

食品安全委員会農薬第五専門調査会

第20回会合議事録

1. 日時 令和4年12月21日（水） 13:00～15:34

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（ジクロロメゾチアズ）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）

本間座長、美谷島座長代理、乾専門委員、宇田川専門委員、籠橋専門委員、
加藤専門委員、川口専門委員、久米専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、
西川専門委員、古濱専門委員、與語専門委員

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

鋤柄事務局長、中事務局次長、紀平評価第一課長、寺谷評価調整官、栗山課長補佐、
横山課長補佐、糸井専門官、中井専門官、鈴木係長、原田係長、落合専門職、
三枝専門職、高橋専門職、町野専門職、柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1 ジクロロメゾチアズ農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから、第20回農薬第五専門調査会を開催いたします。
先生方にはお忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議については、Web会議システムを利用して行います。

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員の先生方13名に御出席いただいております。

食品安全委員会からは、2名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。今日は全員出席のようですね。本日の議題は農薬（ジクロロメゾチアズ）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非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に議事次第、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1として、ジクロロメゾチアズ農薬評価書（案）。

資料2として、論点整理ペーパーを御用意しております。

不足等がございましたら事務局までお申し付けいただければと思います。

なお、本日はWeb会議形式で会議を行いますので、注意事項を3点お伝えいたします。

1点目、カメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは、発言者の音質向上のため、御発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2点目、発言時でございますが、御発言いただく際は、まずお手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万が一映像機能が機能しなくなるなどの障害がございましたら、ソフトウェアの挙手機能を使用して挙手いただくことも可能です。

次に、事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を御発言いただいた上で御発言を開始いただき、最後に「以上です」とおっしゃっていただいて、マイクをオフとする形で御対応をお願いいたします。

3点目、接続不良時でございますが、通信環境により音声途切れて聞き取りにくい状況になってしまった場合、ビデオ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオのボタンをクリックいただくとオン・オフができます。それでも状況が変わらず、議論の内容が分からないような状態が続くようでしたら、お手数ですが事務局まで御連絡いただきますか、又は再度入室をお試しいただくようお願いいたします。

以上、Web会議における注意事項となります。よろしくお願いいたします。

○本間座長

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に

関する事項についての報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、御報告申し上げます。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

以上です。

○本間座長

先生方、提出いただいた確認書については相違等はございませんでしょうか。

よろしいですね。

それでは、農薬（ジクロロメゾチアズ）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含めて事務局より説明してください。

○横山課長補佐

事務局です。

1点御説明が漏れてしまいまして、専門参考人ですけれども、代田専門参考人からコメントのみ頂戴しておりまして、本日は出席はかなわず御欠席されておりますので、補足させていただきます。失礼いたしました。

○本間座長

ありがとうございます。

では、資料の説明をお願いします。

○落合専門職

それでは、資料1をお手元に御準備をお願いいたします。

農薬評価書ジクロロメゾチアズになります。

ジクロロメゾチアズは殺虫剤で、今回キャベツ、だいこんなどへの新規登録申請がされております。

それでは、内容の説明をさせていただきます。

3ページをお願いいたします。

審議の経緯につきまして1行目より記載させていただいております。本剤につきましては、11月29日に要請事項説明があり、本日12月21日に第五専門調査会で御審議をいただく剤となっております。

続きまして、4ページの要約でございますが、毒性試験の結果に関する記載については、食品健康影響評価の記載に合わせて修正をいたします。

続きまして、次の5ページをお願いいたします。

1行目から評価対象農薬の概要を記載させていただいております。用途としましては殺虫剤で、有効成分の一般名としてジクロロメゾチアズ、また、與語専門委員より、化学名につきまして、ドシエ1-1ページやISOの”common name”と記載が異なっていましたと

ということで修文をいただいております。こちらの記載ですけれども、事務局より送付いたしました紙の資料と電子媒体の資料につきまして記載が異なっておりました。確認いたしましたところ、3,4-ジヒドロの記載がないものが、正しい名称であることを確認いたしました。お詫び申し上げます。

続きまして、6ページをお願いいたします。

5行目より開発の経緯を記載させていただいております。ジクロロメゾチアズはメソイオン系の殺虫剤であり、神経伝達を阻害することによって殺虫活性を示すと考えられている剤となります。海外では登録されていない剤となります。今回、農薬取締法に基づく農薬登録申請（キャベツ、だいこんなど）がなされている剤となっております。

続きまして、次の7ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要を記載させていただいております。13行目より好氣的土壌中動態試験について記載させていただいております。試験の結果につきましては表1に示したとおりとなっております。表1につきまして、乾専門委員より修正をいただいております。また、脚注の部分につきましても與語専門委員より修文をいただいております。

23行目より土壌吸脱着試験について記載をさせていただいております。試験の結果につきましては、表2に示されているとおりとなります。

こちら、8ページの5行目下より與語専門委員よりコメントを頂戴しております。脱着については、同じ方法だとしても1回目と2回目を合わせて解析しないので、海外土壌を利用した脱着試験結果は別々の表（列）にするのが望ましい。また、マスバランスを考える際にも1回目と2回目は独立として捉えている。もし左記の表2のように1つにまとめるならば、脚注にその旨を明記すること。その際、あまり事例はないものの、この農薬で1回目と2回目で大きく値が異ならなかったためという理由をつけてはいかがかとコメントを頂戴しております。

表の記載につきましては、1回目と2回目の試験結果を別の列として記載いたしました。御確認をお願いいたします。

8ページの8行目から加水分解試験について記載させていただいております。試験の結果につきましては表3のとおりとなっております。脚注の記載につきまして與語専門委員より修正をいただいております。

続きまして、18行目から水中光分解試験について記載をしております。試験の結果につきましては、表4に記載のとおりとなっております。

続きまして、9ページの4行目から土壌残留試験について記載しております。こちら結果につきましては表5に記載のとおりとなっております。

続きまして、16行目から植物、家畜等における代謝及び残留試験につきまして記載をさせていただいております。

18行目よりだいこんの植物代謝試験につきまして記載をさせていただいております。本文の記載につきまして、19行目、「ファイトトロン内のポットで生育中のだいこん」

という記載を「栽培しただいこん」という形で與語専門委員より修文をいただいております。

だいこん試料中の残留放射能の分布は表6、だいこん茎葉中の総放射能及び代謝物は表7に示しております。

いずれの標識体におきましても茎葉中の残留放射能の大部分は未変化のジクロロメゾチアズでありまして、茎葉中の代謝物につきましてはいずれも10%TRR未満である結果となっております。

また、10ページの13行目から記載しております表7につきまして、與語専門委員よりコメントを頂戴しております。まず、表中のピリジン環の処理後7日目の表面洗浄液の部分、波線部分の数値についてですが、93.6というのを99.0と修正いただいております。この波線部の数値につきましては、報告書の82ページのTable10の記載を参照しております。記載する値につきまして御検討をお願いいたします。こちら、表面洗浄液のほかに代謝物の項目の波線、未同定の波線も同様となります。

また、與語専門委員より、表の脚注につきまして、破線部の部分につきまして、この記載はどこから引用したのでしょうかとコメントを頂戴しております。

破線部の記載につきましては報告書の37ページの5.4を参照しております。また、10%TRRを超える成分はジクロロメゾチアズのみであることを確認いたしました。

続きまして、11ページの3行目からレタスの結果を記載させていただいております。12ページの5行目になりますが、レタス試料中の残留放射能の分布は表8、総放射能及び代謝物は表9に示したとおりとなっております。

いずれの試料におきましても、主要成分は未変化のジクロロメゾチアズでありまして、代謝物につきましてはいずれも10%TRR未満であるという結果となっております。

表8のフェニル環標識のジクロロメゾチアズの3回目処理の7日後の値5.34につきまして、乾専門委員より5.35に修正をいただいております。

また、表9につきまして乾専門委員、與語専門委員よりコメントを頂戴しております。

まず、①の乾専門委員から、波線部、ピリジン環標識のジクロロメゾチアズの数値、波線部の部分80.9を83.0に修正ということで記載をいただいております。

こちら、波線部の数値につきましては、報告書の39ページ11行目、また、57ページのTable11の記載を参照しております。記載する値につきまして御検討をお願いいたします。

また、與語専門委員より、②としまして、二重下線、表面洗浄液及び抽出画分の値につきまして、どこから引用したのでしょうかとコメントを頂戴しております。

こちらにつきましては、例といたしまして、フェニル環標識のジクロロメゾチアズ処理後7日目の値につきましては、報告書53ページのTable8の記載を参照しました。以下同様に報告書のテーブルの値を参照しております。

また、與語専門委員より、③としまして破線部、代謝物の列の未同定の値となります。こちらの値につきましてはどこから引用したのでしょうか。以下同様とコメントを頂戴し

ております。

未同定の値につきましては、表面洗浄液及び抽出画分の値からジクロロメゾチアズ及び同定代謝物の値を減じた値を記載しております。

続きまして、13ページの4行目からトマトの代謝試験につきまして結果を記載させていただきます。

9行目から、與語専門委員から修正をいただいております。こちらは14ページの1行目、ボックスに記載させていただきます。波線部、BBCHコードから判断して、開花中期から成熟開始期に処理をしているものの、その14日後の1回目の収穫では既に収穫期に達している果実もあり、様々な果実が実っていたものと思われます。トマトは逐次収穫する果菜類なので理解できる栽培状況ですということで、「成熟開始期」という文言につきまして「開花中期」と修正をいただいております。

また、13ページの13行目、3回目処理30日後の総残留放射能の果実の値、元の記載としまして0.031と記載していたものを0.022と與語専門委員より修正いただいております。

トマトの代謝試験におけます残留放射能の主要成分は未変化のジクロロメゾチアズでありまして、ほかに代謝物及び2種類の未同定物質が認められましたが、いずれも10%TRR未満であったという結果になっております。

また、トマトの表11につきまして、乾専門委員、與語専門委員からコメントをいただいております。

また、15ページ6行目下のボックスにつきまして、乾専門委員より記載させていただきますが、こちらは正しくは與語専門委員からとなります。お詫び申し上げます。

まず、與語専門委員より①の表面洗浄液及び抽出画分につきましてコメントを頂戴しております。ドシエの6.2-21ページの表6.2.1.2-3を参照しました。この値が100%TRRから右記の抽出残渣（元の値）を引いた値でも異なります。

また、②としまして抽出残渣についてコメントを頂戴しております。同①。ただし、6.2-22ページの表6.2.1.2-4を参照すると、元の値になります。この場合、6つの再抽出を行った後の最終残渣の値を取ったほうが良いでしょうかとコメントを頂戴しております。

①、②につきまして、茎葉の値につきましては、全ての抽出を行った後の値を参照し、値につきましては報告書の86～88ページのTable26～28の記載を参照いたしました。

また、③につきまして、與語専門委員より、未同定の値につきまして、この表の表面洗浄液及び抽出画分からドシエの6.2-24ページの表6.2.1.2-5における同定合計から未同定1、2の値を差し引いた値を引いたのでしょうか。以下同様とコメントを頂戴しております。

③の未同定の値につきましては、表面洗浄液及び抽出画分の値からジクロロメゾチアズ及び同定代謝物の値を減じた値を記載しております。

値の記載につきまして御確認、御検討をお願いいたします。

続きまして、16ページの2行目からりんごの代謝試験につきまして結果を記載させて

いただいております。

3行目のりんごの樹の品種名のスペルにつきまして、乾専門委員、與語専門委員より修文をいただいております。

りんごの代謝試験につきましては、主要成分は未変化のジクロロメゾチアズでありまして、代謝物及び2種類の未同定物質が認められましたが、いずれも10%TRR未満であるという結果となっております。

また、りんごの試験の表13につきまして、與語専門委員、乾専門委員からコメントを頂戴しております。18ページの2行目下のボックスになります。

乾専門委員より、①としまして、波線部、こちらはチアゾール環標識のジクロロメゾチアズ、表の下から3行目の代謝物の列になります。未同定の15.9を未同定17.9に修正とコメントを頂戴しておりました。

当該代謝物のセル内の値につきまして確認いたしましたところ、ドシエと報告書で値が異なっておりました。評価書の記載につきましては、報告書の61ページのTable19を参照しまして代謝物のセル内の数値を修正いたしまして、未同定の値につきましては元の記載の15.9とさせていただきます。御確認をお願いいたします。

また、與語専門委員より、②、③、④として、トマトと同様の理由ですということで、表面洗浄液及び抽出画分について、抽出残渣について、未同定の値につきましてコメントを頂戴しております。

まず、②と③の値につきましては報告書の72～74ページのTable26～28の記載を参照いたしました。また、チアゾール環標識のジクロロメゾチアズ処理30日後の果実の代謝物に係る値につきましては、報告書の61ページ、Table19を参照しております。御確認をお願いいたします。

また、④といたしまして、未同定の値につきましては表面洗浄液及び抽出画分の値からジクロロメゾチアズ及び同定代謝物の値を減じた値を記載しております。

植物におけますジクロロメゾチアズの代謝経路につきましては、チアゾール環メチレン炭素とピリミジン環窒素間の開裂による代謝物N及びQの生成、続く代謝物Qの酸化による代謝物Rの生成、ピリミジン環の開環による代謝物Bの生成、続く転移による代謝物I、S及びTの生成、代謝物Bのアミド結合の開裂による代謝物C及びGの生成、続く代謝物Cの酸化による代謝物D及びEの生成、代謝物Bのピリジン環のNオキシド体の代謝物Fの生成と考えられる結果となっております。

19ページの1行目から作物残留試験の結果を記載させていただきます。キャベツ、はくさい、だいこんなどを用いまして、ジクロロメゾチアズ及び代謝物Gを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、ジクロロメゾチアズの最大残留値はだいこん（葉）の7.58、代謝物Gの最大残留値はだいこん（葉）の0.03 mg/kgという結果となっております。

また、10行目から後作物残留試験につきまして記載させていただきます。いず

れの作物におきましても、ジクロロメゾチアズにつきましては定量限界（0.01 mg/kg）未満という結果となっております。

19行目から推定摂取量につきまして記載させていただいております。ジクロロメゾチアズをばく露評価代謝物質とした際に食品中から摂取される推定摂取量につきまして、表14に記載をさせていただいております。

以上、動物体内動態試験の前までとなります。

○本間座長

どうもありがとうございました。

それでは、赤い部分を中心に確認したいと思います。

まず、戻っていただいて、5ページ目の化学名ですけれども、こちらは與語先生のほうから修正案がありました。先ほど事務局から説明がありましたように、元の名前が正しいということで戻したいと思いますので、よろしく願いいたします。

次に、7ページ目の土壌中動態試験の（1）好氣的土壌中動態試験ですけれども、表1に関して乾先生、與語先生から修文いただきましてありがとうございます。

また、同じく表2につきましても、與語先生からの8ページの5行目のボックスに基づいて、こういった形で表を作ったということですので、與語先生、これでよろしいでしょうか。

○與語専門委員

與語です。

事務局の修正でより正確になってよいと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

これは表が随分横長なのだけれども、うまく収まるのですよね。大丈夫ですね。後で調整してください。

あと、8ページの加水分解試験です。こちらの表3についても與語先生から修正いただきました。ありがとうございます。

続きまして、9ページ目に行って植物代謝試験のだいこん、19行目、これも與語先生から修正いただきました。

それと、10ページ目の表7のだいこん茎葉中の総放射能及び代謝物ということですが、こちらに関しては11ページ目1行目のボックスに事務局より破線部に関して質問がありましたけれども、與語先生、こちらの説明でよろしいでしょうか。

○與語専門委員

與語です。

事務局の説明どおりに確認しましたら、そのとおりになっていましたので、元のままで結構です。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、次に行って、12ページ目、表9です。レタス試料中の総放射能及び代謝物に関しても、13ページ目2行目のボックスから乾先生、與語先生からコメントをいただいております。

乾先生からいただいた破線部80.9を83.0に修正ということですが、これは事務局からTable11の記載を参照してこのままということにしたいと思いますが、乾先生、それでよろしいですかね。

○乾専門委員

乾です。

ちょっとフォローできていないのですが、ドシエのほうは間違っているのでしょうか。

○落合専門職

事務局になります。

ドシエの記載につきましては、報告書のTable14の数値をまとめた表を参照しているかと思えます。今回Table11のほうを御参照いただきましたのは、より試験の分析結果を詳細に書いているテーブルを参照させていただいております。そちら、内容のほうを御確認いただければと思えます。よろしく願いいたします。

○乾専門委員

Table11とTable14で少し数値が違っていて、Table11のほう詳しく書かれていますので、そちらを参照したということですね。

○落合専門職

おっしゃるとおりになります。

○乾専門委員

ありがとうございます。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

あと、與語先生のほうからの質問ですが、二重下線と破線部に対する事務局の説明に関してはいかがでしょうか。

○與語専門委員

與語です。

その後も全部同じことになるので、大まかなところで私が把握できたことを説明しておきますと、先ほどの乾先生の御指摘とも合っているのですが、このジクロロメゾチアズの代謝試験のときに、実を言うと、一般的な抽出方法では残渣がかなり残るのです。

そのため、ルールに従って、その後5つか6つの抽出方法を組み合わせて、それで採取できた値というのがあります。そういうものがあって、今後の分析結果も全部そうだけれども、それで随分、さっき乾先生がおっしゃった表で、複数の表があって、どちらを取るかで値が変わってくるというのがあるのです。事務局が取った値のほうがより正確なもので、私が見直してみるとそのとおりになっていたというところですが、ただし、1つだけ、今すぐは無理にしても、確認してほしいのですけれども、13ページ目のフェニルのジクロロメゾチアズの7日後の未同定の値ですが、これは事務局から言われたルールに従って計算してもこの値にならないと思うのですけれども、そこだけ後で確認していただければと思います。

私からは以上です。

○本間座長

破線部の4.2という数字。

○與語専門委員

4.2という値が、引き算をしてもそうならないのですけれども、私が間違っているのかな。

○本間座長

先生の値だとどうなりますか。

○與語専門委員

Table8というのを参照すると1.4になりますし、この表でただ引き算をすると3.0になるのですけれども。

○横山課長補佐

大変申し訳ございません。事務局のほうで確認いたしまして、與語専門委員に御相談させていただきます。お願いします。

○與語専門委員

申し訳ございません。よろしくお願ひいたします。

以上です。

○本間座長

どうもありがとうございました。

それでは、次に進みます。13ページ4行目からトマトですけれども、こちらに関しては、14ページ1行目のボックスにありますように、與語先生から開花中期からのほうがよろしいのではないかとということで、事務局のほうも開花中期という形で修文させていただきました。

その下の13行目についても、與語先生の指摘に従って修文いたしました。ありがとうございます。

次に、表11に関しては破線部、二重下線について與語先生のほうからありましたけれども、與語先生、これも先ほど関連しますか。事務局の説明でよろしいですか。

○與語専門委員

與語です。

先ほど私がお答えしたように、私が最初に調べたものは初期の基本的な抽出方法だけで得たデータなのですけれども、その後、6つぐらい追加の抽出方法を実施して、それを合わせた値で出したのが事務局の結果になります。それで、どちらを取るかということになるのですけれども、この場合は、先ほど言いましたように未抽出部分（残渣）があまりにも多いので、事務局が採用した、いわゆるその後の通常プラス6抽出方法をするのですが、それを合わせたほうがより正確だということで、事務局のほうで計算したもの、いわゆる元の値でよいと思います。それを基にして未同定の値も調べてみると、これは全て事務局の言うとおりになっていました。

以上です。

○本間座長

こちらの数字に関しては特に問題ないということによろしいですね。

○與語専門委員

はい。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、16ページのりんごに関しては、先ほどスペルにミスがあったということで、こちらにも修正させていただきました。

次に17ページ、表13のりんご試料中の総放射能及び代謝物ということで、破線部に関することに関しては、これも説明としては先ほどと一緒ですが、乾先生、與語先生からありまして、事務局の回答ですけれども、こちらにも乾先生、與語先生、こちらによろしいですか。

○與語専門委員

與語です。

先ほどと全く同じ説明なので、元の事務局のデータでオーケーです。確認もしました。

以上です。

○本間座長

乾先生、いかがですか。

○乾専門委員

乾です。

18ページ目の【事務局より】のボックスにある④のところなのですけれども、先ほど説明されたのかもしれないのですけれども、表中の表面洗浄液及び抽出画分の値からジクロロメゾチアズと同定の代謝物の数値を引いたら未同定のTRRになるという話なのですけれども、この修正された値から引くわけではなくて、修正される前の値から引くと未同

定の値になるのですけれども、そこの計算というのはそれでよろしかったでしょうか。

○本間座長

では、これは乾先生の計算だって17.9になるということですね。

○乾専門委員

いえ、ここは引く元を92.6にするか、92.7にするかで変わってくると思うのですけれども。

○本間座長

事務局、いかがですか。

○落合専門職

こちらの記載なのですけれども、Tableのほうを参照いたしますと、元の記載の92.6のほうで計算いただければと考えております。

○乾専門委員

そうしたら、ここの表で示されている未同定の数値は修正する前の数値から同代謝物とジクロロメゾチアズの値を引き算した数字になるということですか。

○落合専門職

おっしゃるとおりになります。

○乾専門委員

分かりました。理解しました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

こちらで19ページ目まで終わりましたので、それでは、次に動物体内試験と動物体内動態試験のほうに移ってください。

○本間座長

それでは、資料の19ページをお願いいたします。

29行目から動物体内動態試験につきまして記載をさせていただいております。

ラットの①の試験につきまして、まず血中の濃度の推移につきまして、血漿中薬物動態学的パラメータは表15に示させていただいております。T_{max}は低用量投与群では標識位置及び性別にかかわらず、投与4時間後でありましたが高用量投与群では投与1～12時間後と差があるような結果となっております。

また、20ページの9行目の記載につきまして加藤専門委員から修文をいただいております。9行目の「AUCは」となっていたところ、「0-t」という文言を記載しておりませんでしたので、追記しております。

また、20ページの19行目から吸収率につきまして、次のページ、投与後48時間の吸収率は低用量投与群で10.7～16.0%、高用量投与群で3.0～5.0%と算出されております。

4行目から分布の結果になります。9行目に記載のとおり、臓器及び組織中の残留放射

能は主に肝臓、副腎、腎臓、膵臓及び脂肪で高く認められる結果となっております。

22ページの表の16-2の記載につきまして、加藤専門委員、玉井専門委員よりコメントを頂戴いたしまして、修正を行っております。

まず、加藤専門委員より、波線部、表中の一番下の行の真ん中の列になります。甲状腺の値を1.5と記載しておりましたが、1.50に修正いただいております。

また、玉井専門委員より、7行目からの下のボックス、コメントを頂戴しております。表16-2の200 mg/kg体重、こちらは投与後168時間となります。修正させていただきます。投与後168時間の欄につきまして、卵巣(0.22)を追加されたらどうでしょうか。組織血漿濃度比は1.04で1を超えているとともに、同じ0.22の血漿の記載があることからコメントをいただいております。

こちらにつきまして、御指摘の卵巣のほか、肺についても1を超えておりましたので追記いたしました。御確認をお願いいたします。

続きまして、2行目より代謝の試験の結果を記載しております。尿中には未変化のジクロロメゾチアズは認められず、糞中におきましては主要成分として未変化のジクロロメゾチアズが検出されました。肝臓、腎臓及び血漿中では主要成分として未変化のジクロロメゾチアズが認められる結果となっております。

また、表18につきまして加藤専門委員よりコメントをいただき、修正を行っております。こちらは25ページの4行目下よりボックスに記載しております。波線部、フェニル環標識のジクロロメゾチアズの10 mg/kg体重の雌の血漿の代謝物のところになります。こちらにつきまして、MではなくKではないでしょうか。御確認くださいとコメントを頂戴しております。確認いたしましたところ、御指摘のとおりKでありましたので、修正を行っております。

25ページ6行目から排泄の結果になります。いずれの投与におきましても投与放射能は主に糞中に排泄されまして、尿への排泄は僅かな結果となっております。

また、26ページの7行目からラットの②の試験になります。

11行目下のボックスにてお伺いをさせていただいております。本試験につきましては、動物体内動態試験(ラット)[5.(1)]の予備試験であり、動物数がガイドラインを充足していませんが、[5.(1)]の試験とは異なる標識体も用いて試験を行っており、予備試験のみで認められている代謝物もあることから、参考資料として記載しております。扱いについて御検討をお願いしております。

玉井専門委員より、このままの記載でよろしいかと思いとコメントを頂戴しております。

結果といたしまして、13行目より吸収の結果となります。吸収率は4.9~21%と算出されております。

18行目から分布の結果になります。各組織中の放射能濃度につきまして表21に示しております。

また、20行目に「投与後168時間後」と「後」と2回記載しており誤記がありましたので、事務局にて修正をさせていただいております。

続きまして、27ページの6行目、代謝の結果になります。尿及び糞中の主要代謝物につきましては表22に示しております。

また、28ページ5行目から排泄の結果になります。結果につきましては、投与後72時間での投与放射能のほぼ全てが尿及び糞中に排泄されておまして、主に糞中に排泄された結果となっております。

表23の記載につきまして、玉井専門委員よりコメントを頂戴しております。波線部、28ページの下のチアゾール環の標識の呼気の投与48時間後の値6.3につきまして、投与後48時間後、チアゾール環標識のジクロロメゾチアズの雄の呼気の値は6.3とありますが、ドシエでは6.5とあります。御確認くださいとコメントを頂戴しております。

呼気の値につきましては、報告書の67ページ、Table11よりAir-1とAir-2の平均の和を記載しております。御確認をお願いいたします。

ジクロロメゾチアズのラットにおける主要代謝経路は、チアゾール環メチレン炭素とピリミジン環窒素間の開裂による代謝物Nの生成、続くNのピリジン環メチル基の水酸化による代謝物Lの生成、ピリミジン環の開環による代謝物Bの生成と代謝物Gの脱離による代謝物Cの生成、フェニル環及びピリジン環メチル基の水酸化による代謝物K及びMの生成、フェニル環の酸化的脱塩素化による代謝物I1の生成、代謝物Nのピリミジン環のグルクロン酸抱合化反応と考えられました。また、チアゾール環の開裂によるCO₂への無機化が考えられる結果となっております。

13行目より急性毒性試験になります。

○本間座長

そこで一回切りましょう。

それでは、動物体内動態試験、19ページ目に戻ります。

赤で示された部分だけ確認していきます。

20ページの9行目、加藤先生から修正いただきました。ありがとうございます。

それと22ページ、表16-2ですけれども、こちらに関しても加藤先生、玉井先生から修正をいただきました。

玉井先生からは、1を超えているということで卵巣を追加されたらどうでしょうかということでしたけれども、事務局のほうで確認したところ、卵巣以外の肺についても1を超えていたということから、肺と卵巣をこういった形で追記させていただきました。

24ページ、表18、こちらに関しても加藤先生のほうから修正がありました。

それと、26ページです。ラットの②の試験ですけれども、こちらのほうは事務局から参考資料としてはいかがということで、玉井先生からはそのまま参考資料としてよろしいというような意見をいただきましたけれども、加藤先生、いかがですか。

○加藤専門委員

加藤です。

参考資料で結構です。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

次に、28ページの表23です。こちらに関しても、玉井先生のほうから6.3ではなくドシエでは6.5であるけれどもということですが、玉井先生、先ほどの事務局からの説明でよろしいですか。6.3のままということ。

○玉井専門委員

玉井ですけれども、それで結構です。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、ここまでで終わりだということです。

次に急性毒性試験に移りたいと思います。

○落合専門職

それでは、29ページの14行目からになります。急性毒性試験の経口投与の結果を記載しております。結果のほうは表24に示しております、LD₅₀につきましては5,000 mg/kg体重超の結果となっております。

23行目より亜急性毒性試験でございます。

24行目、28日間急性毒性試験（ラット）につきましては、平均検体摂取量は表25に示しております、肝薬物代謝酵素活性測定結果につきましては表26に示しております。

本試験におきまして、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかった結果となっております。

31ページの2行目下より【事務局より】ボックスにてお伺いをさせていただいております。本試験につきましては、90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験（ラット）の〔7.（2）〕の予備試験ですが、肝臓の薬物代謝酵素活性が測定されていることから評価資料として記載しました。扱いについて御検討をお伺いさせていただいております。

こちらにつきましては、川口専門委員より、記載でよいと判断します。久米専門委員より、事務局案に同意します。美谷島専門委員より、毒性プロファイルを考察する際に有用なデータと考えられますので記載しておいたほうがよいと思いますとコメントを頂戴しております。

4行目より90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験になります。平均検体摂取量は表27に示しております、神経行動試験並びに神経病理学的検査において、検体投与による毒性影響は認められなかったという案としております。

こちらにつきましては、所見につきましては31ページの17行目下からのボックスにおきま

してお伺いをさせていただいております。

20,000 ppm投与群の雌雄のラットで副腎皮質の空胞化が認められました。いずれも程度は軽微であり、ドシエにおいて正常な副腎形態の範囲内であり、副腎細胞変性又は毒性の証拠がみられなかったことから、毒性影響ではないと解釈したとの説明がされており、毒性所見としない案としております。しかし、2世代繁殖試験におきましてP及びF₁世代の雌で副腎皮質空胞化の発生頻度が有意に増加していることから、扱いについて御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、川口専門委員より、軽微で有意差もないので毒性影響ではないという解釈に同意しますとコメントを頂戴しております。

久米専門委員より、程度が軽微であり、毒性所見としない事務局案に同意します。

美谷島専門委員より、ドシエの記載のように副腎皮質細胞の変性・壊死や副腎自体の重量変化も認められないことから、毒性影響としないという見解は妥当であると考えます。

高橋専門委員より、副腎皮質束状帯はステロイドホルモン合成のためコレステロールを含む空胞がみられますが、総数に用量反応がみられるので、ステロイド代謝への影響が考えられ、毒性所見としてもよいように思いますとコメントを頂戴しております。

また、西川専門委員より、毒性の証拠がなかったので毒性影響と解釈しなかった、では説明になっていない。副腎皮質のどの細胞層に空胞化がみられたのかを踏まえた考察が必要と考えますとコメントを頂戴しております。

こちらの空胞化がみられた場所につきましては、ドシエでは副腎皮質索状帯細胞、報告書では“zona fasciculata”と記載されておりました。ドシエにおきましては20,000 ppm投与群の雌雄の副腎皮質索状帯細胞にみられたび慢性微小胞形成の僅かな増加は恐らく被験物質投与に関連したものであったが、副腎皮質の微小胞形成では正常な副腎形態の範囲内にあり、また、副腎細胞変性又は毒性の証拠がみられなかったことから毒性影響ではないと解釈したとされており記載されておりました。

また、西川専門委員より②といたしまして、ドシエと農薬抄録の違いについて事前評価の有無を含めてお教えくださいとコメントを頂戴しております。

こちらにつきまして、農薬抄録につきましては、従来、農林水産省が農薬登録申請資料として試験成績概要書の提出を求めているものになります。一方、ドシエにつきましては、農林水産省が登録制度の国際調和などを推進する一環として、平成26年5月より新規有効成分を含む農薬等の登録申請資料についてはドシエ様式とすることにしました。なお、記載しております試験成績などにつきましては、抄録についてはリスク管理機関が確認し、修正などを行って提出されるもの、ドシエにつきましては申請者が提出されているものと聞いております。こちら、御質問の回答になっているかにつきましてもコメントをいただけますと幸いです。

32ページの2行目から28日間亜急性毒性試験になります。

次の33ページの9行目下より【事務局より】ボックスにて2点お伺いをさせていただきます

いております。

1 点目としまして、本試験は90日間急性毒性試験 [7. (4)] の予備試験であり、当該試験で得られていない情報はないと考えられます。評価書の記載要否について御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、川口専門委員より、[7. (4)] の内容で十分であり、[7. (3)] は不要と考えますとコメントを頂戴しております。

また、久米専門委員より、記載なしでもよいと考えます。

高橋専門委員より、記載しなくてもよいと思います。

美谷島専門委員より、90日間毒性試験の用量設定試験であり、本試験では明らかな毒性が得られないことから、90日間毒性試験の高用量分では用量設定がより高くなっています。記載を残す場合は用量設定根拠になると考えますとコメントを頂戴しております。

また、西川専門委員より、②の所見が問題とならないのであれば、記載不要でもよいとコメントを頂戴しております。

②のお伺いについてですが、雌におきまして1,000 ppm以上投与群において子宮の絶対及び比重量の増加、6,000 ppm投与群において胸腺の絶対、比及び対脳比重量の増加が認められましたが、病理組織学的検査において関連する変化が認められなかったことから、検体投与による毒性影響としませんでした。扱いについて御検討をお願いしている内容となります。

②につきまして、川口専門委員より、同意します。

久米専門委員より、事務局案に同意します。

美谷島専門委員より、より長期試験でこれらの変化は顕在化しておらず、毒性影響としないという見解は妥当であると思います。

高橋専門委員より、副腎の所見にも関連すると思いますが、内分泌に関連する影響が疑われますとコメントを頂戴しております。

また、西川専門委員より、特に生殖器の重量増加は内分泌関連の発がんを疑う重要な所見となる場合もあり、丁寧な議論が必要となるとコメントを頂戴しております。

こちらの点につきまして御議論をお願いいたします。

続きまして、34ページの2行目から90日間亜急性毒性試験のマウスを示しております。いずれの投与群におきましても、検体投与における毒性影響は認められない結果となっております。

続きまして、35ページ1行目より28日間亜急性毒性試験（イヌ）の結果となっております。

こちらの試験につきまして、10行目下より【事務局より】ボックスにてお伺いしております。本試験は動物数がガイドラインを充足しておりませんが、90日間亜急性毒性試験（イヌ）と比較して最高用量投与群の用量が高く、最高用量で所見が認められているため、参考資料として評価書に記載する案としました。扱いについて御検討をお願いして

おります。

こちらにつきまして、川口専門委員より、同意します（8の（1）の慢性毒性試験よりも用量が高い）。

久米専門委員より、事務局案に同意します。

高橋専門委員より、事務局案に同意します。

美谷島専門委員より、同意します。参考資料の扱いでよいと思いますとコメントを頂戴しております。

試験結果につきましては、40,000 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制及び食餌効率の低下が認められる結果となっております。

12行目より90日間亜急性毒性試験（イヌ）の結果になります。いずれの投与群におきましても、検体投与による毒性影響が認められなかった結果となっております。

以上、慢性毒性試験及び発がん性試験の前までとなります。

○本間座長

どうもありがとうございます。

それでは、毒性試験のほうに移って確認したいと思います。

29ページ目の急性毒性試験については特に修正等はないですね。

そして、31ページのボックスです。この試験が次の90日間の亜急性毒性試験/神経毒性試験併合試験の予備試験ということで、評価資料として記載したけれども、このままでいかどうかということですが、こちらはほとんどの先生からこのままということですので、ほかの先生、このままでよろしいですね。では、そういたします。

○横山課長補佐

西川専門委員が挙手されています。

○本間座長

どうぞ。

○西川専門委員

西川です。

この試験を評価資料とすることは問題ないと思いますが、代謝酵素活性の測定値を表で示しているのですが、取扱いについてはこれまでの評価書と同じような形にすべきかなと思います。その他の試験に書いていたこともあったかと思いますが、事務局で確認の上、対応していただければと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

川口先生は同意なのですね。ありがとうございます。

では、そのままということでお願いします。

次の（2）の90日間亜急性毒性試験/神経毒性併合試験ですけれども、こちらについて

は、32ページのボックスにありますように、事務局から20,000 ppmの雌雄ラットで副腎皮質の空胞化がみられたということですが、こちらについて毒性所見としないという案としましたけれども、これに関して川口先生、久米先生、美谷島先生のほうからは毒性所見としなくていいのではないかとということがありました。西川先生と高橋先生のほうからは議論が必要だという形で、特に空胞化についての説明が事務局からありました。この空胞化の説明について納得いただけるかどうかも含めて、西川先生と高橋先生のほうから御意見をお伺いしたいと思います。よろしくお願いします。

○西川専門委員

高橋先生、先にいいですか。

まず、この副腎皮質の空胞化というのは、繁殖試験のP世代、F₁世代でも同様の所見がみられているので、これは再現性のある変化であると思います。

それから、副腎の変性がないと言っているのですが、この空胞化というのは空胞変性とほぼ同じ意味であって、変性の所見と考えることもあり得ることだと思います。したがって、これを毒性としないという根拠が分からなかったので、空胞のある場所とそれを踏まえた考察が必要であるとコメントしたのですが、回答にはなっていないので、これを毒性としない理由はないと私は考えます。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

高橋先生、いかがですか。

○高橋専門委員

高橋です。ありがとうございます。

私も副腎の束状帯のところは、ここにも書きましたけれども、コレステロール代謝に係りますし、多分ステロイドホルモンの代謝がうまくいかないというような状況でたまっているのではないかとということも考えました。西川先生がおっしゃったように空胞変性ということもありますし、あとは、この次のところでもコメントしましたけれども、子宮、脳への影響とかということで、やはり何かステロイドホルモンの代謝に影響しているのではないかなということ、明らかに細胞が変性していなくても途中の、例えばコレステロール代謝にはたくさんの酵素が働いていて、これは御専門の先生方のほうからコメントいただければと思うのですけれども、そういうもので阻害されて、うまく代謝がいかなくて、ある種のホルモンが合成できないような状態とか、そういうようなことになっているのではないかなということを想定しまして、このように書きました。

ただ、ステロイドホルモンの代謝には種差があって、ラットはコルチコステロンがグルココルチコイドで、ヒトはコルチゾールということで途中の酵素は違いますけれども、そういうことも考えないとならないかなとは思ったのですが、ステロイドホルモン代謝への影響を想定してこのように回答いたしました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございました。

意見が分かれたところで、今のお二人の御意見に対して、川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

川口です。

西川先生がおっしゃるように、2世代試験のほうを先に読み取ると、投与量が2世代試験のときよりも今回の90日間のほうが投与量が高いです。

事務局がボックスの中で示された表、副腎皮質における微小胞形成の発生頻度というのを読むと、雌のほうだけを見ると対照群では一匹も発生していないのですが、20,000では4匹発生している。これがたまたま有意差がついていなかったということなのでしょうけれども、全体的なプロファイルを見ると、やはり毒性として取っておいたほうがベターなのかなという気になっています。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

久米先生はいらっしゃいますか。

○横山課長補佐

所用のため御退席されました。

○本間座長

いらっしゃらないのですね。

美谷島先生、お願いします。

○美谷島座長代理

私はここに書かせていただいたとおりでございまして、確かに西川先生、高橋先生がおっしゃるようにステロイド系の影響は疑わなくてはならないことは、そのとおりかと思いますが、その他の試験で実施されていた子宮肥大試験では、ラットの子宮重量に影響していないとか、ほかの雄の毒性試験で精巣毒性とか前立腺とか精嚢に影響も出ていないというところを考慮すると、もちろんストレートな影響というのが一番疑わなくてはいけないと思うのですが、そこまで大きなインパクトというか、毒性学的な影響として捉える所見ではないのではないかと考えております。

当然、副腎皮質束状帯の脂肪空胞というのはコントロールを含めてよくある変化で、特に軽微な変化というのは割と出やすく、これが例えばすごく貯留してしまって重量が肥大したとか、あるいは壊死に至ってしまったというのであればもちろん毒性と考えなくてはいけないと思うのですが、そこまで至っていないというところで、私は毒性変化とまでは言い切れないのではないかとコメントいたしました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

これは2世代繁殖試験でも関連するということで、宇田川先生、いかがですか。

○宇田川専門委員

宇田川です。

私は一応2世代繁殖試験のほうでは低頻度について有意差が認められておりましたので、空胞化が変性かどうかというのは病理の専門の先生の御意見をお聞きしたかったのですが、15,000 ppmで親動物のPもF₁のほうも空胞化が有意に多くなっていましたので、毒性所見とすることで同意をいたしておりました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

籠橋先生はいかがですか。

○籠橋専門委員

籠橋です。

私も変性とか壊死の重量変化も認められないということで、毒性かどうかというところまでは病的に判断がつかないということで、毒性所見としないという案に同意します。

○本間座長

ありがとうございます。

浅野先生、意見をいただけますか。

すみません。その前に川口先生、お願いします。

○川口専門委員

川口です。

先ほどの美谷島先生の御説明の中で、後に出てくるその他の試験ですか。45ページになるとと思いますが、ここの②雌ラットを用いた子宮肥大試験のことを美谷島先生は御説明されたかと思うのですが、ここの中身を読み取ると、ジクロロメゾチアズを投与したのは、3日間だけということで、投与期間が短いからここではみられなかったのかなということも推察されるのですが、美谷島先生、いかがでしょうか。

以上です。

○美谷島座長代理

では、よろしいですか。

ばく露時間の話はもちろん川口先生がおっしゃるとおりかと思うのですが、多分これは子宮肥大に特化したエストロジオール活性を見るような実験なので、そういう意味ではそこでは検出されない程度のポテンシャルしかないのではないということが言えると思ったのです。よって、副腎の所見としての決定打というか、そこにまで至っていないのではないかなと思い、先ほどのようなコメントをいたしました。

以上です。

○本間座長

川口先生、今のはよろしいですか。

○川口専門委員

川口です。

やはり今回の90日間というある程度比較的長い投与期間をやった影響という考えはしたほうが良いと思います。そうなったときに、西川先生や高橋先生が言うようなことも十分に考慮して、完全に否定することはなかなか難しいのではないかなと考えます。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、改めて浅野先生、お願いします。

○浅野委員

御議論ありがとうございます。

今、先生方が御議論されているように、これはすごく高い用量、1,000 mg/kg体重を超えるようなところを長期間、比較的亜急性のレベルで投与して、非常に微細な変化で出てくるものなのですけれども、生殖発生の方ではちゃんとといいますか、有意差を持って表れているもの、それから、こちらの90日間でも同じような動向を示して、やはりこの20,000 ppmの部分に関しては数値としては若干ながら上がっているということで、激しい毒性ではないにしても、高橋先生がおっしゃったように、ステロイド代謝への影響とか、その辺も考えて、毒性と取るのも一つのというか、考え方ではないかなと考えます。

例えばほかの剤などでもステロイド代謝に影響を及ぼすというものは今までも農薬で結構あったのですけれども、そのときも束状帯をメインにステロイドホルモンの合成に異常があったり、それから、肝臓の方でも空胞化がみえるとか、そういったことも作用が強い剤ではみえてきています。ただ、これはそこまでいっていないというのは状況からしたら明らかなのですけれども、傾向としては同じような傾向がみえていますので、毒性と取るのが個人的には妥当なのかなと考えています。

以上、よろしく申し上げます。

○本間座長

ありがとうございました。

流れとしては毒性と取るほうに進みそうですけれども、皆さん、この部分に関してはそのほうでよろしいですか。

では、毒性と取る方向でいきますけれども、文面に関しては事務局のほうにまた任せてよろしいですか。これはボックスの中の表も使って文面を考えるということですね。

○横山課長補佐

雌雄の最高用量の副腎の変化を毒性所見とする旨を31ページの本文中に記載して、そ

れでNOAELが雌雄とも6,000 ppmになるという記載を考えています。

○本間座長

よろしく申し上げます。

その部分は解決したということで、もう一つ、西川先生のほうからあった②のことですけれども、先ほど事務局から説明がありましたが、あの答えで納得いたしましたか。

○西川専門委員

よく分かりました。つまり、ドシエは申請者が提出してきたそのものであり、農薬抄録はリスク管理機関の一応のチェックが入っているという理解でよろしいですか。

○本間座長

そのとおりだと思います。

よろしいですね。

○横山課長補佐

少しだけ補足しますと、ドシエにつきましても、明らかな間違いですとかそういったものがあればリスク管理機関のほうで指摘はしていると聞いております。あと、記載内容の不備とか、不足とかは指摘していると聞いておりますが、以前の抄録のように積極的に内容の改変を求めたりというようなものではないと聞いております。

○西川専門委員

よく分かりました。ありがとうございました。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、次に行きます。次は（3）の28日間の亜急性毒性試験のマウスです。こちらについても、33ページ9行目から、事務局からボックスの中に2つ検討事項があります。1番目はこれを評価書に記載するかかどうかということで、2番目に関してはこちらの1,000 ppm以上の子宮での絶対及び比重量の増加、6,000 ppmの投与群での胸腺の絶対、比及び対脳比重量の増加ということですが、これに対して毒性影響とはしないということです。

2番目の問題を解決してから1番目のことに行きたいと思っておりますけれども、2番目は毒性影響としないということについて、川口先生、久米先生は事務局どおりということですが、明らかに意見が違うのは美谷島先生です。

美谷島先生、御意見をいただけますか。

○美谷島座長代理

2番ですよ。しないほうです。

○本間座長

しないというのがいいんですね。すみません。

西川先生のほうが議論が必要だということで、西川先生、よろしく申し上げます。

○西川専門委員

まず、子宮の重量が増えたということですが、これは農薬とは関係ないのですけれども、医薬品のICHで前向き評価をしたのです。そうしたら、子宮の重量増加だけでも、2年間観察すると子宮癌が発生したというケースがあったので、こういう内分泌とか生殖器の重量増加というのは無視できないのかなと思い、コメントをしました。その上で、毒性と取る必要はないという御意見が多数であれば、それはそれで同意します。

一方、胸腺については書かなかったのですが、胸腺の重量が増加しているということも、これは28日間試験で、90日間でそれが無いといっても、胸腺は自然に小さくなる臓器ですから、90日間でないからといって必ずしも無視できるような変化ではないと思いますので、これも本来は毒性として評価すべきだと思うのですが、皆さんの御意見次第で同意したいと思います。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

西川先生のほうから非常に貴重な意見をいただきましたけれども、こちらに関しては全体的な意見も考えて、特に毒性としないということで進めたいと思います。ありがとうございます。

1番目の評価書の記載に関しては、この毒性の問題とは違った観点から、美谷島先生からは記載したほうがいいのかという意見がありましたけれども、これに対して美谷島先生、御意見があればお願いします。

○美谷島座長代理

このように記載させていただいたのは、本試験というのは90日間亜急性毒性試験のことを意味しておりまして、用量設定で28日間実施したのだけれども、最高用量で明確な毒性所見が見つからなかったもので、さらに90日は6,000から7,000 ppmに用量をもう一段上げて、90日間の本試験をやったにもかかわらず、あまり毒性所見が出ていないという結果のように見えますので、フットノートというか、こういう情報があったというのを記しておいてもいいのではと思った次第です。情報として内容は不要かもしれませんが、やはり用量設定というのは重要かと思ったので、このような記載をいたしました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

西川先生、お願いします。

○西川専門委員

西川です。

ある程度参考となるようなデータが含まれているのであれば、参考資料とする手もあるかなと思いましたが、いかがでしょうか。

○本間座長

川口先生からも参考資料とするということで、2つやり方があると思うのです。一つは、美谷島先生が言われたようにフットノートとして記載する。もう一つは、このまま参考資料として扱うといった2つのやり方があると思うのですけれども、では、参考資料がいいと思う人はどうですか。

では、フットノートがいいと思う方はどれくらいいますか。

○美谷島座長代理

美谷島です。

参考資料で残していただけるのであれば、それは全く問題ないと思って、何かしらの情報が伝わればいいということをお願いしたかった次第です。よって、同意でお願いいたします。

○本間座長

分かりました。

では、こちらに関しては参考資料扱いということでそのまま残したいと思います。

○横山課長補佐

事務局です。

決まったところで申し訳ないのですが、この試験を参考資料にする理由をいただいてもよろしいですか。特にガイドライン上は非GLPであることを除くと問題はないみたいなのですけれども。

○本間座長

毒性の先生方、何かいい理由をお願いできますか。

参考資料にするための理由が要ということね。

○横山課長補佐

一般的にはこの試験の何が問題で評価資料にならなかったのかという記載を通常していただいて。

○本間座長

確かにデータとしては特に普通の資料でいいね。

○横山課長補佐

西川専門委員が挙手されています。

○本間座長

どうぞ。お願いします。

○西川専門委員

これを残す理由は、先ほど申し上げたように、皆さんは毒性でないという御判断だったのですが、胸腺重量、子宮の重量が少なくとも一番高い用量で増えていますので、これは何らかの毒性を示唆する所見だと思います。長期投与しても癌はなかったのではないかと御意見もありますが、短期の試験でこういう変化があったということは押さえた上で、長期試験を比較すると、発がんにはつながらなかったという総合的な評価をすればよいと思いますので、短い試験であってもこれは所見が全くないわけではないので、少なくとも

も何らかの記載、例えば参考資料として残すことは十分意味があると思っております。
以上です。

○本間座長

このまま残すと、今の毒性の所見を入れると無毒性量は変わってしまいますよね。

○西川専門委員

参考資料なので、無毒性量は出す必要はないと思います。

○本間座長

では、毒性の所見を書いて参考資料にするということですね。

○西川専門委員

そういう意味です。

○本間座長

事務局、どうですか。

○横山課長補佐

承知しました。

そうしましたら、通常あまりそういう判断はいただかないのですが、90日間試験の予備試験として実施された試験なので参考資料としたという理由にしまして、認められた所見は記載して、無毒性量は記載しない。認められた所見は子宮と胸腺の重量の増加でよろしいですか。

○西川専門委員

私はいいと思います。

○本間座長

ほかの先生もよろしいですか。では、そのような記載をお願いします。

よろしいですか。では、事務局、後で文章のほうをお願いします。

○横山課長補佐

承知いたしました。

○本間座長

次は34ページの(4)の90日間亜急性毒性試験(マウス)です。こちらに関しては特になくて、35ページの(5)28日間の亜急性毒性試験(イヌ)、これに関しては参考資料にするという事務局案ですけれども、ほとんどの先生が事務局案にしてほしいということですが、これはよろしいですか。

ありがとうございます。

これで議論が必要な亜急性毒性試験まで終わりましたので、次に36ページからの慢性毒性試験をお願いします。

○落合専門職

それでは、36ページの7行目からになります。慢性毒性試験、発がん性試験になります。

8行目より1年間慢性毒性試験（イヌ）の試験を示しております。表32のタイトルの記載につきまして1年間亜急性毒性試験と誤記をしておりましたので、慢性毒性試験と修正させていただいております。結果といたしまして、いずれの投与群におきましても検体投与における毒性影響は認められなかった結果となっております。

また、21行目から2年間慢性毒性/発がん性併合試験の結果を示させていただいております。試験につきましてボックスにてお伺いをさせていただいております。次の37ページの24行目下からのボックスになります。併せて2点お伺いをさせていただいております。

1点目としまして、20,000 ppm投与群の雄における星状膠細胞腫及び精巣間細胞腺腫の発生頻度について有意な増加が認められました。ドシエではほかのグリア細胞系腫瘍の発生や精巣での間細胞過形成の発生頻度の増加などが認められず、文献での背景データの範囲内であることから、いずれも検体投与に関連したものではなかったとしており、毒性所見としない案で記載しております。しかしながら、当該所見の発生頻度は試験実施施設の背景データの範囲を超えており、有意差も認められることから、扱いについて御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、川口専門委員より、当日審議でお願いしますとコメントを頂戴しております。

高橋専門委員より、施設の背景データを超過していること、有意差があることから毒性影響と考えます。

美谷島専門委員より、最高用量では影響ありとの判断も考慮しなければならないように思われます。

また、久米先生よりメールで追加でコメントを頂戴しております。①につきまして、20,000 ppmの雄に関しては背景データを超過し、有意差を持って上昇していることから検体投与の影響に関連していると考えるのが妥当だと思いますとコメントを頂戴しております。

また、西川専門委員より、ほかのグリア系腫瘍の発生を伴っていないとなぜ星状膠細胞腫の増加が投与に関連しないと言えるのか理解困難とコメントを頂戴しております。

また、①につきまして、検体投与による影響と判断された際の記載案につきまして、37ページに案2として記載させていただいております。

また、お伺い2点目といたしまして、②の20,000 ppm投与群の雄においてC細胞腺腫の発生頻度が増加し、試験実施施設の背景データを超過しておりますが、統計的有意差が認められないことから毒性所見としませんでした。御検討をお願いしております。

川口専門委員より、当日審議でお願いいたします。

高橋専門委員より、実施施設の背景データを超過していますが、用量反応性が明らかではないので、事務局案に同意します。

美谷島専門委員より、毒性所見としないでよいと考えます。

また、久米専門委員よりメールで追加のコメントを頂戴しております。②につきまして、用量依存性もみられませんし、有意差もないので、毒性ではないということによりかと思いとコメントを頂戴しております。

続きまして、39ページの2行目から18か月間発がん性試験（マウス）になります。いずれの投与におきましても毒性所見は認められなかった結果となっております。

40ページ2行目から神経毒性試験になります。

3行目から急性神経毒性試験（ラット）になります。神経行動学的検査及び神経病理組織学的検査において検体投与による毒性影響は認められず、急性神経毒性は認められなかった結果となっております。

13行目より生殖発生毒性試験になります。

2世代繁殖試験のラットになります。こちらにつきましては、41ページの4行目下の【事務局より】ボックスにて6点お伺いをさせていただいております。

1点目といたしまして、親動物における副腎皮質の空胞化の発生頻度について、有意差の認められた投与群における毒性所見としました。

こちらにつきまして、宇田川専門委員より、事務局案に同意いたします。

籠橋専門委員より、有意差を認められた雌の結果から毒性所見とすることに同意します。

代田専門参考人より、雌のみですが増加しているのので、影響とすることに同意します。

28日間反復投与毒性での御議論も参考にするとよいのではないのでしょうか。

川口専門委員より、毒性を否定するような根拠はないようなので同意しますとコメントを頂戴しております。

また、2点目としまして、2,000 ppm投与群P世代の雄1例が交配前期間の投与3週目に毒性症状なしに死亡し、15,000 ppm投与群のP世代及び300 ppm投与群のF₁世代の雄1例ずつがケージ内事故による一般状態の悪化（骨折）により投与13及び15週にそれぞれと殺されました。2,000 ppm投与群の死亡理由は不明ですが、ドシエではいずれも検体投与に関連したものではなかったと記載しており、評価書に記載しませんでした。

こちらにつきまして、宇田川専門委員より、事務局案に同意いたします。

籠橋専門委員より、同意します。

代田専門参考人より、同意します。

川口専門委員より、アクシデントであれば記載不要でいいと思いとコメントを頂戴しております。

お伺い3点目としまして、15,000 ppm投与群においてP世代の雌及びF₁世代の雄で腎比重量並びにF₁世代の雌の下垂体の比重量について統計学的に有意な増加が認められました。しかしながら、腎臓及び下垂体の病理組織学的検査で検体投与に関連した変化は認められないことから、これらの臓器の重量変化について毒性所見としませんでした。

こちらにつきまして、宇田川専門委員より事務局案に同意いたします。

籠橋専門委員より、同意します。

代田専門参考人より、同意します。

川口専門委員より、同意しますとコメントを頂戴しております。

お伺い4点目としまして、児動物におきまして15,000 ppm投与群のF₂世代の雌雄で胸腺絶対重量の減少が認められましたが、比重量には有意差が認められなかったことから毒性所見としませんでした。

こちらにつきまして、宇田川専門委員より、事務局案に同意します。

籠橋専門委員より、同意します。

川口専門委員より、同意しますとコメントを頂戴しております。

お伺い5点目としまして、15,000 ppm投与群においてF₂児動物雌の脳絶対及び脳比重量が増加しましたが、これらは毒性学的意義が不明と考えられることから、毒性所見としない案としました。扱いについて御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、宇田川専門委員より、90日間反復経口投与毒性試験では20,000 ppm投与群に神経病理組織学的及び神経行動学的変化が認められなかったことから、毒性所見としない事務局案に同意いたします。

籠橋専門委員より、同意します。

代田専門参考人より、同意します。

川口専門委員より、同意します。毒性学的意義は不明と思いますとコメントを頂戴しております。

最後に6点目としまして、15,000 ppm投与群のF₁世代の雄で認められた包皮分離遅延について、交配前期間中に体重増加抑制が認められたことによる二次的な変化として毒性所見とする記載案としましたが、包皮分離完了日齢は背景データの範囲内であることから、扱いについて御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、宇田川専門委員より、F₁雄では100 ppm投与群でも0～3週の平均体重増加量の抑制がみられます。平均摂餌量は15,000 ppmで17.6 g/日であり、対照群と比較して有意に減少しているものの、100 ppm投与群の17.8 g/日とほとんど差がありません。一方、包皮分離完了日は100 ppm投与群において40.0±1.5日齢で対照群とほぼ同じですが、15,000 ppmでは42.0±2.0日齢となっております。包皮分離遅延が体重増加抑制による二次的な変化と考えるには少し無理があるように思われます。また、42.0日が背景データの範囲内であることから、毒性所見としなくてもよいのではと思われますとコメントを頂戴しております。

また、籠橋専門委員より、15,000 ppm投与群のF₁世代雄では体重増加抑制は認められるものの100 ppm投与群でも体重増加量が有意に低い週齢があることが分かります。体重増加抑制が認められたことによる二次的な変化として包皮分離遅延が生じたとは言い難いと考えます。また、包皮分離完了日齢は背景データの範囲内であるため、毒性所見としなくてもよいのではないのでしょうかとコメントを頂戴しております。

また、代田専門参考人により、15,000 ppm群では個別別に見ても全般的に包皮分離が

遅れて完成しているので、影響との判断に同意します。その要因として体重増加抑制が挙げられていますが、交配前投与期間に関しては100 ppm群でも同程度の抑制が認められています。体重増加抑制が必ずしも包皮分離の遅れにつながるわけではないので、二次的影響との考察には同意できません。15,000 ppm群では離乳日の体重が既に有意な低値を示しているため、軽度な発育の遅れと考えるほうがよいのではないかと思います。精子検査や生殖能力で影響がみられていないことも記載しておくといよいのではないのでしょうか。

また、波線部の記載につきまして、40ページの26行目からになります。波線部につきまして、包皮分離は通常6週齢頃に完成するので、「交配前期間」は表現として範囲が広過ぎると思いますとコメントを頂戴しております。

また、包皮分離遅延を毒性所見とする際の代田専門参考人コメントに基づく修正案も記載させていただいております。御確認をお願いいたします。

続きまして、42ページの2行目から発生毒性試験のラットになります。こちらにつきまして、母動物、胎児ともに毒性所見は認められなかったことから、催奇形性は認められなかった結果となっております。

また、8行目からの発生毒性試験、ウサギの試験につきましても、母動物、胎児ともに毒性所見は認められなかったことから、催奇形性は認められなかった結果となっております。

以上、遺伝毒性試験の前までになります。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、慢性毒性試験、発がん性試験から行きます。

36ページ目、8. 慢性毒性試験及び発がん性試験です。

表32のタイトルについて修正がありました。

問題は(2)の2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)です。こちらに関しては、37ページの24行目からのボックスにありますように、20,000 ppm以上に発生した星状膠細胞腫(悪性)と精巣間細胞腺腫の発生頻度に関してですけれども、これを毒性と取るか取らないかということが一点。

2番目として、同じようにC細胞腺腫の発生頻度の増加(11.4%)を毒性所見として取るか取らないかということです。

皆さんの議論の内容を見ると、①に関しては取るべきという意見が多かったと思いますけれども、その場合は案2のような形になりますけれども、これでそのままいきたいと思えますけれども、毒性の先生方、何か追加で解説とかいただけますか。よろしければこのまま事務局案の案2でいきたいと思えますけれども、よろしいですか。

ありがとうございます。では、こちらは赤字で示していただいた事務局の案2のほうでいきたいと思えます。

②のほうのC細胞腺腫の発生頻度11.4%ですけれども、こちらは38ページの下の方です。

右下の70分の8が11.4%ですので、恐らくこれを言っていると思いますけれども、これに対しては多くの先生が毒性所見としなくてよろしいという意見ですが、こちらに反対の方はいますか。このまま毒性と取らなくてよろしいですか。

ありがとうございます。では、それで行きたいと思います。

○横山課長補佐

座長、恐れ入ります。

評価書の記載ぶりについて御教示いただいてもよろしいですか。37ページの案2ということで、7行目からの本文の記載につきましては、星状膠細胞腫、精巣間細胞腫の2つについては検体投与の影響。表○と番号を打っていないのですが、18行目からの表を挿入するというので、甲状腺のC細胞腺腫ですけれども、有意差もなく、特に影響ではないと御判断されましたので、この表から削除してもよろしいですか。

○本間座長

よろしいですか。では、この部分はC細胞腺腫のところは削除してください。

○横山課長補佐

承知しました。

○本間座長

よろしくをお願いします。

発がん性試験で問題になったのはそこだけですね。

次に、生殖発生毒性試験。

川口先生、お願いします。

○川口専門委員

川口です。

細かいことなのですけれども、1点だけ、これでいいかどうか。表の腫瘍性病変の発生頻度の中で精巣の所見が間細胞腺腫と書いてあるのですけれども、間細胞腺腫の「腺」という字が入っているのはあまり見たことがないのですが、これでもいいのでしょうか。通常は間細胞腫のような気がするのですけれども。

○本間座長

12行目ですね。

○川口専門委員

そうです。間細胞腺腫の「腺」という字が要るのかなということです。

以上です。

○本間座長

ほかの先生、いかがでしょうか。

西川先生、どうですか。

○西川専門委員

両方使うと思います。ただ、私としては「腺」がないほうがすっきりします。

○本間座長

分かりました。

では、「腺」がないほうでよろしいですか。特に皆さんそれで異論がなければ、そちらのほうにしたいと思います。では、腺腫の「腺」を取ってください。

○横山課長補佐

承知しました。

座長、申し訳ございません。今の表にもう一度戻っていただいてよろしいですか。今の精巢の間細胞腺腫の下の過形成なのですけれども、これはこの表に残したほうがよろしいですか。

○西川専門委員

西川です。

指摘しようと思ったのですが、過形成は消したほうがいいかなと思いました。

以上です。

○本間座長

分かりました。

○横山課長補佐

それと、神経膠腫のほうの混合膠腫はどうしましょうか。

○本間座長

こちらもほとんど影響はないので、削ってもいいような気がしますけれども、いいですか。

○西川専門委員

これは悪性の脳腫瘍ですから、本来これは星状膠細胞腫と合計した数値も必要になってくる可能性があると思いました。

○本間座長

では、残したほうがいいということですね。ここの部分に関しては残してよろしいですか。

○西川専門委員

残したほうがいいと思いました。

以上です。

○本間座長

分かりました。

ほかの先生もその案でよろしいですか。

ありがとうございます。では、間細胞過形成と下の甲状腺のところは削るという形にしたいと思います。よろしく願います。

それでは、40ページの10. 生殖発生毒性、(1)の2世代繁殖試験です。こちらのほうに関しては、41ページにボックスで事務局から非常に長い説明がありました。6点事

事務局からの問いがあったのですけれども、①～⑤までに関しては全ての先生が事務局案どおり、代田先生は④を書いていないのですけれども、多分これは書き忘れだと考えています。①～⑤に関しては特に事務局案どおりでいいと思うのですけれども、⑥に関しては、ほかの先生は毒性所見としなくてもいいということだったので、代田先生のほうはさらに一步踏み込んだような内容にしたほうがよろしいということです。内容に関して代田先生の説明と宇田川先生、籠橋先生の意見がかみ合わないような感じがするので、宇田川先生と籠橋先生から代田先生の御意見に対してコメントをいただきたいと思います。どうぞよろしくをお願いします。

宇田川先生、よろしくをお願いします。

○宇田川専門委員

宇田川です。

代田先生の御意見を伺いまして、包皮分離遅延は体重増加抑制の二次的影響ではないということは皆さん一致した意見だと思います。包皮分離の遅延を毒性所見とするかどうかのところですが、先ほどから、私も先生方の御意見を伺っておりまして、内分泌系の攪乱等が起こっているとすれば、包皮分離遅延を毒性所見として記載してよろしいのではと思います。先日は、背景データの範囲内にあることから毒性所見としなくてもよいのではという意見を申しましたが、先ほどからの先生方の御意見を伺って、やはりこれは記載をしておいたほうがよろしいのではと思いました。ですので、代田先生の意見に賛成でございます。

○本間座長

ありがとうございました。

籠橋先生、いかがでしょうか。

○籠橋専門委員

籠橋です。

代田先生の発育遅延による毒性所見という案を拝見して、当初、毒性所見としなくてもいいと背景データの範囲内であるという理由でお答えしたところなのですが、発育遅延というのは確かに所見としてはありますので、この案に同意したいと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

川口先生は⑥に対しては特に御意見はないようですけれども。

○横山課長補佐

西川専門委員が挙手されています。

○本間座長

では、西川先生からお願いします。

○西川専門委員

生殖発生毒性はあまりよく見ていなかったのですが、41ページの【事務局より】の⑤

にF₂の児動物が脳の重量が増加したとあるのですよね。毒性学的意義が不明だから毒性所見としないということなのですが、先ほど2年間のがん原性試験で脳腫瘍が出ていますよね。恐らくあまり関連はないと思うのですが、ちょっと気持ちが悪いなと思って、これをなぜ毒性にしないのか、明確な回答をいただければと思います。

以上です。

○本間座長

今のはまた違う問題ですけれども、まず最初に、⑥に関して川口先生のほうからと、あとはそれに対して、今の⑤に対する西川先生の意見に対して、川口先生から両方お願いできますか。

○川口専門委員

川口です。

ちょっと追えていませんでしたが、⑤の件ですか。

○本間座長

⑤と、川口先生、⑥に対しては何も言われなかったのです。

○川口専門委員

⑥は専門外なのでコメントは控えました。

○本間座長

分かりました。

では、今の西川先生の御意見に対して。

○川口専門委員

後回しにしてください。

○本間座長

分かりました。

では、⑤に関しては後回しにして、⑥に関しては、今、籠橋先生、宇田川先生のほうから代田先生の御意見に納得するというので、これは毒性所見として取るということです。

ただ、代田先生からは、40ページの波線部に関してはさらに修文案をいただいていますけれども、この修文案に関しては、宇田川先生、籠橋先生、これでよろしいか、それとも前の文章のほうがいいのか、そこの意見をいただきたいと思います。

○宇田川専門委員

宇田川です。

軽度な発育遅延というのが、どこに焦点を当てているのかが少し分かりにくいかと思いましたが、波線の部分の事務局案のところは修正が必要かと思えます。軽度な発育遅延による影響という記載が特に必要でなければ、なくてもよろしいかと思いましたが、いかがでしょうか。

○本間座長

もし波線部を修文するとしたら、こういった形に直されたいと思いますか。

○宇田川専門委員

波線部は「包皮分離遅延が認められたが」の後に文章が続いていますけれども、包皮分離遅延が認められたという事実の記載のみでもよろしいのではと思いますが、いかがでしょうか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。事務局です。

この文章を記載している理由なのですが、先ほど宇田川先生が少しお触れいただいたのですが、内分泌やホルモンの関係で包皮分離遅延が出る場合は、ホルモンへの影響というのは投与のワンショットでも出る可能性があると言われておまして、急性参照用量のガイダンスでもその点は気をつけるようにという記載がたしかあったと思うのですが、そういったこともございまして、ホルモンの関係で出た所見か、それともそうではないかということを確認するために、通常このような記載をさせていただいているものなのです。

話を戻しますと、仮にホルモンの影響という場合は、急性参照用量の設定根拠になるかどうかという点についても御意見をいただきたいと思ひまして、その御判断に沿った記載にできればと思うのですが、まずはその点の御議論をお願いできないでしょうか。

○宇田川専門委員

ワンショットでも起きる可能性があるかどうか。

○本間座長

では、ちょっと考えてください。

籠橋先生、今の問題も含めていかがですか。

○籠橋専門委員

籠橋です。

まだまとまらないのですが、

○本間座長

少なくともこの代田先生の修正案はどうですか。

○籠橋専門委員

これについては、私としては同意します。

○本間座長

事務局は、この代田先生の修正案の内容だとすれば、急性参照用量の問題が起きる可能性はない。

○横山課長補佐

それは事務局ではなくて、先生方で御議論いただければと思います。

ちなみになのですが、この剤、先ほど美谷島先生に御紹介いただきましたが、45ページに子宮肥大試験ですとか、そういったその他の試験も実施されておりますので、こういった内容も御覧いただくのかなとは思って伺っておりました。

○本間座長

では、ここを見てから戻りますか。

宇田川先生、よろしくお願いします。

○宇田川専門委員

私の意見といたしましては、体重が離乳日から統計学的に有意な低値を示していることからということではないように思いますので、先ほど事務局の方からご説明あったように、内分泌系の異常という可能性があります。ただ、証拠となるものがございまして、書き方が少し難しいかとは思っているので、書けるとしたら事実の記載ぐらいしかないのかなという気はいたしております。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

では、それは今言ったように、最後まで行って内分泌の影響を見てからまた戻ります。

これは一旦保留にして、さっきの⑤の西川先生からの御意見に関してはいかがですか。

では、川口先生、お願いします。

○川口専門委員

川口です。

もう一度確認をしたのですが、僕の記憶が正しくなかったらまた事務局が修正してください。F₂の脳の重量というのは、雄が絶対重量の増加で、雌のほうが相対重量の増加ですから、要は絶対と相対重量が両方増えている結果ではなかったですか。

○横山課長補佐

ドシエを見ながら御意見いただければと思います。ドシエの5.6-19ページをお願いいたします。

○川口専門委員

F₂ですよ。F₂は組織検査をしていないと理解しているのですが、一般的には、脳の重量が増えるというのはものすごいイベントで、毒性ではめったに起こらないと思っているのですが、それよりも発育の関係が絡んでいるのかなという印象で、直接の毒性の影響ではないという意味で、毒性学的意義は不明としています。もう一つは、絶対、相対重量が両方とも上がっているのではなかったのではないかなというのを読み取ったつもりなのですが、間違っているかもしれません。

以上です。

○本間座長

でも、この事実はそうなのですか。

○横山課長補佐

事実は、5.6-19ページの表5.6.1-14を御覧いただければと思うのですが、F₂の児動物の雌は最高用量で絶対も比重量も有意差がついています。

○本間座長

宇田川先生は⑤に関しては事務局案に同意するということですが、今のことを考えてどうですか。

○川口専門委員

絶対重量と比重量の増加だけですのではなかなか難しいのですが、慢性の毒性試験とは少し期間が異なりまして、そういう意味では慢性毒性試験の結果ほどは物が言えないと考えておりまして、そこで毒性所見とは言い切ることはできないというのが私の意見でございます。

実際に90日間の反復投与毒性試験で病理組織学的及び神経行動学的変化が認められませんでしたので、そちらを参考にしたほうがよいかと思って、毒性所見としないほうにさせていただきました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

籠橋先生、いかがですか。

○籠橋専門委員

籠橋です。

脳の絶対重量が増加するだけでは毒性所見とする理由というか意義が分からないというところで、やはりこの案に同意したいと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

西川先生、どうですか。納得がいききましたか。

○西川専門委員

毒性学的意義が分からないし、組織も見えていないのであれば、毒性と考えて評価すべきではないでしょうか。個人的な意見ですみません。

○本間座長

個人的にはこのまま行きたいと思っておりますけれども、どうですか。これはなかなかこれ以上の議論は難しいのではないかと思います。

代田先生もこちらに関しては同意するということですので、ここはそのまま事務局案どおりに行きたいと思っております。よろしく申し上げます。

では、先ほどの問題はまた後で議論することにして、43ページの遺伝毒性試験をお願いします。

○落合専門職

それでは、評価書の43ページをお願いいたします。

17行目から遺伝毒性試験につきまして示しております。

本間専門委員より特段コメントはありませんとコメントを頂戴しております。

また、本文中の記載につきまして、古濱専門委員より19行目、20行目に修文をいただいております。

試験結果につきましては表37に示しております。全て陰性であったことから、ジクロロメゾチアズに遺伝毒性はないものと考えられる結果となっております。

また、表37につきまして、波線部などにつきまして古濱専門委員より修正をいただいております。また、そちらの修正に併せまして、事務局のほうで修正を行っております。

44ページの3行目から経皮投与、吸入ばく露等試験になります。

4行目から急性毒性試験（経皮投与及び吸入ばく露）になります。ジクロロメゾチアズ（原体）のラットを用いた急性毒性試験につきまして、結果は表38に示しております、いずれもLD₅₀につきまして5,000超、吸入につきましても5.4 mg/L超となっております。

14行目に、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験を示しております。ジクロロメゾチアズ（原体）を用いた眼及び皮膚刺激性試験につきまして、眼に対して投与1時間後に軽度の刺激性が認められましたが、投与24時間後には回復した結果となっております。皮膚刺激性は認められませんでした。

また、モルモットを用いた皮膚感作性試験につきましては、軽度な皮膚感作性が認められる結果となっております。

また、45ページから、その他の試験といたしまして内分泌系の影響になります。

3行目より、アンドロゲン受容体結合試験につきましてSDラットから摘出した前立腺のサイトゾルを用いましてアンドロゲン受容体結合性試験を行いましたところ、DMSOに対する溶解限度濃度である 1×10^{-4} mol/Lまでの試験濃度ではIC₅₀を算出することはできなかった。また、被験物質がアンドロゲン受容体の結合に影響を与えるかどうかの判断はできなかった結果となっております。

14行目より雌ラットを用いた子宮肥大試験（エストロゲン作用）になります。卵巣を摘出したSDラットにジクロロメゾチアズを投与いたしまして、子宮肥大試験が実施されました。いずれの投与群におきましても毒性影響は認められず、エストロゲン様作用を示さなかった結果となっております。

24行目より雄ラットを用いた15日間反復投与試験になります。SDラットにジクロロメゾチアズを投与いたしまして、内分泌系への影響が検討されました。

こちらは1点事務局より修正をお願いいたします。30行目の病理組織学的検査につきまして、括弧内に精巣及び甲状腺という旨を記載させていただいておりますが、報告書のほうを確認したところ、精巣上体も含まれておりましたので、甲状腺、精巣及び精巣上体と修正させていただければと思います。

臓器重量及び血清中ホルモン濃度の測定結果は表39に示しております。ジクロロメゾチアズ投与群において、血清中のT₄濃度の低下が認められましたが、T₃及びTSHの濃度並びに甲状腺の組織学的検査では変化が認められないことから、T₄濃度の変化には毒性的意義はないと考えられる結果となっております。

本試験条件下でジクロロメゾチアズは雄ラットに対し内分泌系の作用を示さないと考えられる結果となっております。

次の47ページより安全性に係る試験の概要（代謝物、分解物/原体混在物）について示しております。

3行目より急性毒性試験（経口投与、代謝物及び原体混在物）につきまして、代謝物B、C、F、G、N及びS並びに原体混在物①、②及び③を用いて急性毒性試験（経口投与）が実施されました。結果のほうは表40に示しております、代謝物Gを除くものにつきましては2,000～5,000 mg/kg体重超、代謝物Gにつきましては50～300という結果となっております。

続きまして、48ページより代謝物及び原体混在物の遺伝毒性試験についてになります。本間専門委員より、特段コメントはありませんと頂戴しております。

本文中の記載につきまして、7行目、マウスを用いた小核試験と記載していたところですが、*in vivo*の記載につきまして古濱専門委員より修正いただいております。

また、8行目下のボックスに記載しておりますが、古濱専門委員より括弧内二重下線の記載はⅢ. 1. (1) で記載するほうが適切かと思えます。遺伝毒性の項目で記載する理由がございますかとコメントを頂戴しております。

こちらの記載についてですが、過去の調査会審議により、遺伝毒性の項目に由来を記載する整理となっております。

遺伝毒性試験の結果につきましては、表41に記載しております。

古濱専門委員よりコメントを頂戴しております。

①波線部の部分、代謝物Gの処理濃度の列になります。この部分だけ+S9の後に-S9の記載があります。特別な意味があるのですかとコメントを頂戴しております。こちらは誤記のため修正しております。

また、②としまして、同じく代謝物Gの染色体異常試験の試験実施年につきまして、修正をいただいております。御確認くださいということで、農薬ドシエ及び報告書を確認しまして、御指摘のとおり修正を行っております。

遺伝毒性試験の結果についてですが、代謝物G以外のものにつきましては陰性の結果となっております。代謝物Gの染色体異常試験につきましては、*in vitro*の染色体異常試験につきましては陽性の結果となっておりますが、*in vivo*の小核試験におきまして陰性の結果となっております。

以上、食品健康影響評価の前までとなります。

○本間座長

ありがとうございます。

ここは恐らくはほとんどが記載整備で、特に大きな問題はないと思えます。

48ページ目8行目のボックスですけれども、こちらは古濱先生からのコメントに対して事務局からの回答ですが、古濱先生、この回答でよろしいですか。

○古濱専門委員

古濱です。

承知しました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。色々記載整備をしていただいております。

西川先生、どうぞ。お願いします。

○西川専門委員

43ページ20行目ですけれども、古濱先生からの修正案としてリンパ球の後に細胞がついているのですが、これはリンパ球培養細胞というような意味なのでしょうか。

○本間座長

私もちょっと違和感があるなと思ったけれども、こういう記載が以前にもあったのでしよがないかと思って、私はそんなに気にしなかったのですが。

○西川専門委員

あまり使わない書き方だと思いますので、この際改めるという手もあるかなと思いました。

以上です。

○本間座長

これはヒトから取ったものをそのまま使うので、リンパ球でよろしいかと思っておりますので、細胞を取ってください。そういった書き方が以前あったのがそのまま、1回でもあったらそれでもいいかなと思ったのですけれども、これからは培養細胞でない限り、リンパ球を使う場合はその書き方で統一したいと思います。ありがとうございます。

それで、前に戻りますけれども、今少し説明がありました。45ページ、その他の試験です。最終的には雄ラットですけれども、内分泌への作用はないと考えられたといった説明です。雌に関してはエストロゲン作用もないということです。

そういった結論で先ほどの問題に移っていただきたいと思っております。41ページのほうに戻っていただきたいと思っておりますけれども、特にホルモ的な作用はないのではないかと思いますので、事務局が懸念するような問題も考えなくてもいいのではないかと思いますけれども、いかがですか。

宇田川先生、どうでしょうか。

○宇田川専門委員

宇田川です。

内分泌の結果から考えると、内分泌の問題についてはここでは触れなくてよいと思います。

記載ですけれども、体重が離乳日から統計学的に有意な低値を示していることからという理由には必ず必要なものなのではないでしょうか。体重が離乳日から有意に低値だということ

とで包皮分離遅延が生じたというのはなかなかはっきりとは言えないかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○本間座長

川口先生、どう思いますか。同じ意見ですか。

○川口専門委員

体重と包皮分離遅延というのは結びつけにくいかなと思います。

○本間座長

それでは、私としては、そういったことであれば、40ページの波線部分は、宇田川先生がおっしゃったように事実だけ書くということで、包皮分離が認められたという記載だけでよろしいのではないかと思います。事務局、これでどうですか。

○横山課長補佐

承知しました。

念のためですけれども、代田専門参考人の御意見の中の軽度な発育遅延による影響という点も考えにくいということでもよろしいのでしょうか。

○本間座長

それは体重と一緒にすよね。違いますか。体重と発育というのはまた違う考えですか。宇田川先生、どうですか。

○宇田川専門委員

代田先生は恐らく明らかに15,000 ppmのほうが最初から体重も少ないということをおっしゃっていたのだと思いますけれども、ただ、やはり体重増加抑制の点に関係ないということになると、軽度発育遅延があったからというのは言いにくくなってしまっているのではないかと思います。毒性所見とはしますけれども、事実の記載だけのほうがよろしいかと私は考えております。

以上です。

○本間座長

籠橋先生、いかがですか。

○籠橋専門委員

籠橋です。

それでよろしいかと思えます。

○本間座長

では、そういうことにしましょう。よろしいですね。これは議論し尽くしたということをお願いしたいと思います。

それでは、51ページ、食品健康影響評価に行ってください。

○落合専門職

それでは、51ページの食品健康影響評価をお願いいたします。

こちらにつきましては、代田専門参考人から、17行目につきましてコンマが2回あり

ましたので、誤記を修正させていただいております。

また、22行目から毒性試験の結果、先ほど御審議いただいた内容につきまして、案1と案2と記載させていただいておりますが、こちらにつきましては、先ほどの御審議の結果、案2のほうとさせていただければと考えております。

また、37行目より、ばく露評価代謝物質を示しております。植物代謝試験におきまして10%TRRを超える代謝物は認められなかったことから、農産物中のばく露評価対象物質をジクロロメゾチアズ（親化合物のみ）と設定する案としております。

こちらにつきまして、52ページのボックス内におきましてお伺いしております。10%TRRを超える代謝物は認められなかったことから、農産物中のばく露評価対象物質をジクロロメゾチアズ（親化合物のみ）としました。代謝物Gは動物体内動態試験ラット①では認められないものの、予備試験である動物体内動態試験ラット②において尿中に僅か（0.1% TAR）に認められておりますが、急性毒性試験において親化合物より強い毒性が認められており、作物残留試験においても最大で0.03 mg/kg残留していることから、扱いについて御検討をお願いしております。

こちらにつきまして、乾専門委員より、代謝物Gは10%TRRを超えていないため、ばく露評価代謝物質としない（親化合物のみ）ということによりよいと判断いたしますとコメントを頂戴しております。

玉井専門委員より、動物体内動態ラット①では代謝物Gが検出されておりましたが、G生成の代謝経路上前駆体となるBが検出されており、ラット②と同じく少ないながらGが存在するのではと推測します（コメントのみ）と頂戴しております。

また、與語専門委員より、基本的には代謝物Gは10%TRRを超えないこと、また、作物残留試験において検出される量も少なく、さらに遺伝毒性も*in vivo*では陰性であることから、ばく露評価代謝物質としなくてもよいと考えますとコメントを頂戴しております。

また、美谷島専門委員より、親化合物のみ対象とすることによりよいと考えますが、代謝物Gのみ急性毒性で死亡動物もみられており、議論はしておいたほうがよいと思いとコメントを頂戴しております。

52ページ2行目からになりますが、各試験で得られた無毒性量のうち、最小量はラットを用いた2世代繁殖試験の122 mg/kg体重/日であったことから、これらを根拠として安全係数100で除した1.2 mg/kg体重/日を許容一日摂取量（ADI）と設定する案としております。

また、ジクロロメゾチアズの単回経口投与などにより生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったことから、急性参照用量（ARfD）は設定する必要がないと判断する案としております。

また、53ページの表42に2年間の慢性毒性/発がん性併合試験につきまして案1、案2を記載させていただいておりますが、先ほどの御審議の結果を基に修正を行いたいと考えております。

また、ページが飛びますが、参照の70ページになります。16行目と19行目の記載につきまして、古濱専門委員より修正をいただいております。年数の違いと、GLPの記載で誤記をしておりましたので修正しております。

以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、食品健康影響評価ですが、代田先生のほうから簡単な修正をいただきました。

あと、星状膠細胞腫に関する記載に関しては、案2のほうを使うということにします。この中で、精巣間細胞腺腫の「腺」のほうは、先ほど議論したように削除していただければと思います。

あと、事務局からありました52ページのボックスの10%TRRを超える代謝物は認められなかったということと、代謝物Gに関してはばく露評価対象物質とするかどうかということに関しては、乾先生、玉井先生、興語先生からは特に必要ないということで、美谷島先生は議論したほうが良いということですが、これは特に反対しているわけではないですか。

○美谷島座長代理

美谷島です。

特に反対はございません。対象物質は未変化体のみということで、代謝の専門の先生がそうおっしゃるのでいいと思います。ただ、急性毒性が強いということでコメントだけいたしました。

以上です。

○本間座長

ありがとうございます。

あと、事務局から説明がありましたように、53ページと70ページの修正をいただきました。古濱先生には非常に細かいところまでありがとうございます。

これでほとんど全ての議論が終わりましたけれども、その他何か御意見はございますでしょうか。

高橋先生、どうぞ。

○高橋専門委員

戻ってしまって申し訳ないのですが、45ページのさっきのアンドロゲン受容体結合試験のところ、陽性対照がデキサメタゾンと書いてあるのですが、ドシエのほうもこうやって書いてあるのでそのとおりなのですが、デキサメタゾンはグルココルチコイドだと思うので、調べておいていただけますか。陽性対照として正しくないのではなかなと思うのですが、全体の議論には多分関係ないとは思いますが。

○本間座長

でも、陽性反応が出ているのですか。

○高橋専門委員

これは何も書いていないのです。結局これは判断できなかったというのが結論なので、ここのアンドロゲン受容体結合試験に対しての結論は変わらないと思うのですけれども、陽性対照としてデキサメタゾンというのが変かなと思いました。

○本間座長

では、もし情報があれば。

○高橋専門委員

ということでお願いします。

○本間座長

ほかによろしいですか。

玉井先生、どうぞ。

○玉井専門委員

玉井です。

1点あるのですけれども、植物代謝とか動物の体内動態試験のところ、幾つかの数値が出てきたところで、それがドシエにはない報告書というところから引用された数値が使われているのですが、正直に言って、この評価書の中でも引用がドシエだけしか書いていないのですけれども、それでよろしいのでしょうか。ドシエから見てもその数値が出てこない可能性があるときにそれでよろしいのですかという確認です。

○横山課長補佐

御意見ありがとうございます。

例えば20ページを御覧いただければと思うのですけれども、便宜的に先生方に御確認いただくためにドシエのページは記載しているのですが、参照としましては、ドシエと報告書の両方、例えば20ページの13行目です。参照2と33ということで、33のほうは報告書になりまして、両方記載しています。

ちなみになのですけれども、14行目のドシエのページについては、公表する最終的な評価書からは削除しております。

○玉井専門委員

そういうことですね。では、データはちゃんと遡れるということが記載されるということとで分かりました。ありがとうございました。

○本間座長

ありがとうございます。

ほかはよろしいでしょうか。

よろしければ、本日の審議を踏まえて、ジクロロメゾチアズの許容一日摂取量（ADI）につきましては、ラットを用いた2世代繁殖試験の無毒性量122 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した1.2 mg/kg体重/日。また、ジクロロメゾチアズの急性参照用量（ARfD）につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認めら

れなかったことから設定する必要がないとしたいと思えますけれども、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、今後の進め方について事務局より御説明をお願いします。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

2点ございまして、まず1点目、高橋先生から御指摘いただきましたポジコンの件なのですが、報告書のほうでもやはりデキサメタゾンとされております。いかがでしょうか。

○本間座長

高橋先生、しょうがないですね。

○高橋専門委員

私も見たときにそういうふう書いてあったのでそうかなと思ったのですが、通常はARの場合はメチルテストステロンだと思うのですが、今、OECDのほうを見ると、陰性対象がコルチコステロンなのです。だから、デキサは多分コルチコステロンのほうに行くというか、これで使っているの、これはネガコンではないですかねというところでは。

○横山課長補佐

報告書によるとポジコンの項に出てきます。記載としましては、**"The weak androgen receptor agonist used as the positive control dexamethasone was used to verify test system performance in the competitive binding assay"**と書いてあります。

○高橋専門委員

それは**"competitive"**にはならないように思いますが、単なる記載ミスなのかもしれませんが、ですから、結論は変わらないのでこのまま残しておくのか。でも、ARの陽性対照がデキサというのは変な気はします。

○本間座長

玉井先生、どうぞ。

○玉井専門委員

私もここはちょっと気になっていたのですが、ドシエの5.5-50ページというところを見るとIC₅₀を出そうというデータがあるのですが、その中で一番強いのがR1881で、これが陽性コントロールみたい。これに対して、デキサメタゾンというのは非常に弱いのですが、IC₅₀は一応出される。試験化合物はそれとほぼ同じなので、そ

の結論として受容体結合に影響を与えるのかどうか判断できなかったというのになったと僕は読み取っていました。そうして見ると、今、高橋先生がおっしゃったみたいに、これは一応結合阻害しているけれども、むしろネガコン的な位置づけではないかという気もしましたという印象でした。いかがでしょうか。

○本間座長

では、どうしますか。参考資料か何かにしますか。それとも、このままでいいですか。

○横山課長補佐

R1881については確認できていなかったのですが、報告書を見ますと、”androgen receptor agonist reference standard”になっています。

○本間座長

どうぞ。

○美谷島座長代理

今のお話を聞いていて、これは”antagonistic effect”を見ているのではないですか。つまり、結合しないほうのポジコンとしてデキサを使っているという意味なのではないでしょうか。だから結合しなくてよくて、いわゆる陰性対照ということ言いたいのではないかと思ったのです。ただ、結合能は当然テストステロンでなくてはならないと思うので、そういう試験系のように思いますが、いかがでしょうか。

○本間座長

それだったら、陽性対照としての文章を削ったらいいのではないですか。そうすると混乱しなくて済みますので、確かにこれは知っている人が見るとおかしいのではないかと思いますので、ただ、これは内容を確認できないですね。どうですか。

高橋先生、どうぞ。

○高橋専門委員

今の本間先生の案に同意いたします。陽性と書かないほうがいいように思います。

○本間座長

特にこれはなくても文章として成立していますので、問題ないのではないかと思います。

では、よろしいですね。この最後の文章は削るということにしましょう。

ほかによろしいですか。

○横山課長補佐

すみません。続きですね。

ありがとうございました。

もう一点、評価書については記載整備の上、再度先生方にお送りさせていただきますので、御確認をお願いできればと思います。

その際に、40ページの2世代繁殖試験の包皮分離遅延のところの記載につきましては、代田専門参考人から御意見をいただいていたところでもございますので、御確認をいただいているかがかなと思っています。

事務局の事前の準備がよくなかったのですが、42ページの【事務局より】の中を見ますと、代田専門参考人からの御意見で、⑥のところの最後のほうに精子検査や生殖能力で影響がみられていないことも記載しておくといよいのではないのでしょうかという御意見をいただいております、こういった点、先ほど包皮分離遅延が認められた、フルストップと御意見をいただいたのですが、その後に仮にそういった内容を続けてもよろしいようでしたら、代田専門参考人とも御相談しながら修文案を作ってもよろしいかなと思ったのですが、いかがでしょうか。

○本間座長

これも事実ですのでよろしいかと思えますけれども、ほかの方もよろしいですね。それで代田先生と進めていただければと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございます。そうしましたら、修正した評価書案をお送りさせていただきますので、御確認のほどお願いいたします。

○本間座長

ほかは事務局のほうから日程等何かありますか。

○横山課長補佐

そうしましたら、日程でございます。本調査会につきましては、次回は2月2日木曜日の開催を予定しております。

本日は本年最後の調査会でございます。先生方、1年間ありがとうございました。来年もどうぞよろしくお願いいたします。

事務局からは以上です。

○本間座長

以上でよろしいでしょうか。

それでは、これで本日の会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。

以上