

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第15回会合議事録

1. 日時 平成24年3月7日(水) 14:00~17:48

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(イプフェンカルバゾン)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上路座長、林副座長、相磯専門委員、田村専門委員、平塚専門委員、  
福井専門委員、堀本専門委員、義澤専門委員

(食品安全委員会委員)

小泉委員長、長尾委員、廣瀬委員

(事務局)

栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、  
横山評価専門官、河野技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

資料1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料2 トリアゾール共通代謝物取りまとめ(案)(非公表)

資料3 イプフェンカルバゾン農薬評価書(案)(非公表)

資料4 論点整理ペーパー(非公表)

参考資料1 ペントキサゾン農薬評価書

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第15回農薬専門調査会評価第一部会を開催いたします。

本日、評価第一部会の先生方8名御出席の予定でございますが、福井先生、若干遅れていらっしゃるようでございます。事務局のほうには特段今のところ御連絡等はありませんので、そのうちお見えいただけるものと思っております。また、食品安全委員会からは3名の委員が出席をされております。

それでは、以後の進行を上路先生、よろしく願いいたします。

○ 上路座長

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の議題は、イプフェンカルバゾンの食品健康影響評価でございます。

本日、御出席いただきました親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただきますように、よろしく願いしたいと思います。

それと、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、よろしく願いします。

事務局のほうから資料の確認をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、お手元の資料確認をお願いいたします。

本日の議事次第、座席表、それから評価第一部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料 1 でございますが、農薬専門調査会の審議状況一覧を取りまとめたもの。

それから、資料 2 は、前回部会で積み残しになっておりますトリアゾールの共通代謝物の案でございます。

それから、資料 3 でございますが、本日御審議をいただきます農薬イプフェンカルバゾンの評価書案たたき台。

資料 4 は、イプフェンカルバゾンに関します振り分けの際に用いました論点整理ペーパーでございます。

また、先生方のコメントの中で、ペントキサゾンの評価に関するコメントがございましたの、参考資料としましてペントキサゾンの農薬評価書、これは 2009 年 10 月に既に公表しておるものがございますけれども、参考資料として御用意をいたしました。

本日の配布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。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。資料は全部そろっていますでしょうか。

それでは、審議に入ります前にちょっと一言、林先生のほうから御提案をさせていただきたいと思います。よろしく願いします。

○ 林副座長

すみません。一言だけちょっと提案させていただきたい事項がございます。これは、この部会だけじゃなくて、農薬専門調査会全体にかかわるものだと思いますので、最終的には幹事会マターとしていただいて、各部会にフィードバックをしていただければというふうに考えております。

それで、提案というのは、今回の資料を見ていただいてもおわかりだと思うのですが、委員の皆さんには非常に丁寧な評価というかデータの読み込みをしていただいている、いろいろ疑問点等を列挙していただいているわけです。でも、我々は、これまでも何

度も確認されているように、農薬抄録の訂正をすることが目的ではなくて、この評価書を科学的にいいものをつくり上げていくということが最終目的だというふうに理解しています。

それで、メカニズムを説明させたり、我々の理解を深めていくのは、それは必要なのですけれども、もしここにおられる専門家のエキスパートの先生方が見て、これはこういうふうにジャッジできるねということがコンセンサスとして得られるのであれば、それはもう申請者に戻すまでもなく、ここでのこの部会での評価として、その評価書をファイナライズしていけば、それで十分ではないかというふうに思いますので、その辺のところを専門家としての自信を持って決めていただければいいのではないかというふうに思います。

それが1つ今回の提案でございますので、御検討いただければ幸いです。

以上です。

#### ○ 上路座長

ありがとうございます。今、林先生からいろんな資料の申請メーカーに対するいろんな質問等の出し方に関し、あるいはここでの評価の仕方についての一つの考え方をお示しいただきました。何か御質問等ございますでしょうか。今日の剤の検討を進めていく段階で、こういうのはどうなのかなということが具体的にわかるかと。その段階でまたみずからが見直していくというようなこともできるかもしれませんけれども、何か今、林先生から御提案いただきましたことに対しまして、よろしいでしょうか。

それでは、どうもありがとうございました。

それで、最初に、前回、プロピコナゾールの審議の際に、参考として事務局のほうから取りまとめていただきましたトリアゾールの共通代謝物の取りまとめ案というんですか、資料番号で2になっていますけれども、これについて次回議論するとされて残されておりました。これについてもう一遍、経緯も含めて事務局からご説明いただけませんか。よろしくをお願いします。

#### ○ 横山評価専門官

それでは、よろしくお願いたします。

資料2をお願いいたします。このトリアゾール共通代謝物についての資料なのですが、トリアゾール系農薬、多数ございまして、そちらの共通代謝物である1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニン、トリアゾール酢酸について、JMPR及び米国が評価結果を行いましたので、トリアゾール系農薬各剤の評価に当たって、参考資料とするために取りまとめさせていただいたものです。

まず、要約になります。資料2の3ページをお願いできればと思うのですが、こちらの内容につきましては、全体を御覧いただいてからまた御議論いただきたいと思いますが、この資料の取りまとめに当たりまして、26行目から「事務局より」と記載させていただきましたが、前回2月14日の部会の際に、この資料は代謝物について得られている知見を取りまとめたものと位置づけることと、代謝物についてADIの設定はしない

ということで、先生方、部会で御確認をいただきましたので、その御意見を踏まえまして、この資料、要約と後ろのほうのまとめにもなるのですけれども、ADI の記載については削除したもので取りまとめさせていただいております。

それでは、5 ページをお願いいたします。すみません。こちらなのですけれども、検討対象物質ということで概要をまとめさせていただきました。

6 ページの 5 番にございますこの 3 つのものが取りまとめの対象になるもので、1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸、トリアゾールアラニンとなります。

経緯になりますけれども、これらの物質は植物と土壌中で生成される代謝物で、トリアゾールアラニンについては 1989 年に JMPR において評価され、毒性はないというふう結論されておりました。これらの結果を受けて、食品安全委員会の農薬調査会ではトリアゾールアラニン及びトリアゾール酢酸を毒性上、問題ないと判断してきたところなのですけれども、1,2,4-トリアゾール、トリアゾールアラニンとトリアゾール酢酸について、2006 年に米国で、2008 年に JMPR で評価が行われましたので、これを参考にこの資料を取りまとめさせていただきました。

そうしましたら、7 ページをお願いいたします。まず、1,2,4-トリアゾールについての取りまとめでございます。10 行目から動物体内運命試験で、まずラットの試験です。1,2,4-トリアゾールは速やかに吸収されまして、24 時間以内にほとんどが排泄されます。吸収率は尿中排泄率及び組織残留率から——すみません、ちょっと修正をお願いしたいんですが——少なくとも 80%と推定されております。

22 行目からラットの別の試験ですけれども、経口投与または静脈内投与で試験が実施されておまして、経口または静脈内投与後 30 時間で約 0.1% TAR が呼気中に排泄されました。主要排泄経路は尿中という結果になっておりました。放射能は体内に均一に分布して、投与 30 分後に筋肉及び肺で最も高く、腎脂肪で最も低くなっております。

また、8 ページになりますけれども、胆汁排泄試験の結果になります。胆管カニューレを挿入したラットで、静脈または十二指腸内投与がなされまして、投与後 24 時間で胆汁中に約 12% TAR、尿中に 60~65% TAR 及び糞中に 3.5~4% TAR が排泄されたと。また、組織に 14~18% TAR、消化管に 6~9% TAR の残留が認められたとされております。

12 行目からラットの試験です。これは尿中残留放射能の 95.3% について 1,2,4-トリアゾールという確認がされております。

代謝についてはここまですりませんが、一たんまとめてよろしいですか。もっといきますか。

はいわかりました。いきます。

じゃ、8 ページの 18 行目から急性毒性の試験で、こちらについては表 3 に結果が取りまとまっております。8 ページから 9 ページで、経口、経皮、吸入の試験が実施されております。相磯、義澤先生から、この 9 ページの経口のマウスとウサギの試験と吸入の試験で、一番右の欄、観察された症状のところ、参照した評価書に記載がなかったので

「一」にしておりましたが、わかりにくいという御指摘をいただきましたので、その旨をわかるように「参照した資料に記載なし」と修正させていただいております。

9 ページの 4 行目から、眼・皮膚に対する刺激性と皮膚感作性の結果で、眼に対して重度の刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性が認められたとされております。また、モルモットを用いた皮膚感作性で、結果は陰性となっております。

12 行目からまずはラットの 90 日間亜急性毒性試験の結果で、結果は 10 ページになります。2,500 ppm 投与群の雌雄で痙攣及び体重増加抑制、同群雌で小球性低色素性貧血及び肝実質細胞脂肪蓄積が認められたので、無毒性量は雌雄とも 500 と考えられております。

事務局からということで、temporary slight effects on the central nervous system の所見についての御確認をお願いしております、義澤先生から記載済みということで御意見いただいております。

10 行目からラットの亜急性と神経毒性の併合試験の内容です。TSH の減少は認められているのですが、T<sub>3</sub> 及び T<sub>4</sub> に投与の影響はなく、また甲状腺に病理所見は認められなかったことから、毒性学的意義は低いと考えられております。

毒性所見については表 6 に記載させていただいております。本文と 11 ページの表 6 につきまして、相磯先生、義澤先生から御修正いただいているところがございます。脳の絶対重量の減少ですとか末梢神経の線維変性、小脳組織の変性／壊死などが出ておりまして、無毒性量は 500 ppm と考えられております。

続きまして、9 行目からはマウスの 28 日間の亜急性毒性試験です。精巣の変性、精細管萎縮などが認められております。雌では投与に関連した毒性所見は認められず、無毒性量は雄で 500 ppm であると考えられております。

12 ページで無毒性量に関する記述について、11 ページの本文中の記載がわかりにくいので、御修正いただいているところがございます。

12 ページの 2 行目からマウスの 90 日の亜急性試験の結果です。6,000 ppm 投与群の雌雄で P450 活性増加、UDPGT 活性のわずかな増加、3,000 ppm 以上投与群の雌雄で ECOD、EROD 及び ALD 活性の増加が認められたとされております。

18 行目から事務局から御意見を伺っております、JMPR の評価書で振戦は雌雄とも 3,000 ppm 以上で認められるとしているのですけれども、一方、雌の 3,000 ppm については LOAEL の設定根拠とされておらず、たたき台では JMPR の NOAEL に関する記載に合わせて、無毒性量は雄で 1,000 ppm、雌で 3,000 ppm というふうに記載させていただいております。この点について「事務局より」とさせていただいております、相磯先生、義澤先生から、振戦については重要な毒性所見なので、無毒性量の判断根拠としてこの本文中に記載をいただいているところがございます。

こちらの NOAEL の記載、よろしいかどうかの御確認いただければと思います。

毒性所見につきましてですが、13 ページ、相磯先生、義澤先生から、「非同調性」と

いう用語はよくわかりませんが、精子形成サイクルで精細管の中で精上皮が同期した動きを示さないことを示した所見だと思いますという御意見をいただいております。

13 ページの 3 行目から生殖発生毒性で、まずラットの 2 世代繁殖試験です。

14 ページに毒性所見をまとめさせていただいております。堀本先生から修正などをいただいているところでございます。

結果につきまして、13 ページに戻りまして、13 行目から、250 ppm 以上投与群の F<sub>2</sub> 児動物で低体重、脳及び脾臓絶対重量減少の統計学的に有意な減少が認められたが、背景データの範囲内であり、検体投与の影響ではないと考えられたというところにつきましては、堀本先生に削除をいただいております。

結果といたしまして、一般毒性に対する無毒性量は、親動物で 250 ppm 未満、児動物ではいずれの世代においても影響が認められなかったため、無毒性量は本試験の最高用量の 500 ppm、500 ppm 投与群の雄で異常精子増加、雌で黄体数減少、膈開口のおくれが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 250 ppm と考えられております。

14 ページの 4 行目から事務局からということで、3,000 ppm 投与群 F<sub>0</sub> 世代の雌雄で認められた甲状腺重量減少と同群の F<sub>0</sub> 雌及び 250 ppm 以上投与群 F<sub>1</sub> 雌に認められた脾臓臓器重量について、たたき台では毒性所見としていないということ、2 つ目、250 ppm 以上投与群の F<sub>1</sub> 雄で認められた体重抑制について、3 番目、脳重量減少の扱いについて御意見を伺っているところでございます。

すみません。14 ページの 6 行目からラットの発生毒性試験。こちらの試験では、母動物及び胎児にも検体投与に関連した毒性所見が認められておらず、無毒性量は最高用量の 100 mg/kg と考えられております。催奇形性は認められなかったとされております。

15 ページの 3 行目からラットの発生毒性試験で、100 mg/kg 投与群で母動物で体重増加抑制、胎児で低体重及び発育不良が認められたので、無毒性量は母動物及び胎児で 30 mg/kg であると考えられております。

10 行目からこれもラットの発生毒性試験で、母動物では 100 mg/kg 体重以上投与群で体重増加抑制が認められております。胎児では 200 mg/kg 体重投与群で腹当たりの生存胎児数が減少、100 mg/kg 以上投与群で胎児体重及び胎盤重量減少が認められております。また、200 mg/kg では口蓋裂、後脚奇形の発生頻度増加、その下の 100 mg/kg で骨格変異が増加したというふうにされております。したがって、無毒性量につきましては 100 mg/kg 体重未満というふうに考えられております。

22 行目からの試験につきましては、堀本先生からの御意見で、7 のその他の試験の項に移動させていただいております。

16 ページ、ウサギの発生毒性の結果で、45 mg/kg 投与群の母動物で、妊娠 7 日から摂餌量減少、体重増加抑制が認められておりました、5 例は切迫と殺されております。また、同投与群で妊娠子宮重量減少、自発運動量低下などが認められております。胎児では、45 mg/kg 投与群で低体重、尿路奇形などが認められております。無毒性量は 30 mg/kg

と考えられております。

13 行目から遺伝毒性試験で、結果については表 12 にまとめさせていただいております。すべて陰性の結果になっております。

22 行目からその他の試験で、エストロゲンの生合成の試験で、1,2,4-トリアゾールのエストロゲン生合成に対する影響を検討しております。

17 ページ、その結果ですけれども、1,2,4-トリアゾールはアロマターゼ活性阻害を示さず、エストロゲン生合成に影響を及ぼさないと考えられたとされております。

5 行目からラット培養胎児を用いた *in vitro* の試験です。こちらについて堀本先生に御修正いただいている内容についても反映させていただいております。

結果といたしましては、5,000  $\mu\text{mol/L}$  処理群において卵黄嚢径、頭臀長、体節数及び総スコアが有意に減少しております。胎児の DNA 及びタンパク質含量に影響は認められなかったとされております。本試験においては 5,000  $\mu\text{mol/L}$  処理群で軽度な発達遅延が認められたが、催奇形性はないと考えられるとされております。

○ 上路座長

トリアゾールの一番初めのところ、1,2,4-トリアゾールですけれども、今御説明いただきました。それで、先生方からの質問事項に対して事務局のほうから、それなりの修正が入った文章に直していただいたというようなところがあります。

それで、1 つずつやったほうが早いのかしら。9 ページ、あけてください。9 ページのほうは、相磯先生、義澤先生から来ていましたけれども、これは事務局のほうから記載いたしましたということになっていますから、それでよろしいですね。

○ 相磯専門委員

はい。ありがとうございます。

○ 上路座長

その次の 10 ページのところ、これも事務局のほうからの質問に対して義澤先生からということで、これも記載済みだということですのでよろしいですね。

あと、その次の (2)、10 行目からですけれども、文章を相磯先生、義澤先生のほうから、脳絶対重量減少という言葉にかえて、そこの部分を消して、「網膜変性、並びに抹消・中枢神経系の病理組織学的変化等が認められたので」という文章に直していただいております。これは後ろのほうの表 6 のほうにも関係してきますね。これもそのとおり入っていますけれども、これでよろしいでしょうか。よろしいですか。

事務局のほうも何かおかしかったら言ってくださいね。進めさせていただきます。

その次の 11 ページの 28 日間の亜急性毒性、ここのところも種々の生殖器系という言葉が非常にわかりにくいのでということで、精細管萎縮ということで 1 つにまとめていただいたということです。それでよろしいですね。

12 ページ、10 行目から、P450 の活性増加及び UDPGT という平塚先生からの修正が入っていますけれども、これ、間違いはない。

○ 平塚専門委員

これでいいと思うのですが、UDP と GT の間に実は私はハイフンを入れたのですが、評価書の中には入っていないで、UDPGT というのも混在しているので、どちらかに統一を今後したほうがいいかなと思っています。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。これは評価書評価みたいなものですかね。

○ 堀部課長補佐

最近、幹事会にかけている剤ではハイフンなしで書いているケースが多いので、ハイフンとらせていただきます。

○ 上路座長

その後の 13 行目から 14 行目、このところも相磯先生と義澤先生のところで文章を書きかえてくれたということ、それと振戦というところが非常に重要な所見なので、それは加えましたということですがけれども、よろしいでしょうか、ここは。よろしいですね。いいですね、義澤先生。

○ 義澤専門委員

はい。先ほど事務局のほうから NOAEL の判断のお話がありましたが……。

○ 上路座長

ええ、もうここは。

○ 義澤専門委員

事務局の提案どおり、このままでいいと思います。

○ 上路座長

ADI 決定しないから、そこは。すみません。

○ 義澤専門委員

承知しました。

○ 上路座長

ちょっとわかりにくい非同調性、13 ページの一番上の言葉ですがけれども、ここがわかりにくい。非同調性……。これはこのまま残るのですかね。わかりにくいけれども。何かいい言葉はありますか。

○ 相磯専門委員

もうこのまま残しますか。

○ 義澤専門委員

これ、削ってもいいような気がします。

○ 上路座長

枯渴。

○ 義澤専門委員

枯渴という用語は使います。



○ 上路座長

精子細胞変性／枯渇。

○ 義澤専門委員

使います。

○ 堀部課長補佐

英語のところはデジェネレーションとエキスプリテーションとアシンクロニーという。だから、問題になっているのはアシンクロニーという言葉の日本語訳だと思います。

○ 義澤専門委員

すべて関連所見ですので、削っていいのではないのでしょうか。

○ 上路座長

わかりました。じゃ、削ってください。

13 行目から、堀本先生のところから、「検体投与の影響ではないと考えられた」というところまで、削除ということによろしいですね。ありがとうございます。

それと、表 11 のところ、表の中、直していただいたということだと思います。心室拡張というのが消えていますけれども、いいのですか。雄の 500 ppm 以上のところは。これ、堀本先生、直してくださったのです。心室拡張というのはほかのところにはどこにも所見が出てないのですけれども。ちょっとここだけ。

○ 堀部課長補佐

お手元の JMPR の評価書、トリアゾール共通代謝物の海外評価書というものの 456 ページなのですけれども、堀本先生が何かお話ししていただいただけそうなのだと思います。

○ 上路座長

はい、お願いします。

○ 堀本専門委員

いや、全然覚えていません。

○ 堀部課長補佐

すみません。ここに、上から 4 行目なのですけれども、” **Ventricular dilatation was found in one F1 male adult at the intermediate dose.**” で、**intermediate dose** のみで観察された所見であったということで、多分、堀本先生は削除されたのかなというふうに今推察をいたしました。

○ 上路座長

よろしいでしょうか、その判断で。ここだけに心室拡張が入っていたものですから。ありがとうございます。

それと、4 行目からのボックス、「事務局より」というところですが、ここに対するお答えが、堀本先生、福井先生からお答えいただければありがたいのですけれども。

○ 堀本専門委員

従来の基準どおりなので、特にいいかなというふうに私は考えていますけれども。

○ 上路座長

じゃあ、事務局の判断でいいということになります。

それと、堀本先生のほうから、15 ページの (5) のところは後ろのほうに移したらいいじゃないかということで、17 ページのほうの 5 行目からに移っています。

それと、あと遺伝毒性のところは、今日若栗先生いらっしゃっていませんけれども、よろしいですね、林先生。

○ 林副座長

問題ないです。

○ 上路座長

あと、その他の試験のところも何もないということです。

全体を通しまして、はしょりましたけれども、抜けているところ、お気づきの点ございますでしょうか。

最後に、一番初めに要約というのは 3 つの化合物全体をまとめてからもう一遍見直すということにしたいと思います。

それでは、18 ページのトリアゾール酢酸……。

○ 平塚専門委員

すみません。ちょっとくだらないことなのです。誤植、17 ページの 7 行目、「500mmol」じゃなくて「μ」かなと思うのですけれども。

○ 上路座長

本当だ。すみません。ありがとうございます。7 行目ですね。ありがとうございます。初めから、前のページも間違っている。ありがとうございます。

それでは、18 ページからお願いします。

○ 義澤専門委員

すみません。事前にいろいろな先生とお話をしていたのですが、これ、内分泌かく乱作用の懸念はないのかどうかということなのです。この所見を見ていて、膣開口の遅延がみられています。また、エストロゲン生合成の試験をやっていますので、そういう懸念がないかどうかという点について、よくご存じの先生おられたらご教授いただけませんか。

○ 上路座長

いかがでしょうか、このトリアゾール関係について。内分泌かく乱ですか。

○ 義澤専門委員

堀本先生、この繁殖試験のほうでいろいろ出ていますけれども、膣開口の遅れとかいろいろ。いかがでしょう。

○ 堀本専門委員

これだけじゃ何とも言えないですけれども。

○ 義澤専門委員

例えば過去の報告なり文献的な考察なりはないか。

○ 上路座長

今回の扱いとしては、一応 **JMPR** でどう判断したかということがベースになりますから、もしそれに関する記載がなければ、そのまま。ただし、そういうことが疑われるから、今後のデータに注意しましょうということが議事録に残れば……。ここの場はそれしかないような気がします。

○ 義澤専門委員

そうですね。

○ 上路座長

そういうことで義澤先生、いかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

それで結構だと思います。

○ 上路座長

もしも、事務局のほうでトリアゾール関係で内分泌かく乱関係のデータが見つかった場合には、また評価書に追加していくとか、そういう注意をしていっていただきたいと思います。お願いします。

ほかにないですか。

それでは、18 ページからお願いします。

○ 横山評価専門官

18 ページからはトリアゾール酢酸の取りまとめです。10 行目からラットの動物体内運命試験でして、13 行目から内容について、トリアゾール酢酸は速やかに吸収されて、24 時間以内にほとんどが排泄されております。主要排泄経路は尿中です。組織中に 0.8～3.1%**TAR** の残留が認められ、排泄パターンに性差は認められておりません。投与後 168 時間の尿中排泄率から、ほぼ全量が吸収されたと考えられております。

20 行目からこれもラットの試験で、尿中代謝物の同定・定量試験が実施されておまして、尿中の主要成分はトリアゾール酢酸とされております。

28 行目から急性毒性試験で、表 13 に結果です。経口の結果だけでして、ラットの結果で 5,000 以上となっております。

19 ページ、こちら、まずはラットの 14 日間の亜急性毒性試験で、この試験では投与による影響は認められておらず、無毒性量は最高用量の 8,000 ppm とされております。

15 行目からは遺伝毒性試験で、こちらについては若栗先生から処理濃度・投与量のところの記載の修正、また試験名について御修正いただいております。結果はすべて陰性となっております。

若栗先生から、遺伝子突然変異と染色体異常試験の濃度は、分子量換算で記載していただいた旨、御意見をいただいております。

酢酸については以上になります。

- 上路座長  
ありがとうございました。  
動物体内運命、毒性、そののところは何も先生方からのコメントはございません。  
遺伝毒性から、若栗先生は今日はいらっしゃってないのですけれども、林先生、何か。
- 林副座長  
これまでよく mol 表示じゃなくて  $\mu\text{g}$ 、 $\text{mg/L}$  表示でやってきていたので、それで若栗さんのほうでこれを換算してくれたのだと思いますので、特に問題になるようなものはないと思います。
- 上路座長  
ありがとうございます。
- 林副座長  
いずれにしても、結果は陰性ですし、これは比較的新しい試験でもあるので、問題ないと思います。
- 上路座長  
あと、試験の名称が遺伝子変異試験でよろしいですね。
- 林副座長  
最近、これをたしか使っていたのだよね。
- 堀部課長補佐  
遺伝子突然変異試験ではないでしょうか。遺伝子変異というのは何となく……。
- 上路座長  
ちょっとね。
- 林副座長  
遺伝子突然変異試験だね。そうですね。
- 堀部課長補佐  
ちょっと遺伝子突然変異の……。
- 林副座長  
ちょっと確認してみてください。
- 堀部課長補佐  
過去の実例、調べてみます。
- 上路座長  
確認してください。私がちょっとおかしいと思うから。すみません。お願いします。  
ほかの先生方、トリアゾール酢酸につきまして何か御質問等。  
なければ、20 ページのトリアゾールアラニンのほうをお願いいたします。
- 横山評価専門官  
それでは、20 ページの 11 行目からラットの動物体内運命試験で、単回経口投与された試験で、投与後 24 時間でほとんどが尿中に排泄されております。尿中の主要成分は未変

化のトリアゾールアラニンで、86% TAR 認められております。尿中代謝物の 69~89% TAR 及び糞中の 1~2% TAR はトリアゾールアラニンであり、尿中の 8~19% TAR 及び糞中の 1%未満はアセチル誘導体であったとされております。

28 行目からこれもラットの経口投与の試験で、主要排泄経路は尿中、尿中代謝物はトリアゾールアラニンとアセチル誘導体とされております。

21 ページ、急性毒性試験ですが、表 16 に結果について取りまとめさせていただいております。ラットとマウスの結果が出ております。2,000 以上もしくは 5,000 以上という結果とされております。

21 ページの 11 行目から亜急性毒性試験で、28 日のラットの試験です。結果としましては、Cre の減少ですとか尿道濃度の低下が認められていますが、毒性所見とは考えられておりません。雌で肝絶対及び比重量増加が認められておりますが、病理組織学的検査及び血液生化学値に変化が認められなかったことから、毒性所見とは考えられておりません。

以上から、投与に関連した毒性所見が認められなかったので、無毒性量は雌雄とも本試験の最高用量と考えられております。

25 行目からラットの 90 日間亜急性毒性試験で、TG、Bil 及び血中尿素濃度が有意に減少していますが、変化の程度が小さいこと、一過性のものだったこと及び体重増加抑制に起因するものであったことから、毒性所見とは考えられておりません。20,000 ppm 投与群の雄で体重増加抑制が認められ、雌では投与に関連した毒性所見が認められなかったため、無毒性量は雄で 5,000 ppm、雌で最高用量の 20,000 ppm と考えられております。

13 行目からラットの 2 週間の亜急性試験で、投与に関連した毒性所見は認められておりません。無毒性量は本試験の最高用量の 10,000 ppm と考えられております。

イヌの 90 日間亜急性毒性試験で、20,000 ppm 投与群の雌で体重増加抑制が認められ、雄では投与に関連した毒性所見が認められておりません。無毒性量は雄で最高用量の 20,000 ppm、雌で 8,000 ppm と考えられております。

23 ページ、お願いします。生殖発生毒性試験で、まずラットの 2 世代繁殖試験です。親動物では投与に関連した毒性所見は認められておりません。児動物では 10,000 ppm 投与群の F<sub>1a</sub> で体重増加抑制及び同腹児重量減少、F<sub>2b</sub> で同腹児重量の減少が認められたので、無毒性量は親動物で雌雄とも最高用量の 10,000 ppm、児動物で 2,000 ppm と考えられております。

繁殖能に対する影響は認められなかったとされております。

12 行目からラットの 2 世代繁殖試験で、親動物では投与に関連した毒性所見は認められておりません。児動物で低体重、また交尾所要日数の延長が認められたので、無毒性量は親動物で本試験の最高用量の 10,000 ppm、児動物で 2,500 ppm、繁殖能に対しては 2,500 ppm であると考えられております。

23 行目からラットの発生毒性試験で、親動物では投与に関連した毒性所見が認められておりません。胎児では、第七頸椎横突起骨化遅延及び十三胸椎骨化遅延、歯状突起の骨

化遅延が認められております。無毒性量は母動物で本試験の最高用量の 1,000 ppm、胎児で 100 ppm と考えられております。催奇形性は認められなかったという結論になっております。

34 行目から遺伝毒性試験で、こちらも若栗先生から御修正と、あと試験の追記もいただいております。ハムスターの腎細胞を用いた細胞形質転換試験を除き、すべて陰性であった。ハムスター腎細胞を用いた細胞形質転換試験については、US EPA では形質転換コロニーが認められたのは強い毒性が認められた過剰な濃度であり、被験物質の純度の記載がないことから、US EPA では結果は inconclusive、データを unacceptable としているところについて御追記いただいております。

結果は表 19 にお示ししたとおりで、25 ページの細胞形質転換試験のハムスター腎細胞のところ陽性だけれども、US EPA では inconclusive で unacceptable という結果になっているという旨、若栗先生に御追記いただいております。

また、単位につきましては、US EPA の評価書の記載の単位を採用した旨、御意見をいただいているところです。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

この化合物について、遺伝毒性のところだけ先生方からのコメントをいただいているということですので、林先生、今日は若栗先生いらっしゃらないので、お願いします。

○ 林副座長

この部分なのですけれども、ハムスターの腎細胞を使った BHK21、これはクローン 3 だと思のですけれども、その細胞を使った形質転換試験というのは、今はもうほとんどというか、全く行われていない試験ですし、バリデートされた試験でもないということ、それからやはり EPA のほうで unacceptable としているというようなことを考えると、この文章はすべて要らないのではないかと、デリートしたほうがいいんじゃないかというふうに考えます。

それに伴って、25 ページのテーブルのハムスター腎細胞に関するところももう要らない、その脚注も要らないということで、一番最初に事務局のほうでおまとめになった文案でいいのではないかと思います。ただ、このテーブルの中でいろいろ若栗先生のほうで修正されたところがありますので、これは生かしていただいてもいいというふうに思います。

なお、今のこのデリーションに関しましては、若栗先生のほうに電話で一応、そのようにしていただいても構いませんという合意はいただいております。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございました。

御説明いただきましたとおり、24 ページ以降、結果は表 19 に示されているとおり、す

べて陰性であったということで、事務局から提示された文章に戻してくださいということです。

ありがとうございます。

それでは、このトリアゾールアラニンについてほかに先生方から何か。

○ 堀本専門委員

ちょっといいですか。すみません。

○ 上路座長

はいどうぞ。

○ 堀本専門委員

ちょっと気になっているのが、第七頸椎だとか第十三肋骨というのは、漢数字使っていましたっけ。算用……。

○ 上路座長

これはわからなくて。要約、このトリアゾール、これからですね。

○ 堀本専門委員

ええ。というか、ここの評価書の表記の仕方なのですからね。

○ 上路座長

ああ、今までどうしていたか。

○ 堀部課長補佐

確認して、どちらか統一させてください。

○ 堀本専門委員

でいいと思うのですよ。

○ 堀部課長補佐

すみません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ほかに。

○ 堀部課長補佐

前回のやつは算用数字であるみたいです。すみません。確認します。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、はしょりますけれども、26 ページのまとめ、これはまとめになるのですね。お願いします。

○ 横山評価専門官

26 ページ、お願いいたします。まとめとさせていただいております。こちらにつきましては、相磯先生、義澤先生から御意見をいただいております。提出されている試験に限りがあるということで、その点を踏まえた本文の修正をいただいているところでござい

ます。

内容といましては、トリアゾール系農薬の共通代謝物について、JMPR 及び米国が行った評価結果を検討したところ、食品安全委員会農薬専門調査会では、参照した資料は十分なものとは言えないが、現時点で得られている科学的知見がまとめられたものであり、トリアゾール系農薬を評価する際の参考資料としては利用可能であると判断しました。経口投与された 1,2,4-トリアゾール、トリアゾール酢酸、トリアゾールアラニンは速やかに吸収され、24 時間以内にほとんどが排泄されました。主要な排泄経路は尿中で、吸収率は——こちら先ほどと同じように——少なくとも 80% TAR——と修正させてください——と推定されております。

各種試験結果から、まず 1,2,4-トリアゾール投与による影響としましては、主に精巢（アポトーシス小体、絶対重量減少）、体重増加抑制が認められた。ラットを用いた発生毒性試験において、親動物に体重増加抑制が認められた用量において口蓋裂の発生頻度増加、骨格変異の増加が認められ、ラットを用いた 90 日亜急性毒性／神経毒性併合試験において、振戦、脳絶対重量減少、小脳組織の変性／壊死、抹消神経線維変性等が認められております。遺伝毒性は認められなかったとされています。

トリアゾールアラニン投与による影響として体重増加抑制が認められたが、繁殖に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとされております。

トリアゾール酢酸投与においては、得られた情報からは遺伝毒性も含め、影響は認められなかったとされております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局のほうで直していただいた事務局修正というのは、「何々とされている」ということで、判断が JMPR とアメリカがやった、それをもとにして、それでそちらが評価したから、そういうふうのうちが判断したのでないということを明記したいために、そう直したということですね。

あとは、義澤先生と相磯先生から文言の追加、削除等がありました。

ほかにお気づきの先生ございますか。

○ 林副座長

やっぱり今の「されている」のところなのですから、確かに今、座長が確認されていたようなことだとは思いますが、それをさらにこの部会で一応確認したのだから、例えば、この遺伝毒性は認められなかったでいいのじゃないのかなと思うのですが、何か「されている」だと、単に向こうのものをそのまま翻訳だけしてこれに載けて、まとめをしているような感じもするので。これだけやっぱり皆さんのディスカッションもあった上でのまとめだから、やっぱりこの部会としての結論としては、「遺伝毒性は認められなかった」でいいのじゃないかと思えます。ほかの委員の意見も聞いてみてくだ



さい。

○ 上路座長

ほかの先生方の御判断を。

相磯先生。

○ 相磯専門委員

私もこのところは「されなかった」としていいと思います。といいますのは、例えば12行目あたり、「吸収率は80%**TAR**以上と推定された」も、これも「されている」にしなければならないと思います。この部会で判断ということでもいいと思います。

○ 上路座長

平塚先生、お考えは。

○ 平塚専門委員

私も「された」でいいのじゃないかなと思います。

○ 上路座長

ほかに。事務局の御意向はよくわかりますけれども、よろしいですか、それで。

廣瀬先生、いかがですか、ここは。

○ 廣瀬委員

「認められなかった」でいいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、前に戻っていただきまして、要約のところは今のものをまとめていただいたということで、大きな問題はないと思いますが、よろしいでしょうか。小脳組織の。ありますよね、そのまま。これは「認められなかった」になっています。そのままです。ちょっともう一遍この後ろのほうのまとめの部分と要約に齟齬のないように整理してください。お願いします。

それで、一応こういうことで見ていただきました。これの扱いについてももう一遍確認をさせていただきます。事務局のほうでお願いします。

○ 堀部課長補佐

前回のときにも御説明を申し上げますけれども、今後トリアゾール系の化合物、トリアゾール環を有するような化合物の評価書の後ろ、この代謝物の生成が気になるような場合には、このおまとめいただいたものを後ろにくっつけた形で、評価書の言ってみれば参考資料みたいな形で添付をしていきたいと考えております。今の段階で次に来る剤がどの剤かということがなかなか読み切れませんが、次回何かトリアゾール系の代謝物が問題になるときにまずつけて、その後もずっと使い続けていけるようなものになればというふうに考えております。

それから、先ほど義澤先生から御質問のあったエンドクリン・ディスラプターの話なのですけれども、EPAの評価書を見ましたところ、やはりラットの精子の異常ですとか性

成熟のおくれですとか、繁殖能に影響があったというようなことから、EPA では、indicated potential estrogen, androgen and/or thyroid-mediated toxicityということがステートメントされていて、さらに1,2,4-トリアゾールに関しては、may be subjected to further screening and/or testing to better characterize effects related to endocrine disruptionということが書いてあるので、潜在的にはEPAは疑いを持っているということは、EPAの評価書の中に記載がございました。それ以上のディスカッションはないので、ここは事実としてそういうことをお伝えするのみでございます。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。そうすると、それは疑いだから、評価書としては……。

○ 堀部課長補佐

まだポテンシャルということしか書いていないので、なかなかこのまとめの中に書くのはちょっときついかなどは思うのですが、EPAの動向はウォッチしていく必要があるかなというふうに考えます。

○ 上路座長

よろしくをお願いします

それでは、今日のこの3つの化合物について、評価書じゃないのですけれども——評価書じゃないのですよね——これについてまとめていただき、整理してきれいにしてください。また活用させていただければというふうに思います。よろしくをお願いします。

それでは、このトリアゾール共通代謝物についてはこれでおしまいになります。

続けてやらせていただけてよろしいですね。それでは、農薬イプフェンカルバゾンの食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局のほうから御説明願いたいと思います。お願いします。

○ 横山評価専門官

資料3をお願いいたします。

イプフェンカルバゾンはトリアゾリノン系除草剤で、植物体内での脂肪の生合成を阻害することにより作用すると考えられています。今回、農薬取締法に基づく新規登録申請、水稲についてですが、これについて平成23年10月13日に厚生労働省から意見聴取されたものでございます。

まず、5ページ、お願いいたします。要約につきまして、御修正ですとか御意見いただいております。また、ラットの膀胱癌につきまして、相磯先生、義澤先生から御意見いただいておりますが、これはまた該当する試験のところで御議論をお願いしたいということと、要約の記載ぶりにつきましては、全体の御審議が終わってからまた御確認いただければと思います。

評価書7ページをお願いいたします。このものの構造ですけれども、6番のような構造の化合物となっております。

8 ページをお願いいたします。まず、動物体内運命試験、御説明させていただきます。

まず、吸収の試験です。標識体 2 つを使いまして試験が実施されまして、 $T_{1/2}$  は 23.7～93.0 時間、消失は一次反応式に従ったという結果が得られております。薬物動態学パラメータは表 1 のとおりでございます。

平塚先生から、AUC が標識位置によって異なる理由について説明が必要という御意見をいただいております。

9 ページの 2 行目から吸収率でございます。低用量投与群で約 88～91%、高用量投与群で約 32～40%であり、低用量群のほうが高く、雌雄の差は小さいという結果になっております。

9 行目から分布で、高い放射能濃度が認められた組織としましては、赤血球、全血、脾臓、肝臓、腎臓及び肺となっております。性差は認められておりません。

11 ページのほうに 2 行目から、平塚先生から、赤血球に高い放射能濃度が認められる理由を考察してくださいという御意見をいただいております。

単回投与後の血漿中濃度データを用いて反復投与に関してのシミュレーションがなされておまして、反復投与による蓄積性はないと考えられております。

13 行目から代謝でございます。尿中代謝は、ジクロロフェニル環の標識体では G、B のグルクロン酸抱合体、C 及び F、ジフルオロフェニル環の標識体では K、I 及び J、トリアゾール環の標識体では B-グルクロン酸抱合体及び C が比較的多く認められており、親化合物はほとんど検出されております。

糞中の代謝物は親化合物のほか主に E、胆汁中からは少量の B、D が検出されております。

13 ページになりますが、平塚先生から説明または考察が必要な点として御意見をいただいております。まず 1 つ目は、胆汁中に少量検出された代謝物 B について、腸管から再吸収されたものと考察されておりますが、その根拠を説明してくださいというもの。2 つ目、B-グルクロン酸抱合体が O-グルクロン酸抱合体と同定した根拠について説明することというもの。3 つ目、アミノフェノール代謝物によるメトヘモグロビン血症誘発作用並びにその他の生体影響について考察してください。4 番目、グルタチオン抱合体の生成機序について考察してくださいというもの、また、その過程でアレンオキシドの生成が予想される場合は、その生体影響についても考察してくださいという御意見をいただいております。

5 行目から排泄の試験で、尿及び糞への排泄率は、いずれの標識体においても低用量群では尿中が糞より多く、高用量では糞中が尿中より多い傾向となっております。投与後 168 時間までに呼気に 7.93～25.6% TAR の排泄が認められております。投与後 168 時間の体内残留放射能は、低用量で 2.74～5.85% TAR、高用量群で 1.38～2.54% TAR という結果になっております。

14 ページの 4 行目から胆汁中排泄で、胆汁中への排泄率は低用量群で 31.5～37.2%

TAR 認められ、高用量群の 13.6~15.0%TAR に比べて高い結果となっております。雌雄の差はわずかとされております。

15 ページ、お願いいたします。腸肝循環の結果として、イプフェンカルバゾンの体内動態において腸肝循環が部分的に関与することが示唆されております。

動物代謝については以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

平塚先生のほうから、申請者のほうに説明してくれとか、あるいは考察をお願いしますという幾つかの項目が出されております。今日、初めに林先生のほうから、今後の考え方、申請者に対していろんな要求をするときに、委員のほうで考えられる部分、こういうものであるというふうに考えられものについてはもういいという判断が出されたと思います。そういうことから考えてみたい、ぜひこの部分は申請者のほうに要求しなければならないという視点でちょっと見直していただきまして、全部必要だといえばそれまでというふうになりますけれども、いかがなものでしょうか、御判断ください。

○ 平塚専門委員

最初に御提案いただいた内容も踏まえて、ちょっと難しいところもあるのですが、先生方の御意見を頂戴できればと思います。基本的な考え方は、抄録の代謝の 39 ページの図 3 の申請者が提出しています想定代謝経路の中に記載されている、申請者が同定したと言っている代謝物の性質と、その体内分布であったりその動態という観点で幾つか質問をさせていただきました、というのが背景としてはあります。

まず、8 ページの血漿と全血における AUC が標識位置によって異なるということでの質問なのですが、言うまでもありませんけれども、そもそもこの剤について標識位置をあえて変えて動態を行っているのは、代謝によって分解された場合にその剤がどういった組織や臓器に分布していくのだろうか、あるいは原体そのものの動きとの整合性を見るために、例えばここではクロロジクロル体のところとジフルオロ体のところに標識をしたもの、それからもう一つはトリアゾール環の炭素にということ、この代謝物の動物における生体内運命というものを調べているということであるというふうに思います。

そうしたときに、8 ページに書きました表 1 について、血漿と全血における AUC が標識位置によって、御覧いただきますようになり異なっているということになりますから、例えば血球に対する毒性があるような剤であれば、その標識を持ったものがそこに高く分布しているとすると、その剤が毒性発現の原因になるかもしれないということが推定されます。

そういった観点で代謝図のほうを見ていただきたいのですが、原体のイプフェンカルバゾン (AHX13059) というのが代謝の 39 ページのところ、中央より少し上に書いてあります。このものの動物の代謝で、同定された尿中と糞中代謝物の動向を見ますと、左下のトリアゾール環とカルボニル基のところは切れた代謝物 B、これは尿中 5%以上の代謝物、

そしてさらに左のほうに行きます F、これもやはり 5%以上の代謝物、そしてそのすぐ下ですが、G もそうですし、またその右隣の C もそういうことになります。つまり、イブフェンカルバゾンから生体内でできてくる代謝物として、評価書の中にもまとめて書かれています。B、F、G、C、こういったものが尿中で 5%以上の主要な代謝物として認められているものです。

後ほどの 13 ページのところ、代謝物についてどれだけきちっと同定されているのか、そしてそのものがどんなものなのかというのを取りまとめて書かせていただきました。基本的には放射能の分布とこの代謝物との関係という点で、血液と血漿中の AUC の違いで非常に懸念されるのは、このジクロロフェニル標識体の分布というのが、表 1 を見ていただきますと、AUC が全血中と血漿中で全血中のほうが高く、血球のほうにかなり分布していることがここからわかりますし、次のページの 11 ページにあります。組織分布で赤血球に高い放射能濃度が認められている理由を考察してくださいというのも、こういった代謝物が血液毒性に関係しているのじゃないだろうかということも指摘させていただきました。背景があります。

これはもちろん毒性の先生方のほうから出ることかと思うのですが、この 2 点について、補足説明をさせていただきました。わかりにくかったかもしれませんが、それが 8 ページとそれから 9 ページになります。そして、11 ページの上の理由を考察してくださいというところになります。

それで、ちょっと飛びますけれども、13 ページになりますが、実際にこの剤の動物代謝の評価の中で、尿排泄や糞中排泄や胆汁中排泄について、そして腸肝循環という項目が記述されていますが、実際には放射能で追っているわけですし、その構造は特定されていません。したがって、ここに記載されている胆汁中排泄放射能あるいは尿中・糞中排泄放射能の量は、正確に測定されているのですが、その中身すなわち構造についてどれだけ把握されているのかという点について 13 ページのところ、説明を求めました。

まず、13 ページの (1) ですが、尿中の主要代謝物としてβ-グルクロン酸抱合体並びに硫酸抱合体が検出されている一方、胆汁中の代謝物として両抱合体の検出・同定はなされていないということですね。通常、糞中に排泄される抱合体代謝物は、肝臓から胆汁を経由して十二指腸に排泄されていきます。そして、このような抱合体は腸管内の腸内細菌によって抱合体が加水分解され、アグリコンになって再び消化管から再吸収されていくと。つまり、腸肝循環ですけれども。

そういった経路がこの剤では考えられているわけですが、胆汁中代謝物として申請者が言っています抱合体が実際に検出されていないのかどうか。本来ですと、胆汁中代謝物を分析したほうが非常に構造同定するにはしやすいのですが、その点について説明をしてくださいということです。例えば、実際に抱合体が認められていないのか、あるいは認められていたのかという点について、ちょっとお聞きしたかったと。特に代謝物 B については、腸管から再吸収されると書いてありますので、当然その抱合体も存在することが予

想されますので、そういった観点からお聞きしたということでございます。

それから、尿中代謝物として、(1)とも少し関係するのですが、グルクロン酸抱合体が同定されているのですが、実際にそのスペクトルデータというのがなかったもので私自身フォローできなかつたので。このグルクロン酸抱合体が、*N*-グルクロン酸抱合体の可能性はないのかについて申請者が *O*-グルクロン酸抱合体と同定した根拠を含め、それをこの段階でお聞きしたかったということです。

なぜ *O* と *N* のグルクロン酸抱合位置に拘るのかですが、*N*-グルクロン酸抱合体には、グルクロン酸抱合を加水分解する酵素による加水分解に抵抗性を示すものも種々知られています。したがって、腸肝循環を考えると、*O*-グルクロン酸だと加水分解されて再吸収されますが、*N*-グルクロン酸だと、されないでそのまま排泄されてしまうという、そういった動態上の差異もありますので、それについて説明を求めました。

それから、3 番目ですが、先ほど申し上げましたように、原体の 5%を超える代謝物として硫酸抱合体 I、そして K 及び J が検出されています。構造式を御覧いただければ、39 ページのこの構造式を見ていただくとおわかりいただけると思いますけれども、特に I 及び K の前駆体ですが、硫酸抱合体にならない前駆体はアミノフェノールということで、毒性が強いものの一つとして位置づけられていると私自身認識しています。このものの毒性発現には、自身の酸化 - 還元に伴って生成する活性酸素やキノニン体の関与が予想されます。また、アミノフェノールはメトヘモグロビン血症誘発作用というのが知られていますので、こういった代謝物が赤血球等に分布すれば、当然そういった毒性作用を示すのではないかと推察されます。このような活性代謝物が生体影響を及ぼさないのだろうかという、そういう代謝物の側面からお尋ねさせていただきました。

4 番目ですが、この剤の特徴は、原体はジクロロフェノール環のグルタチオン抱合体、あるいはそのものが代謝分解を受けた *S*-メチル体として糞中に排泄されていっています。したがって、こういったグルタチオン抱合体ができるということは、一つの可能性として、中間体に新電子性代謝物ができていることが想定されますので、そのものの生体影響についてどうだろうかということでも聞かせていただきました。

最後につけ加えさせていただきますが、遺伝子毒性試験というのが実際に実施されておりまして、そういった毒性がないということは当然私も認識しているつもりではあります。しかしながら、*in vivo* でこういった反応性代謝物ができているので、そのような背景から尋ねさせていただきました。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

特に、この代謝のどういう代謝物ができてくるか、それによって毒性がどう関係してくるのかということでもいろんな質問点が出たのだと思います。これはとても大切なことなので、要求事項として要求していったほうがいいのかなというふうに思いますけれども、平

塚先生のお考えからして、こういうものを質問として出した場合に、相手側は十分に答えただけのような問題点ですか。難しい点なのですか、これ。

○ 平塚専門委員

私からの提案なのですが、やはり毒性の先生方が、こういった代謝物は毒性の側面から見たときに可能性があるかもしれないというような結論に——例えばですね——至った場合には、例えば抱き合わせるとか、そういうことでよろしいと私は思っているのです。私はちょっと毒性のほうについての判断、評価はできませんので、あくまでも代謝物から見た側面からこういうものが前駆体として考えられますということです。また、代謝物については存在量とは無関係に単に検出されたものであるという点をご理解いただければと思います。必ずしもすべて申請者に聞いてくださいというものではありません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

特に、血液関係のところでは指摘されておりましたよね、。そこら辺は何か血液の毒性としてこの剤の特徴はあるのですか。

○ 義澤専門委員

この剤は血球移行性が高いというのが明らかですので、赤血球に取り込まれて酸化障害を起こし、メトヘモグロビンは酸素を除去して溶血性貧血に至るというストーリーは成り立つ話だと思います。申請者の回答は、そのような回答をしてくるのじゃないかと私は予想します。

あと、代謝物に関して、様々な可能性を示唆していただきありがとうございます。膀胱の発がん以外の毒性、肝臓の毒性とかも関与している可能性が高いのではないかと個人的には思います。ただ、質問してどういうふうに申請者が回答するかはわからないところがありますが、当然懸念はあります。特に、13 ページの 3 番を見ていますと、アミノフェノール代謝物の件の話がありますので、これは毒性の観点からいえば、やっぱり怪しいと思います。

○ 上路座長

フェノールとしてね。気にはなる。

○ 義澤専門委員

気にはなります。

○ 上路座長

そうすると……。

○ 義澤専門委員

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

私も毒性の発現にどう関与するかというのは、やっぱり懸念はあります。ただ、これを要求するかどうかということですけども。

○ 上路座長

あと、ここで単独でやっていくよりも、本来は毒性全部見て、まとめて質問できれば整理をしなくちゃいけないのかもしれませんが。そうするとかえって厄介になっちゃうかしら。いかがでしょうか。

○ 平塚専門委員

ちょっとよろしいですか。

○ 上路座長

はい。

○ 平塚専門委員

逆質問になってしまうのですが、これまで代謝と薬物の動態を見させていただいて、当然その代謝物が出てくれば、その代謝物がきちっと構造的に正しいものが示されているかどうかという観点と、もう一つ、代謝物と代謝物を繋ぐ矢印の間には幾つかの代謝物が存在する可能性もあります。そういったものも含めて、あえてこういうふうに書かせていただいています。

林先生が最初におっしゃられたときに、あっ、これは僕のことを言っているんだなと思いましたけれども。大変失礼な言い方になってしまっているのですが、ただ、やはり放射能がどこにたくさんあって、それがどうだという、もちろんそれがリーズナブルかどうかということは専門の立場としてここで評価しなければいけないのですが、じゃあこの代謝の、あくまでも推定ですが、代謝経路を見て、ここに記載されている代謝物はどれもリーズナブルです。そして、この中には活性代謝物であったり生体影響を示す可能性のあるものが含まれているので、私ができる範囲でそれを記載させていただいております。

したがいまして、繰り返しになりますが、申請者にすべて聞いてくださいというものは当然なくて、むしろ毒性の先生方が、これはもう当たり前だし、だれもがわかっていることだから、あえて聞く必要がないというのであれば、当然求めるものでもありませんし、その辺は先生方の御意見をちょうだいしたいということでございます。

○ 林副座長

いいですか。

○ 上路座長

はい。

○ 林副座長

これ、別に平塚先生を攻撃するために最初に言ったものではないし、本当に一般論としての話を述べさせてもらっただけだということをお断りして。

それで、今のこの部分について、一度毒性のほうの今日のディスカッションも全部終わってから、もう一度ちょっと戻ってみて、これはもう今の説明で納得というものが出てくれば、それを外すような形で最終的なコメント対応を求めたらいかがでしょうか。

○ 上路座長



私もそう思う。

○ 平塚専門委員

ぜひそうしていただければと思います。

○ 上路座長

毒性の先生方、今、平塚先生から出していただいた質問、やっぱりこれは化合物のこういうところが、代謝物のこれが危ないとか、そういう視点も含めていただくとすごくありがたいです。すみません。

ということで、ほかに動物体内運命試験でよろしいでしょうか。

平塚先生、どうもありがとうございました。非常に私も勉強になりました。ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験から環境のところまでお願いします。

○ 横山評価専門官

15 ページ、お願いいたします。まず、水稻の試験でございます。田面水に 2.5%粒剤を施用して行われた試験でございます。残留放射能濃度は登熟期における玄米で低く、籾殻及び稲わらでは高い濃度が認められております。10%TRR 以上認められた代謝物は、玄米中の N、稲わら中の N、B、M-グルコース抱合体となっております。

この試験につきまして、上路先生から、籾殻での総残留放射能が測定されていますが、籾殻における各抽出液での残留放射能、各代謝物の分析は行われなかったのかという御意見をいただいております。事務局で報告書を確認したところ、やはり代謝物分析の記載はございませんでした。

また、16 ページの下、7 行目になりますけれども、田村先生からも御意見をいただいております。玄米の抽出溶出液が 0.01 mg/kg 以上存在しますが、0.01 mg/kg 未満を根拠に代謝物の特徴づけが実施されていないということについて、また、酸・アルカリ処理による特徴づけを実施しなかった理由を考察する必要があるという御意見、また、洗浄液について特徴づけを実施していないので、その理由を考察する必要があるという御意見、最後に、化学的特長づけについてなのですけれども、実施しないで代謝物がリグニン及びヘミセルロース画分に結合していると判断した根拠を考察する必要があるという御意見をいただいております。

17 ページの 2 行目から土壌中運命試験で、まず好氣的湛水土壌中運命試験になります。好氣的湛水土壌の非滅菌の放射能分布は表 8 にお示ししたとおりでございます。大部分の放射能は土壌抽出液中に存在しておりました。代謝物としては B、O などが認められております。推定半減期は 400~420 日と推定されております。滅菌土壌に処理した場合には、非滅菌土壌に比べて親化合物の分解速度が極めて遅く、土壌中での分解の大部分が微生物によることが示唆されております。

上路先生から、本文中とあと表 8 の抽出条件などについて御追記いただいているところでございます。

また、19 ページになりますが、上路先生と田村先生から御修正いただいております。まず上路先生からは表 9 のやはり合計値の考え方が 2 種の未同定物質を含んでいるということがわかるようにということで、御修正いただいております。また、田村先生から御意見ですけれども、アルカリ水溶液中でイプフェンカルバゾンが加水分解するので、この試験法の抽出法で影響ないのでしょうかという御意見をいただいております。

19 ページの 6 行目から好氣的土壤中運命試験になります。好氣的土壤中における分解経路は、土壤微生物の分解による B の生成が考えられております。化学構造から見てということですか、B の対として O の生成が予想されるが、好氣的畑条件下では O は速やかに分解したため、検出できなかったと考えられております。

上路先生から、24 行目、25 行目の波線部分の考察の実証となる分解物 O の好氣的条件での試験結果を示してくださいという御意見をいただいております。

続きまして、20 ページの 8 行目から土壤吸着試験で、有機炭素吸着係数である Koc は 484~27,700 という結果が得られております。

21 ページ、お願いいたします。水中運命試験の結果でして、まず加水分解試験です。代謝物としましては、B、O が認められております。消失半減期としましては、pH9 で 9.2~9.6 日という結果になっております。

田村先生から、ガイドラインで試験は加水分解以外の分解要素を排除して行うとなっておりますが、いかがでしょうかという御意見をいただきまして、21 ページの本文中の 6 行目になりますが、「暗所下で」という追記をさせていただきました。また、酸素の要因についてですけれども、「緩衝液は滅菌した窒素でパージされている」という記載が報告書にございました。

22 ページの 2 行目から水中光分解試験になります。代謝物としては B が認められております。半減期は東京春換算ですと 134~143 日及び 64~68 日という結果になっております。

上路先生から、P の構造が推定とされているがという点について御質問いただいているのと、P から CO<sub>2</sub> への分解は考えられるかという点、あと、田村先生からも、ジクロロアニリン環やジフルオロアニリン環の一部のほうが CO<sub>2</sub> にまで無機化されやすいと判断する根拠を考察してくださいという御意見をいただいております。P の記載についてなのですが、**「推定代謝物 P」**というふうに評価書のほうの記載は修正させていただきました。

22 ページの 22 行目から土壤残留試験になります。水田土壌を用いた圃場試験が実施されておまして、推定半減期はイプフェンカルバゾンとイプフェンカルバゾンと分解物を足したもので算出されておまして、最大で 54.4 日という推定半減期が得られております。

23 ページの 9 行目から作物残留試験の結果になります。水稻で試験が実施されておまして、イプフェンカルバゾンと代謝物 B、M、N が分析対象とされております。親化合

物及び B は、可食部の玄米及び稲わら中ともに定量限界未満で、代謝物 M 及び N の最高値は、稲わらの 0.04 mg/kg、玄米では定量限界未満という結果が得られております。

魚介類における最大推定残留値と推定摂取量、これらについても 23 ページから 24 ページにお示しいたしますとおり、計算されております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

15 ページ、水稻について植物代謝です。これは、私のほうから籾殻について、かなりの量、総残留量が残っています。この試験が行われたときにはあんまり考えられていなかったのしょうけれども、今、水稻用の剤については、畜産物の関係がありますので、稲わらあるいは籾殻というところもきちんと分析しておいていただくのがいいのじゃないかなと思ひまして、残留量が求められているので、代謝物があったというようなことをちょっと聞いてみたかったですけれども、報告がないみたいですので、仕方がないです。このままです。

あと、田村先生のほうからも、同じような量が少ないものに対しての扱い方ですよ。ちゃんとやったのと。ただ、テストガイドラインは「望ましい」なのです。そういう書き方をしていると思います。きちんとした科学的特徴づけをすることが望ましいという書き方だったと思いますけれどもね。だから、やったのですか、やりませんでしたか、確認だけじゃないですか。報告書には書いてないのですよね、やったかどうかというのはね。

○ 田村専門委員

CD もありました。今回、これは新規剤で、CD もいただいていますけれども。

○ 上路座長

ああそう。はい。

○ 田村専門委員

今のところは上路先生がおっしゃるとおりで、籾殻も同様の意見です。ガイドラインに従うと、試料を採取したところはやりなさいと書いてありますので、食べないところでもやらなきゃいけないのですよね。新規剤ですので、やはりこのガイドラインに従ってきちっとやっているかという観点で今回申請書を拝見しました。だから、少なくとも籾殻に関してはしっかりと代謝物を同定してもらいたいと思います。

それで、確かにガイドラインに従うと、「次により明らかにすることが望ましい」と書いてあって、(1) から (6) 番で、こういう場合はこうなさいというふうに書いてあります。そこは結局もう事務局で御判断いただくしかないもので、私はメールでこういう解釈でよろしいのでしょうかと、むしろ事務局のほうにお尋ねしたということになると思ひます。

○ 上路座長

それも事務局も困りますよね。

○ 堀部課長補佐

解釈というよりも、この出されているデータで評価ができるかどうかということだと思いますので、「望ましい」なので分析していませんということになって、これは評価ができないとなると、やり直せという話になってしまうのですが、今の段階で聞かれていることは、農作物への基準値設定に関することとして、それとの関係で代謝物に関しても問題になるものがどれくらいあるのかということ等、含めて考えていただく必要があるのかなというふうに考えておまして。実際に、例えば作物残留試験の結果は先ほど御説明したように、多くものは検出されていない、検出されたものもごくわずかというような結果もトータルでお考えいただいて、これらのところに関してどういうふうに考えていくべきなのかということをお議論いただいたほうがいいかと思います。今回は、報告書も全部出されておりますので、これ以上のデータはもうないというのが答えになると思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

ですから、この剤が新規剤ですから、本来だったらそこまできちんとやらなくちゃいけないのですが、少なくとも畜産物のほうへの残留基準とかそういうものが求められているときには、もう一遍この剤はやり直しを要求されるのだと思いますね、その段階で。だから、今回は畜産物に対する残留設定がないものですから、またそういう要求もこっちへ来ていないので、いただいたデータだけで評価せざるを得ないということになると思います。

○ 田村専門委員

実は、稲の代謝の推定経路でも、先ほど動物代謝で話題になりましたが、ジフルオロアニンリン側の代謝物は全然見つかっていません。ラベル化合物使ってもです。じゃあ、どうしてだろうかと疑問に思うわけですが、それがこの同定されていないところに入っている可能性はないのだろうかということをお聞きさせていただいたのです。

○ 上路座長

そうですね。気にはなりますね、こちら側。

これしか出されていないから、もう何度も言いますが、この報告書だけで評価しなくちゃいけないということになってしまう。ただ、もし可能であるならば、そういう代謝物に関するあるいはいろんな抽出残渣部分に対しての検討は、解析はやられていますかぐらいの質問はできると思うのですが、それで答えをもらう。やっぱりそこは必要ですよという判断があるからという前提のもとに出して、「やっていません」と言われれば、それまでなのだと思います。

ですから、事務局で、申しわけないのですが、結果としては出てないのですが、そういう化学的な残渣とかあるいは穀殻についてやられてはいないのでしょうかと

いう確認だけでお願いできますか。

○ 堀部課長補佐

先ほどから動物、植物ともに、ジフルオロアニリンの生成ということが気になるという御発言が繰り返されておりますので、特徴づけがなされたかどうかで、その中でもしジフルオロアニリンの生成について何か知見があるかどうかというような確認は可能かなというふうには思います。実験をしるとかではなくて、今得られている知見の中でそういうものはありませんかということ、再度確認のためにとるということは可能かと思っておりますので、そういう聞き方で平塚先生、田村先生、いかがでしょうか。ほかの平塚先生の御指摘の部分は後ほど毒性とセットでということになるとは思いますけれども、ジフルオロアニリンの関係はそういう聞き方も可能かとは思っています。

○ 上路座長

そうですね。ありがとうございます。

平塚先生、全体の先生からいただきました代謝物に関する質問はまた後ほどということなのですけれども、ジフルオロアニリンですか、そこについては植物のほうについてはきちんとした特徴づけがやられたのかというようなことを加えて、確認をするということにさせていただきたいというふうに思います。

あと、土壌中運命のところから、私、ちょっとこのままではわかりにくいということ書き込ませていただきました。

それと、あと田村先生から、19 ページの、これは分析の最中、アルカリ水溶液で加水分解しますがということで、影響ないのでしょうかという、これは質問です——どうなのだろう。確認しているということなのでしょうね、きっと。

○ 田村専門委員

ちょっと先生、戻ってよろしいでしょうか。

○ 上路座長

はい。

○ 田村専門委員

16 ページの表 6 を御覧いただきたいのですが、このジフルオロアニリンが出てくるほうにラベルした場合は、実は固形残渣で 65%TRR と最も多い。ところが、この特徴づけがされてない。代謝物として私たちの可食部に残ってくる。ということは、先ほどの平塚先生のように、硫酸抱合体とかアグリコンになって私たちが口にできる可能性もあるのではないかとということで、私は結構くどくガイドラインにこだわっている。「望ましい」と書いてあるのかもしれませんが、ガイドライン上、こういうところはちゃんと特徴づけなさいと書いてあるけれども、してないのはどうしてだろうかという質問を抱いただけです。

ただ、あくまでも、繰り返しになりますが、望ましいから、じゃあやらなくていいですよということであれば、私はこれ以上何も言うことはできませんが以上です。

○ 上路座長

微妙なところですよ。

○ 田村専門委員

ガイドラインはあくまでも「望ましい」という表現になっているので、望ましいということだから、やらなくてもいいでしょうとなる。しかし、私たちは最先端の科学的知見に基づいて評価しなさいと言われていたわけですが、その評価するデータが出てこないのだったら、評価しようがない。しかも、新規剤ですので、評価書評価ではないというところで、私はあえてちょっと食い下がらせていただきました。申しわけありません。

○ 林副座長

恐らく、今、医薬品なんかの部分でも、**should be examined** とかというような言葉を望ましいというような形で訳したりすることはあるのですよね。それから、この場合のやっぱり「望ましい」というのは、ここでいえば、専門の委員の先生方がこのデータはやっぱり欲しいよということであれば、それはお願いベースかもしれないけれども、要求はしてもいいのじゃないかとは私は思います。

○ 上路座長

義澤先生、何かありましたか。何もないですか。

○ 義澤専門委員

田村先生と同じ意見です。新規剤なので、科学的に疑問点があれば、やっぱり望ましいと幾らガイドラインに書かれても、そのデータが要らない根拠って何だろうと、申請者が答えるべきではないかと思えます。

○ 田村専門委員

もう一つ、すみません。これ、結論がどうなるかわからないですけれども、**ADI** を見ると、**0.000** 幾つって厳しい数値です。

○ 上路座長

結構厳しい。

○ 田村専門委員

そうなってくると、この残留量というのは看過できないと思ったのです。ちょっと食い下がり過ぎでしょうか。

○ 上路座長

いやいや。御質問いただいたような、抽出残渣とかいろんなところでかなりの量残っていると。あるいは、糞殻にしても残っている。こういうものについてきちんとした特徴づけとか、あるいはいろんな化学的な処理をして解析したとか、そういうような形で確認をしていただくということにはいかがですか。

○ 田村専門委員

もし可能であれば、そうしていただけるとありがたいです。

○ 上路座長

よろしく願います。次のことを考えるのですよね、やっぱり。この新しい剤をこれ

から売り出していくと。それでどんどん使われていく。そうしたら、多分、畜産物まで波及すると。そうすると、このデータだけで絶対足りないよねというのがあるものですから、ついうるさくなるということになってしまいました。すみません。

それでよろしいですね。

○ 田村専門委員

はい。ありがとうございました。

○ 上路座長

それでは、土壌中運命試験のところから環境のところなのですけれども、私のほうは、評価書がこのままじゃちょっとわかりにくいよねということで追記をさせていただいたということだけです。

それと、田村先生から、分析の方法で加水分解しますということで、抽出方法に影響はないですかというので、これはどうなのでしょうね。多分、アイソトープ標識しているでしょうから、リカバリーテストはやっているのじゃないかと私は思うのですけれども、それでよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい、結構です。

○ 上路座長

その次が 22 ページの田村先生のほうから分解要因、これは書いていただきましたから、暗所でというのを書いてありましたからいいですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

それと、あと 22 ページの水中光分解、これは表現上、推定代謝物なのか確定した代謝物なのかというのがわからなかったのので、それを明確にしてくださいということですので、それは直していただきましたから結構です。

○ 田村専門委員

あともう一つ、抄録のほうの 96 ページの CO<sub>2</sub>のところですか。

○ 上路座長

(P) から CO<sub>2</sub> まで行くのですよね。

○ 田村専門委員

抄録の代謝の 96 ページの図 3 は、代謝物 P からは CO<sub>2</sub> にならない。この図の書き方からだと。代謝物 B と P からは CO<sub>2</sub> にならずに、なぜかカウンターのほうのジクロロアニリンとかジフルオロアニリンからは CO<sub>2</sub> になる。

○ 上路座長

炭酸ガスの排出経路、これについて確認をしてくださいということでもよろしいですね。

○ 田村専門委員

はい。

○ 上路座長

それでは、動物体内、植物体内、環境、ここまで終わります。いいですか、ほかの先生方。

それでは、はしょりますけれども、24 ページの一般薬理からお願いします。

○ 横山評価専門官

24 ページ、お願いいたします。一般薬理試験につきましては、表 15 のとおり、中枢神経系、呼吸・循環器系の試験が実施されております。

25 ページになりますけれども、相磯先生、義澤先生から「事務局へ」ということで、一般薬理試験の項目について御質問いただいております、この点につきましては、机上に配布させていただいておりますこのガイドラインですと、課長通知のタブがついているところの 62 ページから 63 ページに一般薬理試験についての内容の記載がございまして、急性毒性が弱いものについては、最小限は……。

○ 堀部課長補佐

課長通知の 62、63 です。上から 3 つ目のタブになります。ツーアップになっているので、ちょっと小さくて恐縮ですけれども、その 62 から 63 ページ。特に、多分答えになる部分は 63 ページだと思います。

○ 横山評価専門官

その 63 ページの 2 ポツの (2) でよろしいでしょうか。急性毒性が弱い場合は、最小限の検査項目、状態観察、呼吸、血圧に対する影響を対象とするとされておりますので、この点からするとガイドラインに沿っているというふうに考えました。御確認をお願いいたします。

○ 上路座長

よろしいですか。最小限の試験結果だけを出してきたということになります。

○ 横山評価専門官

引き続き、急性毒性のほうの御説明もさせていただきます。経口、経皮、吸入の結果が出てきておまして、表 16 にまとめさせていただいております。

相磯先生、義澤先生から、症状観察だけではなくて病理学的肉眼観察を行っており、両者の結果を総合して評価しているということで、脚注に肉眼的病理所見でも影響がなかった旨の御追記をいただいております。また、脚注にも観察された症状についての御追記をいただいているところでございます。

また、26 ページになりますが、こちらは代謝物 B、N、M、L について急性経口毒性試験が実施されておまして、結果は表 17 のとおりでございます。

こちらについても相磯先生、義澤先生から同様の修正をいただいております。

26 ページの 5 行目からですが、刺激性・感作性の結果で、眼では結膜に最小の刺激性変化が認められ、また洗顔効果も認められております。皮膚に対する刺激性は認められて



おりません。Maximization 法で行った皮膚感作性では、軽度の感作性が認められております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

表 16 と 17 ですけれども、肉眼的病理所見ということが追加されていますけれども、これはこれまでもこういう表記の仕方はしていただいていたか。

○ 横山評価専門官

肉眼的所見で症状が観察されているような場合には、症状の欄にそれを記載しております。症状がない場合には、症状及び死亡例なしというような記載ぶりのことがこれまで多くございました。

○ 上路座長

ない場合には、肉眼的病理所見とあえて書かなかったと。

○ 横山評価専門官

書いていなかった。

○ 上路座長

そういうことがならわしのようです。

○ 義澤専門委員

ならわしはそうだと思います。これは必要ないのかどうかという問題提起で書かせてもらいました。

○ 上路座長

いかがでしょう。

○ 義澤専門委員

必要なければ、必要なしでいいと思います。急性毒性試験は、通常、解剖しますので。

○ 上路座長

症状なしということに入っていますか。

○ 義澤専門委員

相磯先生はいかがですか。

○ 相磯専門委員

一般的に急性毒性、やはり義澤先生がおっしゃるように解剖をしますので、剖検所見も含めた判断として理解してもいいと思います。そうすると、ここは肉眼的病理所見を削除しても構わないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。そういう御判断いただきました。

○ 義澤専門委員

薬理試験のところで振り返るのですが、心電図を確認させてください。急性毒性が弱い

場合は心電図とかその辺の一般薬理試験は必要ないという記載だと思いますが、どの程度から必要になってくるかどうかというのを参考までに教えていただければと思います。本剤は心電図への影響を全然見ていないのです。今まで評価してきた剤でも実施されている試験もあると思います。今回は余りにも項目少ないと思って質問させていただきました。

○ 横山評価専門官

すみません。繰り返しになってしまうのですがけれども、ガイドライン上、急性毒性が弱い場合として、経口の LD<sub>50</sub> が 2,000 以上。

○ 義澤専門委員

2,000 以上。

○ 横山評価専門官

2,000 mg/kg 以上……。

○ 義澤専門委員

そういうことですね。

○ 横山評価専門官

大なりですね。以上というふうに書いてございますので。

○ 義澤専門委員

そこが基準ですね。

○ 横山評価専門官

はい。

○ 義澤専門委員

それを例えば LD<sub>50</sub> が 500 とかの場合は、それは申請者の判断で、必要ならばやると、やらないと。申請者の判断ということでよろしいのですか。ケース・バイ・ケースですか。

○ 横山評価専門官

失礼いたしました。ちょっとガイドラインが見にくいのですがけれども、タブで局長通知というタブがございまして、こちらの 66 ページ、お願いいたします。すみません。65 ページのほうがよろしいかと思います。申しわけありません。65 ページの 4 ポツに検査項目という項目がございまして、通常実施すべき項目というのが (1) でありまして、これが基本的なデータセットになっておりまして、その下に、上記 1 で得られた結果で何かあれば追加することとありまして、先ほどの課長通知というのはこの (1) の通常実施すべき項目はこうだけれども、急毒が弱い場合はもっと少なくてもというような規定をしているものということに。

○ 義澤専門委員

私はこちら側を見ていて、心電図等と書いてあるのに何でやってないのかなと単純に疑問に思ったのです。ありがとうございました。

○ 上路座長

じゃ、どうもありがとうございます。

それと、25 ページの表 16 の下のところ、8 行目から、この「毒性変化とは判断しなかった」という一文があります。これはどうしたらいいのかな。

○ 相磯専門委員

よろしいですか。

○ 上路座長

はい。

○ 相磯専門委員

こここのところは、抄録を見ますと、毒性変化と判断しなかったのではなくて、不明であるというふうに書いていますね。

○ 上路座長

7 ページから 11 ページ。

○ 堀部課長補佐

抄録該当ページは毒の 8 ページです。8 ページの表の一番下のところ、相磯先生に読み上げていただいたのはここだと思います。「剖検では 6 例中 1 例で肝臓及び脾臓の腫大が認められたが、検体投与に起因する毒性変化であるかは不明であった」という一文があるので、この部分は何らかの形で書くべきではないかという御指摘だと思います。

○ 義澤専門委員

その一つの理由は、肝臓、脾臓は本剤のターゲット臓器です。急毒で肉眼異常が出ることは非常に少ないと思いますが、明らかにターゲット臓器に腫大が認められていますので、影響の可能性も捨て切れなと思っています。ただし、病理検査もやってませんので、何とも言えません。だから、脚注に書くべきかなと思いました。

○ 上路座長

でも、検体投与に起因する毒性変化とは判断、これは不明であったですよ。

○ 義澤専門委員

不明ですが、可能性はあります。

○ 相磯専門委員

というか、ここの表から落とすということは判断しなかったのかなと。もし、毒性影響とするのであれば、ここに……。

○ 上路座長

入れなくちゃ。

○ 相磯専門委員

入れなきゃいけない。あるいは、その疑念が残るのであるならば、やっぱり入れなきゃいけないと思います。

○ 横山評価専門官

先生、よろしいでしょうか。

○ 上路座長

はい。

○ 横山評価専門官

この一番右のカラム、観察された症状ということですので、脚注ではなくてこのカラムの中に、剖検時に 6 例中 1 例で肝臓及び脾臓の腫大を認めたと、そのまま記載してもよろしいでしょうか。

○ 上路座長

そうですね。そのまま書いたほうが。そうしてください。お願いします。

○ 横山評価専門官

申しわけありませんでした。

○ 上路座長

あと、非常につまらないことなのですけれども、経口の 2,010 年の試験の雌のほうが「2.000」になっているの。これ「2,000」に直してください。

ここまででおしまい。ほかにないですか、26 ページの 9 まで。よろしいでしょうか。

次のところが、急性のところちょっと質問が多いみたいですので、5 分間お休みをさせてください。お願いします。

(休憩)

○ 上路座長

すみません。今日が今年度最後でございますので、ぜひ頑張っていきたいと思います。

すみません、26 ページからお願いします。

○ 横山評価専門官

お願いいたします。まず、90 日からのラットの亜急性試験からです。結果につきましては、27 ページの表 19 にお示しさせていただいております。表 19 につきまして、相磯先生、義澤先生から御修正いただいております。

また、30 ppm の網赤血球増加につきましては、上の行の Ret というのと重複してしましまして、申しわけありませんが、削除で修正させていただいております。

相磯先生、義澤先生から要求事項としていただいているものがございまして、28 ページの四角の中で、メトヘモグロビン血症誘発メカニズムについて、血小板数及び白血球数の増加についての考察、これについて、あとリンパ球の増加に関していただいております。

続きまして、イヌの 90 日間の亜急性の試験になります。こちらにつきましても、表 21 につきまして御修正いただいております。

29 ページに相磯先生、義澤先生から御意見いただいております。御修正いただいたものについてで、前立腺萎縮について追加いただいたこと、APTT についても追記していただいております。また、脚注に特殊染色結果についても御追記いただいております。

また、事務局へということで、ChE 増加の毒性学的意義について赤池先生の御意見を伺って下さいといただいております。赤池先生、今日御欠席ですので、事前に御意見をいただきまして、それを 30 ページの上のほうに記載させていただきました。御意見とし

ましては、有意差をもって血漿 ChE が増大したのであれば、毒性所見ととることが妥当と考えられると。あと、腎機能、肝機能などにかかわる毒性所見の一つととらえられますという御意見です。また、肝機能と ChE の関係は余り詳しく存じられないということで、この点については相磯先生、義澤先生に御意見を伺ってくださいといただきました。よろしくお願いいたします。

あと、事務局への続きで、先ほど義澤先生からいただいた御意見かと思うのですが、心電図検査についての御意見をいただいております、一般薬理については先ほど御説明したとおりになりまして、あと一般毒性の亜急性ですとか長期では、検査項目として必須のものにガイドライン上は記載されているものではございません。

(3) 番で要求事項としていただいておりますのが、血小板数とやはり——先ほどと同じですね——白血球数の増加について。あと、次が臨床症状で認められた口腔粘液とあるのですが、これは口腔粘膜、抄録で 2 カ所、粘膜と書いてあるところと粘液と書いてあるところがあるのですけれども、報告書では粘膜とされておりまして、褪色及び——濃いダイダイ色ですかね——濃橙色の粘液便についての考察。あと、イヌの肝臓の病理組織学所見名の統一について、それと肝細胞に観察された病変についての診断基準、毒性学的意義、毒性発生の機序についての考察について要求事項としていただいております。

また、30 ページ、事務局からで、事前に雌雄の脾臓の重量についてお問い合わせさせていただいております、事務局案でよいと御意見いただいております。

30 ページの 3 行目から 28 日の代謝物 N の試験になります。この試験では検体投与の影響が認められず、無毒性量は雌雄とも最高用量の 10,000 ppm と考えられております。

亜急性については以上になります。

#### ○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、亜急性は 26 ページからです。

それで、27 ページの表 19 については修正をしていただいたということです。

それで、28 ページのほうの要求事項ですけれども、この中についてちょっと相磯先生と義澤先生のほうからお考えを示していただければと思います。要求事項のところ、本剤のというところから、相磯先生のほうからです。よろしいですか。

#### ○ 相磯専門委員

この剤はやっぱりメトヘモグロビン血症の誘発ですので、このメカニズムを、できれば考察していただきたいと思います。それは先ほどの平塚先生の代謝物のところと関係してまいります。

それと、次の血小板数、白血球の増加、これにつきましては、考察できればという程度でいいのかなと思っています。

それから 3 番目、リンパ球増加、これにつきましては、増加が見られたとあるのですけれども、これが毒性影響かどうかというのが抄録での判断があいまいになっています。

これは恐らく判断するのが難しかったのではないかと思います。私もこれは考察が難しいと思うのですけれども、難しいとするならば、このところは安全サイドから考えて、これを毒性としてとらえていても、ADI には影響ないのかと思いますけれども、いかがでしょうか、義澤先生。

○ 上路座長

義澤先生、お願いします。

○ 義澤専門委員

今、相磯先生が言われたとおりです。メトヘモグロビン血症については、イヌもラットも共通の毒性所見であり、主要な毒性所見ですので、これは先ほどの血球移行性のお話とか代謝物のお話も絡めて、申請者にぜひとも聞いていただきたいと思います。特にメトヘモグロビンに関しては、それぞれの毒性試験で NOAEL を規定する所見になっていますので、その辺は考察していただく必要があります。

血小板数、白血球数の増加が貧血の二次的な影響だと考察されているのですが、これは NOAEL を規定しないから別に質問しなくていいと思いますが、根拠が記載されておらず、何らかの適切な考察が必要であると個人的には思います。申請者への質問は必要ありません。

○ 相磯専門委員

申請者への質問は、回答ができればというぐらいでいいと思います。

○ 義澤専門委員

本来は質問すべきだと私は思っていますが。

○ 相磯専門委員

一応、やはりこの剤のプロファイルを明らかにした上での ADI 評価というのが基本でないかと思っています。したがって、メカニズム等わかるものについてはきちっと示す。それから、現在の科学的知見で示すことができるデータがあるならば、それを出していただくというのがやっぱり基本かなとは思っております。

○ 上路座長

それじゃ 3 つ目。

○ 義澤専門委員

リンパ球の増加についてです。

○ 上路座長

3 つ目。リンパ球増加。

○ 義澤専門委員

これは表にも記載されていますので、特に質問は要らないと思います。

○ 上路座長

そうすると、今のお話からいきますと、メトヘモグロビン血症誘発、ここはこの剤の非常に重要な所見であるというふうに考えられるので、そのメカニズムについては考察して

くださいということ。それと、2 番目の血小板のこのところを、事務局、何か情報ありますか。二次的変化という。

○ 堀部課長補佐

抄録の毒の 21 ページというところ、だけでなく、全体としてそのような考察があるのですけれども、すみません、素人が見ても、こんなの本当なのかなと私は疑問には思っています。赤血球ならまだわかるのですが、血小板、白血球と何で貧血がリンクしているのかがちょっと、何でと思いました。

ただ、先生方、先ほどの林先生の御提案とも絡むのですけれども、申請者はそう言っているのだけれども、先生方の御判断としてそんなことないのじゃないのということであれば、そういうジャッジをしていただいて、考察させて、いや、間違っていましたという答えが出てくるのか、いや、こういう理由でと出てくるのかよくわかりませんが、先生方がどう御判断いただくのか、ここはもう二次的影響だから毒性ととらないとかそういうことではなくて、ちゃんととるのだよということで、もう判断がつくのであれば、要求とするかどうかという取り扱いについては別途御議論をいただければと思いますけれども。正直、私はほとんど毒性知りませんが、それでも何だろうなと思っていたというのが事実です。

○ 上路座長

本当ですかということですよ。

○ 義澤専門委員

表には両方とも所見挙げていますので、だからあえて質問する必要はないと思います。ただ、本当ですかというのが本心です。

○ 堀部課長補佐

最近の評価で、例えば申請者にこういう意見が出たよということを伝えてくださいというのたまにあるので、例えば、申請者、考察ではなくても、そういうこともありますよと、何か言いたいことあったらどうぞというふうにオープンにするという手もあるかなとは思いますが。

○ 上路座長

じゃあ、今の線で。本当かと。本当だったらおかしいけれども。増加に対して……。

○ 堀本専門委員

ちょっと質問ですけれども、我々の責務のところの中で、私自身が思っていたのは、申請者が剤を適正に判断しているかどうかということを見なくていいのかということに非常に疑問を持っているのです。今、最初の林先生の意見からすると、要するに、間違った考察をしても、我々が専門家の目で、先ほどじゃないけれども、いいですよという形で、我々の判断で評価書をつくっていいですよと言って、本当にそれでいいのですかということに非常に疑問あるのですよ。それはこの責務じゃないですよという形で明確になれば、そういう目で我々は評価しますけれども、私自身はそういう意味で、コメント

を出すのも、正しく評価されていないと私が考える場合には、もう一度考えてくださいという形でコメントを出すのですが、そうするとそういうスタンスでいけば出さなくてもいいということで（確認したいのですけれども）、よろしいのですかね。

○ 上路座長

どうなのでしょう。でも……。

○ 林副座長

私としては要らないと思っています。というのは、これ、近いうちに、発言者の名前は黒丸になりますけれども、議事録出ますよね。それで、申請者の方ってその辺非常に敏感で、その議事録はまず必ず確認しておられる。だから、その中で我々がディスカッションしたことというのはもう向こうもわかるので、そういう意味では自分たちの考察の再考というようなことはしておられると思うのですよね。だから、そこまで我々としては丁寧にサービスしなくてもいいのかなというのが私の考えです。

○ 義澤専門委員

ということは、この場ではディスカッションとして議事録に残しておいたほうが良いという理解でよろしいですか。

○ 上路座長

そうですね。

○ 林副座長

それでよろしいのでは。

○ 義澤専門委員

それは構わないですね。

○ 上路座長

そうです、もちろん。

○ 義澤専門委員

堀本先生。ですよね。

○ 上路座長

はい。

○ 義澤専門委員

それでいいのですよね。

○ 堀本専門委員

そうすると、一応何らかの形でコメントは出さなくちゃいけないということですよ。要求事項で出さなくてもということですかね。

○ 義澤専門委員

そうだと思いますよ。

○ 上路座長

はい。



○ 義澤専門委員

議事録に残すために。

○ 堀本専門委員

一応議論に上がるためには。出さなくてはならないですね。

○ 上路座長

そういうことです。

じゃあ、ここからいきますと、今こういう議論があった。それで、なおかつ血小板と白血球数についてもここで議論したと。やっぱりおかしいねということで、このボックスの中で、やっぱりメトヘモグロビンのところだけはきちんと考察をしてくださいという要求事項として出すということにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、メトヘモグロビン血症の誘発メカニズムについては、本剤全体にこのようなプロファイルが出ていること、また体内分布でも赤血球に吸着が多く認められていること等を総合的に踏まえて、メトヘモグロビン血症の発症について総合的に考察をなさいと。体内動態も踏まえて総合的に考察をなさいとということで、平塚先生からの御意見と毒性の先生方の御意見をミックスしたような形でいかがでしょうか、というのが1点です。

○ 上路座長

私としては最高のまとめ方をしていただいていると思っていますけれども。

○ 堀部課長補佐

それからもう一つ、血小板数、白血球の増加に関しては、先生方であればどのように考察をされますか。これは貧血だとおっしゃっていますけれども、そうではない、本剤の投与による一時的な影響だというふうに見られているという理解でよろしいですか。

○ 義澤専門委員

そう考えます。

○ 上路座長

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

この剤の影響でしょう。

○ 上路座長

剤そのものの影響と。ありがとうございます。

それでは、このラットの……。

○ 堀部課長補佐

すみません。ここから先で、相磯先生、義澤先生から特殊染色の結果について欄外に全部記載をしていただいたのですが、今までのものと、染色の結果でヘモジデリンの沈着だとかというのがはっきりしている場合には、表中の褐色色素というところを入れかえておりますので、御指摘いただいた分、全部、褐色色素の部分に染色された結果に入れか

えることにさせていただきたいと思います。以降、御説明は省略しますが、全部そういうふうな整理を……。

○ 義澤専門委員

そうしてください。

○ 堀部課長補佐

し直させてください。すみません。

○ 義澤専門委員

ただ、主体はヘモグロビンであったとか、主体は何々であったという書き方がされているのですよね。

○ 堀部課長補佐

ただ、それも……。

○ 義澤専門委員

含めてそういうふうに。

○ 堀部課長補佐

含めて判断していただいたのであれば、全部入れかえると。この剤に関しては脚注に全部記載をしていただいたので、その部分は全部入れかえるという処理をさせていただければと思いますが、問題ないですか。

○ 義澤専門委員

はい。相磯先生、いいですよ、それで。

○ 相磯専門委員

それで了解しました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 上路座長

それでは、29 ページのほうに移ります。29 ページの表 21 の前のページから来ていますけれども、そこにも特殊染色、これも表の中に入れこむということによろしいですね。

その次に、相磯先生、義澤先生から来ている毒性所見の一部の修正、これは修正をしていただいたということだと思います。

事務局に対する質問も先ほど回答していただきました。

あと、3 番目の要求事項、この二次的变化、ここも先ほどのあれと同じですので、これもいいですね。

その次の、これはどうなのでしょう、溶血性貧血に関連した代償性のあるいは二次的な評価、ここはどう考えたらよろしいのでしょうか。相磯先生、ちょっと……。

○ 相磯専門委員

この剤、貧血が認められますので、粘膜の……。これはどうかわかりませんね。

○ 義澤専門委員

口腔粘膜は、貧血が認められているので、チアノーゼだと思います。それで、便異常に関しては、メトヘモグロビン血症に基づく溶血性貧血で便異常が出るというような記載というのを私は知りません。貧血と関連した便異常というのは。

ということで、貧血による二次的な影響という考察も、本来はオーバーディスカッションだろうと私は思います。ただ、質問する必要があるかどうか……。

○ 上路座長

そういうふうには認めないということですよ。申請者が言ってきたことに対しては。

○ 義澤専門委員

口腔粘膜はチアノーゼの症状だと思うのですけれども、便異常は粘液便ですから、貧血と関連ないと思います。ただ、これもこの試験の NOAEL とか ADI には全く関連しない項目です。

○ 相磯専門委員

よろしいですか。

○ 上路座長

はい。

○ 相磯専門委員

これ、表 21、300 ppm でしっかりと雌雄等にも毒性影響として記載されていますよね。

○ 上路座長

これで毒性が出ているから。

○ 相磯専門委員

はい。これを貧血の二次変化とするならば、表 21 から外さなければいけないのですが、もう表 21 に記載されています。我々としてはこれを毒性変化としてとらえるのだという方向で判断、ジャッジしています。だから、もう考察は要りません。

○ 上路座長

要りません。はい。

その次に、イヌ肝臓の病理学的……。これ、病理組織学所見名を試験間で統一できるものは統一してください。これは具体的にどこかということは。

○ 相磯専門委員

よろしいでしょうか。

○ 上路座長

はい。

○ 相磯専門委員

表 21 の 300 ppm、これの次のページ、29 ページになりますが、肝臓の所見で、ポツの上から雄の 4 つ目、肝くもり硝子様変化というのがあります。そして、雄では 30 ppm

以上のところで、ポツの 3 つ目です、小葉中心性肝細胞の好酸性変化があります。雌のほうも同様に、300 ppm のところで肝のくもり硝子様変化というものが出てきます。それから、30 ppm で小葉中心性の好酸性変化というのが出てきます。この試験では 300 と 30 ppm で肝臓に所見がみられています。

ところが、次のイヌの 1 年間の試験、33 ページから 34 ページにかけてですが、表 26 を見ると、この試験では 100 ppm と 30 ppm 群を設定していて、30 ppm で雄に小葉中心性の肝細胞の好酸性変化が出ています。雌にも同じように出ています。ところが、この 90 日試験で雄雌ともに認められたくもり硝子様の变化などが全く認められていません。

○ 上路座長

それで報告のほうはどうなっているのですか。

○ 相磯専門委員

90 日試験で雌雄ともに認められたくもり硝子様の变化が、何故 1 年間の試験になったら消えるのかというのが疑問です。義澤先生との議論をよく覚えていないのですが、病理組織所見の整理・まとめ方に問題があるのかもしれない。

○ 義澤専門委員

報告書を見ていますと、1 年間の試験は好酸性変化という 1 つの所見で、報告書の中でこの好酸性変化の中には、くもり硝子様変化あるいは硝子体形成からなるというふうに報告書に脚注に書かれています。ということは、90 日試験ではバラバラに所見をとったのだけれども、1 年試験では 1 つの所見にまとめたということだと思います。だから、それだったら 90 日試験もまとめたらどうなのですかということを疑問に思ったのです。

○ 相磯専門委員

思い出しました。義澤先生との議論はそういう議論でした。

○ 義澤専門委員

ただ、これも短い試験から長い試験にどんどん時間的経過と見合っていきますので、そういう判断も妥当とも思います。最終的にはまとめたということはよくあることだと思います。

ただ、ここで一番気になるのは、彼らはイヌの肝臓の変化について、肝臓の酵素誘導、薬物代謝酵素誘導に基づく変化だろうと考察しています。ただ、この所見は、薬物代謝酵素以外でもいろんなオルガネラが増えた状況で出現する可能性があります。単純に薬物代謝酵素誘導に基づく変化と考察してもいいのかどうかというのが、疑問に残りました。それで、毒性の発現機序、毒性学的意義も含めて考察をお願いしたいということでございます。

○ 上路座長

よくわかりました。

○ 義澤専門委員

報告書は、きちんと各所見のきれいな写真を掲載していますので、非常にわかりやすい

所見だと思います。だから、そこさえきちんと考察していただければ問題ありません。

○ 上路座長

相磯先生もここについては肝臓に対する影響ということで、それについてのメカニズムというのですか、毒性発現のメカニズムについて示してくださいと。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 上路座長

そこはいただくと。要求事項の3番目はいただくということにしたい。

その上の病理組織学的、それが試験間で統一できるものであればということを書いてあるのですけれども、これはあえていいと……。

○ 相磯専門委員

これはよろしいですね、義澤先生。

○ 上路座長

いうことにしましょう。

○ 義澤専門委員

経過がわかりますので、必要はないと思います。

○ 上路座長

いいですね。わかりました。それで全部できたよね。

○ 堀部課長補佐

下の診断基準を明確にした上でということがついていきますので、そこで1年と90の関連性も含めてと言え、もしかしたら分かれてくるなり、まとめてくるなり、何かあるかもしれないですね。どんな処理になるかはわかりませんが、多分そういうの、下の事項の中で関連してくるのじゃないかなというふうに見受けられますが。4番目のポツの部分申請者に尋ねるということで。

○ 上路座長

よろしいですね。

そうすると、この29ページのボックスは全部よろしいですか。

○ 義澤専門委員

赤池先生からの肝機能とChEの関係をということですが、私もよくわかりません。ということを経事録に残しておいてください。

○ 上路座長

はい。赤池先生からお答えをいただきましたけれども、そういうことです。

それと、30ページの事務局からというので、これは相磯先生、義澤先生からオッケーということになっております。

そうすると、亜急性の試験については、このところは全部終わりました。ですね。

それでは、30ページの下慢性毒性と発がん性試験のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

お願いいたします。30 ページからまずラットの 1 年の試験です。

所見につきまして、31 ページの表 24 にまとめさせていただいております。こちらにつきましても、相磯先生、義澤先生から修正、追記をいただいております。追記いただいたものが RDW、赤血球分布幅、削除をいただいたのが AST、ALP、BUN 減少ですね。あと、雄 100 ppm の膀胱移行上皮乳頭腫を追記いただき、あと脚注の処理については表の中になじませるといことでさせていただきます。

要求事項としましては、HDW の有意な減少について、次に APTT について、最後に肝臓の変異肝細胞巣と肝細胞脂肪化の発生増加についていただいております。

また、31 ページにちょっと戻りますが、本文中の 5 行目から 6 行目についても御追記いただいております。

33 ページの事務局からのお問い合わせにつきましては、脾臓のグロスの所見と腎臓の重量についてなのですが、御了解いただいております。

33 ページ、2 行目からイヌの 1 年間の慢性毒性の試験で、こちらにつきましても、34 ページ、まず事務局からの肝臓重量と甲状腺重量につきましては御了解いただいております。

2 番目のリンパ球性甲状腺炎につきましては、試験実施期間の背景データを用いた考察が必要との御意見をいただいております。

また、34 ページの 5 行目からになりますが、表 26 を御修正いただいております、総コレステロールの減少についてと、あと脚注の記載ですね。

事務局へということで、ChE の増加については先ほどの試験と同じになります。

要求事項としまして 35 ページになります。血液凝固パラメータの変動についての考察と、次が小葉中心性肝細胞好酸性変化は、くもり硝子様変化あるいは硝子体形成として観察されたということについて文献の提示が必要ということ、次が甲状腺ろ胞細胞肥大に対するメカニズムの考察についていただいております。

35 ページの 2 行目からラットの 2 年の発がん性試験になります。

こちらにつきましても、36 ページになりますが、事務局から心筋炎、精細管石灰沈着ないし萎縮、精巣上体の乏精子症の有意な変動について御意見を伺っておりまして、御了解いただいております。2 つ目は、精巣の重量変化、こちらについては削除すべきとの御意見をいただいております。

37 ページ、こちら相磯先生、義澤先生からの所見の修正について、それと脚注の修正ですね。

あと、事務局へということで、新規申請の農薬の病理データについて、第三者によるピアレビューの実施状況はどうでしょうかということ。また、農薬評価書の既に評価が終わっていますペントキサゾンについてなのですけれども、メカニズム試験がどの段階で実施されたものかという御質問をいただいております、こちらにつきましては、一部の試験

は最初から実施されていて、調査会の議論で追加要求したものもあるということになります。この試験のときの御議論の際に、ペントキサゾンの評価書をちょっと見ていただいて御説明させていただきたいと思います。

先生の御意見としましては、本剤についてはペントキサゾンと同様の追加試験（4週間コメントアッセイ、膀胱病変と尿検査の関連性、尿中代謝物の膀胱病変検討試験など）が望ましいと考えますという御意見をいただいております。また、慢性腎症の頻度の増加に関して、病変の程度も増加しているか、そのメカニズムと性差についての考察が必要という御意見です。

続きまして、37ページの3行目からマウスの発がん性試験です。

38ページに事務局からで、脾臓の重量の扱いについてお問い合わせさせていただきました、御了解いただいております。

長期につきましては以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

30ページからです。それで、31ページの5行目から6行目まで、相磯先生と義澤先生から修文をいただいております。ここは、その症状が非常に重篤である——重篤と言っていいのかしら。そういうふうに考えられるので、別に書き出したというふうに判断されたのでしょうか。

○ 相磯専門委員

表24ですか。

○ 上路座長

表24のことですね。

○ 相磯専門委員

まず、100 ppm 雄の移行上皮乳頭腫、これはぜひ入れるべきだと思います。

○ 上路座長

文章の中の5行目、6行目、追加していただきましたよね、ここ。これは修文なのか。これは追加していただいたということですか。

○ 横山評価専門官

追加いただきました。

○ 上路座長

ということは、このところは、相磯先生、義澤先生のほうでこの100 ppm 投与群という、この症状が非常に重篤で、特筆すべきという。

○ 相磯専門委員

はい。膀胱発がんをしていますので。

○ 上路座長

ということでよろしいのでしょうかね。義澤先生、ここはよろしいですね。

○ 義澤専門委員

そのとおりです。

○ 上路座長

そのとおりでいいですね。

それと、あとは表 24 は修正を加えていただいたと。

32 ページのボックスの下の 2 行目、3 行目は、これは要らないということですね。要らないって、これは削除でよろしいですね。

それと、その下の 4 行目からの相磯先生、義澤先生の文章で、追記ということと修正ということがあります。それで、ここはいいと思うのですが、

3 番目の要求事項です。こここのところで、ここにも赤血球のことが書いてあるのですが、ここはどのような形でまとめたらよろしいでしょう。義澤先生、これは先ほど赤血球の問題、平塚先生からもありましたけれども、その関係で何かまとめられませんか。

○ 義澤専門委員

そうですね。HDW に関して毒性学的意義が少ないと考察されていますが、その理由がよくわからなかったというのが正直なところですが、ただ、本剤はもう赤血球に影響することがわかっていますので、特にこれは質問しなくてもよいと思います。大勢には影響はありません。

○ 上路座長

相磯先生。

○ 義澤専門委員

どうですか。

○ 相磯専門委員

同じ意見です。

○ 上路座長

よろしいですか。

○ 相磯専門委員

表 24 にもう十分挙がっています。ありがとうございます。

○ 上路座長

じゃ、ここは削除。

その次の血液凝固、このメカニズム、これについては。

○ 義澤専門委員

APTT に関して、ラットとイヌで反応が違います。よく動物種によって反応が違うというのはありますが、血液凝固関連の因子に何らかの影響を及ぼしている可能性が捨て切れません。ただ、これも APTT の延長を表に毒性所見として入れましたので、特に要求をしなくてもよいと思っています。メカニズムの要求が必要であると思っていますが、相磯



先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

私も同じ意見です。申請者のほうでこれは毒性影響ではないと判断されるなら、そのように判断できるデータの提示が必要だと考えます。評価書から抜くとするならば、それだけの根拠の提示を申請者に要求したいと思います。

○ 上路座長

事務局のほうでこれ、申請者にいろんな要求事項を出すときに、こういう形で修正、今のところかかっていますということは示さないわけですか。

○ 堀部課長補佐

示しません。

○ 上路座長

じゃあ、評価書案がどんなものが出ていっているかというのはわからない。

○ 堀部課長補佐

わかりません。

○ 上路座長

わからないのですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 上路座長

ということは……

○ 堀部課長補佐

評価書案がオープンになるのは幹事会のときになりますので、申請者さんもそのときが初めて目に触れるタイミングとなります。部会の間にはお示しはいたしません。

○ 上路座長

ということは、毒性としてこちらは判断したということはわからないわけね。

○ 堀部課長補佐

そういうことです。

○ 上路座長

どうしましょう。

○ 林副座長

すみません。これ、議事録ってどれぐらいのタイミングで出ていますか。

○ 堀部課長補佐

後ろからサインが出ましたけれども、3 か月か 4 か月と言っております。できるだけ早くとは思っているのですけれども。

あと、その間に、例えば管理側に対して私たちは要求事項について問いかけるのですけれども、それに対する質問が来たときには、部会でこんなディスカッションがありました

ということは、議事録がオープンになる前にお伝えはしております。

○ 上路座長

じゃ、それが申請者のところへ行くかもしれないと。

○ 堀部課長補佐

そうですね。申請者側には伝わるものと思っております。

○ 上路座長

じゃあ、そういうことで、私と申請者との判断が違うということは……。

○ 堀部課長補佐

ですので、この部分に関しては、もしそういう、今、相磯先生はこれを打ち消す必要があるのだったら、何か言ってきなさいという御発言があったことを考えれば、毒性影響について考察をしてくださいというのは、言ってもいいのかもしれないなど。逆の動きをしている場合には、割と部会によっても、逆だからとらない、全体として一貫性がないからとってないよというような場合もありますし、それから一般的に APTT の短縮というのは基本毒性としてはとっていない、幹事会なんかでも落とさせていただいているケースが多いと思うので、その辺との関係で、全体の相関を考えてくださいねということは、動物種によって逆行しているということであれば、それは問いかけてもいいかなというふうには感じてはいたのですけれども。そこまでやらなくていいよということであれば、それはそれでお任せをいたしますが、いかがでしょう。

○ 上路座長

相磯先生。

そこら辺はここに書かれているようなことで考察してくれと、考え方を示してくれということで申請者のほうに出したらいかがですか。

と思うのですけれども、いかがですか、先生。

○ 義澤専門委員

本剤の血液凝固パラメータ並びに血小板数の変化について、どのように考えるかを考察してくださいと質問してはいかがでしょうか。

○ 上路座長

非常に大きな……。

○ 義澤専門委員

大きな意味で。

○ 上路座長

意味で。

○ 義澤専門委員

そうすると、総括的に彼らの考え方がまとめられてくるような気がします。

○ 上路座長

かえってわからなくなっちゃわないかな、一体に何を聞いているかというのを。何でそ

んな質問が来たのかと。

○ 義澤専門委員

影響と彼らもとらえています。だから、その辺を言ったら、総括的にいろんな試験を含めて総合的に考えるのじゃないでしょうか。

○ 上路座長

それは全体を考えてという。総合的に……。

○ 義澤専門委員

もし質問するならばの話ですけれども。かわいそうかな。

○ 相磯専門委員

そこまで要求しなきゃいけないのかなと……。

○ 義澤専門委員

私も。

○ 相磯専門委員

ということで、申請者に要求するには、今ひとつですね。

○ 義澤専門委員

そうですね。

○ 相磯専門委員

安全サイドで毒性影響というふうに拾い上げていけば、これで ADI を決められると思いますが。

○ 義澤専門委員

そうですね。私もそう思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。これが 2 番目ですね。

それで、3 番目の肝臓の変異肝細胞、発生増加。

○ 堀部課長補佐

これは、先ほど 90 日のイヌのところ義澤先生が……。

○ 上路座長

出ましたね。

○ 堀部課長補佐

おっしゃったものとリンクしたような御意見でしょうか。薬物代謝酵素だけではない、ほかのものが関与している可能性もあるということのように読めるのですけれども。

○ 義澤専門委員

これは、ラットの場合、肝細胞、変異細胞巢が出ていますよね。ラットの試験では変異肝細胞巢とか脂肪化とかいう所見が出ていますので、これが肝細胞肥大に関連しているのかどうかも含めて、障害のメカニズム、肝臓に対する障害性について考察をしてほしいということです。一番関連しているのは、リポフスチンとかが沈着していますので、酸化ス

トレスが起こって肝細胞自体が障害を受けているという考察をされてくると思います。それで、増殖ターンオーバーがどんどん回って、肝細胞の増殖活性が上がって変異細胞巢が出てくる。肝臓の腫瘍は増えていませんので、特に大きな問題ではないというふうに思います。

相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

私もそのように思います。ただ、これも申請者の方がどう考えるかというところもあるのですが、ここの専門委員がそういう道筋を想定しているということからすると、考察まで要るのかなど。その辺のところはどうでしょうか。

○ 上路座長

どうなのでしょう。

○ 相磯専門委員

大体こういう回答が返ってくるだろうということでは……。

○ 義澤専門委員

そのとおりです。

○ 相磯専門委員

それは、我々が毒性評価として大体この辺だろうと考えているところですが。

○ 上路座長

もし、やるとしても、確認するだけの意味しかないのですよね。

○ 相磯専門委員

そうなのですけれども、その辺のところはどうでしょうか。

○ 義澤専門委員

農薬抄録のほうにはその辺の考察がされていません。それで、私たちが疑問に思ったのです。申請者の質問した場合でも、私がさっき言ったようなことで回答は来ると思います。回答するのにそんなに難しくないと思っています。整理していただくということも必要じゃないかなと思います。

○ 上路座長

そうですね。ちょっと先ほどのイヌのところも肝臓ありますから。ラットとちょっと違った反応をしていたみたいですから。それは要求事項として出しましょうか。

○ 堀部課長補佐

この部分に関しては、後ほど御説明する予定のメカニズム試験のところの評価書の書きぶりに完全に関連してくるので、聞かないと、評価書の書きぶりを打ち消せない。メカニズム試験のところ、ちょっと飛びますが、44 ページのところでも 5 行目のところなのですが、肝の重量増加ですとか肝細胞肥大が酵素誘導と関連する変化であると考えられたということを評価書に書いておきますので、その点の考察を疑っているのであれば、ここはちょっと問いかけておかないと、この評価書の表記自体の確からしさにかかわるとこ

ろというふうにも推察されますので、先生がおっしゃるように、ここは一度整理をしておいていただいたほうがいいのかなどというふうに見受けられました。すみません。

○ 上路座長

そうですね。ありがとうございます。じゃ、そうしましょう。

そこまで、32 ページまでいいですね。

33 ページ、ここはオッケー。

その次のイヌの慢毒です。ここところが ADI にかかわってくるものです。

それで、34 ページのところ、表 26、これは直していただいたということ。

それと、34 ページの事務局からのところで、相磯先生と義澤先生で、御提案に賛同します。

その次の 90 日間亜急性のここのところ、これはどこかにおかしいよねというのがありましたよね。90 日間の亜急性毒性の、ちょっと前に戻って。

○ 堀部課長補佐

ここは 90 日で認められていなかったことを理由にして申請者が否定していることについて、先生方はそれで、90 日で認められなかったからといって、1 年でも認められない理由にはならないということをお指摘いただいているのだと思いますので。先生おっしゃるとおり、ヒストリカルデータがないと否定し切れない。ヒストリカルデータだけでいいのかどうかというのは、この前、幹事会では議論になったのですけれども、そういうような御指摘だと思いますが。

○ 上路座長

でも、これはどこかに書いてあった。どこか私、見たような気がしたんだけど。

33 ページの 9 行目から 12 行目までですね。

○ 堀部課長補佐

はいそうです。

○ 上路座長

そうですね。ここのところについて……。

○ 義澤専門委員

ここはちょっと補足していいでしょうか。

○ 上路座長

お願いします。

○ 義澤専門委員

イヌのリンパ球性甲状腺炎というのが、一般にヒトの橋本病、女性に多い橋本病と類似する変化であり、しばしばみられる自然発生病変です。彼らの考察は単純に否定し切れない。なかなかうまい理由で薬剤の影響を否定し切れないような書き方をしています。この施設のヒストリカルコントロールデータでは何%ぐらい自然発生があるか、幾つ毒性試験をやっていると思いますので、毒性試験ごとの発生頻度（何%から何%まで発生）は

どうかという2種類のデータを用いれば、自然発生と判断できるのではないのでしょうか。イヌのリンパ球性甲状腺炎の自然発生に関しては、そのような考察をしたいと思います。

○ 上路座長

でも、一応はそれを確認するということですね。

○ 義澤専門委員

確認するということですね。

○ 上路座長

お願いします。

その次の5行目以下のところです。表26、この有意差がないが増加あるいは減少傾向が認められるというところかしら。そうですね。

あと、事務局のほうに、ChEのところ、赤池先生の御意見を伺ってください、ここはどうなったのですか。

○ 義澤専門委員

さきほどのところと同じです。

○ 上路座長

さっきのところと同じことですね。わかりました。

それと、要求事項の1番目から、血液……これもどこかに出て……。

○ 堀部課長補佐

先ほど否定していただいたものと同じです。

○ 上路座長

そうですね。

その次の、これも同じですね。

○ 堀部課長補佐

これは「滑面小胞体の増加に相当し」というところで、薬物代謝酵素に関連した変化というところとの関連ですよ。それで、イヌの90日の要求事項のところでの硝子体形成とかの毒性学的意義と絡めて大丈夫なものでしょうか、それとも別なものとしてとらえるべき……。

○ 上路座長

29ページの……。

○ 堀部課長補佐

29ページの一番最後の要求事項との関連ですか。

○ 上路座長

一番最後の質問とこの35ページの関係です。

○ 義澤専門委員

これはイヌの試験ですね。イヌの試験ですから、一緒に絡めてよろしいかと思います。

報告書のほうでは滑面小胞体の増加に相当すると記載されているのですが、本来は電子

顕微鏡学的検査でそれを確認する必要があると思っています。残念ながら、この剤では検査は実施されておられません。

○ 上路座長

そこは、先ほどの 29 ページのあれと関連して……。

○ 義澤専門委員

同じ質問です。

○ 上路座長

わかりました。

その次の甲状腺ろ胞細胞肥大、これは初めてじゃ……。

○ 義澤専門委員

肝臓の薬物代謝酵素誘導を引き起こす薬剤の場合は、特にラットですが、甲状腺ホルモンの代謝を促進することによって、下垂体からのネガティブフィードバックにより甲状腺肥大が起こることが知られています。イヌでもそのような変化が起こるのですが、この剤に関して言えば、ラットよりもイヌのほうで起こりやすい、GLP 試験ではイヌでのみ観察されていますので、なぜなのか単純に疑問に思いました。別のメカニズムは関係ないのかと疑問に思った次第です。ただ、これも投与量の高いところの変化です。

○ 上路座長

高いところですね。

○ 義澤専門委員

相磯先生はいかがですか。

○ 上路座長

でも、毒性としてこれはとっていますからね。

○ 義澤専門委員

そうですね。

○ 相磯専門委員

メカニズムを求めても、実験するわけにもいきませんしね。

○ 義澤専門委員

そうですね。

○ 相磯専門委員

やっぱりスペキュレーションの答えが返ってくるだけでしょう。

○ 義澤専門委員

本来なら、 $T_3$ 、 $T_4$ 、TSH 等を測定していただければ、非常にメカニズムが考察しやすいのですが、残念ながら実施されていないので、仕方ありません。

○ 相磯専門委員

ということで、考察は求めないということで。

○ 上路座長

はい。大分整理していただきました。ありがとうございます。

○ 林副座長

ちょっといいですか。

○ 上路座長

はい。

○ 林副座長

今の考察を求めない理由としては、これが非常に高用量でのみ認められた反応であったからということで、そう考えていいのですね。

○ 義澤専門委員

そういうことになります。本来ならば、きちんとこの辺ははっきりさせておくべきだと思います。

○ 林副座長

だから、もしこれがもっと低用量でこういう現象があるのに、この程度の試験結果しかないような場合では、ならば、それはきちっと求めていくというところですね。

○ 義澤専門委員

そうですね。

○ 林副座長

今の場合は最高用量だけで認められた変化だし、ADI には絡んでこないような用量だというようなことも総合的に見て、今回は、今我々だけの考察で置いておくという意味ですね。

○ 義澤専門委員

はい。そういうことです。

○ 上路座長

いうことで。そういう判断で。

○ 相磯専門委員

ここで議論したということですね。

○ 上路座長

はい。議論したということ。

その次の(3)、2年間の発がんのところ、ここも表28のこれも直しを入れていただいています。

それと、36ページのボックスの中、これは提案に賛同いたしますということ。

それと、37ページの、これは表28から削除しましたというのは、判断できないからということですか。発がん試験で、Fischer ラットの精巣重量。

○ 相磯専門委員

この件につきましては、Fischer ラットを2年も飼いますと、雄に精巣腫瘍がたくさん出てきます。精巣がものすごく大きくなったり萎縮したり、もうてんでばらばらになりま



すので、精巣重量に関しては2年のデータというのは全く当てになりません。

○ 上路座長

意味が……。

○ 相磯専門委員

(ラット長期試験の精巣重量は) 意味がないと思います。

○ 上路座長

ないと。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 上路座長

わかりました。

それと、37ページのボックスの(1)のところは修正いただいたと。

その次に、事務局に対してのこと、先ほど事務局のほうから説明いただきました。それで、別な剤、ペントキサゾンに関してのところですけども、ここで膀胱のコメットアッセイ試験、この妥当性についてということで、これは林先生からコメントいただきたいんですけども、本剤についてというところで。

○ 林副座長

前回のときはやはり本体、それから代謝物にたしかかなり遺伝毒性が認められたという記憶があります。それで、発がん部位での何らかの遺伝毒性を調べてほしいというようなコメントが部会として採択されて、それで4週間のコメットアッセイをしたというように記憶しております。

でも、今回の場合は、これから出てきますけれども、遺伝毒性が今のところその兆候もないので、その辺はちょっとどうかなと。その遺伝毒性のデータを見てからまた議論してもいいんですけども、エビデンスベースで考えた場合に、今回はそこまでの要求はいらぬのかなというようには考えます。

○ 堀部課長補佐

林先生、先に遺伝毒性のデータ、ここで合わせて御覧いただければいかがでしょうか。御説明差し上げることは可能ですが。

○ 上路座長

遺伝毒性は41ページです。

○ 横山評価専門官

結果につきましては、41ページの表34にまとめさせていただいておまして、復帰突然変異試験、染色体異常試験、小核試験、コメットアッセイ、これらラットの膀胱の試験が実施されておまして、いずれも陰性の結果です。

また、42ページの表35には代謝物の結果がございまして、いずれも陰性という結果になっております。

○ 林副座長

それで、これ見ていただいてわかるように、すべて割と新しい試験なのですよね。すべて新しい試験で、GLP の試験結果ですので、これはこのまま信頼していいというふうに思います。代謝物に関しては、B、L、M、N の 4 種類について Ames 試験が行われているのですが、調べられた範囲では陰性であったということも考えると、確かに、今日、平塚先生も最初にちょっとおっしゃっていましたが、可能性としてはゼロではないですが、やはり今の最新のデータで評価するという事になれば、この物質については遺伝毒性はありませんよという結論しか導けないと思います。あと、何か構造活性相関等でもし強力なサジェスションのようなものがあるのであれば、それはまた考えは別かもしれませんけれども、今のところそういうデータはないですし、今このあるデータでやっぱり評価するというのがいいのかなと思います。また、データの種類、数としては、ガイドラインで求めているものはすべて行われていますし、さらにプラスして膀胱でのコメットアッセイのデータもあるということを見ると、もうこれで十分な量の評価材料だというふうに考えます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

平塚先生、何か。今の御説明で納得。

○ 平塚専門委員

もちろんです。

○ 上路座長

押しつけたみたいで、申しわけございません。

○ 平塚専門委員

いや、専門家じゃないのでわからないのですが、ただ、代謝物としてのこんなものができていますという……。

○ 上路座長

可能性としてはね。

○ 平塚専門委員

彼らが同定したものを御説明させていただいた。

○ 上路座長

入り口と出口でちょっと説明の仕方が違いますから、そんな感じがします。

○ 義澤専門委員

教えていただきたいのですが、膀胱のコメットアッセイの件です。2 回しか投与していないという現状で、膀胱粘膜への DNA の損傷性は認められなかったという考察ができるのかどうかです。申請者はいろんなところに膀胱粘膜、膀胱に直接 DNA の損傷性は認められないと書いてあります。この試験結果からそう考えているのですが、このたった 2 回の投与でそれが評価、きちんとできるのかどうかというのを教えてください。というの

は、前回の異なる剤の評価では4週間のコメットアッセイを実施してDNA損傷性を評価していました。それは遺伝毒性があったからということなのですが、その辺も含めて。私が一番疑問に思っていたところなのです。

○ 林副座長

確かに、膀胱のコメットアッセイだけで考えれば、それは暴露不十分というようなこと、その可能性も否定はできないのですけれども、これは*in vitro*でAmes試験もやって、それも5,000までやって、それで陰性ということは、DNAとのダイレクトインタラクションはまずないだろうと。それからあと、*in vitro*の染色体異常、それからまた*in vivo*の小核試験も、これはリミット用量までやった試験なのですよ。それで両方とも陰性ということになれば、それはそれだけで十分遺伝毒性を一般的には否定できるものだというふうに思います。

それで、確かに膀胱のほうの投与プロトコールはもう少し考える余地はあるとは思いますが、本当に強いものであれば、そこで当然出てくるようなアッセイですので、これでいいのかなというふうに思います。答えになりましたでしょうか。

○ 義澤専門委員

総合的に遺伝毒性はないというのは理解できますが、唯一引っかけたのは膀胱のコメットアッセイなのです。それで膀胱粘膜にDNAの障害性はないと書いてよいのかどうか。私は個人的には投与量・回数が不十分だと思ってます。

○ 上路座長

いろんな考え方があるといふことだと思ふので。

その次、要求事項で、慢性腎症の頻度、これは毒性評価としてとっているのですか。雄の30 ppm、慢性腎症の頻度増加というような、雄雌で出ていますけれども、これに関連して、病変程度、何もこれは記載がないのですか。

○ 相磯専門委員

記載はなかったと思います。

○ 上路座長

じゃ、これは確認でよろしいでしょうか。30 ppm以上出ているということで、一応毒性としてとっているのだけれども。

○ 横山評価専門官

先生、すみません。私が報告書を確認した範囲ですと、取りまとめは頻度でやってあるのですけれども、報告書のテーブルまで見ますと、程度が+1とか+2とか書いてありまして、所見はとってあるかに見えまして、ただ、その程度の差、それについての取りまとめが抄録などにしてないということかと思ふのですけれども。報告書でもそちらについては取りまとめはしてなくて、頻度だけで語っていたのです。

○ 上路座長

程度が出てないということ。

○ 横山評価専門官

頻度だけですね。それがもし見てあるようでしたら、取りまとめて程度についてどういう差が出ているかとか。

○ 義澤専門委員

相磯先生、頻度が増えていることに加えて、程度はいかがですか。通常、程度も増えると思うのですけれども。

○ 相磯専門委員

普通そうです。

○ 義澤専門委員

いかがですか、要求しますか。

○ 相磯専門委員

ここは取り下げましょう。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 相磯専門委員

**Fischer** ラットでよく出てくるもので、雄にも非常に強い変化がみられます。この変化による動物の死亡を増加させる化学物質もあります。

○ 上路座長

37 ページの (4) ですけれども、ここについては表の……。

○ 義澤専門委員

その前にいいでしょうか。

○ 上路座長

はいどうぞ。

○ 義澤専門委員

膀胱発がんのお話で、そのメカニズムは検体による膀胱粘膜への細胞障害が原因と考察をしています。尿中に排泄される検体そのものか、あるいは代謝物が刺激になって障害を起こしたということは容易に考えられるのですが、よくラットで起こるのは、尿中のパラメータの変化です。pH が変わったりとか。尿中に結晶ができて、もっとひどくなったら、膀胱内に結石ができたりするのですが、本剤の毒性試験ではそういう病変はみられていません。尿中に結晶が出て、それが刺激になって障害を起こしたのかなと最初は私は思っていたのですが、このラットの毒性試験、90 日の毒性試験と 1 年の試験で尿検査を実施していますが、尿検査ではそのような異常が全く認められていないのです。だから、もう少しメカニズムを考察してほしいと思っています。

相磯先生、いかがですか。尿検査、マイナスなのですよ。

○ 相磯専門委員

そここのところで、異物発がんの可能性を否定してほしいということですね。

○ 義澤専門委員

難しいですが、どう思われますか。

○ 上路座長

平塚先生、排泄のところでは何か言ってこなかったですか。

○ 平塚専門委員

ちょっと最初の私の説明が不十分な点もあったかもしれないのですが、尿中代謝物、先ほどから義澤先生のほうからおっしゃられている、先ほどの代謝 110 ページでもよろしいですし、代謝の 39 でもいいのですが、尿中の 5% TAR 以上の代謝物というのはアミノフェノール誘導体なのですね。当然、ここに出されている申請者が証明しているのは、硫酸抱合体なわけですね。また、当然、硫酸抱合化が起こるといことは、グルクロン酸抱合体がもちろんあっても全然不思議ではないわけですね、そういったものの尿の pH によっては、自然に加水分解をしてアミノフェノールに行くということも化学的には考えられないわけではありません。

したがって、私もちょっと専門でないのでわからないのですが、長期間さらされていると、徐々にかもしれませんけれども、そういうアグリコンが出てくるといことは必ずしも否定はできないと。また、硫酸抱合体自身、これは塩をつくると非常に不溶性にもなりますので——無機塩ですね。無機塩と。そういった場合に、例えば先ほど義澤先生がおっしゃったようなことも起きるのかもわからない。ちょっとそのあたりは私は判断をしかねるところですが、そんなふうに思います。

また、先ほどの変異原性試験のところでは、遺伝毒性を調べられている L、M、N というこの代謝物の構造式、こちらのはやっているのですが、こちらのアミノフェノール類についてはどうかというの、先ほどの義澤先生のお話を聞いていて、ちょっと疑問に思いました。

○ 田村専門委員

門外漢かもしれませんがよろしいでしょうか。

むしろ、遺伝毒性は、今、平塚先生がおっしゃった膀胱癌を、義澤先生が疑っていらっしゃる膀胱癌との関係を見るのであれば、アミノフェノールのほうの代謝物をこの表 35 に化合物が入っていないと、エンドポイントとして違うのではないかと私は拝見して思いました。植物代謝の代謝物を見て遺伝毒性をやっているのですが、平塚先生が今おっしゃったように、長期毒性の癌との関係でそれが疑われる動物で出ている代謝物 H、I とか K の遺伝毒性のデータがここにあってしかるべきかなと思ったのですが、それは先生方の御意見をお伺いしたいところです。

○ 上路座長

難しいですね、これは。

○ 林副座長

よろしいですか。

○ 上路座長

はい。

○ 林副座長

非常に難しい話なのですけれども、今、遺伝毒性でこれまでやられてきたのは、植物だとか土壌、環境代謝、それから混在物、そういうふうなものについて、それも、かつ動物のほうで余り認められなかったようなものについて、大体遺伝毒性は追加でやっていたのですね。だから、そういう意味からすれば、今回のこの選択というのは、今までの流れからすれば、そんなに間違っていないというふうには思います。

それと、やはりがん原性のところをどこまでそのメカニズムを追求するかということも、ちょっとそれは考えておかないといけないのかな。やはり増えているのは事実なので、そのメカニズムを確かにどこまで言うのか。今のメタボライトまで何か試験をして、それで云々するというのは、それはちょっとかなり難しいことだと思うし、今の例えば H、I、K のようなものががん原性をもう一度するというのは、これはまず不可能だし、要求もできないことだとは思っています。その辺のところは今のこの本当にお二方のエキスパートジャッジに待つところは大きいということかなと思います。

○ 相磯専門委員

よろしいですか。

○ 上路座長

はいどうぞ。

○ 相磯専門委員

やった限りで遺伝毒性はないというだけで閾値が設定できるということですか。何らかのメカニズムというか、どういう経路でというものが何かないと、なぜこの剤で膀胱発がんしたのだというところが全く出てこないですね。

○ 上路座長

そこは、今遺伝毒性の試験からはとても読み切れないということで、膀胱発がんのところはやっぱりなぜと先生方が疑問に思っているところがあるので、それは申請者のほうにどういうことを考えていますかということは聞けるのじゃないですかね。

○ 相磯専門委員

義澤先生、いかがですか。

○ 義澤専門委員

大きな問題だと思うのです、発がんですからね。だから、そこは申請者に質問すべきことだと思います。尿検査はマイナス、結晶も出ていません。だから、その書かれている異物発がんは否定せざるを得ないのですよね。ここで彼らはどう考えるか。検体あるいは代謝物が直接膀胱上皮に障害性を起こしたと考察するのかどうか。

○ 上路座長

そうですね。

○ 義澤専門委員

そこで遺伝毒性がどう絡んでくるかは、また投与期間等の問題もありますし、コメントアッセイではネガですが、投与期間、暴露量が全然違いますので、そこをどう考察するのかです。

○ 林副座長

投与量について、1 つは、今ここでやられているのは、現状での標準的な試験方法なのでですね。それで、廣瀬先生、多分、追加コメントをしてくださると思うのですが、前回のときはちょっと様相が違っていたということがあるかと思います。だから、現状での一番新しいプロトコルでこれはなされた試験だということは、言い加えておければと思います。

○ 上路座長

廣瀬先生、お願いします。

○ 廣瀬委員

この膀胱の発がんのメカニズムについてですけれども、いろいろ考えられるのですよね。確かに、石ができたりあるいは結晶ができたり pH の影響だとか、そういうのも一つの発がんのメカニズムですけれども、それ以外にも化学物質の本体あるいは代謝物が直接膀胱に影響して、ここに書いてあるようなアポトーシスあるいは上皮の壊死を起こすと。それに対して反応性の過形成が起こってくる。こういうメカニズムを示す膀胱発がん物質も確かにあるのですね。

後にこのメカニズム試験が出てきますけれども、その際にやはり、28 日ですけれども、初期変化を見て——これ、42 ページから 43 ページになりますけれども。この初期にやはり膀胱粘膜に空胞化だとか壊死、アポトーシスがあるということですので、これは十分にあり得るメカニズムで。ただ、これ以上にメカニズムを何だと言っても、なかなか恐らく答えられないと思うのです。ですから、私自身はこれだけあれば許される範囲かなと思うのですね。

ちょっと腑に落ちない点が 1 つあるのですけれども、それは 90 日試験で何も膀胱に変化が出ていないと。これが非常に腑に落ちないのですよね。1 年間では 200 ぐらいで乳頭腫が出る。それから、後で出てくるメカニズム試験で、100 ppm で 28 日間で膀胱の変化が出てくるのに、90 日間では何も出てこないというのは、これは常識的に考えるとあり得ないので、本当に何もなかったのかということ、これは確認してもらったほうがいいですよ。膀胱、ホルマリンを入れて膨らますと非常に見やすいのですけれども、恐らく 90 日試験なのでそれをやっていないと思うのですよね。ですから、そういう場合には非常に膀胱の変化というのは見にくいので、恐らく見過ごしているという可能性がありますので、そこは確認してほしいなと思っているのです。

○ 上路座長

ありがとうございます。

そうすると、膀胱癌の試験結果、90日と慢性のところの試験結果の違いとか、あるいはなぜそういう膀胱発がんが見られたのかというような発現の考察、これを要求するということ……。

○ 堀部課長補佐

今、廣瀬先生の御発言では、なぜ発がんしたかについてはこれで……。

○ 上路座長

もういいと。

○ 堀部課長補佐

わかっているというふうにおっしゃったと思うので、ただ、90日……。

○ 上路座長

90日とその違い。わかりました。

○ 堀部課長補佐

のところで所見が見られなかったことの確認だと思ったのですが、先生方がそれを御納得されるのかどうかはわかりません。

○ 義澤専門委員

90日の報告書はどう書いていますか。たしか、長期はホルマリン入れたと記載されていました。

○ 堀部課長補佐

ちょっとプロトコールを確認しますので、少しお時間ください。先へもし……。

○ 上路座長

じゃ、そのところが少し残っているということで。

その次の(4)の18カ月のマウスのところですが、ここについては問題ないみたいです。

ここで終わりますね、発がん。慢毒から発がんのところを書いてありますけれども、よろしいですね、あとは、先生は、義澤先生と相磯先生、いいですか。

それと、発生毒性のほう、ラットの40ページのところからお願いします。あれっ、ここ説明したっけ。

○ 堀部課長補佐

38からです。

○ 上路座長

すみません。お願いします。38からです。

○ 横山評価専門官

11行目からラットの2世代繁殖試験です。親動物及び児動物で脾臓における病理組織学的変化が30ppmで認められておりまして、無毒性量はその下の3ppmと考えられて



おります。毒性所見は表 33 のとおりまとめさせていただいておりますが、繁殖能に対する影響は認められないと考えられております。

40 ページ、「事務局より」で、副腎と胸腺の重量について御意見を伺っており、義澤先生からは御了解の御意見をいただいております。

40 ページの 3 行目からラットの発生毒性試験です。母動物で体重増加抑制、摂餌量減少、脾臓の腫大、暗調化などが認められております。胎児において肋軟骨不連続を有する胎児数が増加しておりますが、腹当たりの発生頻度に有意差は認められなかったことから、検体投与の影響ではないと考えられたというふうに評価書のほう、まとめさせていただいているのですけれども、堀本先生のほうからこの点につきまして確認事項をいただいております。41 ページになりますが、この増加は検体投与に影響したものと判断するのかわか、検体投与の影響による変化であっても、発生毒性学上意義がないと判断するような所見を記録し評価することの根拠を明確にすることというふうにいただいております。

41 ページの 2 行目からウサギの発生毒性試験でございます。母動物において摂餌量減少とそれに伴う体重増加抑制及び脾臓の暗調化が認められております。体重においては低体重が認められておりまして、催奇形性は認められないというふうに考えられております。

堀本先生から、変異胎児を持つ雌の数、抄録の誤りについて御指摘いただいております。ありがとうございます。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

まず、最初のほうのラットの 2 世代繁殖、これは特段の意見がないようです。

発生毒性のところでラットのほうで、堀本先生からですけれども、発生毒性学上有害と判断される変化ではないと考えられたということに対して、なぜそういう判断をしたのかということ……。

○ 堀本専門委員

ちょっと補足説明しましょうか。

○ 上路座長

お願いします。

○ 堀本専門委員

その前に、用語のところ、40 ページの 9 行目のところの肋軟骨不連続を骨格異常という形で書いてあるのですが、これは骨格変異なので、「変異」に直していただくのと、あえてこのところを議事録に残すという意味でいいますと、9 行目から 12 行目に関しては、申請者側はこういうふうな考察はしていないと。これは事務局とこの委員会です。申請者側はここの考察で、影響ないだろうという形でまとめるということです。申請者側はここの考察に関しては、下でずらずら書いているのですが、要するに、最高用量は背景データよりも多く出ているから、検体投与によるものじゃないとは否定できないという二重否定で書

いてあって、なおかつ考察の中で、検体投与による影響であっても、この変化は要するに有害でも何でもない変化ですよという形で、自己否定している。一生懸命、所見をとって、評価して、検体投与によるものかもしれないけれども、これは関係ないですよという、要するに自己評価しながら自己否定しているという考察になっているのですね。

ですから、評価するのであれば、どうして自己否定するのかなというところで、本来、自己否定するのであれば、最初からそういうものを評価の対象にしなければいいのではないかとこのころの考えを聞きたいというところだったのですが、それはあえて聞かなくてもいいといえばそうで、そういう意味では（私の独自の判断としては）、エキスパート判断としては、頻度は多いですけども、出ている母体の頻度から見れば有意差はないということを考えれば、あえて取り上げてどうのこうのと考察は必要ないんじゃないかという考えの事務局案に同意しますということですね。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。結局、対照群がすごく出ているのですよね。対照群自体が。

○ 堀本専門委員

そうですね。これ自体は、自己否定しているように、施設によってとったりとらなかったり、こういうふうな、ここまで所見は、本当に変異もわずかな変異を記録して評価するかどうかというところなのですけどもね。出てしまったから、要するに何か否定しているところであるので。

○ 上路座長

わかりました。そうすると、先ほど直してくださった「骨格異常」を「骨格変異」に直すというところだけになりますね、先生からの。

○ 堀本専門委員

そうですね。それでいいと思います。

○ 上路座長

わかりました。

福井先生、何か。

○ 福井専門委員

堀本先生と同意見です。

○ 上路座長

同じでよろしいですか。ありがとうございます。

そうしますと、確認事項のところも、一応変だなと思いながらも御同意いただいたということになると思います。

あと、次のウサギのところも記載誤り、これは直していただいたと……確認するというで。数ですね。

○ 堀本専門委員

抄録の間違いをどこまで親切に指摘するかどうかということだと思います。

○ 上路座長

わかりました。

それと、遺伝毒性のところは先ほど済んだということになります。

42 ページのその他の試験のところをお願いします。

○ 横山評価専門官

12 行目から膀胱の細胞増殖活性の検索が行われております。

結果につきましては 43 ページになりまして、100 ppm 以上投与群の雌雄で膀胱の粘膜上皮細胞空胞化、単細胞壊死／アポトーシスが、300 ppm 以上投与群では粘膜上皮細胞の肥大が有意に増加し、1,000 ppm 投与群では粘膜上皮細胞の過形成を示す動物も雄 2 例、雌 1 例認められました。これらの所見から、形態的な初期変化としては、粘膜上皮細胞の空胞化や壊死及び肥大が生じ、続いて過形成が起こると考えられております。

膀胱粘膜上皮の増殖活性について PCNA 標識率を計測した結果、形態的变化が認められた 100 ppm 投与群から PCNA 標識率が増加し、300 及び 1,000 ppm 投与群の雌雄では有意な増加となったことから、28 日間投与では 100 ppm 以上で細胞増殖の亢進が示された。こちらにつきましては、先生方に御修文いただいたところでございます。

あと、要求事項といたしまして、代謝物の腎排泄の両側面からの考察をしてくださいということでした。

17 行目から肝薬物代謝酵素誘導試験（ラット）になります。1,000 ppm 投与群の雌雄で慢性肝細胞肥大及び胆管過形成が認められ、200 ppm 以上投与群の雌雄で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が観察されました。薬物代謝酵素活性を測定した結果、200 ppm 以上投与群の雌雄でミクロソームたんぱく量、シトクロム P450 含量、ECOD 活性、PROD 活性、4-ニトロフェノール、4-ヒドロキシビフェニルを基質とした UDPGT 活性が有意に増加しております。肝重量増加及び肝細胞肥大は、これら酵素の誘導と関連する変化であると考えられ、また甲状腺ろ胞上皮細胞肥大も CYP あるいは UDPGT 誘導に関連するものと考えられております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

42 ページからですけれども、先ほど廣瀬先生が解説していただきましたので、ありがとうございました。

箱の中ですけれども、要求事項の代謝物の腎排泄の両側面から考察をしてくださいということなのですけれども、これはどうしましょう、相磯先生と義澤先生。

○ 義澤専門委員

先ほどの廣瀬先生の御意見もあって、膀胱発がんに関してはメカニズムは十分説明されているという理解ですので、必要ないですね。医薬品の話ですけれども、メカニズム研究

としては、何か不十分だなという気はします。代謝物、必ずこれは考えなきゃいけないことだろうと考えます。しかし、部会として必要ないという判断ならば、いいと思います。

○ 相磯専門委員

よろしいですか。

○ 上路座長

はい。

○ 相磯専門委員

36 ページ、評価書の表 29 で、これ、移行上皮癌が高用量群 50 匹中の 26 匹、30 匹近く出ています。雌のほうも同じように、50 匹中の 40 匹近く出ています。ここまで癌が出ているとなると、やっぱりもう少し考える必要があるのじゃないかなと思いますが。

この剤の細胞毒性はどうなのでしょう、林先生。アポトーシス等が出ているというお話なのですけれども。

○ 林副座長

少なくともこれ、41 ページ、42 ページのところの *in vitro* の染色体異常試験、見ていただいても、それ、上のほうは 160 $\mu$ g/mL まで一応試験が成立していますので、そんなに強いものではないのかなというふうには思います。

それとまた、*in vivo* のほうの、これはマウスなのですけれども、これも 2,000 mg/kg まで打っていて、それで一応、最高用量まで観察されているということなので、こちらについても、少なくともこれは骨髄がターゲットですけれども、そこではそんなに強いものではないということは言えるかと思います。

○ 相磯専門委員

膀胱の粘膜上皮に対しては全く未知数ですね、今のところは。

○ 林副座長

もし、膀胱のほうの粘膜上皮で強い毒性があれば、コメントの結果のところには何かそれを示唆するようなデータが出てくると思うのですけれども、今この抄録を見る限り、そういうものはないというように思います。それで、もし本当にアポトーシスなんかが出てくれば、よくヘッジホッグというような名前と呼ばれるのですけれども、ほとんど DNA がバラバラになったような形の像が得られるのですけれども、ここにはちょっとその記載がないので、わからないですけれども、あれば普通は記載しますので、なかったのかなというふうには思います。

○ 相磯専門委員

そうしますと、この 42 ページのその他の試験の膀胱の増殖活性の検索で、28 日試験でアポトーシス、単細胞壊死が出てきているのですけれども、この辺についてもどう解釈していいのかわかりませんね。

○ 義澤専門委員

細胞障害性ですね。

○ 相磯専門委員

はい。

○ 義澤専門委員

明らかに細胞障害性です。これは明らかなアポトーシスですから、DNAにも傷をつけていることは間違いありません。私のつたない経験ですが、膀胱粘膜の培養細胞系を使って障害性を見たりとか、それから1週間——これは300 ppmやっているんですかね。もっと高用量で1週間やると、恐らく膀胱に変化が出てくると思います。これは私の推察です。それとか、膀胱へ直接本剤を注射して、直接的な障害性がないかどうか検出するという方法など、メカニズム研究をしようと思えばいくつか方法が考えられます。ただ、そこまでは要求しなくてもいいと思います。

○ 上路座長

すっきりしない。

○ 義澤専門委員

しかし、ADI設定には関連しないと言っていいです。

○ 上路座長

しないのですけれどもね。

○ 義澤専門委員

ただ、ターゲットは発がんですよ。

○ 上路座長

発がんだからね。

○ 小泉委員長

ちょっと素人が言ってよろしいですか。

○ 上路座長

はい。

○ 小泉委員長

私はヒトのことしかちょっとよくわからないのですが、ベンゼン環にアミノ基とかニトロ基とかを持つ化合物に暴露された人は、膀胱癌が出るというのが特徴的なのです。ところが、作業員というのはほとんど吸入暴露で、非常に高濃度の暴露、大量暴露をしたときには発がんは起こるのですが、潜伏期が非常に長いのです。少なくとも10年以上と言われる。10年から30年という間隔を経て発症すると言われていたのです。したがって、私、この細胞活性の検索を見ていると、非常にわかりやすいのは、100 ppm以上では何か起こりそうだと。明らかにわかるのは300 ppm以上という、まず投与量が問題です。

それともう一つ、先ほど先生が言われた36ページのこの表を見ていると、高濃度では確かに2年間やったときに非常に大量発生している。移行上皮癌が出ていると。ところが、30以下はもうほとんどゼロですよ。したがって、私は投与量とそれから暴露期間、これが大きく膀胱癌の発症に依存しているのではないかなという気がいたします。

先ほど、90日間の100 ppmの問題、出ましたけれども、ただ、あれも本当に試験していないのか、あるいは実際に出なかったのかというのはわからず、90日間では出ない可能性はあるかと思えます。こういうことをすべて勘案すると、その可能性は高いのではないかなという気がいたします。

以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。すると、高用量は出る可能性があると言えますね。

そうすると、量的な閾値はとれるということになりますね。

○ 義澤専門委員

量的な閾値はとれると思います。

○ 上路座長

とれると。そういうまとめ方はできますよね。発がんはするけれども、閾値はとれますよという。

○ 義澤専門委員

もちろんそうです

○ 上路座長

できますね。

○ 義澤専門委員

とれます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと、全体を……。

○ 堀部課長補佐

ちなみに、先ほどの90日でどういう見方をしたか、膀胱をどう見たか、1年との差なのですけれども、1年のほうのプロトコールには、膀胱にホルマリン注入をしましたとはっきり書いてあるのですが、90日のほうにはその記載はないので、見方が違う可能性は高いと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

あと残っているのは、平塚先生からの要求事項、これを整理させていただかなくちゃいけないのだ。平塚先生のところで、8ページからなのですけれども、標識位置によって違う……。

○ 平塚専門委員

これは先ほどの中に多分含まれるのかなということで。

○ 上路座長

わかりました。

○ 平塚専門委員

ですから、8、9はもうオッケーです。

それから、13ページについても、1番、2番については、特に構造同定ということなので、例えば(2)については、根拠といってもスペクトルデータさえあればわかるので、私、ちょっとそれを見ることができなかつたので、できればそれを示していただだけで全く構わないです。あるはずだと思うのですが。もしあれば。なくても、もちろんそれは問題ありません。1番については結構です。

○ 上路座長

はい。3番目。

○ 平塚専門委員

3番は、先ほどの……。

○ 上路座長

さっきまとめていただきました。

○ 平塚専門委員

ええ。メトヘモグロビンとの関連ですから、そこに含まれているということで、もう済んでいるものと思っています。

それから、4番についてなのですが、特に膀胱というわけではないのですけれども、実際にグルタチオン抱合体ができていう、そしてそれがS-メチル体とグルタチオン抱合体をトータル足し合わせたのが実際に生成している量というふうに考えられますので、でき得れば、生成が予想される、ここに書いてあるとおりの形でお尋ねいただければと思います。もう答えはそういう意味では決まっているとは思いますが、できれば念のためちょっとお聞かせいただければと。それは必要ないよと先生方、もしありましたら、取ることももちろんやぶさかではありません。

○ 上路座長

部会のほうとしても、要求事項としてそんな代謝物をきちんと決めなさいというあれはないのだけれども、やっぱりこういういろんな毒性との関係で見ておかなくちゃいけないよということを部会として非常に気にしているということを申請者に知ってもらうということは、必要なのかもしれないね。

○ 平塚専門委員

ありがとうございます。メッセージとしてですね。当然スペクトルできちっとしていると思いますけれども、やっぱり構造が示されていれば、その構造でなければいけないわけですから、わからなかったら示さなくていいと思うので。

○ 上路座長

そうですね。

○ 平塚専門委員

そういった観点で確認をさせていただきたいと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

全体を通しまして何か。随分いろいろ御議論いただきましたけれども。

廣瀬先生、何かありませんか。大丈夫ですか。

小泉先生、何か。

○ 小泉委員長

結構です。

○ 上路座長

結構ですか。

それで、幾つか要求事項が残ったのですけれども、どうしましょう。食品健康影響評価のところに関しましては、ADIを決めるところのいわゆるイヌの慢性毒性のところに関しては、この表からいって、一番そこところは問題がないというふうに判断するのですけれども、いかがでしょうか。ADIを決めておいて、それでなおかつ質問事項、要求事項をまとめて、それで後からまたそれを戻していただいた段階で見直すということもできると思うのですけれども、ADIの決定に関して。

林先生、いかがいたしましょうか。

○ 林副座長

今の座長の方向でいいのじゃないかと思えますけれども。

○ 上路座長

よろしいですか。

ADIに関したところについてはコメントがないものですから。ただ、幾つかの問題点があったということは事実です。

ということで、食品健康影響評価のところを、すみませんけれども、ちょっと読み上げてくださいますか。

○ 堀部課長補佐

先生、お帰りのお時間が関連する先生方がいらっしゃるので、全体説明したところは省略させていただいて、途中からにさせていただきます。

○ 上路座長

はい、結構です。

○ 横山評価専門官

すみません。そうしましたら、議論していない部分としまして、45ページの36行目から暴露評価対象物質の選定についてなのですけれども、農産物及び魚介類中の暴露評価対象物質としてはイプフェンカルバゾン（親化合物のみ）と設定したと。

各試験における無毒性量などは表38にまとめさせていただいておりますが、続いて47ページにいただまして、この中でラットにおける90日間亜急性毒性試験の雄で無毒性量が求められなかったのですが、より長期の試験であるラット1年間慢性毒性試



験及び 2 年間発がん性試験において、より低い用量で無毒性量が求められているので、ラットにおける無毒性量は 0.110 mg/kg であると考えられました。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値がイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の 0.0995 mg/kg 体重/日であったので、これを根拠として、安全係数は 100 で除して 0.00099 mg/kg 体重/日を一日許容摂取量と提案させていただいております。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

今御説明ありましたように、47 ページに、ラットに関しては、1 年間の慢性毒性、それから 2 年間の発がん性試験で、より低い用量としての 0.11 があると。それともう一つ、イヌの 1 年間慢性が 0.0995 という値があって、イヌのほうが低いので、イヌのほうを採用して、それに安全係数 100 で割ったということを ADI として提案されております。

これについて何か。よろしいでしょうか。よろしいですか。

ということで、たくさん要求事項を事務局のほうでまとめていただかなくちゃいけないのですけれども、それを見せて、申請者にどういう形で出すかを決定していただくと。そして、一応 ADI はこの 0.00099 という値でこの部会では決定させていただいたということになります。ということです。

最後に皆さん方、御意見等ございますでしょうか。

なければ、事務局のほうから何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

1 つ確認ですけれども、出された要求事項に対する回答の確認ですが、もう一度部会を開いて確認していただく必要があるか、メールで御覧いただいて、問題があれば部会という形か、どちらがよろしいですか。メールでまずということによろしいですか。

○ 上路座長

メールでよろしいですね。お願いします、それで。

それと、堀部さんのほうから何か。

○ 堀部課長補佐

あとは日程のみですけれども、よろしいでしょうか。と申し上げても、今後の開催日程は未定でございます。実は、2 年間の専門調査会、専門委員の任期がこれで一応 3 月末で終了ということでございまして、4 月以降、また仕切り直しをさせていただくということになります。2 年間、どうもありがとうございました。また 4 月以降の日程につきましては、もう近々、日程調整の御連絡を差し上げますので、どうぞよろしくお願いいたします。どうもありがとうございました。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。御協力に感謝いたします。ありがとうございます。

今日はありがとうございました。