

# 食品安全委員会農薬第五専門調査会

## 第42回会合議事録

1. 日時 令和7年11月7日（金） 13:58～16:58

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（アラクロール）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

(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、川口専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、古濱専門委員、松下専門委員、與語専門委員

(専門参考人)

池原専門参考人（農薬第一専門調査会専門委員）、加藤専門参考人、和田専門参考人（農薬第一専門調査会専門委員）

(食品安全委員会)

浅野委員、祖父江委員、頭金委員

(事務局)

中事務局長、前間事務局次長、井本評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、櫻井専門官、塩澤専門官、中井専門官、鈴木係長、橋本係長、山守係長、貞廣専門職、藤原専門職、牧野専門職、松元技術参与

5. 配布資料

資料1 アラクロール農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 アラクロール参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

定刻より少し早いですけれども、ただいまから第42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、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用として、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第五専門調査会の専門委員11名、専門参考人3名に御出席いただいております。

なお、本日御審議いただく農薬アラクロールについて、疫学の公表文献が提出されておりまして、事前に○○に御相談させていただき、疫学が専門の○○、○○に専門参考人として御参加いただいております。

食品安全委員会から3名の委員が出席しております。

それでは、以後の進行を○○にお願いしたいと存じます。

○ ○○

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（アラクロール）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、よろしく願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いします。

○ ○○

ただいま○○から御説明いただいたとおり、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。

お手元に議事次第、座席表、農薬第五専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてアラクロール農薬評価書（案）、資料2として論点整理ペーパー、机上配布資料としてアラクロール参考資料を今回3点御用意しております。机上配布資料1が確認事項に対する回答でございます。また、机上配布資料2及び3がラットの動物体内動態に関連する資料でございます。

資料は以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしく願いいたします。

○ ○○

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報告を行ってください。

○ ○○

それでは、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いたします。

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。

○ ○○

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんね。

それでは、議事に入ります。農薬（アラクロール）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含めて、事務局より説明をお願いします。

○ ○○

よろしくお願ひいたします。

資料1に沿って御説明させていただきます。

評価書案の表紙に記載しておりますが、前回9月の農薬第五専門調査会で土壤中動態試験まで御審議いただいたものでございまして、今回水中動態試験から御審議をお願いいたします。

また、追加された試験について掲載しておりますが、一部、○○から誤りを御指摘いただきましたので、修正しております。

ページをおめくりいただきまして、6ページに第3版に係る審議の経緯を記載しております。本剤は2025年3月に農林水産大臣から、同年4月に内閣総理大臣から食品健康影響評価について要請を受けたものでございます。9月の第41回農薬第五専門調査会で一度御審議いただいております、本日2回目の御審議をお願いいたします。

12ページにお進みください。

評価対象農薬の概要をまとめておりまして、本剤の用途は除草剤でございます。

次の13ページ、8. 開発の経緯に記載しておりますが、アラクロールは酸アミド系除草剤であり、超長鎖脂肪酸の合成阻害作用により、成長部位での正常な細胞分裂を阻害することによって植物を枯死させると考えられているものでございます。

14ページから安全性に係る試験の概要をまとめております。

10行目、1. 土壤中動態試験について、こちらは審議済みでございますが、前回の審議を踏まえて修正した箇所について御確認をお願いしたいと存じます。

ページをおめくりいただき、15ページの11行目、(3) 嫌氣的湛水土壌中動態試験につきまして、表4の認められた分解物について、前回の御審議時にいくつか追記したほうがよいのではないかと御意見を頂戴しておりましたので、認められた分解物に[24]、[59]/[48]を追記しております。

○○、○○より、事務局案を御確認いただき、承知しましたと御意見をいただいております。

続いて16ページの2行目、(4) 土壌表面光分解試験につきまして、表5の試験条件のところでも〇〇よりコメントを頂戴しておりました。9行目の【事務局より】ですが、前回の御審議を踏まえ、試験条件に光源の高さを追記しております。〇〇より事務局案で確認しましたといただいでいて、次のページ、〇〇より事務局案の追記でよいと判断しますといただいでしております。なお、土壌の厚みについては、論文検索すると2 mm程度が一般的で、OECDも2 mmを推奨していますが、0.02 cmの事例も僅かにあるようですと御意見をいただいでしております。

続きまして、18ページの4行目から2. 水中動態試験の結果をまとめておりまして、ここから本日御審議をお願いいたします。

水中動態試験については、今回新たに追加された試験はございません。

まず5行目、(1) 加水分解試験について、表9に関してコメントをいただいでおりました。〇〇より、供試水の緩衝液について、ドシエの書き方からどのような緩衝液を使っているのか確認できませんでしたと御意見をいただいでおりまして、前回審議時に、報告書も確認の上、記載がなかった旨を回答しておりました。

〇〇から、今回、記載がないとのことなので、括弧内は削除したほうがよいという御意見をいただきまして、〇〇からも、今回、報告書が見つかりませんでしたので、論文等を探しましたが、各pHの緩衝液の情報は見つかりませんでした。括弧内の緩衝液を削除してはいかがでしょうかと御意見をいただきました。御確認をお願いいたします。

続いて20ページの3行目、(3) 水中光分解②の試験でございます。12行目の【事務局より】に記載しておりますが、本試験は初版審議時に試験条件等の詳細が不明な点が多く、年度の新しいGLP試験があることから記載しないこととされておりました。試験成績書に基づき案を作成しましたが、本試験の取扱いについて御確認をお願いしておりました。

〇〇より、条件によっては半減期がかなり短くなるということが分かるので、残してもよいと思いましたが、過去の取扱いに準じるということでもよいと思えますといただいでいて、〇〇より、水中光分解試験の①と②では、光分解増感作用を有する物質の有無があります。少なくとも<参考資料>で残しておいたほうがよいと思えますといった御意見を頂戴しておりましたので、こちらの試験の取扱いについて御確認をお願いいたします。

また、〇〇より供試水に関して説明を追記すべきと御指摘をいただきまして、御指摘を踏まえて修正しております。

続いて、20ページの14行目から3. 土壌残留試験の結果をまとめております。表12に関して、新しい評価書の標準的記載順序に基づく記載の修正に加えて、ドシエ及び報告書に基づいて濃度、土性等を修正しまして、〇〇、〇〇より確認した旨、御意見をいただいでしております。

続きまして、22ページから植物、家畜等における代謝及び残留試験の結果をまとめております。こちらでも今回新たに追加された試験成績はございません。

ページをおめくりいただきまして、植物代謝試験の主要代謝経路に関する記載について〇〇よりコメントを頂戴しております。該当箇所は24ページの4行目の二重下線部、オキサニル酸としていたところ、ケトン基とカルボキシル基がありますので、オキシ酢酸のほうがよいと思いますと御意見を頂戴しております。こちら、御確認をお願いいたします。

続きまして、24ページの20行目から家畜代謝試験の結果をまとめております。家畜代謝試験の代謝経路に関する記載についても、〇〇よりコメントを頂戴しておりました。25ページの23行目、オキサニル酸というところに二重下線を引いておまして、こちらオキシ酢酸系又はスルホン酸系代謝物がよいと思いますという御意見を頂戴しておりますので、どのような記載が適切か御確認ください。

続いて25ページの27行目から(4)畜産物残留試験の結果をまとめております。

①ウシの乳汁移行試験について、〇〇より、参照167もでしょうかと御意見を頂戴しておりました。参照167は畜産物残留試験として乳汁以外への残留も含め実施されていて、本試験と別の項として評価書案に記載しているところをございまして、事務局の回答を受け、〇〇より了解しましたと御意見をいただいております。

続いて26ページの12行目、③乳牛及び家きんの試験について、22行目に【事務局より】を作成しておまして、参照18のEPA評価書に記載されている畜産物残留試験について、試験成績書が提出されたため、内容を確認して本文及び別紙4を修正し、御確認をお願いしておりました。

前回審議時に、〇〇より別紙4と本文の単位をそろえたほうが分かりやすいと思いますと御意見を頂戴しました。別紙4が157ページになるのですが、7行目に《修正後》の表を作成しておまして、本文の単位と併せて有効数字等の修正を行っております。

また、こちらの数値に関して、〇〇より、参照167と168のデータが別紙4に反映されていると考えてよいでしょうか、〇〇より、腎臓(乳牛)の値については0.021でしょうかと御意見を頂戴しておりました。

157ページの表に関しても、〇〇より数値に関してそれぞれ御照会いただいております、これらの数値に関しては参照167と参照168のテーブルを基に修正をしている旨、回答しております。御確認いただけますと幸いです。

動物体内動態試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

一番最初の土壌中動態試験に関しては既に審議しておりますが、一部記載の整備と事務局からの追記がありましたが、〇〇、〇〇のほうから了承されています。

18ページからの水中動態試験から今回初めての審議になりますが、特にこちら記載整備で大きな問題はないと思いますが、確認が必要だということを中心に確認したいと思います。

20ページの12行目からのボックスですね。水中光分解試験の②です。ボックスの下のほう、〇〇から増感反応のために2%のアセトンを追加していることを注として記載する

こと、あとは13時間と書いてあるというようなドシエの記載の確認です。〇〇、こちらでよろしいでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

このようにして残しておいたほうが良いというのが私の意見です。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

それと、確認が必要なのは24ページですね。

もう一つ。今の試験。

○ 〇〇

今の試験の取扱いについて、そのまま記載しておくことでよいか、参考資料とするかについて御確認をお願いします。

○ 〇〇

〇〇、どうでしょうか。

○ 〇〇

〇〇ですけれども、私としては参考資料でも十分かとは考えております。

以上です。

○ 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

条件によっては半減期が結構変わっているのです、このままの記載で残すということではないかと思えます。

以上です。

○ 〇〇

残すということで、参考資料でよろしいということですね。

事務局のほうで何か。

○ 〇〇

ありがとうございます。参考資料として残す場合に、その理由を脚注に書いているのですが、いかがでしょうか。

○ 〇〇

質問ですけれども、参考資料としなければ理由はなしでいいということですよ。

問題なければ、参考資料ではなく、そのまま残したいと思えます。

○ 〇〇

〇〇も残す方向でということで、参考資料とかにはこだわっていないのではないかと思

いますので、このまま残すということで。

○ ○○

念のため確認なのですが、もともと試験条件等の詳細が不明な点が多いので参考資料でもいいのではないかとこの当初の御意見だったと思うのですが、この表11の試験条件の中に書いてある情報で、脚注も含めて、書いてある情報で評価可能ということであれば評価資料にさせていただいて結構で、やはり不足しているということであれば、試験条件等の詳細が不明な点があるので参考資料としたということでも構わないのかなと思うのですが、いずれもそんなに大差はないと思うのですが、お決めいただければと思います。

○ ○○

いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

これを見る限り、光の条件が明確に書いていないです。そういう意味で言ったら、そこを理由にして参考資料ということでいかがでしょうか。

○ ○○

では、脚注はどうなりますか。試験条件が不明ということですか。

○ ○○

そうですね。

○ ○○

では、それをお願いします。

○○、それでよろしいでしょうか。

○ ○○

構いません。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、こちらは参考資料としたいと思います。

あとは記載整備で二人とも確認ができていますけれども、植物代謝試験の主要代謝経路についてですね。24ページの6行目からのボックスで○○から御意見があって、そのとおり修正されていると思いますけれども、○○、これでよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

私が指摘したのは、もともと「オキサニル酸」と書いてあったのを「オキソ酢酸」としたほうが良いという提案です。私自身が調べた結果なので、ほかの委員の先生方がこれは「オキサニル酸」でも大丈夫だということであれば、表現の幅の問題だと思うので、「オ

キサニル酸」でも特に構わないのです。ほかの委員の先生方の意見を聞きたいです。

○ ○○

○○は「オキソ酢酸」がいいと言っているのですね。「オキサニル酸」というのは修正前のがそのまま残っているということかな。分かりました。

○○、御意見はいかがですか。

○ ○○

私は詳しくないので、どちらがいいかというのはよく分かりません。

以上です。

○ ○○

事務局、これまでの記載でどちらがいいかというのは何か情報はありますか。

○○、何かお教えいただけませんか。

○ ○○

○○ですけれども、私も今は即答できません。すみません。

以上です。

○ ○○

では、覚えておいてください。後でまた確認します。

次は25ページの家畜代謝試験の23行目からの記載について○○から御指摘がありましたけれども、○○、この赤字の部分の記載でよろしいでしょうか。

○ ○○

これも全く同じで、「オキサニル酸」というのがもともとの記載でした。これも私が調べたところ、どちらかがいいか他の委員の方と相談したいと思います。

○ ○○

分かりました。これもまた情報がありましたら後で議論したいと思います。

それ以降については特にお二人から御意見はなかったと思いますので、これでいいかな。

次に進めてください。

○ ○○

ありがとうございます。

では、動物体内動態試験について御説明させていただきます。

まず、27ページの23行目に【事務局より】を作成しておりました。排泄試験において報告書を確認し、表16に血液中の残留放射能を追記しまして、その血液の結果を考慮して吸収率を修正しておりました。

○○から、表16の数値からの算出は確認しました。ただし、表16の血液の結果の算出方法が分かりませんでした。ドシエ17ページの表9の欄外情報にある「全血は体重の6.7%、血球はその50%」からでしょうか。血中薬物量は測定できないので、算出方法を記載する必要があります。御確認をお願いしますと御意見を頂戴しておりました。

表16というのが次の29ページなのですけれども、こちらに関して○○、○○より同様

の御意見を頂戴しております。30ページの下ボックスに書いているのですけれども、〇〇から、算出方法が分かりませんでした。①吸収率のコメントと同じです、〇〇から、血液の値について、計算方法がよく分かりませんでした。全血を体重の6.7%として計算していますか。その6.7%の妥当性もよく分かりませんでした。しかし、6.7%であったとして計算しても、表中の値と一致しないものがあるように思いますので、御確認をお願いしますと御意見をいただいております。

表16の血液中の残留放射能は、報告書の122ページのTable18の値を基に記載していたところがございます。なお、全血の計算方法については報告書に記載はございませんでした。こちらについて、御確認をお願いいたします。

順番が前後して恐縮なのですが、30ページの上の【事務局より】について、本試験のOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察をまとめておまして、〇〇、〇〇より、評価に使用して差し支えない旨、御意見をいただいております。

続いて、31ページをお願いいたします。

こちらはラット②の試験でございまして、表17、18に関して20行目の【事務局より】を作成しております。前版審議時に血漿のAUCの値を算出するよう調査会で指摘があり、パラメータの再計算がなされ、全血及び血漿の $T_{1/2}$ 及び $AUC_{0-\infty}$ はモーメント解析法を用いて算出されたことを確認し、表17、18を修正しました。

〇〇より、半減期はドシエから確認しました。AUCの算出手順は机上配布資料から確認できました、〇〇より、確認しましたと御意見を頂戴しております。

続いて、32ページの24行目の【事務局より】について、二重下線部を22行目に記載しております。こちらはドシエ及び報告書を確認し、値の修正を行っております、〇〇、〇〇より確認した旨、御意見を頂戴しております。

続きまして、34ページですが、ラット②の試験に関してもOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察がございまして、〇〇、〇〇より評価に使用してよいと御意見を頂戴しております。

続いて、34ページの(3)ラット(静脈内投与)、表20について、7 mg/kg体重投与群と70 mg/kg体重投与群の数値が逆だったため、修正後として値を修正しております。

続いて、36ページの14行目の(5)ラット(混餌投与)について、こちらもOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエの考察がございまして、37ページの19行目に【事務局より】を作成しております。〇〇、〇〇より評価に使用してよいと御意見をいただいております。

続いて、37ページの21行目、(6)マウスに関して、38ページの27行目に【事務局より】を作成しております。OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察については、〇〇より評価に使用可能だと思いますと御意見をいただいております。

また、その下のボックスですが、〇〇より御意見を頂戴しております。17行目の二重下線部について、この文章は報告書にもありますが、前述のラットの場合と同様に血中放

射能の量の算出法の記載が必要だと御意見をいただいております。

こちらの試験に関して、報告書の20、21ページにおいて全血の%TARに注が付されており、【事務局より】に注の内容を記載しております。こちら、御確認をお願いいたします。

続きまして、43ページにお進みください。

(12) *in vitro*代謝試験のうち、③ラット、マウス及びサル（肝臓及び腎臓）についての御指摘なのですが、27行目、〇〇より、16行目の（CYPが含まれる）について、12行目の（GSTが含まれる）という表現とそろえるならば（NADPHが含まれる）のほうが適切かという御意見を頂戴いたしました。記載について御確認をお願いいたします。

続きまして、44ページの16行目、⑤ラット及びマウス（肝臓及び鼻部）につきまして、修正箇所は21行目になるのですが、前版では代謝物[24]と記載されていましたが、報告書の構造式を改めて確認したところ、代謝物[31]の誤りであると考えられたため、修正しております。〇〇、〇〇より確認しましたと御意見をいただいております。

動物体内動態試験については以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

27ページ目からですね。

私の方で、最初のセクションで少し確認を忘れたのがあります。26ページの③の乳牛及び家きんの記載の仕方ですが、157ページの別紙のほうで、たしか〇〇からの意見がありましたけれども、〇〇、これでよろしいでしょうか。

〇 〇〇

〇〇です。

結構です。

〇 〇〇

ありがとうございます。すみません。ここだけ確認を忘れていました。

それでは、27ページの動物体内動態試験からですが、こちらも特に議論するべきところはないと思いますけれども、28ページの上のボックスですね。〇〇からの全血は6.7%、血球はその50%、この算出方法を記載する必要がありますという意見があって、さらに30ページの事務局からのボックスで〇〇からも同様の意見が出ています。

事務局としては報告書に記載がないといった意見ですが、この6.7%というのは、先ほどマウスでも、たしか39ページの上のボックスですね。6.7%と同じ数字なのだけでも、これはマウスでもラットでも同じ6.7%という数字ということですよ。これは記載がないということですが、〇〇、〇〇、これはしょうがないですか。

まずは〇〇、お願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

先ほどの39ページのところで、マウスについて、今御説明があったように、平均的な値として6.7%という血液容積を用いたというのがあるので、もしかしたらラットの場合も同じようにラットの値を用いているのかなと思って、そういうのを確認できないかなということでは何か所か同じことを書きました。もしそれがどうしても確認できないということになれば、分からなくてもこうやって書いておいてもよろしければ、それは仕方ないかなとも思います。

以上です。

○ ○○

○○、どうでしょうか。

○ ○○

○○です。

全血の計算方法について報告書に記載がないというのなら、しょうがないかなとは思っています。ただ、Table18の値を記載しているということなので、それはそれでいいのかなと思います。

以上です。

○ ○○

39ページの【事務局より】のボックスの下の英語の記載というのは、特にこれはラットもマウスも書いていないのだけれども、中身を見ると、ラットでもマウスでも同じように6.7%ということですのでよろしいですね。これを基にそういった数字が出てきたと考えればいいですね。

では、そういうことですので、このままにしたいと思います。よろしいですか。

あと、確認するところは、あとは記載整備で、特に事務局からの伺いに関しては○○、○○とも了承するということが続いているかと思っています。

43ページの27行目からのボックス、○○から括弧内はCYPが含まれるのではなくてNADPHが含まれるのほうは適切ではないかということですが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○ですけれども、先によろしいでしょうか。

これは私、勘違いしてしまっていて、GSTを勝手にGSHと読んでいて、基質と考えてしまったのですが、これはGSTなので酵素の名前なので、このままでも結構です。失礼いたしました。

以上です。

○ ○○

このままでよろしいですか。CYPが含まれるということによろしいですね。

○ ○○

○○ですけれども、それで結構だと思います。

以上です。

○ ○○

分かりました。では、このまま原文どおりにしたいと思います。

では、確認する必要はないか。

あとは、議論が必要なところは特にはないのではないかと思いますけれども、いいですね。

では、急性毒性試験に移ってください。

○ ○○

ありがとうございます。

48ページの22行目から急性毒性試験等としてまとめております。

その上に【事務局より】を作成しております。急性毒性試験については、ARfDの検討にあたり、急性毒性所見の発現用量及び発現時期の追記を行っております。

また、今回ラットを用いた急性毒性試験、経口投与の試験が新たに提出されましたので、追記しております。

○○、○○より、今回追加のコメントはございませんと御意見をいただいております。

ページをおめぐりいただきまして、49～50ページにかけて【事務局より】を作成しております。急性毒性試験に関してOECDテストガイドラインとの相違点とドシエでの考察を御確認いただいております。○○、○○、○○、○○より、いずれも受入れ可能で評価可能との御意見を頂戴しております。

○○からも、急性毒性試験には動物倫理、科学的な批判はありますが、一番の目的は半数致死量を求めることであるので、現行のガイドラインとは相違点はありますが、試験結果は受入れ可と考えますと御意見を頂戴しております。

その下の【事務局より】に記載しておりましたのが、ddマウスを用いた急性毒性試験で認められた所見について、発現時期及び認められた用量が不明のため、ARfDのエンドポイントとはせず、こちらについて御検討をお願いしておりました。

補足なのですが、急性毒性試験のため、発現時期は不明でも御検討をお願いするものでございましたところ、○○、○○、○○、○○からは事務局案に同意しますという御意見を頂戴しております。○○から、現行の急性毒性試験の観察期間は14日間ですが、一般的に急性毒性とは一両日中に発現する毒性ですので、ARfDのエンドポイントとしてもよいと考えますと御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

続いて51ページの2行目、(2)一般薬理試験の結果をまとめておまして、ページを進んでいただき、53ページに【事務局より】を作成しております。こちらに関して、ウサギを用いた中枢神経系、循環器系及び血液の試験において、1,250 mg/kg体重投与群で認められた自発運動低下等の所見について、いずれも雄のみで実施されていますが、ARfDのエンドポイントとしたこと、なお、中枢神経系の脳波の試験で認められた電気活性低下は毒性学的意義が不明と考え、ARfDのエンドポイントとはしなかったことについて、御検討をお願いしておりました。

こちらは〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より、事務局案に御同意の旨、御意見をいただいております。

また、その下のボックスでございますが、〇〇より、二重下線部、自律神経系試験で認められた結果の概要について、52ページの上から4つ目の試験の一番右のカラムなのですけれども、大文字でNAと書いていたところを、小文字のNaでしょうかと御意見を頂戴しております。大文字のNAはノルアドレナリンの略語として記載している旨を回答しております。〇〇より今回承知しましたと御意見をいただいております。

亜急性毒性試験の前までは以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

今回、ここではSDラットを用いた試験が追加されていますが、これについては特に皆さんコメントがないようです。

50ページ、ddマウスを用いた急性毒性試験での所見について、【事務局より】の伺いに関しては、〇〇を除くほかの毒性の先生は全てARfDのエンドポイントとしませんでしたという事務局案に同意されています。

〇〇、これに関してコメントをいただけますか。

〇 〇〇

〇〇です。

試験は確かに古いのですけれども、急性毒性の所見は大体一日、その日かその次の日ぐらいに発現しているということで一応理解されるので、発現時期が不明ではあるのですけれども、急性毒性ということであれば発現時期は大体48時間、長くても72時間ぐらいの間には発現していると考えられますので、ARfDのエンドポイントにしてもいいのではないかなと考えた次第です。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

どうぞ。

〇 〇〇

事務局のお伺いがよくなくてすみません。発現用量が分からなかったのでしたので、発現時期については先生のおっしゃるとおりで、誠に申し訳ございませんでした。

〇 〇〇

用量のほうが重要だということですが、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

845 mg/kg体重で死亡となっていますよね。だから、少なくとも845 mg/kg体重以上というか、LD<sub>50</sub>としてはここに1,100 mg/kg体重と書いてあるので、急性毒性の求め方

から言ったら用量は不明かもしれませんが、LD<sub>50</sub>が1,100 mg/kg体重という値は出ているので、これは使えないですか。

○ ○○

急性参照用量のエンドポイントにする場合は、単回で影響が認められた用量とそれに対する無毒性量、両方の情報が必要で、例えば評価書ですと144ページの表57のようにまとめて、各単回投与等で生じる影響に対する無毒性量の中の一番低い値が急性参照用量の設定根拠になるのですけれども、今回、このddマウスの試験は最低用量が500 mg/kg体重ですので、500 mg/kg体重から出たと仮定するというような考え方もあるかもしれないのですけれども、いずれにしても、この急性参照用量の値には現時点の案ですと影響を及ぼさないで、あえては入れなかったという次第でございます。

○ ○○

理解しました。

○ ○○

ありがとうございます。

では、こちらは今の説明のとおりで、ARfDのエンドポイントとはしないということにしたいと思います。ありがとうございます。

それ以外に関しては、事務局からの伺いに関しては全ての先生が同意しますということで、○○からの質問に対する回答に関しても、○○は了承したと回答しておりますので、急性毒性はこれ以上議論する部分は特にないかと思いますので、54ページの亜急性毒性試験に移ってください。

○ ○○

ありがとうございます。

まず53ページの3行目からの【事務局より】になるのですけれども、今回イヌを用いた90日間亜急性毒性試験が提出されておられません、1年間慢性毒性試験が提出されており、血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査等の検査が投与3か月時点に実施されていることから、90日間亜急性毒性試験がなくても評価可能かどうか御検討をお願いしておりました。

○○、○○、○○、○○より、評価可能だと思いますと御意見を頂戴していて、○○からも、イヌ6か月試験の高用量群で40日以降に死亡が認められているので、90日試験を行うにしても高用量は50 mg/kg体重/日付近に設定することになるかと思います。よって90日がなくても評価可能だと思いますと御意見をいただいております。

続いて54ページの2行目、(1)90日間亜急性毒性試験(マウス)の結果をまとめておまして、19行目の【事務局より】にOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察をまとめております。未実施の検査項目などについて、ほかの試験の結果等から相違点は試験結果に影響を及ぼさないという考察がされております。

こちらに関して、先生方の御意見を55ページから56ページにかけてのボックスにまと

めているのですけれども、〇〇、〇〇、〇〇から御同意の旨をいただいております。

〇〇より、55ページのボックス内の上のほうの考察⑥については、病理検査を行ったのは眼とありますが、副腎、卵巣、甲状腺の誤記載でしょうか。そうであれば考察は受入れ可能と考えますといただいております、下の【事務局より】に記載しておりますが、眼、副腎、卵巣、甲状腺について、対照群及び2,500 ppm投与群でのみ病理組織学的検査が実施されていたところでございます。

また、〇〇からは、考察②について、むしろ追加考察のほうが妥当と考えますが、いずれにしても受入れ可能と考えますと御意見をいただいております。

続いて、56ページの下【事務局より】に記載しておりますのが、前版において、2,500 ppm投与群の雌及び2,000 ppm以上投与群の雄でみられた肝臓の絶対及び比重量増加について、毒性所見とされていますが、肝肥大ガイダンスに沿って見直しを行いまして、適応性変化とする案としておりました。こちらはいずれの先生方からも事務局案に同意の旨、御意見をいただいております。

56ページの2行目から(2)6か月間亜急性毒性試験(イヌ)の結果をまとめておりました、57ページの24行目の【事務局より】にOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を記載しております。こちら先生方から評価可能と考えますという旨の御意見を頂戴しております。

この試験に関して、58ページの下ボックスの【事務局より】で3点お伺いをしておりました。

1点目、雌で認められた肝脂肪変性について、前版では50 mg/kg体重/日以上投与群で毒性所見としており、特に議論されておりましたが、ドシエ及び報告書を確認し、25 mg/kg体重/日投与群においても1例認められ、雄の同投与群でも1例で毒性所見とされていることから、雌について25 mg/kg体重/日以上投与群の欄に記載する案としておりました。

2点目、25 mg/kg体重/日以上投与群の雄で認められたBUNの増加について、時期的に不規則であることや、75 mg/kg体重/日では投与1か月までに増加がみられず用量相関性がないこと及び個体別値は全例正常値の範囲内であることから、毒性所見とせず、削除する案としておりました。

3点目、肝臓及び性腺において、絶対及び/又は比重量の有意な増加又は低下がみられましたが、対応する病理組織学的所見が認められないことから毒性所見とはしていませんので、御検討をお願いしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より御同意の旨、御意見をいただいております。

〇〇より、2点目に関して、腎臓の病理所見もみられていないので、削除に同意します。3点目について、病理組織所見もみられていないので、毒性所見としない案に同意しますといただいております。

続いて59ページの2行目、(3)90日間亜急性毒性試験(ラット及びマウス)につき

まして、60ページの【事務局より】にOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を記載しております。こちらは初版審議時に評価すべき検査項目が不足していることから参考資料として記載することと議論されており、引き続き参考資料とする案としておりまして、取扱いについて御検討をお願いしておりました。いずれの先生方からも参考資料とする案に御同意の旨、御意見を頂戴しております。

また、61ページの下【事務局より】についてなのですが、2点お伺いしていた事項がございます。

1点目は、マウスを用いた試験について、200 ppm以上投与群の雌で肝臓の絶対及び比重量の増加が認められていますが、肝肥大ガイドランスに沿って見直し、適応性変化とする案としております。

2点目、本試験を参考資料とした理由について、前版に記載がなかったのですが、過去の議事録を基に脚注を追記しております。脚注は59ページの一番下に書いているのですが、評価すべき検査項目が著しく不足していることから、参考資料としたと書いておりまして、いずれの先生方からも取扱いについて御同意の旨、御意見を頂戴しております。

慢性毒性試験及び発がん性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございました。

この部分も、事務局からの伺いに関して全ての先生が同意されているので、特に議論する必要はないかと思いますが、55ページから56ページに関して、7つの伺いに関して全ての先生が基本的には同意ということですが、○○のほうから、考察⑥に関して、病理検査を行ったのは眼とありますが、副腎、卵巣、甲状腺の誤記載でしょうかということですが、○○、事務局からの回答に関して、これでご理解されたでしょうか。

○ ○○

○○です。

この回答で病理検査がされているということが分かりましたので、受入れ可能と思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も考察から少し何かコメントがあるように見受けられますけれども、何か追加で御発言はありますか。

○ ○○

特段このとおりでして、追加考察を含めて受入れ可能と思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかの部分に関しては特に議論する部分はないように思いますが、毒性の先生方、何か追加でコメント等がありますでしょうか。よろしいですか。

ありがとうございます。

それでは、慢性毒性のほうに進んでください。

○ ○○

ありがとうございます。

62ページの2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験の結果をまとめております。

3行目、(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)の結果について2点お伺いしていた事項がございます。62ページの16行目の【事務局より】ですが、1点目、10 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた死亡(1例)について、死亡した個体は対照群であったことから、表31からは削除したこと、2点目は、認められた主な一般状態の結果を次のページに表としてまとめているのですけれども、下痢について、前版では3 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で毒性所見とされておりましたが、雌については用量相関性がみられないことから毒性所見としない案とし、また、流涎については3 mg/kg体重/日投与群のみで認められたことから、表31に脚注aを追記しております。さらに、これらの一般状態については、詳細な発現時期が不明であることからARfDのエンドポイントとはしておりませんで、御確認をお願いしておりました。

63ページに先生方からの御意見をまとめているのですけれども、1点目についてはいずれの先生方からも承知しました、同意しますという御意見を頂戴しておりました、2点目について、○○より、雌の3 mg/kg体重/日投与群のみの流涎について、10 mg/kg体重/日でみられていないのに毒性所見とした理由を教えてくださいと御意見をいただいております。

○○より、下痢のみで見れば用量相関性はありませんが、粘液便と併せて毒性所見とするという考えもあるかと思えます。

○○より、エンドポイントとしない案に同意しますといただいております。

○○のコメントに関連して【事務局より】を作成しておりましたが、雌の流涎については3 mg/kg体重/日投与群のみに認められておりますが、記録回数が多いことから、前版どおり毒性所見とする案としておりました。御確認をお願いいたします。

続いて63ページの2行目、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)①に関してでございます。

65ページから66ページにかけてOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察をまとめておまして、先生方から評価に使用可能と御意見を頂戴しております。

○○より、古い試験であり、情報不足は否めません。「評価に影響を及ぼさない」というのは言い過ぎですが、評価は可能と考えますと御意見を頂戴しております。

また、その下の【事務局より】で3点お伺いしておりました。

1点目、表32について、こちらは64ページに記載しているのですが、統計学的検定が実施されていない、又は統計学的有意差が認められていない毒性所見にその旨の脚注を追記したこと。

2点目、ぶどう膜の障害について、前版では14 mg/kg体重/日以上投与群の雌雄で毒性所見とされていましたが、ドシエ及び報告書を確認したところ、雌の同投与群では認められていないことから記載位置を修正したという点。

3点目、42 mg/kg体重/日投与群の雌で認められた小葉中心性肝細胞肥大及び肝細胞細胞質すりガラス様変性について、同用量で甲状腺重量の増加がみられていることから、適応性変化とせず毒性所見のままとする案としておりまして、御検討をお願いしております。

こちらについて、〇〇よりいずれも承知、同意した旨をいただいております、次のページ、〇〇より3点目について事務局案に御同意といただいております。

〇〇より、1点目、2点目については同意いたします。3点目について、メカニズム試験で肝臓のUDPGT活性を確認していますので、適応性変化としてよろしいかと思っておりますと御意見を頂戴しております。

〇〇からは、3点についていずれも同意しますと御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

続いて67ページの2行目、(3) 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。68ページのボックスにOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察をまとめておりまして、〇〇、〇〇、〇〇、〇〇より評価に使用可能という旨の御意見をいただいております。

続いて68ページの4行目、(4) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)③についてでございます。こちら71ページに関連する【事務局より】記載しておりまして、上のボックスについてはOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について、〇〇、〇〇より評価に使用可能といった御意見を頂戴しておりました。

また、下の【事務局より】なのですが、表38に関しまして、Ⅲ群の雌で認められた肝退色、変性巣及び腫瘍、胃及び鼻の腫瘍、甲状腺肥大について、肉眼的所見のため、削除する案としておりました。

〇〇、〇〇より承知しましたと御意見を頂戴しておりまして、〇〇より、腫瘍などは何かしらの変化と思われそうですが、肉眼所見は提示しないということで統一されていればよろしいかと思っております。ちなみに眼小型化及び角膜混濁も肉眼所見でもあるように思われまして御意見を頂戴しておりまして、〇〇からの御意見を踏まえまして削除しております。

続いて71ページの5行目、(5) 18か月間発がん性試験(マウス)①についてでございます。72ページの21行目に【事務局より】を作成しておりまして、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察については、次のページに移りますが、〇〇、〇〇、〇〇より評価に使用可能という旨の御意見をいただいております。

また、こちらの試験に関して、73ページの下【事務局より】に書いておりました、400 ppm投与群の雄で認められた小葉中心性肝細胞肥大及び1,600 ppm投与群の雌で認められた肝臓の絶対及び比重量増加について、適応性変化とする案としておりました、○ ○、○○、○○、○○より事務局案に御同意の旨、御意見をいただいております。

続いて73ページの2行目、(6) 18か月間発がん性試験(マウス)②でございます。

74ページの2行目に【事務局より】を作成しておりました、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察について、○○、○○、○○より受入れ可能と御意見をいただいております。

また、下の【事務局より】ですが、260 mg/kg体重/日投与群の雌雄で認められた肝絶対及び比重量増加について、本試験では関連する血液生化学的パラメータが測定されておりませんが、肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから、適応性変化とする案としておりました。○○、○○、○○、○○より御同意の旨、御意見をいただいております。

生殖発生毒性試験の前までは以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

62ページの慢性毒性試験及び発がん性試験、(1)の1年間の慢性毒性試験です。たしかADIの設定の根拠となる試験だと思えます。こちらに関しては、62ページの16行目からのボックスで2つ事務局から伺いがありますが、1点目に関しては特に問題がない。2点目に関しては、これをARfDのエンドポイントとしませませんでしたということですが、まずは○○から御指摘があつてこのように修正したということですが、こちらは問題ないですね。問題ある。これは修正していないの。事務局修正というのは。

○ ○○

事務局が修正したのは、63ページのボックス内の5 mg/kg体重/日と10 mg/kg体重/日だけです。ですので、評価書の内容とは関係ございません。

○ ○○

事務局からの2点目の伺いに関しては、雌の流涎に関しては3 mg/kg体重/日の投与群のみに認められておりますが、記載回数が多いことから前版どおり毒性所見とする案にしましたと。

○○、これで理解しましたか。

○ ○○

○○です。

確かに流涎の記録回数が143と上のほうの表に書いてあつて、異常に多いなと思うのですが、その上の高用量で全く所見がみられていないので、これを毒性として取るということに違和感を覚えます。ほかの毒性の先生方の意見も聞きたいなというところです。

以上でございます。

○ ○○

これも前に議論したような気がします。ここだけ異常に多いということですね。

○○、この所見はいかがですか。

○ ○○

前回の審議でもあったということを受けて、明らかに多いのは事実なので。その明らかに多い理由が分からないので、むしろ消せないなと考えました。それなので、おっしゃるように、用量反応性が取れていないですけれども、3 mg/kg体重/日を影響ではないと言うのも難しいと思い、私はこのまま毒性としていいと考えました。

以上です。

○ ○○

○○、どう思いますか。

○ ○○

用量反応ということ考えた場合は、その上の用量で症状が全くないので、○○がおっしゃるようなことになると思います。ただ、143回はちょっと回数が多過ぎるので、そんなに私も経験があるわけではないのですけれども、たまにだらだらと流涎をするイヌというか、そういうのはないわけではないです。理由は何も書いていないから分からないのですけれども、用量反応がないので毒性としなくてもいいのではないかなと思います。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

非常に難しいところですが、雄でも3 mg/kg体重/日以上で出ているというところで、ただ、雄でもやはり用量相関性がそんなに明確ではないというところもあります。雌を見たときに、確かに用量反応はないのですけれども、私はやはり143回というのを消すのが難しいというほうの考えかなと思っています。雌を消すのだったら雄を消してもいいのかなとも少し思っています。

以上です。

○ ○○

雌と雄。

○ ○○

雄もそういう意味では用量反応性があまりみられないので、雌を消すのであれば雄を消してもいいのかなと思っています。

○ ○○

○○、ついでで申し訳ないですけれども、下痢のみで用量相関性がなく、粘液便と併せて毒性所見とする考えがあるかと思えますと、これについて御意見をいただいてもいいですか。

○ ○○

両方とも消化器症状で粘液便がひどくなって下痢になるというのはあると思うので、一緒にしてもいいのかなと思ったのですが、データを見ても下痢と粘液便を足してもあまり意味がないということもありまして、ほかの先生もエンドポイントとしないという御意見ですので、ここはエンドポイントとしないということでもよろしいかと思いました。

○ ○○

分かりました。

基本的にはエンドポイントとしないということでもよろしいですか。ほかの先生もどうですか。流涎も含めてよろしいですか。

○○、よろしいですか。

○ ○○

同意いたします。

○ ○○

では、これは事務局案どおりにしたいと思います。

あと、ほかの部分に関しては特に議論はないのでは。

ありましたね。2年間慢性毒性／発がん性併合試験のラットで、65ページの7行目からのボックスがずっと続いて、66ページ目の下のボックスですね。事務局より3つお伺いがありますが、1点目と2点目に関しては皆さん承知しましたということだと思いますけれども、3点目に関しては、適応性変化ではなく毒性所見とするという事務局案ですが、○○はこちらに関しては適応性変化としてよろしいかと思えますということですが、これについて少し御意見をいただけますか。

○ ○○

○○です。

UDPGTの活性はヒトへの外挿性が低いので、適応性変化というか毒性としないという考え方もあると思うのですが、肝肥大のガイドラインですとか勉強不足で申し訳ないのですが、ほかの先生方も事務局案に同意ということですので、私も事務局案でも全然構わないと思っています。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、こちらも適応性変化とはしないという事務局案に従いたいと思います。

あとは特にはないかと思えますけれども、(4) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)③の試験で、71ページの下のほうのボックスで○○から御意見があって、70ページの表38ですね。こういった肉眼所見は削除するということですが、これはほかの先生もよろしいですか。特に何か反対意見があれば。

○○、何かありますか。いいですか。

では、これも〇〇の案に従って削除ということにしたいと思います。よろしいですね。  
あと、特にほかには事務局からの伺いに関して、全ての先生が同意するということだと思います。

毒性の先生方、これまでの慢性毒性試験で何か他に御意見がありましたらお願いします。  
よろしいですか。

〇〇、〇〇もよろしいですか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

1点恐れ入ります。

先ほどの62ページの(1)の1年間慢性毒性試験(イヌ)についてなのですが、事務局案どおりでよいと言っていたと思うのですが、流涎については消さずにこのまま毒性とすることよろしいですか。

〇 〇〇

毒性とするけれども、エンドポイントとしないということですよ。それでよろしいのですよね。

〇 〇〇

承知しました。

〇 〇〇

では、それで。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇 〇〇

では、次に移ってください。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、生殖発生毒性試験の説明に入らせていただきますが、74ページの3行目に〇〇より今回いただきました御意見を記載しておりまして、追加のコメント等はございませんといただいております。

75ページの2行目、(1)3世代繁殖試験(ラット)の結果につきまして、16行目に【事務局より】を作成しております。OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察をまとめております。

76ページの下の方ですが、〇〇、〇〇より、ドシエでの考察、追加考察は受入れ可能という御意見を頂戴しております。

続いて76ページの2行目、(2)発生毒性試験(ラット)の結果でございまして、OECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を77～78ページにかけてまとめております。

〇〇より考察に関して御意見をいただいております、まず二重下線部というのが77ページの中段あたりになるのですけれども、摂餌量の未測定について、ここは誤解を招く文章になっていると思います。SDラットを用いた90日間反復経口投与試験では、毎日一定量の餌がラットに投与されていますので、摂餌量に対する検体の影響を評価することができません。SDラットを用いた3世代繁殖試験では、少なくとも30 mg/kg体重/日までには摂餌量に影響がないものと考えられます。系統は異なりますが、Long-Evansラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験では、42及び126 mg/kg体重/日の長期投与で体重減少が認められるものの、摂餌量に変化はありませんということで、少なくとも150 mg/kg体重/日以上では、摂餌量減少の有無をこれらの実験から推定することは困難です。ただし、摂餌量の減少は体重増加抑制に深く関連しますので、本発生毒性実験の400 mg/kg体重/日群では体重増加抑制が認められるため、検体投与により摂餌量の減少が生じる可能性があるとは言えると思います。したがって、「摂餌量の減少は示唆される」よりも「摂餌量が減少する可能性がある」という表現のほうが正しいかと思います。その上で、試験結果の妥当性が損なわれることはないとの考察は受入れ可能だと思いますと御意見をいただいております。

続いて、波線部というのが今の摂餌量減少の考察の下の段落になるのですけれども、甲状腺ホルモンの未測定、甲状腺の重量測定及び病理組織学的検査未実施の考察につきまして、3世代繁殖試験とメカニズム試験から、甲状腺評価の未実施により本発生毒性試験の安全性評価の妥当性が損なわれることはないとする考察は受入れ可能と考えますといただいております。

また、次の妊娠子宮重量及びAGDの未測定について、ドシエでの考察は受入れ可能と考えます。ただし、90日間反復経口投与試験では子宮の重量測定及び病理組織学的検査は行われていませんと御意見をいただいております。

79ページにお進みいただきまして、〇〇より、ドシエでの考察を容認します。追加考察のうち、摂餌量の未測定に係る考察について、90日間反復経口投与毒性や慢性毒性/発がん性併合試験の結果から、本試験においても検体投与により摂餌量の減少が示唆されるとは言えないのではないかと考えますと御意見を頂戴しております。

また、〇〇からも、摂餌量及び甲状腺ホルモンの未測定、甲状腺の重量測定及び病理組織学的検査未実施について、ここまでの内容につきまして受入れ可能と考えますと御意見をいただいております。

また、本試験に関して2点お伺いしていた点がございまして、79ページの下【事務局より】に記載しております。

1点目、母動物の400 mg/kg体重/日投与群で認められた肛門及び生殖器周辺の被毛の

もつれ、着色、脱毛等については、試験成績書に発現時期に関する記載はなく、ARfDのエンドポイントとしませんでした。なお、体重増加抑制については統計学的有意差はありませんが、妊娠初期に認められているため、ARfDのエンドポイントとしております。

2点目、胎児の400 mg/kg体重/日投与群で認められた平均着床後死胚数の軽微な増加及び平均生存胎児数減少について、母動物で毒性がみられる用量での所見であることから、ARfDのエンドポイントとはしておりませんで、御検討をお願いしておりました。

〇〇、〇〇より、2点とも事務局案に同意しますと御意見を頂戴しております。

続いて79ページの2行目、(3)発生毒性試験(ウサギ)でございます。こちらもOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察を79ページから81ページにかけてまとめておりまして、〇〇より、事務局から指摘された点を修正した上で、ドシエでの考察及び追加考察は受入れ可能と考えます。〇〇より、ドシエでの考察、追加考察を容認しますと御意見をいただいております。

また、こちらの試験に関して3点お伺いしていた点がございます。

1点目、用量設定試験として実施された発生毒性試験について、認められた毒性所見は本試験と概ね同じであることから、前版に引き続き評価書に記載していなかったこと。

2点目、母動物の150 mg/kg体重/日投与群で妊娠7～10日に認められた体重増加抑制について、統計学的有意差が認められるものの、同時期の体重には有意差がなく、僅かな変化と考え、ARfDのエンドポイントとせず、併せて摂餌量減少についてもエンドポイントとしなかったこと。

3点目、82ページになりますが、本試験で認められた流産及び早産について、背景値の1.7～3.8倍の発生率を示しましたが、背景データの範囲内であったことから、前版と同様に毒性所見としなかったことについて御検討をお願いしておりました。

〇〇、〇〇より、3点とも事務局案に同意いたしますと御意見をいただいております。御確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これは前回審議していないのですか。

〇 〇〇

していません。

〇 〇〇

そうでしたか。

では、75ページから9.生殖発生毒性試験ですけれども、事務局からボックスが幾つかあって、色々長いお伺いがありますけれども、今聞いた話だと、特に事務局からの伺いに関して、〇〇、〇〇とも特に異論はないと考えています。

何か特に議論すべきようなことがあれば、お二人の先生に御指摘いただきたいと思えますけれども、〇〇、いかがですか。

○ ○○

これに関しましては、特に議論すべきことはないものと考えております。  
以上です。

○ ○○

よろしいですか。

○○、いかがですか。

○ ○○

○○です。

私からも特にございません。

○ ○○

でないようでしたら、事務局案どおりで進めたいと思います。

では、次に行ってください。

○ ○○

ありがとうございます。

では、遺伝毒性試験について御説明させていただきます。

82ページの1行目の【事務局より】に記載していたのですけれども、今回、原体の復帰突然変異試験が新たに提出されたので追記していること、また、分析用標準品を用いた試験と原体を用いた試験の結果の表を分けて記載していたのと、前版から記載されていた *in vitro*染色体異常試験6報について、原著が提出されておりますので、御確認をお願いする旨を前回審議時まで記載しておりました。

前回審議時に○○からいただいたコメントとしては、83ページにまたがるのですけれども、*in vitro*染色体異常試験、小核試験で陽性、UDSでは陽性・陰性が混在していますが、*in vivo*小核試験、コメット試験で陰性であるため、最終的結論も事務局案どおりで問題ないと考えますといただいております。

今回追記した点としましては、前回の農薬第五専門調査会で公表文献について御確認いただき、評価に使用する可能性のある文献と御判断いただいた文献について内容の追記をしておりまして、御確認いただいております。

○○より、今回、特にコメントはありませんと御意見を頂戴しております。

ページをおめくりいただきまして、表44に関する御指摘を85ページからの【事務局より】にまとめております。

前回審議時までにご覧いただいたコメントとしまして、○○より、上から2つ目、公表文献リスト通しNo.17の陽性の結果については、ARA-Cを用いた小核試験の結果でのみ陽性であることを言及すべきではないかという点。

また、表44の脚注bについて、脚注がずれているので今はdと記載しているのですけれども、こちらはII.12.(1)を指していると思いますと御指摘をいただいておりますので、○○の御指摘に基づき修正をしております。

86ページの上のボックスに今回〇〇よりいただいたコメントをまとめておりました、まず今回追記された*in vitro*姉妹染色分体交換試験について確認したこと、また、表44の脚注の1行目の注)について、表45にも同様の注が必要ではないかと御指摘をいただきましたので、追記させていただいております。

また、86ページの下ボックスなのですけれども、〇〇より追加で提出があった文献について3点御意見を頂戴しております。

1点目、Wetmore (1999) の追加提出論文で、*olfactory mucosal S9 activation system*でのTA100での弱い陽性の言及があります。*mouse lymphoma assay*も陽性の言及があります。軽微な突然変異は存在します。最終的な評価には影響しない内容のため、記載は不要かもしれませんが、御相談させていただきますといただいております。

2点目、*in vitro*姉妹染色分体交換試験について、追加論文2報の陽性は併せて含める可能性はあるかと思えます。結論には影響を及ぼさないかとは存じますといただいております。

また、3点目、表44、脚注bの波線部について、この記載は追加論文のAshby (1996)からの引用かと思えます。Ashby (1996) の論文の試験結果自体は評価に用いないのでしょうか。(遺伝毒性評価の最終的な評価には影響を及ぼさないかとは思いますが) と御意見をいただいております。

【事務局より】ですが、1点目、2点目に関して追記案を表に記載しております。これらの試験を評価に使用するか、また、こちらを表に追記する場合は本文の記載も含め御検討をお願いしております。

なお、【事務局より】の表の一番上のMirkova (1986) の文献については特に御意見をいただいていたものなのですけれども、念のため評価書の記載案を作成したものでございます。

87ページのボックスの記載に関しましては、こちらの記載案のマウスリンフォーマTK試験につきまして、弱陽性の結果としてまとめていることについて御検討をお願いするものでございます。

○ ○○

③は。

○ ○○

③については特に。

○ ○○

特にない。分かりました。

○ ○○

87ページの2行目、(2) 原体の試験の結果をまとめておりました、こちらに関して、90ページにお進みいただきまして、【事務局より】を作成しております。表45の試験のうち、幾つかの試験についてOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察

が提出されておりましたので、御確認をお願いしておりました。

〇〇より、評価に用いることは妥当でありますといただいているのですけれども、③のマウスの小核試験の考察について、ちょっと見にくいのですけれども、4行目あたりの「本試験では2,000個」について、1,000個ではないかという御指摘を頂戴しております。

下の【事務局より】に記載しておりますが、この2,000個の部分については、各動物に対して2名の観察者がそれぞれ1,000個のPCEをカウントし、合計2,000個で評価とされているところでございます。御確認をお願いします。

〇〇より、②、③について了承いたしましたと御意見を頂戴しております。

続いて、その下の【事務局より】なのですが、表45に関して、1990年に実施された復帰突然変異試験について、ドシエでは記載がありませんでしたが、報告書が提出されていることから、引き続き評価書案に記載した旨を書いております。

続いて、91ページにお進みください。

〇〇より前回審議時までにはいただいていたコメントがございまして、紹介させていただきます。

まず、上から2つ目の*in vitro*復帰突然変異試験（参照123）及び*in vivo*小核試験（参照128）について、こちらは原体なんでしょうかといただいております。

次に、*in vitro*復帰突然変異試験（参照123）のTA98株について、こちらはTA98のみリスザルS9の知見がない様子ですといただいております。

*in vitro*復帰突然変異試験（参照125）について、参照125には330 µg/mLの記載があります。御確認をお願いしますといただいております。

*in vivo*小核試験（参照127）について、報告書の和訳の要約が途中で切れておりますといただいております。

あとは、*in vivo*小核試験（参照128、129）について、ドシエには強制経口投与の文字があったこと、脚注bについて、投与12時間後の記載が必要かと思われましてと御意見をいただいております。

最後に紹介した2つについては、〇〇の御指摘に従い、修正をしております。

【事務局より】にて回答しておりました点として、まず*in vitro*復帰突然変異試験（参照123）及び*in vivo*小核試験（参照128）については、今回提出された報告書及びドシエからは原体であるかの情報は確認できませんでしたが、前版の記載に従って修正をしております。

*in vitro*復帰突然変異試験（参照125）についてですが、330 µg/mL処理群は細胞死滅により試験系から除外されていたため、削除する案としております。

また、92ページにお進みいただいて、事務局から今回追記していた点としては、公表文献通しNo.14の*in vivo*染色体異常試験について、〇〇より評価に使用しないのかと御意見をいただいておりますが、前回審議で、腹腔内投与試験において5 µg/g体重の用量で全例が死亡していることや、採取された細胞数が少ないことなどから、評価書案に記載

しないこととされた旨、記載しております。

〇〇より今回いただいた御意見として、*in vitro*復帰突然変異試験（参照123）及び*in vivo*小核試験（参照128）について、承知いたしました。原体か否かについてはSourceがMonsanto Agricultural CompanyやMonsanto Companyということで原体と整理したと理解しましたといただきました。

*in vitro*復帰突然変異試験（参照123）のTA98株については、報告書19ページにMonkey S9 TA98の部分にNTと記載がありますといただいております。

その他の御指摘については、事務局案の回答について承知いたしましたと御意見を頂戴しております。

遺伝毒性試験については以上でございます。

〇 〇〇

ありがとうございました。

遺伝毒性試験に関しては前回議論済みですけれども、その後、幾つか新しい文献等が紹介されていますので、新たに議論すべき点があるかと思えます。

83ページから、修正に関しては特に大きな問題はないと思えます。前回の部分に関しても、確認しましたということですので、特に問題ないのではないかと思います。

問題は86ページからです。86ページの2番目のボックスです。〇〇より今回追記ということで3点出ていますけれども、まず、こちらについて〇〇のほうから少し御説明をお願いできますか。

〇 〇〇

復帰突然変異試験については陽性がございます。今回提出されたGLP試験で陰性のため、さして問題はないのかもしれないです。

姉妹染色体試験については公表文献で陽性であり、記載したほうが良いと考えました。

マウスリンフォーマについてはほかに記載がないため、これを弱陽性として記載すべきか、陽性とみなさないとすべきなのか、悩ましいです。〇〇の御意見も伺いたいです。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、私の意見を言わせてもらいますけれども、このWetmore（1999）の論文ですけれども、これは最終的な評価には影響しない内容と言っていますけれども、この論文の結論は鼻部での発がん性は遺伝毒性に起因すると彼らは考察していますので、最終的な影響に及ぼしかねないデータだと思えます。

最初の論文は結構重要な論文で、最終的な評価には影響しないということを言っていますけれども、この論文の結論は鼻部での発がん性は遺伝毒性に起因するとしています。その原因としては、鼻部から抽出したS9を使つてのAmes試験で陽性、あとは*in vitro*のマウスリンフォーマ試験で陽性の傾向があるということで、そのような結論をしています。

ただ、この論文を見る限り、技術的に考えて私としては信用性がかなり低いのではないかと思います。あとで〇〇にも確認していただきたいのですが、まずは鼻部からS9を調製してAmes試験を実施することがほとんど聞いたことがないし、それが適切に行われているかどうか。例えば酵素活性があるかどうか、測定していないので、試験自体の成立が怪しい。しかも、TA100の陰性対照と陽性対照の値が非常にばらばらで、試験としては受け入れ難い。再現性もない。特に、このAmes試験は1点だけ2倍を超える部分があるが、そのときには陽性対照が全く反応していません。従ってこの試験は受け入れ難いと考えています。

あとは、マウスリンフォーマ試験に関しても、確かに弱い傾向ではあるが、著者本人も言っていますけれども、非常に強い毒性のところに出ているということで、これに関しては陰性でいいのではないかとということ、また、S9プラスのだけで実施し、S9マイナスの実験がなく、比較ができないため試験が成立していません。それで、私としてはこの論文に関しては掲載しないという方向で行きたいと思います。

それと、これは〇〇からではありませんが、一番最初の86ページの復帰突然変異試験のMirkovaの試験はロシア語なのですよ。それで、表は恐らく事務局のほうで頑張っ  
て作ってくれたのではないかと思いますけれども、TA98だけが異常に高い。これも少し問題です。TA98は標準株ではないし、特にこの試験も使う必要はないかなと私は考えています。

あとは、〇〇の方からこれは付け加えたほうがいいのではないかとというDunkelbergらのSCEですね。これは陽性ということですが、既に前回〇〇から指摘されて、SCE陽性を表に入れてありますから、これ以上必要ないのではないかと思いますので、そういったことでどうでしょうか。

〇 〇〇

承知しました。ラットの鼻腔膜S9は初めて聞き、よく分からなかったということもあります。

〇 〇〇

これがS9を使ったAmes試験とかではなくて、例えばトランスジェニック動物の突然変異試験で、鼻部で突然変異頻度の増加がみられたとか、そういったことであればかなり強いエビデンスになるかと思えますけれども、そこから調製したS9を使つての試験というのはなかなか評価は難しいのではないかと思いますので、この試験は不採用ということにしたいと思います。

〇 〇〇

承知いたしました。ありがとうございます。

〇 〇〇

あと、③ですよ。Ashbyの論文というのですが、これはアラクロールではなくてアセトクロールの評価ではないかと思ったのです。ですので、これ自体を評価に用い

る必要はないのではないかと思いますけれども、たしかそう言っていましたよね。

○ ○○

表44、45の脚注bの話はメカニズムが一緒だから記載したということでしょうか。

○ ○○

脚注に使ったということですよ。

○ ○○

はい。

○ ○○

だから、実際には評価の資料ではないということですよ。

○ ○○

はい。

○ ○○

ですから、それを評価資料にはしないということですよ。

○ ○○

承知しました。申し訳ございません。

○ ○○

それでよろしいですか。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

あと、85ページの下の14行目からのボックスについても○○から幾つかありましたけれども、こちらは事務局からの修正で特に問題ないですか。

○ ○○

問題ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

それと、87ページからの原体ですけれども、こちらも特に今回の事務局からの追記に関しては○○のほうも了承しましたと思っていますけれども、特にこれで問題ないですね。90ページの上のボックスの②、③。

○ ○○

問題ございません。

○ ○○

ありがとうございます。

それで、91ページからの前回審議時の○○からの伺いに関して、事務局からの回答も特に問題ないですか。

○ ○○

問題ございません。

○ ○○

92ページは今回また新たに事務局からの追記でありますけれども、こちらも○○のほうからは特に問題ないと。承知しました、確認しましたとありますけれども、これでよろしいですね。

○ ○○

はい。承知しました。

○ ○○

では、これで確認して、私のほうから特にこれ以上コメントはありませんので、遺伝毒性はここまでにしたいと思います。

○ ○○

ありがとうございました。

では、続きまして92ページの2行目から11. 経皮投与、吸入ばく露等試験の結果をまとめております。

(1) 急性毒性試験に関しまして、表45に結果をまとめているのですが、93ページの3行目の【事務局より】に①ウサギの経皮、②マウスの経皮、③ラットの吸入試験についてそれぞれOECDテストガイドラインとの相違点及びドシエでの考察がまとめられているところでございます。

①に関して、○○より、LD<sub>50</sub>値が得られているので、このままの記載でよいと思います。○○より、急性毒性の目的は果たしていると考えます。○○より、評価に使用可能と考えます。○○より受入れ可能と考えますといただいております。

②に関しましては、いずれの先生方からも参考資料でよいのではないかという御意見を頂戴しております。

③につきまして、○○より参考資料でよいと思いますといただいでいて、○○より、幾何標準偏差が大きい場合、質量の大半を占める大きい粒子が増えます。これは上気道部に沈着しやすく、肺胞領域に到達する粒子数は相対的に少なくなります。空気力学的質量中位径がガイドラインの範囲内であっても、同じ質量濃度で得られる肺胞領域への負荷量が低下するため、毒性反応は弱くなり、LC<sub>50</sub>は高めになりますので、過小評価している可能性がありますといった御意見を頂戴しております。○○より参考資料扱いでよいといった御意見、○○より、範囲から外れていることを理由に参考資料の扱いでもよいと御意見を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、95ページの11行目、(2) 発がんのメカニズム解明に関する特別試験としてまとめておりますが、96ページの1行目に【事務局より】を作成しております。投与条件が明確になるように表46を修正しております、○○、○○より確認した旨、御意見をいただいております。

続いて99ページにお進みいただきまして、(2)の③に関しまして、99ページの3行

目に二重下線を引いているのですけれども、ドシエ及び報告書に基づきまして、320倍と記載されているところを3.2倍と修正いたしました。〇〇より同意いたしますといただいております。

その下10行目、④の結果に関しまして【事務局より】を作成しております。二重下線部というのが99ページの25行目になるのですけれども、報告書を確認し、値を修正しております。〇〇より承知しましたと御意見を頂戴しております。

ページをおめくりいただきまして、102ページをお願いいたします。

102ページの12行目、(3)腫瘍の総合考察としてまとめられているところがございません。

①腺胃腫瘍に関して、26行目以降に修正させていただいているのですけれども、こちらに関して103ページの12行目に【事務局より】を作成しております。前回審議において、評価に使用する可能性のある文献とされた公表文献（疫学以外）の通しNo. 2の文献の内容を踏まえ、ブタクロールの評価書における記載を参考に、腺胃腫瘍の発がん発現メカニズムについて文献の概要を追記しました。提案されているメカニズムの妥当性とヒトへの外挿性について御検討をお願いしております。〇〇より記載内容に同意いたします。〇〇より、毒性メカニズムと外挿性に関しての説明はなされていると思います。本記載案に同意しますと御意見をいただいております。

続いて103ページの14行目、②鼻部腫瘍に関しまして、二重下線を18～19行目に引いているのですけれども、こちらに関して、104ページの8行目、〇〇よりコメントを頂戴しております。Ames変異原性については、Wetmore（1999）の追加提出論文で弱い陽性ですとか陽性の言及があること、こちらの知見の扱いについて、軽微な突然変異は存在するという記載が適切かと思っておりますと御意見をいただいております。御確認をお願いします。

また、104ページの20行目以降、こちらは、腫瘍の総合考察のまとめの記載についてなのですけれども、事務局より記載していた点は、前回審議において評価に使用する可能性のある文献とされた公表文献（疫学以外）通しNo. 2及び3の文献の内容を踏まえ、ヒトへの外挿性又は感受性についての記載を追記しております。〇〇より記載内容に同意いたします。〇〇より毒性メカニズムと外挿性に関しての説明はなされていると思います。本記載案に同意しますと御意見をいただいております。

続いて、104ページの25行目から(4)、(5)、(6)として前回審議を踏まえて記載案を追記しているところでございます。こちらに関して、105ページの33行目に【事務局より】を作成しております。前回審議で評価に使用する可能性のある文献とされた公表文献（疫学以外）の通しNo. 9～11の文献について、評価書記載の素案を作成しております。各文献から得られた結果をどのように解釈したらよろしいかも含めて御検討をお願いいたしました。

〇〇より、内分泌かく乱、免疫抑制のポテンシャルを示すのであれば、現状の記載でよ

ろしいかと思ひますと御意見をいただいております、〇〇より、*in vitro*試験の文献報告については、(4)について、弱いながらもエストロゲン活性を有することが示唆されたという旨を記載しておく必要があるならば、使用して記載があってもよいと思ひます。

「ただし、関連する毒性学的変化はなかった。」までを記載するかは要検討と思ひます。

(5)及び(6)の報告内容について、現象としては生じ得るものと考えますが、毒性学的な意義については、マクロファージの機能が阻害されたことに起因する変化は生じていないように思われます。再度使用するか否かを検討してもよいように思ひますと御意見を頂戴しております。

疫学の前までは以上でございます。

〇 〇〇

92ページの経皮投与、吸入ばく露等試験からですけれども、こちらも特に議論するところはないかと思ひますが、93ページ3行目からの【事務局より】のボックスです。こちらは3点事務局より伺いが出ています。基本的には全ての先生が事務局案に同意されていると思ひますけれども、③に関しては〇〇が説明されていますが、これはもうちょっと詳しく説明していただけますか。詳しくというか、分かりやすく。

〇 〇〇

肺胞の中まで入るためのサイズというのは決まっていますのですけれども、それは粒子が空気の中を動いているので、空気動学的質量中位径(mass median aerodynamic diameter, MMAD)というので評価しています。測定原理は慣性を使用しています。だから、小さければ分岐のところにどんどん行けるのですけれども、大きいと途中で衝突して止まってしまう。自転車はすいすい方向を変えられますけれども、トラックはすいすい変えられないという理解でいいと思ひます。そのサイズをMMADと言っているのですけれども、それであるサイズ、4 μmとかそのぐらいになると肺胞まで行きます。

一方、σgと言っているのが、粒子径がどのぐらいの分布でありますかというところです。全部が同じ粒子径を持っているわけではなくて、ある分布を持っているので、そうすると、狭いと大体肺胞に入るのですけれども、今回の場合は広がっているもので、しかも、これは重量で見ていることになっているので、重たい粒子がすごく増えているという評価になるのです。なぜかという、MMADを見るときはフィルターがいっぱいあって、そこに乗っかってきた粒子の数を数えるのではなくて、粒子の重さで見っていくので、そういう判断になります。

なので、最終的には参考資料とするべきなのですけれども、毒性評価は過小評価している可能性があると考えられるというところでございますが、いいですか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

基本的には参考資料ということに関しては異論はないということですね。

〇 〇〇

はい。

○ ○○

ありがとうございます。御説明ありがとうございました。

○ ○○

○○、参考資料としていただくのに理由を検討いただきたく、②と③のマウスの急性経皮毒性とラットの急性吸入毒性について、それぞれ理由について御検討をお願いいたします。

○ ○○

②は事務局案どおりでいいのですね。ばく露時間が不明であるということ。

③に関しては参考資料の理由が必要だということですか。

○ ○○

今、【事務局より】に記載しているのがドシエでの考察で、申請者がドシエにおいて「ばく露時間が不明であることから参考資料として扱うのが適当という」考察をしているところですので、こちらを採用するということでしたら、そのように脚注を追記させていただきます。

○ ○○

では、今のまず②の急性経皮毒性に関しては、参考資料とする理由として、ここのドシエに書いてある理由をそのまま使うということ、ほかの先生、いかがでしょうか。よろしいですか。

③の吸入毒性試験の結果については参考資料とすることに関しては、今、○○に御説明いただいたようなことからどのような理由をつけていただけるかお願いしたいと思いますけれども、どうでしょうか。

○ ○○

一言で言うと、この吸入毒性を評価するためのガイドラインを満たしていないでしょうか。

○ ○○

吸入毒性を評価するためのガイドラインを満たしていない。

○ ○○

粒径分布が、ガイドラインを満たしていないという一言でどうですか。

○ ○○

ほかの先生、いかがですか。よろしいですか。

Webの先生もよろしいですね。

○○、ありがとうございました。

では、そういった理由にしたいと思いますので、進めてください。

○ ○○

ありがとうございました。

○ ○○

あと、議論が必要なのは、ずっと飛んでいっていただいて、102ページの26行目からの腺胃腫瘍の評価の部分ですね。こちらに関しては、○○、○○からは今回の追記案に同意しますということで、ほかの先生もこれは大丈夫ですね。よろしいですね。

あと、次は103ページの②の鼻部腫瘍です。こちらに関しては、104ページ、○○からこういったコメントがありましたけれども、先ほどこのAmes試験は評価に堪えないということを行いましたけれども、○○、この部分に関して御理解いただけますか。

○ ○○

承知しました。

○ ○○

ありがとうございます。

では、この部分も事務局案どおりにしたいと思います。

あとは、104ページの一番下、25行目から赤字で書いてある部分です。こちらは使用する可能性のある文献ということで議論されて、こちらに関しては、○○からは特に問題ないと。○○のほうからは、(4)に関しては少し御意見、あと、(5)、(6)に関しては再度これを使用するかどうか検討してもいいというような意見が出されていますけれども、まず○○、この部分について御意見をお願いします。

○ ○○

これは引用文献で、前回審議したときに評価に使用する可能性のある文献というところで、事務局に文章を作っていただきましたけれども、そもそも(4)からいくと、多分これはエストロゲン活性がありますという事実はそのとおりなのですが、事務局からのお問合せはどのように解釈したほうがいいのかどうかも含めて御検討くださいと書いてあったので、事実だけ書くとこのとおりだと思うのですけれども、それは何を示唆するというところまで言及しなくてはいけないとしたらどうなのだろうと思ってコメントしました。それなので、当然、内分泌かく乱作用とかも心配されている昨今からすると、こういう弱いエストロゲン活性がありました。以上みたいな感じで終わってしまうのだったらそれでいいのですけれども、その辺がどういうふうに扱うのかなというのが分からなかったのでコメントした次第です。

○ ○○

でも、これは、最後、活性を示し、内分泌かく乱作用を有する可能性が示唆されたという結論なので、今の御意見だとこれはこれでいいような気がするのですが。

○ ○○

それなので、それでよければそれでよくて、だからどう影響するのみたいなことに言及する必要があるのではというのが私の疑問であり、ここままで十分だとしたらこれでいいと思ったのですけれども、どうなのでしょう。

○ ○○

分かりました。では、まとめて議論しましょう。

あと、(5)と(6)もお願いします。

○ ○○

(5)と(6)は、実は私はこれを議論したときは評価に使用しなくていいと思っていたのですが、使用する可能性があるかと御判断いただいた結果だと思えるのですが、これはレポータージーンアッセイとかで、要はNF-κBを介したマクロファージの阻害作用と書いてあるのですが、それが何みたいな感じで、それ以上の毒性学的な影響でどう評価すべきみたいなのところに全く結びつかないような気がしたので、むしろ使用すると答えた先生方は、どういうふうこれを引用しようとしたのかというところのお考えもお聞きしたいなと思って書きました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

まず○○から、今の(4)、(5)、(6)に関する○○の御意見に関して何かコメントをいただけますか。

○ ○○

(4)に関しては、多分、○○がおっしゃったようなエストロゲン活性のポテンシャルがありますまでしか言えないと思います。内分泌かく乱作用を決定するのは結構大変で、まだ評価のステップがあるので、この受容体とのバインディングアッセイだけでお話しできることは、エストロゲン様活性のポテンシャルがありますとどめ、それ以上は書けないと思います。

それでいいですか。

○ ○○

では、御意見として。

(5)と(6)も同じ形ですか。

○ ○○

(5)と(6)も同じで、NF-κBとか、下のIFN-βのプロモーター活性ということになればマクロファージ、マクロファージは色々なことをやっていますけれども、炎症を引き起こしたり修復するということもありますけれども、マクロファージに対して影響を引き起こすポテンシャルがあると。でも、NF-κBだったら酸化ストレスというものもあると思いますけれども、ここまでは多分ポテンシャル評価だけで、実際に何が起こるかというところまでは言及できない。

○ ○○

ただ、全て可能性が示唆されたら可能性を言っているわけですが、こういった表現も言い過ぎということですね。

○ ○○

可能性が示唆されたってなかなか難しいですね。では、事務局案どおりで可能性が示唆されたかどうか。

○ ○○

事務局案どおりでよろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

○○、どうでしょうか。

○ ○○

○○です。

まず（４）からですが、私も理解ができていないところはあるのですが、内分泌かく乱というところには世の中の的に敏感であるということで、農薬の申請に必要な毒性試験のパッケージでそういう作用がみられていなくても、論文レベルでそういったポテンシャルを示唆するものがあるのであれば評価書に記載するという流れかなと思っていましたので、こういう論文がある以上、評価書に記載する必要があるのかなと思っていました。なので、書きぶりも現状ぐらいでいいのかなと思いました。

（４）については以上で、（５）、（６）につきまして、私のコメントも不足しているところはあるのですが、免疫毒性のポテンシャルを示すのであれば、私も○○と同じような感触で、前回の審議のときに（５）、（６）は使わないと言っていたような印象を受けていて、これは記憶違いだったかなと思って、使うとなったときに、内分泌かく乱のような形でポテンシャルを示すという必要があるのであれば、挙げてもいいのかなと。書きぶりとしてはこれぐらいでいいのかなというようにところで、このようなコメントをさせていただきました。

以上です。

○ ○○

今の確認ですが、（５）、（６）は使うという結論だったのですよね。

○ ○○

前回の審議では評価に使用する可能性のある文献として分類いただいております、一旦事務局から記載案を示した上で、再度結論にどう結びつくか等も検討いただいた上で採否を御検討いただければというところでした。

○ ○○

分かりました。

では、○○からまた御意見をいただきたいと思います。

○ ○○

○○です。

（４）は○○、○○の意見に同意します。書きぶりもこの程度でいいかと思います。

(5)、(6)はマクロファージに特化したところのコメントというか内容になって、〇〇が言っている免疫関係のところまで言及していいか、それは言えないような論文の内容だと思うので、これは記載しない方向を検討したほうがよろしいのではないのでしょうか。以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

(4)に関しては事務局案どおりでよろしいのではないかと私も思いましたが、(5)、(6)に関しては可能性があるということで前回残したので、これを使うということは決めたわけではないということです。毒性の専門の先生方も色々問題があるような形ですが、削除する方向で行きたいと思いますが、よろしいでしょうか。

Webの先生もよろしいですね。

2人とも今そういった意見でしたので、この(5)と(6)は削除する方向でいきます。

〇 〇〇

事務局ですが、1点だけ質問してもよろしいですか。

(4)の内分泌かく乱作用を有する可能性が示唆されたというところなのですが、先ほど農薬のデータパッケージでは検出できない影響が検出できたというような御意見もあったかと思うのですが、この結果から生じる不確実性ですとか、評価に与える影響ですね。ADIとかARfDを設定するに当たって考慮すべきこととか、そういったことについてはどう考えたらよろしいですか。

〇 〇〇

*in vitro*の試験ですよ。

〇〇、何か御意見はありますか。

〇 〇〇

そこは、内分泌かく乱は非常に気にされておられるところですが、内分泌かく乱を評価する方法として、OECDのテストガイドラインの中には一つ、エストロジェニックの作用ですと子宮肥大試験というのはございますが、それは動物を使った試験ではございますが、これもあくまでポテンシャル評価です。最終的な結論に至るものではないのです。その結果でもやはりポテンシャルがあるとなった場合は、その後もっと生殖発生に近いような長期の試験をやらないと、そこまでのことが分からないということになりますので、逆にどこまで求めるかということになると思います。バイオアッセイをどこまでして評価しますかと。これはバインディングだけなので、本当に一番最初のポテンシャル評価で、バインディングする可能性があるので子宮肥大試験をやったらどうという話になって、そこでネガティブかもしれないし、その先までの情報がない限り、どう影響するかという判断はこの結果だけをもっては難しいと思います。

〇 〇〇

〇〇、お願いします。

○ ○○

○○、ありがとうございます。

またそれに加えて質問したいのですが、今、毒性試験のパッケージが出てまいります。その中でそういった内分泌かく乱を示唆するような変化というのは少なくともみられていないと考えてよろしいですか。ただこのバインディングアッセイだけでバインディングしているという解釈でよろしいですか。

○ ○○

生殖発生毒性のパッケージでどうかということと分からないのですが、はっきりとしたことは言えないと思います。

○ ○○

そうですね。だから、この試験では事実として弱いエストロゲン活性を示すという事実はあるのですが、内分泌をかく乱する、それに続く *vivo* の異常を来すような変化というのは認められていないという解釈でよろしいかと思うのですが、その中で ADI、ARfD というのを設定した範囲の中では懸念する材料は今のところは薄いのではないかと、可能性として低いのではないかと解釈がもしできるのであれば、この内分泌かく乱作用を有する可能性が示唆されたというの、結合能だけでここまで言うとかかなりインパクトは大きいのかなと。この一個の論文だけでですね。そういった感じもするのですが、いかがでしょうか。

○ ○○

生殖発生毒性のところ、母動物に対する影響というのは内分泌かく乱からは外れると思います。なぜかということ、成獣は既にフィードバックができていますので、そのところに弱いエストロゲン活性が入ったところで打ち消す力が強いからです。

問題は、やはり発生発達段階のところ、まだエストロゲンとかの軸ができていないところでこういうようなものが入ってきた場合が多分一番影響が強くて、なので、今の段階では検出できていないと考えられたほうがいいのではないのでしょうかと思います。

○ ○○

そうすると、このバインディングに関してのデータでも可能性までは書いておいたほうがいいと。

○ ○○

ポテンシャルだけは書いてはいかがでしょうか。

○ ○○

もともと○○はエストロゲン活性を示したまででよろしいという御意見で、可能性であれば書いてもいいのではないかと私が言ったので、もしそういった表現が大きな誤解を生むようでしたら、最後の内分泌かく乱作用を有する可能性が示唆されたというのをやめておいて、ポテンシャルを示したということで、活性を示したぐらいで止めるということでもいいということですね。

生殖発生毒性ということですので、〇〇、今のことについて何かコメントはございますか。

〇 〇〇

〇〇です。

生殖発生毒性に関しまして。

〇 〇〇

今回の試験で特にそういった内分泌かく乱作用を示すものはなかったのですよねということだけを聞いたかっただけです。

〇 〇〇

確認します。

〇 〇〇

分かりました。

では、今言った記載で止めておくということによろしいでしょうか。そうしたら、健康影響評価にも与える影響は少ないのではないかと思います。(4)に関してはそうしたいと思えますし、(5)、(6)に関しては記載を削除ということにしたいと思えますので、よろしくをお願いします。

皆さん、よろしいですね。

では、ここまで終了ということで、ちょっと休憩するのでいいですか。では、15分間で休憩します。よろしくをお願いします。

(休 憩)

〇 〇〇

それでは、再開します。

106ページの(7)公表文献における研究結果から説明をお願いします。

〇 〇〇

御説明いたします。

106ページの10行目に関して御説明したいのですけれども、9～10行目にかけて、公表文献に関する情報募集及び専門委員等からの情報提供により、公表文献7報が追加されたと今回事務局で修正させていただいたのですが、正しくは8報でしたので、数字を修正いたします。

107ページからヒトにおける知見をまとめておまして、関連する【事務局より】を106ページの14行目に記載しております。前回審議時において書いておりましたのが、今回、工場労働者における疫学研究結果について報告書が提出されましたので、その内容を記載しております。また、前回審議時においては、公表文献リストについて3報提出されておりましたので、文献の採否について御確認いただいたところでございます。

事務局より今回追記の事項でございますが、前回審議で評価に使用する可能性のある文献とされた公表文献(疫学)通しNo.1～3の文献については、13の(1)の⑧、⑩及び

⑫に案を作成しております。また、〇〇から公表文献4報（追加公表文献No.1～No.4）を御提供いただきましたので、13（1）の①、④、⑦、⑨及び⑩に記載案等をまとめております。各文献について評価に使用するかどうかも含めて御検討をお願いしております。

ページをおめくりいただきまして、1行目、13. ヒトにおける知見でございます。こちらは全体のまとめについて最初に書いているのですけれども、アラクロールのばく露方法に関する記載、7～10行目にかけて、〇〇より御意見を頂戴しております。ばく露の把握方法では分類がよく分かりませんでした。血液によるばく露測定の研究もありませんでした。工場における就業記録等からの推定、対象者本人の自己申告、生体試料を用いた測定といった3つぐらいで、もっとざっくりした分類にしたほうがよいと思いますと御意見をいただいております、〇〇コメントに基づいて14～16行目に記載の修正案を作成しておりますので、御確認をお願いいたします。

107ページの19行目、（1）疫学研究①眼に対する影響との関連というところをまとめてございます。

108ページの7行目に【事務局より】を作成しているのですけれども、〇〇から御提供いただいた公表文献No.1について、記載に基づき波線部を追記しておりました。

〇〇より、確認しました。限界点として、「本研究では、サンプルサイズが大きいこと、アラクロールばく露量を定量的に評価できなかったことも限界点であった」といった記述があってもいいかもしれませんと御意見を頂戴していたのと、〇〇から、こちらの追記の波線部につきまして、「これらの結果からアラクロールばく露において、眼疾患の有病リスクが高くないことが示唆された」という修正案を頂戴しておりますので、御確認をお願いいたします。

続きまして、108ページの9行目から②死亡率との関連－1としてまとめているのですけれども、死亡率との関連に関しましては、－1のほか、110ページに③死亡率との関連－2がございます。こちらは先ほど【事務局より】にて御説明しておりました、工場労働者における疫学研究結果についての報告書を基に記載していたものでございますが、それぞれに関して、109ページの【事務局より】の〇〇からの御意見で、死亡数が少なく、検出力に問題があるので、少なくとも「差がない」「関連がみとめられない」というのは言わないほうがよいといった御意見ですとか、がんの部位別の評価はサンプルサイズからみても不可能だと思いますといった御意見を頂戴しておりました。

110ページの③死亡率との関連－2に関しましても、111ページに前回審議時に〇〇よりいただいた御意見を記載しております、追跡延長で全死亡3名が追加されましたが、結果はほとんど変わりませんでした。部位別がんの評価には方法論上の限界があり、評価に値しませんという御意見を頂戴していたところでございます。

111ページの2行目からは、④死亡率との関連－3として今回追記しておりますが、こちらは〇〇から御提供いただいた文献を基に記載している事項でございまして、－1、－2からさらに6年の追跡期間を追加した試験結果のまとめでございます。

112ページの2行目に【事務局より】を作成しております。〇〇から御提供いただいた追加公表文献No.2は、死亡率及びがん発症率との関連についての文献で、評価書案13.

(1)の②及び③の調査からさらに6年間の追跡期間を加えた研究結果がまとめられています。本文献を死亡率との関連-3として新たに追記するか、②及び③の結果も併せて本文献の結果のみの記載とするか等、扱いについても含めて御検討をお願いしておりました。

〇〇より、今回の-3の記載に関して、文案の修正はなかったのですが、1968年3月～1999年12月の就業者を対象に1961年～1999年の死亡状況を比較するのはおかしいと思いますといった御意見を頂戴しております。

〇〇より、文献について、同一コホートからの最終報告ですので、基本的には本文献の結果を採用して記載すればよいと思います。引用は3文献でもよいかと思いますが御意見を頂戴しております。1から3についての記載の扱いも含めて、内容について御確認いただければと考えております。

一旦ここまでで御審議をお願いいたします。

〇 〇〇

ありがとうございました。

それでは、疫学のことですけれども、107ページからヒトにおける知見ということで、7行目からと14行目から〇〇と〇〇から修文案が出ています。数字がちょっと違うような気もする。内容はほとんど一緒だと考えますけれども、まずは〇〇、〇〇の修文案を参考にして御意見をいただけますか。

〇 〇〇

文献数に関しては、分類によって事務局が数を修正していただいたということで、それで構わないのですが、〇〇と私の共通点としては、両方とも血液が生体試料の文献はなかったので、血液の記載は消してくださいというところです。また、私のほうが気になったのは、アラクロールのばく露指標の分類があまり明確でなく、農業健康調査だけを別途取り上げる必要があるかも分からないということで、大きく分けて、就業記録とか客観的な記録から出たものと、自己申告、自己申告というのはアンケートも含めてですが、そして、生体試料というくくりのほうが分かりやすいのかなということでコメントさせていただきました。文章の言葉は適宜直してもらってもいいのかなと思っております。

〇 〇〇

ありがとうございます。

今の点につきまして、〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

ありがとうございます。

ばく露量の把握が色々な情報を基に、血液とかからではなく、推定しているような状況なので、〇〇と同じように具体的な記載はなくていいと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

基本的にはお二人の先生は同じ意見だと考えていますけれども、文言については多少違いがあるように見えますので、これからのお二人の先生から2つの文案が幾つか出てきますけれども、非常に何か違いがあるようでしたら少し議論したいと思えますけれども、文言に関しては、ここで議論するのは時間がかかりますので、避けたいと思えますので、どちらの文章のどの部分を使うかに関しては、後で事務局も含めてお二人のほうで相談していただきたいと思えますけれども、よろしいですか。それで進めたいと思えます。でないと、時間がかかってしまいますので。

それでは、次の(1)の疫学研究のほうに入ります。

眼に関する影響との関連ということです。こちらに関してはそれぞれ修正いただいでいて、これに合わせた文章であれば特に大きな問題はないと思えますけれども、まず○○、全体の修正に関していかがでしょうか。

○ ○○

私も文章に関しては、○○のほうが上手な修正の部分もたくさんあったので、適宜事務局のほうで再修正していただければと思っています。

大きい問題は、文献を1、2、3と全部載せるのか、それとも1つに集約するのかというところで、私としては、今回の最後の論文の結果を中心に記載して、いくつも同じような結果を載せる必要はないのではないかと考えております。よろしく申し上げます。

○ ○○

○○、いかがでしょうか。

○ ○○

眼に対する影響というところで、横断研究なのに罹患率と書いていたので、ここは有病と修正しました。また、限界点のところは○○からご指摘いただいた、案でいいと思います。

以上です。

○ ○○

限界があると考えられたというのはこれから色々なところで出てきますので、私もこの記載でよろしいのではないかと思いますけれども、こういった形で内容をまとめるということでもよろしいですね。

ありがとうございます。

108ページ、②の死亡率との関連-1ですけれども、こちらも19行目から○○の修文案、30行目から○○の修文案があります。こちらは109ページの【事務局より】の伺いも含めて、○○のほうから○○との考えの違いが何かあれば御指摘していただければと思います。

○ ○○

私、先ほど死亡率のところを先走って全て言ってしまったのですけれども、112ページ

の2行目からの事務局の話の中で、そもそも文献を1個ずつ書くかどうかを決めないと細かい修正が要るかどうかが決まらないので、まず、今、死亡率とって、②の中に死亡率の論文が1、2、3とあるのですけれども、それを全部まとめるかどうかを決めてしまえば、1と2の記載そのものがなくなるので、そこは〇〇の見解を聞きたいところです。

〇 〇〇

〇〇、今の〇〇の御意見ですけれども、お二人で相談して決めていただけますでしょうか。

〇 〇〇

結果はほとんど変わらないのでまとめてもいいと思いますが、〇〇にアップデートした文献を入れていただいておりますので、ご意見をお伺いできればと思います。

〇 〇〇

では、〇〇、どうですか。

〇 〇〇

一番後の観察期間が長いものだけ採用でいいと思います。

〇 〇〇

分かりました。

では、そのように〇〇と文章を考えます。

〇 〇〇

すみません。よろしく申し上げます。

110ページからは死亡率との関連-2ですけれども、出さないということでもいいのだよね。では、3もいいですか。3にまとめるということですね。

では、死亡率との関連はこれで2人で内容を調整していただけるということでよろしいですね。

では、お願いします。私も専門ではないので、よく分からないところが多いので。

112ページ、がん発症との関連からお願いします。

〇 〇〇

ありがとうございます。

続いて、⑤がん発症率との関連についても、こちらは先ほどの死亡率との関連と同様の状況でございます、-1を112ページに記載していて、113ページの10行目、⑥に-2を書いておりますが、これらは報告書に基づいて記載をしていたところでございます。

114ページの17行目、⑦としてがん発症率の関連-3を今回追記しております。

115ページの【事務局より】に先ほどと同じように書いているのですけれども、〇〇から御提供いただいた追加公表文献No.2については、死亡率及びがん発症率との関連についての文献で、評価書案⑤、⑥の調査からさらに追跡期間を加えた研究結果がまとめられているものでございますので、こちらも念のため、先ほどの死亡率と同様に1つにまとめてよろしいかというところを御確認いただければと考えております。

続いて115ページの7行目、⑧について、こちらはがん発症率との関連－4としているのですけれども、こちらは先ほどまでの文献とはまた別の文献でございまして、前回審議の公表文献リスト通しNo. 1の内容を基に記載案を作成しているものでございます。〇〇と〇〇よりそれぞれ修正案をいただいているところでございます。

116ページの18行目に【事務局より】を作成しておりまして、リスクが有意に増加したとされている喉頭がんについて、正の関連が認められたとまとめており、記載案について御検討をお願いしておりました。

〇〇より、コホート研究用に記載を一部修正していただいたほか、喉頭がんは正の関連が示唆されていますので、このとおりでよいかと思えます。また、二桁数字に見えるので、四分位の前の漢数字をあえて数字に変えましたと御意見をいただいております。全体のがん症例数は6,000を超えており十分に多く、喉頭がんも49人で少なくないかと思えますと御意見をいただいております。こちらについて御確認をお願いいたします。

〇 〇〇

では、112ページのがん発症率との関連－1、2、3を1つにまとめてお願いするというところで、〇〇、〇〇、また修文をお願いすることになると思いますが、お互いの意見が出ていますが、何かここで特に大きな違いがあればお願いしたいと思うのですけれども、〇〇、いかがですか。

〇 〇〇

1、2までは色々修正がお互いに違いましたけれども、3に関しては今の形で、〇〇が異議なければ、このまま修正案でいいかと思えます。

〇 〇〇

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

よろしいですか。ありがとうございます。

115ページのがん発症率との関連－4に関しては、文献1を基にしたということで、これはまた別にするということですね。これも修文に関してお願いしてよろしいでしょうか。

〇 〇〇

これは全く別の論文なので新たに記載する必要があって、〇〇と私で修文しているのですけれども、気になっているところは全く一緒でして、〇〇の記載のほうの方が分かりやすいので、その辺は事務局で取捨選択して作っていただければいいです。

ただ、1つだけ違ったのが第1四分位の値を記載するかどうかです。基準は非使用者で、それに比べての第1四分位、第2四分位、第3四分位、第4四分位の相対リスクが論文には書かれていたのですが、事務局案には第1四分位の相対リスクが書かれていなかったです。そこで第1四分位の相対リスクを加えたのですけれども、加える必要があるかどうか

を〇〇に確認したいと思いました。

○ ○○

ありがとうございます。

〇〇、お願いします。

○ ○○

第1四分位と比べてではなく、アラクロー非使用者に比べてということですので、第1四分位の相対リスクを加えていただければと思います。また、元の文章では、相対リスクと95%信頼区間が別々に書かれていたので、相対リスクの後ろに95%信頼区間を記載する修文を行いました。そこら辺も〇〇と合わせたいと思います。

○ ○○

私も95%CIはすぐ後ろにつけたほうが分かりやすいと思います。ただ、修正が難しかったので断念していたところ、〇〇が上手にやっていただいたので、RRと95%CIの書き方は〇〇の方針でやっていただければと思います。

もう一つは、四分位に対して第一四分位、第二四分位と第一、第二というところが漢数字だと読みにくいのかなと私は思ったのですけれども、その辺もまた事務局のほうのルールがあると思いますので、そちらに従います。漢数字が並ぶと24とか14というふうに見えないかなというのを危惧します。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、今、2人で議論した部分をまとめていただければと思いますので、よろしくお願  
いします。

お願いします。

○ ○○

これは喉頭がんに関して有意な結果になっているので、喫煙のことをもうちょっと詳しく書いたほうが良いと思うのですよ。一応調整はされているのですけれども、調整のレベルがありなしぐらいなのか、本数とか年数とかを考慮しているのか、それを確認しておい  
てもらいたいと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

では、今の点、〇〇と〇〇、修文案に盛り込むようにお願いできますか。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

よろしくお願  
いします。

では、116ページ、⑨からお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

続いて116ページ、⑨非ホジキンリンパ腫との関連－1についてでございます。○○と○○より、本文についてそれぞれ修文案をいただいているところでございます、117ページに補足して修正しましたと○○より御意見をいただいております。

⑩の非ホジキンリンパ腫との関連－2に関する記述なのですが、本文につきまして、118ページの18行目に【事務局より】を作成しております。二重下線部というのが、117ページの33～36行目ですとか、118ページの10～13行目にかけて二重下線を引いております。本文はアラクロール単独のばく露データがないことから、「アラクロールの使用と非ホジキンリンパ腫との関連性を評価することはできなかった」とする記載案としておりました。本文を評価に使用するかどうかも含めて御検討をお願いしております、○○より、アラクロール単独のばく露の結果が示されていないことから、評価に使用しない文献でいいかと思いましたが御意見を頂戴しております。御確認をお願いいたします。

続いて118ページの20行目、⑪相対テロメア長との関連についてでございます。こちらは前回審議を踏まえて今回追記をした部分でございます、○○と○○よりそれぞれ修文案をいただいております。119ページの24行目に関連する御意見を記載しております、○○より、アラクロールについては有意な関連が認められているので、サンプルサイズについての記載は省略しましたと御意見を頂戴しております。

続いて119ページの26行目、⑫精液の質との関連についてでございます。こちらも前回の審議を踏まえて今回追記したものでございまして、修文案をそれぞれいただいているところでございます。

121ページに○○から、本研究では、農薬へのばく露は自己申告ではなく、尿中代謝物濃度で測定、評価していると御意見をいただき、修文いただいております。

また、 $\mu\text{g/g}$ クレアチニンの表記は $\mu\text{g/gCre}$ とし、脚注でクレアチニン補正尿中アラクロール代謝物濃度とするなどのほうが読みやすいかもしれませんという御意見を頂戴しております。こちらについても御確認いただけますと幸いです。

121ページの4行目から疫学研究の結果についてまとめを記載しております。二重下線部について○○より修文案をいただいております、10行目の修文についてはコメントも頂戴しております。アラクロールの場合、経皮と吸入のどちらが主要な経路なのでしょうか。専門の先生の御意見に従って適宜修正くださいという御意見をいただきました。こちらの記載はもともと「吸入ばく露等を含む摂取経路を限定しない把握方法が用いられていた」という文章だったのですけれども、経口からの摂取以外という意味で、経皮も含めて吸入ばく露「等」として記載していたところでございます。これまでの評価書でもこの疫学のまとめというのは同じ文章を記載していたところでございますので、念のため御確認をお願いいたします。

疫学研究については以上でございます。

○ ○○

ありがとうございます。

116ページ、⑨の非ホジキンリンパ腫との関連ということで、1番と2番があります。2に関しては、○○のほうからはこれは評価に使用しない文献ということで、この記載はなしといった意見だと思いますけれども、まず2に関して、○○、いかがですか。

○ ○○

私も悩んだのですが、アラクロールだけの評価ができないという点では、なくてもいいかなと思います。

○ ○○

では、⑩に関しては削除ということにしたいと思います。

⑨の部分に関しても、○○と○○の修正案の2つありますね。これも2人で調整していただけますか。よろしいですか。そんなに大きな違いはないような気もしましたが、よろしいですか。

○ ○○

特に大きな違いがないところは事務局のほうで適宜修正していただければ、特に○○も私も異存ないと思うのですが、○○、どうでしょうか。

○ ○○

○○、よろしいですか。

○ ○○

はい。

○ ○○

では、そうしたいと思います。いいですか。こんな感じで進めていい。

○○、どうぞ。

○ ○○

⑩は抜くのですか。

○ ○○

という意見でしたけれども。

○ ○○

アミド系農薬ぐらゐの特定をしているもので、しかも、正の関連が認められたものをそんな簡単に外していいですか。

○ ○○

これは悩むのですが、残してもいいです。アミド系という論文を検索すると、実はもっと出てくるのかなと私は思いました。この論文にはアラクロールなどという記載があったので、アラクロールが拾われたかもしれないのですが、実はアミド系という論文はとてたくさんあって、きりがいいのかなと危惧したというのが一つの理由です。

また、アミド系の中でどれぐらいアラクロールがメジャーなのかなというところも少し  
図りかねて悩んだという感じですので、〇〇が残されるということであれば、このまま残  
すことはいいのかなと思います。

○ 〇〇

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

私も悩んでコメントするのが難しく、議論できればと思っておりました。アミド系農薬  
という中にアラクロールが大部分を占めているのか、それよりも他のものが占める部分  
が多いのかというようなことが私たちのほうでは分からないのため、一般的にでもいいので  
すけれども、何か御意見をいただけると判断しやすいかなと思いました。

○ 〇〇

〇〇、何か追加で御意見はありますか。

○ 〇〇

その知見は全くないですけれども、落とすのはちょっとどうかなと僕は思いますけれ  
ども、ただ、この論文をどうやって同定したかというのが、これはたしかドシエにあった  
論文だったかな。リファレンスリストを見て特定できたのですかね。だから、系統的に把  
握したというわけではないのです。なので、ほかに出てくるかもしれません。その可能性  
はあるわけです。

以上です。

○ 〇〇

ドシエに記載があるということなので、入れておいてもいいかと思います。

○ 〇〇

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

残しても大丈夫です。どちらでもいいですけれども、今回はアラクロールがきちんと記  
載されたアミド系農薬の論文だったということで、入れてもいいと思います。

○ 〇〇

分かりました。

○ 〇〇

その点は限界点に記載するというので進めます

○ 〇〇

単独ばく露のデータが示されていないという限界点は書いてあります。

○ 〇〇

よろしいですね。

では、記載するというので。

118ページ、⑩の相対テロメア長との関連ということで修文をいただきました。こちら

は、〇〇のほうから修文はいただきましたけれども、〇〇のほうはこのような内容でよろしいと考えていいのですね。

修文はあるのか。両方ともありましたね。

これも2人でサンプルサイズについての記載は省略しましたということですが、これも2人で調整していただければと思いますけれども、個人的なのですが、この相対テロメア長というのは、発がんリスクと関連するということなのですか。唐突に出てきて、この結果をどう解釈すればいいのか、私は理解できないのですけれども、〇〇。

〇 〇〇

テロメア長と発がんとの関連があるということなので、間接的なインジケータなのでしょうね。

〇 〇〇

でも、発がんとの関連があるというのは書いていないですよ。

〇 〇〇

どこかに書いておいたほうがいいですね。

〇 〇〇

ただ、それはあまり書くと、さっきの内分泌かく乱みたいに違った解釈をされる可能性があるのですが、ただ、なぜこれが出てきたのかが私はなかなか理解できないのですが。テロメアが長くなるというのはかえって長生きするのではないかと私は思うのですが、関連はどうなっているのかなと。

〇 〇〇

ばく露があるほうが短くなるのではないですか。

〇 〇〇

この文献では長くなるとあります。

〇 〇〇

そうですか。知りませんでした。逆かもしれませんね。

〇 〇〇

これはどうですか。長生きするから大丈夫といった考えもあるので、ただ、テロメアが急に出てくるのが、なぜここへ出ているか分からないので、どうですか。

〇〇、テロメア長と疾患との関係というのはいかがですか。

〇 〇〇

私も本当にテロメア長についてはよく知らないのですけれども、色々疾患アウトカムとの関連が最近論文化されている状況で、健康関連指標のようです。ですので、インジケータとして載せてもいいのかなと思ったところです。

〇 〇〇

〇〇のほうから挙手が出ていますので、御意見をお願いします。

〇 〇〇

〇〇です。

一般的な病理学総論の話をしてみると、正常な細胞ががん化するとテロメア長が長くなります。そういう意味から、がんに関連しているのではないかという推察だと思います。

以上です。

〇 〇〇

不死化するといったことですか。

〇 〇〇

そうですね。

〇 〇〇

分かりました。〇〇の修正案にがん発症率との関連という形で書いてありますから、この文章はそれでいいとしますか。

そういったがん関連ということを入れていただくということで、修正案を2人で考えていただければと思いますので、よろしくお願いします。

あと、119ページの⑫です。精液との関連ということで、こちらも2人からの修正案が出ていますが、こちらもお二人で考えていただければと思います。

あと、121ページの4行目から疫学研究のまとめですけれども、ここで問題となっているのが、経皮や吸入によるばく露等を含むということですが、「等を含む」であれば経皮が要らないような気もするのですけれども、こちらは事務局としては吸入によるばく露等といった形でよろしいという意見ですね。分かりました。

〇〇、いかがでしょうか。

〇 〇〇

これは吸入が主のものであれば吸入でいいのですけれども、経皮が主であるのだったら経皮と書いたほうがいいのかなど。前回のほかの農薬のときにはどうも吸入がメインだったようで気にならなかったのですけれども、今回のアラクロールの論文を見ていると、経皮のことが結構論文に書かれていて、もしかして吸入よりも経皮のほうが、経口以外のメインなのかと思ったので、今回に関しては経皮のほうがいいのではないですかと思いました。もし、経口以外は、通常「吸入によるばく露」という言い方をしますよということであればそれでもいいです。

経皮と吸入のどちらがメインなのかについて、ほかの専門家の先生の意見を聞いて記載を変えればいいのかなど単純に思った次第です。

〇 〇〇

事務局としてはどうですか。データはない。これまでは大体吸入等ですからね。主かどうか分からないということですね。経皮を入れることはそんなに問題はないですか。

〇 〇〇

〇〇ですけれども、いいですか。

1つだけ、実際に除草剤を散布するときの話をする、経皮ばく露のほうが吸入により

も大きいと思います。一般の方の感覚は違うと思いますが、実際に農薬を処理する場面を考えると、経皮の可能性があると思います。ただ、原則的に手袋をはめることがルールになっているはずなので、経皮ばく露もちょっと不思議かなと考えていました。

以上です。

○ ○○

これは議論しようがないよね。

○ ○○

今回は工場労働者の論文が多かったので、アラクロールに関しては特に経皮が多いのかなという印象を私が持ったのかもしれないので、そういう状況で、ほかの農薬でも同じように経皮もあったのだけれども吸入と書いていますということであれば、今までどおりのパターンで大丈夫です。ありがとうございました。

○ ○○

ありがとうございます。

ではこれまでどおりの農薬の記載の仕方ということで、「等」がついていますので、吸入によるばく露等という形に修正したいと思います。

疫学の部分は駆け足過ぎたので、もしかすると一回また確認しながら進める必要があるのではないかと思いますし、時間の関係で残りを今日中に審議するのは難しいのではないかと思いますので、今日はこれでやって、次回、今の疫学も含めて最後まで行って終了したいと思いますので、よろしくお願いします。いいですか。

○ ○○

そうしましたら、本日頂戴した御意見等を踏まえて評価書案を修正いたしまして、また引き続き次回以降御審議いただければと存じます。

○ ○○

よろしくお願いします。

それでは、今後について事務局からお願いします。

○ ○○

恐れ入ります。今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会につきましては、次回、11月28日金曜日、午前の開催を予定しております。また事務局より御連絡さしあげたいと思いますので、よろしく願いいたします。

○ ○○

午前で2時間なので、次で終わるのではないかと思います。

ほかに事務局から何か連絡事項等がありますか。よろしいですか。

では、ほかに特にないようでしたら、以上をもちまして第42回農薬第五専門調査会を閉会いたします。どうもありがとうございました。

以上