

食品安全委員会農薬専門調査会

総合評価第一部会 第36回会議録

1. 日時 平成21年11月25日(水) 14:00～17:38

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬(アセフェート及びピリベンカルブ)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)

上路座長、相磯専門委員、赤池専門委員、佐々木専門委員、田村専門委員、
西川専門委員、堀本専門委員、義澤専門委員

(食品安全委員会委員)

長尾委員、廣瀬委員、見上委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(事務局)

栗本事務局長、大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、
山下評価専門官、高橋評価専門官、高畑係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 アセフェート農薬評価書(案)(非公表)

資料3 ピリベンカルブ農薬評価書(案)(非公表)

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻になりましたので、ただいまから第 36 回「農薬専門調査会総合評価第一部会」を開催いたします。

本日は、総合評価第一部会専門委員 8 名に出席いただいております。確認評価第三部会より鈴木専門委員が出席されております。

食品安全委員会からは、3 名の先生方に出席いただいております。

では、以後の進行を○○をお願いいたします。

○ ○○

それでは、本日の議題はアセフェートとピリベンカルブの 2 剤についての食品健康影響評価でございます。本日御出席いただきました鈴木先生と親委員の先生におかれましても、審議に御参加いただきたいと思っておりますので、よろしくをお願いいたします。

本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願ひしたいと思ひます。

事務局の方から、資料確認をお願いしたいと思ひます。

○ ○○

それでは、お手元の資料をお願いいたします。上から順に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員の名簿になります。

資料 1 がこれまでの審議状況の一覧のリストです。

資料 2 が「アセフェート農薬評価書（案）（非公表）」。

資料 3 が「ピリベンカルブ農薬評価書（案）（非公表）」です。

その他にアセフェートに関する追加資料といたしまして、回答資料 2 の①及び回答資料 2 の②に対する補足資料がクリップどめで 1 冊あります。

更にピリベンカルブに関する追加資料といたしまして、クリップどめのものが 1 部ございます。

以上です。

○ ○○

何か資料の過不足はございませんでしょうか。なければ最初のアセフェートの方から御審議をお願いしたいと思います。今までの経緯も含めまして、事務局から御説明願ひたいと思ひます。

○ ○○

資料 2 になります。4 ページ「審議の経緯」でございます。こちらでも何度か審議をいただひていまして、最初の評価が 2008 年 8 月に 1 回目の審議をしています。コメント対応の

回答が来た時点で、今年の4月に一度コメント回答の審議をいただきました。更にそのときにコメント回答の審議をいただきました。

更にそのときにコメントが出まして、それに関する回答がそろったところで今年の9月16日に再度審議をいただきました。その際にかなりコメントの状況が複雑でしたので、評価書に戻らずコメントの審議に特化した形で行っていただきました。その際にほぼコメントを一部了承、了承でないという結論が出ましたので、今回はそれを反映した評価書を準備しましたので、回答に関するコメントの評価書への反映状況等を含めて審議をいただければと思います。

剤の概要としましては、8ページでございます。御存じのとおり有機リン剤でございます。今回はポジティブリストの暫定基準という形で審議をいただいております。前回のコメント回答をいただいて、そこに伴って変更した点、もしくは若干変更があったので確認いただきたい点を中心に御説明させていただきます。

代謝、動物、植物、環境中運命は、前回ほとんどコメントがなかったもので、そこに伴う変更はございませんでした。一部前々回の4月28日の審議を受けて変更した点がございます。16ページでございます。こちらの代謝経路を植物代謝の方とそろえた形で書いてくださいということをコメントいただきまして、植物代謝の方に合わせた形で変更いたしました。それを書いた結果、本文の方に出てこない代謝物等があったので、そこを書き足す形で基本的には代謝経路を書き足したものでございます。

17ページも同じ観点から、代謝経路を植物に合わせて書き直したというものでございます。

代謝関係は変更した点は以上でございます。御説明はどこで切りましょうか。

○ ○○

毒性の前までで一応。

○ ○○

そうしましたら、環境の方は特に変更はございませんでしたので、以上でございます。

○ ○○

それでは、今日は動物代謝の先生はいらっしゃらないんですけれども、動物、植物代謝、環境のところでは何かお気づきの点がございますでしょうか。○○、ないですか。

○ ○○

ございません。

○ ○○

それでは、ないということで、次の毒性のところに入ってください。

○ ○○

ここは御報告というか御説明になります。36 ページ、代謝物の急性毒性試験の概要表でございませう。こちらの代謝物Ⅲに網かけをしているんですけども、前回までの資料は混在物 16 と共通でございましたので、混在物 16 という形で書いていたんですが、混在物ですと構造式等を後で消したりすることになるので、代謝物の方で整理をしたということでこちらに移りました。内容等は特に変更はございません。

42 ページ「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」の関係ですけれども、11 行目以降 3 行の網かけ部分につきましては、4 月 28 日の議論の際にこのところは赤血球、ヘモグロビン等の変動については毒性としないという結論をいただきましたので、それを反映した形で修文しております。

表 18 です。こちらは 9 月のコメントで色素についてヘモジデリンということが確認されましたので、色素ではなくヘモジデリンということで訂正いたしました。

43 ページ「(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」です。これは事務局からの確認事項として今回確認させていただきたい点です。こちらは神経毒性でコリンエステラーゼ活性阻害を見ているんですが、この 5 ppm の雌のコリンエステラーゼ活性阻害ですけれども、海馬のみ 20% を超えております。具体的にはアристаの方の抄録の 195 ページになります。こちらにコリンエステラーゼ活性ということで、いろいろな部位に分けて測っているようでございまして、そこに結果が出ています。雌の 5 ppm を見ていきますと 20% を超えて阻害をされているのが海馬の 13 週目、嗅球の 7 週目のポイントのみなんですけれども、ここは最初の評価どおり影響ととらえていいのかどうかを、1 点確認をお願いできればと思います。

亜急性まで以上でございませう。

○ ○○

今、事務局の方からありましたけれども、44 ページの脳コリンエステラーゼ活性阻害で 20% の阻害が海馬のみというところですが、これは毒性として見ていいのでしょうかということで、○○、ここの御判断をお願いします。

○ ○○

今おっしゃっていたのは、雌の 5 ppm の 72% ですね。第 7 週で 76% ですので、嗅球も減っていることは減っているんですね。もし海馬を書くのであれば、今までの指標から考えまして、72% で 20% 以上の減少がありますので、これは毒性としてとらえる必要があると

思います。ただ、もしそうであれば嗅球も同じように入れないといけないということになります。

海馬、嗅球ともに中枢のアセチルコリン系が投射している部位ですので、アセチルコリンエステラーゼも海馬の方が勿論多いですが、嗅球にも存在していますから、このような現象が出たとしても矛盾はいたしません。

○ ○○

そうしますと、ここは 20% の阻害というものが認められたということで、43 ページの 19 行は毒性として認めてもいいということで、この表現でいいということですか。先生、どうぞ。

○ ○○

表現は変えなくても「脳の」となっていますから、今の○○の説明どおりで、嗅球や海馬のところで 20% 以上の阻害がありますから、毒性だとして問題ありません。

○ ○○

では、そのまま採用してください。

○ ○○

42 ページですが、11～13 行目に「50 ppm 投与群での赤血球の有意な減少について毒性学的意義が低い」ということですが、表 18 を見ますと雌雄ともに貧血があるのは明らかで、有意な変化ですので一連の変化として、私は、これは毒性所見として表に掲げるべきだと思います。ちなみに 4 月 28 日は欠席しておりました。申し訳ございません。

○ ○○

まずその毒性学的意義が低いということ。これが毒性ということになると、表 18 が変わってしまいますね。

○ ○○

50 ppm 未満になると思うのですけれども、他の試験を総合的に考えますと、ADI 設定には影響がないと考えます。

○ ○○

これは農薬抄録のデータは。

○ ○○

丸紅の抄録の毒の 30 ページです。

○ ○○

先生、これは 50 ppm と赤血球、雌で有意な差はなかった。

○ ○○

有意な差はあるのです。10%は超えないのですが、表を眺めると貧血があるのは明らかなので、加えた方がいいと思います。

○ ○○

この点は前々回、4月の前の時点でこの抄録の中に、低下はわずかで意義は明らかでなかったという考察があって、実際に影響をとっているのか、とっていないのかが不明だということで、専門調査会から申請者の方にコメントを出しました。その回答としまして、用量相関がなくて小さいということ。試験機関での背景データの範囲内であったということで、検体投与の影響の可能性は残るが毒性学的意義はないと判断したというコメントが了承された形ではあります。

○ ○○

それはいつの段階ですか。

○ ○○

4月28日です。

○ ○○

○○がいらっしゃらないときですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

○○が言われるように、傾向は私もあると思うのですが、先ほど言われたように背景データの範囲内であること、病理組織学的にヘモジデリン沈着等の変化が認められないことから、多分申請者はそれを否定しているんだろうと思います。その旨をここに記載したらどうでしょうか。

例えば背景データの範囲内であり、病理組織学的にも何ら変化は認められないという事実を文章に書いたらいかがでしょうか。

○ ○○

問題にしているのは、背景データ云々と有意差があるかないかと、どちらが重要かという点を考えますと、この試験に関しては有意差であろうと思います。

○ ○○

おっしゃるとおりだと思います。

○ ○○

前から何回も申し上げているんですけども、ここでは NOEL、NOAEL の区別をはっきりしていただきたくて、この 50 ppm の赤血球数の低下は LOAEL に相当する。つまり悪影響なのかどうかを判断していただきたいと思います。ですから、影響である可能性は否定できないかもしれないというのは、メーカーの側もそういうふうに言っています。その他のところで、ここのエンドポイントで変化しているのを見ると、赤血球数と雌のヘモグロビンの 92% の低下で、他のところはほとんど変化はありません。

そういうようなところからすると、この 50 ppm 全体が中毒を起こしている量、LOAEL であるというふうに判断すべきなのかどうなのか。前のときの議論はそういったような総合的な話等も見たと、ここのところは NOAEL と判断していいんだらうというところに落ちていたんだと思います。〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

赤血球が有意に減っていれば、当然明らかな貧血ですから、これは毒性所見として入れなければいけないと思います。

〇 〇〇

我が敬愛するおたくのセンター長ですね。赤血球の変化くらい何だということを昔、堂々とおっしゃっておられました。いずれにしても、状況によって赤血球はかなり変動します。その正常の範囲のところではこれらが本当に貧血する問題として悪影響なのかどうか。貧血であれば、当然その後の副次的な反応も起きますし、先ほど〇〇が言われたようなヘモジデリンの沈着とかいうような反応も当然出てくるのだらうと思います。

それだって実際上は、ある方がおっしゃられる話というのは、骨髄からの動員があったり、いろいろすれば、それはそんなに悪影響として見ることはできないよとおっしゃっているわけで、その辺からするとこのイヌの話は、50 ppm は前のときの議論で問題はないと思っています。念のために病理の先生方にもう一度御意見を伺ってみたいかがでしょうか。

〇 〇〇

〇〇、ここの考え方はいかがでしょうか。

〇 〇〇

難しいところだと思います。確かに 50 ppm での赤血球数の減少といったものははっきりした変化ですけども、それがどのくらい意味があるのかは何とも判断のしようがないです。

〇 〇〇

有意な減少は認められたけれども、毒性学的意義については必ずしも重要とは考えられないということでしょうか。

○ ○○

背景データの範囲内に入っているという話もありますし。

○ ○○

○○、このところを今の先生方の意見を加味して書き換えるとしたら、どういう形になりますでしょうか。

○ ○○

他の方の意見は加味できないので、毒性所見とした方がいいという考えと、そうでないという意見がありますので、それを総合的に考えて記載するのは難しいと思います。

○ ○○

○○、どうぞ。

○ ○○

難しいと思うんですけれども、まず背景データの範囲内の変化であったということも、この試験であれば有意差が付いたという事実は重みがあるんですが、やはりそこも考慮しなければいけないと思うんです。イヌの試験ですから、試験前の検査のデータがあると思うんです。そこからどの程度減少しているかという、その減少の程度も加味して考えるべきではないかと私は思います。どの程度プレ値から減少しているかということも加味して、毒性か毒性ではないかということ判断すべきかと思います。

○ ○○

それはデータを探していただけますでしょうか。○○、先ほど背景データに対しての考え方が違ったように感じるのですけれども。

○ ○○

それは他にこの所見を毒性と見ないという観点で総合的に評価する一つの目安だと思うのですけれども、これは明らかに有意差があるわけで、毒性学的プロフィールも貧血であると書いてあるのに何でこれをとらないかという点について、恐らくどこかでクレームが付くと思います。

○ ○○

ここはペンディングにしましょうか。見つかりましたか。

○ ○○

まだです。

○ ○○

ここは後から戻ります。亜急性が終わって、その次に慢性毒性の方ですね。46 ページ以降です。

○ ○○

慢性毒性試験の方は 46 ページ以降です。前回と変更になっているのが、47 ページの「(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②」の毒性所見の表中の語句を訂正しております。コメントの回答を踏まえまして、色素を特定しておりますので、その旨を記載しております。

48 ページ、○○よりコメントをいただいております。表 22 の方に脚注を追加してはどうかというコメントをいただいております。

48 ページの 11 行以降、大きいボックスで大分ページが続いているんですが、ここは○○から非常に奥深いといえますか、大層な意見をいただいておりますので、この部分は後ほど御説明いただきたいと思っておりますので、よろしく願いいたします。○○のコメントは 53 ページの 2 行まで続いております。

54 ページの表 23 で鼻腔上皮と記載されていた毒性所見につきまして、鼻腔嗅上皮であることが確認されましたので、そこは修正しております。ここで○○よりコメントをいただいております。表 24 につきましても、55 ページのボックスのところに○○のコメントをいただいております。

55 ページに前回議論いたしました追加資料要求事項の 2-4 の質問事項と回答が書いてございます。メーカーの方から回答の補足ということで、56 ページのボックスのグレーの部分をいただいておりますが、鼻から飼料中の微粒子を吸入したことによる影響であるという考察になっております。これは認められるか認められないのかということをお議論いただければと思います。

慢性毒性試験の最後のところですが、57 ページです。ここも追加資料要求事項 1-4 がございます。前回の回答に更にメーカーの方から補足でグレーの部分の回答補足をいただいております。先ほど同じような内容でして、マウスの鼻腔内に認められた異物は生体外物という考察を行っております。

一番最後のところに○○から 2 点コメントをいただいております。慢毒のところは○○よりかなりコメントをいただいております。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。47 ページに戻っていただきまして、これは色素を特定したと

いうことで問題はありませんね。

その次の 48 ページの〇〇の方から、最大耐量を超えていたと判断するというので、これは 57 ページの 4 行目になっていた〇〇からの一行追加。これと同じようにという意味ですね。こういう書き方をしたらどうかという御提案だと思います。

〇 〇〇

そうです。それは丸紅の方の抄録で毒-65 にこの試験の体重推移がグラフとテーブルで記載されています。雄の 1,500 ppm だけに継続して 1~26 週、1~52、1~78、1~105 週にかけてずっと低体重。コントロールに対して 40% 前後の体重抑制があります。

従って、ここについては前回マウスの肝発がんのところでは最大耐量を超えていたという話が出ていまして、そのときにそういうものについては表の脚注に記載したらどうかという話を出してみました。それにならって、ここの部分でも 1,500 ppm、雄については体重から判断して最大耐量を超えていたという記載はどうしたらいいかという提案です。

〇 〇〇

これは幾つか 67 ページの 4 行目の書き方について。あと 48 ページともう一か所ありましたね。これについて書いておいた方がいいのではなかろうかという御提案ですが、これは今までもこういう書き方をしましたか。

〇 〇〇

がんが非常に出ている場合に、その用量で最大耐量を超えたところでの腫瘍の発現だということを書いた。私の記憶で申し訳ないのですが、そういう事例があったなというのがあります。

〇 〇〇

もしもそういう量を超えていたと判断するならば、毒性所見の書き方が違うのではないかなと思ったりするんですけども、その判断はどうなんでしょうか、確かにそれはありますね。

〇 〇〇

これは前回、申請者の方からマウスの方の発がん性、肝発がんについて最大耐量を超えた域での発現ではないかという話がでてきたと思います。ただ、幾ら最大耐量を超えたとして、発がん性が認められたという重要性を記載しておくべきだということから、それは最大耐量を超えていたという条件として付けるという形で表現してみたらどうかということだったので。

〇 〇〇

〇〇の御判断はいかがですか。

〇 〇〇

今の御説明のように、最大耐量云々は発がん試験の用量設定にも関わる部分ですから、場合によってはそういう記載をする必要があるかもしれませんが、ここは特に発がん性とか関係ない部分がありますので、これまでもそういう脚注に追記したことはないことを踏まえると、わざわざなくてもいいのではないかと思います。

〇 〇〇

そうしましたら、マウスの方はそれを記載しておいて、ラットの方は記載する必要はないと考えてよろしいのでしょうか。

〇 〇〇

両方見ないといけないところで、評価書の 57 ページにマウスの場合、雌の最高用量で肝臓に癌が出ていて、腫瘍が出てくるよという話が表 26 に出ているわけです。このラットの方の話が鼻腔の変化なんだけれども、これを腫瘍あるいは前腫瘍的な病変ととらえるのかどうかということによって、マウスと同じような扱いをした方がいいのかどうかという話が決まりそうな印象があるんです。そこが、なかなか決着が付かない部分があって、どうしますかと思っているんです。

いずれにしても、先ほどの〇〇のお話で、最大耐量を超えていたとしても、癌が出ていれば書くべきだろうというのは当然のことなので、ある意味では書いてあっても書いていなくてもよいことですが、どうしますか。

〇 〇〇

わざわざ脚注にこれを書かなくても肝臓の腫瘍が出たということは明らかなようですので、これまでと同じ扱いにしてはどうでしょうか。書く必要はないと思います。

〇 〇〇

〇〇、いかがですか。もし〇〇がそこを了解されれば、問題の所見の方の議論をした方がよいのではないかと思います。

〇 〇〇

これは恐らく〇〇がおっしゃるように、ラットの方の鼻腔の腫瘍性変化の判断に非常に関わってくる問題だと思っています。ラットに見られた腫瘍の発生数は非常に少ないんですけれども、悪性腫瘍もかなりのバリエーションで出ているといったものをラットで鼻腔発がんがあるとすれば、これはこのところで脚注に 1,500 ppm といったものの投与量をきっちり明記しておいた方がいいかと思っています。

○ ○○

あとでもう一度、そこは決着が付いてから。

○ ○○

そうですね。その後に○○がボックスの中で鼻に対する影響をコメントしていただいていますけれども、これに対する御説明をお願いしたいと思います。

○ ○○

長くなって恐縮なので、できる限りかいつまんでお話しします。49 ページから私のコメントが書いております。

この鼻腔で見られた、アセフェートの混餌投与で見られた変化を餌とともに鼻から吸引した変化ということで、その鼻腔への影響を評価から除外できるかといったところがまず第1点。

2 番目に鼻腔の一般毒性病変の記述、追加提出された写真についてのコメント。

3 番目に鼻腔の腫瘍性病変の NTP の評価基準等を見ました。

4 番目に私からの申請者に対するコメントという順に書いてございます。

まず1点目のアセフェートの混餌投与で見られた鼻腔の変化。餌とともにアセフェートを鼻から吸引して生じた変化として除外できるか。これについてはここで書いてありますように、この変化は鼻腔に嗅上皮、呼吸上皮ともに非常に著しい変化が出ていまして、更に私から判断すると前がん病態ではないかというような病変も出ている。

通常、鼻腔では発生がまれな腫瘍も出ているということで、有害性事象ということとははっきり言えるのではないかと思います。この有害事象が明らかなものを評価から除外するには、それ相応のエビデンスの積み重ねが必要ではないかと考えています。

少なくとも鼻腔で、要するに鼻先でのアセフェートそのものの暴露濃度、鼻腔内でのアセフェートの濃度といったものをちゃんと把握する必要があるのではないかと考えています。

申請者の方で鼻腔に認められた管内残渣。これは管内ということから鼻咽頭管とか鼻腔の管と言われるものを想像していたのですが、これは今回の資料を見てみますと、恐らく鼻腔内部での餌の貯留ということになると思います。

しかし、管内残渣によってアセフェートが鼻の中に入ったとするには、今回提出された追加資料の管内残渣の発生率から見て、これは餌から入ったとするならば、この餌も対照群と同じくらいに鼻の中に入っていなければいけないんです。ところが特に雌の方では管内残渣はゼロです。ということは、この餌を指標にした論拠は通らないと考えます。

そこで申請者の方で、これがたまたまこの餌を鼻から吸引したために鼻部暴露されたための結果であって評価から除外できるのではないかという意見が出されていますけれども、私が NTP のテクニカルレポート 000 番から現在までアップされている最新のドラフトの 567 番まで、鼻腔に腫瘍が報告されているものが全部 15 物質。検索漏れが 1~2 例物質あるかもしれませんが、発がん性試験 567 物質のうち 15 物質に鼻腔腫瘍の発生が見られています。

そのうちの吸入以外の経路で鼻腔腫瘍が見られているものについては、評価書 50 ページに「(1) 吸入以外の投与経路で鼻腔腫瘍が報告されているもの」として、①~⑦までの 7 物質については、腹腔内投与試験、水に溶かしたドリンキングウォーターの試験、粉餌の試験、2 世代試験、ギャベッジの試験（強制経口投与）でも出ています。皮膚塗布の試験でも出ていたことから、鼻に直接インハレーションした試験でなくても鼻腔腫瘍が出てくる。残りの 8 物質については吸入試験で鼻腔腫瘍が報告されています。

51 ページの 2 番目の「追加提出された写真について」というところは後ほどお話しします。

3 番目の鼻腔腫瘍の評価についてですけれども、鼻腔腫瘍の自然発生は 4 月のこの調査会でも報告しましたが、非常に発生がまれです。このアセフェートの試験でもヒストリカルコントロール・データとの比較が必要だと考えています。これは同じ系統のネズミでの鼻腔腫瘍の背景発生数がどのくらいあるのかということとの比較になります。

参考までに先ほどの 15 物質、NTP で鼻腔腫瘍が発生したと言われているもののアブストラクトをとり、どのくらいの腫瘍の発生で有意義な変化としてとっているかといったものを調べました。NTP の発がん性の評価では発がん性の評価を Clear Evidence（クリアエビデンス）。これはもう明らかに悪性腫瘍が出ているというものです。あと Some Evidence（サムエビデンス）と Equivocal（イクイボーカル）。イクイボーカルというのは境界的なものです。どちらとも言えない、あやふやだなという感じです。それから、No Evidence（ノーエビデンス）の 4 段階に評価しています。

順番に見ていきますと、TR-329 のテクニカルレポートのナンバーでは、1,2-Epoxybutane について雄ラット発がん性試験、コントロールと低用量、高用量の 3 段階で試験をしております、雄では 50 匹中の 7 匹でクリアエビデンス。これは良性腫瘍が 7 匹でクリアエビデンス。雌ラットでは良性腫瘍、高用量群 50 匹中の 2 匹でイクイボーカルなエビデンスとしてとっています。

TR-340 の試験では、これもやはり対照群、低用量、高用量の 3 段階で実験してまして、

高用量群の雄で 49 匹中の 2 匹。これについて恐らく投与との関係があるだろうと。良性腫瘍が発生したという評価をしています。

TR-482 の試験については、雄ラット。これは鼻腔については良性腫瘍の adenoma と悪性の carcinoma、悪性の Squamous cell carcinoma を 3 つコンバインして発生率、全部足した数で評価しています。対照群、低用量、中用量、高用量の 4 段階で実験しておりまして、対照群では発生がなくて、低用量群で 50 匹中の 1 例、中用量群で 50 匹中の 1 例、高用量群で 50 匹中の 4 例でサムエビデンスという、はっきりしたエビデンスがあるとしています。そして、雌のラットでは呼吸上皮の良性腫瘍。これについては高用量群だけ 49 匹中の 1 例。鼻腔の側壁にできた良性腫瘍は中用量群の 48 匹中の 1 匹だけですけれども、恐らく投与との関係があると結論づけています。

TR-552 の物質については、雄ラットについて低用量、中用量、高用量、対照群を含めて 4 段階で実験をしていまして、高用量群だけ良性腫瘍の 49 匹中 3 匹だけでサムエビデンスとしています。

そこで、どの程度のところで NTP が鼻腔腫瘍を発がん性があると判断しているかを見ますと、発がん性の試験の投与群で良性腫瘍、adenoma が 50 匹中の 2 匹程度でイクイボーカーエビデンスとするか、あるいは投与との関係があると記載しています。

良性腫瘍の腺腫が 49 匹中の 3 匹から 50 匹中の 4 匹程度でサムエビデンスとしています。悪性腫瘍が出ればクリアエビデンスはもう当然の話になってきます。

この剤ですけれども、審議の対象となっているアセフェートは良性腫瘍の発生だけではなくて、雄雌ともに鼻腔神経上皮腫、扁平上皮癌、横紋筋肉腫など、鼻腔で報告されている悪性腫瘍の種類がほとんどすべて発生している。このことから考えると、私としては鼻腔腫瘍については、アセフェートはクリアエビデンスに相当すると判断してもいいのではないかと考えています。

次に申請者に対するコメントです。これは 3 ではなくて 4 でしたね。申請者からの回答では「鼻腔に認められた腫瘍はすべて 104 週の試験終了時においてであった。更に認められた腫瘍の数が非常に少ないことを考えると、これら変性した細胞が過形成や腫瘍に変化する頻度はかなり少なく、また腫瘍に変化するにしても加齢に伴う生理的要因が影響していることが考えられた」。これは原文そのままです。

鼻腔腫瘍については鼻腔の腫瘍で動物が死ぬことはほとんどありません。従って、この鼻腔腫瘍が 104 週の最終定期解剖のときに見つかったとしても、どの時点が発生しているかは特定できないんです。この剤の 78 週の途中解剖でも 500 ppm、雌の 1 匹に横紋筋肉腫

が認められているということから、104週の試験終了時におけるかなり後での発生ということから、影響としては除外できるというような回答には、私としては同意できない。

もう一つですけれども「更に認められた腫瘍が非常に少ないことを考えると、これら変性した細胞が過形成や腫瘍に変化する頻度はかなり少なく、また腫瘍に変化するとしても加齢に伴う生理的要因が影響していることが考えられた」。これについて考えますと、例えば扁平上皮癌の発生については、呼吸上皮／嗅上皮の炎症性変化が起きて扁平上皮化生を起こします。

更に扁平上皮過形成を起こして、それが腫瘍化して扁平上皮に至るというようなシーケンスが考えられています。そういった経過を本剤もとった可能性が強いのではないかと考えています。

本試験でも78週の途中計画と殺で嗅上皮に変性とか再生、鼻甲介変性／癒着、鼻炎、ここで扁平上皮化性というのが出てきます。扁平上皮過形成が出てきます。104週の最終計画と殺動物で扁平上皮過形成と扁平上皮癌が発生している。

更に104週の計画と殺で見られた腺腫。この報告書では鼻腔のどこにできたのか、扁平上皮の分布領域からできたのか、あるいは呼吸上皮の分布領域から発見したのか。あるいは嗅上皮の分布領域から癌が発生したのかというところが読み取れないのですが、この腺腫についても扁平上皮への分化の兆候がなかったのかどうか確認してみたいと思っています。

更に腺腫様過形成から腺腫とか扁平上皮癌の進展、基底細胞の過形成から鼻腔神経上皮腫への進展も可能性として考えられるんですけども、これらの点について申請者にもう一度お尋ねしたいというところです。

もとに戻って、51ページの2番目です。カラムの上ですけれども、「鼻腔の一般毒性病変の記述及び追加提出された写真について」です。まず鼻腔の毒性変化を評価するには、まず呼吸上皮のところに出てきたかの、嗅覚上皮のところに出てきたのかというふうに切り分けて毒性を把握する必要があります。

この報告書では全くそこがつかめないんです。そのところを申請者の方できっちり毒性を把握するような記述となるようにデータをとり直すか、あるいは試験をやり直すかといったようなことが必要になってくるのではないかと思います。

あと、呼吸上皮と嗅上皮の双方に毒性が見られていると考えられます。部位はきっちり特定されていないのですが、出てきている所見から想像してそういうふうに考えられます。特に嗅上皮では変性とか再生の強い変化が見られていました。

ところが追加提出された写真は、すべて呼吸部ではないかと思われます。管内残渣と言われるものの写真です。この写真は例えば1としてマウス、動物番号、鼻腔、異物といったものですが、投与濃度等の情報が全くないということで、見る方としてもかなり戸惑いを感じる写真です。この写真を全部拝見しても、恐らくは嗅部は入っていない。

変化は呼吸上皮の部分にもあるのですが、嗅上皮にも見られます。特に鼻腔神経上皮腫といったような悪性腫瘍の極めてまれなものが出ている。それから嗅上皮の変性とか再生といったものが出ているということで、もし粉餌としてアセフェートが鼻腔に入ったとするならば、嗅上皮のところにも粉餌の写真が出てきてもいいのではないかと。あるいはそれを裏づけるような証拠写真が提示されてもいいのではないかと思います。

あと参考資料として提出されているマラチオンです。マラチオンのレポートを読みますと、発がん性試験で出てきているのは良性の小さな adenoma です。剖検では見つからなくて、組織検査でようやく見つかるような adenoma が雄雌とも最高投与群 1 匹ずつです。良性腫瘍が 4 個という記載がありますので、1 匹に 2 個ずつ小さな腫瘍が発生している。

この評価書では鼻腔腫瘍が自然発生は非常にまれであるが出たということと、多発性については 2 個でも多発ととっています。そういった意味で非常に重要な所見として、この報告書では記載されています。

従って申請者が書いているように、このマラチオンがアセフェートと同じような状況で腫瘍が発生していて、マラチオンでもその腫瘍の影響を除外しているというような話ではないように思われます。

以上です。

○ ○○

非常にたくさんコメントをいただきまして、ありがとうございました。どこから詰めていけばいいのかわからないんですけども、結局このアセフェートの鼻に対しての腫瘍が本当にこの剤によって影響があるのかどうか。そういう薬物の影響が否定できないということを明確にするということが、まず先生の御意見だと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

まさにそのとおりです。

○ ○○

確かに申請者からいろいろなものが出ているんですけども、結局そのところに落ち着く問題だと思うんです。ですから、そのところを明確に今まで先生の御説明されたこと

からいって、薬物の影響であるということはこの評価書の中に書き込むことが重要であって、もし書き込むときにどのくらいの濃度で閾値があるのか、あるいは無毒性量が一体どこにあるのかということがわかれば、ある程度は先生の申請者に対するコメントはいいと思うんですけども、いかがでしょうか。

○ ○○

もう一つ付け加えますと、このマラチオンでは、一般毒性変化を粉餌だからということで除外したのではなく、吸入試験での詳細な鼻腔変化の局在の出方の比較しているわけですね。恐らく鼻腔内での空気の流れ。これから判断して、多分マラチオンは鼻から入ったのだらうという話になったと思うのですが、このアセフェートの場合は粉餌として鼻腔に入ったとして、その証拠として粉餌を出してきている。では、粉餌というのは鼻腔の中にそれほどたくさんたまっていたのかと。

もしこれだけ強い毒性変化が出て、発がん性が出るくらいだったら、食べたと同じくらいの量が鼻の中に入っていないとおかしい。しかも標的器官である鼻腔の嗅部に対してもキャリアとなる粉餌がなくてはおかしいです。そこが欠落しています。

○ ○○

NTP の評価書をたくさん参照されて非常に時間がかかったと思います。敬意を表したいと思うのですが、私は違う意見です。鼻腔発がんに対する clear evidence とするのは言い過ぎだと思います。NTP といいますのは御存じのように非常に厳しい評価をしまして、しかも評価の段階が clear、some、equivocal 及び no と 4 段階があつて、日本での発がん性があるかないかという違いがありますので、直ちにはそれを参考とはできないということが 1 点。

もう一つ、鼻腔の腫瘍がまれであるということで表 24 を見ますと、確かに雄の高用量群で腺腫が 1 例、雌の高用量群で未分化癌が 1 例。1 例ずつではありますけれども、出ています。問題はどのくらいまれであるかを評価すべきであつて、そこに背景データが登場してくるのではないかと思います、いかがでしょうか。

○ ○○

まさにそのとおりで、この剤についても背景データとの比較が必要になってくると思います。それは私の方からも要求をしています。

○ ○○

NTP のスタディーに関してですけれども、51 ページに挙げられたような TR の No. の化合物の場合、恐らく前がん病変も増加しているかどうか確認されていますか。

○ ○○

アブストラクトだけなので、ざっと見ただけですので、そこまでは詳しく見ていません。

○ ○○

例えば 50 分の 2 匹で疑われると判断をしたのは、前がん病変が増えているとか、そういうエビデンスがあって判断をしたのではないかという可能性はあると思います。そこが一番重要ではないかと思います。

それと NTP のヒストリカルコントロール・データは 2,000 匹くらいあると思います。それでどの程度の発生頻度があるかということと、試験単位でコントロールの発生頻度のデータもあると思うので、その辺を調べてみなければわからないのではないかと思います。NTP に関しては以上です。

○ ○○

まさにそのとおりで、恐らく NTP の各データについても前がん病変は出てきていると思います。このアセフェートについても扁平上皮の過形成あるいは化生といったものに異型があったのかないのか。あるいは前がん状態と考えられるのかというのを私は前から問うています。一応 NTP のヒストリカルコントロール・データについても見てみたんですけども、NTP で餌を変えている時期から昔の集計と今の集計と違うと思うのですが、恐らく見た限りでは、ここで出てきている鼻腔神経上皮とかいった悪性腫瘍は 1 例も出てきていません。

○ ○○

元 NTP にいた人間として、私は客員研究員をやっていたんですけども、多分今のいろいろなバックグラウンドデータは入手できないでしょうね。それがあれば何かいろいろ言えるかなと思ったんですけども。

アセフェートが鼻腔発がんするかどうかという話ですが、私も最初は疑っていたんですけども、正直な話、難しいなと思います。何で横紋筋肉腫とかいろいろな種類のものが散発するんでしょうか。もしアセフェートが鼻腔発がんをするならば、同じような前がん病変からシークエンスで増えてくると思うんです。

○ ○○

扁平上皮癌に関しては、そのシークエンスがあると思います。あと鼻腔の嗅部に発生するもの、嗅上皮については、まず嗅上皮が脱落します。そこから扁平上皮化生をしてくる。そこからまた扁平上皮癌が出てくる。あるいは嗅上皮の元になる basal cell。これががん化して、basal cell hyperplasia から鼻腔神経上皮腫といったものになってくる。あるい

は嗅上皮が全部落ちた段階で、何らかの過程で横紋筋肉腫といったものも誘導されてくる。横紋筋肉腫は私のところでも幾つかの化学物質による鼻腔発がんのために、本当にまれに出てきます。ただ、自然発生には出ません。

○ ○○

○○、この鼻腔での発がん腫瘍発生の先生方の判断が違うような気がするんですけども。

○ ○○

最後に○○の方から微妙であるという表現をされて、これが正しいのでしょうかねと思いつつながら、○○はとにかくものすごく精力的にやってくさったので、大分ものが見えてきたし、本当に大変だったなと思っています。要はここで我々が聞いた○○のコメントに対して、メーカーが言っている話が、先生の論拠からするとことごとく崩されたということですね。

○ ○○

そういうことです。本当に粉餌として入ってきたものとして受け取っていいのかどうかというところですね。

○ ○○

その話の延長線でいくと、ここにおける鼻の病理的な変化というのは、薬物に起因した可能性が高いよと。それも鼻腔内の経路から入ったものとばかりは言えないよというのが、NTPなどの話などから見ても、経鼻的な暴露以外のものでも出るわけだから、これはあり得るのではないかとっておられるわけですね。

○ ○○

まさにそのとおりで、私もこの剤のことが念頭にありまして、今年我が所で実施しているスタディーの予備試験で、予備試験ですから動物が死にます。これについて死因を特定するのに鼻腔の検査をしてみると、みんなは強制経口投与では恐らく鼻腔の変化はないだろうと言ったのですが、見事に鼻腔に変化が出るんです。投与して翌日に死んでいるものに見事に出てくるんです。

○ ○○

ということは、どういうことになるのかなと思って全体を見ていたんですけども、問題が腫瘍に至るのかどうかという話はまだ結論がつかないけれども、薬物によって起きたということだけは確かですね。さっきもNTPの話が出ただけけれども、コントロールで要するに背景データのところでもほとんど出てこない。今回のもそうだったということから

すると、これはどう考えても鼻腔の病変が薬物に起因した可能性を否定できないくらいまでは絶対に言えますね。

○ ○○

そう考えています。

○ ○○

これはもし先生が更にコメントを出して、メーカーにこういうデータを出せと。もっと丁寧に見ると。こういうことがわかってくれば、わかるはずだということを仮に言って、データが出てくるかどうか。これまでの対応を見ていると、かなりいい加減だなと思うので、もしかすると、そんなにちゃんとやっていないのかもしれないというのは感じているので、これは言ってもしようがないのだったら、ここの話は薬物に起因している可能性があるという話まで恐らく皆さんは合意できると思うので、あとは表現をどうするかですね。催腫瘍性があると言うのか、そこまでは言えなくてというふうにするのか。

○ ○○

私もそのように考えています。恐らくこの仕事は、発がん性試験にしても短期の試験にしても、もう一度診断をやりなさいと言っても海外の試験所でやっていることですし、古い標本ですから、プレパラートを染め直したりなどしなければいけない。おいそれとデータは出てこないのではないかと考えています。まさに○○が言われるようなところになるのではないかと思います。

○ ○○

もしそういう形で○○がOK、他の病理の先生方が別の形でどうしても確認しないと前に進めないとおっしゃるのであれば、また考えなければいけないと思うのですが、今のような形で我々の委員会でこういうふうに判断しますと。とりあえずコメントの対応とか出されてきた写真であるとか、データをもう一度見た上で、やはり薬物に起因するものですよという話を明確にして、評価書をつくったらどうか。

○ ○○

だれも鼻腔の変化が投与の影響でないと言っているわけではないです。暴露の形態を考えないといけないことは確かですけれども、恐らく投与に起因するものだろうと思います。問題は発がん性があるかどうかということを今は議論しています。

○ ○○

私も大体そう思っています。○○、その辺で投与に起因するという点についてはお認めになりますか。

○ ○○

それはそう思います。

○ ○○

そうであれば、やはり発がん性があるのかないのかの話で議論をいただいて。

○ ○○

48 ページの表 22 の「発がん性は認められなかった」の 1 文を、「発がん性を否定できない」とかいう文にするのではないかと思うんです。

○ ○○

それについては、まず申請者の方でヒストリカルコントロール・データといったものをしっかり踏まえた上で、もう一度検討をして、この場に出していただきたいなと思います。

○ ○○

前回のときもヒストリカルコントロール・データが必要だという話をしたと思うのですが、それでも提出されていないということは、入手できなかったのではないかと思います。

○ ○○

これ以上の追加回答はなかなか難しいのではないかというのが○○の御判断だと思います。

○ ○○

これは 1999 年の GLP 試験ですから、安評センターでやったところの写真をみてもきちんと評価できる染色性ですので、評価をし直すというのが可能だと思いますが。

○ ○○

安評センターは標本をつくり直しているのではないか。

○ ○○

わかりました。

○ ○○

安評に関しては、腫瘍が出てきた動物だけを再検査していると私は理解しています。

○ ○○

どうしようかなと思って、今、考えているんですが、基本的には今のような動物を選んで、病理をつくり直してみようという話だと、実際は研究レベルでなければわからないような腫瘍性の変化は全然入っていないとも解釈されるわけですね。それをやるとしたら、これは全部やり直しくらいになってしまうと思うんです。

○ ○○

再評価ということになるでしょうね。それか NTP スタディーは全部の試験で実施するのですが、PWG ミーティングですね。それでその試験の評価を確定するという形をとらざるを得ないのかなと思います。

ただ、今の段階でそこまで要求すべきかどうかです。それはわかりません。サイエンティフィックには要求した方がいいと思います。ただ、それとここでの議論はまた別問題だと思います。

○ ○○

リスクアセスメントをする上でこのデータ、マウスのデータもそうだと思うんです。マウスも肝臓の問題もまた別にあるんですが、どうもこの病変のところに閾値があるようだと私は読んでいるんです。それがもし正しいのであれば、ここのところは発がん性があるらしいという形で結論が出たとしても、データからすると一番低い用量では、あるいはその上の用量でもそうですけれども、鼻腔については癌といった話は心配する必要がないようにも思うので、ADI を設定する上においては特に問題はない。

サイエンティフィックな点で問題が残っているというのは、まさしくそのとおりだと思いますけれども、その辺については○○、いかがですか。どうしても、ここのところは厳密に評価しないと、例えばせめて背景データとの比較でもした上で、これは珍しいものであって、薬物の影響であると言わざるを得ないという形を取らないと評価ができないと考えておられるんでしょうか。

○ ○○

今この鼻腔に見られた変化で薬物の影響という形では合意できたと思うんですけれども、これまでは粉餌から鼻に入ったものだから除外するという形で審議がされていたんですが、今回初めて影響としてとり上げられたということは受け入れられます。サイエンティフィックな点については、私もかなり疑問に思っておりますが、これはもっと上のレベルでの判断になってくるのかなと思っています。どうするのかというのは、申請者に要求してもできないというのだったら、もうどうしようもない。

○ ○○

1 点だけメーカーに確認してほしいのですが、この両がん原性試験に関して、ピアレビューを行っているかどうか。第三者のパソロジストがチェックしているかどうか。恐らくレポートを見たら書いてあると思うんです。それによってピアレビューで第三者がチェックしているという証拠があるならば、ある程度サイエンティフィックには保証されると判

断します。レポートがありましたら確認していただけますか。〇〇、どうですか。

〇 〇〇

まさにそのとおりで、もしピアレビューをされていたら納得します。もしされていなかったら、どうでしょうか。その可能性の方がかなり大きいのではないかと思います。

〇 〇〇

その場合にいろいろなやり方があるかもしれませんが、ここのいわゆる無毒性量を設定しておく。そうしますと、ここの部会としては ADI の設定はできますね。けれども、幹事会に行くまでにこちらの要求事項、まだ不明なところは、回答ができないかもしれないけれども、もう一回、申請者に再度聞くことは可能だと思います。そういう手続はできると思います。今のところは調べていただくということで、もしもそれがよろしいのだったら、48 ページの「発がん性は認められなかった」という文章は、少なくとも書き換えですね。

〇 〇〇

まさにそうなってくると思います。

〇 〇〇

薬物の発がんに対する影響は否定できない。そのときの無毒性量はどうですか。

〇 〇〇

その場合に問題になってくるのが 4 月のときにかなり議論がわいたメカニズムに行き着くのではないかと思います。これがまた厄介な問題だと思います。

〇 〇〇

一般論として言えば、遺伝毒性発がんなのかそうでないのかという話がどう判断できるかで、基本的には閾値があるかないかという話になるんだと思います。マウスの肝臓のがんのところで雌の最高用量で出た話は、前の議論ではとりあえず遺伝毒性はないという判断に落ち着いたと思うので、この鼻のがん性の変化が薬物に起因するとして、今回のも遺伝毒性でないと言える可能性が高いとは思っています。

〇 〇〇

〇〇、何かコメントはありませんか。

〇 〇〇

確認したいことがあるんですが、今、話されていたのはラットの話かマウスの話かがよくわからなかったんです。

〇 〇〇

ラットです。

○ ○○

ラットであれば、私自身はこの鼻腔の病変は投与の影響であって、腫瘍発生も投与の影響として何ら問題はないと思います。ただ、マウスのことを考えると、未分化癌が最高用量で1例、腺腫が雄の最高用量で1例で、過形成もありますけれども、これを発がん性があるかどうかというのは非常に難しい。

発がん性が否定できない程度になるかとは思いますが、ラットは先ほどいろいろ説明があったように、前がん性の変化も増えて、まず炎症がありますね。再生があれば当然過形成もあると思いますけれども、その辺の所見は書いていないのでわかりません。扁平上皮と基底細胞については過形成もあって、それにつながる腫瘍の増加もある。腺腫様過形成となっていますけれども、恐らくこれは実体は腺腫だと思います。

他に鼻腔の神経上皮腫も増えていますので、トータルとすると、最高用量で5例、雌では最高用量で5例で、その下が3例、コントロールと低用量でゼロ、ゼロ。雄でもやはりトータルにすると5例です。これは発がん性があると考えても全く不思議はないと思っています。ただ、それが実際に吸入したものによるのか、それか一旦吸収されて鼻腔に病変を起こしたのか。その辺はこれだけの資料ではわかりません。

○ ○○

ありがとうございました。先生の話からいくと、むしろ発がん性は認められたという言葉に。

○ ○○

ラットでは発がん性があったということでもおかしくないと思います。

○ ○○

このラットの評価書のところで、表 22 しかなくて、鼻腔での前がん性の変化も含めて、病変の発生率の表が評価書にはないんですね。

○ ○○

毒-71 ページにサマリーがあります。

○ ○○

ですから、抄録の方から表をつくって入れてみると、かなり明確に催腫瘍性ありという形が見えてくるようになると思います。ラットはそういう形で見ると、ほとんど問題はないと思います。ただ、そうすると機序はどうなのかという話を後ほど議論をすれば、ほとんど問題ないかなとは思っていました。今の○○の御意見もラットに関しては薬物による影

響で、これは催腫瘍性ありと言って悪くないという御意見だと思いますが、〇〇、そうですね。

〇 〇〇

そうです。

〇 〇〇

〇〇、〇〇の御意見で。

〇 〇〇

4月でしたか、マウスの発がん性については私の方から意見を出して、多分除外したと思うんですけども、これについては先ほど〇〇がおっしゃったように、NTPはかなり強めにとっている。ここまでマウスをとる必要があるのかという意味でマウスの方は削除してありますけれども、今回NTPの腫瘍の判断基準を示した上での議論をしていますので、マウスの方ももう一度500 ppmの腺腫1匹と、雄で未分化癌2匹については議論をした方がいいのではないかとコメントを出しました。

〇 〇〇

基本的にはマウスに関して言うと、鼻腔についての病変の話ですが、発生頻度は非常に低いんだけど、ラットとの関係もあるから、あるいはNTPの報告もあるしということで、発がん性が否定できないくらいの表現になるのでしょうか。

〇 〇〇

恐らくそれが一番いい落としどころではないかと思います。

〇 〇〇

わかりました。ありがとうございます。随分いろいろな御意見をいただきました。48ページのラットの試験の結果、発がん性は認めらなかったというのは、認められたということで結論を出すということ。

〇 〇〇

本当にそれでいいのですか。さっき間違っってマウスの表を説明してしまったのですが、毒-71を見ますと雄では鼻腔の腫瘍として神経上皮腫が1例だけです。雌では104週で扁平上皮癌が1例、横紋筋肉腫が1例。104週ではそれだけではないですか。

〇 〇〇

その中の腺腫様過形成がくせ者なんです。

〇 〇〇

だから腺腫と腺腫様過形成をごっちゃにして診断しているのだったら問題ですけども、

分けてわざわざ診断していることに重きを置いた方がいいと思います。しかもそれは前がん病変があったとしても、明らかな発がん性ありとは言い切れない。安全性サイドに立って「発がん性は否定できない」というところだと思うのですけれども、そういう形で評価していくのがいいと思います。「明らかな発がん性あり」と明記しない方が私はいいと思います。

○ ○○

○○、今の○○のことで。

○ ○○

「否定できなかった」くらいの表現が適切かなと思います。腺腫様過形成ですが、もしきちんとピアレビューをやっていたら、これはこれで保証できるかなと思うのですけれども、これが本当に腺腫様過形成かどうかも含めて疑問が残るところです。ピアレビューをやっているかやっていないかで全然判断が違ってくると思います。

○ ○○

腫瘍を否定したい側は往々こういう表現にしたがるんです。腺腫と明らかにしない。

○ ○○

私は、メーカーにいた経験から、その意見はサポートできません。

○ ○○

まだ見つかりませんか。

○ ○○

今、探しています。

○ ○○

これは評価として報告書が来ているものではないので、申請者の方に確認をとっています。

○ ○○

そうすると○○もやはり発がん性は否定できないくらいの方がいいのではなからうかという、必ずしも認められたと言い切るには問題があると。

○ ○○

腺腫様過形成が今のクライテリアで adenoma と判断できるなら、これはまた変わってきますからね。

○ ○○

それでは、腫瘍の発生を否定できないと記載するにしても、どういう腫瘍がどのくらい

発生したかをきっちり書いた上で、そういう記載にしておいていただければありがたいと思います。何 ppm で例えば横紋筋肉腫で 1 例でとか。

○ ○○

それは今まで何 ppm 以上でということは書けましたけれども、何例というその確率論的なことは書いていないですね。

○ ○○

資料で別途表をつくっている事例もありますので、それは可能だと思います。

○ ○○

毒の 71 のデータを書き込むということで、それで結論として否定できないという書き方にします。○○、そういう落としどころで。

○ ○○

それでいいんだと思います。念のために確認しますが、ラットの話は鼻の病変について表をつくった上で発がん性があった。マウスの方は今のような鼻の病変について、表をつくって発がん性の可能性は否定できなかったと。

○ ○○

今のはラットでも発がん性は否定できなかったということです。

○ ○○

それで確認したんですけれども、そうするとラットもマウスもともに「発がん性は否定できなかった」くらいの表現にとどめると。○○、それでいいですか。

○ ○○

了承しました。

○ ○○

ありがとうございました。でも、それは無毒性量として、いわゆる 2 年間の慢性毒性のデータよりは無毒性量は高くなりますね。問題ないですね。

○ ○○

その場合は発がん性ありという前提に立って、安全係数 1,000 くらいを適用して、毒性から得られる ADI と比較してという作業があると思います。

○ ○○

それはあまり関係ない議論だと思います。今までも発がん性があったとしても、要するに閾値があるかないかの話のことと、データセットがどれだけ整っているかというような話で、いきなり発がん性があるから安全係数をという議論にはなっていなかったと思いま

す。

○ ○○

今までは当然発がんの NOAEL の方がはるかに高かったものだから適用しなかっただけだと思います。

○ ○○

今回の発がんの話というのは、それぞれの試験の NOAEL と比較した場合、より高用量域で出ているのではないですか。それは今までと同じだと思います。

○ ○○

ですから、それを計算すれば明らかではないですか。本来やるべきことをやっていなかっただけです。

○ ○○

その場合、発がん性が出たとしても、そのときに無毒性量がとれていれば、それは一応それでいいのではないですか。

○ ○○

そうではないです。

○ ○○

安全係数も試験としてやられて。

○ ○○

発がんに対しては安全係数を多めにつけないといけないと思います。

○ ○○

そういう約束でやっていましたか。

○ ○○

当然そうなると思います。

○ ○○

従来、我々のところでは、そういう判断をしてきていません。当然、安全係数のところで一番問題になるのは閾値があるものなのか、どうなのかという話のところ。

○ ○○

本来は発がん性があるものに対しては、遺伝毒性がないことから閾値が想定でき、発がん性に対する NOAEL に対して、より高い安全係数を適用して ADI を決めるわけです。それとそれ以外の non-cancer endpoint に対して 100 を適用したものと比較して最終評価をするべきではないですか。

○ ○○

それは農薬ではなくて、化学物質、汚染物質特有の評価の仕方であって、ここではずっと長いこと、発がん性があっても NOAEL がとれば、そこで判断をしています。

○ ○○

農薬でも化学物質でも同じだと思います。したがって計算すれば明らかにがんのエンドポイントではなくて、ノンキャンサー・エンドポイントで決まるはずで。これだけ高い用量でがんが出ているとしたら。やるべきです。

○ ○○

意味がまだよくつかめていない可能性があるのでお聞きしますが、発がん性に関しての実験の NOAEL は、具体的にはこの試験だとどうなりますか。

○ ○○

簡単ではないですか。例えば毒-71 でいけば、最高用量しか腫瘍が出ていないから、その下の用量は発がんに対する NOAEL でしょう。マウスでも同じではないですか。

○ ○○

そうすると例えば 250 ppm とか。

○ ○○

他の部会の評価の仕方を今ここに急に持っても話が混乱するだけなので。

○ ○○

今までの間違いは正すべきだと思います。

○ ○○

何で間違いなんですか。

○ ○○

発がんに対する重篤性はやはり評価すべきだと思います。

○ ○○

重篤性というのはすごく科学的でなくなるんです。発がん性があるかどうかということ自体がものすごく。

○ ○○

私にはそれは理解できません。

○ ○○

今までの農薬専門調査会の評価の仕方に準じて今回もやってもらわないと困ります。これだけ別の評価の仕方をするというのは無理があると思います。

○ ○○

いずれまた矛盾が出てくると思いますよ。より低い用量で発がんが出た場合はどうするのですか。

○ ○○

それは NOAEL がとれているから大丈夫でしょう。

○ ○○

催奇形性が出たらどうするのですか。神経毒性の場合はどうなのですか。

○ ○○

原則的に同じです。

○ ○○

だから、そこが私は理解できないのです。

○ ○○

一部の議論にエンドポイントの重篤度といったようなものを重視して、追加の安全係数をかけるような場合があります。それらについて一応今までの農薬専門調査会での理解は、農薬の場合はガイドラインがかなり試験をたくさん要求しておりまして、それらの試験全部を満たしていて、なおかつ NOAEL がいろいろな試験で設定できているという場合においては、例えば催奇形性があるとして、その催奇形性についても閾値がある話であれば、これは別に問題とせずに安全係数は通常の 100 という形で出してきました。

神経毒性の話については、今のところは特に問題になったような、例えば発達神経毒性の問題で非常に低い NOAEL が得られたとか、そういうような事例もなかったので、あまり経験がないんですけれども、いずれにしても農薬の場合はデータセットが非常に多いというところが特色でして、データセットが足りないような場合、データギャップがあるというようなときには、やはりそれなりの安全係数の追加が行われてきていました。

しばらくはその形で行かなければならないと思いますし、先ほど言われた発がんが低い用量で見つかったというような話がもし仮にあったとしても、その場合のところで閾値がもしそれよりも低いところでとれている場合で、なおかつ発がんのメカニズムが非遺伝毒性的であると判断されるような場合には、別に問題にする必要はないと思います。

○ ○○

議論をしても平行線ですからやめますけれども、結論は変わらないと思います。ただ、こういう議論があったということを議事録に残していただければ結構です。

○ ○○

ありがとうございます。先ほどの情報はいかがですか。

○ ○○

ピアレビューですけれども、全体を見直したピアレビューはしていなくて、今回提出してきている鼻だけ餌の部分を見直したということしかやっていないそうです。

○ ○○

1999年のときはやっていないということですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

それでは、今のことを踏まえまして、ラットとマウスの2年間慢性／発がん性併合試験の発がん性の部分は、データを表で起こしていただいて、文章を発がん性が否定できなかったというように修正をお願いしたいと思います。

○ ○○

1点確認させてください。この表をつくった上で、例えば毒の71の表ですと、神経上皮腫辺りは500、1,500 ppmで1例ずつとか、飛び飛びに出ているんですけれども、いずれ何ppm以上投与群でこういう腫瘍が認められたという書きぶりをしているんですが、その場合はどこから拾い上げたらよろしいでしょうか。

○ ○○

○○、お知恵をください。

○ ○○

1つずつ拾い出すのは、欄外に書いておけばどうでしょうか。そういう意味ではなくて。

○ ○○

これをコンパクトにまとめて、どこまで書きましようかと、どの項目を出しましようかということですね。

○ ○○

表自体には全体を入れると思うんですけれども、明確に腫瘍と認める用量。

○ ○○

どこを使いたいかを指示してと言ったんですね。多分表をつくってしまえば、表に書いてあることについては基本的には毒性と見ているわけですから、表に示したという形で、文章としてはあまり書かなくてもいいのではないかな。○○、それでいかがですか。

○ ○○

毒の 71 ページの表を持ってくるわけですね。この所見名の中から何を拾い出すかということですか。

○ ○○

基本的にはこの 104 週のところを前がん病変を含めて入れるのかなという理解ではいたんです。

○ ○○

それで結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。○○、たくさんコメントをいただきましたけれども、よろしいでしょうか。

○ ○○

いいです。

○ ○○

ありがとうございました。それでは、58 ページまでの生殖発生毒性の前までいいということですか。

○ ○○

55 ページに追加資料要求事項 2-4 があって、オートラジオグラフィーなどで鼻にこの剤が到達しているのかどうかを確かめろという、多分これは私が出したコメントだと思うんですけども、これはまさしく鼻にこの剤が行っていて、そこで発がんが起こるのか、病理変化が起こるのかは確かめたかったんですけども、ろくな回答が返ってきておりませんで、先ほど○○から説明があったように、鼻に餌が行っているからという話で、結局は解釈としてはデータがないんだなと解釈しました。ですから、これ以上の話をしても仕方がないと判断しております。そういうことだけお伝えします。

○ ○○

それはちゃんと記録に残してください。よろしいですか。

あともう一つ、元に戻りますけれども、○○から、調べてくださいということでペンディングになっていたところがありますね。

○ ○○

それは前回の回答で背景データの範囲内でありという言葉の説明のみで、特段具体的な数字が付いてきていない状況でした。添付資料としては抄録を訂正したものしか付いてきていないので、具体的に数字と比べてというよりは、読み上げますと「50 ppm 以上の雌雄

の赤血球及び雌のヘモグロビンが有意に低下したが用量相関性はなく、低下の程度も小さく、当該試験機関の背景データの範囲内であり、検体投与の影響の可能性は残るが、毒性的な意義はないと判断し、無毒性量は 50 ppm とした」。ここに書いてあるとおりですが、こういうコメントのみの回答でございました。

○ ○○

42 ページの件ですね。○○、このところは、これをこのままにしておくかどうか。

○ ○○

今、読み上げていただいたのですけれども、私の考えは変わらないです。

○ ○○

私としても、これはイヌで有意差があったという事実は極めて大きい事実で、今までは原則イヌで有意差が付けば、投与の影響であるとしていたわけですが。それがここの説明で有意差があるんだけれども、程度が対照群に比べて 10% 程度だから毒性ととらないとすると、今までと整合性が付かなくなってしまうので、この説明は少なくとも納得はできかねるんです。

○ ○○

ちょっと言わせていただきたいと思いますが、コントロールを 100% として、各投与群で何% くらいかという表示になっているので、なかなかこの辺りが統計的な有意差があると、そちらに目を奪われて、本当の意味がわからないという状況になっているんだと思います。何百万個/mm³ という形の具体的な実際の数値が出てくると、この程度だったら問題にならないねという話は容易に判断が付くところだと思うんですが、報告書にそういう具体例、数字がちゃんと書いてありますでしょうか。

○ ○○

今回は抄録のみで評価していただいているので、報告書を確認すれば恐らく生の数字はあると思いますが、現段階では確認できない状況です。

○ ○○

78 ページの表にイヌの 90 日試験のまとめがあるのですが、これを見ると雌雄で無毒性量がとれていないと書いてありますが、この整合性はどういうふうになっていますか。

○ ○○

78 ページのイヌの 90 日間亜急性の雌雄のところは「-」になっているんですね。

○ ○○

こちらは反映の仕方が不十分でした。申し訳ございません。

○ ○○

雄 2.1、雌 2.0 mg/kg 体重/日になってしまいますね。

○ ○○

その表の1年間のイヌの試験で、もっと低いところでNOAELがとれていますね。だから通常は何ら問題ないのに、何でこだわるのかがよくわかりません。

○ ○○

妥協的な話になるんですが、今の最後の話は非常に胸に落ちました。長期間の毒性試験でNOAELがとれているということからすれば、ここの短期のイヌの90日間の話はさほど大きく意味を持たないのではないかとということで、具体的にはどうしますか。ここを仮に議論があって有意差を四角四面にとって、50 ppmに赤血球並びに雌ではヘモグロビンでしょうか、下がっていたとして、NOAELが50 ppm未満という形に切り替えますかという話で御了解いただければ。

実際には先ほどお話ししたように、赤血球に関しては結構幅のあることですし、こういうパーセント表示での比較は誤解を招きやすいので、実数で比較するように心がけるようにしていただきたいと思っております。そういったようなことを含めて、もし今の50 ppm未満という話でよいということになれば、それでもよいのかなとは思いますが。

○ ○○

そうしますと、表18のところも少し変わってきますね。50 ppm毒性所見のところを書き加えてください。

○ ○○

無毒性量が50 ppm未満になります。

○ ○○

無毒性量は雌雄とも50 ppm未満。ありがとうございます。

それでは、先に進ませていただきます。

○ ○○

1つだけ確認ですけれども、農薬抄録の方もアセフェートの鼻腔への影響は書き換えていただけるんですね。今まで粉餌の影響という形で削除するという話だったんですけれども、そこが変わっていないと評価書も整合性がとれなくなってきました。

○ ○○

今の議論に戻していただいて、抄録の方も直してくれるようにメーカーさんに指摘してください。お願いします。

58 ページの生殖発生以降をお願いします。

○ ○○

生殖発生毒性のところでは特段変更はないと理解しております。

○ ○○

○○、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

その次に遺伝毒性のところをお願いします。

○ ○○

遺伝毒性は特段、今回は提案自体は変更していないんですけれども、前回この部分を非常に議論していただいたと理解しております。今 26 行目に *in vivo* の試験ではすべて陰性であったという最小限の書きぶりになっていますが、例えば遺伝子への関係の *in vitro*、*in vivo*、染色体関係の *vitro*、*vivo*、それぞれで否定する形等に記載の方がよろしいでしょうか。

○ ○○

○○、この前の議論を基にして、*in vitro* でこうだったけれども、*in vivo* でこうだからというような書き方に、少し丁寧にここを書き直したいということを今、提案されました。

○ ○○

その点はそうだと思います。それから 1 か所、表と矛盾しています。マウスリンパ腫細胞を用いた云々とありまして、*in vitro* が上がっていますね。ここに陽性のものが 1 つ落ちています。*Saccharomyces* のものが落ちています。これも陽性ですので、これだけ落とす必要はないですね。

それから、私も今これを見て気が付いたんですけれども、これは実は抄録と矛盾しています。抄録のアリスタの方に出ているのですが、アリスタの方の 230 ページです。この試験は確かに復帰変異を見えています。けれども、同時に有糸分裂交差も見えています。有糸分裂交差はむしろ染色体異常です。ですから、これは 2 つ見えていますので、復帰変異と書くのはおかしいと思います。*Saccharomyces* の上で、試験の種類のところのボックスを切ってもらって、*Saccharomyces* だけ別枠にして、例えば「復帰変異／有糸分裂交差」とするか。

あと1点。やはりこの試験ですけれども、結果が抄録と違っています。たしか陽性です。脚注3にはS9存在下のみで陽性となっていますが、281ページを見てください。確かに復帰変異は+S9でポジですけれども、有糸分裂交差は両方出てくる。ここは改めた方がいいと思います。

前に気が付かなかったんですけれども、対象というところに幾つか星印が付いています。この説明がないので、脚注に入れておいた方がいいです。ちなみにこれは何の意味ですか。

○ ○○

星印が付いているのは抄録②の試験という意味だと思いましたが、前の部会までは注意書きがあったんですが。

○ ○○

表だけでまとめている試験について、この抄録①を使ったものと②を使ったものが書き分けがしにくかったものですから、星で示しております。最終的にはこれは削除します。

○ ○○

それならいいです。

○ ○○

今のところは○○に確認をしていただいて、表の整理をもう一回してください。○○、いいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

お願いします。そうすると遺伝毒性全体としては、今のような整理をして直すということです。

その他の試験で説明をお願いします。

○ ○○

その他は特になのですが、65ページ以降(8)～(11)までヒトの試験がございます。ここも大分経ってしまっているのですが、○○からヒト志願者を用いる、用いないを含めて、何らかのコメントをすべきというコメントをいただいております。

69ページの食品健康影響評価の24～27行目にかけて、ヒトの試験が使えない理由として書いておりますので、内容等を御確認いただければと思います。

○ ○○

〇〇から、ヒトの試験に対するコメントをいただいていますけれども。

〇 〇〇

これで結構です。

〇 〇〇

そうしますと全体、今までのところを大分直しが入っていますけれども、これ以上で何か御質問等、御意見がありましたら。よろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価に行きたいと思います。お願いします。

〇 〇〇

食品健康影響評価でございます。まず動物代謝の関係を書かせていただきました。吸収率としまして93.5~103%、主要排泄経路は尿中であったということを書いております。体内への分布は腎臓への分布が認められたが、血症中濃度より高い放射能が認められ、排泄も速やかです。

〇 〇〇

すみません。先ほどのがんの話のところは済んだら、最大耐量であったかどうかという話を議論しましょうと言っていた部分がありました。それを確認してください。

〇 〇〇

〇〇、発がん性の問題のところはすみません。ラットとマウスのところで発がん性をどの量で求めるかということですね。

〇 〇〇

追記は必要ないと申し上げたのですけれども、これまでの評価ではこういう追記をしたことがないのでやめた方がいいのではないのでしょうか。

〇 〇〇

ちょっとよくわからなかった。

〇 〇〇

こういう記載をしたことは今までないですし、評価には全く影響がないですので、追記は必要ないと思います。

〇 〇〇

発がん性は否定できなかったというだけでいいと。

〇 〇〇

違います。表の下の脚注に「最大耐量」は必要ないということです。

〇 〇〇

ごめんなさい。そののところですね。一番最後に最大耐量を超えたというところで、57ページの4行目にこういうことを書いてありますが、これは要らないのではなかろうかということですか。

○ ○○

そうです。

○ ○○

そもそもこれはマウスの方で肝腫瘍が最大耐量を超えていたから、この評価書から除外をするかどうかという話から始まったと思います。今回これは評価書に発がん性が否定できなかったというふうに書き込むから、これについては外しても構わないと思います。

○ ○○

すみません。どうも混乱しました。ありがとうございます。それでは、一応解決したということにしてください。

○○、お願いします。

○ ○○

10行目以降、植物体内運命試験ですけれども、主要代謝物は親化合物であったということです。その他、代謝物Ⅱ、Ⅲ、Ⅳといったものが出ております。

作残試験としましては、アセフェートと代謝物Ⅱ、メタミドホスになるんですけれども、これを分析対象としまして分析をして、それぞれ14行目のような結果が出ております。

「各種毒性試験の結果から、アセフェート投与による影響は主に赤血球及びコリンエステラーゼ活性阻害及び血液、RBC、ヘモグロビン、ヘマトクリット減少等に認められた」としております。ここを御確認ください。

催奇形性、生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったとしております。

今、発がんについては、マウスの雌の肝腫瘍のみの記載になっていますが、ここにラット、マウスの鼻のことを加えた上で投与による影響による可能性が否定できないというものを追記することになるかと思えます。

以上の結果、21行目ですけれども、暴露評価対象化合物としてアセフェートと代謝物Ⅱと記載してあります。24行目のところは先ほど申し上げましたヒトの試験が使えない理由を書いてあります。

28行目以降、NOAELのとれなかった試験を書いてあります。現在このラットのみですけれども、先ほどのイヌがありますので、これは丸紅の試験になりますので、対応するイヌの試験、同じ会社のものをもって、より低い用量でとれているということを追記すること

になると思います。

それで最終的な結論ですけれども、マウスの発がん性で NOAEL がとれていないということで、まずこれに仮置きとして最大の安全係数 1,000 で除した値を 0.007 mg/kg 体重/日と算出しております。また NOAEL として一番小さいものがラットの併合試験の 0.24 mg/kg 体重/日になりますので、これを通常の 100 で除した値として 0.0024 mg/kg 体重/日、小さい方としましてラット併合試験の 0.0024 mg/kg 体重/日を ADI として設定したという記載にしております。

この 70 ページの ADI のラットの併合ですけれども、期間は 2 年間に訂正させてください。

○ ○○

あと JMPR の ADI の設定根拠と EPA のカナダの ADI の設定根拠が出ています。それを比較したということですが、ここの専門調査会としては ADI をラットの慢性毒性／発がん性併合試験の 0.24 mg/kg 体重/日という値を使いたいということですが、あるいは評価書の書き方を変えた方がいいということがありましたら。

よろしいでしょうか。それでは、いろいろ御審議をいただきまして、本当にありがとうございました。まだまだ疑問が残るところもいっぱいあるかもしれませんが、今、説明したようなラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験から、無毒性量を 100 で除しまして、0.0024 mg/kg 体重/日というものを結果として出したいと思います。よろしければ御了承いただいたということでお願ひします。

先生方はたくさん問題点が解決していないよというような御意見があるかもしれません。それについてはどうしましょうか。ADI を仮置きしながらも、まだ申請者に聞きたいものはありますでしょうか。もうやったって無駄ということなのかもしれませんけれども、よろしいですか。○○。

○ ○○

はい。

○ ○○

それでは、御了承いただいたということで、今、幾つか書き直しがありますけれども、それはもう一回出していただきまして、検討するというにしたいと思います。あと事務局から何かよろしいですか。

○ ○○

多分あちこち評価書の訂正が入りますので、とりあえず案を作成した段階でメールでまた御確認をいただければと思います。

○ ○○

どうも長いことありがとうございました。4回目でやっと決まりました。

もう一剤ありますが、5分だけお休みさせていただいて、この時計で10分から再開したいと思います。お願いします。

(休 憩)

○ ○○

それでは、時間になりましたので再開させていただきます。ピリベンカルブについて御説明願いたいと思います。なお、最初にお断りしておきますけれども、この剤は今日初めての審議になります。ですから、先生からのコメントなど見ても、幾つか申請者の方に質問事項があると思いますので、今日は直ちにADIを決定するということまではいかないと判断します。どうしても申請者に意見を出して回答を要求したいというところを中心に、今日は御議論をいただきたいと思います。

ということで、よろしくお願いします。

○ ○○

資料3のピリベンカルブの農薬評価書(案)をお願いします。

まず、3ページ目に審議の経緯がございます。この剤は新規の農薬ということで、きゅうり、キャベツ、りんごなどについて登録の申請がありまして、それを受けて厚生労働省より食品安全委員会の方に意見聴取が求められております。

5ページ目、6.に剤の構造式、7.に開発の経緯がございます。クミアイ化学工業株式会社により開発されたベンジルカーバメート構造をもつ殺菌剤ということです。農薬取締法に基づく新規の登録申請がされております。

6ページ目以降、安全性に係る試験の概要です。農薬抄録を基に、安全性に係る試験の概要をまとめております。2種類の標識体を用いまして、体内運命試験を実施しております。

まず最初に、動物体内運命試験でございます。

(1) 吸収、血中濃度推移でございます。T_{max}は、下の表にございますように、全血、血漿とも結構ばらつきがございます。

○○は今日お休みなんですが、申請者に是非聞いてくださいということでコメントをいただいております。2種類の標識体で、T_{max}が違うということを考察してくださいという内

容です。

②吸収率、計算した値は91～95%ということでした。

7 ページ目、(2) 分布、表 2 に、 T_{max} 付近と思われる時間での残留放射能濃度、投与 72 時間後の残留放射能濃度と 2 つを掲載しております。投与 72 時間後を見ていただきますと、特に胃、大腸、小腸といった消化管系に結構残っていることが見て取れるかと思えます。

8 ページ目に、〇〇より 2 つ目の申請者に対するコメントが掲載されております。上の表の投与量 5 のところの雄の下から 3 行目に、甲状腺で囲ってあるところ、これは評価書ではここにしか出てこないんですが、抄録の方を見ていただきますと、〇〇が数字を抜き出してくれたんですが、雌雄で標識体でも差がございます。これを考察してくださいという内容のコメントをいただいております。

(3) 代謝、その結果は 9 ページ目の表 3 に、尿、糞、胆汁中の代謝物が書いてございます。

本文の方に戻っていただきまして、8 ページ目、尿中には、28 種類の代謝物が検出されております。ただ 10% TAR を超えるものはなかったということです。親化合物も検出されていません。

糞中には 17 種類の代謝物が検出されております。主要代謝物は J、親化合物も 1 種類の標識体の方で検出されております。

胆汁中では親化合物は検出されず、主要代謝物は J であったということです。

9 ページ目、(4) 排泄です。まず最初に、尿及び糞中排泄です。結果の方は表 4 に書いてございます。主要排泄経路は、糞中であつたということでした。

10 ページ目、②胆汁中排泄です。表 5 のタイトルが間違えておりまして、48 時間が合っております。大変申し訳ございませんでした。胆汁中排泄のところですが、主な排泄経路は胆汁であつたということです。ピリベンカルブのほとんどが吸収されたということで、先ほどの吸収率 90% を超えている値と整合性が取れるということがわかると思えます。

動物体内運命試験は、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。動物代謝の先生お二人とも今日はお休みでございますけれども、〇〇から 2 つコメントが入っております。これについては、申請者の方に要求事項として出していただきたいと思えます。

他にお気づきの点がございましたら、どうぞ。

なければ植物の方をお願いいたします。

○ ○○

10 ページ目、引き続きまして、植物体内運命試験です。

(1) トマトでございます。ここで、試験条件につきまして、○○より追加の意見をいただいております。

結果につきましては、表 6 に各試料中の残留放射能分布ということでまとめております。洗浄液中及び溶媒抽出性放射能の主要成分は、親化合物であったということでした。82.9%TRR 以上という値です。代謝物では、B が 3.0~6.7%TRR 検出されております。他の代謝物は、いずれも 1%TRR 未満ということでした。

B というのは、抄録には構造式が載っているんですが、5 ページ目の構造式で、右側のベンゼン環がくるっと上に反転したような異性体の形になっております。植物では、その代謝物 B が特徴になっております。

12 ページ目、(2) トマト②、○○、○○より試験条件などの修文をいただいております。ここでの結果なんですが、果実または葉へ処理されたピリベンカルブは、トマト植物体内への移行は少なかった。散布の結果生じる残留物は、そのほとんどが植物体表面に残存すると考えられたとまとめられております。

13 ページ目、(3) レタス、試験条件は同じように修文いただいております。

結果につきましては、表 10 にございますが、親化合物のピリベンカルブと代謝物 B というのが検出されております。B の方が、一番右側のカラムなんですけれども、最終散布 7 日後で 11.8%TRR という値で、結構検出されております。

続きまして、(4) さやいんげんです。ここも先生方から修文いただいております。ここでも認められた主要な化合物につきましては、表 12 にまとめてございます。親化合物のピリベンカルブと代謝物 B ということでして、最終散布 7 日後に、先ほどのレタスと同様に代謝物 B の値は結構高く認められております。

以上でございます。

○ ○○

○○に修文いただきましけれども、よろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

私の方も結構です。

他の先生方、よろしいですね。

それでは、環境の方に移ってください。

○ ○○

14 ページ目、最初に土壌中運命試験でございます。

(1) に好氣的土壌中運命試験の結果がまとめてございます。試験条件でまた○○より丁寧な修文をいただいております。

結果ですが、15 ページ目になります。揮発性成分として、二酸化炭素が認められたということです。抽出残渣中の放射能は、処理 180 日後に 21~22.5% 残っているということでした。推定半減期は、親化合物につきましては、211~250 日と計算されております。

ここで、○○より、表の中の「-」の該当なしということなんですが、この意味についてコメントいただいております。抄録を見ますと抄録にも同じように該当なしということしか書いてございませんでした。この表につきましては、○○より、90 日のデータも入れた方が傾向がわかりやすいということで追記しております。

(2) 嫌氣的土壌中運命試験でございます。ここで○○より大分修文をいただいております。この部分が結果になりますが、親化合物ピリベンカルブは、処理 29 日では、水層から急激に減衰したということでした。したがって、土壌中には処理 180 日後に 13.2% TAR 残存したということです。分解物 G、0 が継時的に増加したということでした。

16 ページ目の方で、○○より、物質収支の 4.7% TRR ということで質問をいただいております。抄録には詳しいことは実は書いてございませんで、報告書の方に載っています。その報告書につきましては、追加で配っておりますコメント関連資料がございしますが、最初のコメント関連 1 番、これが報告書本体になります。ここの 1 枚目の表で、KIF7767 というのがピリベンカルブです。M21 が分解物の 0、M9 が分解物 G に相当いたします。報告書に載っているものを抄録に追加した方がいいのかどうかということをお議論いただければと思います。

続きまして、評価書の 16 ページ目、(3) 土壌表面光分解試験でございます。ここも大分○○に丁寧な修文をいただいております。

結果ですが、標識体を 2 種類用いています。両方とも継時的にピリベンカルブは減少しております。主要代謝物は、最初の方は主要分解物 G、B も少し認められております。2 つ目の標識体の主要分解物は D ということでした。他に B、C、E も検出されております。

17 ページ目、(4) 土壌吸脱着試験です。一番最後のところではありますが、補正した脱着係数は 2,540~44,000 ということで、非常に高い値でした。

引き続きまして、4. 水中運命試験です。

(1) 加水分解試験です。3種類の pH の条件下で試験を行っております。18 ページ目の文書の真ん中辺りに書いておりますが、pH4 の場合は、ピリベンカルブは徐々に加水分解されております。pH7 と 9 におきましては、ピリベンカルブの分解は認められなかったということでした。

ここで、その下のボックスに〇〇よりコメントをいただいております。P がこの試験でも検出されているため、抄録に書いてあります該当部分の試験の分解マップが合っていないのではないかとコメントをいただいております。

19 ページ目、(2) 水中光分解試験です。結果につきましては、表 20 に書いてございます。半減期は表 21、20 ページになります。水中光分解試験の主要分解物は B、C、D、E、G ということでした。

20 ページ目、(3) 分解物 G の水中光分解試験を行っております。また (4) では分解物 C、D、E の水中光分解試験を行っております。これは、抄録などには一切書いていないんですが、19 ページ目の表 20 で、G と C と D と E というのが増えている傾向にありますので、恐らくそれを補完するために実施された試験だと思われまます。

それぞれの試験で、推定の半減期が計算されております。

21 ページ目、5. 土壌残留試験が実施されております。ピリベンカルブと植物の代謝物でもあります B と G、環境中でも認められます分解物 B と G ですが、これを分析対象化合物とした土壌残留試験が実施されております。

結果は、その下の表 23 にまとめてございます。推定半減期が、右側の方に書いてございます。

21 ページ目、6. 作物残留試験でございます。

(1) 作物残留試験、ピリベンカルブと代謝物 B を分析対象化合物として実験が行われております。結果は、この評価書(案)の後ろの別紙 3 に表として掲載しております。ピリベンカルブと代謝物 B の最高値は、最終散布 7 日後に収穫したお茶の 19 と 9.76 mg/kg であったということでした。

作物残留試験の結果を用いまして、食品中より摂取される推定摂取量というのを表 24 に掲載してございます。

22 ページ目、(2) 後作物残留試験でございます。大根とほうれんそうを後作物として残留試験を行っております。ピリベンカルブ代謝物 B と G は、定量限界未満であったということでした。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。それでは、土壌中運命試験からなんですけれども、○○の方から、16ページのボックスの中、これはデータがありませんというコメントなんですけれども、これに対して報告書の中にあるということなんです。

○ ○○

報告書にあるのであれば、記載していただきたいと思います。

○ ○○

これは原則、こういうふうに登録のときの評価というのは、今、先生が言われたように、抄録でやっているわけではないので、報告書で評価をしているというのが原則ですから、評価書の方にもちゃんと記載していただきたいと思います。

○ ○○

あと他に先生から御指摘のところは、それでよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

それでは、私の方から提案した、15ページのボックスに書いてあるんですけれども、分解物 I の「-」ですね。Pのところは「0」なんですけれども、検出限界以下なのか、あるいは測定してないのか、そこのところを明確にしていきたいという気がいたしました。ですから、そこを確認していただきたいということが1つです。

それと、18ページ、Bというのは、多分、光反応によって異性体 B ができる。ただ、加水分解試験でも B が検出されましたという書き方をされますと、この試験が必ずしも光の影響を全部排除できなかったのではないかという気がしているんです。試験方法が必ずしもちゃんとした試験ではなかったのかという疑問が残るんです。そういうことで、光分解、加水分解でもこういうことがあるのか、ここで検出されたと書かれると、少し戸惑ってしまうんです。だから、分解物として D 及び Q が検出されたと書いてあるんですけれども、B についてはどういう表現をした方がいいんでしょうかね。抄録の方の代謝分解経路の中にも B というのは書いていませんから、多分 B は加水分解ではできないという判断だと思います。当然そうだと思うんです。

そうすると、B 及び Q が検出されたという表現を、でも事実は事実として残さなければいけないのかなと思いながら、困ったと思っているんです。

暗所で実験をしていますという書き方をしているんですね。だから、光の影響はないと

みているんですけれども、現実には B が検出されて、ニコシマ何%ぐらいだけでもできてきているということは、試験系が不十分だったのかなという想定なんです。意地悪な質問だというのは重々知っているんですけれども、どういうふうにコメントしましょうか。

その試験系はどうだったんですかぐらいの書き方で確認をしてください。多分、加水分解ではこの B はできないと判断されますので、そのところを確認だけしていただきたいと思います。

ということで、あとはよろしいかと思います。

〇〇、他にないですか。

〇 〇〇

ございません。

〇 〇〇

それでは、22 ページ以降の一般薬理をお願いします。

〇 〇〇

22 ページ目、「7. 一般薬理試験」です。ピリベンカルブを用いて薬理試験が実施されております。結果は表 25 にまとめてございます。

23 ページ目、「8. 急性毒性試験」です。ピリベンカルブの原体を用いて実施されております。

代謝物 B、C など、あと原体混在物が結構ありますので、それらを用いて急性毒性試験を実施しております。ここで抄録の方を見ましたところ、原体混在物-4 は代謝物 F と同じ構造式でした。また、原体混在物-7、これは代謝物 B と同じ構造式でした。

「9. 皮膚感作性試験」です。結果は陰性ということでした。

〇 〇〇

ありがとうございます。それでは、先ほど指摘されました原体混在物-4 と原体混在物-7 が、本当に代謝物 F と B に相当するかどうかということを確認していただきたいということが 1 つです。

あとここに、24 ページの皮膚感作性試験だけが出ていますけれども、あと後ろの方に、どなたかの先生の御指摘がありましたけれども、必ず農薬の場合に眼に対する刺激性と皮膚に対する刺激性という試験を要求されているはずなので、それに対する試験データがないという指摘がありました。私もそう思います。それについて。

〇 〇〇

食物由来の問題で ADI を決める場合には、今の試験のところはあまり関係なくて、農取

法の関係で必要になってくる場所です。ただ、一応ガイドラインから逸脱しているので、その辺どうなっているのか、データがあるんだしたら出してくださいというしかないですね。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

農林水産省の要求が、眼刺激と皮膚刺激に関しては製剤ベースなんです。原体はやらなくていいんです。

○ ○○

製剤ベースのデータはありますか。

○ ○○

製剤は出ています。

○ ○○

評価書には記載していませんが、抄録にはありました。抄録のⅧの239ページと241ページにありましたので、それを評価書に記載します。

○ ○○

ありがとうございます。確かに○○がおっしゃることもわかるんですけども、私たちがいろんな農薬のデータを全部まとめていくときに、これは非常に助かる情報なので、全部書いてあると都合がいいものですから、できるだけ載せておいていただきたいと思います。

それでは、このところまででお気づきの点がありましたら。

○ ○○

ちょっと言うっておかなければいけないかなというところが、後のところで急性の話でも出てくるとは思うんですが、本剤がカーバメート系だということで、通常はコリンエステラーゼの阻害作用というのが問題になるんです。それで、当然神経性の影響が出るか出ないかということが問題になっていると思います。現実には、一般薬理のところでも明瞭な、コリナージックな影響は認められていないんです。これは非常に面白いところだと一方だと思います。一応、消化器系の炭末の輸送のところは亢進しています。これはまた後ほど議論になると思うんですけども、どうも自律神経系の反応ではないみたいです。

○○、その辺お願いします。

○ ○○

まさにそのとおりで、これは珍しい剤ですけれども、ただ、最初の機序のところでも、コリンエステラーゼの阻害作用ではなくて、ミトコンドリアに対する作用と書かれていますので、構造はカーバメート系ですけれども、恐らくコリンエステラーゼに対する阻害作用というのは、あっても非常に弱いものであると考えられますし、この消化器系に対する刺激作用も、そういう意味では恐らくコリンエステラーゼ活性阻害に基づくものではないだろうと思われます。勿論あくまで推定ですけれども。

○ ○○

その場合に神経毒性試験としてやっていたデータが、影響なしという場合でも書いておく必要はないということでしょうか。

○ ○○

神経毒性がなかったということは当然書かれてしかるべきだと思います。

○ ○○

それは、どこかにありますか。

○ ○○

実際上は、神経毒性の試験で、長期にわたるようなものとかは、この試験ではやらないという形の抄録の記載があります。それについて、よく全体を見ていないんですけれども、やっていないということについて、今まで書いていましたかね。書かないですね。

特に問題はないと思います。

○ ○○

わかりました。

どうぞ。

○ ○○

急性毒性及び亜急性毒性でも、神経毒性を示唆するような所見がありませんので、そういう意味では特になくても問題はないと思います。

○ ○○

わかりました。ありがとうございました。

○ ○○

ガイドラインにもそういうふう書いてありますから、やらなくて済む話だと思います。

○ ○○

それでは、次の亜急性毒性の方をお願いします。

○ ○○

24 ページ目、最初にラットの 90 日間です。SD ラットを用いて混餌で試験を行っております。認められた所見につきましては、表 29 にまとめてございます。雄の方では 800 ppm 以上で肝比重量増加、雌の方では 3,200 ppm で以上のような所見が認められておりますので、それぞれ NOAEL が雄では 200 ppm、雌では 800 ppm と設定してあります。

ここで肝細胞肥大に関する検討を行っておりまして、その試験は、「14. その他の試験」の(1)で、十二指腸腔拡張の発生機序に関する試験は「14. (2)」ということで、後ほど出てきております。

ここで、〇〇と〇〇よりコメントをいただいております。雄と雌それぞれ 3,200 ppm の投与群のところの一番下の所見についてコメントをいただいております。

〇〇の方のコメントなんですけれども、農薬抄録には考察がありませんでしたし、報告書にも書いてございませんでした。

26 ページ目、(2) マウスの 90 日間です。ICR マウスを用いまして混餌の試験が実施されております。毒性所見は表 31 にまとめられております。600 ppm 以上で、雄雌それぞれ所見が出ておりますので、NOAEL は 100 ppm で設定しております。

27 ページ目、〇〇と〇〇よりコメントがございまして、TG の減少についてのコメントです。前のラットでは認められていないんですが、マウスではこの表で毒性所見と認めているので、その関連のコメントになると思います。

(3) イヌの 90 日間です。ここで 30 mg/kg 体重/日以上投与群の雌雄で、嘔吐、軟便、水様便が認められたので、無毒性量は雌雄ともに 10 という値を設定しております。

この嘔吐につきまして、〇〇よりコメントをいただいております。

関連する資料は、追加資料の 2 つ目に付けてございます。報告書よりそのまま抜き出してきました。グレーの手書きの線のところなんですけど、そこに関連する記述がございまして、本文と生データの表を付けてございます。

これに基づきまして、事務局より下の 2 行に回答のようなものを書いてございます。

28 ページ目、代謝物 B のラットの 90 日間亜急性毒性試験になります。毒性所見は下の表にまとめてございます。3,200 ppm 以上投与群で、表のように毒性所見が認められておりますので、無毒性量は雌雄ともに 800 ppm という事です。

ここで、〇〇よりコメントをいただいていたんですが抜けていますので、コメント関連資料の 3 番をお願いいたします。ここで〇〇より、抄録の VIII-24 ページ目の文章のところに、21 日間反復経口投与毒性試験の記述が 2、3 行ございまして、ただ、これは抄録には詳しく掲載されておらず、報告書に載っております。その報告書を日本語だけ付けて

ございます。全体はこの6倍ほどありましたので、割愛しております。

この概要を抄録に載せるかどうかということをお議論いただければと思います。

亜急性毒性試験は、以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。○○と○○からコメントが出ておりますけれども、どの部分をメーカーに要求するのか、それを中心に対応をお願いしたいと思います。

25ページのところからですけれども、○○、ここはいかがですか。

○ ○○

脾臓に関する影響として、脾臓の比重量の増加とヘモジデリン沈着の減少という所見が認められております。一般的にヘモジデリン沈着がひどくなりますと重量が上がってくるんです。しかし、この実験ではヘモジデリン沈着が減少しています。その辺をどのように考察しているのか疑問に持ちました。脾臓の比重量増加については、体重抑制が認められているので、恐らくその影響だろうと思います。

最終的には、○○と同じように、ヘモジデリン沈着の減少の毒性学的意義についてどう考えているかということが一番気になるところです。

○ ○○

これは、○○と共通した御質問だと思いますので。

○ ○○

まず、脾臓のヘモジデリン沈着を毒性としていいのかどうかというところで実験をやって、海外評価書と違いますので、申請者あるいは実験をやった人に、この意義について聞いてみたいと思います。もし意義がないんだったら、削除してもいいのではないかと考えています。

○ ○○

わかりました。

どうぞ。

○ ○○

非常に難しいと思うのですがけれども、同時にヘモジデリンとヘマトクリットの減少があって、貧血傾向があるのは恐らく間違いないので、何かリンクしそうな気がしますがけれども、聞くのは全然問題ないと思います。

○ ○○

それについては、総ビリルビンの減少、これは病理組織との関係がないということで、

毒性学的意義がないということで、抄録では切っていると思います。ただ、ビリルビンとヘモジデリンは何らかの関係があるかもしれない。だから、脾臓での組織学的変化も出てきているのかもしれないというところもあります。

○ ○○

そういう意味ではなくて、貧血があれば脾臓にヘモジデリン沈着してもおかしくないですね。そういうことだと思います。ビリルビンとは関係ないです。

○ ○○

今の○○の御発言に対してではなくて、申請者の抄録で、総ビリルビンの影響を組織学的な検索と影響がないという形で削除していたんですけれども、もし脾臓のビリルビン色素沈着の減少というものと関連があるとするならば、この総ビリルビンの減少を削除する理由も見当たらないのかなと思います。

○ ○○

トータルビリルビンの変化がある場合、間接型なのか、直接型なのかということは非常に重要だと思います。その辺のデータがないから、私もどう考察するんだろうというところは非常に気になります。恐らく貧血と絡んでいるのではないかと個人的には思います。

○ ○○

実際にこれは国内メーカーでやられたものですから、この実験データあるいはその考察をきちんと出していただきたいということで、やりたいと思います。

事務局の方もそれでよろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

その次の27ページのところですけれども、○○からの御意見はどういう形でまとめた方がよろしいでしょうか。

○ ○○

トリグリセリド (TG) の減少についてですね。一般に肝臓に関連するような変化がなかったら、毒性学的意義に乏しいというふうに考察しがちなんですけれども、他の試験を見てみますと、2世代の繁殖試験があるんですけれども、肝臓に脂肪化が認められています。私、以前、経験したことがあるのですが、血中のTGが下がって、肝臓の脂肪沈着が増えるという化学物質もあります。ということで、脂質代謝に関する影響があるのかもしれないということで、TGの減少については変化として記載しておくべきではないかと思

ました。

○ ○○

それと、それに対しての観察、どういう状況なのかということと、その理由ですか。なぜというところがコメントしてほしいということですね。

○ ○○

はい。抄録の方を見ていますと、申請者の注のところで、わざわざ TG の減少についていろいろ書かれていますので、以前に何かコメントでももらったのかなと感じたんですが、その辺の経緯とかもわかれば非常に参考になると思います。

○ ○○

○○の方からは。

○ ○○

この TG の減少を毒性とするかどうかということは、やはり難しいところだと思うんです。ラットの方を見ても、基準として2つ考えていまして、1つは TG の減少に関連した病理組織変化がないということ。それから、TG の減少について毒性学的意義の明確な基準がないということで削除している。マウスの方も同じようなことがあるんだったら削除してもいいのかなと思います。だから、ここのマウスについても申請者に毒性学的な意義があるかどうか確認する必要があると思います。

ただ、抄録の記述のぶれが出たのかなという気もしますし、ラットの方では削除したけれども、マウスの方では残ってしまったと、その辺はよくわかりません。

○ ○○

いずれにしても、○○と○○のところから出てきている毒性学的意義というところのコメントをくださいということで、まずはよろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

○○もよろしいですか。

○ ○○

コメントをしてなかったのですけれども、表 31 で、一番高い用量で十二指腸粘膜上皮の PCNA の標識率の増加というのがあるのですが、まず、雌で有意差がないので、これは要らないと思います。

それから、これはオプションな検査であると思いますので、これが本当に毒性かどうか

かというのは言い切れないところがあるので、できれば本文に回すか、あるいはメカニズム試験の方に回した方がいいのではないかとと思うのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○、ここら辺のお考えはいかがですか。

○ ○○

後で述べようと思っていたんですけども、実はこれは先ほど作用機序の話をしました。ストロビルリン系の農薬と同じでミトコンドリアのところの遺伝子伝達系抑制という話になっています。ストロビルリン系の話のところで、実はオリサストロビンという農薬について我々は評価をしました。ストロビルリン系のところでは、十二指腸に腫瘍ができるという非常に面白い変化が見つかっています。それは、またこのところで、鉄欠乏性の貧血が起こるといったようなこともあって、実はかなり長いこと時間がかかったんですけども、十二指腸粘膜の鉄吸収単体がオリサストロビンの場合には抑制された。そのことによって、増殖性の変化が起きたという形の1つの事例があります。

今回ののは、それだけではないと思っておりまして、高ガストリン血症が起きている可能性がある。そう考えると、胃の反応であるとか、その他、先ほど少しお話した端末の輸送の亢進であるとか、十二指腸粘膜の増殖性の厚くなる話とか、貧血の話もすべてその高ガストリン血症のせいではないかと考えられるところがあるんです。ところが、これは全然やってないんです。

もしそれがそうだとすると、このところのPCNAの細胞増殖に関する問題が増えているというのは意味を持ってくるんですけども、ただ、一般毒性の話のところで○○が言われるように、ここに書きますかと。それも、有意差がないのという話にはなると思いますが、ですからこれは、しかも、私が可能性があると言っているだけで、データも何もないので、実験をやってもらえないかと思っています。だけれども、そういう関係にある変化です。

ですから、当面は有意差がない部分は取っておいても悪くはないと思います。

○ ○○

雌の方の有意差なし。何もこの項目を起こしておく必要ないわけですね。ただ、雄の方のPCNA標識率増加、これは残してもいいのではないかとというのが○○のお考えだと思いますが、それでよろしいですか。

○ ○○

そういう意見もあり得ると思います。

○ ○○

後から考察する上で、ここは残しておくということ。

○ ○○

全体をながめた上で、判断すればよろしいと思います。

○ ○○

そうですね。ありがとうございます。

その次の 27 ページの下の方で、○○からのコメントで、これは事務局の方から投与前にも嘔吐が見られたということで、これはもうこれでよろしいですね。

○ ○○

イヌは嘔吐しやすい動物なんですけれども、経口投与の毒性試験で嘔吐が見られたときに、中枢性の嘔吐なのか、局所刺激性の嘔吐なのかということは、必ず考察すべき問題だと思っています。イヌの毒性試験を実施してきた立場から言いますと。

本剤の中枢性の作用はないというお話なので、その辺は考察しておくべきではないかと思えます。考察できるかどうかわかりませんが、医薬品の場合でしたら、イヌの安全性薬理試験で、その辺はデータとして出てくるんですけれども、一応考察を求めたいと思えますが、いかがでしょうか。

○ ○○

イヌの場合、確かに嘔吐しやすい動物で、特にカプセル投与をやっていると嘔吐はしょっちゅう起こります。これで不思議だなと思っているのはコントロールのところでは嘔吐がないというのがいやらしいと思っている部分があって、恐らくは中枢性というよりは条件反射的な話が起きていると考えると、投与前にも相当嘔吐があったという話になると思えます。

多分一番いやらしいのは、対照群で嘔吐がないというところですね。

○ ○○

先生が今おっしゃったことで、多分回答が来ると思うんです。申請者としては、その辺はきちんと認識しておくべきだと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、その程度のつもりで、一応コメントを出してくださいということですね。

亜急性のところは、今、先生方からもコメントが出てきましたけれども、どうぞ。

○ ○○

あともう一点ですけれども、イヌの毒性の方で、下痢、軟便が出ています。これは、ラットの炭末輸送の試験で亢進するという結果が出ていますので、消化管のぜん動運動の亢進に起因する変化と思ったんですけれども、どうなんですかね。考察に関しては、レポートを見ても載っていません。

質問したとしても、私が言ったような回答が来ると思うんですけれども。

○ ○○

ここの部分の、なぜかという考察をお願いしたいということですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

事務局、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

それでは、亜急性のところはこれでいいですか。

○ ○○

28 ページ目に入れるべきものが抜けておりまして。

○ ○○

コメント関連資料 3 の方ですね。これは先生からの御質問に対して、事務局から出ておりますけれども、よろしいですか。

○ ○○

これは、抄録のⅧ-24 ページを見ていまして、21 日間の反復経口投与毒性という記載が何行かありました。これを抄録で拾おうかと思ったけれども、目次に入っていないので、抄録のどこを見ればいいのかという質問を事務局にしたら、これは報告書の中に入っているということでした。

○ ○○

そうしましたら、抄録に追加していただくということですね。

○ ○○

できればその方がありがたいです。

○ ○○

それでは、そのようにお願いします。

○ ○○

後ほどまた議論になると思うんですけども、代謝物 B というのは、評価対象化合物にするか否かという問題がきつと出てくるので、その中で、多分残留レベルは結構高いんですけども、毒性がどうかという話のところからすると、やはりこのデータはかなり貴重なデータになるので、評価書にちゃんと記載しないといけないと思います。何かそれができるような形の手配を取った方がいいですね。

○ ○○

事務局、抄録への追加ということで、当然それを反映させた形で評価書の方へも記載をお願いします。

それでは、慢性毒性の方をお願いします。

○ ○○

28 ページ目、11 番になります。最初はラットの 1 年間慢性毒性試験です。SD ラットを用いて混餌の試験が行われております。めくっていただきまして、表 35 に毒性所見がまとめられております。雄の方では 500 ppm 以上で所見がありましたので、NOAEL が 100 ppm、雌の方では 2,500 ppm で所見があったので 500 ppm が NOAEL になっております。ここで、雄の 2,500 ppm の一番最後の甲状腺コロイド変性だと思うんですが、○○より、甲状腺への影響メカニズムの考察がないというコメントをいただいております。報告書、抄録にも、全然そういう考察はありませんでした。

○○よりコメントをいただいております、2,500 ppm 投与群で見られた所見の雌雄の脾臓の褐色色素沈着と血液生化学的検査結果の 2 つについてコメントをいただいております。

(2) の方は、先ほどの TG の話、マウスのところで、似たようなコメントがありましたので、同じような議論をお願いしたいと思います。

30 ページ目、イヌの 1 年間慢性毒性試験です。本試験では 17.5 mg/kg 体重/日以上投与群で、雌雄で嘔吐・軟便が認められておりますので、無毒性量は雌雄で 5 mg/kg 体重/日と設定しております。

(3) ラットの 2 年間発がん性試験です。所見につきましては、その下の表 37 にまとめております。無毒性量につきましては、雌雄ともに 500 ppm という値を設定しております。発がん性は認められておりません。

ここで○○より抄録の方に齟齬があるのではないかというコメントをいただいております。抄録の 76 ページ目に、検査動物数 100 ppm と 500 ppm は 50 匹と書いてあります。た

だ、抄録の 82 ではなくて 67 ページですが、ここでは検査したのは肝臓と脾臓と十二指腸と甲状腺（雄のみ）と明確に記載されているので、何かおかしいのではないかというコメントをいただいております。

(4) マウスの 18 か月間、発がん性試験です。所見につきましては、表 39 にまとめてございます。雄では 300 ppm 以上で体重増加抑制、雌では 1,000 ppm 投与群で所見がありましたので、NOAEL は雄が 100 ppm、雌では 300 ppm と設定しております。発がん性は認められておりません。

ここで〇〇より、検査動物の話につきまして、先ほどと同じようなコメントをいただいております。

慢性毒性試験は、以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。29 ページのボックスのところ、〇〇から甲状腺ホルモンのところに関連した考察を入れてくださいということ、それとデータが不足しているのではないかという御指摘だと思うんですけども。

〇 〇〇

甲状腺関連のホルモンのデータが本来は必要だと思うんですけども、私はそこまでは要求する必要はないと思います。ただ、病理変化が出ていますので、甲状腺の肥大から、また、コロイド変性というのもコロイドの色が変わっていると思うんですけども、その辺も含めて甲状腺の変化のメカニズムについて、申請者の方に確認しておきたいということです。私がコメントに書いたようなメカニズムで回答してくると思っていますが。

〇 〇〇

その次に〇〇から出されたコメントは、先ほどのヘモジデリンと関係しているコメントですね。

〇 〇〇

はい。同じようなものです。

それから、(2) の血液生化学的検査の雌の TG の減少ですけども、これは 26 週と 56 週で検査をしております、26 週だけの変化ですけども、これまで入れる必要があるかということも、ちゃんと申請者の方で毒性学的意義を考えた上で回答をしていただければいいと思います。

〇 〇〇

毒性学的に意味があるものかどうか。

○ ○○

なければ削除してもいいと思います。

○ ○○

どうぞ。

○ ○○

この表 35 でコメントはしていなかったのですが、抄録のⅧ-51 を見ますと、高い用量の群で、腎臓の比重量が雄雌ともに有意に増加しております。Ⅷ-49 を見ますと、特に雄では尿素窒素が増加しています。ですからこれは、組織変化がないとはいえ、毒性と判断した方がいいと思います。

○ ○○

そうすると、毒性学的意義があるかないかではなくて、あるという観点で見たいということですね。

○ ○○

その場合は、雌雄両方でしょうか。

○ ○○

雌の場合は重量だけですので。

○ ○○

実は総コレステロールが増加しているという話が、腎ネフローゼのときに起こる変化なんです。ですから、雌の場合は総コレステロールが高くなっていますということがあって、関係なしとは言えない。ただ、コレステロールは脂質代謝の方でも動きますから、どちらかというのを少し決めかねる。いずれにしても、腎臓というのは非常にいろんなところに関係しますから、特にさっき言った貧血の話とか、いろんなことを考えると、毒性と取っ
ておいても悪くはないんじゃないでしょうか。

○ ○○

ありがとうございます。それと 30~31 ページの検査動物数に対しての整理をなさいたいということですね。どうも書き方が。

○ ○○

確認の上修正していただければ、それでおしまいです。

○ ○○

確認をしてください。あるいは評価書の試験動物数とかに関わってきますね。

○ ○○

評価書には関わらないと思います。抄録だけで済む問題だと思います。

○ ○○

わかりました。

あと他に、この慢性毒性試験と発がん性試験について、どうぞ。

○ ○○

まず、表 37 に雌で「食餌効率減少傾向で有意差なし」とあるのですが、これはわざわざ書かなくてもいいような気がします。

その下の小腸上部の重量増加傾向がありますけれども、これは絶対重量だけが増加していると思いますので、比重量の増加は要らないと思います。

加えて、小腸の重さを測るというのは、全くオプションな検査ですので、できれば、先ほどの PCNA と同じようなところに、メカニズムの試験としてまとめた方がわかりやすいと思います。これも全体を見て決めていただければと思います。

○ ○○

わかりました。まず、有意差なしというところは、記載をしなくていいということですね。小腸上部絶対重量、それは先ほどと同じようなメカニズムのところ、最終的に総合評価でここを書いておいた方がいいという場合に、もう一遍出てくるので、一応は残しておくということよろしいですね。

○ ○○

はい。

○ ○○

他に、ここの 31 ページまではよろしいですか。

その次の、32 ページの生殖発生のところをお願いします。

○ ○○

「12. 生殖発生毒性試験」です。最初はラットの 2 世代になります。所見につきましては表 41 にございます。その前に、32 ページ目に、○○よりコメントをいただいております。検体摂取量のコメントでして、事務局よりの回答のところ通常は育成期間の検体摂取量を書いているということを記載しております。

また、○○より毒性試験の書き方なんですけれども、眼の所見につきまして用語の訂正をいただいております。それに合わせて上の該当部分を直してございます。

32 ページ目に戻っていただきまして、無毒性量につきましては親動物、児動物ともに 120 ppm という値を設定しております。

繁殖能に対する影響は認められておりません。

33 ページ目、(2) ラットの発生毒性試験です。本試験につきましては、母動物で 300 mg/kg 体重/日投与群で体重増加抑制などが見られたということです。

胎児では毒性所見は認められておりませんので、無毒性量は母動物では 100 mg/kg 体重/日、児動物では最高用量の 300 mg/kg 体重/日を設定しております。

催奇形性は認められておりません。

続きまして、(3) ウサギの発生毒性試験です。本試験では 100 mg/kg 体重/日投与群の母動物で早産及び体重増加抑制など、児動物では低体重、胸骨分節の未化骨の発生頻度増加などが認められておりますので、無毒性量は母動物及び児動物ともに 40 mg/kg 体重/日と設定しております。

催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。それでは、ここのところで○○の方からコメントが出ていますけれども、事務局の方から回答が出されております。それでよろしいのかどうか。

○ ○○

これは従来からこの値を使っているということで、確認だけなんですけど、もともと最終報告書と抄録のデータが違ったものですから疑問が出ていたんですが、最終報告書は、全部含めた形のトータルの平均値で出されているんですけども、それを抄録をつくる段階で申請者の方で再計算して表をつくり直していると思うんです。その辺、どの値を採用しているのか確認で、今後はこの値でやるということで理解してよろしいですね。

○ ○○

若干解説しておかないと、絶えず誤解が生ずるところなので、繁殖試験、農薬の場合、混餌経口投与でやる試験なんです。ですから、強制経口でやるとか、まれに飲水でというのものあるんですけども、ちょっと違う部分があって、ですから、摂餌量を測らないと、餌を食べた量を測らないと、実際どれだけ検体が投与されたかというのはわからない。

ところが、困ってしまうのは、生まれてすぐから十何日ぐらいまでか、この間子どもはミルクから栄養を摂っていて、餌は食べてないんです。そうすると、子どものところの摂取量は一体どれだけなのか厳密にはわからない。

更にややこしいことは、哺育の後期になってくると、自分でも子どもが餌を食べるようになるんです。その分とミルクとをどうやって合算するのかがわからないということがあ

って、一応餌の濃度の設定がきちんに行われていれば、そういう条件下でやった実験だということ、測定される場所の、最もわかりやすい期間というんでしょうか。それについて平均して、実験群の検体摂取量という形で、今までずっとやってきているという事情があります。

先生の言われた報告書のところで、そういう期間別にちゃんと取ってあったデータがあると思うんです。それが農薬抄録になったときに、報告書をつくった人ではなくて、メーカーがもしそういう形の再計算をしたんだとすると、それは少しまずいので、実際は聞いて、もしメーカーが再計算したならば、再計算した旨をちゃんと抄録に書いておいてくださいという形にして、それで実際上は一番安定しているところの検体摂取量を、この試験の代表値として使いましょうということでしたら承でできればと思っております。これは非常にややこしいんです。

特に、Developmental Neurotoxicity のところで、この辺りの問題というのは深刻な問題を引き起こすだろうと思います。子どもが非常に感受性が高いということを言われるんですけれども、実際は子どもの体重が非常に小さいので、実はかなり大量の暴露を受けている話であって、必ずしも感受性が高いとは言えないとか、いろんな話が出てくるんです。是非この辺りは具体的なやり方を頭に入れた上で、議論をされるようにしていただきたいと思っております。

○ ○○

そうしますと、今、○○から御指摘がありましたけれども、一応メーカーの方にその摂取量の書き方、どうやって求めたのかということ、問い合わせるということよろしいでしょうか。

○ ○○

はい。

○ ○○

それともう一つ、○○から出されていた評価項目の眼の方の所見、これについて書き直しをしましたということですが、これはこれでよろしいでしょうか。

○ ○○

いいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、この発生毒性のところはよろしいでしょうか。

どうぞ。

○ ○○

この2世代繁殖毒性の下から4行目のPのところは9.2 mg/kg体重/日になっていますが、これは上の表を見ますと9.4 mg/kg体重/日となっていますので、こちらは抄録を確認いたしますと9.4 mg/kg体重/日の方が正しいと思います。

○ ○○

確認をしてください。ありがとうございます。

それでは、その次の遺伝毒性をお願いいたします。

○ ○○

遺伝毒性は、34ページ目の13番以降になります。結果の方なんですけれども、35ページ目に、3本の試験があります。ここで真ん中の染色体異常試験が陽性になっておりますが、*in vivo*の小核試験で陰性になっているので、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと結論づけております。

36ページ目に、代謝物と原体混在物の遺伝毒性試験の結果がまとめられております。ここで原体混在物-4は代謝物Fと同じ構造式でした。原体混在物-7も代謝物Bと同じ構造式でした。ここでBにつきましては、真ん中のチャイニーズハムスター肺由来細胞の試験で陽性になっておりますが、親化合物と同じ理屈で、*in vivo*の小核試験で陰性になっておりますので、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものと考えられております。

他の代謝物、原体混在物につきましては、すべて陰性という結果でございます。

以上です。

○ ○○

○○、コメントをお願いします。

○ ○○

事務局のとおりでよろしいかと思えます。確かに、染色体異常試験は陽性ですけれども、エンドポイントが同じ小核試験が陰性ですので、生体には問題ないかと思えます。

○ ○○

ありがとうございました。

その他の試験、これがいっぱいやられておりますので、これについて御説明をお願いいたします。

○ ○○

37ページ目、「14. その他の試験」です。メカニズム関係の試験です。まず最初に、「(1)

肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）」です。ラットの90日間亜急性毒性試験と2世代繁殖試験におきまして、肝細胞の肥大が認められたため、そのメカニズム解明のため行われた試験です。認められた所見は、隣のページの表45にまとめられております。

結論なのですが、ピリベンカルブ投与により、ラットの肝臓に重量増加及び病理組織学的変化が認められるとともに、肝臓P450アイソザイムmRNAの発現量が増加し、以下云々、酵素活性が増加したとまとめられております。

基本的には、ピリベンカルブは基本的にはフェノバルビタール・タイプの肝臓薬物代謝酵素誘導体であると考えられております。

ここの部分につきまして、事務局より問いを投げかけておきまして、〇〇と〇〇より回答のコメントをいただいております。

〇〇は、英文の論文を引用してございまして、それがコメント関連資料の4番になります。

38ページ目の(2)ラットの十二指腸腔拡張及び粘膜肥厚に関する検討試験です。ラットとマウスの試験におきまして、高用量の投与群でそれぞれ十二指腸への影響が認められておりますので、試験を幾つか行っております。

最初にラットの胃の中のpHの測定試験を行っております。まず最初に①は予備試験です。ここで胃液量のみを指標として検討を行うことがいいのではないかと考えておきまして、39ページ目で本試験と追加試験を行っております。

結果なのですが、ピリベンカルブ400mg/kg体重投与群では胃液量は増加しておりますが、pH調整した0.5%CMC群では、胃液量の増加はなかったということでした。

②ラットの胃液分泌亢進機序検討試験を行っております。先ほどの試験でラットの胃液分泌が亢進されることが確認されましたので、この試験を行っております。

40ページ目の表47に、それぞれの群の胃液量の変化を書いてございます。

結果なのですが、本試験において、いずれの投与方法によっても胃液の増加は抑制されなかったということです。したがって、ピリベンカルブの胃液増加作用は、ムスカリン受容体の関与したコリン作動性の作用ではないものと推測されております。

③ラットの腓液量測定試験が行われております。

結果なのですが、下から5行目のところで、セクレチン投与群では腓液は増加したが胃の状態は陰性対照群と同様であったということでした。これらのことから、増加した胃液の酸性刺激が血中セクレチンを増加させ、その結果腓液の増加傾向が生じ、刺激によって十二指腸粘膜の肥厚、拡張したと考えられたと考察しております。

41 ページ目、④ラットの膵液量及び胃液量の測定試験を行っております。

結果なのですが、先ほど③の試験では、ピリベンカルブの強制経口投与では、胃液量が増加し、膵液量も増加傾向を示したということでした。腹腔内に投与した本試験では、胃液及び膵液量が陰性対照群と同様であったということでした。ピリベンカルブは、胃の直接暴露で胃液を増加させ、胃液を介して膵液を増加させるものと推測されております。

⑤ラットの十二指腸病変と鉄欠乏との関係の検討を行う試験が実施されております。

結果なのですが、42 ページ目の一番最後の段落に結論がまとめられております。本試験におきまして、鉄剤補給により鉄欠乏食群の十二指腸病変が消失していたことから、生体内の鉄量の変化によって十二指腸の腔拡張が誘発されたものと考えられたということです。ピリベンカルブ投与群でも、軽度な貧血が認められたため、十二指腸への影響は鉄欠乏が関わっていることが示唆されたが、鉄剤補給でその病変の明確な改善は認められなかったことから、ピリベンカルブ投与による十二指腸への影響と鉄欠乏との関わりは大きくないものと考えられたということでした。

一応の5つの試験を⑥で考察をまとめております。ここの文章の一番最後の段落なんですけれども、以上のことから、十二指腸の腔拡張発現の直接的要因を明確にさせることはできなかったということでした。本病変には胃液の増加に伴う膵液の持続的分泌亢進が関わっているものと考えられたということで、明確なメカニズムはわかっていないということです。

ここで〇〇より、一番最初に〇〇の方から紹介のありました試験を実施しなかった旨記載してはどうかというコメントを掲載しております。

以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。その他の試験として幾つか試験をされていて、最後の42ページの「以上のことから」というところでまとめがしてありますけれども、〇〇の方から、この十二指腸への影響、あるいはこの剤の作用機構というものをもう少し明確にせよというような御指摘が出てきていると思います。

まず〇〇の方から、どんな試験を追加してもらうのか。

〇 〇〇

いろいろ根拠になる話を簡単にお話しして、38ページの(2)の話のところ、胃液の分泌亢進がある。通常これは自律神経系の話で迷走神経の刺激があればという話になるんですが、実験してみたところその仮説は全く外れてしまったという話になって、後ろの方

で、例えば腹腔内投与をして、やはり胃液が増えているということから、胃に対する直接作用だろうと。直接作用というのは一体どこに効くんだろうという話になるんだと思うんです。

それから、膵液の話のところもありまして、これもやはり迷走神経性の刺激で分泌が亢進する話のところがあります。これもやはり仮説はもろくも否定されております。

その他、例えば40ページ、③の試験のところ、ラットの膵液量を測った上で、胃液の酸性刺激が血中セクレチンを増加させて、その結果膵液の増加傾向が生じ、刺激によって十二指腸粘膜の肥厚、拡張したと考えられたと。これはちょっといい加減な話で、ここは根拠を示させようと思っております。

もう一つ、鉄欠乏性の話のところいろいろやっております。鉄欠乏にした状態で、似たような状況が再現されるんですけども、どうも薬のところ鉄を補ってみたときに改善するかという改善しないというところから、基本的には全く機序としては解明されていない。最も可能性があるのは胃に対する直接作用、それから胃液の分泌作用というところからするとガストリンが増えているという話が、ガストリンというのは胃から分泌される消化管ホルモンです。その辺のところ、医薬の方では、プロトンポンプインヒビターが今、非常に使われている状況で、恐らくその辺のところと合わせると、ここに出てきているような十二指腸の肥厚の問題であるとか、あるいは貧血の問題であるとか、そういったものはほとんどその形で解決がつくのではないかと思います。膵液の分泌作用についても類似の話があると思うので、これはこの剤が本当にガストリンを分泌させているのかという実験をやってもらいたい。そんなに難しい実験ではないと思います。2週間ないし4週間ぐらいの実験で十分できると思いますし、用量も亜急性のところの実験を参考にして、最高用量だけでいいのではないかと。追加試験で閾値がありますよという話はしなくても、今までの毒性試験の中で閾値は確認されるだろうと思いますから、メカニズムベースで確認される実験をやってくれという話で済むのではないかと考えています。

肝臓の薬物代謝の話のところでは、これははっきりしないところがあるんですけども、甲状腺との話を先ほど〇〇から指摘されたと思います。多分グルタチオン系の酵素が誘導されていれば、甲状腺に影響が出るということのはっきりすると思うので、この実験をやるときに肝臓の酵素誘導についても一度きちんとして、グルタチオン、解毒系の亢進があるのかということを確認してもらおうという形で実験を追加すれば、かなりすっきりすると思います。

最後のところで、先ほどオリサストロピンという話をしたと思います。オリサストロピ

ンの評価書や農薬抄録は既に公開されておりますので、そこにメカニズム試験等々をやった経緯がきちんと書かれていると思います。ですから、まずクミアイ化学の方たちは、オキサストロビンの貧血と十二指腸の腫瘍形成のところをきちんと読んで、何でこの調査会がガストリン血症の話に仮説の主体を置いたのかということをよく理解した上で、実験をしていただきたいと思います。

そんなところなんですけれども、いかがでしょうか。

○ ○○

今、○○の方からメカニズムと、それを確認するための試験の方法が提案されましたけれども、これに対しまして、○○、何かコメントありますか。

○ ○○

いろいろメカニズム試験をやっておりますけれども、先生が言われたように全くおかしいと私も思いました。先ほどプロトンポンプインヒビターのお話をされたと思うんですが、メカニズム試験をするときに、胃の病理検査、特に特殊染色などもきちんとやってくれということを要求して下さい。ECL細胞の過形成が起こる可能性もありますので、もしかしたらそこで何か変化があったら、長期試験ではどうなんだという疑問も出てきますけれども、通常のHE染色ではわかりにくい変化でも、特殊染色をすればわかってきますので。

○ ○○

2週間～4週間で終わるではないかという先生からの判断ですけれども、

○ ○○

まずは、短期メカニズム試験でしょうか。

○ ○○

○○、何かコメントありますか。

○ ○○

ありません。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

異議ないです。

○ ○○

では、今の追加試験を要求するということでお願いしたいと思います。

○ ○○

動物種は、ラットとマウス両方でしょうか。

○ ○○

ラットです。

○ ○○

あと他に。どうぞ。

○ ○○

先ほどのメカニズム研究は、雌雄は雄でよろしいですね。肝臓の薬物代謝測定も実施するならば、雄の方がベターだと思います。

○ ○○

基本的には雄でやって十分かなと思いますけれども、恐らくプロトンポンプインヒビターのところでいろんな知見があると思いますから、その他についてはきちんと文献考察してくださいということに対応できるんじゃないでしょうか。

○ ○○

あと○○、その他の試験のところに幾つか直しが入っておりますけれども。

○ ○○

結構です。

○ ○○

当たらなかったらどうしようかという問題があるんですけども、それはそれで1回やってみてもらえばいいですかね。どうでしょうか。

○ ○○

1点教えてほしいんですが、プロトンポンプインヒビターって膵液で増えるんですか。

○ ○○

プロトンポンプインヒビターのところの問題は、基本的には胃のところの話を一旦返しているんで、膵液のところは胃から出てくるその他のセクレター、膵液外分泌の刺激作用があるものと、あとはセクレチンだとか、幾つかいろんなものがあると思います。

○ ○○

CCKとか。

○ ○○

CCKはちょっと難しいんですけども、いずれにしても、そういうものが介在しているはずだと思います。

○ ○○

わかりました。プロトンポンプインヒビターをいろいろ調べた経緯がありまして、膵液の話は知らなかったもので質問させていただきました。

○ ○○

いずれにしても、胃液が増えると、十二指腸の方に流れ込んで、その場合いいのは、もっと別の作用、実際はそのときには、雌の神経刺激も半分関与すると思うんですけども、そういうような形で膵液分泌亢進します。

○ ○○

たくさんコメント、要求事項が出されましたけれども、他に何かお気づきの点はございますか。

どうぞ。

○ ○○

あと一つ、38ページの「P450のアイソタイプを考察としていいかどうか」ということなのですが、私としては、これは言い過ぎだと思います。1つ、2つのアイソタイプが動いたからといって、それにフェノバルビタール・タイプとか何とかということを行うのは、やはりまずいかなと思います。しかもそれを言っても、あまり意味がないと思います。

○ ○○

これは基本的なタイプ分けなんですけれども、私も、ここには記載する必要はないと思います。記載すると言葉が一人歩きする可能性があると思うので、あえて記載する必要はないと思います。

○ ○○

先生、いかがでしょうか。

○ ○○

了承しました。

○ ○○

遺伝毒性試験のところで、代謝物のBを評価しておりますが、これは光条件下ではないということをやはり確認しておく必要があると思います。E、Zの異性体ですから、秤量操作から実験過程で光の影響を排除して実験しているということを明確にしておく必要があると思います。

○ ○○

それと、暴露評価対象物質に、異性体のBというものを入れているんですけども、それはそうなると思うんですけども、入れるにすれば、毒性の試験があまりにも少ないで

すね。毒性データが必ずしもないので、もっとないのかなという気がしました。あれば出してほしいと思います。急性毒性で、SDラットで2,000以上と、むしろ他の代謝物よりも弱い結果が出ておりますので、もっとデータがないかなという気がします。

○ ○○

○○、先ほどのコメント関連資料の○○からのもので、90日の試験があつて、これは抄録と評価書に反映させてほしい。これが代謝物Bの試験です。ですから、それなりに毒性が低いということについては確認できるのかなと思っております。

○ ○○

他に。全体を通しまして、まだここが残っているということがありましたら、よろしいでしょうか。

事務局、何か質問が残っていませんか。

○ ○○

特にないですね。

○ ○○

それでは、申請者への要求事項をまとめていただきまして、また先生方に確認を取ってください。お願いします。

ということで、今日も非常に遅くなってしまつて済みません。それで、ADIも決まりませんでしたので、また積み残しでございます。でも、アセフェートのADIが大きく前進しましたので、御協力いただきましてありがとうございました。

それでは、事務局の方から今後の予定等についてお願いいたします。

○ ○○

本部会の日程ですが、本部会は今年度は今日で終わりです。年が明けは、2月22日、3月26日に予定しております。幹事会の方は、12月8日に予定されております。

以上です。

○ ○○

長い時間どうもありがとうございました。本日の会議はこれで終了したいと思います。御協力ありがとうございました。よいお年をお迎えください。