

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第二部会 第 12 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 20 年 3 月 7 日（金） 14:00～17:37

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（アセトクロール及びトリルフルアニド）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）

山手座長、泉専門委員、田村専門委員、納屋専門委員、布柴専門委員、根岸専門委員、
細川専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、吉田専門委員

（食品安全委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

日野事務局次長、北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、
渡邊評価専門官

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 アセトクロール農薬評価書（案）

資料 3 トリルフルアニド農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第 12 回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会 7 名全員の先生に御出席をいただいております。

また、親委員会から 4 名の先生、総合評価第一部会から鈴木座長、総合評価第二部会から吉田先生に御出席いただいております。

○ 山手座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。

本日の議題は「（1）農薬（アセトクロール及びトリルフルアニド）の食品健康影響評価について」です。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、公開で行いますのでよろしくお願いします。

それでは、事務局より資料の確認をお願いします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」、

資料 2 として「アセトクロール農薬評価書（案）」、

資料 3 として「トリルフルアニド農薬評価書（案）」を配布しておりますので、よろしくお願いします。

○ 山手座長

それでは、早速審議に入ります。

本日は、総合評価第一部会より鈴木座長、総合評価第二部会より吉田専門委員が御出席されております。

また、親委員会の委員にも御出席いただいておりますので、それぞれ専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

それでは、まずアセトクロールについて、経緯も含めて、事務局より説明をよろしくお願いします。

なお、説明へのコメントは簡潔をお願いします。そして、迅速な審議に御協力をよろしくお願いします。

それでは、事務局から御説明をよろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、説明させていただきます。

アセトクロールは、平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省より、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されまして、平成 18 年 5 月 29 日に施行されたことに伴いまして、19 年 12 月 18 日付けで厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書（案）につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにして作成しております。

本日は、テーブルに農薬評価書（案）のほか海外評価書、参考といたしまして、農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので、適宜御活用ください。

また、本日、吉田先生よりいただきましたコメントにつきましても、別紙で先生方にお配りいたしておりますので、適宜御活用ください。

それでは、お手元の資料 2 のアセトクロールの評価書に基づきまして、説明をさせていただきます。

なお、本剤につきましては、各臓器で腫瘍が多発しておりまして、その辺でかなり議論が必要になることもございますので、説明は適宜簡略化させて進めさせていただきたいと思っております。

それでは、5 ページでございます。

「Ⅰ．評価対象農薬の概要」でございます。

本剤は除草剤でございまして「6. 構造式」に示されているとおりの酸アミド系の除草剤でございます。

アセトクロールは、モンサント社によって開発されたものでございまして、植物の炭素数 20 以上の長鎖脂肪酸の生合成酵素阻害作用によって、殺草活性を示されております。

また、本剤は、農薬として我が国では登録されておりません。

6 ページでございます。

「Ⅱ．安全性に係る試験の概要」でございます。

EPA の評価書を基に、毒性に関する主な科学的な知見を整理いたしました。

運命試験につきましては、アセトクロール、エチルメチルアニリン誘導体（EMA）型の代謝物、ヒドロキシエチルアニリン誘導体（HEMA）型の代謝物及び代謝物 57 のフェニル環の炭素を ^{14}C で均一に標識したものを用いて実施されております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) 動物体内運命試験(ラット)①」です。こちらでは、 ^{14}C -アセトクロールを 10、400 mg/kg 体重/日の用量で単回経口投与して試験が実施されております。

排泄は速やかでございまして、投与してから 2 日間で総投与放射能(TAR)の 70%超が排泄されております。また消失は二相性を示しております。ほとんどの組織では、高濃度の放射能の残留は認められておりませんでした。赤血球では幾分の残留が認められております。

「(2) 動物体内運命試験(ラット)②」でございまして。こちらでは、 ^{14}C -アセトクロールを 10 または 200 mg/kg 体重/日で単回経口投与、更に 10 mg/kg 体重/日で 14 日間反復経口投与として試験が実施されております。

こちらの試験では、アセトクロールの吸収と消失は速やかでございまして、投与してから 5 日間で約 95%のものが排泄されております。 $T_{1/2}$ につきましては 20~30 時間、主要な排泄経路としては尿中になっておりまして、胆汁中排泄を介した糞中排泄が有意に認められております。また消失につきましては、二相性を示しておりまして、分布につきましては、①の試験と同様に赤血球に分布する性質を持っているかと思われます。

「(3) 動物体内運命試験(ラット)③」でございまして。こちらは経皮投与によって試験が実施されておまして、10 時間の投与期間中に 19~23%が経皮吸収されております。

「(4) 畜産動物における動物体内運命試験」でございまして。

「①反芻動物(ヤギ及び乳牛)」でございまして、ヤギにつきましては ^{14}C -EMA 型代謝物もしくは ^{14}C -アセトクロール。一方、乳牛につきましては、 ^{14}C -代謝物 57 というものを混餌投与して試験が実施されております。概要につきましては、8 ページの表 1 にございますような試験設定で、それぞれ試験が実施されております。

①の試験では、尿、糞中の代謝物というのは EMA 型の代謝物でございました。

②の試験では、EMA 型の代謝物が肝臓や腎臓といったところから検出されております。また尿を分析することによって、尿中の主要な代謝物としては EMA 型代謝物、また微量ではございますが、HEMA 型の代謝物といったものがそれぞれ検出されております。

③の試験では、親化合物が検出されていないという結果になっておまして、主要な代謝物としてはアセトクロールのシステイン抱合体、代謝物 44 というものが尿中や糞中、腎臓からそれぞれ検出されております。

④の試験では、親化合物が非常に低い濃度ではございますが、糞中から検出されておりました。またシステイン抱合体でございまして、代謝物 44 が主要代謝物として、尿や乳汁といったところから検出されております。

⑤の試験は、乳牛を使った試験でございます。こちらは代謝物 57 といったものが尿中や糞中、腎臓からそれぞれ検出されております。

続きまして、②の鶏を使った試験です。

この試験では、 ^{14}C -EMA 型の代謝物、 ^{14}C -代謝物 57 及び ^{14}C -アセトクロールを混餌投与して試験が実施されております。試験の設定につきましては、9 ページの表 2 に示されている 4 通りの試験が実施されております。

①の試験でございますが、いずれの用量群におきましても、排泄物から 95～98% TAR の放射能が回収されております。それぞれの臓器等から検出された代謝物は、14 行目以下に書かれているとおりでございます。多岐にわたる代謝物が検出されていることがわかりになるかと思います。

②の試験も排泄物及びケージの洗浄液から 92% TAR が回収されておまして、排泄物中からは EMA 及び HEMA 型の代謝物が検出されております。

③の試験は、排泄物中から 98% TAR を超える放射能が回収されております。

④の試験も、排泄物及びケージの洗浄液からは 76～89% TAR が回収されておまして、そのほかの主要代謝物としては、代謝物 27 といったものが検出されております。

動物代謝につきましては、細川先生より一部修文案をいただいております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

本剤の「1. 動物体内運命試験」について説明いただきましたけれども、原体、更には各動物で代謝物 EMA とか HEMA、そのほか出ていますけれども、こちら辺に關しまして、細川先生から追加コメント、審議すべきことがあればお願いします。

○ 細川専門委員

特に問題はないと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは、この代謝物等の関わりもあるんですけれども、先ほど事務局からお話がありましたように、発がん性試験でいろんな腫瘍が出ていますので、本日はその辺りを中心に議論を進めていきたいと思っております。そういう意味で、先に話を進めさせていただきます。

続きまして「2. 植物体内運命試験」「3. 土壌中運命試験」まで、御説明をよろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、9 ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。

「(1) トウモロコシ①」です。こちらは ^{14}C -アセトクロールを用いまして、試験が実施されております。親化合物につきましては、穀粒や茎葉からは検出されておりませんで、約 65 種類といった非常に多種類の代謝物が穀粒や茎葉から検出されておりますが、いずれも個々のレベルで見ますと 10%TRR 未満という結果になっております。

「(2) トウモロコシ②」でございます。この試験におきまして、 ^{14}C -アセトクロールを使って試験が実施されております。

9 行目にございますように、親化合物につきましては、茎葉、飼料及び穀粒では検出されております。穀粒においては、4 種類の EMA 型の代謝物 55 及び 57 といったものが検出されております。

「(3) 輪作作物①」です。こちらは ^{14}C -アセトクロールを使いまして、アセトクロールを処理した後にレタス、ダイコン、小麦を栽培して試験が実施されております。

33 行目にございますように、こちら親化合物は処理 120 日後に栽培されましたダイコンの茎葉のみから検出されただけでございます。ほかは 17 種類の代謝物、内訳としては 12 種類の EMA 型代謝物、3 種類の HEMA 型代謝物、2 種類の HMEA 型代謝物といったものが、それぞれ同定されております。

「(4) 輪作作物②」でございます。この試験では、アセトクロールの乳剤を処理いたしまして、トウモロコシを栽培して、その後に輪作作物である小麦、大豆とソルガムを栽培して試験が実施されております。

結果につきましては、表 3 に示されているとおりでございます。こちらでも EMA や HEMA、HMEA 型の代謝物が検出されております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

「(1) 土壌中運命試験」です。アセトクロールの土壌からの主な消失としては、主に微生物による分解や流出及び溶脱によるものと考えられておりまして、非生物学的プロセス、加水分解や光分解では安定であるという結果になっておりまして、推定半減期としては 8~18 日と算出されております。

好氣的な土壌中代謝物につきましては、塩素の酸化的置換によるオキサミド酸やグルタチオン抱合の後に代謝されたスルホン酸だと結論づけられております。

「(2) 土壌吸着試験」につきましては、参照した資料には記載ございませんでした。

「4. 水中運命試験」でございます。こちらでは水中での代謝物として、ESA と OXA が

親化合物より高濃度で検出されております。

「5. 土壌残留試験」でございます。親化合物は土壌に処理されますと、速やかに分解されたのですが、土壌によっては残留する場合がございます、推定半減期としては36日以下であると結論づけられております。

「6. 作物残留試験」につきましては、国内における試験成績は提出されておられません。

ここまでの試験につきましては、田村先生よりそれぞれ修文案等をいただいております。以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございました。

「2. 植物体内運命試験」から「6. 作物残留試験」まで、今、御説明いただきましたけれども、植物における代謝物、更に土壌中での代謝物に関しまして、田村先生から修文、コメントをいただいているようですけれども、何か審議すべきことがあればよろしく願います。

○ 田村専門委員

親化合物はすぐ消失していますが、先ほどから出ていますけれども、EMA型、HEMA型代謝物が残留しているという点が本剤の特徴だと思います。

○ 山手座長

そうですね。

「4. 水中運命試験」でESA、OXAというものがあるんですけれども、これに関しまして、事務局から何か御説明があれば願います。

○ 渡邊評価専門官

後ほど遺伝毒性の方で布柴先生にコメントいただければと思っています。取扱いについてどうするかということ、また御討議いただければと思います。

○ 山手座長

わかりました。

そのほか審議すべきことがあれば、お願いいたします。ないでしょうか。

ないようでしたら「7. 一般薬理試験」から「8. 急性毒性試験」「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」まで、説明をよろしく願います。

○ 渡邊評価専門官

それでは「7. 一般薬理試験」でございますが、こちらの試験では、参照した資料には記載がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」の「(1) 急性毒性試験」でございます。アセトクロールの原体について、急性毒性試験が表 4 のように実施されておりますが、表 4 を見ましても、特段問題となるような結果ではないと思います。

「(2) 急性神経毒性試験」でございます。こちらは Wistar ラットを使って試験が実施されておまして、最高用量群の雌雄におきましては、体重の減少や体重増加量の減少、摂餌量の減少等が認められております。

また 1,500 及び 500 mg/kg 体重投与群の雌におきましては、自発運動量の減少等が認められております。

以上のことから、1,500 mg/kg 体重投与群の雄で体重減少等が認められておまして、500 mg/kg 体重投与群の雌においては、自発運動量の減少が認められたということで、無毒性量として雄で 500、雌で 150 というように結論づけられております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。ウサギを使いまして、眼と皮膚に対しての刺激性試験が実施されておまして、眼に対しては軽微な刺激性、また皮膚に対しては、組織学的変化を伴う重度の刺激性、こちらは 1989 年の試験結果でございます。一方で 82 年の試験結果においては、軽度の刺激性が認められたと結論づけられております。

一方、モルモットを使った皮膚感作性試験でございますが、こちらは重度の皮膚感作性が認められたという結論になっております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

「7. 一般薬理試験」は、記載がないということです。

「8. 急性毒性試験」の「(1) 急性毒性試験」と「(2) 急性神経毒性試験」に関しまして、特にコメント等はきていないようですけれども、何か議論すべきことがあればよろしく申し上げます。先ほど事務局から話がありましたように、この剤は国内での承認がなされていなくて、外国の評価書に基づいて評価しないといけない剤なんですけれども、このとおり書かれているとしか言いようがないんですが、いいでしょうか。

それでは「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですけれども、ここは私の方から「組織学的変化を伴う」ということが EPA の評価書に書いてありましたので、非常に重度な刺激性があるということで、これをつけ加えた方がいいということで追加させていただきました。

どなたか御意見ございますか。

特にないようですので、続きまして「10. 亜急性毒性試験」は、すべての説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「10. 亜急性毒性試験」でございます。

この試験から、お配りいたしました別紙「吉田専門委員よりいただいた修文及びコメント」を参考にいたしながら、説明を進めさせていただきます。

「(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①」でございます。この試験ではSDラットを用いて、混餌で試験が実施されておりまして、最高用量群で雌雄とも体重増加抑制が認められたということで、NOAELとしては800 ppmであると考えられております。

「(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②」です。こちらでもSDラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、先の試験と同様に最高用量群の雌雄で体重増加抑制が認められたということで、無毒性量としては雌雄とも200 ppmと考えられております。

「(3) 119日間亜急性毒性試験(イヌ)①」でございます。この試験では、ビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって試験が実施されております。

毒性所見につきましては、下の表5にまとめられているとおりでございます。75 mg/kg体重/日以上投与群の雄で死亡例と体重増加抑制等、また雌では体重増加抑制が認められたということで、無毒性量としては雌雄とも25 mg/kg体重/日と考えられております。

「(4) 90日間亜急性毒性試験(イヌ)②」です。ビーグル犬を用いたカプセル経口投与によって試験が実施されておりまして、各所見につきましては、表6に示されているとおりでございます。

血漿、赤血球及び脳のコリンエステラーゼ測定におきましては、検体投与の影響は認められておりません。

本試験におきましては、60 mg/kg体重/日投与群の雌雄におきまして、体重増加抑制等が認められたということで、無毒性量としては雌雄とも10と考えられております。

「(5) 21日間亜急性経皮毒性試験(ラット)」でございます。この試験では、Wistarラットを使って試験が実施されておりまして、対照群及び全投与群において、投与部位の皮膚に刺激性変化が認められております。

また100 mg/kg体重/日投与群におきましては、表皮の過形成を伴ってございました。

この試験におきましては、100 mg/kg体重/日投与群の雌雄で検体投与の影響が認められ

ませんでしたので、一般毒性に対する無毒性量は雌雄とも 100 と考えられております。

「(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらはニュージーランド白ウサギを使って試験が実施されております。

最高用量群におきましては死亡率が増加したことと、13 行目の括弧内にございますような臨床症状が投与 5 日から認められたということで、これらの所見は検体投与の影響が考えられております。

また剖検及び病理組織学的検査におきましては、全投与群の動物で投与部の皮膚に刺激性変化が認められたということで、本試験におきましては 1,200 mg/kg 体重/日投与群の雌雄で死亡率及び毒性症状が認められたということで、一般毒性に対しての無毒性量は雌雄とも 400 と考えられております。

ここまでは以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは「10. 亜急性毒性試験」の「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」から審議していきたいと思いますけれども、これに関しましては、確かに EPA の評価書に書いてあるとおりですので、私も特に問題はないと思いますが、いいでしょうか。

ないようでしたら、続きまして「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」です。これも特にコメント等はきていないようですけれども、いいでしょうか。これでいいと思います。

「(3) 119 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ①」ですけれども、これに関しまして、私と吉田先生から若干の修文があります。吉田先生は、これでいいということですね。

これは記載で不十分なところがありましたので、そこら辺はその向こうを読んで、私の方で修文させてもらいましたけれども、これでいいでしょうか。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) ②」ですけれども、これに関しましても特にコメントはきていないようにですけれども、いいでしょうか。EPA の評価書のとおり、記載されていると思います。

「(5) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」ですけれども、これも若干英文に基づいて、私の方で修文させてもらいました。アンダーラインのところですよ。いいでしょうか。

「(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」です。「呼吸性鬱血」というのは、私はあまり聞いたことがないんですけれども、英語では **respiratory congestion** という表現になっていました。これはチアノーゼの意味ではないかと思うんですけれども、何かこれ

に関しまして、ある特異的な所見であって、特異的な症状を現しているという御意見をお持ちの専門委員の方はおられますか。吉田先生、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

私は山手先生の表現でよろしいかと思いました。そのまま直訳したのでは、意味がわからないというのは賛成です。

○ 山手座長

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

respiratory congestion の「**respiratory**」というのは「呼吸性」という意味ではなくて「呼吸器の」と見るのではないか。

○ 吉田専門委員

これは剖検所見ではないです。

○ 鈴木調査会座長

そうか。

○ 山手座長

呼吸が急に止まると口の辺が紫色になりますので、私はチアノーゼだと思いました。

○ 鈴木調査会座長

そういう意味ですか。それで「呼吸性」なんですね。

○ 山手座長

はい。

○ 廣瀬委員

congestion とチアノーゼは、また違うと思います。

○ 山手座長

本当の意味は違います。

わかりました。特に深い議論を要したくないので、このまま書いてあるとおりでいいと思います。

○ 都築課長補佐

先生、それでしたら、括弧内に英語を入れておきましょうか。

○ 山手座長

できるんでしたら、そうしていただければと思います。よろしくお願いいたします。

それ以外、ウサギの亜急性経皮毒性試験でどうでしょうか。お願いいたします。

○ 納屋専門委員

本質的なことではありません。17行目は「ppm」となっていますが、これは間違えだと思えます。

○ 山手座長

ありがとうございます。修正をよろしくお願いいたします。

ないようでしたら「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」に関しまして、まずイヌの方をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」です。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①」です。こちらはカプセル経口投与によって試験が実施されておりまして、最高用量群の雄で体重増加抑制等、雌でも体重増加抑制等が認められたということで、無毒性量として12 mg/kg体重/日であると考えられております。

「(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②」でございます。この試験は、ビーグル犬を用いたカプセル経口投与で実施されております。この試験におきましては、10 mg/kg体重/日以上投与群の雄及び雌で流涎増加等が認められたということで、雌雄ともNOAELとしては2 mg/kg体重/日であると考えられております。

ここまでは以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

イヌの慢性毒性試験は2件ありますけれども、まず(1)は1981年に実施されています。GLP下で行われていますけれども、これに関しては、この記述でいいでしょうか。EPAの評価がそのまま記載されています。幾つかの臓器に影響が出ているようです。

続きまして「(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②」です。これに関しましては、一部の所見で吉田先生から修文がございます。

精巣重量は「減少」とあります。「50 mg/kg体重/日」の真ん中辺りにある「精巣絶対及び比重量増加」は「減少」ということで、よろしくお願いします。

「プルキンエ細胞消失」ではなくて「脱落」の表現がいいということです。わかりました。

「精巣未成熟」を追加した方がいいという御意見です。

これに関しまして、何か御意見ございますか。

○ 吉田専門委員

特にはないです。

○ 山手座長

これはこのままということですね。わかりました。

1つ問題なのは、次の雌の「血漿中 AChE と BChE 増加」です。これに関しては、吉田先生からは削除と書かれていますけれども、何か御説明ございますか。

○ 鈴木調査会座長

説明をしておいた方がよいと思います。

アセチルコリンエステラーゼ、ブチリルコリンエステラーゼの血漿中のものをはかって、なおかつ、これが上昇しているという形で EPA では記載しているんですが、これは神経症状との関係で言っているわけではなくて、基本的には肝機能の検査との関連で評価している項目です。その意味で、血中で上昇してきているというのは、所見としてとっておいた方がいいと思います。

○ 山手座長

わかりました。

吉田先生から何かございますか。

○ 吉田専門委員

そういたしましたら、わざわざパーセントは要らないことになると思います。

○ 山手座長

私も以前のメタミドホスみたいなアセチルコリンの関連でとらえていたもので、今、鈴木座長から肝臓への影響に対する指標だということですので、このまま「血漿中 AChE 及び BChE 増加」という形だけでとどめておいていただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

「(2) 1年間慢性毒性試験(イヌ)②」について、それ以外の所見あるいは NOEL の設定に関しまして、御意見等があればよろしくお願いいたします。ないようでしたら、一部修文のところだけよろしくお願いいたします。

続きまして、ラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験ですけれども、3 件あります。御説明よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

「(3) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)①」です。SD ラットを用いまし

て、混餌投与によって試験が実施されております。

非腫瘍性病変につきましては表 8、腫瘍性病変につきましては表 9 に示されているとおりでございます。8 行目にございますように、腫瘍性病変につきましては、最高用量群の雌雄で甲状腺と鼻に腫瘍が見られております。

本試験におきましては、1,750 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められたということで、NOAEL は雌雄とも 175 ppm と考えられております。

「(4) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) ②」でございます。この試験でも SD ラットを用いて混餌投与によって試験が実施されておまして、9 行目にございますように、腫瘍性病変につきましては、最高用量群の雌で甲状腺また雌雄で鼻に腫瘍の増加が認められております。

本試験におきましては、1,000 ppm 投与群の雌雄で体重増加抑制等が認められておりますので、NOAEL として雌雄とも 200 ppm であると考えられております。

「(5) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) ③」でございます。この試験におきまして、SD ラットを使って混餌投与によって試験が実施されております。

8 行目にございますように、腫瘍性病変につきましては、最高用量群の雌雄で肝臓、雄では甲状腺、1,500 及び 5,000 ppm 投与群の雄では鼻にそれぞれ腫瘍が増加していると書かれております。

本試験におきましては、500 ppm 以上投与群の雄で体重増加抑制等、雌では甲状腺の重量の増加が認められたということで、NOAEL としては雌雄とも 500 ppm 未満であると考えられております。

ラットの試験は、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

ラットの慢性毒性／発がん性併合試験が 3 本行われていますけれども、それぞれの試験において腫瘍の形成が見られているようです。

まず修文ですけれども「上皮小体」は「下垂体」ということで、よろしくお願いいたします。

(3) の試験でハイパーリフレクションとあるんですけれども、これは過反射の方がいいんでしょうか。あるいは私が直したんですけれども、反射亢進の方がよろしいですか。どちらの方が一般的用語か私も確認はしていませんけれども、どなたか御意見ございますか。ハイパーリフレクションというものです。

ないようでしたら、私の修文でお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

お願いいたします。

○ 吉田専門委員

(3) です。表 9 の記載にも関わるのですが、今回は鼻腔の嗅上皮の腺腫が特徴的な所見として挙がってきます。これは 24 か月のものについてのみのパーセントです。ですから、50 例中だったら 25 例に認められたということなのですが、EPA の 65 ページに書かれているものは、既に慢性毒性を調べた 12 か月時でアデノーマが増えておりますので、それについてもやはり記載された方がいいだろうと思います。

そう申しますのは、更に 2 世代の繁殖試験のところで既にアデノーマが認められているので、かなり早くからそういう腫瘍が出るということなので、追記をよろしくお願いいたします。

○ 山手座長

わかりました。吉田先生から 52 週時の interim の試験です。ここでも嗅上皮の腫瘍性の変化があるということなので、それを記載してくださいということですので、よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

どこでやろうかと思っているんですけども、実は国内の登録の関係ではこれと非常によく似た薬で、ブタクロール、アラクロール、プレチラクロールという 3 つの剤が既に審議されております。ブタクロール、アラクロールは、今回審議している会社と同じところでございまして、アセトクロールは日本では登録がないので、抄録その他はないという話になっています。そちらの方と比較してみると、ブタクロール、アラクロールとアセトクロールというのは極めて類似したというか、ほとんど同じような毒性のプロフィールを示しているんです。

それからすると、今、鼻の方の腫瘍について、吉田専門委員から指摘がありましたけれ

ども、どういうふうにしたらいいのかというのは悩んでいるんです。何かいい知恵があればとは思っているんですけども、いかがでしょうか。

○ 山手座長

幾つかの腫瘍が複数出ていますけれども、それに関しましては、最後の「14. その他の試験」のところで発がん機序について検討した試験があります。動物の代謝試験も含まれていますし、遺伝毒性もあるので、そこでまとめて議論して、とりあえずここではこういう腫瘍が出たというだけで進めておいて、そこでやりたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

後で必ず議論するという形ですね。わかりました。

○ 山手座長

そうしたいと思います。今、非常に貴重な御意見をいただきました。確かにいろんな腫瘍が出ていますので、発がん性試験のところでは、こういう腫瘍があったという記述にとどめておくという形にします。最後に発がん性あるいは薬剤の特性を含めて、まとめて議論したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

1つだけ言い落としたんですけども、今4種類の剤を言いましたが、プレチラクロールは類似の構造なのに全然発がん性がないんです。これは既にADIを決めております。

ブタクロールとアラクロールは、実はまだ決まっていない。審議中の段階です。

○ 都築課長補佐

アラクロールはまだ審議に入っていません。

○ 鈴木調査会座長

ブタクロールの話です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

これによく似た剤で、発がんを示す剤はまだ審議中である。あるいはまだ審議するべきデータがないという御意見かと思いますが、今、言いましたように、こういう腫瘍があったという形で当座は話を進めておきたいと思います。

今の(3)のラットの発がん性／併合試験はいかがでしょう。いいでしょう。今、言われましたように、甲状腺と嗅上皮の腫瘍が出ています。

「(4)2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)②」ですけれども、これに関しましても、甲状腺、鼻腔に腫瘍ができています。いかがでしょう。これに関しまして、特

にコメント等はきていません。

「(5) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)③」になりますけれども、これは肝臓、甲状腺、鼻腔に腫瘍ができているということです。これに関しまして、いかがでしょうか。組織所見も含めまして、何かあればお願いします。

泉先生、どうでしょうか。ラットにこんなにたくさん腫瘍が出ているんです。御意見があればお願いいたします。

○ 泉専門委員

特にありません。鼻腔腫瘍は見えていないものですから、意見はありません。

○ 山手座長

いいでしょうか。特に修文、コメント等はないので、当剤はラットの腫瘍では肝臓、甲状腺、鼻腔に腫瘍が出ていることを念頭において、続いて2本のマウスの発がん性試験の説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「(6) 18カ月間発がん性試験(マウス)①」です。ICRマウスを使って混餌投与によって試験が実施されております。

11行目にございますように、腫瘍性病変におきまして1,000 ppm投与群の雌雄で肺、雌では子宮でそれぞれ腫瘍の発生頻度が増加しております。

この試験におきまして、100 ppm以上投与群の雄で気管支の上皮過形成が認められております。雌では検体投与の影響は認められていないということで、一般毒性に対しての無毒性量は雄で10、雌で1,000 ppmであると考えられております。

「(7) 23カ月間発がん性試験(マウス)②」です。この試験では、ICRマウスを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

腫瘍性病変は表17に示されたとおりでございまして、雌雄ともに最高用量群で肝臓に腫瘍が認められております。また肺におきましては、雄では増加が認められていないのですが、雌におきましては500 ppm以上から腫瘍の増加が認められております。子宮につきましても、同様に500 ppmから増加が認められております。

以上のことから、13行目にございますように、1,500 ppm以上投与群の雄で体重増加抑制等が認められております。

雌については、吉田先生の修文案に基づきまして説明させていただきます。こちらでは500 ppm以上投与群で子宮組織球肉腫の増加が認められたということで、NOAELとしては、雄では500 ppm、雌では500 ppm未満という結論になるかと思います。

また、一部山手先生からも修文案をいただいております。

マウスの試験につきましては、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

ラットに続きまして、マウスの2本の発がん性試験は、やはり幾つか腫瘍の発生が見られています。

その前に幾つか修文をいただいておりますけれども、私の方は(7)のマウスの試験の表16です。確かにEPAの評価書にも甲状腺のところに上皮小体を含むという記載があるんですけれども、これは要らないのではないかと思います。要りますか。

○ 吉田専門委員

どちらでもよろしいかと思います。確かに書いてあります。

○ 山手座長

通常、甲状腺は上皮小体を含んで間違いなくはかっていると思いますので、あえて記載は要らないと思いますので、甲状腺のみでお願いいたします。

(6)の発がん性試験では、特にコメントはきていないようなんですけれども、0、10、100、1,000 ppmの投与量で、最高投与群で肺の腫瘍、子宮の組織球肉腫が出ているということです。

(6)に関しまして、御意見、コメント、審議することがあればお願いします。いいでしょうか。

関連しますけれども、マウスの23か月です。これはより長期に観察していますけれども、私の方から1つコメントを出しています。22ページの9行目、腎の腺腫の発生頻度が最高投与群で14%あった。傾向検定で陽性と書いてあります。確かに英語でも書いてあるんですけれども、これを無視してもいいのかというのが私の意見なんですけれども、どなたかコメント、御意見等をいただければと思います。腎臓の腫瘍はICRマウスにはそんなにはないと思います。

お願いいたします。

○ 吉田専門委員

今回、腫瘍の発生がみんなパーセントで書いてあるので、実際に何例中何例だったかというのがわかりにくくなっておりまして、パーセントにすると何だか多いようについっと思ってしまうという目の錯覚を起こしてしまうことがあるので、気をつけなければいけないと思いました。

ですから、14%というのも実際に何例だったのか。バックグラウンドが何例でというのが書かれていない。EPAはこれについては否定しているんです。たしか投与の影響とはとっていないということになっていたのではないかと思います。

○ 山手座長

確かに私たちは外国の評価書で評価しないといけないので、本当は生データまでさかのぼれば、あるいはこの母数が何なのかがわかれば一番いいとは思いますが。

ちなみに言っておきますと、これは0と500と1,500と5,000の用量で、この記載によりますと、雄では0、0、14%。雌では0、0、7%です。どちらも最高投与群でのみ腫瘍が出ているという記載です。

どういう扱いかということになりますけれども、泉先生、御意見ございますか。

○ 泉専門委員

見ない腫瘍なので評価した方がいいと思いますけれども、どう扱うのかはわかりません。

○ 山手座長

どういたしましょうか。これを書けば書いたで、またこの剤の複雑な発がん性ということで問題になると思います。

私自身は、母数ははっきりしないし生データには戻れないということはあるんですけれども、今、言いましたように、雄で0、0、14、雌でも0、0、7。非常に気になるので、この腫瘍の発生があったということは書いておいた方がいいような気がするんですけれども、吉田先生いかがでしょうか。確かに生データに返れないというのが、最大の問題です。

○ 吉田専門委員

これは多分1群60匹ですから、14%だと恐らく7~8例で、雌については3例とか4例ぐらいですね。3例、4例ですと非常に微妙なんですけれども、7例は若干多いという印象が私にはありますので、やはり腎腫瘍というのは書いておいた方がいいのではないかと思います。

ただ、腎腫瘍の前に形成されるには、異型性過形成のような変化というのは、間接性腎炎は雌雄で出ているのですけれども、それ以外に前がん状態と言われる変化の記載はないので、ないなというのはありまして、いきなり腫瘍だけがぽこっとできたのか。そういうのは誘発なのかというのが、ちょっと不思議な気がします。

○ 山手座長

前がん状態というよりも、この腫瘍自身は悪性ではなくてアデノーマという所見にとどめられています。

それでは、今の話を総合させていただくと、やはり最高投与群に限って出ているということと、私も ICR のマウスの長い試験を見せてもらったことがありますけれども、そんなに腎臓の腫瘍がぼこぼこ出るものではない。今の話でいきますと、0、500、1,500、5,000。雄でそれぞれ 0、0、14%。雌でそれぞれ 0、0、7%であった。腎の腺腫が発生したという記述をしておいた方がいいような気がいたしますけれども、廣瀬先生、御意見があればお願いします。

○ 廣瀬委員

それでいいと思います。私も ICR で腎腫瘍が出るという話は聞いたことがありませんし、一応傾向検定で陽性になっていますので、やはり書いておくべきだと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

そういうことで、先ほどのような記述でよろしくお願いいたします。この剤に関しましては、腎の腺腫の発生もあるという話になっていくと思います。

それ以外に、吉田先生から子宮の組織球肉腫に関しての修文とコメントがあるんですが、御説明よろしくをお願いいたします。NOAEL も含めまして、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

申し上げます。マウスの試験は 2 回行われていますが、いずれも ICR 系のマウスを使用しております。子宮の組織球肉腫の発生頻度が上がっております。

最初の試験では、最高用量群のみなのですが、表 17 に記載されております後で行った試験では、低い用量から上がっている。これについての解説が 72 ページの中ほどに書いてあります。これはピアレビューのところでしょうか。CARC というところが見えておりまして、それは投与に関連するということが書かれております。

EPA の評価書では、例えば表 16 に書かれておりますように、最高用量群は生存率が低下しておりますので、過剰投与ではないかということがあるので、そういう条件下ならば 5,000 ppm では普通ではあり得ないような量だということで評価されているのでしょうけれども、その下の量まで出ていると、この 2 つをどう評価するかということが非常に難しいと思います。

1 つつけ加えますと、子宮組織球肉腫というのは ICR 系なりマウスでときどき見られる腫瘍なのですが、例えば子宮の腫瘍というのは、一般的に女性ホルモンなどに関連して起きるんですが、組織球肉腫ですので、これは恐らくそういうホルモンなどには関係ない起き方をします。どうしてこの腫瘍が起きるかというのは、恐らくメカニズム的には全くわ

かっていない。ラットではめったに見られない。マウスで非常に多い腫瘍で、特異的と言ってもいいような腫瘍であろうということを考えますと、確かに用量相関性に上がっているけれども、今回たまたまコントロールが 0 ですので、EPA の評価書だと投与に関連して増加はしているのだけれども、本当にこの剤が子宮の組織球肉腫を増やしたんだろうかというのは、はっきり申し上げて私はわからない。これもパーセントですから、頻度としては、そう高い頻度ではないことになると思います。

説明にあまりなりませんで、申し訳ございません。

○ 山手座長

ありがとうございます。

2 つ目のマウスの発がん性試験は、1 本目よりも更に長く観察していますけれども、今、お話がありましたように、子宮の組織球肉腫が出ているということです。なぜこういうものが雌に限って出たかというのは、非常に難しいところがあると思います。組織球肉腫は別に子宮に限らず、肝臓やほかの臓器あるいは骨髄などにも出ていいと思うんですけれども、そういう意味では、雄に出ていない。雌特有であることも含めると、その機序はよくわかりませんけれども、増えたというのは事実だと思います。

吉田先生のコメントでは、NOAEL は雌では決定できない。500 ppm 未満になるという解釈でいいでしょうか。

この試験に関しまして、いかがでしょうか。肺と子宮にどちらも低用量から腫瘍が出ています。

1 つ気になるのは、組織球肉腫というのは、子宮単発ではなくて多発することがあるのではないか。

○ 吉田専門委員

単発です。組織球肉腫と書かれていますけれども、例えば肝臓や脾臓に出ますのは広がります。廣瀬先生も御存じですが、多分子宮だけで全身性に広がるというのは、あまり私は見たことがありません。そんなに全身性に広がるパターンのものではない。ラットで見られるようなものではないです。

○ 山手座長

ラットでは、肝臓や骨髄で複数の臓器に出てくる。

○ 吉田専門委員

そういうパターンではないです。

○ 山手座長

私の解釈では多発するようなイメージがあったので、子宮に限っているというのは奇異ではないかという感じがしました。

それ以外にコメント等があれば、お願いいたします。いいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

2つの実験は、若干投与期間が違っている。時期も違っているし、いろいろ混ぜてしまうのは問題があるかもしれないけれども、素人目で見ると、子宮の組織球肉腫ということで表15と表17の話をつないで見ていきますと、雌の方では、最初の18か月のもので、コントロールで3例出ているし、10で2つ出て、100では出なかったけれども、1,000では8例で有意差がある形になっていて、これを用量別に並べてみると、割と合理的な変化をしているような気がします。誘発されたと見ても悪くはないだろうと思います。

EPAの評価書では、500、1,500の用量で出てきたものを明らかに薬物投与に関係してと言っているので、それは尊重してもいいと思います。

それから、実質的に2つ目の試験では、雌のNOAELは500 ppm未満になるんですけれども、後ほどマウスを見たときに、2つ合わせて合わせ技というようなこともできるのかもしれない。

○ 山手座長

ありがとうございます。

マウス、ラットで幾つかの腫瘍が出ているという話は、そのように意識しておいていただきまして、最後にまた議論したいと思います。

続きまして「12. 生殖発生毒性試験」の説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、23ページ「12. 生殖発生毒性試験」でございます。ラットの2世代繁殖試験が3つやられております。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)①」でございますが、こちらはアルビノラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。この試験におきまして、1,500 ppm以上投与群の親動物の雌雄で体重増加抑制、またF₂の児動物で低体重が認められたということで、NOAELは親、児動物とも500 ppmと考えられております。繁殖能に対しての影響はございませんでした。

「(2) 2世代繁殖試験(ラット)②」です。こちらはSDラットを用いた混餌で試験が実施されております。この試験におきましても、1,750 ppm投与群の親動物で体重増加抑制等、また児動物については低体重が認められたということで、NOAELとして、親動物、

児動物ともに 175 ppm であると考えられております。繁殖能に対しての影響は認められておりません。

「(3) 2 世代繁殖試験 (ラット) ③」におきましても、SD ラットを用いて混餌で試験が実施されております。

最高用量群で着床数の減少が認められていたのですが、これについて原因は不明ではあるんですけれども、繁殖能に対しての影響が示唆されていると結論づけられております。

この試験において、600 ppm 以上投与群の親動物で鼻腔の上皮限局性の過形成等が認められておりまして、児動物につきましては、低体重等が認められたということで、NOAEL としては親及び児動物とも 200 ppm と考えられております。なお、この試験におきましては、繁殖能に対しての無毒性量として、600 ppm であると考えられております。

納屋先生から、25 ページにございますようなコメントをいただいております。

続きまして、25 ページの発生毒性試験でございます。この試験はラットとウサギを用いて、それぞれ 2 つずつ試験が実施されております。

「(4) 発生毒性試験 (ラット) ①」でございますが、こちらは最高用量群で母動物及び胎児に毒性所見が認められておりますので、無毒性量としては双方とも 200 mg/kg 体重/日であると考えられておりまして、催奇形性は認められておりません。

「(5) 発生毒性試験 (ラット) ②」でございますが、この試験でも SD ラットを使って試験が実施されております。

この試験におきましても、最高用量群の 600 で母動物、胎児に毒性所見が認められているということで、NOAEL としては双方とも 150 mg/kg 体重/日であると考えられております。この試験でも催奇形性は認められておりません。

この項目につきまして、納屋先生より 23 行目にございますようなコメントをいただいております。

ウサギの試験でございます。

「(6) 発生毒性試験 (ウサギ) ①」は、ニュージーランド白ウサギを用いた試験でございます。この試験において、母動物の最高用量群で体重増加抑制が認められておりますが、胎児では検体投与の影響は認められていないということで、NOAEL として母動物では 50、胎児では 190 と考えられております。催奇形性は認められておりません。

「(7) 発生毒性試験 (ウサギ) ②」でございますが、こちらでも同種のウサギを用いて試験が実施されております。

この試験では、母動物、胎児とも検体投与の影響は認められていないということで、N

OAELとしては300。この試験でも催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでは「12. 生殖発生毒性試験」につきまして「(1) 2世代繁殖試験(ラット)①」ですけれども、これに関して、いかがでしょうか。

納屋先生からありますでしょうか。よろしいでしょうか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 山手座長

(2)の方は、いかがでしょうか。審議すべきことがあればお願いします。いいでしょうか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。

(3)に関しましては **polypoid adenoma** の訳をどうするかという意味だと思うんですが、けれども、納屋先生がこれを出された意図は、この訳ではないということでしょうか。

○ 納屋専門委員

EPAの原著を見れば違うというのがあるんです。ただし、ほかの発がん性試験等と整合性をとった方がいいということで、こういうふうにされているのかもしれないので、全体的な調和というところで御判断いただければいいと思います。私がこれでだめだと固執しているわけではありません。

○ 山手座長

わかりました。

吉田先生、どういう訳がいいんでしょうか。

○ 吉田専門委員

乳頭状腺腫の訳ですと、**papillary** と訳せてしまいます。それは恐らく腫瘍の形態を反映している像だと思うので、例えばそのまま **polypoid** を取ってしまって **adenoma** でもいいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 山手座長

泉先生どうですか。腫瘍ですか。

○ 泉専門委員

ポリープ状になっているというのは、盛り上がっているという意味だろうと思います。だから、腺腫は腺腫なんだろうと思うので、乳頭状腺腫でも別に悪くはないと思います。

○ 山手座長

私は腺腫ではなくて、腺腫様という意味だと理解しました。要するに、アデノーマポリープ、腺腫様ポリープということで、本当の意味での腺腫ではなくて、一部粘膜が増殖しているけれども、腫瘍とまではいかないような状態という意味で、あえてこれは使い分けをしているのではないかと考えていました。ほかのところは、アデノーマという言葉を使ったりしてありますので、どんなものでしょうか。和訳として、どのような言葉を入れておきましょうか。

廣瀬先生、御意見ありますか。

○ 廣瀬委員

恐らくそんな感じだと思います。

○ 山手座長

そんな感じというのは、どちらですか。

○ 廣瀬委員

ポリープ様だと思います。

○ 山手座長

腫瘍までいかないけれどもということですね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 山手座長

私もそういう印象があります。そうなりますと、これは腺腫様ポリープという訳はどうでしょうか。括弧して、一応「**polypoid adenomata**」という形で入れておいていただければいいと思います。

○ 吉田専門委員

英語を入れるのが一番いいと思います。

○ 山手座長

括弧付けですけれどもね。

それでは、そのように対応をよろしく願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

続きまして「(4) 発生毒性試験(ラット)①」です。コメントはきていないようです。

「(5) 発生毒性試験(ラット)②」ですけれども、納屋先生、説明をよろしく願いいたします。これは事務局からのコメントへの対応ですか。

○ 納屋専門委員

事務局から御質問いただきました。着床前胚損失ではないのかという御指摘だったと思いますけれども、そうではなくて、胎児死亡の4つの分類の中の1つです。これは投与に起因して子どもが死ねば、こういう形で胚死亡が観察できますということなので、薬剤の影響として評価できると思います。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

そういうことでいいでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

続きまして(6)、(7)のウサギの発生毒性試験の2件は、特にいいでしょうか。評価書の記載のとおりでいいですね。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 山手座長

それでは「12. 生殖発生毒性試験」に関しまして、そのほかに何か議論すべきことがあればお願いします。ないでしょうか。

ないようでしたら「13. 遺伝毒性試験」の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、26 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。

アセトクロールの原体を用いまして、復帰突然変異試験や遺伝子突然変異試験、またヒトのリンパ球を用いました染色体異常試験や姉妹染色分体交換試験、不定期 DNA 合成試験、染色体異常試験、小核試験、優性致死試験、コメットアッセイ等、表 20 に示されて

いるような各試験が実施されております。

この表に基づきますと、幾つかの試験で陽性もしくは弱陽性という結果が見られているのですが、38 行目にもございますように、コメントアッセイ等の結果が陰性であったということで、生体においては、特に問題となるような遺伝毒性はないだろうと考えられております。

なお、表 20 と本文につきましては、根岸先生と布柴先生よりそれぞれコメントをいただいております。

表 20 の一番下の「優性致死試験」にマウスの試験がございまして「結果」のところは「陰性」と書いてございまして、ここは布柴先生の修正ですと、陰性のところに*がございしますので、そこだけ書き加えておいてください。

28 ページでございますが、こちらは根岸先生と布柴先生の御指摘に基づきまして、改めて加筆訂正をさせていただいている部分でございます。

5 行目にございますように、アセトクロールの代謝分解物でございます ESA、OXA、57 及び PJ は代謝物 55 と 57 の位置異性体の混合物でございますが、これらの代謝分解物を使いまして、復帰突然変異試験や遺伝子突然変異試験、染色体異常試験、UDS 試験、また小核試験が実施されておりました、結果につきましては、表 21 に示されているとおりでございまして、試験結果はすべて陰性であるということで、これらの代謝分解物については、遺伝毒性はないだろうということが考えられております。

ESA と OXA の取扱いにつきましては、先ほど山手先生から水中運命試験で御指摘がございましたとおり、これらの分解物については、確かに水中、地下水、表層水では親化合物よりむしろ高い濃度で出てくることが評価書、ESA のレポートでも挙げられているんですけども、植物体内ではこれらの分解物は検出されていないということで、2 つの分解物についての取扱いについても、少し御議論いただければと思います。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

「13. 遺伝毒性試験」について、今、説明いただきました。原体は *in vivo* では遺伝毒性はないだろうという所見、加えまして、根岸先生から代謝分解物に関しても遺伝毒性試験の概要を載せたらということで、追加記載をしていただいています。

この辺も含めまして、根岸先生から御説明をよろしく願いいたします。

○ 根岸専門委員

表の中の修文はこれでいいと思うんですが、EPAの評価の中で unacceptable となっているものをこれに入れるかどうかというところで、前のときには外したような気もしたので、これは外してもいいのではないかとすることを1つ提案させてもらいました。どうするかということをお議論いただきたいと思います。

表の中では波線を付けていただいていますけれども、この剤の場合、EPAの評価書でしか評価できなくて、EPAで unacceptable と言っているものなので、これは評価に使わない方がいいのではないかとというのが私の意見です。

それから、水中分解物についてですが、遺伝毒性が調べてあったので、今までですと入っていた気がしましたので、入れてもらった方がいいという提案をしました。

ここに代謝分解物と書いてあるんですけども、degradates と書いてありますので、表を入れてもらうとすれば、代謝はなくてもいいのではないかと思います。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

根岸先生のコメント等を受けまして、布柴先生から御意見があればお願いします。

○ 布柴専門委員

今しゃべってもらった分で大丈夫だと思うんですけども、今まで unacceptable のものは、どうしていましたか。

○ 山手座長

事務局どういう扱いをしていましたか。

○ 都築課長補佐

acceptable か unacceptable か、その理由にもよると思います。

○ 布柴専門委員

それがあまり明らかになっていないんです。

○ 根岸専門委員

コメントとして濃度設定が不適當であったということが入っているものもあれば、何もなく unacceptable となっているものがあるので、その辺が判断しづらい。データがないものですから、こういう場合にどうするかというのは、統一したものがあった方がいいのではないかと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

鈴木先生、この辺はほかの剤も含めてございますか。あくまでも生データに返れないので、使える、使えないというのは、この部会では判断が難しいと思います。海外の評価書だけを利用する場合どうしたらいいのかということなんですけれども、統一した見解は難しいと思います。

○ 鈴木調査会座長

具体的にどのデータが **unacceptable** であって、そのデータを仮に我々が EPA と同じ意見で省いてしまったとしたときに、遺伝毒性が評価できなくなってしまうのかどうか。このところを教えてもらいたいと思います。

○ 山手座長

いかがでしょうか。

○ 布柴専門委員

この剤に関しては **unacceptable**なのは優性致死の試験だけなので、これはそんなに問題はないと思います。ただ、次の **in vitro**の実験ではポジティブが幾つかあって、**in vivo**はことごとくネガティブなんですけれども、**in vivo**のデータというのはほとんど **unacceptable**です。そうなってくると、それを外してしまったら、**in vivo**のデータは1つか2つになってしまうんです。だから、どう判断すべきなのか。今まではどうされてきていたのかと思ったりしていました。

○ 山手座長

今までの剤との整合性もあるかと思いますが、この剤に関して、特に問題なのは優性致死試験のラットとマウスの2つだけですか。

○ 布柴専門委員

これに関しては、そうだったと思います。

○ 根岸専門委員

1つのラットの試験は **acceptable**になっていました。ですから、この剤に関しては、一応評価できると思います。

○ 山手座長

なくても評価できるという御判断ですね。

○ 根岸専門委員

はい。

○ 山手座長

今、言われましたように、この剤に限ってはということ言えば、ラット、マウスそれ

それぞれ一つひとつなくても、*in vivo* の評価はできるというお話なんですけれども、ほかの専門委員の方はどうでしょうか。

○ 根岸専門委員

追加でよろしいでしょうか。この剤に関しては、EPA 評価書の 38 ページ、39 ページにあって、*dose was insufficient* となっていますので、使った用量が不十分という考えで *unacceptable* としていますので、これは削除してもいいのではないかと思います。

○ 山手座長

今の御意見以外で、そのほかに専門委員の先生からございますか。

この剤に限ってという話になりますけれども、海外の評価書の中で *unacceptable* になっている。実際、本日の専門委員の根岸先生、布柴先生からはなくても評価できるという御判断ですので、このアンダーラインの試験はとりたいと思いますけれども、いかがでしょうか。特に御意見がなければ、アンダーラインのところの試験は外して評価することにしたいと思います。

次は分解物です。代謝は要らないということですね。お願いします。

○ 細川専門委員

これは分解物もあるんですが、英語を見るとメタボライトアンドデグラデートと書いてあって、例えば硫酸抱合したものは分解物とは言えないので、代謝物になります。代謝物と分解物が混じっていると思います。

○ 山手座長

これは代謝分解物という表現でいいと思います。

○ 根岸専門委員

代謝物、分解物です。

○ 山手座長

代謝物、分解物という形の表現でお願いします。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

従来、代謝物なのか分解物なのか。土壌の場合、土壌細菌の代謝物ではないか。そうとも言えないというようなややこしいことがあって、一応代謝物というふうに簡単に片づけないで、分解という話のことも含めて名前を使っていたように思いますから、今回の代謝分解物というのはそう悪くはないような気がします。

○ 山手座長

そうですか。それでいいでしょうか。

○ 根岸専門委員

はい。

○ 山手座長

わかりました。従前から使われているというような表現みたいです。

取扱いですけれども、ESA から PJ2 までつけ加えていただきました。根岸先生の御意見では、これは付けておいた方がいいだろうという御判断だと思うんですけれども、どうでしょうか。

多分それに関連して、田村先生にも 12 ページの水中運命試験の ESA、OXA をつけ加えていただいたんですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 山手座長

これは植物の中ではないけれども、水の中では残るという代謝物のようですが、扱いはどうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

1 つ考え方として、これは日本で登録を取っている剤ではないので、環境中運命の話のところは、特にシビアに考える必要はないんだと思います。

ただ、根拠があるのにそれを削ってしまうというのは問題だということであれば、いずれも成績はネガティブですから、特に出しておいたとしても問題はないし、あるいは議論したから、これでいいというのであれば省くということもあって、どちらでもいいとは思っています。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今、鈴木座長からお話がありましたように、どういたしましょうか。すべて陰性で、1 つはあくまでも水中の代謝物の残留であって、今、言われましたように、国内での登録がないものなので、そんなに神経質になる必要はないだろう。しかも、遺伝毒性はすべて陰性である。

それを今ここで議論しておくというだけで、評価書にはあえて載せる必要はないんだろうという御意見かと思うんですけれども、これに関しまして、根岸先生、布柴先生どうでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

ESA と OXA については水中の方でできてくる分解物で、この 2 つの分解物については削除するなり、ネガティブなので残しておいてもいいかとは思いますが、29 ページにございます 57 と PJ2 は、植物体内の方でも出てくるものなので削るのは問題かと思っています。

○ 山手座長

わかりました。

それでは、座長に一任させていただいて、これは残させていただくという形でいいでしょうか。表 21 は ESA、OXA も含めまして陰性であるし、代謝物も重要であるという意味では、残しておくという形で進めたいと思いますけれども、いいでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

もう一点ございます。ESA と OXA については、EPA のレポートにもございますように、遺伝毒性試験のほかに 90 日のラットの亜急性の試験、繁殖毒性のような試験がございます。レポートの 22～23 ページに実際に記載がございまして、この辺の取扱いについては、どういたしましょうか。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今、事務局から指摘していただきましたように、ラットの亜急性と繁殖試験の一部があります。ただ、ほとんど問題になるデータではないということですね。ですから、それもこの評価書の中の該当するところに、簡単につけ加えておいていただければと思います。

○ 渡邊評価専門官

参考データという形でつけ加えますか。

○ 山手座長

この場合、そういう扱いでいいんですね。

○ 渡邊評価専門官

それは先生方の御判断にお任せいたします。

○ 山手座長

それでは、参考データという形でつけ加えていただければいいと思います。

○ 渡邊評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

そんなに重要な試験は出ていません。そういう扱いでいいでしょうか。

それでは、そのほかのところに、発がん性試験で幾つか出ました腫瘍に関する発がんメカニズムの試験が載っていますけれども、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、29 ページの「14. その他の試験」でございます。

「(1) 鼻腔における発がん性に関する検討試験」では、メカニズム試験が詳細に実施されております。各試験の概要と結果については、表 22 に示されているとおりでございます。

鼻腔におけるメカニズム試験は、御覧になりますと、かなりいろんな種類の試験が実施されているので、一つひとつ説明するのは時間がかかってしまうので、32 ページにございます概要だけ説明させていただきます。

これらの試験結果から、ラットにおける鼻腔腫瘍の形成は、細胞毒性を有するベンゾキノニン代謝物が結合することによる二次的反応であり、遺伝毒性によるものではないことが、これらの試験結果から示されております。

ベンゾキノニン代謝物は、細胞タンパクと結合する反応性の高い化合物でありまして、酸化ストレス及び細胞死を引き起こしまして、鼻腔嗅上皮細胞内にリポフスチン色素の沈着を伴うことがございます。

ラットにおける鼻腔の腫瘍のメカニズム試験においては、反応物でありますベンゾキノニンがマウス、サル及びヒトよりラットの鼻腔組織で形成される率が高いことが示されております。ラットは鼻腔腫瘍の形成に感受性が非常に高いと考えられましたが、ヒトの肝臓では EMA 型代謝物が生成され、ほかの臓器に分配される可能性が明らかなので、アセトクロールがヒトの鼻腔腫瘍を発生させる可能性は除外できるという結論になっております。

続きまして「(2) 甲状腺における発がん性に関する検討試験」でございますが、こちらは表 23 に示されているような内容で試験が実施されております。

アセトクロールは、肝臓の UDPGT 活性を増加させることによって、甲状腺一下垂体恒常性を阻害すること。つまり、甲状腺ホルモンのクリアランス増加と、その代償として下垂体からの TSH 分泌を増加させることが示されております。したがって、甲状腺の腫瘍の発生は遺伝毒性メカニズムによるものでないと結論づけられております。

「(3) 急性肝毒性及び肝細胞増殖性に関する検討試験」でございますが、こちらではラットとマウスでそれぞれ肝臓に対して腫瘍が見られたということで、表 24 に示されて

いるようなメカニズム試験が実施されております。

アセトクロールは高用量で肝臓に急性毒性を引き起こしておりまして、肝毒性は、肝細胞のグルタチオンの枯渇と関連しております。その投与量においては UDS のわずかな増加が認められております。試験結果から、UDS は直接的な遺伝毒性によるものではございません。グルタチオンの枯渇の二次的な影響によるものであると考えられております。

一方、肝細胞増殖をマウスで検討した試験におきましては、BrdU の取り込みが増加したことから、肝細胞腫瘍の発生に非遺伝毒性の細胞増殖メカニズムが関与していることが示唆されております。肝細胞の腫瘍の有意な増加というのは、マウス及びラットの両方で過剰な毒性用量のみで認められております。

メカニズム試験につきましては、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

発がん性試験でマウス、ラットに幾つかの腫瘍が認められていますけれども、そのうち、特に鼻腔の腫瘍に関する試験がなされています。これに関しまして、事務局から説明がありましたように、基本的には遺伝毒性によるものではない。そして、ラットの感受性が高いからラットに特異的なんだという結論かと思うんですけれども、ヒトに外挿するほどの腫瘍ではないということかと思えます。

この解釈なんですけれども、遺伝毒性がないという形で言い切ることはどうなんでしょう。1つそういうのが気になるのと、これは鼻への分布を見ていないんです。細川先生の方で確認していただいていると思いますが、何かそういう記載などはどこかに見られましたか。

○ 細川専門委員

確認していないんですが、この中で訂正してもいいですか。

○ 山手座長

お願いいたします。

○ 細川専門委員

表の一番最後の「In vitro 代謝試験」のアセトクロールスルフィドの p-OH-アセトクロールの「加水分解」というのは「水酸化」の間違いです。

下から 2 行目の「クマリン加水分解酵素」は「クマリン水酸化酵素」の間違いです。

両方とも「水酸化」です。

○ 山手座長

ありがとうございます。よろしくお願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

ついでのよろしいですか。

○ 山手座長

お願いします。

○ 鈴木調査会座長

30 ページの表 22 の一番下「キノニンミンー蛋白結合性、オートラジオグラフィー」で、動物が「リスザル」になっているんだけど、これは「リーサスモンキー」なので「赤毛ザル」です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

後ろの方は「リスザル」ですから、それは間違っていないです。

○ 山手座長

そこら辺の修文については、事務局でよろしくお願いいたします。

○ 細川専門委員

代謝のことについて意見を言わせていただくと、ラットでキノイミンが特異的に鼻でできるという実験は、特にやっていないんです。肝臓でも当然できるはずで、体に入っただけで分布して鼻腔にいて、この理論だと鼻腔で特異的にキノイミンができると書いてあるんですけども、これは混餌で与えているときに鼻から入ってくることはないんですか。試験のあれがわからないんですが、鼻から直接入ったものがあるわけですか。

○ 山手座長

それはあり得ると思います。

○ 細川専門委員

もし肝臓と鼻で同じような代謝が起こっていれば、肝臓でも似たような代謝が起こりますので、肝臓でもっと影響が現れてもいいような気がします。

○ 山手座長

貴重な御意見ありがとうございます。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

非常に刺激性が強いということも書いてありますし、2 年間の投与試験の所見を見ると、

これは鼻腔のどこかわからないですけれども、鼻腔の粘膜に炎症がかなり起こっているという所見もありますので、ひょっとしたら、餌を食べる時に鼻から吸った刺激で起こっているのではないかと、今、思いました。

○ 山手座長

どうぞ。

○ 田村専門委員

データがないから何とも言えませんが、これが鼻腔で特異的にできているものではないと思うのは、75 ページに内分泌かく乱についてございます。

○ 山手座長

75 ページというのは、どこですか。

○ 田村専門委員

EPA の資料です。75 ページにエンドクリンスタディーがありまして、そこにアラクロールはアンドロゲン、アンタゴニストではないと書いてあるんですが、実はラットの慢性毒性試験や 2 世代繁殖試験では精巣に影響が出たり、アノジェニタルディスタンス (anogenital distance) が短くなったりという、アンドロゲンのアンタゴニストに特異的な症状が出ていると思います。

EPA の資料の 12 ページには、ラットではキノンイミン体がよく出てくるんですが、マウスではそれが出てこない。要するに、毒性の選択性をキノンイミン誘導体で説明できると書いているんです。

ここからは私の推測ですが、特にスルホキシルイミンの構造式を見ると、アンドロゲンのアンタゴニストとして働いてもおかしくないような構造をしているのではないかと思います。いかがでしょうか。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今の話を総括すると、この鼻腔にできている腫瘍は、ここに記載されているような機序、それ以外にも複雑なものがもっとあるのではないかと。要するに、まだまだわからない発がん機序があるのではないかと、この話に行き着くと思います。

1 つは、鼻の中といいながらも、やはり肝臓で代謝されたら肝臓で何かあるはずだ。直接鼻に入れば、もっと別な炎症性の刺激が鼻にあっているのではないかと。という話。

今、アンドロゲンのアンタゴニストとして働く可能性もあれば、もっと違ったメカニズムが考えられるのではないかと、というお話だと思うんですけれども、そのほかにどなたかご

ざいますか。お願いいたします。

○ 鈴木調査会座長

幾つか疑問があって、1 つずつやっていかなければしょうがないんですけども、まず EPA の評価書の 12 ページです。今、出てきているキノンイミンというものは一体どういう構造をしているのかを一応確認しておこうと思って、皆さんに考えもらおうと思っているんですけども、一応サマリーとして、メチルエチルキノンイミンという格好のもの、つまり、ベンゼン環の形で、パラの形なる。ダブルボンド O、つまり、二重結合の O がキノンの形で、その反対側に N がくっ付いて、今回、二重結合になって NH になっているからイミンだ。あと側鎖がありますというんだけど、パス a と b で若干違う形のあれが書いてあるんですが、これは実際に代謝の中で検出されているんですか。

○ 細川専門委員

想像される中間体だと思います。絶対にこれは検出できないです。

○ 鈴木調査会座長

そうすると、これをどういうふうにかえるかというのがすごくややこしくて、ブタクロールときも同じようなことを言っているんです。なおかつ、これは鼻のところで代謝に種差がある。先ほどの水酸化酵素といったところの問題で差がある。それがこの代謝のマップからいうと、どこの反応になるんですか。

○ 細川専門委員

パラハイドロキシのところですか。スルホキサイドから、パラハイドロキシになるところに、人間でいうと 2S6 という酵素があるんですが、2S6 がここをつかさどっていると思います。

○ 鈴木調査会座長

なるほどね。

○ 細川専門委員

その先は、多分想像された中間体だと思います。これは検出できないと思います。

○ 鈴木調査会座長

そうすると、メカニズムの実験の中で、Adduct 形成とかいろんな話をやっていますね。そのところは、どのくらい信じていいことになるんですか。

○ 細川専門委員

これは結局 Adduct から逆に推測して、この代謝経路をつくっているんだと思うんですが、Adduct も完全な構造まで解析しているようには書いてないです。放射活性が見つかる

ったぐらいで、完全な構造解析まではしていないような記述です。なので、**Adduct** で見つかった放射ラベルから推測すると、こういう経路ができる。普通だと括弧付きで書かなければいけないところに括弧が付いていない。

○ 鈴木調査会座長

断定してしまっているわけですね。その辺もよくわからないんですけども、仮に種差があったとして、これは遺伝毒性がないといっているんだけど、その辺はどのぐらい信じられることなんでしょうか。

○ 細川専門委員

遺伝毒性という考え方が、例えば代謝物が **DNA Adduct** をつくれば遺伝毒性になります。そうすると、これは代謝物が関係するから遺伝毒性がないという結論ですね。この論理がおかしいような気がします。

○ 根岸専門委員

ここにも **Tissue Macromolecule** と書いてあるんですが、表にはタンパクとの結合と書いてあるんです。**DNA** との結合物とかそういうものは調べてあるわけではないので、本当にできていないかどうかはあやしい気がします。これは **DNA** と反応してもいい気がします。コメットアッセイで出なかったらというのは **DNA** が切れなかっただけで、**Adduct** ができている可能性は否定していないと思います。そうですね。

○ 布柴専門委員

私もそう思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

この部会では、ここに書いてある説明が必ずしもメカニズムを考える上で妥当性があるとは認めにくいという話になるという気がします。

ここばかり議論してはあれなので、先に進みます。

お願いします。

○ 鈴木調査会座長

多分 3 つの臓器について、発がんのメカニズムをやっております。あと甲状腺と肝臓の話がしてあって、実は発がん試験のところで肺などにもがんができています。それらをどういうふうの説明されるのか。提出されている話で、発がんのメカニズムがクリアされたとは思にくいと思いながら見ていたんですけども、その辺はどうなんですか。

○ 山手座長

ありがとうございます。

確かに次の（２）の甲状腺があるんですけども、これはよく言われる UDPGT の絡みで説明はしてあります。そういう意味では、少し納得しやすいと思います。

しかしながら（３）の肝臓の増殖に関しては、これだけで非遺伝毒性の細胞増殖メカニズムと言えるのかというのは、先ほどのお話を聞いていると、私自身非常に懐疑的です。

今、鈴木先生から言われましたように、肺の腫瘍あるいは子宮の組織球肉腫、あとはこの部会で問題にしました腎の腫瘍、そういうものについての機序は全くわからないという状態なんですけれども、その辺はこの剤の発がん性という意味も含めまして、どう考えるかということになると思うんですけども、泉先生、何かございますか。こういう剤というのは、どうでしょうか。認めていいのかという話になると思います。

○ 泉専門委員

そんなに経験があるわけではないですが、ラットとマウスで大分発がん性が違います。しかしながら、発がん臓器が多過ぎというのは同じように感じている印象だろうと思います。鼻腔にできるというのは、あまり知らないんですが、そういうことも考え合わせると、そう簡単にＯＫというわけにもいかない。

先ほど鈴木先生が言われたほかの剤と似ているところがあるという話は、総合して考える必要があると思います。重要な問題を含んでいるように思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今、ほかの剤との話も出てきたんですけども、これに似た剤が既に審議あるいは資料を取り寄せると言われたんですけども、そこら辺を含めて、事務局か鈴木先生からお聞きしていいんでしょうか。今、審議中のブタクロールについて、簡単に何かあれば、御説明いただきたいと思います。

○ 吉田専門委員

よろしいでしょうか。腫瘍が多いのではないかということなんですけれども、これは何回も発がん性試験がやられているので、そのたびに頻度の表が出てくるので多く思う。確かに少なくはないのかもしれないんですけども、よく見ると、ラットで肝臓の腫瘍及び甲状腺の腫瘍というのは、かなりよく出てくるものです。

そう見ますと、今回、特徴的なのは、ラットで言えば鼻腔の腫瘍。マウスの方がいろいろパターンはあるんですけども、肺の腫瘍もときどき増える。増えた剤が以前にもあったと思います。腎臓については何ら手立てがないんですけども、どうも増えている。腎

臓と子宮の肉腫もあります。この3つということです。

同じ発がん性試験をしても、ラットに出たものはマウスに出てこないし、マウスに出たものはラットに出てこない。肝臓は共通の部分があるのかもしれないんですけども、肝臓のこのパターンは今までの審議でもかなり多く出てくることですから、それを引いた場合に、本当にこの剤がどうなのかということを審議すべきではないかと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

確かに大きな問題点なんだけれども、實際上データがちゃんとないから難しいですね。

○ 山手座長

生データまでさかのぼれば、我々も判断がしやすいと思います。

○ 鈴木調査会座長

ブタクロールは総合第一のところで審議をしていて、コメントを出しているんです。この会社がアセトクロールもつくっているし、アラクロールもつくっているので、ブタクロールの問題と今回のことはほぼ共通する部分があるので、その辺をちょっとだけ紹介します。

主な問題点というのは、確かにがんがたくさんいろいろなところに出てきます。ブタクロールの場合は、今日挙げていた臓器以外に、胃においてもラットの雌でかなりはっきりしたがんが出てきます。それから、肺についても出てきます。

こういったことについて、遺伝毒性メカニズムによる発がん性が否定できないのはいかという形で、遺伝毒性メカニズムによる発生の可能性を考察して、これらの組織、これは甲状腺や鼻腔や肝臓も勿論含めてのことなんですけれども、ブタクロールの発がん作用の有無を検討し直してほしいというのが1つあります。

これは今日の剤ですと、実は通り過ぎてしまいましたし、EPAの方ではピュアレビューをしたら、ラットの場合、胃の方はがんではなかったという書き方をしているんです。でも、多少変化があるようですから、似ていると思います。

メカニズムに関しては、ブタクロールとアラクロールで共通する代謝物で2,6-ジエチルアニリンとうのがあるので、それについての毒性実験をする方がいい。それについて生体影響を考察したり、種差についての考察を新たにしろというんですが、この剤は2,6-ジエチルではなくて、2-エチル-6-メチルアニリンです。先ほど言った12ページの表でいいますと、2つ上になります。別れ道のところにあるんですけども、2-エチル-6-メチルアニ

リンというものがあると思います。

これがブタクロール、アラクロールの場合は、両方ともエチルになっているという形の構造でございます。極めて似ている話になっているし、その後でキノンができて、更にイミンに変わっていくところは、推定上ほとんど同じになります。ですから、これに類した形の何らかの要求をする方がいいのではないかと。そうでないと、はっきりしないです。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今、総合評価第一部会で審議中であるブタクロールの話をしていただいて、この剤と非常によく似ているというお話だったんですけれども、それに絡めて本剤、アセトクロールをどうするかということで、何かお話があればお願いします。非常にたくさん腫瘍が出ているというのが、大きな問題だと思います。

今、ブタクロールのお話をお聞きして、今日 ADI を設定するとか、発がん性を評価するのは難しいという印象を受けているんですけれども、そこら辺を含めて、専門委員の先生方で御意見があればよろしくお願いします。

○ 根岸専門委員

今、代謝物に遺伝毒性があるということを考える場合、遺伝毒性試験のときも +S9 で陽性や擬陽性が出ていますので、やはり代謝物による遺伝毒性の可能性は否定できない。in vitro の実験ですけれども、否定できないのではないかと印象を持ちます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

遺伝毒性がどこかに潜んでいるのではないかとのお話です。

お願いします。

○ 吉田専門委員

代謝物に関しては、その代謝物が発がんした臓器なりにいくかどうかはわからないと、実際それがどうかというのは判定できないのではないのでしょうか。

○ 山手座長

吉田先生もこの剤を評価するには、このデータだけでは危険だというお話でしょうか。

○ 吉田専門委員

先ほども申し上げたように、今回問題になる腫瘍というのは何もかもではなくて、例えば鼻とか腎臓など、幾つか絞られている臓器ではあると考えています。でも、今、鈴木先生がおっしゃったように、同様の剤でコメントを求めているものがあれば、その結果を待

ってからでも遅くはないという気が個人的にはしています。

○ 山手座長

ありがとうございます。

○ 吉田専門委員

つけ加えますと、EPA の評価書にはエンドクリンのことが書かれているのですが、少なくとも一般毒性試験からはこれが何らかのホルモン作用を持つというエビデンスは何も得られていないし、EPA の評価書にも書かれておりますので、併せて申し上げます。

○ 山手座長

ありがとうございます。

そのほか、この剤の扱いに関しまして何かございますか。よろしくお願いいたします。

○ 納屋専門委員

すみません。ちょっと場違いかもしれません。鼻の腫瘍について別の化合物の御紹介をしたいと思います。

ホルムアルデヒド吸入暴露試験を2年間のラットでやりますと、鼻に腫瘍ができます。これは遺伝毒性メカニズムではありません。遺伝毒性の検討も十分にやられていて、吸入したときに鼻粘膜にホルムアルデヒドがくっ付いてしまう。これは刺激性がありますので、その刺激が長期間持続することによって修復や反応性のものが起こって腫瘍につながっていくということがはっきり確認されております。

先ほど廣瀬先生がおっしゃったように、混餌のときに鼻に入って刺激が起こって腫瘍が起こるとすれば、こういったパピローマのようなものが出てくるという感じを受けました。同じようなメカニズムでこの化合物も腫瘍発生している可能性を私は感じました。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

ホルムアルデヒドによる鼻腔の腫瘍、そのメカニズムを含めて紹介いただきましたけれども、そういう可能性もあるのではないかというお話です。

○ 鈴木調査会座長

実際はこの剤ではなくて、ブタクロールの亜急性毒性で、これはブタクロールの評価のときにはあまりにも古くて使えないという対応をしてもらったんですけれども、経過を見ていって、3か月のときには別に何もなかったんですけれども、慢性で飼っていると、そのうちに何か知らないけれども、やけに鼻血が出てきて顔が変わってきたという話にな

って、最終的に切ってみたらがんができていたという経過で見つかったものです。

私は3か月のときには、正直言うと肺は使いものにならない。物すごく空気が汚れているし、粉もいっぱい吸い込んでいるし、非特異的に肺炎が起きているということで気道系は見ていなかったんです。だけれども、非常にきれいな形で飼っている研究所でそういうことが起こった。それでも吸入による刺激などの可能性は否定できないと思いますけれども、経過はそういうことです。

○ 山手座長

そのほかにどなたか御意見ないでしょうか。

○ 都築課長補佐

事務局からですけれども、先ほど来、生データにさかのぼれないというお話がございましたが、必要があれば取り寄せますので、どうしてもこのポイントが見たいというものがあれば、後でも構いませんのでお申し付けください。

○ 山手座長

わかりました。ありがとうございます。

結局のところ、議論が最後しり切れトンボみたいになって申し訳ないんですけれども、これだけたくさんの腫瘍が出ている。吉田先生からは幾つかの腫瘍に絞って問題点をクローズアップして審議すべきだという御意見もあったんですけれども、鈴木座長から話がありましたように、非常に類似のブタクロールというものの審議が現在進んでいて、この剤の遺伝毒性云々に対する説明あるいは代謝物に対して、どういう発がん機序があるのかということも審議として進んでいるようです。

ですから、この剤に関してのADIの設定はペンディングにしておいて、できれば類似の化合物、3種類ぐらいあると言われましたけれども、そういうもののこれからの審議状況を踏まえて、この剤をもう一度評価する。あるいはこの剤に関しましては、ひょっとすると、更にEPAが数年後にまた評価を出してくる可能性もあるということも含めて、その時点で審議した方がいいような気がするんですけれども、事務局そういう扱いをさせていただいていいでしょうか。非常に難しいなと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 山手座長

お願いします。

○ 北條評価課長

今、3兄弟ではありませんけれども、同じ種類のものが3つあるということで、今、ブタクロールについても同様の議論が行われているということでございます。

実は4月以降、農薬専門調査会の改選ということで、大方のメンバーにはそのままお願いをすることになると思いますが、今、事務局で、特に難しい剤については各部会横断的な検討の場を設けまして、そこで集中的に審議をするようなことも少し考えておりまして、この剤につきましても、ブタクロール、場合によってはこれからくるものがありますけれども、特に発がん性のところについてまとめて御審議いただくようなことが、横並びで3つを見られるということもありますので、よろしいかと考えております。

鈴木先生、どうでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

その方がいいですね。

○ 北條評価課長

この剤については、勿論、確認評価のものではありますがけれども、疑義があれば追加資料なりコメントを求めることはしていただいて結構だと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

今、お話いただきましたけれども、こういう類似の化合物について横並びで評価していくことも1つの方法だということです。

この剤に関しましては、その後の部会にどのメンバーが参加して、どのように扱われるかというのは私もわからないんですけれども、現段階でこの点についてはこういう資料がほしいということがあれば、後日、事務局に依頼していただければと思うんですけれども、そういう扱いでいいでしょうか。中途半端な議論になって申し訳ないんですけれども、非常に難しい剤だと思いますので、そういう扱いにさせていただきます。

アセトクロールに関しまして、今日はこういう議論の形で終わらせてもらいたいと思います。ありがとうございました。

それでは、次の剤の審議に入りたいと思うんですけれども、5分間休憩して、あの時計で3時55分からやりたいと思います。よろしくお願いいたします。

(休憩)

○ 山手座長

55 分になりました。もう一つの剤もできるだけ時間内に終えたいと思いますので、進めさせていただきますと思います。

次にトリルフルアニドに関しまして、審議を行いたいと思います。

それでは、経緯も含めまして「1. 動物体内運命試験」のところまで、事務局から簡潔に御説明をよろしくお願いいたします。また審議の方も、御意見は手短によろしくお願いいたします。それでは、よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。

トリルフルアニドですが、こちらの剤は平成 17 年 11 月 29 日にいわゆるポジティブリスト制度に伴う暫定基準が設定された剤でございます。平成 18 年 5 月 29 日に施行されたことに伴い、平成 19 年 6 月 5 日付けで厚生労働省より意見聴取されたものでございます。

農薬評価書（案）につきましては、各専門委員の方から、さまざまな御意見を事前にお伺いしておりますので、これを見え消しにて作成しております。

それでは、早速、資料 3 農薬評価書（案）に基づいて、説明させていただきます。

5 ページを御覧ください。トリルフルアニドですが、バイエル AG 社によって開発されましたフェニルスルファミド系殺菌剤です。SH 基酵素阻害剤として、菌の代謝を阻害することによって殺菌作用を示します。

構造式は、6 に示しているとおりでございます。

ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準値が設定されております。

「Ⅱ. 安全性に係る試験の概要」に移ります。こちらの評価書（案）ですが、JMPR、EPA、EU のレポートを基に毒性に関する主な科学的知見を整理しております。

「1. 動物体内運命試験」について、説明いたします。

「(1) 血中濃度推移（ラット）」ですが、こちらは Wistar ラットを用いて複数の条件で試験が行われております。

血漿中放射能濃度の最高濃度到達時間 T_{max} ですが、1 時間から 1.5 時間という結果になっております。また、二相性の減衰を示すというデータも得られております。

こちらの試験については、細川先生から一部修文をいただいております。

7 ページに移ります。

「(7) 排泄（ラット）」ですが、こちらにも複数の条件で試験が行われております。主要排泄経路は、すべて尿中であつたとなっております。48 時間では、80% 前後の放射能が排泄されております。

「(3) 胆汁中排泄 (ラット)」は、十二指腸内投与した試験では 6% TAR が胆汁中に排泄されております。経口投与した試験ですと、14% が胆汁中に排泄されております。

「(4) 体内分布 (ラット)」は、Wistar ラットを用いて試験が行われております。若干性差が見られる結果もございますが、肝臓、腎臓、甲状腺で比較的高濃度の放射能が確認されております。いずれも放射能は速やかに排泄されていまして、組織への蓄積は認められなかったとなっております。

「(5) 代謝物同定・定量 (ラット)」は、尿中では主要代謝物として RNH0166、RNH0416。

また糞中では、主要な代謝物として DMST、RNH0166 といったものが出てきております。

記号だけではわかりにくいので、EPA の評価書を御覧いただければと思います。ちなみに、参照 3 のトリルフルアニド②となっている資料の上のページ番号でいきますと、36 というものになります。アタッチメント 1 を見ていただきたいと思います。

○ 山手座長

すみません。もう一度、資料を言っていただけますか。

○ 宇木評価専門官

参照 3、トリルフルアニド②という資料です。こちらの上のページ番号でいきますと、36 ページになります。アタッチメント 1 です。

一番上に親化合物の構造式を書いてありますが、親化合物の真ん中の下辺りになりますジクロロフルオロメチルの S から下のものが脱離して、DMST というものが生成されます。またベンジル基のメチルのところが水酸化されたり、フェニル基の 3 位、4 位が水酸化されたりといった代謝もございます。ベンジルメチルが水酸化されたものが、更に酸化されてカルボン酸体になる代謝物も生成します。こういったものがラットでは見られているんですけども、尿中では TCAA という代謝物も見られています。

ラットにおける主要代謝経路ですが、S-ジクロロフルオロメチル基の脱離による DMST の生成に続き RNH0166 が生成され、RNH0166 が脱メチル化され、少量代謝物 RNH0146 を生じるものと考えられております。また TCAA が生成する代謝経路も存在すると考えられております。

9 ページに「(6) 畜産動物における動物体内運命試験」が記載されております。ヤギとニワトリを用いて試験が行われております。

「① ヤギ」ですが、やはり尿中での排泄が多くなっております。

組織中の濃度ですが、腎臓と肝臓で比較的高くなっております。代謝物としては、DMS T のグリシン抱合体などが出てきております。

「② ニワトリ」でも、腎臓と肝臓で比較的放射能が高くなっております。

脂肪では DMST が主要な代謝物として出てきております。

「1. 動物体内運命試験」につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。本剤トリルフルアニドの開発経緯と「1. 動物体内運命試験」の説明をいただきました。

細川先生から修文等をいただいておりますけれども、この剤の特徴やコメントがあれば、よろしくお願いいたします。

○ 細川専門委員

書いてあるとおりです。特に問題はないと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

教えてもらいたいんですけれども、ジクロロフルオロメチルのところですか。これを書いていないような気がするんですけれども、毒性の方で骨とか歯にいろいろ出ています。その辺りはどんなふうに考えたらよろしいのでしょうか。

○ 山手座長

細川先生お願いします。

これは骨や歯にいろんな変化が出ているんですけれども、その辺と体内分布はどのようにとらえたらいいのかというのは、私も疑問だったんですが、どうでしょうか。

○ 細川専門委員

今のところ判断がつかみませんので、後で思いついたら言います。

○ 山手座長

それでは、進めさせていただきます。「2. 植物体内運命試験」から 12 ページの「6. 作物残留試験」まで、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「2. 植物体内運命試験」について、説明いたします。

りんご、ぶどう、いちご、レタスを用いて試験が行われております。りんご、いちご、

レタスでは残留放射能の大部分は親化合物であり、主要代謝物の DMST は最大で 15% TRR でした。

いちごの果実中の残留放射能ですが、親化合物が 2.7% TRR また DMST などの代謝物も出てきております。

ぶどうの残留放射能なんですが、収穫時において WAK6550 といったものが 46% TRR も出てきております。

植物における代謝経路ですが、トリルフルアニドからジクロロスルフェニル側鎖の脱離による DMST の生成、更に DMST の 4-メチル基及びフェニル環の水酸化とそれに伴う糖による抱合が考えられております。

「3. 土壌中運命試験」について、説明いたします。

「(1) 好氣的土壌中運命試験」は、標識体によって数が違うんですが、フェニルラベルのものと 4 種類の土壌、ジクロロラベルの方ですと 2 種類の土壌を用いて試験が行われております。

試験終了時には、CO₂ 生成量が 24.7~40% TAR できております。土壌に結合した放射能ですが、humic また fulvic 及び humin に分画されております。99 日後の非抽出画分の 50% は、結合型 DMST でありました。

フェニルラベルのトリルフルアニド添加区では、揮発性のジクロロフルオロメタンスルフェン酸の遊離による分解物 DMST が最大 73.7% TAR 存在しております。

「(2) 好氣的湛水土壌中運命試験」は、水相と底質の主要分解物として DMST が検出されております。水相の推定半減期ですが、20℃ の条件で 1.4~6.0 時間、底質での推定半減期は 2.6~4.8 時間、水／底質系における推定半減期は 1.5~5.0 時間となっております。

「(3) 土壌中光分解試験」は、分解物として DMST が最大 50.8% TAR 生成しております。

「(4) 土壌吸着試験」は、トリルフルアニドの補正吸着係数では 2,200 であり、土壌中の移動性は低いと考えられました。

DMST のデータもございまして、補正吸着係数は 56.1~118、脱着係数ですと 110~311 でありまして、土壌中の移動性は中程度から高いものと考えられました。

(5) は、田村先生から追加いただいた部分ですが「(5) 土壌浸透性試験」が実施されております。浸透水中ですが、主要分解物として DMST が 1.1% TAR、RNH0166 が 0.9% TAR 生成しております。

「4. 水中運命試験」について、説明いたします。

「(1) 加水分解試験」ですが、pH4、7、9 の条件で試験が行われております。

pH9 では推定半減期は算出できませんでしたが、7 では 42.5 時間、4 では 5.6 日と算出されております。

DMST の加水分解試験では、推定半減期は pH4、7、9 のいずれも 1 年以上と算出されております。

「(2) 水中光分解試験」ですが、トリルフルアニドについては、光分解に対して安定でありました。

DMST については、北緯 30 度に換算した推定半減期は 56 日となっております。

「5. 土壌残留試験」は、フェニルラベルのものを添加した試験から、推定半減期が算出されております。トリルフルアニドの推定半減期は、20℃ の条件で 0.5～2.6 日、DMST の推定半減期は 1.3～6.7 日と算出されております。

「6. 作物残留試験」についてですが、こちらは国内における作物残留試験成績は提出されております。

6 までは、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。

それでは「2. 植物体内運命試験」から「6. 作物残留試験」まで一括して御審議願いたいと思います。

田村先生から修文がきています。それに関するコメント、あるいは更に審議すべきことがあれば、よろしくお願いいたします。

○ 田村専門委員

すみません。御訂正をお願いします。10 ページの 18 行目の「水酸化とそれに伴う等」の「等」は、シュガー、お砂糖の「糖」です。配糖体です。

あと、この剤は親化合物よりも代謝物の方が多く残留している。

○ 山手座長

土壌中での DMST ですね。

○ 田村専門委員

はい。それと植物体でも WAK6550 や 6676 とか、このような化合物が親化合物よりも多く残留している点が特徴かと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

残留物を気にしないといけないということかと思うんですけれども、それ以外に何か審議すべきことがあれば、お願いします。

ないようでしたら、次に進みます。「7. 一般薬理試験」は記載がないということなので「(1) 急性毒性試験」「(2) 急性神経毒性試験」「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」まで、説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「7. 一般薬理試験」は、参照した資料には記載がございませんでした。

「8. 急性毒性試験」について、説明いたします。

「(1) 急性毒性試験」は、各種動物を使ったもの、更に実施年もさまざまなものでデータがございます。

結果は表 1 に示しているとおりでございます。ウサギで若干強く出ているようなデータもございますが、特にそれほど強い毒性を示すものではないと考えられます。

14 ページの「事務局より」で書いております「表 8」は「表 1」の誤りです。

このようにさまざまな試験があるので、取扱いについて事務局より伺ってありましたところ、山手先生からは古いデータについても載せてよいと考えますというコメントをいただきました。

吉田先生からは、本日別紙で配付させていただいておりますが、GLP 導入前の古いデータなどは削除してもよいと考えますというコメントをいただいております。

表 2 では、代謝物関係のデータを書いておりますが、こちらも特に強い毒性を示すような結果にはなっておりません。

「(2) 急性神経毒性試験」は、Wistar ラットを用いて強制経口投与で行われております。

雌の 2,000 mg/kg 体重投与群で活動性の低下などが見られていたりしますが、これらの変化は神経毒性影響ではなく、一般毒性影響と考えられました。

本試験においては、雄では検体投与の影響と認められず、雌では 150 mg/kg 体重/日以上で後肢での起立の減少が認められましたので、無毒性量は雄で 2,000 mg/kg 体重、雌で 50 mg/kg 体重と考えられました。神経毒性は認められておりません。

「(2) 急性神経毒性試験」につきましては、山手先生からコメントをいただいております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」について、説明いたします。

こちら先ほどの急性毒性試験と同様に、さまざまな試験が JMPR の評価に記載されて

おりました。

皮膚刺激性に関しては、刺激性なしといったものが多数かと思われます。また皮膚感作性の方は、逆に感作性ありとする評価のものが多いと思われます。

代謝物 DMST に関しては、皮膚刺激性、眼刺激性試験が実施されております。皮膚に対しては、刺激性は認められませんでした。眼に対しては軽度の刺激性があるとされております。

EFSA の評価書では、代謝物 DMST に関しては眼・皮膚ともに刺激性を示さなかったとなっております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」に関しては、山手先生から JMPR の評価書の記載をそのまま載せておいてもよいかと思えますというコメントがございました。

また、吉田先生からも同様のコメントをいただいております。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

「(1) 急性毒性試験」は、こういう記載で問題はないと思います。

吉田先生は、古いデータは取ったらどうかという御判断ですね。

○ 吉田専門委員

古いデータということではなくて、ほかにそれを担保するデータがあるので、古いデータをあえて載せる必要はない。参考データでよろしいのではないかとということです。

○ 山手座長

わかりました。

○ 吉田専門委員

急性毒性につきましても、口から摂取する、あるいは皮膚ということでしたので、表 1 の「腹腔内」などは外してもよろしいのではないかと思います。

○ 山手座長

1960 年代のもので、GLP 下で担保できるものがあれば取った方がいいという御意見で、更に腹腔内投与は要らないのではないかと御判断ですけれども、これに関しまして、どうでしょうか。

事務局、これはほかのデータで担保できるんですね。確認だけさせていただきたいと思っています。

○ 宇木評価専門官

少なくとも 80 年以降の試験は、およそどの投与経路でもあるようですので、それ以前の例えば 60 年代のものは削除しても、特に問題はないと思います。

○ 山手座長

それでは、そのような扱いでお願いしたいと思います。

それに関連して、吉田先生ちょっと話が飛びますけれども、刺激性試験のところにも 60 年代のものがあるんですが、これも同じなようにあれですか。2 件あります。

○ 吉田専門委員

刺激性は非常に結果がばらついていて、複雑です。60 年代の一番上のものですね。

○ 山手座長

2 つあります。6 つ目です。

○ 吉田専門委員

これがなくても刺激性なしというものもあるし、これは GLP に準拠しているとは思えませんので、参考資料でよろしいのではないかと思います。

○ 山手座長

それでは、表 3 と表 1 に関しましては、60 年代のものを除いていただくということでお願いします。

腹腔内投与は表 1 に 1983 年のものがあるんですがけれども、これもこの経路としては、要らないですか。

○ 吉田専門委員

私は要らないと思います。

○ 山手座長

腹腔内の方も削除していただいて、表を新たにつくっていただくということでお願いいたします。

これに加えて、更にコメント、審議すべきことがあればお願いします。

「(2) 急性神経毒性試験」は、私の方で EPA の資料に従った記載がいいのではないかと書いたんですがけれども、これはいかがでしょうか。確かに用量相関が伺えます。ないようでしたら、私のコメントで対応していただきたいと思います。

そのほかに審議すべきことがあれば、よろしくをお願いします。

ないようでしたら「10. 亜急性毒性試験」の説明をよろしくをお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「10. 亜急性毒性試験」について、説明いたします。

(1) (2) については、ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験のものが記載されております。

(1) は、Wistar ラットを用いて混餌投与により行われております。各種臓器で比重量の増加が見られてはいるんですが、重要な変化とは考えずに毒性影響とはとっております。

本試験における無毒性量は、雌雄とも最高用量である 4,500 ppm と考えられました。

(1) については、吉田先生からガイドライン準拠の②の試験があるので、不要ではないか。参考としてということになると思いますけれども、そのようなコメントをいただいております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」です。こちらも Wistar ラットを用いて試験が行われております。

結論としましては、1,650 ppm の雄と 9,000 ppm の雌でサイロキシシン結合能低下などが認められましたので、無毒性量は雄で 300 ppm、雌で 1,650 ppm と考えられました。

事務局より ALP、AST の減少の扱いについて問いかけさせていただいておりましたが、山手先生からは削除してよいと考えますというコメントをいただいております。

吉田先生からも ALP 低下は、毒性学的意義は高くないと思いますというコメントをいただいております。

クレアチニンの減少について、山手先生からコメントをいただいております。

19 ページに移ります。(3) と (4) でイヌの試験を 2 つ記載しております。

(3) ですけれども、ビーグル犬を用いて混餌投与により行われております。こちらは 3,000 ppm 投与群で体重増加抑制、アルフォスの増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 1,000 ppm と考えられました。

(4) も同様の試験が行われております。ちなみに、結論の無毒性量が同じ 1,000 ppm でして、見られた所見も①のものと同様ですので、①と②は同じ試験である可能性が高いです。

その点は、吉田先生からもコメントをいただいております。

「(5) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」は、Wistar ラットを用いて混餌投与により行われております。

機能観察総合評価においては、投与の影響は認められませんでした。

最高用量の 9,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められております。

本試験における一般毒性の無毒性量は、雌雄とも 1,650 ppm と考えられました。神経毒性は認められておりません。

なお、この判断は JMPR と EFSA のものでして、EPA では 1,650 ppm でも体重増加抑制が認められたと判断して、無毒性量をワンドーズ下に設定しております。

この判断につきましては、山手先生から JMPR の評価を採用する。

吉田先生からは、EPA の評価を採用するというコメントをいただいております。

「(6) 21 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」は、ニュージーランドホワイトウサギを用いて試験が行われております。

全身的な影響ですが、こちらは最高用量でも認められませんでした。皮膚に対しては、最低用量から紅斑、炎症等が認められております。

本試験においては、全身的な影響に対する無毒性量は、雌雄とも最高用量である 300 mg/kg 体重/日、皮膚に対する無毒性量は設定できなかったとなります。

(7)、(8)、(9) で、亜急性の吸入毒性試験が実施されております。ちなみに、吸入暴露の日数が違ったり、用いた剤の平均粒子直径が異なったりしております。

(7) の試験では、0.0016 mg/L 以上投与群の雄で肝絶対比重量の減少、0.014 mg/L 投与群の雌で肝絶対比重量の減少が認められたことから、無毒性量は雄で 0.014 mg/L 未満、雌では 0.016 mg/L であると考えられました。

(8) につきましては、0.0098 mg/L 以上投与群雌雄で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 0.0015 mg/L であると考えられました。

(9) の試験ですが、こちらは 0.0012 mg/L 以上投与群雌雄で体重増加抑制が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 0.0012 mg/L 未満であると考えられました。

この 3 つの試験につきましては、山手先生から修文、コメントをいただいております。

「10. 亜急性毒性試験」までは、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。

それでは、まずラットの 90 日間亜急性毒性試験ですが、これは 1976 年のものですが、吉田先生から参考資料扱いがいいだろうということですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

確かに次の試験がありますのでね。そういう扱いにさせていただいて、いいでしょうか。

続きまして「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ② [1995 年]」に関しては、クレアチニンが減少です。一過性のものが肝機能の変化と関連した。これは私はおかしいような気がします。これは削除していいような気がするんですけども、いかがでしょうか。クレアチニンの減少は、特別毒性学上意義がないと思います。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

肝機能と関係してというのは、どこにあるのかと思って見ていました。

○ 山手座長

あります。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと変だと思います。合成される部位は基本的には筋肉だし、血中の話は GFR といって、糸球体ろ過率などの関係があって変動する話になっているから、どちらかというと、腎臓や筋肉とかそういう話で、合成低下があるとすれば、体重が減っているから一応パラにはなるんだけど、特に大きな影響はないような気がします。一過性だし、これは取った方がいいのではないですか。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでしたら「及び 300 ppm 以上」から「認められたが」のところは、取っていただいていいと思うんですけども、おわかりになりましたか。

○ 宇木評価専門官

削除いたします。

○ 山手座長

続いて、同じ試験の ALP と AST の減少ですけども、吉田先生は ALP だけを取るべきだということですか。AST は残した方がいいという御意見ですね。

○ 吉田専門委員

両方削除してよろしいかと思います。

○ 山手座長

わかりました。これは ALP、AST の減少を取るということで、お願いいたします。こちら辺はあまり毒性学的意義がないので、いいでしょうか。

○ 吉田専門委員

すみません。表 4 につきまして、雄の 1,650、雌の 9,000 で「T4 結合能低下」とあるん

ですが、これは「増加」ではないのでしょうか。

○ 山手座長

事務局、すぐに英文のどこに相当するかわかりますか。

○ 吉田専門委員

JMPR の評価書だと思うんですが、そこに数字データが並んでいました。この数字は大きくなっておりまますので、結合能が上がって T3 になり、甲状腺ホルモンが下がったということです。

○ 山手座長

それは何ページですか。わかれば教えてください。申し訳ありません。

○ 吉田専門委員

JMPR の 10～12 です。

○ 鈴木調査会座長

11 ページですかね。

○ 吉田専門委員

11 ページです。御確認ください。

○ 宇木評価専門官

増加です。

○ 鈴木調査会座長

一応 binding capacity も remained elevated という表現になっていますから、増加でいいんです。

○ 山手座長

そういう修文をお願いいたします。

(1) と (2) の試験はラットですけれども、それ以外はどうでしょうか。

ないようでしたら、NOAEL もこれで問題ないということです。

続いて (3) と (4) のイヌの 90 日間亜急性毒性試験です。これに関しまして、いかがでしょうか。

吉田先生からは何かきていましたか。同じ試験の可能性がるということです。しかし、はっきりしないので残しておくということです。これはそういう扱いでいいのでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは確認した上で、同じだったら削除させてください。

○ 山手座長

わかりました。

ちょっとドーズが違うんですけれども、そこら辺は確認していただいて、違うものでしたら残していただいて、同じものだったら削除という形でお願いいたします。

続きまして、ラットの急性神経毒性試験ですけれども、これは事務局から提示された incidental をどう理解するかということです。偶発的です。

これについては、吉田先生、御説明いただけますか。

○ 吉田専門委員

incidental というのは、病理などでは偶発的と使うことが多いのですが、EPA はこの値を採用しています。その辺りは、前に鈴木先生から incidental という言葉の意味はそれだけではないと伺ったことがあるような気がしたので、ちょっと気になりました。

○ 山手座長

どういう理解で、どういう扱いをしましょうか。

○ 鈴木調査会

ちょっと記憶にないです。

○ 吉田専門委員

おっしゃいました。

○ 山手座長

このところは、この理解をどうするかだけにかかっています。ドーズを上げるか下げるかのことだけです。

incidental というのは吉田先生から出た付随的なという意味もあるし、EPA が重要な所見としてとらえているようでしたら、EPA に従った記載でいきましょうか。

○ 吉田専門委員

生データがわからないので、どちらでもいいと思います。

○ 山手座長

基本的にはそうなんです。ADI の設定には影響ないと思いますので、そういう扱いでいいでしょうか。英語の解釈の問題だけで議論するのは何ですけれども、海外の評価書の場合にはしょうがないところがあって、申し訳ないんですが、そういう扱いでお願いいたします。吉田先生の御意見でお願いいたします。

続きまして、ウサギの亜急性の経皮ですけれども、意見がきているのは修文だけですか。

ないようでしたら、ラットの吸入試験が 3 本ありますけれども、まず 1 本目の (7) も一部の修文を私から出しましたけれども、吉田先生からはないですね。(9) ですね。

(8) は、対照群も含めて角膜形成異常という所見があるので、これは書かなくていいだろうということなんですけれども、いいでしょうか。

(9) のラットの 28 日間の吸入ですが、吉田先生からは「粘液細胞」をつけ加えるということですか。

○ 吉田専門委員

細かいことです。

○ 山手座長

わかりました。語句の追加ですけれども、よろしくお願いします。

「10. 亜急性毒性試験」は複数ありますけれども、これに関しましてコメントあるいは審議すべきことがあれば、そのほかの専門委員の先生からお願いいたします。

ないようでしたら「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」ですけれども、まずイヌの 2 本の試験の説明をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、説明いたします。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ①」は、ビーグル犬を用いてカプセル経口投与により行われております。

62 mg/kg 体重/日投与群雌雄で体重増加抑制等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 12 mg/kg 体重/日と考えられました。

「(2) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) ②」ですけれども、ビーグル犬を用いてカプセル経口投与により行われております。

こちらは先ほどのものより若干高用量になっております。

骨におけるフッ素濃度の増加が 80 mg/kg 体重/日投与群の雄、20 mg/kg 体重/日投与群の雌で見られております。歯に関しては、80 mg/kg 体重/日投与群の雄、5 mg/kg 体重/日投与群の雌で認められております。

本試験における無毒性量ですが、雄で 20 mg/kg 体重/日、雌で 5 mg/kg 体重/日未満と考えられました。

EFSA では、若干判断が異なっておりまして、骨と歯の両方でフッ素濃度が明らかに増加した 80 の用量を LOAEL と判断して、無毒性量は雌雄とも 20 mg/kg 体重/日と判断しております。

こちらにつきましては、山手先生と吉田先生からコメントをいただいております。

吉田先生からは (2) の方で、EPA がこの試験を評価に用いていない理由がわからない

というコメントをいただいております。

イヌの試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)①」に関しては、特にコメントがきていませんので、この評価でいいと思うんですけれども、いいでしょうか。

次の(2)は97年、98年という記載があるんですけれども、吉田先生のコメントは98年だったということですか。私も確認をしていないんですけれども、どうでしょうか。

○ 宇木評価専門官

すみません。参照を見ると、1997年のものと1998年のもので2つございます。試験自体は同じものなんですけれども、もしかしたら、改訂しているのかもしれないと思います。

○ 吉田専門委員

それならば、結構です。

○ 山手座長

両方書いておいた方がいいということですね。

○ 宇木評価専門官

ただ、最終的に眼のところは削除するつもりでいますので、その点は特に問題ないかと思えます。

○ 山手座長

わかりました。ありがとうございます。

そういうことで対応してください。

結局イヌの試験で問題となるのは、フッ素濃度です。これをどう扱うかということで、私と吉田先生の意見というよりか、EPAとJMPRの評価が違うんです。ここをどう考えるかということになると思うんですけれども、吉田先生の御意見は、明らかに増加しているところから毒性と見ている。そちらを評価した方がいいということなんですね。

○ 吉田専門委員

これに対してはイヌだけではないので、最初に皆さんのコンセンサスを得ておく必要があると思います。フッ素濃度が骨及び歯に上がった場合、その所見だけをもって、毒性とするかどうかを考えないといけなくて、フッ素というのは水道中にあったり、ヒトとの関連もありますので、最初にここで話し合っておかないと、多分、後のマウスの用量などの問題に関わってくると思います。私は皆さんのコンセンサスを得た方に従いますけれども、

そういう意味で、話題という形で申し上げました。

○ 山手座長

ありがとうございます。

フッ素濃度に関しては、今、御指摘がありましたように、それ以外の試験においても、これが基準になって LOAEL、NOAEL が決定されているところがあります。どのように議論しましょうか。

事務局申し訳ないんですけれども、JMPR は表で何ページになりますか。21～22 ですか。それを確認してください。

○ 鈴木調査会座長

22 ページの下です。

○ 山手座長

プロファライドコンセントレーションというところになると思います。これをどうとらえるかということになると思います。フッ素濃度に関しては、次の試験のラットの評価とも関わってくるので進めさせてもらいます。

これはペンディングにしておいていただいて、続いてラットの慢性毒性／発がん性併合試験です。ここでもフッ素濃度がポイントになりますので、ラットの 2 つの試験の説明を事務局からよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

すみません。先ほどのイヌの試験ですけれども、参照 6 の EFSA の評価書の 74 ページの真ん中辺りに表がございます。こちらに用量ごとのデータが記載されております。

○ 山手座長

すみません。これは議論しておかなければいけないんですね。個体差が大きいと書いてあったんですね。たしか、そのために EFSA では 1 つ上のドーズをとったという記載です。その表はテーブルの 6・8・1 と 6・8・2 になります。上が骨で、下が歯です。

上の骨では、20 mg/kg の雌で有意差が出ているということです。80 では雌雄とも出ている。下の歯では 5 の雌で有意差があって、20 では有意差がなく、80 の雌雄で出ていることになります。これでいきますと、EFSA では 20 を NOAEL とした。要するに、5 の値は生きていないということなんですけれども、その一方で、JMPR は雌雄を分けて、雄で NOAEL が 20、雌で 5 ととっていますけれども、これはどのように考えましょうか。

細川先生、こういうフッ素の蓄積、代謝をどう評価したらいいかという御意見があれば、非常に助かります。

○ 細川専門委員

これは代謝が不明なので、多分、代謝の先が見えないと思います。ここからどうなっていくかは、想像される代謝物しか出てこないと思うので、コメントできないのが現実です。

○ 山手座長

お願いいたします。

○ 田村専門委員

鈴木先生に教えていただきたいんですが、この構造式は別のユーパレンという殺菌剤と似ている構造式だと思いますけれども、ユーパレンの毒性評価などをもしなさっていたら、お願いいたします。もしかしたら、キャプタンも同じ構造かもしれません。

○ 鈴木調査会座長

フッ素は入っていない。

○ 田村専門委員

ユーパレンは、これと同じかもれません。

○ 鈴木調査会座長

調べないとわからない。私はそこのところかわからないのと、フッ素の生体影響についてあまり詳しくないのでわからないんです。どなたかお詳しい方がいるといいと思います。

○ 山手座長

基本的にフッ素は、骨に蓄積した場合には、外骨膜性の骨増生を起こすと言われてます。そういう意味では、骨棘みたいな骨が外骨膜性に出てくると言われていますけれども、ただ、どの量で出てきて、どの量で安全かというのは、私もわかりません。少なくとも有意差があると非常に怖いという気がしますけれども、泉先生、何か御存じですか。

○ 泉専門委員

知りません。

○ 鈴木調査会座長

栄養的な面でどういうふうに決まっているんですかね。いずれにしても、水道水の中などにも国や地方によっては添加することがあるから、その辺を知りたいですね。

○ 山手座長

そうですね。それはどのぐらいが安全域なのかもわかりませんからね。

○ 鈴木調査会座長

残念ながら、そこはあまりわからない。詳しくないんです。

○ 山手座長

これが基準だという決定的なものがないんですけれども、そうなると、安全域をとっておくのがいいような気がするんですけれども、吉田先生どうでしょうか。私は JMPR の方がより低いところをとっていると思います。

○ 吉田専門委員

これがとても複雑なのは、虫歯予防にあえて塗ってしまうわけですね。今、先生がおっしゃったように骨の変化などを起こすようなものを塗って虫歯予防をするといういい面と、毒性という面のことが言われていて、この間、改訂されたトキシコロジーの教科書などにもバランスの問題でということが書かれていたりして、私自身もわかりません。

少なくとも、骨なり歯にフッ素は認められていて、認められるだけでは、確かに毒性変化というのは形態的には出てこないのですが、これがどんどん蓄積すると、先ほど先生がおっしゃったように骨にも変化ができます、激しくなると神経や筋肉にまで変化が出るわけですから、そこをどう考えるかというのは、非常に難しいところだと思います。

○ 山手座長

おっしゃられるとおりで、確かに歯にも塗ります。

○ 吉田専門委員

安全域というような問題ではないと思います。

○ 山手座長

そういう意味では、どれぐらいの量を歯に塗って安全かどうかというデータもありませんし、ここでは提示された海外の評価書を基に評価しないといけないという意味では、私の個人的というか座長の意見としては、より安全域をとっておくという意味では、低いところで抑えている JMPR にしておいた方がいいのではないかなという気がするんですけれども、いかがでしょうか。

あくまで限られたデータで、机上の空論みたいになるところがあって申し訳ないんですけれども、納屋先生、何かございますか。

○ 納屋専門委員

骨ですとか歯の中のフッ素濃度が高いということが、毒性なのかどうかということなんです。

○ 鈴木調査会座長

そうです。

○ 納屋専門委員

毒性かもしれないし、毒性ではないかもしれないというところで、今、非常に悩んでい

ます。病理組織学的変化が全然ないわけですから、そういう意味では、このぐらいあってもまだ変化はなかったというのが事実です。それ以上のことは言えないのではないかと思います。

○ 山手座長

本来ならば、メーカーの方に、場合によっては、骨芽細胞、破骨細胞の定量的な解析までやれと言えれば何か出てくる可能性はあると思うんですけども、そこまでさかのぼることはできないし、ただ単に骨だけを見ているだけではなかなかつかめない変化が形態計測をやると出てくる可能性もある。そこまでこのデータを評価できないので、いかがでしょうか。座長の勝手な判断になるかもしれませんが、この場合は JMPR の方の安全域にしておいた方がいいのではないかと思います。雄で 20、雌で 5 というところを NOAEL にしたものです。

○ 納屋専門委員

雌は 5 未満です。

○ 山手座長

5 が入っていますので、5 未満です。すみませんでした。これは 5 で進めさせておいていただいて、ラットのところでまた同じような議論をしなければいけないので、進めさせてもらいます。

ラットの 2 本の試験の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「(3) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) ①」について、説明いたします。

Wistar ラットを用いて、混餌投与により行われております。

こちらは 300 ppm 以上投与群の雌で、子宮悪性腫瘍の発生頻度が対照群に比べ有意に増加しておりますが、これは対照群の頻度が異常に低かったことによると考えております。

本試験においては、1,500 ppm 以上投与群の雌雄で骨の異常が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 300 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

なお、EPA の判断は、NOAEL は同じなのですが、高用量雌雄で甲状腺濾胞細胞腺腫及びがんの発生が増加したと判断しております。

こちらは山手先生から、EPA の腫瘍に関する記述を記載すべきであるというコメントをいただいております。

「(4) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット) ②」も Wistar ラットを用いて試

験が行われております。7,500 ppm 投与群雌雄で、ほかの群に比べ、切歯をより頻繁に切断する必要が生じました。これはフッ素沈着の増加により歯の強度が増して、磨耗しにくくなったためと考えられました。

7,500 ppm 以上投与群雌雄では、甲状腺濾胞細胞の過形成及び腺腫の発生増加が認められております。これは、甲状腺刺激ホルモン濃度の上昇及び甲状腺のフィードバック機能と関連していると考えられました。

結論としましては、300 ppm 以上で歯のフッ素濃度増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm と考えられました。

この試験につきましては、EPA と EFSA は 60 ppm ではなく、ワンドーズ上の 300 ppm を無毒性量と判断しております。

山手先生からは、JMPR の評価に従うのがよいというコメントをいただいております。

吉田先生からは、EPA、EFSA の評価を採用する方がいいのではないかというコメントをいただいております。

ラットにつきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

ラットは 2 本ありますが、1 本目の試験は、骨の病変の表現で、hyperostosis は過骨症という表現が私にはいいのではないかと思います。その修文をしていただきたい。

あと、EPA には甲状腺の濾胞腫瘍があったと書いてありますので、これはつけ加えておいてほしいと思います。いかがでしょうか。

吉田先生からは、何かきいていましたか。

○ 吉田専門委員

甲状腺の濾胞細胞腺腫については、もし記載があるならば、それは書いていただかないといけないと思います。

○ 山手座長

JMPR には書いてないんです。EPA に書いてあるのでは、併せれば書いておいた方がいいと思います。そういうことで、よろしくお願いします。いいでしょうか。

続いて「(4) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)②」ですけれども、これも修文です。先ほどの試験も含めて甲状腺の腫瘍が出ていますけれども、ここには TSH 濃度云々ということが実際に英文で書いてありましたので、これをつけ加えてくださいというのが私の意見です。これだけで甲状腺の腫瘍ができると説明できるのかということはある

りますけれども、本当は UDPGT などをはかる必要があるような気がします。

それと表 7 の幾つかの修文は、こういう表現でお願いしたいと思うんですけれども、いいでしょうか。

甲状腺の腫瘍の発生は、この海外からの評価書だけでは、統計学的な処置は無理ですね。そういう理解ですね。

○ 宇木評価専門委員

載ってはいないです。

○ 山手座長

載っていないんです。無理なんですね。わかりました。もしできるものだったら、こちらでできればと思ったんですけれども、生データに返えることができないので無理ですね。

一番議論しないといけないのは、表 7 にあります 300 ppm 以上の「歯フッ素濃度増加」です。これを JMPR では毒性としてとらえています。

一方、吉田先生が書かれているのは、毒性としてとらえなくていいのではないかというお話なんですけれども、これはどのように解釈しましょうか。これも先ほどと同じような議論になると思います。

○ 吉田専門委員

先ほどと同じことです。

○ 山手座長

ただ、表 7 を見てもらうと、300 ppm 以上の雄のところなんですけれども、歯のフッ素濃度の増加、雌はこれだけなんです、雄は歯の退色、確かにホワイトイッシュディスカラレーションと書いてあるんです。これは退色のところに白色化と書いていただければいいと思うんですけれども、こういう状態で、本当に形態的な変化がなかったのかというと、ちょっと疑問だという気がして、あるような気がいたします。

そういう意味では、濃度の増加以外にも、こういう歯の肉眼的な異常が出ていることを考えると、私自身は 300 ppm は、特に雄は間違いなくとっていいのではないかと思います。それを勘案すると、雌もフッ素濃度の増加だけでも必要なのではないかと。

先ほどの議論を更に踏まえますと、どれくらいの濃度が安全であるかどうかということ、この部会では確定的なことがわかりませんので、安全域をとるんだったら JMPR に従って 60 ppm を NOAEL にした方がいいのではないかと思います。

これに関しまして、御意見等があればお願いしたいと思います。

お願いいたします。

○ 納屋専門委員

今、歯の退色ということにポイントを置かれておりますけれども、もしこれが被験物質の影響であれば、当然 1,500 や 7,500 でも同じような所見が出てきてしかるべきだと思います。こちらの方に記載していないというのは、なかったということですか。

○ 山手座長

あります。7,500 は書いてあります。

○ 納屋専門委員

ごめんなさい。1,500 はいかがなんでしょうか。

○ 山手座長

入っています。

○ 納屋専門委員

1,500 も入っているんですか。

○ 山手座長

以上であります。

○ 納屋専門委員

わかりました。結構です。

○ 山手座長

実際の英文のところにも書いてあります。

○ 納屋専門委員

これは 300 で見られて、1,500 では見られなかったということではなくて、300 以上であつたということですね。

○ 山手座長

はい。

○ 納屋専門委員

よく理解できました。失礼しました。

○ 山手座長

そのほかにフッ素濃度、骨、歯について、いかがでしょうか。

鈴木先生、こういう剤は過去に御経験ございますか。

○ 鈴木調査会座長

農薬は結構フッ素が含まれている剤があるんです。だけれども、歯や骨などにいくというのは、あまりなかったようなんです。若干議論になった剤があつただけけれども、石井

先生がそのときに言われたのは、有機フッ素というのは、生体にはあまり入らないと言われたんです。だけれども、今回のものは完璧に有機フッ素ですね。だから、何がどういふふうになっているのかというのが全然わからない。一般的なことを言って、毒性かどうかという話は、フッ素含量以外に形態やそのほかの問題です。

例えばこの場合では、最高用量で歯が磨耗しなくて、伸びたままになってしまって、結局、飯が食えないから切り落としているという話があって、これはやはり異常だと思います。そこらと併せて見るしかないんだけど、何がどのように起こっているかというのは、私はわけがわからないんです。

その辺は、化学系の先生方でもしわかれれば教えてもらいたい。それで、最初にお聞きしたんです。

あと、栄養との関係だと本間先生だと思います。

○ 山手座長

いかがでしょうか。難しいでしょうか。

○ 本間委員

はい。

○ 山手座長

この部会で審議する上での背景データといいますか、情報がないし、非常に難しい議論になっていると思いますので、このところは 300 ppm 以上で毒性変化があるというところをえ方をして、60 ppm を NOAEL という形で進めさせていただきたいと思うんですけれども、いいでしょうか。どうもありがとうございます。

あと事務局の方で、表 7 のところは EFSA で記載されている所見を幾つか追加しておいていただければと思います。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

ADI とか NOAEL には影響ありません。

それでは、マウスの発がん性試験の説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「(5) 2 年間発がん性試験 (マウス)」は、B6C3F1 マウスを用いて混餌投与により行われております。

検体投与に関連して発生頻度が増加した腫瘍性病変はございませんでした。

本試験においては、300 ppm 以上投与群の雌雄で骨のフッ素濃度増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 60 ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

こちらの試験も 300 ppm での影響を EPA では採用しておりません。NOAEL を EPA では 300 ppm と判断しております。

山手先生からは、先ほどまでと同様に JMPR の評価をとコメントがございました。

吉田先生からは、EPA の評価をというコメントをいただいております。

マウスにつきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

マウスの発がん性 7,500、1,500 に関しては、修文も含めて対応していただきたいし、特別、肝毒性、腎毒性がありそうだとということになるかと思います。

問題は先ほどと同じですけれども、300 ppm。これまでの流れからすると、300 ppm はやはり JMPR の記載に従って毒性としてとった方がいいのではないかという話になると思うんですけれども、いかがいたしましょうか。

明らかに雌の方は、骨の変化が出ています。骨の退色、肥厚化とか、胸骨の過骨症も出ていますので、問題は雄になりますけれども、これは骨と歯でどちらも出ていますので、ラットに比べるとより重度だと思います。

この辺は、泉先生いいでしょうか。

○ 泉専門委員

いいと思います。

○ 山手座長

そのほかにございますか。

それでは、マウスの NOAEL は 60 ppm ということで、よろしく願いいたします。

続きまして「12. 生殖発生毒性試験」に関しましてですが、2 世代繁殖試験の（4）までお願いできますか。

○ 宇木評価専門官

それでは「12. 生殖発生毒性試験」について、説明いたします。

2 世代繁殖試験については、①～④まで試験がございます。

（1）ですが、Long Evans ラットを用いて試験が行われております。

親動物では 1,500 ppm 投与群で体重増加抑制が認められております。児動物でも 1,500

ppm 投与群で生存率の減少が認められております。

本試験における無毒性量は、親動物、児動物ともに 300 ppm と考えられております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

EPA ですが、7,500 ppm での影響を LOAEL と判断して、濃度としましては 1,500 ppm を NOAEL と判断しております。ですので、JMPR の評価よりはワンドーズ上の無毒性量になります。

それにつきましては、納屋先生からコメントをいただいております。EPA の判断よりも JMPR の判断の方が適切と考えますというコメントをいただいております。

29 ページに移ります。

(2) でも Wistar ラットを用いて試験が行われております。

親動物では 4,800 ppm 投与群で歯の伸長が認められております。1,200 ppm 以上投与群では体重増加抑制が認められております。児動物では 1,200 ppm 投与群で体重増加抑制等が認められております。

本試験における無毒性量ですが、親動物、児動物ともに 300 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

なお、EPA に関しては、親動物と児動物の NOAEL は同じく 300 ppm なのですが、繁殖能に関する無毒性量を 1,200 ppm と判断しております。こちらは 4,800 ppm 投与群の平均産子数の減少を繁殖能に関する影響ととらえております。

(3) も Wistar ラットを用いて試験が行われております。

親動物では 700 ppm 以上投与群で体重増加抑制。児動物でも 700 ppm 以上投与群で生存率低下等が認められております。無毒性量は、親動物、児動物とも 100 ppm と考えられました。

こちらの試験も JMPR では繁殖能に関する影響と認められなかったと判断しております。しかしながら、EPA では 700 ppm 以上投与群で平均産子数の減少が認められたことから、繁殖能に関する無毒性量は 100 ppm と判断しております。

(4) につきましても、Wistar ラットを用いて試験が行われております。

本試験におきましては、4,000 ppm 投与群の親動物で体重増加抑制等が認められております。児動物では 800 ppm 以上投与群で低体重等が認められております。無毒性量は親動物で 800 ppm、児動物で 200 ppm と考えられました。繁殖能に対する影響は認められておりません。

2 世代繁殖試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

2 世代繁殖試験が 4 本ありますけれども、まず 1 つ目は納屋先生から事務局に対しての回答がきています。これも含めて何か審議すべきことがあれば、御説明をよろしく願いいたします。

○ 納屋専門委員

特にございません。

○ 山手座長

ありがとうございます。

(2) の試験はいかがでしょうか。これも特にないということでもいいのでしょうか。

○ 納屋専門委員

JMPR の判断でいいと考えております。ほかの試験についても同様です。

○ 山手座長

そうですね。(3) (4) ですけれども、基本的には JMPR の判断で評価すべきだという御意見でいいのでしょうか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。

これに関しまして、ほかの先生で御意見なりコメント等があれば、よろしく願いいたします。

○ 吉田専門委員

1 つお伺いしたいのですが、この剤では親の毒性よりも子どもの方が一段低い用量で見えていて、認められた変化が例えば次の(3)の小型化、冷感というようなことなんです、この原因として考えられるものといったら、どういうものが考えられますでしょうか。

○ 納屋専門委員

わかりません。

○ 山手座長

特に何かアイデア等はございますか。

○ 納屋専門委員

特にアイデアはございません。

○ 吉田専門委員

フッ素が関係しているのでしょうか。

○ 山手座長

どうなんでしょうか。

○ 納屋専門委員

その可能性はあるかもしれませんが、そうだと断定できる根拠もないと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。

そのほかにいかがでしょうか。御質問なりコメントなり審議すべきことがあれば、お願いします。

ないようでしたら、発生毒性試験の3本の説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは、31ページ「(5) 発生毒性試験(ラット)①」について、説明いたします。

Long Evans ラットを用いて強制経口投与により試験が行われております。

母動物では 300 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制が認められました。胎児でも 300 mg/kg 体重/日以上で、重量減少が認められました。

本試験の無毒性量は、母動物及び胎児とも 100 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

EPA では、胎児には投与の影響は認められなかったということで、胎児の無毒性量を JMPR とは異なり、ワンドーズ上の 1,000 mg/kg 体重/日と判断しております。

納屋先生からは、JMPR の判断を支持しますというコメントをいただいております。

「(6) 発生毒性試験(ラット)②」は、SD ラットを用いて試験が行われております。

母動物では 100 mg/kg 体重/日以上投与群で体重増加抑制等が認められました。胎児では、検体投与の影響は認められませんでした。

本試験の無毒性量ですが、母動物で 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で 1,000 mg/kg 体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

(7) は、ヒマラヤンウサギを用いて試験が行われております。

母動物では 70 mg/kg 体重/日投与群で体重減少等が認められております。胎児でも 70 mg/kg 体重/日投与群で、後期胚吸収増加等が認められております。また前肢中手骨の骨化進行度などの所見も認められております。

本試験の無毒性量ですが、母動物及び胎児とも 25 mg/kg 体重/日と考えられました。母

動物に毒性が発現しない用量では、催奇形性は認められませんでした。こちらの下線部について、納屋先生から修文をいただいております。

なお、33 ページに納屋先生からのコメントを記載しております。

発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

「(5) 発生毒性試験 (ラット) ①」は、納屋先生から JMPR の判断がよいということですが、これに関しまして、何か追加コメントがあればお願いします。

○ 納屋専門委員

これ以上申し上げることはないんですが、EPA が毒性ではないとした根拠は、EPA の資料からは確認できませんでした。

○ 山手座長

私たちは生データを確認できないという面もありますけれども、手元にある資料では JMPR の判断がより確実だということだと思います。

(6) に関しましては、特にないんですね。

○ 納屋専門委員

ございません。

○ 山手座長

(7) の修文はこういう形で対応していただくということと、コメントがきていますけれども、これについて御説明をお願いできますか。

○ 納屋専門委員

もともとここに書いてあるものは、原著に書いてあることを忠実に訳していただいて、前肢中手骨骨化不全発生率の低下となるんです。でも、骨化不全率の発生率が低下するというのは、逆に悪いことではないという話になってしまうので、たまたま対照群と比べると、こちらの投与群の骨化がよけいにいっていたということなんだろうとは思いますが、だから、このとおり書くよりも、こういうふうに骨化進行度について所見が見られたんだという表現に変えておいた方がいいのではないのでしょうかという提案です。1の方は、そういうことです。

2につきましては、催奇形性作用はあります。ただし、それは母体毒性が出るところで出ているのであって、母体毒性が発現しないような用量では催奇性作用はないんだということです。この試験全体を見て催奇性作用がないんだという結論ではありませんので、

正確に書いておいた方がいいだろうという提案をしております。

以上です。

○ 山手座長

失礼しました。今のコメントに従って（7）の試験の修文がなされているということだと思います。今の納屋先生からのコメント、あるいは修文に関しまして、御意見等があればお願いします。

○ 鈴木調査会座長

念のため、最後のウサギの発生毒性の奇形とは一体何なのかというところで確認しますが、基本的に小眼窩に伴う網膜皺壁などのことですね。6例出たという話ですね。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

グロースリターデーションの結果の可能性があるという話も書いてあるんだけど、グロースリターデーションというのは成長遅延です。これはリターデットディベロップメントというのが正確です。

どうとらえるかと思ったんだけど、そのところも母体に毒性が現れて、子どもに発育遅延が出てきて、とりあえずは、そのために眼の方の発生がゆがんだととらえておこうということですか。

○ 納屋専門委員

はい。

○ 鈴木調査会座長

成り立ちますね。わかりました。

○ 納屋専門委員

親動物に毒性が出たために、親動物の一般状態が低下して、いろんな変化が出てきたということであって、その用量で認められた奇形というのは、薬剤の直接的な影響ではありませんという解釈をしております。

○ 鈴木調査会座長

そういう意味ですか。わかりました。

○ 山手座長

どうもありがとうございました。

そのほかに議論することがあれば、お願いします。

ないようでしたら「13. 遺伝毒性試験」の説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「13. 遺伝毒性試験」について、説明いたします。

こちらは表 12 にありますとおり、*in vitro*、*in vivo* でさまざまな試験が行われております。

細菌を用いた復帰突然変異試験の一部、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異試験、チャイニーズハムスター V79 細胞及びヒトリンパ球を用いた染色体異常を試験で陽性でしたが、*in vitro* のほかの試験及び *in vivo* の試験がすべて陰性でありましたので、生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられました。

35 ページに根岸先生と布柴先生からのコメントを記載しております。*unacceptable* のデータの取扱いについてのものです。

また、代謝物についても遺伝毒性試験が行われております。

その結果は表 13 に示しているとおりのんですが、DMST を除く他の試験は陰性なのですが、DMST については陽性という結果になっております。この点については、御議論いただければと思います。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。

「13. 遺伝毒性試験」に関しまして、非常に詳細に見ていただいて、修文をいただいておりますけれども、根岸先生からよろしくお願いいたします。

○ 根岸専門委員

表 12 は、修文でお送りした中で変わっていない点があると思います。34 ページの「マウスリンパ腫細胞」の実験で、私は年代が一緒なので同じ実験かなと思うのがあったんですけども、もし違う実験だとすれば、上の用量は「 μ g」ではなくて「ng」だと思います。下は「25~600 ng/ mL (−S9)」で「50~12,500 ng/ mL (+S9)」だと思います。これは年代と、どうやら実験者の 1 名だけは同じ人みたいなんですけれども、用量が違うので判断しかねたところです。

それから、*unacceptable* をどうするかという点ですが、EPA では細かく書いてあって、コントロール実験でポジティブが出ていないとかいろいろ書いてあるんですが、ほかの評価書では何も書かないで記載されていることから考えたら、日本の場合も入れてもいいのではという気がします。

1つ追加していただいています、*in vivo*の実験というのはEPAでは **unacceptable**なので、そういうものを外してしまうと、すごく減ってしまいます。

表に入っていなかった34ページの一番下のマウスの実験は、詳細がわからないんですけれども、濃度も1点だけなのかもしれないんですが、**acceptable**な実験として追加したということが書いてありましたので、これは入れていただいたらいいかと思います。

私の意見としては、ほかの評価書にも入っているし、陰性のものだからいいのではないかということです。削除しても問題はないと思うんですが、入れておいてもいいのではないかという意見にもなっております。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございました。

布柴先生からも **acceptable**の件でコメントがきています。

その前にマウスリンパ腫についての試験が同じものであるかどうかというのは、メーカーに確認していただいて、同じものだったら除くか、あるいは違うものだったら載せていただくという対応でいいでしょうか。

○ 根岸専門委員

はい。

○ 山手座長

また同じようなことですけれども、布柴先生から **acceptable**、**unacceptable**のことについて御意見をいただければと思います。この剤に関してどうするかということも含めて、お願いします。

○ 布柴専門委員

今、もう一回見直していたんですけれども、1点ドーズでしかやっていなくて、濃度が低過ぎると思われるので **unacceptable**だと言われるものとか、ポジティブコントロールがないとか、ポジティブコントロールをやっているんだけど出していないものがあって、データは見えていないですけれども、ちょっとひどいという気がします。

なくした場合でも、一応 *in vivo*の **SCE**、染色体異常、小核などは1つずつあるんです。なので、なくてもいいような気がします。**unacceptable**の根拠があまりにも幼稚のような気がします。

○ 山手座長

今、言われていましたように、**unacceptable**のデータという意味では、科学的な実験系

としてきちっと組まれていないのが正直な感じです。

そういう意味で、この部会としては評価に入れない方がいいということで、削除させていただきます。残りのデータで遺伝毒性は評価できるということでいいのでしょうか。基本的には陰性ということになると思います。わかりました。そういう扱いでお願いいたします。

ただ、代謝物の DMST に関しては、チャイニーズハムスターで陽性となっていますけれども、これはどのような形で解釈したらいいのでしょうか。やはりこれはかなり代謝物といえども危険性があるということですか。

○ 布柴専門委員

わからない。生データがないし、やっているものも±S9でそれぞれ1点ずつなので、判断のしようがないです。

○ 山手座長

代謝物の DMST でも、データは採用できるんですね。

○ 根岸専門委員

問題はなかったと思います。

ただ、1点ドーズという意味では、何点かをとるというものには当たっていないことにはなと思います。

○ 山手座長

わかりました。

○ 布柴専門委員

5ポイントでしたかね。3ポイントでしたか。とらないといけないということには、当てはまっていません。

○ 山手座長

そういう意味で、このデータは一応残しますけれども、今の議論の中では、評価する上では試験としては問題があるとうことでした。

○ 根岸専門委員

評価できないということです。

○ 山手座長

そういう議事録を残しておいていただければと思います。

そのほかに「13. 遺伝毒性試験」に関しまして、審議すべきことや御意見があればお願いします。

○ 根岸専門委員

今の代謝物の表で「マウスリンパ腫細胞」は「L5178Y」の後ろに「Tk[±]」が入っていると思いますが、これで評価しているということでつけ加えていただいた方がいいと思います。

○ 山手座長

この点は、事務局よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

ないようでしたら「Ⅲ．食品健康影響評価」に入っていきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「Ⅲ．食品健康影響評価」について、説明いたします。修正がありましたところを中心に触れたいと思います。

植物体内運命試験の結果、トリルフルアニドの植物における主要代謝経路は、ジクロロスルフェニル側鎖の脱離による DMST の生成、更に DMST の 4-メチル基及びフェニル環の水酸化とそれに伴う糖による抱合と考えられました。植物のみに存在する代謝物として、DMST の 4-メチル基及びフェニル環の水酸化体とそのグルコース抱合体が検出されました。

各種試験結果から、農産物中の暴露評価対象物質を原案ではトリルフルアニド親化合物のみと設定しておりましたが、田村先生からほかの代謝物も追記していただいております。

各試験における無毒性量等は、40 ページの表 14 に整理しております。

おさらいをさせていただきますと、今回、基本的には JMPR の評価のものを採用したものが多数ではありましたが、40 ページのラットの「90 日間亜急性神経毒性」につきましては、米国の評価で無毒性量が下がりました。ただ、下がったものを考慮しての最小の無毒性量は、ラットの「2 年間慢性毒性／発がん性併合試験②」の 3.6 になります。ですので、3.6 を安全係数 100 で除しますと、0.0036 mg/kg 体重/日が ADI と考えられます。

ちなみに、JMPR は同じ試験を ADI 設定根拠資料としておるんですが、セーフティーファクターを 50 と判断しております。

米国、EU は、ADI 設定根拠資料が異なります。米国では不確実係数として、300 を採用しております。

それにつきましては、38 ページに各国の判断に至ったコメントを若干書かせていただいております。

最後になりますが、暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて、暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

以上です。

○ 山手座長

それでは「Ⅲ．食品健康影響評価」ですけれども、ADI を設定する前の前文に関しまして、田村先生から修文をいただいておりますけれども、これに関しまして、追加コメント等があればお願いします。あるいはほかの先生で、何かあればお願いします。

○ 廣瀬委員

すみません。イヌの 1 年の無毒性量は 5 mg 未満ではなかったですか。違いましたか。

○ 宇木評価専門官

5 未満です。

○ 廣瀬委員

ですから、そのことを考慮しないといけないのではないですか。

○ 山手座長

ADI のところですね。たしか 5 mg/kg のフッ素の濃度は、雌でしたね。

○ 廣瀬委員

雌です。

○ 山手座長

1 年間のイヌの雌で 5 mg/kg 体重未満です。その場合は雌の NOAEL は設定できないという御意見かと思います。

○ 吉田専門委員

またフッ素のところに戻ってしまうんですけれども、もしこれを歯と骨におけるフッ素濃度の増加をとった場合、今、廣瀬先生がおっしゃったように 5 mg なんですが、EFSA の表を見ますと、5 mg で 1 回* が付いて、その上で 1 回消えているんです。ということは、上がり方も対照群に比べて倍ではなくて 6 割ぐらいの上がりで、非常に微妙な上がりです。もしフッ素が歯に増えたとしても、用量としては低いところなので、私は 5 mg のずっと低いところに引っ張ることはないのではないかと思います。

○ 山手座長

議論をもう一遍蒸し返すようですけれども、特にイヌの 1 年間慢性毒性の雌に関しては、

5 mg が一過性で、その上の 20 では有意差が出ていないんです。そういう意味で、その意義というのはあまりないと思います。

○ 廣瀬委員

それはそれでいいんですけども、そういう場合には、5 というのが、今の NOAEL の 3.6 で担保できるということを書いておけばいいと思います。

○ 吉田専門委員

私もそれはきちっと書き込むべきだと思います。

○ 山手座長

それは文章中に書くということですね。

○ 廣瀬委員

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。

ADI の設定の話になっていますけれども、ここにイヌの 1 年間慢性毒性の雌で 5 mg/kg 体重未満となっているが、それより低いラットの発がん性で 3.6 が NOAEL としてあるという表現になるのでしょうか。

○ 吉田専門委員

恐らくこれではラットの無毒性量である。今、山手先生がおっしゃったように 20 では出ていないというようなところも書き込んでおかないと、例えば 5 よりもっと低いところで毒性があるかどうかという懸念を持つ方がいらっしゃると思うので、今あるデータからは推測されないことを書く。廣瀬先生そういう意味ですね。

○ 廣瀬委員

そうです。

○ 山手座長

わかりました。

それでは、事務局でその案文を考えていただいて、今 5 未満だけれども 20 ではない。そういう意味では、5 よりも低い 3.6 はラットの NOAEL としては妥当であろうという表現をしていただいて、結局ここを根拠に ADI を設定した。文案ができれば、また専門委員の先生方あるいは関係する先生方に御確認いただく形で、お願いします。

○ 宇木評価専門官

そうさせていただきます。

○ 山手座長

今、話が ADI にいきましたけれども、本日はラットの 2 年間慢性毒性／発がん性試験の 3.6 に準拠して、100 で除した ADI を設定したいと思うんですけれども、いかがいたしましょうか。JMPR も同じ試験ですけれども 50 で割っています。これは種差がなかったということが根拠のようなんですけれども、この部会ではこれを採用する根拠が薄いと思います。そういう意味では 100 で除したという形で進めたいと思うんですけれども、よろしいでしょうか。

それ以外 EPA と EFSA がありますけれども、これは全く違う試験を根拠にしていますので、評価には入れられないと思いますけれども、いかがでしょうか。事務局から提案された ADI です。

ないようでしたら、本日はラットの慢性毒性／発がん性併合試験の 2 年間の混餌投与の無毒性量 3.6 mg/kg 体重/日を 100 で除した 0.036 mg/kg 体重/日を ADI として設定したいと思いますけれども、いいでしょうか。

○ 宇木評価専門官

確認なんです、暴露評価対象物質は修文いただいたとおりでよろしいということですか。

○ 山手座長

これはこれでお願いしたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

もう一度確認すると、これは 4 種類が暴露評価対象物質になるということですか。

○ 田村専門委員

これを書いたのは、植物体中で親化合物よりも高濃度で存在している化合物だったということです。これまでも親化合物より高濃度に存在する代謝物は同じように暴露評価対象物質になっていました。

先生方のお手元の資料のトリルフルアニドの②の 23 ページには、この 4 種類を暴露評価対象物質としています。しかし、私とその前の修文に植物のみに存在する代謝物の毒性は親化合物と同等またはそれ以下であったと書いているんですが、植物のみに存在する配糖体は、実は毒性が低い。そういうことで、暴露評価対象物質にしなくてもいいのかもしれないとは思いました。

ただ、DMST に関しましては、親化合物よりも果実中に多く存在するということと、先ほどの遺伝毒性試験の結果、陽性であることから、少なくとも DMST については暴露評価

対象物質とした方がいいのではないかと考えております。

○ 山手座長

ありがとうございます。

私ちょっと勘違いしていました。田村先生からいただきました修文のところにあります
暴露評価対象物質ですけれども、この記述はどのようにいたしましょうか。

田村先生の御意見では、少なくとも DMST は重要だという御意見ですね。

○ 田村専門委員

そうです。

○ 山手座長

それ以外にもここに書いたものは入れておいた方がいいのではないかという御意見と理解させてよろしいですね。

○ 田村専門委員

ただ、先ほども申し上げましたけれども、トリルフルアニド⑤と書いてある資料の 80 ページには、植物だけに存在する代謝物は親化合物と同等またはそれ以下であったという記述がありますので、これは削除していいのかもしれないとは思いましたが、濃度的には果実中に親化合物以上に存在しているということで一応入れておりました。

御議論いただきたいと思います。

○ 山手座長

わかりました。いかがでしょうか。この部会のメンバーの先生から、貴重な御意見が出ていますので、私としては括弧付けのアンダーラインのところは、評価書としてはこのまま残しておいた方がいいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

田村先生が言われている理由が十分に合理的なものだから、こういう分析対象化合物の設定の原則から外れていないということだと私は思いますから、挙げておいてもいいのではないのでしょうか。

○ 山手座長

ありがとうございます。

それでいいでしょうか。それでは、この修文をつけ加えていただくことで、よろしくお願いいたします。

この剤全体についても結構ですけれども、そのほかにいかがでしょうか。

ないようでしたら、ADI は先ほどの形で設定したいと思いますので、よろしくお願いい

たします。

今日は2剤審議したんですけれども、最初のアセトクロールについては、データのあ
るいはこれから審議する必要があるということで終わってしまいました。そういう意味で
は、4月以降この中でこの剤に携わる専門委員の先生がおられましたら、是非ともこの
部会でこういう話があったということは述べていただきたいと思いますし、またそのとき
につくられる評価書は、この部会の意見を反映したものをつくっていただきたいと思います。

2つ目の剤につきましては、無事ADIが設定されましたので、よろしくお願いいたします
す。

事務局から、よろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

本日ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、幹事会また
食品安全委員会に報告させていただきます。

なお、メーカーに確認をとりたい箇所もございますので、それを確認した上で評価書(案)
の修正版の御確認を先生方をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。

○ 都築課長補佐

最後に、事務局から今後の調査会の開催予定を御紹介させていただきます。年度内はあ
と3つございます。

3月25日に第13回確認評価第3部会を予定しております。

その後、3月31日の年度末ですけれども、第38回幹事会と第20回総合評価第二部会
を予定しております。

この部会につきましては、本日が今年度最後の開催になります。本当にお世話になりま
した。ありがとうございました。

○ 山手座長

本当にありがとうございました。

それでは、何かございますでしょうか。ないようでしたら、本日の審議を終了させてい
ただきます。どうもありがとうございました。