

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 三 部 会 第 16 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成24年3月21日（水） 13：58～17：26

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- （1）農薬（チアクロプリド）の食品健康影響評価について
- （2）その他

4. 出席者

（専門委員）

三枝座長、納屋副座長、石井専門委員、臼井専門委員、川合専門委員、
佐々木専門委員、高木専門委員、津田専門委員、永田専門委員、八田専門委員、
増村専門委員

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、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、
横山専門官、高畑技術参与、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 チアクロプリド農薬評価書（案）（非公表）

資料3 チアクロプリド論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻より若干早いのですが、冒頭からお越しいただく先生方は皆さんおそろい
でございますので、ただいまから第16回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は評価第三部会の先生11名全員に御出席をいただく予定でございますが、先ほど
御連絡がございまして、津田先生が15時を少し過ぎるぐらいに御到着の御予定、それか
ら、佐々木先生も30分ほど遅れておみえになるということでございますので、現時点で
は9名の先生方にお越しいただいております。また、食品安全委員会からは4名の委員
が出席をしております。

それでは、以降の進行を三枝先生、よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

本日は年度末のお忙しい中お集まりいただきまして、ありがとうございます。

本日は農薬チアクロプリドの食品影響評価について審議したいと思います。本日は親委員会の先生方にも積極的に審議に御助言いただきたいと思います。よろしくお願いいたします。それから、開催通知でも記載しましたがけれども、本日はクローズドで行いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、資料の確認を事務局からお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

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、先生方の名簿に続きまして、資料 1 は農薬専門調査会での審議状況一覧、資料 2 は本日御審議をお願いいたします農薬チアクロプリドの評価書案のたたき台、資料 3 は振り分けのときに用いました論点整理ペーパーでございます。

本日の配付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出ください。

○ 三枝座長

皆さん、資料はよろしいでしょうか。

資料はそろっているようですから、それでは、事務局のほうから説明を横山さん、よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

よろしくお願いいたします。それでは、資料 2 をお願いいたします。

まず審議の経緯で 4 ページ、お願いできればと思います。チアクロプリドは 2001 年に初回農薬登録されております。今回適用拡大申請に関連しまして、2011 年 10 月に厚生労働大臣から意見聴取されたものです。また、ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているものでございます。

7 ページをお願いいたします。チアクロプリドは 6 番にお示しするような構造の化合物でございまして、ネオニコチノイド系の殺虫剤で、本剤は昆虫において中枢神経シナプス後膜のニコチン作動性アセチルコリン受容体に結合して、ナトリウムチャネルを開放し続け、神経細胞に連続的な異常興奮を起こすことにより殺虫作用を発現すると考えられております。

9 ページ、お願いいたします。動物体内運命試験について御説明させていただきます。

まず、ラットの試験です。単回静脈投与と経口投与で試験がなされておりました、オートラジオグラフィーにより分布が検討されております。組織中残留放射能濃度は表 1 にお示しさせていただいたとおりで、包皮腺、副腎、外涙腺などの腺組織で残留放射能濃度が高いという結果が得られております。

10 ページになりますが、永田先生から御意見いただいております、単回静脈内投与

の実験はラット 1 匹のデータなので参考資料としたほうがよいという御意見をいただいております。

続きまして、10 ページの 4 行目から、こちらラットの試験で、標識化合物といたしましてピリジニルメチル基の標識体を使って試験が実施されております。単回経口投与と反復経口投与で試験が実施されております。

まず、13 行目から血中濃度推移でございます。1 ページおめくりいただきまして 11 ページ、永田先生から御意見いただいております。表 2 のデータは疑わしいということで、100 mg/kg 投与群の AUC が低過ぎるという御意見をいただいております。表 6 というのは、ラットの試験の 3 番というもののなのですけれども、14 ページにある表との比較で、この (2) の試験はピリジニルメチル基の標識体の試験なのですが、(3) の試験はチアゾリジン環の標識の試験で、これらの比較でちょっと差異があるというような御意見をいただいているかと思えます。

続きまして、11 ページの 6 行目から吸収率ですが、60.4 から 68.8%と算出されております。

11 行目からは分布になります。こちらにつきましても、結果については表 3 にお示しさせていただいております。11 ページの 17 行目、下のほうになりますけれども、単回経口の 100 mg/kg の雌雄のデータが大きく異なっていて、雌のほうが雄より 10 倍ほど高くなっているという点につきまして先生から御指摘いただいております。

12 ページ、お願いいたします。代謝でございます。尿中の主要代謝物は代謝物 7、糞中の主要代謝物は 1 という結果になっております。詳しい結果につきましては、表 4 にお示しさせていただいております。

13 ページ、お願いいたします。排泄の試験でございます。尿への排泄率は 53.0 から 68.1%TAR、糞への排泄率は 9.12 から 39.1%TAR で、主要排泄経路はいずれの投与群でも尿中とされております。

12 行目からになりますが、表 5 の 100 mg/kg 体重投与群の雄のデータ、糞とカーカスが表 9 のデータと大きく異なっているので、考察を要求しますということで先生からいただいております。こちらの表 9 につきましても、3 番のラットの試験で表 9 は 15 ページになりますけれども、これもまた別の標識体で実施した試験との比較で異なっているという御意見をいただいているところでございます。

また、別途試験が実施されておまして、呼気中の排泄ですね。こちらは 0.05%TAR という結果になっております。

13 ページの 18 行目からラットの 3 つ目の試験でございます。こちらがチアゾリジン環のエチレン基を標識したもので試験が実施されております。

14 ページ、お願いいたします。まず、血中濃度推移につきましてパラメータなど表 6 にお示しさせていただいたとおりの結果でございます。吸収率につきましては 11 行目からになりますが、低用量群で 79.6 から 84.3%、高用量群で少なくとも 68%と算出され

ております。分布につきましては、肝臓及び腎臓で比較的放射能が多く認められております。

23 行目から代謝になります。おめくりいただきまして、15 ページになりますが、尿中では親化合物のほかに 16 種の代謝物が、糞中では親化合物のほかに 4 種の代謝物が検出されております。12 行目からになりますが、永田先生から表 8 のこの代謝産物の種類と代謝量の割合が表 4、先ほどのラット 2 の試験のもののデータと大きく異なっているということで御意見をいただいております。

15 行目から排泄でございます。主要排泄経路は尿中と考えられております。

16 ページになりますが、永田先生から 2 点御意見いただいております。ラット③の 1997 年の試験ですが、なぜ雌における 100 mg/kg 体重投与実験結果が載せられていないのでしょうかという御意見で、こちらにつきましては、抄録に雄のデータだけ載せられておまして、報告書についても確認をいたしましたところ、やはり雄だけで試験が実施されておまして、現時点では雄だけで試験を実施した理由などについてはわかっておりません。

また、もう一つの御意見はラット 2 の試験で、雌雄ともデータが示されているが、データの信憑性がかなり低いので別の実験あるいは新たな実験により、さきに述べた矛盾点を明確にする必要があるという御意見をいただいております。

16 ページの 5 行目からになりますが、まず (4) としてヤギの試験、1 ページおめくりいただきまして、(5) として産卵鶏の試験ですが、こちら JMPR の評価書または豪州の評価書に記載がございましたので、追記をさせていただいているところでございます。

まず、16 ページの 5 行目からの泌乳期のヤギを用いた試験でございます。3 日間の反復強制経口投与で試験が実施されました。最終投与後 6 時間に 48.3% TAR が尿中に、4.5% TAR が糞中に排泄され、乳汁中に 0.93% TAR が移行しました。可食部組織及び臓器からは 5.6% TAR が回収されております。主要代謝物は肝臓で 8 が 12.3% TRR、代謝物 12 が 10.1% TRR 認められております。

17 ページ、産卵鶏の試験でございます。3 日間反復強制経口投与で試験が実施されました。最終投与後 6 時間に 75.4% TAR が排泄され、卵中への移行は 0.06% TAR という結果です。主要代謝物としては筋肉で、11 が 10.9% TRR 認められております。この表につきましては、代謝物 11 なのですが、JMPR の報告書中、代謝物 9 というような記載もあったのですが、ほかの豪州の評価書も確認した上で 11 というふうに整理をさせていただいている旨、事務局からということで記載させていただいております。

動物については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。永田先生、いろいろコメントいただいておりますけれども、よろしく願います。

○ 永田専門委員

問題としては、データ間に、各実験間に統一性がないデータであると。そのバックグラウンドとして今お話しあったように、ラベル体の場所が違うというのが確かにあるのですけれども、それにしてもちょっと大き過ぎると。それで、一番私が見て思ったのは、この 10 ページの動態学的なパラメータですけれども、これは単回投与の $T_{1/2}$ ですね。要するに半分の濃度に落ちる時間の値が雄、雌でかなり違うというのがここで見えると思うのですが、実はこっちの抄録、代謝の 30 ページ、31 ページをあけていただきたいのですが、ここに今言いました各パラメータのもともとの血中の剤の減衰のデータが載っていますが、これから見ると雄、雌もほとんど同じというのがわかると思うのですね。それから、そこに AUC なのですが、この代謝の 30 ページに載っている AUC、これは相対濃度でしてありますけれども、実質濃度でやると次の 31 ページと 32 ページに実質濃度があります。そうすると、低用量に比べてやはり 100 mg の高用量の場合、換算の濃度が 10 倍ぐらいやっぱり違うと。10 倍以上ですね。そうすると、ここのパラメータに出てくる血漿中の $T_{1/2}$ ですね。それから AUC の濃度というのは、これは間違いじゃないかというふうに判断しました。

先ほどのもうちょっと先の別のデータでも AUC は 1,000 何ぼというデータが出ておりましたので、それからあわせると、これは恐らく実験のデータ整理で取り間違えか何かで、恐らくそういうデータをきちっと確認しないで出したんじゃないか。こちらのデータはきちっとしていますので、これからすると、きちっととれると思うのですね、値は。だから、もう一度このデータを要するにきちっと見直して正しい値を出すということを一応要求したいというふうに思います。

それから、もう一つ問題なのはいわゆる代謝産物が実験間で代謝産物の種類と、それから代謝量の比が全然違っていると。それで、例えば 12 ですね。評価書のたたき台の 12 ページに載っておりますが、ここのところ、異様に代謝産物がたくさんあって、実際把握は非常にしにくいのですが、もう一つの実験、15 ページですね。ここのところ、ラベル体が違うといっても代謝産物は基本的に同定されたものは同じでないとおかしいということを考えて、ここの表 8 に出してある代謝産物は数値の高い 20 番のナンバーのものがかなりここに主代謝産物と出ていますけれども、前の表 4 は、これは 10 番台のしか出ていないのですね。だから、ここら辺のところ、実験の日をちを見ても 1 年か 2 年ぐらいの違いしかないのに、これだけのこの数値の違いが出るというのが要するに理解できないといえますか、データの信頼性がないというふうに私は判断しました。

剤自身は先ほどの代謝の抄録の 30、31 ページにありますように、非常に吸収が早くて消失も早いということで、若干特異的な臓器に蓄積傾向はありますがけれども、剤としては大きな問題、要するに動態的な問題としてはないんじゃないかというふうに考えました。

一応以上です。

○ 三枝座長

どうもありがとうございます。今、永田先生から御指摘ありましたように、このもとの

データと抄録についているこの表の表記とかなりギャップがありそうなので、その辺を事務局から申請者に確認していただいて、この数値がこれで本当に正しいかどうかをまず確認していただきたいと思います。

それで、もしこのとおりだというのであれば、永田先生にそれをまず確認していただいて、それで余りにも矛盾が多いようでしたら、先生御指摘のように、その結果を見て再実験なりを要求すると、そういう段取りでよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

はい、それで結構だと思います。

○ 三枝座長

そうしたら、事務局のほうからまずデータ、この抄録に載っているデータが本当にもとのデータを反映しているかどうかを確認していただいて、それで、その確認結果を永田先生に一応確認していただいた上で次のことを考えるというふうにしたいと思います。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 三枝座長

あと先生、今もおっしゃいましたけれども、ラベルの位置が違ってこれほどデータがぶれるというのは私も考えにくいように思うのですけれども、その辺は。

○ 永田専門委員

いわゆるこの構造のところですね。7 ページのところ、いわゆるこのところ、中が簡単に切れるかどうかかなのですね。私は化学的なことはわからないのですけれども、そんなに要するに簡単に切れるようにはちょっと思えないのですね。代謝産物も環が開くというのは結構あって、一部切れるというのはあるのですが、感じからして違いというのは単純にここ真ん中が切れて、それで落ちているものが違うというだけでは解説、説明はできないんじゃないかというふうに思います。

○ 三枝座長

今、先生からいただいたコメントも含めて申請者にこの辺の考察をしていただくようにお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

先生、そのほかよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

あと、若干データ間に同じことですが、例えば残留放射能の量が違うとかその辺も含めて、全体的にデータをもうちょっと精査していただきたいということと、あとは私が最初にコメントした表 1 のこの残留、いわゆるこの実験の静脈投与実験が 1 匹しかやっていないので、これはやっぱりきちっとしたデータとしてはなかなか認められない。参

考資料ならばということで、その辺のところをお考えいただきたいというふうに思いますけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今、動物数を少なくするという話もありますけれども、それはあくまでも科学的に正しいデータが得られるかどうかということですので、そういう意味では、1匹というのはちょっと足りないかもしれないと思います。参考データということでよろしいでしょうか。

○ 永田専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、これは参考データということでお願いいたします。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 永田専門委員

それから、あとのヤギと鶏でしたか。これは見ていませんので、すみません。

○ 三枝座長

横山さん、何かありますか。

○ 横山評価専門官

記載ぶりなど何かございましたら、後でまた確認の御送付をさせていただきますので、その折にでもいただければと思います。お願いいたします。申しわけございませんでした。

○ 三枝座長

永田先生、よろしくお願いいたします。

○ 永田専門委員

はい、わかりました。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 納屋副座長

永田先生に教えていただきたいのですが、ラットの静脈内投与は例数を追加してもうちよつとしっかりしたデータをもらったほうがいいのではないかなと個人的には思うのですが、なくてもよろしゅうございますか。

○ 永田専門委員

私は結果的に代謝の速度からすると、いわゆる経口投与した単回投与と反復投与で非常に消失速度が速くて、この一例だけの参考資料でその辺のところも含めて理解できるので、私はあえてやる必要はないかと。ただし、やっぱりサイエンティフィックに言ったら、1例ではデータとしては私としても受け入れがたいと、そういう意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、追加の実験は要らないということでよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

1 点、すみません。永田先生がごらんいただいているヤギと鶏の試験の関係なのですが、ポイントだけ申し上げると、1 つはヤギの乳汁中には 0.93%TAR 程度しか移行しないというのが 1 つポイントで、それから、代謝産物に関しても腎臓で認められた代謝産物はラットでも出てきている代謝物であるということがヤギのほうの試験の概要で、それから、産卵鶏のほうに関しましても、卵へは 0.06%TAR しか移行しないと。それから、代謝産物も 11 が目立ったものでございまして、これはラットと共通のものであるということがまず大きなポイントだろうと思います。これらの特に大きなポイントからいつて畜産動物に関して特段問題になるようなことがあるのかどうかという点を今もし先生のほうでコメントいただけるようであれば、何かいただけるとありがたいのですが。

○ 永田専門委員

残留量としてはそんなに高くないので、私もぱっとお話を聞いたときに受けた印象は、そう大きな問題にはならない。6 時間ですよ。6 時間の時間でこれだけの値であれば、それほど大きな問題にはならないというふうに私は思いましたけれども。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございました。その点御確認いただければ、あと細かいところは先生、後ほどごらんいただければ非常にありがたいです。よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

では、それはよろしくお願いいたします。

では、次に植物体内運命試験に移りたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 横山評価専門官

18 ページをお願いいたします。まず、水稻の試験でございます。水稻苗を用いまして移植穴処理で農薬を処理して試験が実施されております。結果といたしまして、玄米への残留はわずかでございました。また、代謝物としては 2 が検出されております。ほかに 10%TRR を超える代謝物は認められておりません。玄米及び稲わらの全抽出液中の残留放射能の大部分はその化学構造中に 6-クロロニコチン酸の骨格を持つと推定されております。この部分は先生に御追記いただきました。稲におけるチアクロプリドの代謝は、主として土壤中で生じたアミド体にスルホン酸体 30 を取り込み、これらから 29、39、37 を生成する経路であると考えられております。ここについても臼井先生から御修文いただきまして、また御意見として 21 行目からになりますが、代謝物 2 と 30 が水稻体内で生成する可能性を残した表現がよろしいように思いますということと、石井先生からは、この部分は抄録の図には記載されていて本文中には記載がないので、報告書からの引用ですかという御質問をいただいているのですが、こちらは抄録の代謝の 76 ページの図にあるものからこういうものであろうと考えて記載したものです。適切な記載ぶりがございまし

たら、御指示いただければと思います。

19 ページ、お願いいたします。トマトの試験でございます。散布で試験が実施されております。残留放射能の大部分は表面洗浄液中に存在しておりました。主要成分は未変化のチアクロプリドで、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

24 行目からトマトの 2 つ目の試験です。土壌散布で試験が実施されております。果実につきまして残留放射能は 0.001 mg/kg 未満という結果になっております。

20 ページの 5 行目からりんごの試験です。果実に塗布して、果実を採取して試験を実施または葉に処理をして果実を採取して移行性の検討の試験が実施されました。残留放射能は主に果実表面に未変化のチアクロプリドとして残留しておりました。回収された放射能のほぼ全量が処理葉に認められて、果実にはごくわずかという結果になっております。葉に塗布した放射能はほとんど果実へは移行していないと考えられております。

こちらの 7 行目の処理量の記載ですけれども、確認もいたしまして、臼井先生の御指摘のとおりでございました。ありがとうございました。

24 行目からは植物培養細胞を使いました試験です。りんご、大豆、小麦、ニチニチソウ、綿、オレンジ、トマト、ばれいしょの培養細胞で試験が実施されております。結果は 21 ページになりますが、回収放射能の約 2 から 27%TAR が細胞抽出液中に認められ、細胞残渣に残留している放射エネルギーは 1%TAR 未満となっております。主要残留成分は親化合物で、代謝物として少量の放射能成分が検出されましたが、すべて 4%TRR 未満で同定には至っていないという結果になっております。

12 行目から土壌中運命試験で、まず、好氣的土壌中運命試験でございます。この試験では主要分解物として代謝物の 2 と 30 が認められております。推定半減期は 0.7 日から 4.7 日という結果になっております。

22 ページの 1 行目から 3 行目になりますが、主要分解経路につきまして臼井先生から修文をいただいております。

22 ページの 7 行目からは好氣的湛水土壌中運命試験です。この試験での主要残留成分としてはやはり代謝物 2 と代謝物 30 が認められております。表層水中の推定半減期は 2.5 時間、水田土壌系全体の半減期は 2.4 日から 7.2 日という結果になっております。

22 行目から土壌吸着試験で、4 種類の土壌で試験が実施されております。土壌吸着パラメータは表 16 にお示ししておまして、K_{FOC} は 231 から 657 という結果になっております。

31 行目から土壌カラムリーチング試験が実施されております。結論として 23 ページになりますが、チアクロプリドは移動性がなく主要分解物の溶脱性は比較的低い傾向にあると考えられております。

10 行目から水中運命試験で、1 つ目は加水分解試験です。処理 30 日後にチアクロプリドは pH5 及び 7 で約 100%TAR、pH9 で約 95%TAR 存在しており、安定という結果でございます。

19 行目から水中光分解試験で緩衝液の試験です。代謝物としては 35 が最大で約 5% TAR 認められております。推定半減期は 79.5 日と算出されております。

30 行目からは水中光分解で自然水の試験です。分解物は代謝物の 35 と 3 が最高でそれぞれ 19.3 と 9.93% TAR 認められております。半減期は 42.5 日となっております。こちらの自然水なのですけれども、滅菌されているかどうか評価書作成の段階で情報がなかったのですけれども、滅菌されていない旨の回答がございました。また、石井先生から報告書は持っていないのですかという御質問をいただいているのですが、こちら抄録で評価する剤ですので、報告書自体は持ってありません。

24 ページの 8 行目から土壌残留試験でございます。チアクロプリドと代謝物 2 と 30 を分析対象として圃場と容器内で試験が実施されております。結果につきましては、それぞれ表 17 にお示ししたとおりでございます。

25 ページ、お願いいたします。作物残留試験が実施されておまして、チアクロプリド、代謝物 2 と 3、30 を分析対象とされております。チアクロプリドの最高値は荒茶の 19.3 mg/kg、代謝物 2 はお茶の浸出液の 0.10 mg/kg、酸化分解により 3 を生じる化合物の総量としてはお茶の製茶で 22.0 mg/kg という結果になっております。代謝物 30 については水稻で分析が行われており、最高値は処理 152 日後の稲わらの 0.05 mg/kg、可食部については定量限界未満という結果になっております。

後作物残留試験が水田土壌と畑地土壌で実施されておまして、まず 16 行目から水田土壌で、育苗箱処理した苗を栽培・収穫した後の水田で、レタス、だいこん、小麦を栽培して、チアクロプリド、代謝物 2、30 を分析対象として試験が実施されました。結果としましては、代謝物 30 は検出されず、代謝物 2 が 0.026 から 0.027 mg/kg 検出されております。チアクロプリドについても検出されておられません。

26 行目から畑地土壌の試験で、きゅうり、レタス及びだいこんを栽培して試験が実施されております。チアクロプリドと代謝物のいずれも定量限界未満という結果でございます。石井先生から US.EPA の Fact Sheet で PBI についての情報があったということで情報をいただいているところでございます。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。石井先生と臼井先生からコメントいただいておりますので、まず石井先生からよろしくお願いいたします。

○ 石井専門委員

総論的には事務局のお求めになった方法でいいのですけれども、一番気になったのは、これ事務局が報告書の原本を持っておられないというのが驚きなのですよ、まず。これは持つておる必要があるんじゃないですかね。それが 1 つ。これは私の意見ですから、あとは事務局、行政ベースでお考えいただいたらいいと思うのですけれども。

それから抄録、私読んでいて書いていないことがこの評価書の案に書いてあるのですけ

れども、それはそれで構わないのです。多分例えば水稻の土から入ってきただろうという考察は、それは反対じゃないのですけれども、ただ、抄録には書いていないということは原本を見られたのかなと思ったわけですよ、そこまで書いてあるということは。ということが 1 つと、もう一つは、ここにクロロニコチン酸のことをあえて入れましたのは、この諸外国の評価書を見ると、必ずこのことは何か書いてあるのですね。オーストラリアなんかはそうですし、ただ、今回はアメリカからいただいたこの評価の概要はいかににも簡単ですね。何か手を抜かれたような気がするのですけれどもね。

それでちょっと EPA のサイドで見たのですけれども、もともとこのバイエルが開発した薬ですね。これ残留分析を 6-クロロニコチン酸、トータルのニコチン酸という分析法で残留試験を全部やっているのですね。それをやると、普通は親化合物だけをはかることに比べて何割か高い値が出てくる、これはどんなものでも大体そうなのですから、けれども、EPA はそれを採用していないのですね。親化合物だけをはかる液クロ-MS の方法が一番いいと、こういう評価決定になっているのですけれども、残留基準を決めるのはそれでいいと思うのですけれども、このクロロニコチン酸を含む骨格を維持した代謝物がどうも幾つも残留している可能性はあります。特に土を経由してどうも入ってくるような場合、表面に散布しますと、この作物残留代謝試験でやられているように、塗布したり葉っぱに噴霧したりそういう場合はほとんどそういうものは出ないのですけれども、土を経由していると、かなり土の中の代謝を見ますと、その代謝物がかなり出て、その水溶性が高いものですから作物に吸収されると、そういうことがわかります。

しかも、オーストラリアの評価書の中をたまたま見ましたら、結構後作物に残留しているのですね。ただ、残留しているけれども、何がとは書いていないです。いわゆるトータル放射能と書いてありますので、それ以上細かいことはわからないのですけれども。アメリカはどうだったかと思ってみましたのがこの英語で書きました PBI というアメリカではこういう評価をしていると。日本ではこの辺が日本で出されているデータはほとんど要するに後作物には残らないという評価になっているので、それはそれでいいのですけれども、さて、ではなぜアメリカはこういう規制をしなきゃいけなかったのだろうか。我々はやっぱりちょっとこういうところを少し見習って、将来の問題としてやっぱり考えておかなきゃいけないのではないのでしょうかというためにちょっと、そのためにこの英語の数行を参考のために入れさせていただきました。

これを見ますと、Leafy vegetables は 6 カ月とか、それから地上部を家畜に食べさせられる場合は 30 日以内には栽培してはいかんとか、そういう結構きめ細かい規制がしてあるのですね。日本の後作物に対する残留データを見ますと、何も入ってきませんということなのです。それはそれでそうなのだろうと思うのですけれども、では何でこんな差が出たのだろうかというところにちょっと興味があったものですから御紹介をしたわけです。

あと、確かに散布したような場合は親がほとんど作物残留試験の結果も代謝物はほんのちょっとですので、規制をするなら親で十分だろうと私も思います。ただ、そういうクロ

ロニコチン酸構造を持っているものが結構残っていますよということのそれを忘れずに将来の問題として、今すぐの問題じゃないですが、将来の問題として忘れずにいてもらいたい、ということです。

すみません、以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今御指摘のあったクロニコチン酸というこれをベースに考えると、親化合物と代謝物がこれだけ残っているよという指標になると考えてよろしいのですか。

○ 石井専門委員

トータルでね、トータルでないと出ない。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今、石井先生から御指摘ありましたように、そのものの考え方として将来的にこれを反映していくというのは重要だと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、臼井先生、よろしくお願いします。

○ 臼井専門委員

私のほうはそれほど本質的ではないのですが、最初にトマトとりんごでは果実に塗布、りんごは果実に塗布でトマトは散布なのですけれども、果実の中に余り浸透あるいは吸収されていないということが示されておりまして、代謝物も少ないということですが、稲ではそれが異なるといいますか、もう少し代謝物の大きい値が出ているということで、それは多分土壌中から吸収されたものが植物体内に残っているのだろうというふうに解釈されております。確かに前のジクロベニルのときもニトリル基を持っておりまして、それも土壌中での代謝物が植物体内に吸収されたのであろうというふうに解釈されておりまして、その点、そうだろうと思うのですが、一応ちょっと文献を紹介させていただいたのですが、これすみません、ちょっと間違いがありまして、100 mM と書いてしまいましたけれども、100 ppm、mg/L ですね、培養液に入れていますので。間違いですので、すみません、訂正いたします。

その文献を見ますと、このアミド体がかなり多量にできているということもありますので、種が違うとその代謝も違うことは違うのですけれども、その植物体内、稲体内でもこの2が生じている可能性は残っているんじゃないかというふうに私は思いました。

あと、植物培養細胞ですけれども、抄録に学名が載っておりまして、それからするとニチニチソウと、かんきつは、かんきつでもよろしいのですが、一応オレンジ、種名で言うオレンジではないかと思ひまして補足させていただきました。

あと、土壌試験のほうの1の好氣的土壌中と2の好氣的湛水土壌中の本質的な代謝経路というのは同じなのですから、文章の整合性といいますか、炭酸ガスとか未抽出残渣、それに経路ですね。それについて(1)と(2)にも両方記載するか、あるいは1と2

をまとめて記載するというか、そういう記載ぶりですね、それがよろしいのではないかと思います。思いまして補足させていただきました。

あと、5の土壌カラムリーチングはエージング土壌というのが23ページの3に急に出てきますもので、それがどんなものであるかというのを説明しておいたほうがよろしいんじゃないかなと思って補足させていただきました。そんなところで、あと先ほど石井先生からも御意見出されましたけれども、6-クロロニコチン酸、これが作物残留試験では全CANという言い方で書いてあるのですが、結局これ、表現が余り適切なかわからなかったのですけれども、酸化されて酸を生ずるような化合物と、これはもう少しまい、よい書き方にしていただけるとよろしいのですが、全CANというので酸と称しているようですので、その点を区別といいますか、わかるようにしていただけるとよろしいんじゃないかと思いました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。すみません、私、全CAN、どこに来るか把握できなかったのですけれども、もう一度教えていただけますか。

○ 臼井専門委員

この作物残留試験の抄録で見ますと、何ページでしたか。

○ 横山評価専門官

40ページになると思います。

○ 臼井専門委員

40ページで、それから、41ページの分析結果があるのですけれども、茶の製茶、一番下のカラムですね。それで、宮崎総合農業試験場でしょうか、そこに7日後に22.0 ppmというのがありますが、それが作物残留試験結果の評価書案のほうですね、25ページにあるのですけれども、その製茶の値22.0 mg/kg、これに相当すると思うのですけれども、ですから、原案ですとただの酸だったのですけれども、それが全CANであるんじゃないかというふうに考えて思ったわけです。それでよろしいでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。事務局、よろしいですか。では、今御指摘のあったような書きぶりに変えていただければと思います。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 石井専門委員

1つ毒性の先生方に教えていただきたいことがあるのですけれども、これ、このチアクロプリドという化合物はクロロニコチン酸と、それから五員環が結合したような形で毒性を維持しているのです。この五員環の構造が崩れますと、ニコチン様の毒性はなくなるのです。そういう化合物なので、クロロニコチン酸を測定するというのは、必ずしもチアク

ロプリドを評価することにならないという考え方は正しいのですか。

○ 三枝座長

高木先生、何かコメントいただけますか。

○ 高木専門委員

ちょっとそのクロロニコチン酸の毒性を把握していないので、今は何ともお答えできません。

○ 三枝座長

石井先生、すみません、私も含めて明確な答えは出せません。

○ 石井専門委員

もしクロロニコチン酸が大事ならばクロロニコチン酸をはかればいいのですけれども、そうじゃなくて **JMPR** もそうだし、アメリカもそうだし、オーストラリアもそうなのですけれども、親化合物だからいいよと言っているのですよね。というのはクロロニコチン酸でやると、それは必ずしも正しい評価につながらないよという意味かなと思ったのですよ。

○ 三枝座長

そういう意味では代謝物の急性毒性もやっけていまして、それでほとんど影響がないということも根拠になると思いますので、ですから、代謝物を一応検査してみて大丈夫だったからということは1つの根拠になると思います。

○ 石井専門委員

ついでながらも一つ、その今おっしゃった代謝物の毒性を急性毒性で判断するのはそれでよろしいでしょうかというのがもう一つの質問なのです。

○ 三枝座長

どうしようもないといえますか、急性毒性がなく慢性毒性があるというものは余りないですね。

○ 石井専門委員

そうですか。

○ 三枝座長

ですから、まず急性毒性で、これが怪しげだったらやっぱり調べないといけないよとかいうことはありますけれども、急性毒性はかなり大量にやっけていて、それで大丈夫であればまず慢性毒性は問題ないだろうというのは根拠になると思います。

○ 石井専門委員

といいますのは、最初に例えばパラチオンと、それからフェニトロチオンというのはメチル基 1 個の違いで急性毒性がものすごく違うのですよね。一方、特定毒物、一方は普通という言葉はないのですけれども、いわゆる毒劇物に指定されていないですが、**ADI** はほとんど一緒なのですよね。ということが最初に私印象があるものですから、本当にいいのかなというふうについて疑問に思っております。

○ 三枝座長

今おっしゃった例は多分神経毒性のほうの作用が大分違うので、ですから、神経毒性ではかなり違うけれども、慢性毒性というか、ADI にしてはそれほど差がないと、そういう判断だと思います。

○ 石井専門委員

ありがとうございます。

○ 三枝座長

それでは、どうぞ。

○ 納屋副座長

申しわけありません。24 ページの 5 行のボックスで石井先生が事務局は試験成績の報告書を持っていないのですかというお尋ねがあつて、これをまだ積極的な回答はいただいていないのですが、以前電子ファイルで最終報告書が全部ついている剤もありました。そういうのが何個かありましたので、申請者側のほうでは準備できているものも十分あるのではないかと思うのですね。そういうものを一緒に出していただくと、1 年間というタイムクロックで見ている私たちにとっては非常に効率よく審議が進むので、今後申請者側で準備ができるようなものがあるのであれば、電子ファイルで出していただくように依頼をする、強制力はないでしょうから、依頼をするということ是可以するんじゃないかと思うのですけれども、そういったことは検討していただだけませんか。

○ 堀部課長補佐

経緯だけお話をすると、もともとは逆で、食品安全委員会が、ポジティブリスト剤の評価のときには報告書を出さなくてよいと言ったので、今ついてきていないというのが真相でございまして、評価の効率化のために報告書は要らないと言ったというような経緯が残っておるようでございまして。国内で申請のあるものと、当然先生御指摘のとおり、申請者がおりますので、データというのは持つておるのですけれども、ポジティブリストの対象剤になっているものに関して、どうもこちらから求めているというのが実際のようでございます。実はほかの部会でも同じようなことが起こっておりまして。ですから、逆に言うとポジティブリストの諮問がついていない、1 項の諮問だけ、例えば純然たる新規申請の剤の場合ですとポジティブリストの見直しというのがないので、全部の報告書がございまして。そここのところに関して、ほかの部会でも報告書を少なくとも事務局が手持ちで持つておけば早いのではないかという御意見をいただいております、そこは全体の取り扱いの問題とかかわってまいりますので、中でも相談をさせていただければと思っております。

先生御指摘のとおり、この剤も国内登録申請がある剤でございまして、試験成績は全部有しているものでございますから、この場合にも調べてくれというふうに管理側に問うたところ、申請者からちゃんとすぐに回答は出てくるという状況はございます。いずれにしても、取り扱いに関しましては、先生方の御指摘を踏まえまして検討させていただけれ

ばと思います。

○ 三枝座長

納屋先生、それでよろしいでしょうか。では、次に進みたいと思います。一般薬理以降、よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

26 ページをお願いいたします。一般薬理試験につきましては、マウス、ラット、ウサギで試験が実施されておりまして、結果は表 18 にまとめさせていただいております。26 ページから 27 ページの表になります。

川合先生からナトリウム排泄量の変化、これは腎機能の尿排泄の試験なのですが、記載するということの御指示をいただきまして、加筆させていただいております。また、高木先生から運動機能のところの記載ぶりですね、御修正いただいているところでございます。

27 ページの 7 行目から急性毒性試験で、原体につきまして経口、経皮、吸入の試験が実施されておりまして、経口でラットが雌雄で 444 から 836、マウスで 127 から 147 というような結果になっております。また、代謝物 2 と 3 と 30 につきましてラットの経口が実施されておりまして、こちらは 2,000 以上もしくは 5,000 以上という結果になっております。

28 ページの 9 行目からラットの神経毒性試験でございます。結果はおめくりいただきまして、29 ページのほうをごらんいただければと思います。事務局から 29 ページの 12 行目になりますが、事前に御質問させていただいております。まず 1 つ目は眼瞼下垂についての扱いで、こちらは投与の影響とするということで問題ない旨の御意見をいただいております。2 つ目、②になりますが、軽度の振戦ですとか立ち直り反応失調につきましては、有意差の認められる用量のみ投与の影響としたということで、こちらについても御了解をいただいております。3 つ目ですが、8 の字型迷路における運動能と移動運動能の試験の結果についての扱いですが、有意差の認められる用量で投与の影響としたというのでよろしいかとお伺いしたのですが、申しわけございません、雌の 22 mg/kg の部分で、毒性所見なしといたしましたが、移動運動能低下で有意差がございまして、高木先生に御指摘いただき、御追記いただいております。こちらを踏まえまして、29 ページの 6 行目からの無毒性量につきまして雌雄とも 22 mg/kg 体重未満というふうに修正させていただいております。

それと、高木先生から 29 ページの 2 行目からになりますけれども、この発現した症状についての考え方なのですが、一般的な急性毒性の兆候と考えられたという部分を削除いただきまして、あわせて 7 行目からの急性神経毒性は認められなかったというところについても削除いただいているところでございます。

また、表 21 につきまして川合先生からも御修正いただいております。

続きまして、30 ページの 3 行目から急性神経毒性試験で追加の試験が実施されてお

ます。この 1 つ前の (2) の試験で無毒性量が設定できていなかったため実施されております。結果としましては、11 mg/kg 体重投与群の雌で運動能及び移動運動能の低下が認められたので、無毒性量は雄で 11 mg/kg 体重、雌で 3.1 mg/kg 体重であると考えられております。こちらについても急性神経毒性の試験について削除いただいております。

15 行目から 2 本の試験を総合した結論になっておりますが、この 2 本目の試験の NOAEL の記載をさせていただいております。こちらについても急性神経毒性は認められなかったという記載、削除いただいているところでございます。

21 行目からは刺激性と感作性の試験で、皮膚刺激性及び眼粘膜刺激性は認められておりません。また、Maximization 法で皮膚感作性試験が実施されており、皮膚感作性は認められないという結果が得られております。

こちらまでになります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。一般薬理から急性毒性について説明していただきました。一般薬理のほうは川合先生、修文はこれでよろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 三枝座長

高木先生のほうで修文はこれでよろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 三枝座長

あと、急性毒性は問題ないと思いますけれども、神経毒性に関して高木先生から急性毒性は認められないというところを削除するようということがあります。それで、神経毒性試験でこの言葉がないと神経毒性があったんじゃないかということになりますけれども、高木先生、その辺でコメントいただけますか。

○ 高木専門委員

いわゆる一般毒性に附随する所見、可能性もあるのですけれども、神経毒性がないと言い切るほどの根拠もないので、神経毒性に関して安全なデータというわけではないので、少なくともこの認められなかったというところは削除したほうが私はよいと判断しました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。川合先生、いかがでしょうか。

今の高木先生のお話は、積極的に否定する材料はないということよろしいですか。

○ 高木専門委員

そうですね。

○ 三枝座長

書きぶりとしては急性毒性試験、神経毒性は認められなかったというのは入れないとい

うほうがよろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

では、修文いただいたように、この急性神経毒性は認められなかったというのは削除していただきたいと思います。

あと、この無毒性量に関しては高木先生、よろしいでしょうか。川合先生もよろしいですか。

ありがとうございます。それでは、次に進みたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先生、1点だけ修正をさせてください。

30 ページの 4 行目なのですが、先ほどラットの 1 本目の急性神経毒性試験で無毒性量、雌も設定できていないので、4 行目のところ、雄でも毒性量が設定できていないというところは「雄で」という記載を削除、両方とも、雌雄ともに無毒性量はとれていないので、「雄で」を削除させていただければと思います。すみません。

○ 三枝座長

よろしく願いいたします。

それでは、亜急性毒性のほうに進みたいと思います。よろしく願いします。

○ 横山評価専門官

31 ページをお願いいたします。ラットの 90 日の試験でございます。まず、32 ページの 1 行目から、川合先生から甲状腺ホルモンの増加について増加の妥当性が判明すれば記載してもよいという御意見をいただいております。また、肝細胞質変化につきましてどのような変化か記載する必要があるというふうに御意見をいただいております。こちらは抄録のほうを確認いたしまして、事務局よりというところなのですが、「この肥大は、核周辺の細胞質の変化を伴っていた。細胞質には微細な顆粒状ないし小胞状の構造が認められた」というような記載がございまして、このような内容から記載ぶり、修正できるものがあるかどうかちょっと御指示いただければと思います。

また、32 ページの 6 行目、下のほうになるのですが、事務局からということで事前に御意見を伺っている事項がございまして、血液学的検査結果の 1,600 ppm 群雄の赤血球数の増加について、投与の影響としなかったことについては御了解の御意見をいただいております。

2 つ目、肝酵素測定が実施されておまして、この薬物代謝酵素の変化については毒性影響のこの所見の中には入れないで、その表 24 で別にまとめました。また、その旨、毒性影響としないという旨、本文中 31 ページの 13 行目からになりますけれども、記載させていただいております。こちらにつきましては、さらに 13 行目から 16 行目の記載なのですが、川合先生から御追記いただいております。事務局のほうの最初書いた

原案といたしましては、この表 24 の中の肝酵素の増加について毒性影響とは考えられなかったという意図で記載させていただきまして、川合先生からはこれに肝細胞の肥大、甲状腺の重量の増加、甲状腺ホルモンの増加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。

32 ページに戻っていただきまして、事務局からの 3 番目になります。チロキシンの結合能と T_3 、 T_4 の上昇について評価書案のほうでは対照群と有意差があつて、甲状腺の臓器重量変化が伴う用量で毒性所見とさせていただいている旨、お問い合わせさせていただきまして、川合先生から 33 ページにつながっておりますけれども、 T_4 や T_3 の増加の機序に関しては、この試験では上がっていたり、ほかの試験では下がっているというようなことでネガティブフィードバックを解して TSH が分泌されというような機構というふうに説明されているのですけれども、この点について申請者に再考察を求める必要があるのではないかと御意見をいただいているところでございます。

また、川合先生から 33 ページの 1 行目からの 2 つ目の箱になるのですけれども、脾臓のマクロファージ活性増加ですとか mitogen の刺激亢進の毒性学的な意義について整理が必要ということで必要であれば見解についての確認が必要ということで、こちらはこの試験では免疫毒性学的検査が実施されておりまして、こちらについて御指摘いただいているところでございます。

続きまして、すみません、32 ページに少し戻ってしまいますが、表 24 の中の記載につきましては、高木先生から修正をいただいているところでございます。

33 ページの 4 行目からマウスの 90 日の試験でございます。所見については表 26 にまとめさせていただいております。高木先生から御修正をいただいております。また、川合先生から 34 ページの 2 行目からになりますが、白血球核陰影減少について、病理学的な意義について確認が必要という旨の御意見をいただいているところでございます。無毒性量は雄で 50 ppm、雌で 50 ppm 未満というふうにまとめさせていただいております。

34 ページの 5 行目からイヌの 15 週間の亜急性の試験でございます。こちらも所見につきましては 35 ページの表 28 にまとめさせていただいております。肝細胞質内封入体につきまして、川合先生と三枝先生から染色性を追記して、その意義の確認が必要という旨、また、背景データを要求する必要があるという旨の御意見をいただいております。

また、その下になりますが、事務局から御質問させていただいております、チロキシンの結合能の亢進と T_4 の減少につきまして、これも甲状腺に対する器質的な変化のあるところ、変化がなかったので毒性所見としなかった旨、御意見を伺ったのですけれども、器質的な変化がなくても薬物代謝酵素活性が誘導されていると判断するのであれば、 T_4 の減少は記載すべき。また、組織学的変化がないからという理由で毒性としないのは無理があるというような御意見をいただいております。

また、臓器重量に関しまして、雄の前立腺と肝臓の有意な増加につきまして、これを影響としたということで御意見を伺ったのですけれども、前立腺と肝臓いずれについても背

景データの要求が必要という御意見をいただいております。また 3 つ目としまして、病理組織学的所見では対照群と有意差が認められる所見がございましたが、1 群 4 頭の試験でしたので、他の試験結果と関連すると思われる所見について投与の影響とさせていただいている旨、御質問させていただいております。

35 ページの 11 行目からラットの 90 日のこちらは神経毒性試験になります。この試験では体重増加抑制が認められまして、無毒性量は雌雄とも 400 ppm と考えられております。こちらでは亜急性神経毒性は認められていないという結果になっております。

36 ページの 8 行目から 4 週間の亜急性経皮試験、ラットで実施されております。小葉中心性肝細胞肥大などが認められておりまして、無毒性量は雄で 100 mg/kg、雌で 300 mg/kg と考えられております。

23 行目からラットの 4 週間の吸入毒性試験です。結果につきましては、37 ページ、表 31 に所見をまとめさせていただいておりますが、こちらでも御修正いただいております。肝細胞肥大などが認められておりまして、無毒性量は雄で 0.02 mg/L、雌で 0.02 mg/L 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。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、順にいきたいと思いますけれども、90 日間の亜急性で川合先生、この点についてコメントいただいておりますけれども、解説をお願いします。

○ 川合専門委員

今回の一般毒性の中で薬物代謝酵素活性が高まるということと、内分泌、特に甲状腺ホルモンの関係のところが大変に扱い方が難しいようでございまして、ここの亜急性の部分でもですが、後ほどの 9-2 のところで甲状腺ホルモン関係のサプリメントの試験がありますが、そこも両方とも共通して次のようなことに留意願いたいと思います。

まず、本剤の毒性を見ていると、いろんなところに毒性の所見はありますが、1 つは肝臓の肥大に代表され、薬物代謝酵素活性が上がるという大きな毒性がありますね。それに関連して甲状腺はこれがふえると、大きくなっていますね、細胞も含めて。これが筋ですね。このロジックは何かというと、仮に内分泌、特に甲状腺ホルモンの分解を刺激するということからしてみますと、これは教科書的にもまず T_3 、 T_4 の代謝改善が早くなって低下するというのは、私は教科書的なロジックだと思うのです。それでネガティブフィードバックを介して TSH が上がり、その刺激で甲状腺が大きくなるというのが大ロジックなのです。そういう観点から言いますと、事務局のコメントの中も随分統一的じゃないからその場、その場でお書きになっているような感じがするのですが、まず統一的に何が必要かという、この内分泌の影響を薬物代謝酵素活性と関連づけて考えるのであれば、ここは全面的にやっぱり考え直すべきやと思いますね。

それで、不思議なことに農薬抄録なんかを見ていると、 T_3 、 T_4 と変動に関してはほと

んどネガティブなことしか書いていなくて、アクティブな回答が 1 つもありません。試験によっては T_3 、 T_4 が私の理論からしてみると、薬物代謝酵素活性があれば下がるはずですが、上がるというデータもあって、上がるデータと下がるデータが混在しています。それに対して十分な解釈が農薬抄録を含めてなされていないということになりますと、いろいろ私、コメントを書きましたけれども、何が大事かという、もう一回データを再吟味して T_3 、 T_4 の場合によってはサンプルが保存してあるかわかりませんから再測定まで含めてデータ吟味をやはりした上で議論をしないと、また議論の上に議論を重ねるということになると思います。薬物代謝酵素活性が絡んでいるということは、私は恐らくそうだろうと思います。

これはちょっと余談ですけども、私もかつて甲状腺の内分泌を研究したことがあるのですが、実験動物で T_4 がふえる、すなわち hyperthyroidism、甲状腺機能亢進症になることはほとんど実験動物で再現するのは特殊なミュータントを除けば、これはあり得ない、そういうこともわかった上でやっぱり評価に当たってほしいなと思います。ですから、もう一回データを再吟味して、場合によってはストックしているサンプルをもう一回再測定するぐらいのつもりでデータ吟味をしていただいて、甲状腺ホルモンに対する影響を再確認するというをまずお願いしてほしいと思います。

亜急性のところでもあるのですが、もう文面上だけ、資料だけ持ってくれば簡単に甲状腺ホルモンが上がったということを前提にして作文はしたのですが、これはそういうことをちゃんと吟味した上でもう一回改めて考えないと、これは第三者がこの評価書を見た場合に、これはサイエンティフィックな評価書じゃないよという批判を受けちゃうことになると思います。ですから、ここのところはもう一回仕切り直しすべきだと思います。ですから、ここのところに私、随分コメントも書いてきましたけれども、その次の 9-2 のところのコメントも私は納得、事務局のコメントに納得できません。これも含めて再度吟味をしていただきたいと思います。

申し添えますと、私、書いてもらおうと困るなということが書いてあるのですよ。例えば話が飛びますけれども、50 ページなのですが、事務局よりのところの②のところでも 5 行目から、本剤については T_3 、 T_4 増加を示しており、たたき台では減少所見をこれは偶発的だとしたと。だから、私が考えているロジックとは全く逆のことが書いてあるから、ですから、まず申請者から出てくるこういうデータ自体が本当にどの程度信頼を置けるかきちっと確認しないと、かえって私たちが恥を記録に残しちゃうということになりかねないと思いますので、もうこれ以上言いませんけれども、ここははっきりともう一回申請者のほうにはっきりした見解を述べるようにしてほしい。特にその場合に本当に薬物代謝酵素活性が関連するものなのか、その他のメカニズムが考えられるものか、これをはっきりして、その上で判断して評価に当たりたいと思います。

ちょっと言い過ぎました。恐縮です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今の川合先生のコメントですべて出切っちゃったような、そういう印象を受けますけれども、高木先生、何かございますでしょうか。

○ 高木専門委員

もうつけ加えることはございません。

○ 三枝座長

川合先生から御指摘ありましたけれども、私もいろいろと見ていて思ったのは、データの矛盾というのですかね。アップダウンをどうやって解釈するかというところがやはりそのロジックとしてなかなか説得力がないというか、そういう印象を受けました。ですから、ここで机をひっくり返してもしょうがないのですけれども、申請者に対して甲状腺にかかわるこの T_3 、 T_4 、 TSH のこういうデータを総合的にどう判断するかということは再度申請者に問い直す必要はあると思います。それで、それを踏まえてから再度審議するという方向でいきたいと思いますけれども。

○ 川合専門委員

少なくとも農薬抄録の中にありますけれども、 T_3 の増加は自然発生的なもの、 T_4 の増加は単に検体奇異、これでサイエンスになっているとは思いませんので、その点もやっぱりきちっとフィードバックしてほしいと思います。それでは全然サイエンスのペーパーとしては成立していないと思います。やっぱりサイエンティフィックであってほしいなという気持ちをお伝えください。

○ 三枝座長

ありがとうございます。事務局、ではその方向で申請者に再考察をしてもらって、それでサイエンティフィックに説得力のある説明を要求したいと、これは委員会からの申請者に対する要求としてお願いします。

○ 堀部課長補佐

この剤、最後に甲状腺に関しての細かいスペシャルスタディまで含めてやられているので、全体を通してすべての甲状腺に関連するような所見についてホルモンの作用なんかを全体として説明をなさいたいというような形で、サイエンティフィックにというところをどこまで紙に書くかということはまた先生方と御相談させていただければと思います。

○ 川合専門委員

当然亜急性もだし、サプリメントのものも全部並べて考察してほしいなということですね。

○ 堀部課長補佐

亜急性、発がん、サプリメントまですべてだと思います。ありがとうございます。

○ 三枝座長

川合先生、肝臓のほうではよろしいですか。

○ 川合専門委員

肝臓自体はいろんな病理所見のとり方があって、若干タームが変わっても本質的なこと

は理解できるから構わないと思いますけれども、恐らくこれは酵素誘導に関してもかなりのデータが重ねてありますから、これは酵素誘導に関係したものですよと言えば第三者のかなりの方に御理解願えるだろうと思います。

○ 三枝座長

あと、これは前から懸案になっていますけれども、酵素誘導した場合に肝細胞が肥大するとか、それが毒性なのか反応なのかという大きな問題があると思いますけれども、これはここでは決めかねることですけれども、先生の御意見を伺ってよろしいでしょうか。

○ 川合専門委員

薬物代謝酵素活性が上がると、どうしても蛋白合成が何かも変わってきますが、それは一つのその化学物質のネイチャー（特性）として受けとめざるを得ない。ただ、余りにもそれが逸脱して変化が強過ぎて、他のパラメータまで巻き込むようなことになったり、あるいは病理所見を見た場合に、単に肝細胞が腫れるだけでなく壊死を伴うとかその他の反応を伴うようになった場合には、それははっきりとそこで線を引くべきだと思います。

○ 三枝座長

ちょっと腫れたぐらいはどうですか。一番難しい質問なのですから。

○ 川合専門委員

当然回復試験も私どもはやっていますから、それで判断していましたね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。廣瀬先生、お願いします。

○ 廣瀬委員

肝細胞肥大ですけれども、研究者によっていろいろな考え方があると思うのですね。今、川合先生が言われたように肝細胞肥大だけでは毒性とは言えない。それに加えて二次的に肝細胞に壊死だとかそういうものが起こった場合に初めて毒性にとる、そういう考え方もあるのですけれども、農薬の調査会では原則として酵素誘導だけで肝細胞肥大がない場合には、これは毒性ととっていませんけれども、酵素誘導があつて、かつ肝細胞の肥大があるという場合には、今まで毒性と一応してきております。ここでああしよう、こうしようということではありませんけれども、そういうコメントをしておきます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 川合専門委員

同じような経験があるのですけれども、医薬でフェノバルビタール類似の医薬品を申請したときに同じような議論をさせていただいたのですけれども、一応私が先ほど申し上げました所見を申し上げたのは、一応審査関係の方は御理解いただけたという経緯がございます。

○ 廣瀬委員

ですから、この 31 ページの 14 行目ですね。これの P450 が増加して、これに関連し

て肝細胞の肥大があったけれども、彼らは毒性影響とは考えられなかった。この辺の書き方についてはまた幹事会でちょっと御議論いただきたいと思います。

○ 三枝座長

では、今までの議論もありますけれども、最終的にはその幹事会の議論でこの P450 と肝細胞肥大という関連については議論していただくということで納屋先生、よろしくお願いいたします。

○ 八田専門委員

すみません、専門外なのですが、発生の立場からちょっと興味があったところで、31 ページの表 23 のところですかね。川合先生が御指摘されているところでもあるのですが、脾臓の例えばマクロファージがふえたとか mitogen が刺激、LPS 刺激というのがございまして、これは妊娠母体で起きてしまうと、ほぼ 100%頭がおかしくなってしまうのですね。最近ですと統合失調であるとか自閉症のモデル動物になってきていまして、恐らく炎症性のサイトカイン、L-1 β であるとか IL-6 とかというところががと動いてくるのだらうなというふうに思うのです。そういうことであるとすると、私たちが見たところの 1,000 ミリ、最高用量のあたりのところというのが何か非常に嫌な感じがしますね。組織を見ても多分わからないですね。

それともう一つは、行動をこれで見ている神経毒性のところでもちょっと見ているところで、恐らくこの刺激というのは状況にもよるのですけれども、見た目にはうつに近いような動きとか自閉症のように動かなくなってくるモデルというふうに解釈できまして、そうであると GABA の濃度が例えば下がってくるとかというような話が出てくると思うのですね。それが全くされていないので、正しく神経毒性が評価できているのかなという気がいたしました。ちょっとすごくスポット的なお話で申しわけないのですけれども。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今コメントいただいたことに関しては、ちょっと答えようがないのですけれども、普通神経毒性というのと、どちらかというのと、うちは余り話題に上がらないというか、そういう意味では貴重な御指摘だったと思います。ありがとうございました。

あと、私のほうからさせていただいたのは、この肝細胞の中の封入体ということなのですが、私もしかりに書きましたが、結構ビーグル犬ではノーマルで見られるという経験がありますけれども、川合先生、この辺はいかがでしょう。

○ 川合専門委員

確かに時々インタクトコントロールでも見た記憶はありますが、結局総合的に他のパラメータも含めて臓器毒性の評価をして、これは受け入れるとか受け入れられないとか決めて私は対処してきたのですけれども、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

農薬抄録のデータから病変の程度、頻度は書いてあるのですけれども、程度がわからな

かったので、これを毒性所見とするかどうかというのはバックグラウンドデータを見ながら考えたいと思いますので、このバックグラウンドデータを申請者に要求していただきたいと思います。

高木先生、ほかに何かございますでしょうか。

○ 高木専門委員

ありません。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 川合専門委員

ちょっとよろしいですか。先ほどいただいたサイトカイン系の話もあるのですが、この 90 日の試験でやっぱり何となくリンパ系といいますか、血球系のところの所見もありますから、やっぱり総合的に考えてみないといけないかなと思いますね。

○ 三枝座長

唐突に出てきた印象があるのですが、先生、その辺はいかがですか。この急に免疫毒性的な話が出てくる……。

○ 川合専門委員

そうですね。何とも言いがたいですね、この範囲だけですと。余り各試験に共通して、全部の試験に共通して出ているわけでもなくて、ただ、それをつなぎ合わせてみると、もう一つ私たちが一つの毒性作用を見落としていたらいかんかと、そういう危惧はいたしますね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。先生、どうぞ。

○ 高木専門委員

1 つ推測なのですが、このニコチンアセチルコリン受容体が免疫系の細胞に発現していて、それに直接影響を及ぼすというような、そういうメカニズムがあるのかどうかもうちょっと検討していただきたいと思うのですが。

○ 三枝座長

それは申請者に試験を要求するわけですか。

○ 高木専門委員

いや、文献的に調べて、考察するときにそこも調べていただきたいと思います。

○ 三枝座長

この剤が免疫毒性的なものに影響があるかどうかの文献的考察ということでよろしいですか。

○ 高木専門委員

免疫毒性のメカニズムの一つとして免疫系の細胞にニコチンアセチルコリンレセプターが発現していて、それに作用した可能性はないかということです。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。

○ 納屋副座長

すみません。今の高木先生のコメントは、33 ページに 1 行目のボックスで川合先生から免疫系のこの細胞に関する考察をしろというふうなのがありますので、この中に検体との直接関係があるのか、因果関係があるのかどうかも含めてコメントしろというふうに入れていただくとうまいことおさまるのかなと思いました。

○ 三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 横山評価専門官

その際、必要に応じて文献の検索などもして考察することということでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

○ 三枝座長

今、納屋先生にうまくまとめていただきましたので、よろしくお願いいたします。

先ほども川合先生から御指摘ありましたけれども、甲状腺に関する影響というのはなかなか評価しにくい状況にありますけれども、それを前提としながらも慢性毒性のほうに入っていきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。どうぞ。

○ 納屋副座長

すみません。36 ページの (6)、投与量の記載、文字化けがあるような気がしますので、オリジナルと確認をしていただいて、25 行ですね。及び 0.24 というこの 4 乗というのは多分何かの間違いですし、それから……。

○ 横山評価専門官

すみません、4 なのですが、脚注ちょっと見にくくて申しわけないのですが、36 ページの脚注がございまして、すみません。

○ 納屋副座長

わかりました。表 31 はどうですか。表 31 の投与群のすぐ下に 0.2/0.1 というふうになっているのは、これは何か意味があるのですか。

○ 堀部課長補佐

これが、脚注 4 と絡むのですけれども、この試験は最初の 1 週間 0.2 でやった後、投与量を下げているので、0.2 と 0.1 というのが最高用量群の投与量になるので、そのように記載をさせていただきました。わかりづらくてすみません。

○ 納屋副座長

すみません。ちらっと見て変かなと直感的に思ったものですから、余計なことを申し上げました。お許してください。

○ 三枝座長

今、納屋先生から助言いただいたのですけれども、慢性毒性のところでは発がんの問題がありまして、これがかなり重要な問題で、津田先生が 3 時半にいらっしゃるということなので、ここで 10 分ほど休憩を入れて、それで進みたいと思います。

では、ここで 10 分ほど休憩したいと思います。よろしくお願いします。

(休憩)

○ 三枝座長

津田先生もおみえになりましたし、引き続き審議を続けたいと思います。

その前に私、積み残しがありまして、34 ページのところでは川合先生のほうから 2 行目のボックスのところでは、白血球核陰影減少と、こういう私自身もこれイメージがわからなかったもので、これのことについて川合先生のほうからコメントもらってくださいということがありますけれども、これのできれば写真も一緒に、それでこの像がどういう意味を持っているかというコメントをいただきたいと思います。川合先生、それでよろしいですか。

○ 川合専門委員

はい。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

それでは、津田先生に加わっていただいて慢性毒性発がん性について審議したいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

37 ページをお願いいたします。まず、15 行目からイヌの 1 年間の試験でございます。結果は 38 ページに移っていただきまして、雄の衛星群で肝絶対及び比重量の増加、肝細胞のスリガラス様細胞質変化が認められまして、無毒性量は雄で 200 ppm、雌で最高用量の 1,000 ppm と考えられております。その下で事務局よりからで、1,000 ppm 投与群の雄、これは 26 週投与の群なのですけれども、肝絶対重量と比重量の増加と肝細胞のスリガラス様細胞質変化が認められておりまして、52 週の群では認められなかったのですけれども、影響をとったということについて御質問させていただきまして、この扱いでよいという御意見をいただいているところです。

また、6 行目から三枝先生からの御指摘で、無毒性量について抄録では雌雄ともに 150 ppm としているという御指摘でして、こちらにつきましては、雌でわずかな摂餌量の低下が認められておりまして、抄録ではそれを影響をとっているのですけれども、こちら体重増加抑制が認められておりませんでしたので、通常摂餌量の低下をとるときは体重増加

抑制とセットにすることが多うございましたので、事務局案としては影響とはしておりませんでした。こちらについて御検討いただければと思います。

続きまして、38 ページの 9 行目からラットの併合試験でございます。こちらにつきましては、39 ページの表 34 に所見をまとめさせていただいております。肝細胞質変化につきまして、どのような変化か記載をとということでいただいております。好塩基性線維様物を伴う好酸性細胞質という記載が抄録にございましたので、そのことについて追記をさせていただいております。御確認いただければと思います。

また、三枝先生から肝限局性脂肪浸潤がどういったものか、また、好酸性・明細胞性混合型変異肝細胞巣について写真要求という御意見をいただいております。

腫瘍性病変の変化につきましては、40 ページの表 35 に甲状腺につきまして、こちらはろ胞細胞腺種が雄で 500 以上で増加、また、表 36 ですが、子宮腺癌が 500 ppm 以上で増加がございまして、38 ページにお戻りいただきまして、評価書の本文の記載ぶりとしましては、22 行目から 23 行目になりますが、腫瘍性病変として甲状腺ろ胞細胞腺種が 500 ppm 以上投与群雄で、子宮腺癌の発生が同群雌で、有意に増加したというふうに記載させていただいております。

40 ページの 8 行目からマウスの 2 年間の試験になります。所見につきましては、40 ページから 41 ページの表 38 にまとめさせていただいております。三枝先生から肝変性について具体的にという御指摘、あと、川合先生から表中の記載の修正をいただいております。また、表 39 は卵巣の黄体腫の発生頻度についてまとめさせていただいております。本文中の記載としましては、40 ページの 17 行目から腫瘍性病変として、黄体腫が 1,250 ppm 投与群雌で有意に増加したという記載をさせていただいております。

長期については以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、順にいきたいと思いますが、(1) のこの試験は私のこれは忘れていただいて結構ですので。それで、(2) のところで、これが一番の問題は御説明にありましたけれども、甲状腺のろ胞腺種がふえている、それから子宮腺癌がふえているということが問題になると思います。これにつきましては、後でちょっと時間をかけて議論したいと思います。そのほかの点は川合先生、私と同じような話なのですけれども、変化という言葉に具体性がないということで、この書きぶりによろしいですか。

○ 川合専門委員

括弧の中は後からつけ加えてもらえたのですね。だけれども、かえって病理学的に見たら教科書的ではないような表現じゃないかと思ひまして、この本体がかえってわからないですね。これ、中身はこのままですと、カラー アトラス オブ ヒストパソロジーとか何か探しても出てこないと思いますよ。ですから、色が変わったくらいの話でやめておか

ないと多分、第三者は理解できないと思いますね。ですから、これも写真か、あるいは何かのモノグラフを示すようにというふうにされないと、多分これは理解できる方がほとんどなかならうと思います。ですから、ここはちょっと事務局に書いてもらったのですが、これは書き過ぎだと思いませんか、これ。少し吟味をしないとイケないと思います。

○ 三枝座長

津田先生、この表現はいかがでしょうか。

○ 津田専門委員

見てみないとわかりません。全くの想像ですけども、ドイツガン研究センターの Dr.Bannasch の言っているいわゆる **Tigroid cell** ではないかと想像しますが、いづれにしても、これだけではわかりません。

○ 三枝座長

それでは、写真を要求して、それを見て表現を考えたいと思います。

あと、私が気になったのはこの脂肪浸潤という表現なのですが、肝限局性脂肪浸潤という表現があったのですが、これは津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

これも見ないとわからないですが、恐らく脂肪化でいいんじゃないでしょうか。

○ 三枝座長

これ、もとの英文とかわかりますかね。

○ 堀部課長補佐

先ほど来の話で報告書がないので何とも言えないのですが、今 **JMPR** の詳しい報告書が手元に出てきたので拾ったのですが、これに” **Liver focal fat infiltration**” という言葉が当たっているのですが、そのまま訳すとこの訳になってしまうように見えるのですが、なので、これは多分原報告書からそのまま英語でとっている可能性が高く、**JMPR** の委員がそれを意識するようなことはありませんので、恐らく所見の用語としてこの **infiltration** という言葉がそのまま使われているのではないかと思いますけれども。

○ 川合専門委員

私は肝臓の実質でこういう変化があるというのは大変疑問に思いますので、これもはっきりと写真か何かで確認しないとイケないと思います。ほかの組織とか何かで脂肪浸潤があるというのはいいのですが、肝細胞の中にたくさん脂肪瘤があって、それが一見そのように見えちゃうということとの勘違いかもしれませんから、これははっきりと写真かあるいはその他の資料を提示するようにはしていただければと思います。

○ 三枝座長

あと、私がイメージできなかったのは、好酸性・明細胞性混合型変異肝細胞巣。

○ 堀部課長補佐

この英語ですけども、” **mixed eosinophilic clear cell foci**” です。

○ 三枝座長

これも写真をよろしくお願いします。それで、写真を病理担当の先生に見ていただいて、それで表現を考えたいと思いますので、よろしくお願いします。

腫瘍以外は大体これでいいと思うのですけれども、多分きょう一番重い問題なのですから、甲状腺の腫瘍と腺種と、それから子宮がんについて、これは明らかにふえて、例えば 40 ページのこの表からしますと、明らかにふえていると。雄の場合に甲状腺の場合は 500 ppm 以上、それから子宮腺がんに関しては、これは雌ですけれども、500 ppm 以上ということは明らかだと思います。それとつけ加えますと、41 ページのこれはマウスのほうですけれども、1,250 ppm 以上で黄体の腫瘍がふえていると、こういう事実がございます。これについて津田先生、コメントいただけますか。

○ 津田専門委員

黄体の腫瘍ですか。

○ 三枝座長

いや、全体で。

○ 津田専門委員

この腫瘍のことですか。これは後のほうを読みますと、メカニズムは多分別で全く 2 つの独立した機序で、2 つの違った臓器に、片方は良性ですが、発がんしているということは確実だと思います。全然別の独立の機序であるというのはやっぱりきちっと見なければいけないというふうに思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

それ以上のコメントはございません。

○ 三枝座長

高木先生、コメントいただけますか。

○ 高木専門委員

追加のコメントはございません。

○ 三枝座長

一応後で遺伝毒性の話もありますけれども、それとは別にターゲットの組織が違うということで、異なったメカニズムで確かに腫瘍はふやしているという事実は皆さん、これは問題ないというか御同意できると思うのですが、よろしいでしょうか。

○ 津田専門委員

もう一つ。

○ 三枝座長

はい、よろしくお願いします。

○ 津田専門委員

何千 ppm とかいう高用量ではなく、それより 1 ケタ少ない 500 ppm で発がんするとい

うことは農薬としてはかなり低い濃度です。それから考えると、この物質の発がんポテンシャルはかなり強いというふうに評価されると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。用量的にもかなり低いところ出ているというコメントをいただきました。これにつきましては、また後ほど総合評価のところでもう一度議論したいと思いますので、発生毒性のほうに進んでいただければと思います。よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

先生、マウスのほうの三枝先生からいただいた 41 ページの 2 行目のボックスの肝変性についても、これ申請者に確認でよろしいですか。

○ 三枝座長

これはどういう変性なのかということは聞いていただければ。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 横山評価専門官

そうしましたら、41 ページ、お願いいたします。

まず、ラットの 2 世代繁殖試験でございます。所見につきましては、42 ページの表 41 にまとめさせていただいております。事務局から御質問させていただいたのが 600 ppm 投与群児動物の出生時生存率についてでございます。こちら、影響とするということにより、御意見をいただいております。また、これはまた後でも御説明させていただきますが、評価書ですと 55 ページに 1 世代の繁殖試験がございまして、こちらのほうでも 1,000 ppm で有意差のない出生時生存率低下がございまして、こちらの扱いについてあわせて御質問させていただいております。また、43 ページに納屋先生と八田先生から御意見いただいております。もう一つの 1 世代繁殖試験のほうの 1,000 ppm における出生時生存率も影響ありとするのが適切ですという御意見をいただいているところでございます。

41 ページに戻りまして、本文で 16 行目になりますが、対照群を含む各群で死亡あるいは切迫と殺が散見したという旨、修文いただいております。また、結論といたしましては、42 ページ 4 行目からになりますが、こちら先生に御追記を一部していただきまして、P 世代雌における 300 ppm 投与群で難産による死亡例などが認められたので、繁殖能に対する無毒性量は 50 ppm というふうと考えられております。

また、表 41 の中につきましても死亡ですとか切迫と殺に関しまして御追記いただいているところでございます。

続きまして、43 ページの 3 行目からラットの発生毒性試験でございます。こちらにつきましては、先生方から重複奇形について四肢の変異と関連するような誤解を招かない工夫が必要で、表から削除するのがよいという御意見をいただいております。八田先生か

らも同様に表に書く必要はないという御意見をいただいております。四肢の変異につきましては、若干どういうものかわからない部分がございましたので確認しましたところ、上腕骨と尺骨、橈骨の形成異常が認められたというふうなことでございました。つけ加えさせていただきます。

また、44 ページの 1 行目から、これは事務局から御質問させていただいております、催奇形性なしという判断の記載についてなのですが、この結果だけで催奇形性の有無を判断するには無理があるということで、母体毒性が見られない用量では催奇形性はないというような判断のほうが適切ということで御意見いただいております、本文中の催奇形性は認められなかったというものについては削除いただいているところでございます。

44 ページの 4 行目からウサギの発生毒性試験でございます。18 行目から下のほうになりますけれども、事務局から御質問させていただいております、骨格奇形の前肢の間接拘縮と過剰 13 肋骨を伴う過剰腰椎が認められていることについて、著しい体重増加抑制など明らかな母体毒性が認められているので、たたき台では催奇形性なしというふうにまとめさせていただいていることについて伺っております。先生方から低頻度であることとか、骨化遅延については催奇形性の指標でないということで、催奇形性なしの判断で問題ないという旨の御意見をいただいております。

また、表 43 につきましては、先生方から記載の削除ですとかいただいているところでございます。

45 ページの 3 行目から発達神経毒性試験、ラットの試験でございます。こちらにつきましては、母動物及び児動物で体重増加抑制などが認められたので、無毒性量は母動物及び児動物とも 50 ppm であると考えられております。発達神経毒性は認められなかったというふうにまとめさせていただいております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、まず納屋先生からお願いいたします。

○ 納屋副座長

2 世代繁殖試験につきましては、最高用量では親動物が難産あるいは死亡するということがありました。それをもって繁殖毒性と直接的には本当はしちやいけないのだと思うのですね。例えば排卵数が減ってお腹の中の子供が少ないからとかいうふうなことが本来の繁殖毒性ではあるのですが、でも、一般毒性が原因ではありますけれども、難産になっちゃっているの、とりあえずこれは繁殖毒性の範疇として判断したというふうなことでございます。

それから、小さいところに関しましては、特にコメントする必要はないかと思います。事前に回答したこのボックスの中の回答を見ていただければよろしいかなと思います。

先ほどの亜急性毒性試験のところでは八田先生からこういったことが妊娠母体に起こると、胎児あるいは出生児でいろいろと神経に影響が出てくるというお話がございましたので、

そういった面でもここは再評価をする必要があろうかなと思っております。それから、残念ながら反復毒性試験であつた変化が見られたのが 1,600 ppm です。2 世代繁殖試験の最高用量は 600 ppm なので、反復投与毒性試験 500 がそのすぐ下ですが、ここに出ていないので、600 も多分出ないのだろうなということと、それから、発達神経毒性試験、46 ページにあります、ここも 500 ppm というのが最高用量になっておりますので、こういった投与量では生まれてくる子供に対して発達神経毒性等のパラメータに影響はないということは確認できているのかなということは言えるかと思います。繁殖試験関連に関してはそういう判断をいたしております。

それから、発生毒性試験では、ラットではやはり親動物に毒性が出る用量で子供に骨格奇形が出ているということはきちんと書いて、ウサギでは奇形に関するような変化は、これは検体の影響ではないというふうに判断をいたしました。

私からは以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。八田先生、よろしくお願いいたします。

○ 八田専門委員

ほとんど納屋先生に話ししていただいたとおりでございます。1 つちょっと私、引っかけたことがあります、表 42、43 ページの。これはちょっと納屋先生にも相談させていただきたいのですが、表の中に四肢骨格奇形という言葉に 50 mg のところで使っているわけなのですが、奇形という言葉を使って催奇形性が認められなかったというのはちょっと矛盾するので、削ったということでオーケーという解釈にしていいたのかね。奇形という言葉を使ってしまうと、もうなかなか四肢の骨格の形成異常であるとかという言葉に変えたほうがいいのかないかなという気がいたしました。あとは納屋先生のおっしゃられたとおりで結構だと思います。

○ 納屋副座長

43 ページ、表 42 の胎児の上から 2 番目、四肢骨格奇形、この奇形という言葉、恐らく農薬抄録にそういうふう書いてあったので、事務局の案ではそのまま忠実になったのだというふうに思っております。私も骨格異常というふうな言葉にすると、今、八田先生がおっしゃったような形成異常とかいうふうな言葉のほうがいいと思います。これはもう八田先生がせっかく今御提案くださいましたので、八田先生の御提案のとおり言葉に変更するのがいいのかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

そうしますと、骨格異常でよろしいですか。それとも形成異常。

○ 八田専門委員

私、何と言いましたか。形成異常じゃないかなと思いますけれども。

それとすみません、1 つ先にちょっと飛んでしまって申しわけないのですが、後で話があるのですが、今の 45 ページじゃなくて、すみません、44 ページのところですね。44

ページのところで胎児に奇形が認められるという判断を支持するとボックスのところで私、言っていて、これはそのとおりなのですが、これ後ろで同じように何ページでしたかね、全く同じのがもう一度出てくるのですが、56 ページですね。ちょっと飛んですみません、全く同じところですので。600 ppm だからこれじゃないのか。ごめんなさい、間違えました。43 ページの一番上のボックスの内容ですね。この内容が後の 56 ページでもう一度出てくるのですが、私、ここで毒性影響なしの判断と書いてしまっておりまして、これ、ありの間違いでありまして、自己矛盾しておりますので、そこは訂正しておいていただけたらと思います。こちらが正しいと思います、今のところが。

○ 三枝座長

56 ページが「あり」。

○ 八田専門委員

ありですね。全く同じことなのですが、私がちょっと書き間違えているようでした。すみません、ちょっと先のほうに飛んでしまいまして。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、今御指摘ありましたけれども、43 ページの表は四肢骨格形成異常ということで訂正をお願いします。

○ 堀部課長補佐

それに伴ってなのですけれども、すみません。括弧の中にも骨の名称を書いた後ろに形成異常という言葉が入っていますけれども、括弧の外に出てまいりますので、形成異常（形成異常）というのがちょっとおかしくなりますので、後ろ、括弧の中を削除させていただきます。四肢骨格形成異常、括弧で骨の名前を書いて、発生頻度増加という形に修正をさせていただきます。すみません。

○ 三枝座長

そのようにお願いいたします。それでは、遺伝毒性試験のほうに進みたいと思います。先生、よろしくお願いします。

○ 小泉委員長

ちょっと教えていただきたいのですが、ここに難産という言葉が出てくるのですけれども、この難産というのは私の考えでは、分娩時に異常が発生して産まれにくいという状態で、例えば巨大児とか、あるいは胎児の臍帯巻絡とかそういったことで非常に産まれにくい場合を難産と言うのであって、ここが事実そういうことであつたのかどうかというのをちょっと教えていただきたい。それから、先ほど骨格奇形、この表 42 で骨格奇形とありますが、ここに奇形だと下の重複奇形と同じような状況になるのですが、重複奇形というのは 1 匹にいろんな奇形が重なって起こることがあったという意味じゃないのでしょうか。

○ 納屋副座長

お答えさせていただきます。最初の難産は、ラットの場合にはホルモン剤なんかを投与

しますと、本当に自分で自発的に出産をすることができないというふうなことがまれにあります。強力なホルモン剤とか。今、ヒトの臨床の場からのコメントをいただきまして、胎児側に影響があってお母さんが産めないんじゃないかと、こういったときも難産となるのだと。今回ここはオリジナルのレポートを我々は見えておりませんで、農薬抄録の中に難産という言葉があったために、それが最後までずっと来ているというのが事実です。ですから、ここも今、委員長がおっしゃったように実際はどういうことだったのかということをお申請者に回答をいただくというのが一番正しいかと思いますので、そのように追加要求したいと思います。

それから、重複奇形のことは今、委員長おっしゃったように、1 匹の胎児でいろんなところに複合的な奇形が出ているものを重複奇形と言っております。これは全く委員長のイメージどおりで間違いございません。

○ 堀部課長補佐

英語のレポート、申請者に確認をするのはさはさりとてということなのですが、今ちょっと英語のレポートを確認したところ、難産に当たるところの英単語なのですけれども、*difficulties at parturition dystocia* という言葉……

○ 小泉委員長

dystocia ね。*dystonia* じゃないですか。

○ 堀部課長補佐

dystocia です。

○ 小泉委員長

収縮が起こりにくかったということじゃないかなと。

○ 堀部課長補佐

先生方のお手元にある、すみません、紹介をすればよかったのですが、海外評価資料の一番最初、3 というタブの 1 枚、最初の表紙から含めて 3 枚目、233 ページというところなのですが、もうそのまま単語をごらんいただいたほうが私のひどい発音よりもよいと思いますので、233 ページの 2 つ目のパラグラフがこれ、ラットの繁殖でして、ここの *toxicity in rats* の後に難産という日本語の当たっている英語がありましたので、これをどう解釈するのかということだろうというふうに思いました。すみません。

○ 小泉委員長

何か「c」が間違っているような気がしたのですけれども。

○ 堀部課長補佐

私の辞書では、これで難産異常分娩という意味が引けました。すみません。

○ 小泉委員長

すみません。わかりました。それともう一つ戻ってすみませんが、ここに書いている重複奇形がもしあったとすれば、短顎症とか口蓋裂と、これは明らかに奇形ですね。

○ 納屋副座長

間違いなく奇形です。

○ 小泉委員長

そうすると、ここの同じ濃度の投与の胎児では四肢骨格奇形というのは間違いではないでしょうか。

○ 納屋副座長

私がここでわかったのは、重複奇形というのは腹壁破裂と短顎症と口蓋裂を伴っているものと。これが 1 つの胎児で見られた重複奇形だと考えました。それから、四肢の変異というのは別の個体で起こっている奇形、所見だったので、重複奇形とこれは違うのだということを書いてくださいというふうにコメントしたつもりだったのです。もし間違っていたら事務局で指摘してください。

○ 横山評価専門官

先生、恐れ入ります。抄録の 6-293 ページです。こちらの第 3 パラグラフ目の 5 行目に重複奇形というのがございまして、こちら御確認を。

○ 納屋副座長

わかりました。今、委員長がおっしゃった御指摘のとおり、四肢の変異、これは字は農薬抄録のほうが正しいです。評価書の変異は変換ミスで、この四肢の変異というのも重複奇形の中に入っております。ただし、イメージとしては評価書で書いていただいた変異のほうが奇形には入ると思うのですね。バリエーションという変異を奇形に入れることはありませんので、農薬抄録のこのバリエーションの意味する四肢の変異というのが重複奇形としてカウントされているのであれば、これは判断が間違っているということになります。が、いずれにしても、この重複奇形が見られた 1 匹の胎児で四肢の何らかの変化があったということは間違いございません。小泉委員長が御指摘なさったとおりです。

○ 三枝座長

あと、八田先生からこれは 1 例だけの話なので表には入れなくてもいいんじゃないかと。コメントありますか。

○ 八田専門委員

これは入れるのであれば 1 例をつけるということなのですけれどもね。ただ、ほかのところは何例なのかという整合性が全然とれなくなってしまうので。

○ 三枝座長

納屋先生、これは削除でよろしいですか。

○ 納屋副座長

親動物に毒性が出る用量で 1 例たまたま出た。これは最高用量だから非常に我々は困るのですが、対照群とか中間用量でもこういったのが出ないわけではないので、2 例とかこういうふうなのが出てくると、やはりこれはアラームだということで気にはしなきゃいけないのですが、1 例だから偶発的な影響も多々あるのですね。特にお母さんの母体の全身状況が非常によくないようなところで起こっているので、これは外したほうがいいだろ

うというふうに判断してそのように提案いたしました。八田先生も多分御賛同いただけるのではないかなと思いますが、いかがでしょうか。

○ 八田専門委員

はい、同じ考えです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、この表は修文いただいたように、最後の重複奇形というのは削除ということをお願いします。

ほかに発生毒性に関してはよろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

発達神経毒性のところで 500 ppm のところで線条体及び脳梁厚さ減少というのが毒性所見として取り上げて記載されていますけれども、組織がその下の用量で見えてなくて、下の用量まで起きているかどうか分からないということで、EPA のほうはデータが不足しているということで追加の 3 のファクターをかけているのですけれども、ここで 500 ppm の線条体及び脳梁厚さ減少を毒性とここでとるのだったら、やはりその下の用量でデータがないことをちょっと問題として議論しておく必要があると思います。

○ 三枝座長

今の御指摘はラットでの発達神経毒性試験において 500 ppm で線条体、脳梁の厚さの減少があるけれども、300 ppm ではこれを病理的に見ていないという御指摘ですね。

○ 高木専門委員

そうです。300 と 500、50 で。

○ 三枝座長

ですから、ただ、この場合に無毒性量はこれより下げたほうが良いという御指摘でしょうか。

○ 高木専門委員

その 500 ppm の変化そのものはわずかなもので、申請者のほうは背景データ内ということで考えて、もしそれを毒性としないのであれば、下の用量の病理がなくても問題はないのですけれども、ここで毒性と判定していると、その下に用量がないことが問題となってきた、ADI とか NOAEL にも絡んでくると思います。

○ 三枝座長

これ、事務局提案としては毒性ととるという理解でよろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

毒性所見の表の中のものでありますので、有意差もついていたので表には追記をしたのですけれども、そこは先生方のジャッジをお願いできればと思います。

○ 納屋副座長

農薬抄録の 339 ページに表 6、表 7 というのがありますので、これをごらんいただけるのはいかがでしょうか。それで、500 ppm の雄で線条体が対照群に対して 96% で有

意だと。それから、脳梁が 86%で有意だということになっていますね。96%だったら誤差範囲でいいじゃないかという気もします。ただし、86 をどうするのということになるとちょっと悩ましいなということですね。それから、表 7 の形態計測、これは別のものですか。こちらは線条体と海馬で 96、95 ということなので、子供が小さければこういうこともあるだろうと考えられて、ここも 10%以内であれば無視できるかなというふうに個人的には考えますが、毒性の先生方、このあたりのエキスパートジャッジにぜひとも積極的に御参加いただきたいなと思います。

○ 三枝座長

川合先生、いかがでしょうか。津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

やっぱりエキスパートの先生がここからは特定ということで決めていただかないと、私言ってもバックグラウンドがないものですから、本当にそうかどうかよくわかりません。

○ 三枝座長

そういう意味ではだれもエキスパートではないという……。

○ 納屋副座長

ここに関して、必ずしも毒性所見でないというふうに判断できないということであれば、今、高木先生が御提案になられたように、300 ppm で病理検査をしていただいて、その結果を出していただくということが一番の早道かなとも思いますが、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

そのとおりだね。

○ 三枝座長

ありがとうございます。抄録を見ますと、形態計測では差があるけれども、病理組織変化は認めないというふうにありますので、これは私としてはわずかな形態計測の差でありますので、毒性ととらなくてもいいように思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

その形態計測というのはどの程度なのですか。例えば私の専門領域で言うと、肝臓が 1.3 倍に膨らんでも顕微鏡では何ともないことがありますね。その場合、とらないということがよくあって、この委員会では以前に私はよく文句というかコメントしました。そういうことと当てはめると、どのぐらい形態計測で正常から外れているわけでしょうか。そこが問題だと思います。

○ 三枝座長

このデータからしますと、コントロールに比べて 5%くらい小さいと。それで、こういう小さい動物ですので、小さい脳の中で小さい線条体の幅が 5%減ったところでどれだけの意味があるか。私は余り重要ではないと思うのですけれども、その辺に関しては先生方、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

一般的には毒性学で言えば問題ないと思います。ただ、神経学ではどうかということだけは残ると思います。

○ 三枝座長

お願いします。

○ 八田専門委員

脳に関してなのですが、これはでもヒトの場合なのですけれども、体重が小さくなっても脳は小さくならないのですね、赤ちゃんの場合は。ですので、体重が 3 分の 2 ぐらいしかないけれども、脳のサイズは変わらないと。よくアフリカの例えば難民の子が頭だけ大きいという状況で、カロリーが生後、産まれる前後から出生後すぐもですけれども、大体 70% ぐらいカロリーを脳がとりますので、そういうふうなシステムになっていますので、ヒトの場合は。だから影響を受けないのですけれども、ネズミはどうもちょっとそうではないようなのです。ただ、これはではどうなのだと明言できる人は多分いらっしゃらないと思うのですね。

私の経験的なことからこれはジャッジに使ったらいけないのかもしれないのですが、小さい胎児はやっぱり脳が小さいというのが生後のヒトとは違う、出生期間の短い動物の特徴ですので、小さいといたらやっぱり脳は小さいのだろうと、発達が悪い状況であるということは間違いのないだろうと思います。ただ、それがプロポーションに小さいのであれば、それは全体の発育のリターデーションが起こっているということで、そのスペシフィックな毒性であるというふうに考える必要はないのだろうとも思いますね。ただ、その判断がこのデータではちょっとできないですね。

ですから、もしかしたら例えばドーズディペンデントにこれは反応が起きてくるということであればということで、50、300 のところでサイズが 50 のところは大きかったのにだんだん下がってくるとかというドーズディペンデントな反応ですよ。ドーズレスポンスのカーブがとれるようであれば有意な反応であるというふうに言っているのだろうと思いますけれども、このデータではちょっとそれが言えないということです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今いろいろ御意見を伺いましたけれども、それを踏まえて高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

軽度な変化、線条体 96% とか海馬の 95 というのは誤差の範囲に入る可能性があると思うのですけれども、その脳梁の 86 の減少をどう考えていくかというのは、八田先生おっしゃったように、いろんなところとプロポーションに減っているかどうかというようなデータがないと判断できないということです。ですので、私としてはちょっと脳梁の減少については判断不能というコメントです。

○ 三枝座長

そうすると、判断不能というのは正直なところなのですけれども、それでは、この毒性

所見として残すとして、それを NOAEL のほうに影響を及ぼすかどうかという判断はいかがでしょうか。これは下のドーズで毒性所見なしというところがあるので、評価書どおりの判断で私はいいように思うのですけれども、その点は高木先生、いかがですか。

○ 納屋副座長

高木先生がおっしゃるのは、50、300 でこういう検討していなくて、500 と対照群の 2 群でしか見ていないと。500 で影響があつて 300 で影響があるかどうかは確認できていないので EPA は追加のファクターをかけたというふうな御説明をされました。私、提案したのは、300 で影響がなければそういうふうな追加のファクターは係数をかける必要はないよねということの思いもあつて、300 での評価結果を出してくださいというふうに追加要求を出しましょうという提案をしました。ですから、もしも 300 でも変化があれば当然また追加の係数をかけるかどうかというのはそこでのまた議論にもなろうかなと思いますので、50 と 300 と両方見てもらったほうがいいですね。ステップ・バイ・ステップでいくよりも、全部えいやーと見てもらって、どこから影響があるのかというのが全部わかるような形で最終的な評価をするのがいいのかなと個人的には思います。

○ 三枝座長

今の御提案ではこの実験をもう一度やっていただくと。

○ 納屋副座長

標本が残っているだろうから標本を見ろよということです。

○ 三枝座長

いや、標本は多分残っていないと思います、これだと。

○ 堀部課長補佐

真ん中の群に関しては、切っているかどうかは多分、一番上と対照群を切ったというふうに書いてあるので、もしかしたら切っていないかなという気がするのですが。

○ 小泉委員長

ちょっとお聞きしたいのですが、先ほど人とマウスとかなり違うとおっしゃったように、私はヒトの脳というのはかなり発達した状態で産まれ出てくると。マウスではかなり小さい、未熟な状態で産まれるということなので、だから体重とかなり比例するということはあり得ないのでしょうか。

○ 八田専門委員

おっしゃるとおりだと思いますね。ちょっと 1 つ話をややこしくしてしまうのですが、よろしいでしょうか。今 500 ですと、線條体が小さくなるということで私、今までちょっとつながっていなかったのですが、線條体から結局インターニューロンが上がってきてということになりますと、先ほど構造の異常のところがありましたよね。あの話とつながってきてしまうのですね。

例えば LPS の様作用があると。LPS 様作用があつて影響を受けるというのはインターニューロンでして、そのインターニューロンが影響を受けるのは線條体から供給されてく

るので、そこが影響を受けると、話としては非常にサイエンティフィックな意味合いではつながる。統合失調とか自閉症のモデル動物になるのですけれども、そういう可能性が出てきてしまう結果でもあるなとちょっと今改めて思いました。ですので、やっぱり可能であれば、この反応がドーズディペンデントに起きているかどうかというのが一番だと思うのですよね。それがもしも見ることであれば見るし、ただ、線条体は非常に軽度というか量的にどうなのかな、難しいところがあるかなと思います。例えば CRL との比をとってみて計算し直していただくと。プロポーションに小さくなっている場合は恐らく問題ないと思うのですよね。ところが、CRL というのは頭殿長ですけれども、頭殿長のデータがもしも残っていれば、頭殿長と例えば線条体の比をとって、これにプラス解析をし直していただくと。恐らく頭殿長のデータは持っていると思うのですよね。持っていないでしょうかね。ほかのサンプルがもうつぶしてなくなってしまっているようだったらどうにもならないのですけれども、この個体の CRL と頭殿長と、この個体の例えば線条体の厚さとかというのが 1 対 1 で対応しているはずだと思うのですよ。

○ 堀部課長補佐

高用量群に関しては、計測部位の中に頭殿長の厚さが含まれているので……。

○ 八田専門委員

同一個体で比を出してほしいのです。

○ 堀部課長補佐

比まで出ているかどうかはあれですけれども、個体別のデータは何らかの形で残っていないとおかしいので、少なくとも最高用量群に関しては、その記録はあるのではないかと。抄録を読む限りなので細部はわかりませんが、推察はできると思います。

○ 八田専門委員

もしもこれでサンプルがほかのないということであれば、CRL と線条体とか脳梁の厚さの比ですね。比をとって見て、それがコントロールというかゼロミリに対してどうか。プロポーションに小さくなっているようであれば、恐らくそれはグロスリターデーションであろうと判断してもいいかもしれないですね。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 八田専門委員

それはないのであれば、もうせざるを得ないということじゃないでしょうかね。

○ 三枝座長

では今、八田先生が御指摘になったようなデータを申請者に申請してみて、まずあるかないかということで、ない場合はどうしましょうか。

○ 堀部課長補佐

多分ステップ・バイ・ステップで先生方御提案いただいているように進めざるを得なくて、納屋先生が最初おっしゃったように、切片を切ってあればそれに越したことがないで

しょうというのがファーストステップで、それがなければ、頭殿長との比率を見て対照群と最高用量群との結果を見てくださいというのが 2 つ目なのだろうと思うのですね。今恐らく申請者が持っていると推定されるデータからできるのは、その比率計算までは何となくできるんじゃないかとは推察がされるので、それを問い合わせた結果、何もありませんと言われたときには、そのときにまた先生方に見ていただいて、その状態をどうしましょうかということは御議論いただかざるを得ないのかなというふうには思うのですけれども、そのような形でいかがでしょうか。

○ 三枝座長

そのような形でいかがでしょうか。よろしいですか。高木先生、よろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 三枝座長

では今、堀部さんのほうから御提案があったようなプロセスをとって、それで再度これを考えるということにしたいと思います。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。

○ 三枝座長

今までのところでほかにございますでしょうか。

それでは、遺伝毒性のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○ 横山評価専門官

46 ページをお願いいたします。まず、原体の試験ですけれども、表 46 にお示しするとおり試験が実施されております。試験実施年と GLP の有無につきましては、各試験の枠の中に記載させていただきました。すべての結果が陰性となっております。また、代謝物につきましては、代謝物 2、3、30 が実施されておまして、こちらにつきましても、復帰突然変異試験ですけれども、結果は陰性という結果が得られております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、佐々木先生、陰性ですけれども、何かございますでしょうか。

○ 佐々木専門委員

確かにここに出ている試験、ガイドラインどおりにいけば陰性なのですけれども、個人的に言うとなすごく悩ましいのですよ。というのはこれ、発がん試験でもそうなのですから、すごくこれ臓器特異性が高いと思うのですよ。そうすると、出ているのが甲状腺ですよね。甲状腺腺腫で発生が遺伝毒性メカニズムでないということをこれで言えるのかなというのがすごく悩ましいのですよ。何か二階から目薬という感じなのですね。これでいいのかなと。確かにガイドライン上はこれでいいのですよ。だけれども、これで本当に遺

伝毒性メカニズムを否定できるのかなというのと、ちょっと怖いなという気がするのですけれども、個人的です。

○ 三枝座長

そうしますと、子宮がんについても同じような。

○ 佐々木専門委員

せめてそういうところで何かほしいなという感じがしますね。たしか前、どこかの会社さんでありましたよね、子宮でやっていたものが。だからできない話じゃないと思うのですよ。だから、そこでちゃんと否定してくれれば安心できる話、安心といえば安全と安心なので、安心できるのですけれども。

○ 三枝座長

例えばでは、ターゲットの組織からとった細胞でコメントアッセイを何とかそういうアプローチですか。

○ 佐々木専門委員

そうですね。方法が全くないのだったら言わないのですけれども、方法がないわけじゃないので、そこを一押ししておいてくれればいいなと思いますけれども。確かにガイドライン上はこれでいいと思うのですよ。

○ 三枝座長

ありがとうございます。増村先生、いかがでしょうか。

○ 増村専門委員

確かに発がん性がもう出ているわけですから、本来であればその標的臓器での評価というものが可能なのであれば、それがあるに越したことはないと思います。今の現時点ですと、ガイドライン上の試験をすべてそろえてオールネガティブというふうに判断せざるを得ないのですけれども。

○ 三枝座長

今、両先生からガイドラインには確かに準じているけれども、ターゲット組織の細胞を使つての評価をしたほうがよいというか、してほしいとあえて言ってしまいますけれども、そういう御意見がありました。これに関して……。

○ 佐々木専門委員

可能であれば。

○ 三枝座長

高木先生、何か今の御意見に何かコメントございますか。

○ 高木専門委員

可能であればということでコメントアッセイとか、あと最近では **gpt delta** マウスとか何とかもあるようなので、そういったものもありかなとは思いますが。

○ 佐々木専門委員

ですから、手はいろいろあるかと思います。手が全くないのだったら、これだけ言わな

いのですけれども、手がある以上は何かやったほうがいいかなという気はするのです。

○ 増村専門委員

簡単ではないと思いますけれども、複数の臓器に標的がまたがっていて、しかも、先ほどの推察ですと、メカニズム的にももしかしたら独立しているかもしれないということになりますと、例えば子宮だけやっても甲状腺のほうの説明はつかないという話になってきますので、そうすると、全部に対して標的臓器に対しての追加の評価ができるかとなると、結構技術的にはかなりハードルは高いと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。津田先生、ここでもう一度御登場願えますか。

○ 津田専門委員

一応約束事でやっているの、ないというのならないとして、それはそれでいいと思います。難しい変異原性試験をやって変異原性が出たとしても、直接今度は発がんに関係しているかもよくわからないことにもなります。もし変異原性が明らかであったら、そもそもこの委員会には出てくるはずがない物質である、ということにもなります。ですから、依頼しても実現性が薄いんじゃないかと思います。最後のほうに書きましたように、不確実な部分があるということで十分考慮するほうがいいのではないかと思います。甲状腺と子宮内膜の細胞に対して変異原性があるかどうかということをはっきりさせるのは、なかなか難しい話だと思います。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。それで、普通であれば次にメカニズム試験というふうなことに入るわけですが、皆様、読んでこられてメカニズムはこれでわかるかというとはほとんどわからないということが皆様よくおわかりだと思うのですけれども、それで、個々のメカニズム試験というよりは、重要なことはこの剤が明らかに異なった臓器にがんを起こしているということで、それで今までの審議の中で一応 NOAEL は決められると思うのですけれども、そのときに発がんということを考えて、今までどおり安全係数が 100 でいいかどうかというところでの議論を先にしたいと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

津田先生のほうから提案いただいていますので、先生のほうから改めてお願いできますか。

○ 津田専門委員

終わりのほうの 61 ページです。意見をまとめて書いたもので、読ませていただきます。

本剤は 500 ppm、2 年でラットに雄で甲状腺、雌で子宮に発がん性があります。甲状腺における発がん機序は、恐らくは、「恐らく」は抜かしましたが、CYP の誘導による T₃、T₄ の分解亢進、それによる TSH の過剰分泌が 1 つの原因と考えられます。肝臓においてはアロマトーゼの活性を促進して血中エストロゲンが増加することによって子宮内膜上皮の増殖刺激を来して発がんに至ったというふうに考えられます。この濃度が

5,000 ppm というような高用量ならば「そうか」とは思うのですが、500 ppm というのはかなり低い濃度でありまして、今までこの剤が大量に使われていたというのはかなり驚きを禁じ得ません。天然系の殺虫剤ということで、天然系ならいいというような感覚で見られていたのではないかと思います。

WHO/IARC では、2 臓器の発がんに関係し、肝ではミクロソーム系酵素が関係しているのですが、IARC の評価指示書ですけれども、間違いなく **sufficient evidence of carcinogenicity** になるわけです。それをヒトに分類すると **Group 2B** または **2A**、現状では **2B** だと思います。このメカニズムは、**CYP** の酵素に対するインタラクションでありまして、ヒトで起こり得る可能性があるわけです。それがもし証明されたら、これは **Group 1**、ヒト発がん物質ということにもなる、そういう可能性のある物質ですので、ここでは安全係数というか不確実係数は、今までの慣例に従って 100 でいくというのは危険です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。この点に関して、川合先生、いかがでしょうか。

○ 川合専門委員

特段大きな意見はございませんが、ただ、メカニズムのことを真剣に考えた場合に、そのいろんな発がんのグレード分けの中で本当に **Group 1** なのかどうかに関して私はちょっと自信がないのですけれどもね。これはやっぱりはっきり **Group 1** に入れるべきだという判断であれば、ちょっと係数は考えたいなと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。高木先生、いかがでしょうか。

○ 高木専門委員

ちょっとまだ整理できていないのですが、1 つ低用量で見られるということに関しては、**ADI** もそれにつれて低いということで包含されているのではないかなと思います。それからあと、2 つの臓器にがんができていたということは大きいとは思いますが、ただ、ラットだけでマウスにはできていないというのもちょっともう一つどうかなというのもあります。追加の係数に関しては、発がんのことはさておいて、先ほど出た発生神経毒性のところの組織の表、データの欠落というのもあるので、そこも勘案したほうがいいのではないかなと思います。あと、またもう一個別なところでラットの 2 年間発がんを **ADI** 設定に用いているわけですが、そのラットの発がん以外のところの組織所見にも若干影響が見られていて、例えば坐骨神経の変性とか網膜の変性とかが見られていて、網膜の変性は **NOAEL** が 25 ppm ですが、そのすぐ上の 50 ppm のところに出ていて、非常に **NOAEL** と **LOAEL** が接近しているということも一つ懸念材料ということです。

ですので、すぐに追加の係数をどうこうというのはちょっと提案できないのですけれども、そういったところも勘案して決めるべきではないかなと思います。

以上です。

○ 三枝座長

今の高木先生の御意見だと、普通の安全係数 100 よりはもう少し高い値を提案したいという理解でよろしいでしょうか。

○ 高木専門委員

あり得るということです。

○ 三枝座長

ここで廣瀬先生にぜひ御助言をいただきたいのですけれども、いかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

一番やっぱり基本的に考えないといけないのは、NOAEL がとれるかどうか。それと、腫瘍の場合には遺伝毒性があるかどうか。それが一番大きな問題ですね。複数の臓器に発がんするからどうのこうの、それで安全係数を高くする、そういう例は今まで農薬でなかったと思います。幾ら非遺伝毒性の発がん物質であっても、2 つ、3 つあるいは 4 つの臓器で発がんするという場合もありますけれども、今までそういう場合でも遺伝毒性がなくて、かつ無毒性量がとれるという場合には安全係数をすべて 100 にしてきていますね。

発達神経毒性、これはちょっとまだ NOAEL がどうなるかわかりませんが、やはり発達神経毒性についても NOAEL がとれればそれで問題ない。先ほど発がんの量が 500 ppm と低いということですが、これについては高木先生が先ほど説明したように、低ければ当然 ADI が低くなりますので、それほど大きな問題ではないと思うのですよね。ですから、やはり NOAEL がとれるかどうか。それから遺伝毒性があるかどうか。

それからもう一つ、IARC の評価書のことが今話題になりましたけれども、ここでは IARC のグループ分類が 1 であれ 2A であれ 2B であれ 3 であれ、余り問題にはしていません。例えば化学物質、汚染物質等であれば IARC の評価というのは参考にしますけれども、ここでは十分なデータがありますので、特に IARC の評価を参考にするということは今までやっておりません。ですから、安全係数を高くするという意見はあるかと思いますが、もう一方で 100 であってもいいというような意見も当然あっていいと思っています。

○ 三枝座長

ありがとうございました。ここで 100 にするかもっと多くするかというところに話が来るとするのですけれども。よろしくお願いします。

○ 津田専門委員

私が申し上げた低用量になるということは、IARC とは別な話です。ちょっと誤解を与えたかもしれません。低用量というのは 500 ppm ということです。ちなみに発がん研究では投与用量は大体何百 ppm の範囲です。たばこの中に入っている N-ニトロソノルニコチンというのがあります。これは食道発がんをさせます。2 年間やりますと、半数も行か

ないのですけれども、ある有意の差を持って食道に発がんしますが、その使う量が 200 ppm から 250 ppm です。ですから、かなり近い、一けたも変わらないという量になります。もちろんヒトがそれだけ暴露すると言っているわけではありません。動物実験の範囲であります。そういうことから考えると、実験に使われる発がん物質に匹敵する発がんポテンシャルがあると、そういうことであります。この事実を十分考えていただきたいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。津田先生のほうから通常の発がん試験で出てくるような濃度であるので、そのことを考慮したほうがいいという御意見がありました。ほかにどなたか御意見ございませんでしょうか。

○ 津田専門委員

もう一つ。私、設立以来ここで部会の委員を承っておりますが、この物質が 100 ppm 単位ですね。何百 ppm で発がんする 2 つ目の剤です。前のものはもっと僕、これより強力だと思ったのは、たしか 800 ppm で 90 日でラットの膀胱にパピローマができたのがありました。これも私、同じことを申し上げましたが、そのときもやはり国際的な慣例ではもう 100 でいっているからという意見がありまして、100 になったのを覚えております。調べていただければわかります。今回もたまたまた出てきたということで、やはり私自身としてはぶれていなくて、しっかり考えていただきたいということでもあります。

○ 廣瀬委員

一言申し上げますけれども、国際的にそう考えられているから食品安全委員会としてもそれに従ったということは、基本的にはありません。やはり科学的に皆さんで考えて、それで結論を出しているわけですから、そういうことは基本的にはないということです。

○ 津田専門委員

そのときは JECFA でこうなっているということをはっきり聞きました。議事録を見てください。

○ 三枝座長

委員の方でどなたか御意見ございませんか。どうぞ、お願いします。

○ 納屋副座長

追加の係数をどうするかというのは今回いろいろと追加要求事項があつて、それに対して申請者から回答が来て、モードオブアクション等もきっちり我々が理解できるような形、それから、追加の遺伝毒性を求めるかどうかはまだ結論が出ておりませんが、やらないということに決まって非遺伝毒性物質であるということであれば、追加の係数は必要ないかなとありますが、そうでないような回答が返ってきた場合には、しかるべく追加の係数が必要になってくるのではないかなと個人的には思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。今、道が少し見えてきたような御発言であります。それで、

先ほど来の甲状腺の T_3 、 T_4 のデータ、これがかなりぶれていることと、それから、それと病理発生のメカニズムが納得いくような説明でないということがありました。そのことについては申請者に改めて問い直す必要があって、それを見てやはり甲状腺に対する毒性というものを考えるとなると、甲状腺に対する腫瘍原性ということもあわせてそこから考える必要があると思います。ですから、そういう意味では今、納屋先生おっしゃったように、データがそろったところで再度考え直してもいいというふうに考えます。

それと、遺伝毒性の先生から御提案ありましたけれども、情報だけでいいのかという、これもあわせて申請者にもし可能であれば、不可能かもしれませんが、ターゲットオーガンの細胞を使った作用というものを調べてほしいというのがこの委員会の要望としてあると思います。そういうことを踏まえますと、安全係数 100 で済むかどうかというのは、それらの成績を見た上で判断してもいいように思いますけれども、先生方、その辺でいかがでしょうか。

○ 廣瀬委員

ターゲットオーガンの遺伝毒性を調べるという件ですけれども、今までターゲットオーガンでわざわざ遺伝毒性を調べた理由は、ほかの試験で少なくともポジティブがある。例えば染色体異常でポジティブが出ているあるいはサルモネラの系でポジティブが出ている、そういう場合にターゲットオーガンの遺伝毒性を調べますけれども、こういうようなすべてでネガティブという場合には、もう当然遺伝毒性がないであろうということで、そこまでの要求はしたことがないです。ですから、もし要求をされるのであれば、それだけの理由を十分考えた上でしたほうがいいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。そこで遺伝毒性の先生方に伺いたいのですけれども、やる必要はあるでしょうか、ないでしょうか。

○ 佐々木専門委員

この甲状腺のがん、これが発がん性が遺伝毒性メカニズムでないというふうに担保するのであればあったほうがいいと思いますね。

○ 廣瀬委員

そうすると、すべての試験で要るということになってくるのですね。今まで甲状腺発がん物質たくさんありましたけれども、そういう場合に今後も甲状腺に発がんがあればすべてそういう甲状腺で組織をとってきて、そういう試験をやるかどうか、そういうことにもなってきますので、やはり慎重にしないといけない。例えば GPT delta ラットを用いて行う遺伝毒性試験にしても甲状腺の組織というのは非常に少ないですから、組織を集めるにはたくさんの動物を使ってやらないといけないというようなこともありますし、なかなか難しいところもあると思いますね。ですから、そういうことも考えて、当然やれば安心はできると思うのですけれども、やはりそこまでやるかどうかということは十分考える必要があると思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

○ 津田専門委員

今、廣瀬委員の言われたとおりでして、発がんするからといって変異原性があるとは限らない。このデータはここから出てきたのをそのまま見て発がん性がありということから出発するべきであって、もう少し突っ込んで言えば、これはホルモンによる発がんであります。ホルモンによる発がんは必ずしも化学物質がそのままどこかにその臓器の遺伝子を傷つけているとかいうことについては、はっきり分かっていません。言えることはホルモンの増殖刺激が持続的に続くことによってその臓器、ホルモンの標的臓器に発がんするということです。

高エストロゲン血症であちこちに発がんしますが、その場合は動物実験では、例えばハムスターに腎がんができます、高エストロゲン。それはエストロゲンの代謝によって、その標的臓器における代謝によってラジカルが発生し、遺伝子異常が起こるということにはわかっていますけれども、そのようにわかっているのはごくまれでありまして、このように微量ですね。余り高くない量で持続的に作用して発がんするという場合、その臓器の遺伝子変異を起こす原因を見つけるというのは非常に難しいし、余り意味がないと思います。発がんの解釈に関して余り大きな意味を持たないというふうに思います。廣瀬委員の言われたとおりだと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。今までの議論をまとめますと、繰り返しになりますけれども、甲状腺に及ぼす影響というのは、この剤による T_3 、 T_4 あるいは TSH への影響ということが再三話題に上がりましたが、はっきりしないと。そのデータから読めないということがございました。ですから、そのストーリーを明らかにすることによって甲状腺に対する発がん性というものも今、津田先生から解説していただいたようなストーリーも明らかになると思いますので、この剤につきましては、申請者に再度その甲状腺あるいは T_3 、 T_4 、 TSH に対する影響というものを再度考察してもらって、改めてその考察結果を皆様と再度審議して、それから結論を出すというのではいかがでしょうかというのが私の提案ですけれども、先生方、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

わからないと言っても、ここでは T_3 、 T_4 が減るということはきちっと出していますね。そして、一応途中で減っています。そうすると、結果的に TSH が出るということで、そのストーリーにさらにちょっといろんな味つけをして出てくるだけです。高エストロゲン血症が子宮がん、子宮内膜がんを誘発するということもわかっている話でありまして、あえてここで話を申請者に持っていっても同じことが返ってくるだけで、新しいことはそんなにわからないと思います。もしわかるとしたら、例えばこの物質によって肝臓での CYP の発現が亢進されて T_3 、 T_4 を輩出したということがもう少しわかるかも、こ

れには余り書いていないのですよ。普通は CYP の種類が甲状腺ホルモンを分解するのはもうわかっていますから、それが確かに誘導されるということがやればわかるということでもあります。いずれにしても結果に変わらない。それを聞いてもさらにこの結果の判断をどう変えるというようなことはない、今までと余り変わらないんじゃないかと思います。

例えば農薬で言えばアミノトリアゾールという除草剤がありました。今はほとんど使われていませんが、これは甲状腺、メカニズムは違いますけれども、甲状腺のホルモン量を低下させます。それは甲状腺からホルモンが外へリリースされるのを阻害する物質であります。そうすると、TSH の分泌を促進して甲状腺に発がんさせます。やっぱり 2 年間やると発がんする。それは種を越えていまして、ほかの動物でもあるということがわかっています。そういうことと同じようなことが甲状腺ホルモンの低下による TSH 効果ということはここでは明らかにわかっているわけでありまして。子宮内膜に対する影響も既に実験的に抗エストロゲン血症をやると発がんするということもわかっているわけで、ここは一応アロマターゼをインタラクトしてエストラジオールですか、上がるということが出ていますので、そんなに全くわからない話ではないのです。申請者もそのことがわかっている、ある程度データを追加してきているということでもあります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。先生がいらっしゃる前に甲状腺のデータというか、 T_3 、 T_4 のデータを皆さんと議論したのですけれども、かなりぶれがあつて、これだけのデータからこのような結論は出せるのかどうかというのは多くの委員のほうから疑問が出されたのですが、その点は先生、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

データがコンシステントでないし、きちっとしていないことは確かであります。しかし、オーバーオールで見れば私先ほど申し上げたことが起こっているということでもあります。それによる発がんです。結果的には甲状腺は腺腫であります。子宮にはがんを発生させたということは間違いのない事実というふうに考えます。それ自体が直接には変異原性ということとは関係ないところで起こっているということです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。時間も迫ってきましたけれども、それでは、まず結審しなければというか、ここでまず決めたいのは、今日 ADI を出すかどうかなのですから、今までのメカニズム試験はまだ細かく見ていないのですけれども、得られた慢性毒性等のデータから一応健康評価に入っているかどうかということで御意見を賜りたいのですけれども、どなたかございますでしょうか。よろしくお願いします。

○ 納屋副座長

私は発達神経毒性をさらって見て、これでいいやと思っていたのですけれども、本日、高木先生から御指摘いただきましたように、最高用量の変化が最高用量だけなのか、あるいは中間用量、低用量でどうなのかという御指摘をいただきました。こういう御指摘をい

ただいた以上、このままでいいですよというふうには進められないと考えておりまして、その穴が埋まるまで私としては ADI を決めるのはまだちょっと早いのではないかなと考えております。

○ 三枝座長

ありがとうございました。データが不十分であるということで、ADI を決めるのは尚早であるという御意見がありました。ほかに御意見ございますか。

それでは、今、納屋先生から御提案がありましたように、発達神経毒性のそのデータをほかのドーズでも提供していただくようにということを申請者に要求してください。それで、その結果を見て再度審議したいと思いますけれども、それでよろしいでしょうか。

あともう一点は、津田先生から御提案がありましたこういう低用量でがんが見られるということで、安全係数を 100 のままでいいかどうかということで今まで御意見を伺いましたけれども、今までのやり方では必要ないという御意見でしたけれども、これだけ低用量で出ている、低い用量で出ているので、何らかの係数をというその点はいかがでしょう、川合先生。

○ 川合専門委員

どの係数にするかというより、結果的に計算される値は大分下がってくるわけでしょう。そういうことにはなりません。ならなかったら、これはちょっとそこで考えなければならぬし、そのあたりがわかればいいかなと思います。

○ 三枝座長

一番のポイントは、今までどおりに ADI は出るのですけれども、その ADI でいいのかあるいはもうちょっと余分な係数でさらに割り引かなければいけないかということなのですけれども、その点はいかがでしょう。

津田先生はさらにという御意見ですけれども、10 くらいということですか。

○ 津田専門委員

それは当てずっぽうでなしに、僕はこれが何千 ppm で起こっているならそれでいいと思います、従来どおり。これは一けた違うので、そういう意味で 10 倍ということです。

○ 三枝座長

委員の先生方で何か御意見ございませんでしょうか。小泉先生、一言お願いできますでしょうか。

○ 小泉委員長

私は納屋先生の言われた御意見がいいと思います。もうここでやっても尽きないようなので、再度少し結果を見て考え直してはいかがでしょう。

○ 三枝座長

ありがとうございます。それでは、意見が大体収束したようでございます。1 つは発達神経毒性のデータを見て決めたいと思います。それと、先ほど来出ていますけれども、やはり甲状腺の影響というものも一つまとめて申請者の見解というものも改めて確認したい

と思いますので、それらを踏まえて ADI を決めたいと思います。それでよろしいでしょうか。

○ 納屋副座長

すみません。申請者にデータを追加要求するということでもう一点お願いがございます。というのは、飼料添加で行われた実験が幾つかございます。それらについて検体摂取量がただ数字で出てきていて、その検証ができません。農薬抄録を見ても同じ数値が出ているだけで、どういう計算結果を経てどういうふうな数字が、この数字が出てきたのかということが検証できません。この試験、順調にいけば 2 年間のラットの試験から ADI を決めるようになりますが、そのもととなる検体摂取量が果たして適切なのかどうかということをお我々は確認するすべがございます。

したがいまして、飼料添加で行われた実験すべてについて、その計算のロジックと結果と、それからもとになったデータ、こういう摂餌量がある、こういうふうに検体を混合した記録があるというふうなプロセスがわかるようなそういうデータを出していただくようお願いしたいと思います。

○ 三枝座長

事務局、よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

では今、納屋先生の要求も申請者にしていただきたいと思います。本日は結論が出ませんでしたけれども、一応ここで委員会を終わりたいと思いますけれども……。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません。この状態で申請者のほうには確認いたしますけれども、まず、多分今、先ほど三枝先生のほうからメカニズムの試験のところはもう今の段階ではできないから飛ばしましょうということで進めていただいたと理解はしているのですが、ただ、今出されているメカニズムの試験成績の中で、例えば申請者に今までの論点以外に確認をしておかないとそのメカニズムの試験の中身として見られないようなことがあるのであれば、今出していただかないと、これからまた全部考察をして 1 年、どれぐらいかかるかわかりませんが、回答が出てきてまたメカニズムで質問というのだと、また止めてしまわないといけないので、全体としてメカニズムの中でいただいたコメントの中で、ここは申請者に必ず聞いてくださいとか、この点がわからないというような点があれば、その点だけは御指摘いただきたいと思うのですが、お願いいたします。

○ 納屋副座長

まず、誘導される CYP の種類です。きちっと特定していないと思います。それが確かに T₃、T₄ を分解するのであれば、それはそのメカニズムの一つとしてきれいにわかると。これを何遍読んでも書いていないですね。

○ 堀部課長補佐

それはどこまで追求させるべきでしょうか。今の試験成績の中でわかるかどうかというのは、今の段階ではわからないので、もし種類がわからないというような答えになった場合に、何らかのデータをもう一度とらせなければならないのかどうか、その点について追求をするためにどこまでのデータを求めるのか、その辺どういうふうに。例えば最終的には全部同定しないとだめだというお話なのか、あるいはないならないなりに考察をせよという話でよいのか。よいということはないのでしょうかけれども、そういうこともあり得るのか、その辺ちょっと津田先生、御見解を聞かせていただけますか。

○ 津田専門委員

CYP の同定はそんなに難しい話ではありません。投与して肝臓をすりつぶして見るだけの話ですから。

○ 堀部課長補佐

ということは、再試験をさせるということですか。

○ 津田専門委員

再試験に追加というか、短い試験でできると思います。

○ 廣瀬委員

すみません。その件は UDPGT が増加していますけれども、それだけでは不十分だということでしょうか。

○ 永田専門委員

すみません、毒性の 67 ページを見てください。実はここにテストステロンのラットの代謝物があるのですけれども、これを見たらもう分子は何がふえたかというのはわかるのですね。申請者にちゃんとその辺のところを考えてやってもらえと思うのであえて言いませんけれども、3 種類か 4 種類ふえています。このテストステロンが水酸化の部位は、もうこれを見るとどの分子がふえているなというのは実はわかります。それが 1 点。

それから、先ほどホルモンが P450 でどれだけ代謝されるかということ、余り私は記憶にないのですよね。むしろグルタチオンの抱合酵素が上がっているというほうがむしろきいていると思うのですね。サルロイドの場合はグルタチオンと硫酸抱合酵素が要するに抱合されて、結局排泄されるというパスウェイのほうが寄与は実は高いと思うのですけれども、だから、この場合はむしろ P450 というより、今言ったグルタチオンがこれは上がってきていますので、上がっている量は大体わかるのですね。恐らく核内レセプターを刺激して誘導されているというふうに結果から見えるのですけれども、そうすると、いわゆるそのグルタチオンのどのタイプがグルタチオンじゃないと、グルクロニルトランスフェレーズのタイプのどのものが上がっているかというのをむしろ見てもらったほうがいいと思いますし、硫酸酵素はこれ誘導されませんので、恐らく UGT のグルクロニルトランスフェレーズの誘導が一応一番かかわっているかなというふうに私は思いますけれども、P450 もこのところでディスカッションにさせていただければいいと思うのですよね。

○ 三枝座長

津田先生、そういう形でよろしいですか。

○ 津田専門委員

いいと思います。私は、それ自体は先ほど何度も申し上げました。余り大事だと思っていませんので。今ある事実、すなわちここに出された結果が大事だと思っています。

○ 三枝座長

ということは今、永田先生からも御指摘がありましたけれども、データを再吟味して、それでもうちちょっとメカニズムを考えろということでもよろしいですか。

○ 永田専門委員

ついでなのですが、細かいことで今日の議論は上がっていないのですけれども、先にちょっとついでに訂正をしていただきたいのですが、評価書の 53 ページと表 54 なのですが、この Cyp3A3 というのが書いてありますけれども、これラットにはありません。評価書、こちらのほうの抄録には書いてあります。ラットで増えるのは 3A1 と 3A2、肝臓ではこの 2 種類がメジャーで、ほかは 3A3 というのは、これはウサギのものです。

それからもう一つ言うと、この遺伝子名で書いてある、イタリックで書いてあるのですけれども、これは実は小文字になっているところは、これ小文字というのはマウスの遺伝子名で、これは本来全部大文字にすべきなのですね。ところが、抄録、こちらもそうなっていますので、その点を含めて申請者にもう一度その辺を訂正するようにお願いできますか。

○ 堀部課長補佐

はい。

○ 三枝座長

では、永田先生からの御指摘を確認してください。よろしくお願いします。

それで、事務局のほうからメカニズムの試験のほうの要求事項、このままでよろしいかということですが、追加の御指摘のことがありましたら今のうちをお願いしたいのですけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

事務局のほうで先生方からいただいたコメントを確認しておりまして、今までの議論に包含されていないコメントでいただいているのは、恐らく高木先生からラットの子宮肥大試験で皮下投与した理由は何でしょうかというコメントをいただいております、この 1 点以外は一応メカニズムを再考察とかという今までの流れの中で包含されているように見えたのですが、高木先生、この点はいかがですか。

○ 高木専門委員

子宮肥大試験については聞いていただければと思います。もう一点ちょっとつけ加えさせていただきたいのは、アロマトーゼ誘導のメカニズム試験というのが③のところにありまして、拮抗剤のメカミラミンを投与した実験でニコチン性アセチルコリン受容体を介し

たものではないという結果が出ているのはいいのですけれども、抄録を見ますと、抄録の 94 ページの上のところの臨床症状というところがあって、そこでは反応性の減少というのが 2,500 ppm で見られておりまして、それに対してこのアセチルコリンの拮抗薬をやると、その反応性の減少が下がったということで、それについての考察がなされていないので、神経症状に対してニコチン性アセチルコリン受容体を介しているのではないかということ考察していただきたいと思います。できればもし種差のデータとかもあれば出していただければと思います。例えばヒトの受容体はセンシティブであるかないかとか、そういったデータがあればということです。

○ 三枝座長

ありがとうございました。それでは、座長不手際で大分時間がオーバーしていますけれども、追加資料を踏まえて次の場合はメカニズム試験も審議した上で ADI を決めたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局のほうから何か。

○ 堀部課長補佐

いろいろと包括的に質問を出すことになると思いますので、申請者への質問事項につきましては、また先生方と十分御相談をさせていただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

剤の関係はこれでおしまいですが、先へ進んでもよろしいですか。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程でございますが、2 年間の任期、今月末までということでございまして、一応年度内は今回が最後でございます。幹事会、部会ともに次回日程につきましては、現在調整中でございますので、決まり次第また御連絡を差し上げたいと思います。先生方には 2 年間お世話になりまして、どうもありがとうございました。

なお、本部会でございまして、実は多くの先生方、今回をもちまして農薬専門調査会を御勇退ということで御紹介させていただきますと、石井先生、臼井先生、川合先生、津田先生と 4 名の先生方、御勇退をいただくことになりました。大変長い間お世話になりまして、ありがとうございました。

事務局からは以上でございます。

○ 三枝座長

どうもありがとうございました。今、4 人の先生方が御退任されるということで、本当に長い間ありがとうございました。先生方から一言。石井先生から一言いただけますか。

○ 石井専門委員

特別に申し上げることもないですけれども、私もこの食品安全委員会が始まって以来ずっとやっておりましたので、余り一人の人が長くやるというのもいかなものかというの

は確かにそのとおりでございますので、でも、いろいろ門前のことながら、いろいろ勉強させていただきましてありがとうございました。仕事は私、これからまだもうしばらく今の本業のほうは続けますので、近いところで仕事をさせていただくことにはなろうと思います。今後ともよろしく願いいたします。ありがとうございました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。臼井先生、お願いします。

○ 臼井専門委員

私は 6 年間お世話になりましたけれども、大変お世話になりました。ありがとうございました。ちょっと専門は植物の代謝のほうで、毒性のことについてはよく知らなかったのですけれども、いろいろと皆さんの御見識、御意見を伺ってなるほどと感心することがたくさんありました。ちょっと余り役に立たない、むしろ御迷惑をかけたことが多かったんじゃないかと思って反省しておりましたけれども、どうも本当にお世話になりました。ありがとうございました。

○ 三枝座長

川合先生。

○ 川合専門委員

大変お世話になりました。私、農薬の世界に入ったのはこの委員会に出席してからなのですけれども、やはり安全性試験に共通なのは、やっぱりいかにして使命感を持って行うのかということを実感いたしました。これからもまだまだ安全性中心に大きな問題が残っているかと思いますが、一步一步理想に向けて御活躍いただければと思います。お世話になりました。ありがとうございました。

○ 三枝座長

津田先生、よろしくお願いします。

○ 津田専門委員

私も設立から委員、この部会をおおせつかっておまして、いろいろ勉強させていただきました。今、御勇退と言われましたけれども、勇退というのは自分からやめることですけれども、定年だから継続しないと言われているので、ああ、そうですかということであって、別にやりたいということを申し上げているわけではございません。そろそろ若い人に変わっていくのはいいと思います。

もう一つ先ほど申し上げましたが、私自身、化学発がんが専門でございまして、人の病理学と動物の病理学が専門であります。やはり大事なものは、こういうところでの話はやはりサイエンスベースできちっとやっていくということで、何度も発言しておりますけれども、国外でどうかとか JECFA でどうかというのはもちろんそれを無視せよとは言っていないんですが、その前に我々のここでの評価をきちっとして、そして進めていくということで、それはもう繰り返し申し上げてきました。これからはサイエンスを一番に持ってきた評価で進めていただきたいと思います。どうもありがとうございました。

○ 三枝座長

先生方、どうもありがとうございました。

それでは、これで本日は終了したいと思います。どうもありがとうございました。