう。基本的に消失速度定数は経口であろうが静注であろうが変わらないので、3.7 時間であれば経口と静注は変わらないからリーズナブルな数字なんですけれども、3.7 分だと何とも、どうしようもない数字になっちゃうので、申請者に再度言うのも何ですが、これを扱っている以上はやっぱり正しい計算をやってほしいなと。要するにそういうソフトを使って勝手に都合のいいデータを出すんじゃなくて、ちょっと見ればわかるので、小澤先生もグラフを用意してちゃんと書けばすぐわかるよという話をしていましたけれども、それくらいはしてほしいなというのが私たちの気持ちです。

○ 吉田座長

そういたしましたら、今、細川先生がおっしゃったことは議事録に残りますので、今回はもう血中濃度の iv は使わないで、申請者に対しては、そのことをもう少し誠意を持って対応したデータを出すようにということを伝えるということではいかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

今、吉田先生にまとめていただいたので、もう事務局申し上げることはないんですけれども、iv のデータが却下されたことと、その理由を付して申請者の側にお伝えをして、2 回目の計算の結果だとリーズナブルな結果だということはあったんだけど、今回評価の観点からこれ以上のことは求めないで、ここは使いませんでしたよということで、これからもう一度きちんと見直してから出すということを心がけてくださいねということは、議事録にも残ったし、申請者にもお伝えするというので、②を削除ということではよろしいですか。

○ 吉田座長

いかがでしょうか、細川先生。

○ 細川専門委員

これ以上長引いてもしょうがないので、いいです。

○ 吉田座長

最初にも申し上げたように、動態は私の考えとしては毒性の本当に入り口というか、非常に重要な部分なので、それをやっぱりあまりいい加減にするというのは……。申請者とは、私は非常にお互いいいパートナーシップで、評価のためにきちんとしたデータを出していただきたいというのは議事録に残していただきたいというように思います。総論で申し上げます。

では、この 9 ページの②は全削除ということでいきたいというように思います。細川先生、ありがとうございました。

そういたしましたら、もう一点、この間、宿題として残りましたイヌの甲状腺の変化に

ついてもう一度評価をしていきたいと思います。先生方、26 ページを御覧ください。この間、一応審議済みとなっておりますが、親委員の先生から宿題として残されたのは、1991 年と 93 年、93 年はもともと 91 年の試験を確認するために行われたというように抄録では記載されておりますが、すぐその後に行われた試験において、甲状腺の変化が認められなかったということです。これについてどう考えるかということを宿題として渡されたわけです。

若干私、審議済みのところに付記をしましたので、その御説明を申し上げたいと思います。

実を申しますと、1 回目の試験ではホルモンの濃度は測っていない。1 年でも測っていないということがこれだけの評価書ではわからないということと、あと、ホルモンを測ることはガイドライン上は求められておりませんので、ある意味ではガイドライン以外のことをしたことは書いておいてあげたほうが後から読んだ人には親切じゃないかなと思ったために、②の試験につきまして、こんなものを測ったよと。本当にイヌで UDP-GT を測って意味があるのかどうかというのは私自身も疑問ですが、一応測ったものを記載しました。測ったので変化があったかないかということ 27 ページの 3 行目から 4 行目に入れたというだけのことでございます。結構海外の評価書あるいは JMPR などはガイドライン以上のものを検査項目としたときは書きましようねということがガイダンスとして述べられておりますので、ちょっとそれを記載したまでということです。他意はございません。

この結果を表 24 ということで、②の試験は結構幾つか変化が出ておりましたので、加えました。ただ、表 24 はちょっと私が間違えておりまして、 γ -Glob の増加は雌でなくて雄です。すみません。私の誤記です。右から左に移してください。

ということで、このイヌ 2 つの変化ですけれども、まず、イヌの甲状腺の変化をどう見るか。この見方なんですけれども、先生方にこれからお尋ねしたいと思いますが、1 つ目の試験で 400 ppm から病理組織学的な変化が出ております。これは、農薬抄録の毒-34 を御覧ください。

ただ、雌につきましては、雄では見られなかったんですが、イヌでその上の 2,000 からは甲状腺の重量が上がっております。ただ、2 回目の試験では甲状腺重量の増加も病理組織学的な変化も認められておりません。ただ、意味についてはいまいち不明なところもあります。ホルモンを測ったら 2,000 で T_4 が減少したという事実があります。

また、前回審議もしたんですが、イヌはちょっとエンドポイントが違う、1 年はエンドポイントが違うのですが、一応 1 年でも雄で甲状腺の比重量は有意に増加しているようです。ということで、まず、この 400、再現性のなかった甲状腺の臓器重量及びろ胞上皮過形成全てを再現性がなかったので削ってしまうのか、それとも臓器重量を伴わない 400 だけを削るべきなのか、それともやっぱり甲状腺への影響というものは 3 つのイヌの試験を通じて、明らかではないけれども、イヌの試験に出ているようなので、これは影響としてとるかというあたりですけれども、まず、甲状腺の専門家の藤本先生からコメントを

お願いします。

○ 藤本専門委員

前回の会議での最後にそういう話が出たときにも申し上げたように、基本的にはこれ、再現性を期待してホルモンも測ってみたという追試で再現性は得られなかったということだと思います。そこで、では 1 回目の試験がエラーであったということについて何らその根拠がないということなので、そして、前回も話がありましたように、ラットでもそういった影響、ラットとイヌというのは非常に難しいところですが、そういう影響の出る可能性が示唆されているという全体を考えると、やはりイヌの 1 回目の実験というのは無視できないというふうに考えます。

○ 吉田座長

そういたしますと、先生は 1 つ目の試験は 400 の病理組織学的所見は毒性であろうとしてとる、それとも重量のなかったところからは切る。

○ 藤本専門委員

ですから、1 回目の試験で病理組織学的変化が起こっているわけですから、そこからとるということしかないのではないかと。つまりそれを否定する何ら根拠がない以上、やむを得ないのではないかとこのように思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。泉先生のお考えをお聞かせください。

○ 泉専門委員

何とも言えないんですけれども、前回も私は組織学的な変化が出ている①を重視するというような発現をしたと思うんですが、はっきりした変化が出た実験と出ない実験があるわけですが、出たほうをとらざるを得ないかなという印象は持っています。それ以上のことはちょっと……。

○ 吉田座長

これだけじゃわからないですね。桑形先生、コメントをお願いします。

○ 桑形専門委員

とても悩んでいます。もしかしら私は器官重量が出たところからとるほうを最初を選ぶかなと思うんですけれども、それも科学的なこういう根拠があるからこういうふうにするというふうには言えません。すみません。

○ 吉田座長

松本先生、いかがですか。

○ 松本副座長

このグレードをちょっと見ているんですけれども、見れば見るほど何か用量相関性が本当にあるのかなという気もしないではないんですけれども。ただ、イヌの例数が 4 匹で実験するということもあって、追加をしていかなかったのも、変化が認められなかったから偶発性だということもちょっと言い切るのは難しいかなという気がするんですけれども。

○ 吉田座長

確かにこれがイヌというところで非常に微妙な $n=4$ というところで、いつも悩むところだというように思います。あと、一般的には重量が最初に上がって病理の変化が出るのが一般論なんですけれども、次のトリフルミゾールもそうなんです、最初に小葉中心性の肝細胞肥大が出てきて、そこから重量が上がって、これはラットで $n=10$ でもそういうことがあるんですね。よく NTP のポジションペーパーなどでは 20%上がったときは病理が見られるはずだと書いてあるけれども、そういうことばかりでもないだろうなというのは日ごろ形態屋として思っているところで、私もこれについては悩んでいます。悩んでいる 1 点というのがこの毒-34 の回復試験なんですけれども、回復試験はたった 2 例ですけれども、4 週間投与しないのに 5,000 ppm のグレード 3 が 1 例残っているんですね。普通そういうことはないだろうということもあるんですよ。となってくると、この組織所見の信憑性がだんだん疑わしくなってくるのですが、もし組織所見が疑わしくても、雌の重量は恐らくイヌのたった 4 例で上がってくるということは、やっぱり大きかったのかなという気がするんですよ。少なくとも 2,000 の甲状腺重量は否定できないだろうというように思っています。

あと、これはなぜかわからないのですけれども、今ちょうど肝臓の肥大のことを少し別件で調べているのですが、げっ歯類で甲状腺に影響があるようなものはイヌも影響があったりするというのは、少なくないんですね。私たちはサイログロブリンのことがあって、げっ歯類は特異的だと教科書的には習ってきたんですが、キャサレットドールにもそう書いてあるんですけれども、どうも本当かなと思うときもあって、ちょっと別のメカニズムを本来は考えるべきなのかなというときもありますので、私は少なくともイヌの 2,000 はとりたいので、ポイントは 400 の変化をどうとるかということになってくるのではないかなというように思います。

私も藤本先生がおっしゃるように、重量の変化までを否定する根拠もない、ただ、病理所見についてもどうも本当なのかしらというところはあって、例えば雌を見ましても、用量相関性があまりとれていないですよ。2,000 ではグレード 3 が 1 匹だけれども、5,000 になるとグレード 3 はなくなってグレード 2 に落ちていたり、餌ですから、血中濃度がサチュレートしていることもあるかもしれないんですけれども、どうもという感じはしております。ただ、コンサバティブに考えると、イヌには甲状腺の影響が何らかあるというようにとれば、この 400 はとるということになります。

もう一度、藤本先生、甲状腺の専門家として。

○ 藤本専門委員

確かにラットの甲状腺の変化が起こるのが割と長期では出ない、慢性では出なくなっているんですよ。そのあたりも非常に不思議な、つまりメカニズム的には多分何かちょっと違うものを先生がおっしゃったとお思いさせるものがあるということも加味すると、これはもう完全なスペキュレーションの話ですけれども、そういうことであればイヌでも変

化が起こったという可能性もやはり出てくるのかなと。そうすると、病理学的な変化を疑っても、少なくとも字でしか書いていないですから、確かに変化のドーズレスポンスもわからないですよ。もうこの一番低いレベルでサチュレートしているようなレスポンスであつたらこういうことも起こるのかもしれない。

ですから、一応この病理の所見を尊重すれば、先ほどの繰り返しになりますけれども、その変化が出たところをとると。これはコンサバティブにということかもしれないですけども、それはやむを得ないのではないかというふうに思います。

○ 山添委員

このイヌとラットの甲状腺に対する影響が同じメカニズムかどうかということで、どうも違うんじゃないかとおっしゃっているので、1つのヒントなんですけれども、これ代謝物の中にスルホンアミドとかスルホンアニルアミドとか、これでいうと何ページになるかな。それで、代謝のデータのところで運命の20ですね。後ろのほうです。そのところの左の上のところに2つ切れて足し算になっている代謝物がありますね、そのところの。この代謝物は実際これがどうか僕はわからないんですけども、構造からすると、サイロイドパーオキシデースの競合阻害薬になれるんですよ。

ですから、直接甲状腺に行って、イヌの場合、これが要するに最初のヨードを利用する、アミノ酸にヨードを入れるところの阻害をする。そうすると、 T_4 だけが下がることはもともとの産生量が下がるので、理屈に合うんですよ。

○ 吉田座長

そうすると、下がるとTSHが上がって。

○ 山添委員

ということは可能性、つまりクラッセンなんかが言っているようなメカニズムはそんなに狂ってはいないと思うのは、それだけの数で例証されてきて今まで合っていますので、イヌの場合にラットの同じような酵素誘導によって代謝の亢進でこういうものが減ったと考えるよりは、この甲状腺のサイロイドパーオキシデースに対する代謝物の影響という可能性を考えたほうがいいかもしれないと、そういう面もちょっと考えて判断をいただければというふうに思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、全くメカニズムはスペキュレーションの範囲を超えないけれども、ラットとイヌは甲状腺への影響が違う可能性としては1つあつて。

このラットでげっ歯類でも今回、肝臓から甲状腺への影響は見られているのですが、イヌはメカニズムが違う可能性もあると考え、私としてはいろいろ悩むところもあつたのですが、今回は詳細な生データからも拾えないということから、非常にマイナーな変化だけでも、1つ目の400 ppmで見られた甲状腺のろ胞上皮過形成は雌雄で見られましたが、これを否定する根拠はないと考えて、一応これを毒性として今回は捉えたいと思いますが、

先生方いかがでしょうか。

そういたしますと、この試験におきまして **LOAEL** がとれなくなるのですけれども、それにつきましては、前回御提案を申し上げたのですが、次の試験で **NOAEL** がとれております。**200 ppm** という非常に近いところですが、やはり **200** になると変化がないということなので、恐らく **400** のすぐ近傍で **NOAEL** があつたんだと思うのですけれども、そういたしますと、**LOAEL** を **400**、**NOAEL** を **200** とする提案については、いかがでしょうか。泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

いや、そうしましょう。すみません。

○ 吉田座長

三森先生からお願いします。

○ 三森委員

前回もこのことについては甲状腺が標的かどうかということでもう少し議論していただきたいと申し上げた次第ですが、山添先生から代謝物で甲状腺のパーオキシデース阻害の可能性があるということで、甲状腺が標的になるということは考えなければいけないと思うのです。その理論と 1 番目の試験ですが、**GLP** 試験なので甲状腺のろ胞上皮に過形成があつたという事実は否定できないというところをもう少し科学的に評価できないでしょうか。この抄録を見た上で結論を出すのではなくて、その標本を見て本当に過形成と診断できるのか、そこのところを見なくてよろしいのでしょうか。

○ 吉田座長

まず、すみません、私からお答えしたいと思いますが、これは **GLP** で行われた試験で、それには試験責任者がそれについて認め、**QA** がチェックし、運営管理者がそれについて印鑑を押したのに関して、これは質が保証されているというように見るべきだというのが私の意見です。確かに疑わしいとき、本当かなというときは数多くございますけれども、ただ、そうしたら全ての標本を見直す、それで、見直す方が同じような質の方であればいいのですけれども、御専門もそれぞれ違います。

なので、私としては、少なくとも **GLP** 試験で行われた病理所見、それは病理所見だけでなく血液データ全てもそうですけれども、病理所見はたまたま標本が残りますから見直しができますけれども、血液検査は捨ててしまいますから、もう **GLP** 試験で質が保証されたとして見るしかないのではないのでしょうか。それができないとなると、大昔の **IBTL** のようなことが、あそこはうそをついていましたけれども、できないのではないのかというのが評価する立場からの私のコメントですけれども。ここにしまして、例えば松本先生、どのように、病理の方ではないので。

○ 松本副座長

今のこの病理の組織所見ですけれども、グレードを見ていても **400** だけが特異的に弱いというようにも、この数字でしか私は見られないですけれども、思いますし、今、吉田

先生が言われたように GLP の試験ということもあって、これはこの表を評価していいんじゃないかなというふうに私は思いますけれども。

○ 吉田座長

泉先生、よろしくお願いします。

○ 泉専門委員

吉田先生の説明はごもつともだと思うんですけれども、我々にとっては、見るのと見ないの全然違うので、見れば要するに納得ができるという形態学を中心に見ているものにとってはそうなので、できれば三森先生のように見てみたいなというところがありますね。それで、例えば今回のトリフルミゾールですか、肝臓なんかでも組織切片を見れば、1 枚ですけれども、違いがあるなというのは簡単にわかるというところがありますよね。

○ 吉田座長

藤本先生、いかがですか。

○ 藤本専門委員

試験評価に関しては、今、吉田座長がおっしゃったとおりかと思います。1 回目の試験については確かにどうだったのかとかちょっと不安というか、そういう本当にバルクのロットの違いみたいなことまで本当はあったのかもしれないし、それを考えると、例えば 1 回目と 2 回目の試験での、餌のロットの違いというのがまたあったのじゃないかとか思ったりもしてくるんですよね。そういうふうに思うと、やはり少なくとも今回の変化というのについては、2 つ目の試験においてもそれは前回も指摘があったんですが、非常に高濃度であります、高濃度側では甲状腺ホルモンへの影響も出ているということを考えたとき、1 つ目の試験での出方というのは非常にドーズとしては違っているんですけれども、やはり今回それを受け入れて、400 ppm の変化をとらざるを得ないというふうにやはり考えます。

○ 三森委員

座長、よろしいですか。90 日試験に 1 番目と 2 番目がありますが、もし甲状腺が標的であれば、1 年間の慢性毒性試験ではさらに 8,000 ppm という高用量を投与しています。それでも甲状腺にろ胞上皮過形成という変化は出てきていないということです。その辺のことについての論理性です。なぜ出ないのか、そのところが明確にならない限りは、リスク評価できないのではないのでしょうか。

○ 吉田座長

お言葉を返すようなんですけれども、恐らくこういった短期には出るけれども、長期投与には出なくなるといった変化は決して少なくないというように思っています。例えばその 1 つの例として肝細胞肥大等があると思うんですけれども、短期間だと出るけれども、アダプテーションが起きてしまっただけで出ないということもあるので、必ずしも私もこの甲状腺の変化は、私自身はまだジャッジとして決めかねておりますけれども、12 か月投与してしまえば、エイジも異なってきますので、出てこないというようなことはげっ歯類でも

非げっ歯類でもあると思います。特に皆さんがおっしゃるように非げっ歯類で難しいのは、 n が 4 という範囲でやっていて、そのとき多分イヌはロットも違うでしょうし、いろいろなバリエーションが起きて、三森先生がおっしゃるように、確かに標本を見られればいいですけれども、基本的な私の考えは、GLP 試験では所見を信用するというのがもう基本だと思うんです。もし基本的にこれがとれないとなった場合は、GLP 的にはどうなるんですか。それは問題ないんですか。それはこちらの判断だけの問題ですか。

○ 三森委員

評価をするのはこちらですので、内容について疑問があれば、そこはとことん突いていくのが評価ではないでしょうか。

○ 吉田座長

実を申しますと、この剤はポジリスで出てきたんですが、1997 年に安評で評価をされています。それで、安評ではこの甲状腺の変化は標本を御覧になることなく変化ではないとして、再現性がないとしてとらなかったということが毒-34 のその下に書かれていますよね。そのようなジャッジを前の先生方たちはなされたということも事実としてはあるのですけれども。あともう一つ、これはオーストラリアが評価をしていて、オーストラリアはこれをとっているということがあります。オーストラリアはオーストラリア、日本は日本ということはもちろんあるのですけれども、先進国できちんとした評価体系のあるオーストラリアではこれをとっているということも少しは考慮に入れるべきかなということも思いまして、写真が出るまでこの評価についてはペンディングということをお願いされるのであれば、今回はこれについては議論ができませんから、ここで議論はストップしたいというように思いますけれども、いかがでしょうか。泉先生、いかがですか。

○ 泉専門委員

どうしても見てみたいということではなくて、僕は 400 でとったほうがいいという考えですから、そういう意味では標本を見なくてもここでとるということには賛成です、病理として。

○ 吉田座長

藤本先生ばかりだと気の毒なので、桑形先生、いかがですか。

○ 桑形専門委員

私も受託機関で働いておりますので、三森先生のお言葉はとても厳しいんですけれども、一応このイヌの 2 本の試験で結果が違うのは、やはりロット差だとか実験条件で若干変わってくるのかなと思います。でも、両方とも GLP 試験でやっているわけですから、その結果というのはある程度もしかしたら私の施設で見ると、これはグレード 1 ではなくてグレード 0.5 ぐらいでとらないかもしれませんが、この GLP 施設調査で多分適合を受けている施設がある程度経験のあるパソロジストが見ているあるいは初心者が見てもそれを確認して GLP で報告書を出しているはずですから、この結果は尊重して、先ほど先生方のお話で結論が出たとおり、400 のこの病理の変化は影響としてとるという方向でいい

のではないかと考えます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。本間先生、いかがですか。いきなり振りますが、遺伝毒性。

○ 本間専門委員

ほかの専門の先生の意見にお任せしますけれども、今の意見を言うと、とってもいいかなという気がしますけれども。

○ 吉田座長

松本先生、いかがでしょうか。

○ 松本副座長

私も当初からこれはとったほうがいいのではないかなというふうには考えていましたけれども、ただ、標本という話はちょっとどうなのかなとは思いますが。

○ 吉田座長

今、三森先生から貴重な御意見をいただきました。ただ、この第二部会としては、この 400 の変化はとるべきという意見が多いので、今回については、私は標本を取り寄せるということなり写真を取り寄せるということはせずに、この 400 は影響量ということで扱いたいと思います。

ただ、過去に農薬専門調査会で写真を取り寄せていただいたことはあると思います。次の剤もそうですけれども、今回も確かに ADI には影響するかもしれませんが、過去取り寄せた私の記憶といたしましては、腫瘍のところで非常に珍しい腫瘍が出た。こんなところで普通は腫瘍が出るはずはないところに腫瘍が出たので、下手すればそれによって追加の安全係数をかけなくちゃいけないというようなことだったと思います。詳細なメカニズム検討も要求しました。その場合は標本を取り寄せたことがあったと思います。

ただ、そのときもその内容を受け入れた、GLP 試験で行った所見名は受け入れたということで、これを影響としなかったということはなかったと思いますので、確認のためであればいいかもしれませんが、写真ではジャッジすることは、私ははっきり言って難しいのではないかなと思うんですね。写真でジャッジするのであれば、ちゃんと標本を見なければ多分ジャッジはできないのではないかなと思うのですが、そのあたりは三森先生、いかがでしょうか。

○ 三森委員

今回のこの論点について評価部会として、これこれ、こういう理由で 200 ppm に毒性変化が起こっているということを明記して、このような経緯で評価したということを明文化していただけますか。

○ 吉田座長

わかりました。そういたしますと……。

○ 三森委員

それともう一点ですが、試験 2 のほうですが、毒性試験の用量設定が公比 10 と非常に

開いているわけです。200 と 2,000 の用量からいくと 2,000 で毒性変化が出ているので、公比 10 分の 1 のところの 200 が NOAEL という形になります。本来であれば無毒性量はもっと上の可能性が十分あるわけですが、こういう試験計画のために出てきたということですね。そのことも考慮した上で、当専門調査会としてはこのように評価したという文章を明記しておいていただけませんか。

○ 吉田座長

はい、わかりました。そういたしますと、まず、この 1 点事務局に確認したいのですが、そういたしますと、もし三森先生の御意見を反映させるとすると、例えばこの脚注、表 22 の脚注のところに甲状腺のろ胞上皮過形成については軽度な変化であり、雄については臓器重量を伴わなかったが、当専門調査会としては毒性と判断したと加えるということになるかと思うのですが、あと、公比については確かに 2 つ目の試験は 10 あいておりますけれども、28 ページ、表 26 を御覧ください。2,000 で肝硬変が出ていますね、雄で。これ非常に重篤な毒性というように私は考えます、1 例ですが。その下は 500 ですね。1 年では、無毒性量は 500 ということになります。500 というのが 14.5 ということになります。ただ、2,000 という濃度が明らかな毒性用量、それも長期投与によって肝硬変をイヌに起こす可能性のある用量ということにもなりますので、ある意味では、2,000 は明らかに毒性用量だろうというようにも私は思います。

そう思いますと、400 では非常に軽微な変化が出ていますけれども、200 から 400 あたり、200 から 500 あたりがどうも無毒性量がフレキシブルに動くということであれば、そんなに用量としては倍ぐらいの違いなのではないかなという気もするのですけれども。確かにイヌの 2 番目はあいていますが、3 つのイヌの試験を込み込みで考えると、肝臓への毒性用量はこのぐらい、甲状腺への軽微な変化はこのぐらいというのは見えてくるのかなというように思います。

話を戻しますけれども、そういたしましたら、それを記載していただくことによってイヌの NOAEL と LOAEL はコンバインで決定したいと思いますが、先生方、よろしいですか。

事務局、そこについて何か。

○ 堀部課長補佐

1 つは、先ほどの座長から御指示のあった甲状腺の変化について毒性ととったことは、今までの整理だと表の脚注程度の話ではなくて、エキスパートジャッジの範疇かなと。むしろ 26 ページの 11 行目と 12 行目の間あたりにジャッジとして書いていただいたほうが評価としては明確になるのかなとは考えましたが。脚注でということであれば、御指示に従いますので、据わりとしてはどちらかというと、何か本文中のほうがいいように。そこちょっと気にはいたしました。

○ 吉田座長

既に表 20 には毒性所見として記載されていて、表 24 も毒性所見として記載されているので、非常に何か複雑だなということはあるのですけれども。

○ 堀部課長補佐

それであれば。

○ 吉田座長

この 10 から 12 行は「無毒性量は」と書いてあるので、LOAEL について記載されていないですね。総合し、イヌの甲状腺に軽度の病理組織学的変化が認められた 400 ppm から認められたのということを書いて、イヌの亜急性毒性に対する無毒性量を雌雄とも 200 ppm というように 10 行目に若干、判定のところに用語を追加していただかないといけませんよね。そこにエンドポイントを今まで書いていましたよね。それを……。

○ 堀部課長補佐

総合評価のときは書かないこともあるので……。

○ 吉田座長

今回は書きたいと思います。甲状腺の変化が臓器重量を伴わないという経度の変化だったということも書き加えたいと思います。

○ 堀部課長補佐

こだわるとまずいんですけれども、それはイヌの 1 番のほうの書きぶりじゃないかと思ったので、総合評価としてというよりはむしろどうなのでしょう。そこを毒性とったということを補強する材料、補強するというか説明する材料のようにも見たので、すみません、事務局が混ぜ返してはいけないのですが。

○ 吉田座長

では、やっぱり軽度はとりましょう。一応毒-34 からグレード 3 というところがありますので、とりましょう。ただ、甲状腺の変化を毒性としたということは 27 ページにお願いいたします。時間をとりました。

そういたしますと、まずそこが片づきましたので、あと総合評価に行く前に誤字等が若干ありましたので、そこを確認したいと思います。ありがとうございます。

23 ページですね。23 ページ、松本先生が直していただいた表 15 の腹部側の拘縮の拘に誤字があったことが 1 点、あと、それから 29 ページの表 28 の雌です。8,000 ppm の甲状腺の、これ多分ろ胞嚢胞性じゃなくて嚢胞性ろ胞かなとも思うんですが、そこはちょっと確認をしていただいて、ろ胞嚢胞性という言葉はないと思うので、御確認いただいて、ここを訂正してください。嚢胞性ろ胞かろ胞嚢胞かどちらかだと思います。

○ 堀部課長補佐

すみません、抄録上のことを言うとまたお怒りを買うのは百も承知で申し上げると、抄録上はろ胞嚢胞性になっているので、エキスパートジャッジで適切な言葉に直していただけると非常にありがたいのですが。先ほど親委員の先生方と御相談をしていたときには、恐らくろ胞嚢胞か嚢胞性ろ胞のどちらかではないでしょうかという御提案はいただい

りますが、すみません、エキスパートジャッジをお願いできればありがたいです。

○ 吉田座長

では、恐らく Follicle が Cystic になっているので、ろ胞嚢胞をお願いします。

○ 堀部課長補佐

わかりました。性質の「性」の字をとります。

○ 吉田座長

それで、今までの審議済みのところですが、ここはもうちょっと審議したほうがいいということがございましたら、どうぞ質問等、コメントをお願いします。よろしいですか。

あと、先ほどのイヌの試験、コンバインで ADI をするというところは、表 24 の下に書いたほうが据わりがいいですね。よろしいですか、先生方。

そういたしますと、34 ページを御覧ください。食品健康影響評価に移りたいと思います。事務局、よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

こちらは前回一度御審議いただいておりますので、簡単に説明させていただきます。

動物体内運命の試験ですと、吸収率が 90.2% というふうに算出されております。また、植物中の代謝物としては 10%TRR を超えて検出された代謝物は認められておりません。主な影響としては体重増加抑制、肝・胆道系の慢性隔壁性肝炎等がイヌに、甲状腺、これは T₃、T₄ の減少が認められたとしていただいております。繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められておりません。子宮腺がんの発生頻度は増加しておりますが、こちらは評価に当たり、閾値を設定することは可能というふうにされております。10%TRR を超えて検出されている植物代謝物はございませんので、暴露評価対象物質についてはエトキシスルフロン（親化合物のみ）というふうに提案させていただいております。

ADI ですが、表 36 です。イヌについては 37 ページになりますが、こちらに記載がございまして、①と②の試験をコンバインした総合評価として、雄 5.60、雌 6.70 とございまして、こちらが最少の NOAEL になりますので、最小値が雄の 5.6 になりますので、この 5.6 を根拠といたしまして、安全係数は 100 で除して 0.056 というふうになるかと思いますが、御確認をお願いいたします。

私からは以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、表 36 で先生方、御確認ください。一番低い用量というのがイヌの 5.6 というところでしょうか。5.6 です。今回は全体にイヌが低いんですね。げっ歯類に比べてワンオーダー低いんですね。2 世代繁殖試験で 16、2 年の慢毒でラットは 38.9。イヌは低いんですね。やっぱり代謝が違うんでしょうかね。最近、そういうのばかり当たっていて、本当に代謝というのは大切だなとつくづく、データがあるともっといいと思うんですけれどもね。ヒトがどっちに近いというのはどうもわからな

いところですよ。そういたしますと、一番低い 5.6 をとりまして、それを 100 で除して 0.05。

○ 堀部課長補佐

通常 90 日の試験から ADI をつけるときというのは、亜急性の試験なので、基本的に追加の安全係数の御議論をいただくケースというのが多いんですけども、今回のケースでは、イヌの 1 年間でもっと高いところで ADI がついていることもあり、追加の係数がなくてもいいよねという御判断をいただけるかどうかというところだけ議事録に残す意味で確認をさせていただきたいんですけども。

○ 吉田座長

重要な御指摘ありがとうございます。追加の係数については、では松本先生。

○ 松本副座長

今の事務局の御説明で私もいいと思いますけれども。

○ 吉田座長

今回はデータが不足しているということではなくて、1 年間まで見ておりますので、追加の係数は必要ないというように判断いたします。よろしいでしょうか。

そういたしましたら、修正等がございますので、そこをクリーンにして評価第二部会の審議決定としたいと思います。よろしいでしょうか。

ありがとうございました。

すみません。そういたしますと、34 ページの 26 行目からの黄色の部分は、また御修正をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

26 行目から 31 行目までは今の御決定だと、全削ということですよ。

○ 吉田座長

今、事務局から御提案のあった 90 日から ADI を設定したことに対する説明はよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

議事録に残っておりますので。ちょっとほかのものを確認しますが、議事録で確認はできると思いますが、評価書に書く必要があれば少し先例を参考にして付記させていただきたいと思いますが、いいと思いますけれども。

○ 吉田座長

ありがとうございます。過去の例を若干確認していただいて、それに準じていただければありがたいと思います。どうもありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

90 日でつけていただくのでも 1 年、ここの 26 行目から 31 行目みたいな発想にはしなくてもいいですよ。エンドポイントが違うので、そういう発想にはならなくて 90 日からとって、だけれども、1 年では上のほうでとれているから追加の係数は要らないという

ストーリーという理解でいいですね。

○ 吉田座長

はい。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 吉田座長

それでは、お願いします。本当にイヌとげっ歯類と非げっ歯類の毒性が違って非常におもしろいコンパウンドだと。ちゃんとメカニズムなり詳細なデータが今後追加で出てくることを期待しています。

そうしましたら、10 分ほど休憩をしてトリフルミゾールに移りたいと思います。よろしくをお願いします。いいですか、25 分からで。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 吉田座長

お願いします。

(休 憩)

○ 吉田座長

それでは、時間になりましたので、2 剤目にいきたいと思います。2 剤目は以前に要求事項を出しておりまして、それに対する回答が送られてきて、今回の審議になった経緯です。事務局から御解説をお願いします。

○ 横山課長補佐

それでは、資料 3 に基づき説明させていただきます。

今、座長からも御説明いただいたとおり、この剤につきましては、資料 3 の 4 ページに経緯がございますが、前回審議、2012 年 2 月となりまして、今回要求事項に対する回答がまいりましたので、再度御審議いただくものでございます。

それでは、内容について説明させていただきます。

6 ページの要約についても御修文などいただいておりますが、全体を通して御審議いただいた後、食品健康影響評価にあわせて修正させていただきます。

7 ページを御覧ください。このものですけれども、6 番の構造式のようなもので、イミダゾール系の殺菌剤となっております。

9 ページから動物体内運命試験になりますが、こちらは審議済みでして、特段今回コメントなどいただいております。

また、12 ページから植物体内運命試験になりますが、こちら前回審議いただいていた、審議済みとはなっておりますが、腰岡先生から記載についてコメントいただいております。

て、事務局のほうで修正をさせていただいております。

13 ページ、14 ページ、15 ページ、16 ページ、17 ページに御修正いただいております。いずれも確認の上、修正させていただいているところでございます。

動物体内運命試験、あと植物・環境に関しては以上になりますが、続けてよろしいですか。

○ 吉田座長

はい。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、19 ページから一般薬理試験になります。こちら審議済みですが、一般状態でうずくまりですとか歩行失調、正向反射の消失といったようなものが少し見られております。

20 ページ、こちら急性毒性試験についても審議済みでございますが、親の経口の値ですね。Wistar ラットで 715、695、1,060 から 1,780 というような結果が出ております。

おめくりいただいて、21 ページからの表 13 になります。こちら代謝物などの毒性試験が実施されておまして、後ほど御確認、食品健康影響評価のところ御議論いただくことになるかと思いますが、代謝物 11 というのが植物固有の代謝物で、ラットで検出されないものになります。先ほど親化合物の LD₅₀ を紹介させていただきましたが、22 ページの表の中ほどですね。代謝物 11、こちらは SD ラットで試験が実施されているんですが、雄で 4,990、雌で 2,130 というような数字が得られております。

おめくりいただいて 23 ページ、急性神経毒性試験になります。こちらは前回の御審議の際に、この試験では活動性の低下ですとか常同活動が認められておまして、前回までの御審議の際に LD₅₀ に近い値でこれらの所見が認められていること、亜急性神経毒性はなしであることから、神経毒性が明らかというわけではないということで御意見をいただいていたところです。神経毒性に関する記載なんですけれども、最近はある場合とない場合で明確に、ない場合は神経毒性は認められなかったというふうに明確に記載することもあり、ここの評価書案の記載ぶりをどのように判断の上、記載したらよろしいかと思ひまして、事務局よりを書かせていただいたところでございます。

吉田先生から神経毒性によるものか一般状態の悪化なのか不明なので記載しないというのはどうですかという御意見をいただいているところでございます。

24 ページ、刺激と感作については審議済みで、刺激はごく弱い刺激性が認められております。感作性についてもごく弱い皮膚感作性が認められているという結果でございます。

一旦ここで切りますか。

○ 吉田座長

そうですね。

○ 横山課長補佐

お願いいたします。

○ 吉田座長

そういたしますと、まず今回は動物体内運命試験のところではもう審議済みでして、特に先生方からのコメントはないのですが、植物のところでは腰岡先生から、審議はお済みですが見ていただいている、事務局もそれに即して直していただいたということでしょうか。

毒性関係から薬理試験につきましても、もう審議済みです。若干中枢神経系への影響をおわせるような症状等がありますけれども、LD₅₀ がそう高くないということもあって微妙なところですね。その影響が急性神経毒性試験、23 ページにも出ているのかなということです。私が事務局からの黄色い部分、23 ページの 8 行目から 9 行目を削りましたのは、そこです。神経毒性があるともないともわからない部分がありますので、ただ、このあたりは松本先生、どういうふうに記載しましょうか。用量が高いし。

○ 松本副座長

吉田先生も書かれているとおり、高用量では影響がありそうですけれども、この試験、23 ページの試験では正向反射の障害というようなことが書かれていて、はっきり言って神経毒性がないともちょっと書き切れない部分があつて、そういう意味ではこういう表現がいいのかどうかわかりませんが、明らかな神経毒性は認められなかったというような表現でしか表現のしようがないのかなというふうに思いました。

○ 吉田座長

先生方、いかがでしょうか。そういうように記載をして、幹事会で赤池先生に判断していただくというのもあるかもしれないのですが、よろしいでしょうか。

では、私消しましたけれども、今、松本先生から御提案のあったように、8 行目に明らかな急性神経毒性は認められなかったとしたいと思います。

○ 松本副座長

一応そうしておいて、今、吉田先生が言われたように神経毒性の御専門の先生に最終的にその文章だけですので、判断していただければどうかと思います。

○ 吉田座長

私もそれがよろしいかと思います。よろしいでしょうか。あとは急性毒性……はい、お願いします。

○ 前田評価調査官

1 点よろしいですか。すみません。こちら 7 行目ですけれども、100 mg/kg 体重投与群となっていますが、これは以上の投与群ということでよろしいでしょうか。それとも 1 つの投与群で。

○ 吉田座長

「以上」ですね。ありがとうございます、御指摘。そういたしますと、7 行目のところの御修正を、7 行目は「以上」を加えてください。

そういたしますと、続けて亜急性ですね。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、24 ページをお願いいたします。

まず、ラットの 90 日の試験ですが、追加資料要求事項がございまして、おめくりいただいて 25 ページをお願いいたします。

所見につきまして、T 検定が実施されておりましたので、各人を求めまして、Fisher で再度検定がやり直されております。若干検定結果で有意差のつく、つかないというのもありまして、表 16 のほう、松本先生から御意見をいただいております、それにあわせて事務局のほうで修正させていただいております。

また、事務局よりで御意見を伺っている点が 25 ページの 4 行目、下のボックスのほうになります。コリンエステラーゼの活性阻害についてなんですが、この血清のコリンエステラーゼの減少というのがこの剤はございまして、神経毒性を呈する剤ではございませんので、こういったときに血清のコリンエステラーゼの減少をどのように扱ったらよろしいかというのを 1 つ伺っているのと、あと ALP も減少している場合に、逸脱酵素の場合に毒性所見と判断いただかないような場合もあるので、念のため扱いについて伺わせていただいたのがこの事務局よりになります。

これに対して、まずコリンエステラーゼ活性阻害について吉田先生から神経への影響を示すものではないということ、松本先生から肝機能についての指標になりますという御意見をいただいております。ALP の減少に関しては、松本先生から 26 ページの上のほうになりますが、甲状腺機能の低下ですとか亜鉛とかマグネシウムなど金属の減少時に見られるというような御意見もいただいているところでございます。

この試験につきましては、この所見の確認をいただければと思います。

26 ページにまいりまして、マウスの亜急性については特段コメント等ございませんでした。肝細胞肥大などの影響が出ております。

17 行目からのラットの亜急性神経毒性試験、こちらは追加資料要求事項がございまして、おめくりいただいて 27 ページになりますが、表 20 の 70 ppm 以上の雄で認められております小葉中心性肝細胞肥大の扱いについて前回御議論いただきまして、その折にこの小葉中心性肝細胞肥大については肝障害マーカーの所見を伴わない肥大のため、扱いについては幹事会に諮って、その見解を待って本表の所見を再度整理するというふうにされておりましたが、肝肥大については現在検討中の課題となっております。今回この小葉中心性肝細胞肥大の写真が提示されまして、どのような所見か御確認いただいたということもございまして、扱いについてどのようにしたらよろしいか御検討いただければと思います。

回答といたしましては、写真が出てきておりまして、まず御確認いただいた吉田先生からは、中間はごく軽度、高用量は明らかな小葉中心性肝細胞肥大に間違いはない、三森先生からは 70 ppm でも軽度の小葉中心性肝細胞肥大は認められると言わざるを得ないというふうに御意見いただいております。また、藤本先生からも 28 ページになってしまいまし

たが、表中へは 70 ppm で小葉中心性肝細胞肥大を記載しておくのが適当という御意見をいただいております。

吉田先生からコメントで、案 1 と案 2 というところで御意見をいただいているところがございます。こちらの扱いについて御議論いただければと思います。

また、表 20 の記載なんですけれども、吉田先生に 2,000 ppm の雌ですね。卵巢絶対及び比重量増加と追記いただきましたが、こちらは子宮の絶対及び対脳重量増加は認められているんですけれども、卵巢はなかったということで、入れ間違いということで、削除ということで御確認いただければと思います。すみませんでした。

続きまして、28 ページ、経皮は審議済みです。

(5) の代謝物 11、これが先ほどの植物固有の代謝物ですが、こちらについても試験が実施されておりまして、こちらも審議済みとなっております。

29 ページに所見がございます。表題のほうを代謝物であることがわかるように吉田先生から御修文いただいております。

亜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。そういたしますと、24 ページにお戻りください。10 の亜急性神経毒性です。こちらは前回、松本、泉、藤本各先生と私から検定についてもう一回見直ししなさいということを申し上げて、訂正をしていただきましたが、これについて了承という御意見が藤本先生からも寄せられていますが、藤本先生、適切に直されたでしょうか。

○ 藤本専門委員

これ、多分何かかなり統計検定がひどいということで要求事項を出させていただいたと思いますけれども、多重検定法に直してちゃんとやっていただいたと思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。オーケーで。

○ 泉専門委員

ノーコメントとします。

○ 吉田座長

そういたしましたらば、こちらの要求事項については了承ということにしたいと思えます。

続きまして、事務局よりという点につきまして松本先生、このコリンエステラーゼのところをどう考えるべきか。

○ 松本副座長

農薬ではコリンエステラーゼというとアセチルコリンエステラーゼに決まっているんですけれども、ヒトの臨床検査といいますか、検査の領域でコリンエステラーゼを血清ではかりますと、もちろんアセチルコリンも分解されますけれども、ほかにコリンエステルも分解されると、そういうことになります。それで、コリンエステラーゼ自体はそこに書き

ましたけれども、肝臓でつくられますので、ヒトの病院といいますか臨床検査でコリンエステラーゼを測るのは肝機能を測るということが一番目的としては大きくて、ごくごくたまに自殺目的で有機リンを飲んだとかそういうときに、ではコリンエステラーゼが下がっているから、赤血球中のアセチルコリンエステラーゼを測ろうかという、そういう流れになっていくそういうものなんです。

それで、どういうときに変化するかというと、肝炎とか肝硬変で下がるんですね。ですから、肝機能を見ているというふうにいうんですけれども、実は高値を示す、高くなる場合もあって、この後ちょっと出てくるかもしれないけれども、脂肪肝のようなときにコリンエステラーゼが高くなる、それが一般的に認められているといいますか、考えられているということなんです。ですから、この場合は神経系への影響というのではなくて、肝臓の機能が若干低下しているんじゃないのか、影響あるんじゃないか、そういう結果として表に残せばどうでしょうかと、そういうことでございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、表 16 のコリンエステラーゼ減少はイキで。

○ 松本副座長

はい、イキでいいと思いますけれども。

○ 吉田座長

では、ここはイキということで、あとは ALP についてもいかがでしょうか。

○ 松本副座長

この ALP は非常に難しいと思います。低下を毒性と捉えないというその意味も私、よくわかりますけれども、ごくごくまれにですが、ここに書いた甲状腺機能低下のときとか金属の話を書いたのは、例えばカドミウムとかそういうものを投与すると ALP の低下が見られると、そういうようだと書いたのは報告があるんですね。ですから、一般的には低下を毒性ととらないという考え方は、それで私はいいと思うんですけれども、実はこの後、慢性の試験でもラットだけですが、イヌでは上昇しているんですけれども、また ALP の低下というところが出てくるので、残しておいたらいいのかなというのが非常に正直なところで、これまでの判断が低下はとらないことが多いから別にいいんじゃないかと言われれば、私はどちらでも構わないということなんですけれども、慢性でも見られたので一応念のために残しておけばどうかと、そういうことです。

○ 吉田座長

こちらについては、あえて削除せず残しておくということでよろしいでしょうか。

はい、先生、お願いします。

○ 山添委員

アルカリフォスファターゼ、1つの機能はリン脂質の P の部分を切っているんですよね、肝臓の中で松本先生がおっしゃったように。ここで脂肪変性とか肝臓の中で脂質に関連して何か変化が起きているので、さっきのコリンエステラーゼもそうなんですけれども、リ

ン脂質の機能のところの分解のところに何か変化が起きているので、ひょっとすると、この薬物自身がアルカリフォスファターゼの阻害に効いていて、こういう結果が出ている可能性がある。だから、アルカリフォスファターゼの活性も下がっているという可能性はあり得ると思います。

○ 吉田座長

脂肪変性が出ていますものね。ありがとうございます。そういたしましたら、このALPとコリンエステラーゼについては残したいというように思います。

○ 横山課長補佐

すみません。雌のほう、ALP なのですが、有意な低下で 81%まで低下しておりまして、一方、雄のほうは有意差がないということで、雄のほうは削除させていただければと思います。

○ 吉田座長

はい。有意差のあるところをとってください。ありがとうございます。

次は、続きまして 26 ページからの亜急性神経毒性試験です。こちら追加要求事項といたしまして、今回は写真を提供していただきました。こちらの冊子でありますので、先生方もぜひ御覧ください。

○ 横山課長補佐

真ん中あたり、要求事項の 2 になります。緑のタブのところです。

○ 吉田座長

2 のところですね。最初がコントロールでえらく血液が残っているんですけども、腫れていない写真です。その次のアニマル ID の 3017 という低倍の写真があります。そうすると、血液がちょっとたまっているその周り、そこが小葉中心静脈ですので、その周りの肝細胞が若干腫れているということだそうです。その次が高倍ですけども、高倍はちょっとどこを高倍にしたのかわからない、この左上のほうの静脈をどうも高倍にしたようです。その次のページがやはり低倍で 700 ppm です。こちらは誰が見ても明らかに肥大しているという像になっています。三森先生にも御確認いただいたところ、確かに腫れているよねというので、藤本先生もそうおっしゃっているし、私も 70 ppm から腫れているということでよろしいかと思うのですが、できれば写真を撮るときにはちゃんと肝臓は小葉中心部と辺縁部が出ている写真にしてほしかったなというのがちょっとこだわりの部分ですが。70 ppm から確かにうっすらと、でも、うっすらといっても多分倍ぐらいの大きさにはなっていると思うんですが、大きくなっていると思いますので、前回毒性所見なしとして表 20 の 70 ppm は削除いたしましたけれども、ここは戻したいというように思います。藤本先生、それでよろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

あまり深いこと、幹事会で結論が出ていないということなので書いておきましょうかというぐらいです。

○ 吉田座長

結論が出ていないので、ここは毒性所見に今はとるということで考えたいというように思います。三森先生、今のところはそれで。

○ 三森委員

はい。

○ 吉田座長

ここは実を言うと、この 70 ppm、この上は 700 で 10 あいていて、この 70 は臓器重量も上がっていないんですよ。でも、この写真で見ると、これは腫れていると言わざるを得ない、肥大していると言わざるを得ない写真なので、こういうケースもあるということです。というので、この写真を提供していただきありがとうございましたということになります。

代謝物 11、植物体しか出ないものですがけれども、亜急性毒性は非常に弱いということになります。ということで、亜急性の毒性試験のところまでは先生方にお認めいただいたということで、慢性毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山課長補佐

29 ページからになります。イヌは審議済みとなります。

29 ページの 23 行目からラットの併合試験になります。こちらは要求事項がございまして、31 ページを御覧ください。こちら 100 ppm 以上の投与群の雌のほうで認められた肝局所性炎症と壊死、これが一番下の用量での所見になりまして、一番下の用量で認められているということで、ADI の設定のときの安全係数の検討にもかかわるということで、その程度、頻度の確認がなされたものです。こちら、。回答としましては、この表の中にあるような説明がなされております。説明としては、104 週の計画と殺群では自然発生病変の発生頻度を増加させていったが、病変の程度を上げることはなかった。また、死亡・切迫殺動物の発生頻度は 104 週のものに比べると全群で高いものの、群間の病変の程度に変化はなかった。54 週の計画と殺動物では、対照群の頻度が若干低いものの、投与群間に差はなかったというような説明がされているところでございます。

また、病理組織検査で統計処理がなされていなかったもので、統計処理がされました。104 週の計画と殺動物の 400 ppm 投与群の雌で好塩基性変異肝細胞巣が有意に増加しているというふうに新たに有意差がついた所見について説明がなされております。

吉田先生から回答は了承ということと、所見が軽微・軽度なものであることを確認というふうに御意見をいただいているところでございます。

また、いつものように表は 26-1、26-2 というふうに 2 枚作っておりまして、これ 2 枚必要かどうかという点についても御意見を伺っているところでございます。これについて藤本先生から、2 年間の結果のみでよいという御意見をいただいております。すみません、あと藤本先生から先ほどの肝局所性炎症についても 100 ppm で程度、頻度ともに影響が見られることは明らかなようですという御意見をいただいております。

また、すみません、行ったり来たりで申しわけありません。30 ページに戻っていただきまして、吉田先生から所見の修正をいただいております。網掛けの部分、雌の所見ですね。こちらは肉眼所見で削除いただいております。あと、卵巢の絶対比重量増加を追記いただいております。発達黄体について、こちらでも 54 週のみということで明記いただくとともに、御修正をいただいております。先ほどの卵巢の重量については、400 から 1,600 に移していただいているところでございます。また、尿タンパクの増加、雄の 100 ppm 以上ということで所見が入っていましたが、こちらは用量相関性がなく腎臓への影響を示唆するその他の変化が認められないということで影響でないというふうにさせていただいて、30 ページの 5 行目から 7 行目、理由を追記いただいているところでございます。

続きまして、32 ページの下の方からマウスの発がん性試験になります。こちらでも審議済みとなっております。

○ 吉田座長

ここで一回切りましょうか。

○ 横山課長補佐

はい、お願いします。

○ 吉田座長

それでは、長期にいきたいと思います。

今回は、イヌは審議済みでして、2 年間のラットのところを御覧ください。まず、追加要求事項が私から申し上げました。これは何で申し上げたかといいますと、肝臓の壊死というのは、もちろん軽度なものは自然発生でも出ますし、誘発でも出ます。この程度がわからなかったものですから、もし非常に強い壊死が出るとすれば、追加の安全係数にもかかわって来ると思ったので追加要求事項を出しました。

31 ページの枠内の表を御覧ください。もともと自然発生する所見なので、確かに 100 から上がっているのですけれども、軽度というところにとまっております、程度の増強がないということは確認できました。

あともう一つ、これは限局性ではないのですけれども、肝肥大が亢進しますと、**Single cell necrosis** という形で単細胞壊死が出てきますので、それとはどうも今回は違う所見というように私は見ました。ただ、全動物数を合わせてしまいますと、100 から上がっているということで、この枠の中にこの所見は入っておりますが、重篤な肝臓の壊死というよりも、自然発生で出るような限局性の軽度な壊死が増加している程度なものということで、特にこれが **LOAEL** であっても追加の係数をより強くかけるということは必要ないかなというように私は思いました。

まず、この点につきまして、藤本先生ばかりだとあれなので、桑形先生、いかがでしょうか。この肝壊死については特に誘発で出るようなものというようには考えなかったのですが。

○ 桑形専門委員

吉田先生の御説明のとおり解釈で私も同じように考えます。

○ 吉田座長

三森先生に聞いてばかりで恐縮なんです、これは肥大が亢進した壊死とか、これで誘発した壊死というように考えないでよろしいでしょうか。

○ 三森委員

違うと思いますね。自然に生じたものがアクセレートしたという感じなのでしょう。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、この回答としては了承するという事で、あと一点、先生方に見ていただきたいのが尿タンパクの増加をどう考えるかですけれども、これについては抄録を御覧ください。御確認をお願いしたいと思います。

毒 A-69 ページの抄録を御覧ください。尿検査ですけれども、雄です。26、50、78、102 週と 4 回尿検査が実施されています。雄の 100 では 78 週だけということなのですが、どうも 78 週は 100、400、1,600 とあまり用量相関性がないんですね。その前の 50 週だとやはり上がっているのですが、これもあまり用量相関性がないだろう。雌を見ますと結構上がっているなというところもあるのですが、一番重要なこととしては、この尿タンパクを増加させるような腎臓への影響が全く認められていないので、よく慢性腎症だと尿タンパクはげっ歯類では出るということは知られておりますので、この用量相関性のない尿タンパクの増加は削除してもいいのではないかなというように私は雄については思っております。雌では、実を言うと尿量の減少ということもあわせて出ているので、なかなかこれを否定することは難しいのですが、雄については削除してもよろしいのではないかと考えているのですが、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

確かに今の御説明のとおりで、積極的にとる理由はないように思います。

○ 吉田座長

泉先生、いかがでしょうか。やっぱり腎毒性の裏返しですよ。

○ 泉専門委員

あまり重要な所見でないように思いますので、いいと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、この尿タンパクの増加につきましては、用量相関性がなく、腎への影響を示唆するその他の所見がないので、毒性学的に意義のある所見ではないという考えで表からは削除をしたいと思います。ただ、一応各時期で上がっている、そのことは表外に記載するという事で、30 ページの 5 行目から 6 行目に記載させていただきたい。松本先生、よろしいですか。ありがとうございます。

あともう一つが要求事項として出したもののうち、好塩基性の変異肝細胞巣につきましては、表 26 に加えてあるのですが、この「形成」はいらないかなと思うんですが。好塩基性小細胞巣でいいと思います。「形成」は削除してください。

あと、私を加えました発達黄体の「増加」も削除してください。これだと発達黄体数が増加したのか大きなそういった個体が増加したのかが非常にわかりにくいので、「増加」はとってください。

あと、1年と2年を分けて書くかどうかということについてですが、藤本先生からコメントをいただいているので、藤本先生、コメントをお願いします。

○ 藤本専門委員

コメントというほどでもないんですけども、2つの表を見ていただいて、特に毒性プロファイルが違うというところはないので、2年間の表で毒性プロファイルを十分示すことができると思いますので、2つを出して少しわかりにくくする必要はないかと思いました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしますと、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

そうしたら、藤本先生の御意見を採用して、1つの表でいきたいと思います。

そういたしますと、発達黄体の（52週のみ）というのも削除になりますかね。これは発達黄体が52週でしか出てこなかったもので、そこを書いただけなのですが、あわせて書くということになりますと、特にこれは何週だ、何週だということは今まで書いているわけではないので、54週のみというのも削除していただくことになるかと思います。

今の点、よろしいですか、事務局。

そのほか何かありますか。何かありますか。

○ 横山課長補佐

すみません、事務局の確認が不足しておりました。表26なんですけれども、雌の400 ppmで先ほど御修正いただいた好塩基性小増殖巣ですか、こちら上で1,600 ppmの肝好酸性小増殖巣もなんですけれども、抄録の修正がなされまして、例えば毒A-87を御覧いただければと思うんですけれども、変異肝細胞巣に修正なされていまして、すみません、御確認いただけますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

毒A-87ページの上から10行目あたりのところに好塩基性変異肝細胞巣というふうになっていて、もともとの抄録は小増殖巣となっていたのが変異肝細胞巣に用語が変わっているんで、評価書の直し忘れです。

○ 吉田座長

これはこちらの表のほうが、抄録の表のほうが同じことを言っているのですが、最近統一化されつつありますので、お願いします。こういう変異肝細胞巣が増えているということは、発がんは出てきませんが、ポテンシャルとしては決してないわけではないのかなというように思います。

そういたしますと、この2年のところでは100の雄は毒性所見なしとなりますが、雌

の 100 では毒性所見が認められているということのままですね。よろしいですね。ということで、マウスは特になし、ただ、先ほどの山添先生の御意見や松本先生からのコメントもあったのですが、マウスを見ますと、やっぱりコリンエステラーゼと脂肪が出て、これもひょっとしたらリンクしているのかもしれないですね。

ということで、生殖発生毒性試験にいきたいと思います。お願いいたします。

○ 横山課長補佐

評価書案の 33 ページからになります。2 世代繁殖試験からになります。要求事項としましては、35 ページを御覧いただければと思います。35 ページの 4 行目からになります。こちら、発生毒性のほうにも認められた所見をまとめて出された追加資料要求事項で、この腎盂拡張というのが発生毒性試験のラットのほうで認められておまして、繁殖試験の離乳時に水腎症が出ていることもあって、背景データがあれば参照した上で再度考察することというものが出されたものです。回答の概要としましては、まず発生毒性試験のほうでは、腎盂拡張の発現率に再現性がないということで検体投与による影響を示すものでないという考察がなされております。また、ラットの 1 世代繁殖試験の水腎症については、420 ppm 投与による母体毒性が認められておまして、こちらについては母獣への毒性影響に伴って出たものというふうに考察されておりました。長尾先生から以前に御確認いただいた際にコメントいただいております、36 ページの中ほどになりますけれども、胎児期に見られた腎盂拡張の発現頻度の有意な増加と投与を継続することによって離乳時にも水腎症の発現頻度の有意な増加が見られたことについて、関連性の有無も含めて考察することが必要というふうにさらにコメントいただいて、補足のコメントがまたこの下に出てきているところです。

最終的に、説明としましては、やはり 170 ppm で出たものについては再現性がなくて、投与の影響によるものではないと。一方、この 420 で出た繁殖毒性の高用量で出ているものについては、母動物の毒性影響によって出たものというような回答が出ているところでございます。

37 ページになりますが、長尾先生からは了承したという御意見をいただいていたところでございます。吉田先生から、長尾先生の判断を支持する旨、桑形先生からも長尾先生の判断に異存はないというコメントをいただいております。

少しお戻りいただきまして、34 ページになりますが、事務局よりということで回答も踏まえまして伺わせていただいている点があります。まず、1 つ目は回答を踏まえての評価書内の修正をしておまして、御確認をいただきたいということ、あと、この 1 本目の 2 世代繁殖試験について、こちら帝王切開で胎児の形態学的検査が実施されておまして、催奇形性は認められなかったというふうな結論、34 ページの 14 行目になりますが、結論いただいていたところですが、混餌投与の繁殖試験で通常の一般的なガイドラインの方法に沿ったものではないので、この試験で催奇形性なしと判断してよろしいものか念のため伺ったものとなります。桑形先生から、今の修正案で、まず水腎症等に係る修

正については問題ないということ、あと催奇形性に対する判断については、投与期間ですとか帝王切開の時期等々踏まえて判断は可能ということで御意見いただいているところです。

37 ページ、1 世代繁殖試験になります。こちらは前回までの御審議の際に、途中で中断された試験で、その説明が 4 行目からになりますが、高用量の投与群で分娩異常が見られて、出産時の生存率が著しく低下して、以後の試験の継続が困難となったので、F₁ 新生児を離乳した時点で試験終了とされたということもございまして、参考資料となっているものでございます。今回、評価書の案としましては、本文中の NOAEL に係るものは削除させていただいていたんですけれども、吉田先生からコメントをいただいております。本剤アロマターゼの阻害作用があるということで、それと関連して妊娠期間の延長が親動物の雌の 70 ppm が一番下の用量になりますが、ここに出てくるということで、もし仮にこれを影響とするならば、最も鋭敏な指標となるということで確認が必要というコメントをいただいているところでございます。

この試験、表 32 になりますが、児動物、こちらは 420ppm の水腎症は影響ということで残したままとなっております。39 ページになります。こちらのマウスの試験につきましては、審議済みとなります。こちら前回、参考資料にするということで御審議いただいております。参考資料ということでしたので、脚注にラットとの比較のために 2 用量で実施された試験ということで、参考資料とする旨を追記させていただきまして、あと無毒性量等に関する記載は削除させていただきました。マーカーがついているものは、絶対重量の変化を所見とするという判断をいただいているもので、最近は比重量とあわせて動いているものについて影響ととっていただくことも多うございますので、念のため確認をいただければということでマーカーをつけさせていただいているものでございます。

また、39 ページの 22 行目からの試験です。こちらにつきまして、審議済みのところではあったんですけれども、まず表 35 について母動物の 35 mg/kg 以上の所見については、前回の審議の後に長尾先生からコメントをちょうだいしておりましたので、そちらを反映して修正をさせていただきました。また、腎盂拡張については影響としないというコメント回答を踏まえて、39 ページの 26 行目から 4 行目のとおり、再現性がないということなど理由を記載して影響ととらないという旨、追記させていただいております。桑形先生から、記載については事務局案どおりで問題ないという御意見と、あとここでの修正がございましたので、以降の用語の統一をしていただいております。ありがとうございます。

あと、本文中の (5) 以降の胎盤肥大は胎盤重量の増加というふうに修正していただいたというコメントをいただいております。(5) はその点の修正をいただいております。審議自体は前回審議済みとなっております。

41 ページをおめくりいただいて、(6) の試験、こちら桑形先生から所見の修正をいただいております。これは (4) とあわせて修正いただいたものです。

(7) の試験、こちら審議済みとなっております。参考資料ということで無毒性量の

記載は削除させていただいております。

41 ページの 27 行目からのウサギの試験、こちらも審議済みとなっております。

42 ページ、(9) の試験も審議済み、こちらは代謝物 11 の試験で催奇形性は認められなかったという結果が得られております。

以上になります。お願いいたします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。ちょっといろいろ多岐にわたるので、少しずつ整理をしながら進めたいと思います。

33 ページから御覧ください。まず、要求事項について了承できるかどうかということから審議をしたいと思います。35 ページ、追加要求事項の 4 ですが、結果といたしましては、長尾先生に見ていただいて、長尾先生は了承、桑形先生も長尾先生の判断に異存はないということですが、桑形先生、簡潔に御説明をお願いします。

○ 桑形専門委員

この剤では繁殖のところに生殖毒性が認められました。要求事項 4 の内容は事務局のほうから御説明があったとおりに催奇形性を見た試験では、胎児の検査で腎盂拡張という形態学異常がある試験で有意差が認められていました。ただ、この腎盂拡張という形態学的変化というのは、割と動物のロット間であるとか、あるいは腹間ですごく頻度が異なる形態学的異常で、申請者の理由にも書いてありましたが、遺伝的背景に起因したものがとても大きな変化というふうに捉えられます。したがって、有意差がついた場合にきちんと申請者側の背景値を考慮して考察してほしいということが長尾先生の意図だったのではないかと思います。その結果、申請者のほうの背景値あるいは他機関も含めて、やはり腎盂拡張、背景値よりも若干高いんですけれども、この腎盂拡張の出現する背景というか出やすいものということから考えて、これは被験物質の影響というものではないだろうというふうに私も判断いたしました。

もう一つ、では胎生期には腎盂拡張、これは被験物質の影響ではないとしたときに、繁殖試験のほうでは胎児を見るエンドポイントと出生児を見るエンドポイント 2 ポイントあるんですけれども、繁殖試験のほうでは腎盂拡張ではなくて尿管水流といって尿管が拡張するような形態学的変化、そして、離乳時には水腎症という形態学的変化に一部有意差が見られるということが結果として得られています。胎生期に見られた変化と離乳時に投与を続けることによって水腎症が出るということの関連性についてもう少し農薬抄録で深く考察をしてくださいということが、これも長尾先生の意図ではなかったのかなというふうに私は考えております。

申請者側からの回答のとおりで、私も特に異存はありません。どうしても腎盂拡張が出ているドーズあるいは水腎症が出ているドーズを確認しますと、非常に母毒性が出ている、また、胎児、出生児側にも生存率にも影響が出ていて、低体重がごく著しいということで、腎臓だけをターゲットにしているというよりも、非常に強い全身毒性を受けてい

る中で形態学的に腎臓の腎盂が拡張しているあるいは尿道が拡張して見える、水腎症として捉えられたということで、頻度からしても被験物質の影響だというふうに判断しないでいいというふうに考えました。

あと、一般毒性のほうでもこの剤が腎臓をターゲットとしてはいなかったのも、これは繁殖毒性のほうで見られた水腎症、胎児で見られた腎盂拡張は被験物質の影響ではないというふうに判断してよいと考えています。

腎臓については、以上です。

○ 吉田座長

すみません。そういたしましたら、そのことを表から外すことについて、こうこう、こういう理由なのでということを表外に記載していただいたほうがよろしいのではないかと思います。それは必要がありませんか。

○ 桑形専門委員

胎児のことについては、長尾先生の修文案で背景データのことが書いてあったので、評価書案の 40 ページの 1 行目から 4 行目に記載があるので、胎児についてはこれでよろしいかと思います。出生児は記載がございませんので、ただ、水腎症が出ているのが非常に高いドーズだけという記載で表に残りますので、あえて追加のコメントはなくてもよろしいかと思ったんですけれども、いかがでしょうか。

○ 吉田座長

すみません、確認させてください。そうすると、表 30 からは、まず 2 世代繁殖試験ではこの水腎症が 170 ppm から消えますよね。ということは、ただ、これは申請者からの回答を受けて、これはバックグラウンド内ということで消えるわけですね。でも、抄録を見ると、それが増えているという結果にもしなるのであれば、それをこの部会では毒性と判断しなかったということを表外に記載するというのが一般毒性とかそのパターンなのですけれども、それも必要がありませんか。ちょっと私はちゃんと理解していないのかもしれませんが、御確認ください。

○ 桑形専門委員

評価書案の (1) の 2 世代繁殖のほうのデータは、毒 A-149 の表の一番下にこのところでは片側と両側を分けて記載してありますけれども、対照群 1.2%が 170 ppm では F₁ では、左のカラムのほうでは 170 ppm でも 2.1、こちらのほうでは差はないというふうに判断しまして、F₁、F₂ のほうになると対照群が 1.3 に対して、やや 7.8、2.0 ということでパーセント的には影響あり、太枠は投与の影響というふうに判断されているんですが、匹数からいくと 51 匹中、多分 7.8 という 4 匹とか 1 匹、多分これ全体的に 1 例から 4 例の個体に水腎症が見られているということです。

○ 吉田座長

では、ここは有意差のない変化なので、そもそももう毒性とはとらないということでもよろしいのですか。そうしたら、それは表には書かないということで理解をいたします。

あと順番にページをめくりますと、2 世代繁殖試験については、この表を御修正ただただけでオーケーということですね。ここでは 170 ppm で妊娠期間の延長、胎盤重量の増加、恐らくこれは後でも出てきますけれども、本剤がイミダゾール系ということでアロマターゼのインヒビターということで考えられるのですが、そのあたりはいかがですか。1 つのキーワードとなってくるけれども。

○ 桑形専門委員

胎盤重量の増加については、複数の試験で見られておりますので、これは被験物質の影響というふうに考えています。胎盤重量の増加はラットの試験で見られていて、ウサギでは得られていませんでしたが、胎盤重量の増加は本剤の影響と考えています。それから、妊娠期間の延長なんですけれども、2 世代繁殖、あと 1 世代繁殖、あとマウスの 2 世代繁殖試験で、ラットの 1 世代、マウスの 2 世代繁殖試験で数字的には妊娠期間の延長というのが見られているんですが、ちょっと毒 A138 の上から 4 カラム目、妊娠期間、これがラットの 1 世代、あと、A-148 の下のほうのカラム、2 回目交配のところに妊娠期間が出ていますけれども、ドーズだけ見ていただくと、A-138 はゼロ、70、170、420 で、420 はすごく強い毒性です。A-148 のほうはゼロ、30、70、170 と少しドーズを下げていますが、70 と 170 ppm というのは 2 試験クロスしています。そうすると、最初の A-138 の試験のページでは、70 ppm、170 ppm が対照群 22.5 日に対して 23 日、23.1 日ということで、70 ppm 以上で有意差がついているんですが、これは次の試験では再現性がありませんでした。

○ 吉田座長

次の試験、それとも最初の試験。

○ 桑形専門委員

ごめんなさい、最初の試験です。そうですね。最初の 2 世代、抄録で、申請案でいくと (1) の試験、(1) の試験では妊娠期間の長さには差がないんですけれども……。

○ 吉田座長

132 ですね。毒 A-132 が 2 世代繁殖で、毒 A-139 が中断した 1 世代ということになりますね。違いますか。

○ 桑形専門委員

いや、132 は、これ多分マウスで、すみません、ちょっと待ってください。

○ 堀部課長補佐

2 世代は A-147 ページ、今、吉田先生がおっしゃったのは予備試験のようなので……。

○ 吉田座長

予備試験値でも増加しているんですね、延長しているんですね。

○ 堀部課長補佐

はい。さっきのところは予備試験で、2 世代は 147 ページです。それから、1 世代は先ほど先生から御指摘あった 137 ページです。

○ 吉田座長

妊娠期間が 23.0。

○ 堀部課長補佐

138 ページが 1 世代ですね。それで、先ほどの予備試験が 132 ページ、その 3 カ所です。

○ 吉田座長

ものすごい延長というわけではないんですね。0.5 日とか。

○ 桑形専門委員

そうですね。数値的には有意差がついているんですけども、多分実際動物を見て、これは延長しているなというふうに感じてくるのは、170 ppm ではなくて 420 とか 400 ppm でこれは延びているだろうなというふうに感じる数値だと思います。

○ 吉田座長

そういたしますと、1 つ先生にお伺いしたいんですが、今回私、さっきイミダゾールとアロマターゼということは気になったんですが、ひょっとしたらこれは一般毒性が非常に重篤で、妊娠期間が延長している可能性もあるということでしょうか、420 ppm については。死亡していますよね、ほとんど。

○ 桑形専門委員

420 については、すごく母毒性が強いので、その可能性も考えられます。

○ 吉田座長

では、先生にもう一回お伺いしたいのですが、これは非常に有意差がついたりして微妙だし、このメカニズムを考えてしまうのですが、参考資料とした 1 世代の繁殖試験、中断した試験ですけども、ここでは 70 ppm で妊娠期間の延長が認められていて、2 世代繁殖試験ではその 1 つ上の 170 からなのですが、この妊娠期間の延長というこの繁殖に対する影響を毒性ととるか、とらないかで、例えば評価書の 35 ページの表 30 では、ある意味では NOAEL がとれるんですけども、同じ指標を見ると、中断をしてしまった 37 ページからの 1 世代の繁殖試験、表 32 は、これは審議済みで参考資料としたのですが、同じエンドポイントで NOAEL がとれていなくて、これを何で参考資料としたかという、途中で試験が中断してしまったためなんですけれども、繁殖に対する影響ということが、もしこの妊娠期間の延長が繁殖に対する影響ということであれば、繁殖に対する影響の NOAEL がとれていないということになって、確かにこれは中断試験なんですけれども、ひょっとしたら参考資料から、繁殖試験というところのエンドポイントとして考える場合は、ではこれは中断試験だから無視していいよねというわけにはいかなくなってしまふんじゃないかということを懸念してコメントして、桑形先生に御判断に任せたいというのが私の意図なんですけれども、いかがいたしましょうか。

○ 桑形専門委員

アロマターゼ阻害薬なので非常に判断が難しいんですけども、私はほかの母毒性、妊

娠期間の延長が数字的に見ると、多分ここからきつと延長しているんだろうなと実験者がわかるドーズというのは、ほかの母毒性が重篤に出ているドーズからなので、これは母毒性が母体の影響による二次的な変化というふうに判断せざるを得ないというふうに考えます。ですから、評価書中には例えば 2 世代繁殖の 170 ppm は……。

○ 吉田座長

すみません、いろいろと途中から口を挟んで恐縮なんですけど、この 1 世代、中止してしまって非常に母毒性が強く出た量というのが 420 ppm、29.0 と 33.3 なんですね、雄と雌それぞれ。では、この量を一般毒性でちょっと振り返ってみますと、一般毒性試験ははるかに高い用量で行っているんですね。でも、例えば 2 年でもそうなんですけれども、ある意味では繁殖毒性試験は、この剤の影響がより強く出ている可能性はないかということも考えないといけないと思うんですね。そうすると、やっぱり繁殖能への影響というのは、このイミダゾール系の殺菌剤に対して非常にきちっと評価をしなければいけないのではないかなというのが気になっているのですけれども、いかがでしょうか。この 420 ppm は、一般毒性ではあまり、影響はもちろん体重増加抑制は出ているのですけれども、個体が死ぬような切迫と殺をするような影響は出ていないんですよ。

桑形先生にちょっとそれを考えていただいている間に、できたら今回、遺伝毒性の先生がお二人ともみえているので、要求事項に関する先生方の御意見を伺っていきたいと思います。すみません、桑形先生、そこをちょっと考えておいていただきまして、すみません。

では、事務局、遺伝毒性に進みたいと思います。

○ 横山課長補佐

42 ページからになります。

まず、原体の結果が表 39 で、結果としては全て陰性の結果です。表 40 に代謝物と混在物のものがあって、こちらも陰性の結果です。要求事項といたしましては、混在物と代謝物の区別が抄録上うまくできていなかったのを確認したもので、それらは修正されております。

説明は以上になります。

○ 吉田座長

ありがとうございます。この要求事項につきまして、本間先生、コメントをお願いします。

○ 本間専門委員

要求事項は根岸先生。

○ 吉田座長

根岸先生、ごめんなさい。

○ 根岸専門委員

遺伝毒性に関して特に別に問題はなくて、ただ、抄録の表記が間違っていると思いまし

たので、その点をはっきり確認してもらって修正してもらえればそれでよろしいと思います。ちゃんと私の判断が間違っていなかったということで修正されていますので、結構です。

○ 吉田座長

本間先生は特に。

○ 本間専門委員

特にありません。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そういたしましたら、その他の試験についても審議をしておりますが、若干先生方からコメントをいただいておりますので、そちらに進みたいと思います。よろしいですか。多分、このことは先ほどの繁殖試験や生殖試験にもかかわってきますので、本剤の特性にかかわることですので。

○ 横山課長補佐

そうしましたら、45 ページから試験がございまして、コメントいただいているのが 16 行目からの卵巢摘出妊娠ラットに対する影響試験になります。こちらは吉田先生から 45 ページの下の方ですね。32 行目から直接作用ではなくて、卵巢への影響を介したもののところ、アロマターゼは胎盤にも存在するためという御意見でこちら削除されたというふうにいただいております。

一方、藤本先生からも同じ部分について御修文をいただいております、藤本先生からは卵巢摘出によって胎盤肥大が起こることが示されたというふうにいただいているところでございます。こちらを御審議いただければと思います。

吉田先生からいただきましたアロマターゼが胎盤に存在するというような点につきまして、松本先生からこの文献ですね。すみません、1 枚紙で配らせていただきました蛋白質・核酸・酵素というものです。こちらにヒトには存在するけれども、ラット、マウスでは存在しないということでしょうか、という文献があるということでした。

46 ページの (3) の試験につきましても、こちら理由としまして膈スミアだけの判断なので、過大評価を避けるためということで文章の修正をいただいているところでございます。事実のみの、過大評価を避けるということですね。

47 ページ、(5) の試験について、こちら事実を述べるにとどめるという考え方で修正をいただいております。

48 ページのところの 1 行目から 7 行目の記載につきましても、藤本先生からはエストラジオール濃度の低下傾向というふうに修文をいただいております、吉田先生からは全体的に事実にとどめるという修正と、あと記載整備をいただいているところでございます。

あと、49 ページの方ですね。やはりこちら言い過ぎを避けたほうがいいということで修正をいただいております。この追加資料の要求事項の 5 につきましては、文献ですね。アロマターゼ活性阻害関連の文献、提出することということで出てまいりましたの

で、評価書上はちょっと脚注がコピー・アンド・ペーストをしていっぱいになってしまったんですけれども、①、②という 2 本の文献が提出されておりまして、これを関連部分にリファーするような形で評価書は修正させて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。1 回審議をしたところなんですけれども、要求事項も出してありましたので、少し修文をしたほうがいいかなというように思いました。

まず、45 ページを御覧ください。卵巣摘出のところなんですけれども、藤本先生、コメントをいただけますか。

○ 藤本専門委員

私は少し文章をわかりやすくしたという程度の修正をしたつもりなんですけれども、この試験は基本的にちょっと何をしているか一見よくわからないところがあって、オーベックスをしたのとしていない動物に対して投与していて、実際には卵巣摘出をしても胎盤肥大が起こってしまうというか、起こるということがあるので、結局卵巣摘出をしたほうについては、薬剤の影響は見えなかったということで、ちょっと解釈というかあまり結局はっきりした試験結果になっていないんですけれども、それをまとめるとしたら 2 点あって、1 つは B 群においてのみ特異的で、結局胎盤肥大ということは見えてこなかったもので、唯一見えたのは B 群において、B 群というのは投与群ですね。投与群で、卵摘をしていない投与群において死亡増加が有意に見えたということで、あともう一つ、この試験からあまり薬剤とは結局関係ないんですけれども、卵摘をすると胎盤重量が増加するということが見てとれたということで、その 2 つだけをきちんと書いておくという意味でちょっと文章を訂正しました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。私も今回、アロマターゼが不勉強でヒトでは大量にと書いてあったので、げっ歯類もそうかなと思えば、げっ歯類にはアロマターゼは存在しないということは、げっ歯類では胎盤では E2 はできないということになりますので、この私の案は削除したいと思うのですが。御提案なのですが、25 ページから 26 ページ目、本剤によって起こされた胎児の死亡発生は、恐らく本剤が直接胎児に影響しているわけではなく、卵巣を介したものであると考えられた、これは可能性程度でよろしいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。卵巣への影響を介した可能性が考えられたということで、1985 年ですし、それ以上細かいことが行われているわけではないので、小澤先生、せっかく来ていただいたので、ここでコメントを。

○ 小澤専門参考人

私みたいな専門外の人が言っているのかという気もしますが、実験事実を見る限り、吉田先生のおっしゃるとおりだろうと思いますね。

○ 吉田座長

そこまではわかりませんよね。

○ 小澤専門参考人

そこまではわかりませんよね。

○ 吉田座長

頭かもしれないし、週数かもしれない。

○ 小澤専門参考人

そうです。なので、今、吉田先生が考察されたことでいいと思いますよ。

○ 吉田座長

藤本先生、よろしいですか。ここに可能性と入れるだけですが。

○ 藤本専門委員

はい、もちろんその直接ということは全くわかりませんから、それで結構だと思います。

○ 吉田座長

そういたしましたら、修文といたしまして、25 行から「後期死亡は、卵巣への影響を介した可能性が考えられた」ということで修文をしたいと思います。私の案は削除です。

○ 堀部課長補佐

先生、直接作用という記載は削除でいいですね。25 行目の後ろから。

○ 吉田座長

そこまではわかりませんと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 吉田座長

次に (3)、46 ページですけれども、こちらにつきましては、単に性周期を見ているだけで形態を見ているわけでもありませんし、ホルモンを測っているわけではないので、事実だけを記載する。性周期の異常が本剤の投与によって認められたということです。恐らく卵巣だと思うのですけれども、それ以上のコメントがわからない。何しろその次のページにあります、47 ページにありますように、表 43 を御覧ください。プロゲステロンは上がっているように見えますけれども、エストラジオールが 128 に対して 97.7 ですが、これで低下傾向というのはエストラジオールでは非常にきついというように私は思いますので、あまりここでオーバースペキュレーションはしないほうがいいのかなというように思います。

ただ、エストロジェンと E2 と P4 の比を見ますと、2.7 ということで下がっているもので、恐らく何らかのやっぱりアロマターゼの阻害はあるということは否定するものではないのですけれども、明らかにエストロジェンが下がっているというほどではないのかなと思いますので、この 48 ページにつきましても、藤本先生から低下傾向としてくださったので、私のちょっと言い方はわかりにくいかなというので、藤本先生の御意見を採用させていただきたいと思うのですが、藤本先生、いかがでしょうか。

○ 藤本専門委員

今おっしゃったように、傾向でもちょっと書き過ぎかなという気も少ししてきましたんですけれども、一応アロマターゼの阻害ということを私も頭に置いて読んだので、有意差は出なかったけれども、低下傾向という表現がいいのかなというふうに、コントロールに比べると 30%ぐらい低下しているので、25%ぐらいなので、傾向という言葉を許してもらえれば、一応それで少しわかりやすくなるかなと思います。

○ 吉田座長

ありがとうございます。48 ページの 14 行目から 15 行目は可能性が示唆されたという非常にマイルドな言い方で終わっていますので、私もこれでいいのかなというので。前回アロマターゼそのものを測っていないので、言い過ぎじゃないかなと思ったのですが、イミダゾールと恐らくアナストラゾールとか同じですね。乳がんの治療薬で使われるのと同じようなことだと思うので、これはきっと医薬品でも同じことが言えていると思うので、山添先生、そういう理解でよろしいですか。

○ 山添委員

はい。

○ 吉田座長

なので、ここは藤本先生の修文案をいただきたいと思います。

あと 10 分なのですが、御提案なのですが、この繁殖毒性でより毒性が強く認められたということを私はもう少し議論したほうがいいのかというように考えていますので、今日は ADI の設定まではいかに、桑形先生には重い宿題をお願いして恐縮なのですが、どう考えるべきか。あと、今回アロマターゼということなので、妊娠動物でより強く出る可能性について、それぞれの先生方、小澤先生におかれましても、げっ歯類でこういう出た変化をどう考えるかということそれぞれの御専門の立場から考えていただいて、このエンドポイントをどれをとるか、ADI をどうするか、今回はいずれにしる、Lowest LOAEL で決めざるを得ないので、追加の係数を私も最初は 3 でいいと思っていたのですが、これを繁殖のところということを考えますと、本当に 3 でいいのかということそれぞれの先生に次回までの宿題として考えてきていただきたいと思います。

すみません、桑形先生、重い宿題で恐縮ですが、多分こういうふうにしっかりアロマターゼインヒビターというのは今まで農薬で出ていなかったかもしれないと思うので、ちょっとしっかり議論をしていきたいというように思いますが、先生方、よろしいでしょうか。事務局もよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

桑形先生、最後にコメントを。

○ 桑形専門委員

すみません。いろいろ数字が並んでいて混乱しましたが、アロマターゼインヒビターと

いうふうに入頭に入れて生殖毒性を考えてしまうと、あれもこれも生殖毒性になってしまうんですけれども、それと同時に、すごく用量が高いところに出てしまうアロマターゼインヒビターに関係なく毒物として出る変化をもう一度きちんと分けて、次回皆様にわかりやすいように、また、私が迷うところを先生方と議論できればと思っています。よろしくお願いします。

○ 吉田座長

ありがとうございます。今回の体重増加抑制のところですね。これが本当に結構 2 年間でも激しい体重増加抑制があるので、これがもしプライマリーだとすると、それを全部アロマターゼで考えてしまうのはオーバースペキュレーションのところもあると思いますので、先生、よろしくお願いします。

それでは、すみません、今日は途中ですけれども、ここでトリフルミゾールにつきましては事務局にお返ししたいと思います。

○ 横山課長補佐

このトリフルミゾールにつきまして、そうしましたら、今日の御審議いただいた内容については、できるだけきれいにさせていただいて、次回御審議の前にまた送付させていただきます。そのとき抄録は一緒にお送りしたほうがよろしいでしょうか。

○ 吉田座長

よろしいのではないかと思います。あと一つ考えていただきたいのは、中断したので、参考資料とした試験はやっぱり参考資料でよいかどうかということ先生方、次回は御意見をいただきたいと思います。桑形先生の意見を最終的には尊重したいと思いますが、よろしくお願いします。だから、抄録は送らなくて。

では、あと 5 分いただけるならば、桑形先生、もしコメントをいただけるならば。

○ 桑形専門委員

先ほどの吉田先生のほうからの妊娠期間の延長についてですけれども、もう一度ちょっとたくさん資料があるんですが、毒 A-138 と 147 ページと 148 ページ、この 3 枚を見比べながら妊娠期間のデータを……。

○ 吉田座長

毒 A-138 と。

○ 桑形専門委員

138、147、148 です。

○ 吉田座長

147、148、はい。

○ 桑形専門委員

ページの若い方の毒 A-138 のほうからいきますが、これは 1 世代繁殖試験です。ドーズが高過ぎて途中で試験を中断したのですが、このドーズがゼロ、70、170、420、420 というドーズはすごく毒性が強くて繁殖毒性を評価する以上のオーバードーズでした。

そのときの妊娠期間、上から 4 カラム目ですけれども、数字を読みますと、22.5 対照群、23、23.1、23.6、この中で統計をすると 70 ppm の 23.0 以上で有意差がつき、いかにも妊娠期間が延長しているように捉えられます。これが 1 世代試験の結果です。

次に、毒 A-147、148。147 からいきますけれども、この 1 回目交配の真ん中へんにやはり妊娠期間とありますけれども、この 2 世代繁殖のドーズはゼロ、30、70、170 で、1 本目の 1 世代繁殖の 70、170 がクロスしている同じ用量です。そうしますと、そのときの妊娠期間というのが対照群から 22.6、22.7、22.6、23.0 と 170 ppm で有意差がついています。次の世代も 22.7、22.6、22.8、23.0 で太枠がついていて、妊娠期間の延長と捉えられるような数字なんですけど、もう一枚めくっていただいて、毒 A-148、これも同じ真ん中よりやや下のところに妊娠期間がございしますが、こちらは 22.6 から 22.8 の間で全群が振れていて、妊娠期間の延長はありません。

この 3 枚のページの数字を比べていきますと、明らかに母毒性がすごく強い 420 ppm では 23.6 日と、これがアロマターゼ阻害剤によるというものなのか、あるいはその母毒性が強くて分娩ができないということなのか、そのどちらかの区別をするのは難しいんですけども、事象としては明らかに妊娠期間の延長が見られる。ところが、その下の 170 ppm の数字をずっと並べていきますと、大体 22.8 から 23.1 日の間でシフトしていて、これがコントロールの 22.5、22.7 という数字と比べて差はないというふうに判断します。ですから、妊娠期間の延長として表に残すのは、この評価書案の表 32 を見ていただきたいんですけども、38 ページの表 32 のほうですが、今雌のところの 70 ppm 以上のところに妊娠期間の延長と記載してありますが、これを 420 ppm のところに記載することにしていただいて、それで……。

○ 堀部課長補佐

表 30 の。

○ 桑形専門委員

表 30 のほうの今、評価書案 35 ページ、戻っていただいて表 30 のところに 2 世代繁殖試験の毒性所見が書かれていますが、今 170 ppm のところの雌のところに妊娠期間延長とありますけれども、それを 2 カ所削除する。

○ 堀部課長補佐

はい、わかりました。

○ 吉田座長

ありがとうございます。私は支持します。これ今御説明いただいて、再現性のところから考えますと、非常に納得できる。そういたしますと、この 1 世代の繁殖試験の中断した試験を安心して参考資料とできるというように思いますが、泉先生、いかがでしょうか。

○ 泉専門委員

ついでにというか教えてほしいんですけど、妊娠期間が 1 日延びるということは、その後いろんな影響が出てくるわけですね。生存率から体重に関する影響、それ以外に何か

影響というのは出るんですか。

○ 桑形専門委員

普通に過熟児になってしまっ出てくる場合も妊娠期間の延長であるんですね。胎児数が少なくて多産児の場合は、大体胎児に押し出されるようにラットだと 21 日から 22 日の間に産まれてくるんですけども、着床数が少なくて 1 胎、2 胎という場合は過熟児になって産めない場合がありますので、そういうときは普通の対照群よりも大きな出産児として産まれてきます。毒性として出てくるときは、この剤のように母動物の一般状態が悪くなったことで妊娠期間の延長が起こると、分娩のときに産児数の中で生存児数が少ない、死産児数が多くなったり、先生おっしゃるように出生時体重がずっと小さいままシフトする傾向があります。よろしいでしょうか。

○ 泉専門委員

はい。

○ 吉田座長

桑形先生、ありがとうございました。このところはすっきりしてしまったので、何かもうあとは ADI の設定だけとなってしまったのですが、5 時です。

○ 堀部課長補佐

その関連で 1 個だけすみません。34 ページなんですが、先ほど 2 世代繁殖試験の妊娠期間の延長を削除していただいたんですけども、34 ページの本文中で 9 行目から 10 行目、9 行目以降ですね。妊娠期間の延長があって繁殖能に対する無毒性量を設定していたのんですけども、35 ページの表 30 の中で繁殖能に対する影響で無毒性量をつけるべきか、もう妊娠期間の延長は消えてしまったので、一般毒性、繁殖能に対しての影響はないと判断できるのか、そのあたりどう見ればいいのかというのが残ってしまうので、そこはもうこれ以上、桑形先生にお時間をとっていただくのも申しわけないので、次回送りでもいいかなと。そこが残ってしまいましたということだけちょっと申し上げておかないなと思いました。

○ 吉田座長

胎盤重量があるので、繁殖能に対する影響はあります。

○ 堀部課長補佐

では、それで所見を変えておきます。ありがとうございました。

○ 吉田座長

では、次回はきっと 30 分ぐらいで終わると思いますが、この剤についてはもう一回おさらいをして、ADI の設定に進みたいと思います。事務局に今度こそお返しします。

○ 堀部課長補佐

あと、日程の確認だけさせてください。

○ 吉田座長

暴露評価対象物質の御説明はいいですか。

○ 堀部課長補佐

小澤先生はこの前、幹事会で聞いていただいているので、腰岡先生に個別に御説明いたしますが、暴露評価対象物質に関するガイドラインがまとまりました。本日の参考資料 1 としてお配りをしております。前回までに考え方を整理していただいたものと変わっておりませんが、それをガイダンスの形にまとめさせていただきましたので、先生方もできれば一度、毒性の分野にも関連いたしますので、御一読いただきまして、何か御質問等ございましたら事務局までお尋ねいただきたいと思います。また、事務局は今後、評価書作成に当たり、このガイドラインに沿って食品健康影響評価などを作成してまいりますので、確認も書き方に沿ってよろしく願いできればと思っています。詳細は腰岡先生にも御覧くださいとお知らせしておくようにいたします。

こちらは以上で止めさせていただいて、日程の確認だけさせていただければと思います。

次回の本部会でございますが、ちょっと日程が混んでしまって申しわけありません。次回は 8 月 23 日金曜日でございます。お盆を挟みますので、なるべく早く御連絡できるようにいたします。幹事会でございますが、これまた申し上げにくいのですが、その部会の 2 日前の 8 月 21 日の水曜日でございます。こちらもお盆休みを挟みますので、もう近々評価書が行く予定です。すみませんが、どうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上でございます。

○ 吉田座長

ありがとうございます。そのほか先生方ございませんか。

すみません、座長がまたちょっと不手際で ADI 設定まで至りませんでしたけれども、次回にはすんなり進むのではないかと思います。

今日はどうもありがとうございました。