食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第18回会合議事録

1. 日時 平成24年7月11日（水） 14：00～16：34
2. 場所 食品安全委員会 中会議室
3. 議事
 - (1) 農薬（ジカンバ、シクロプロトリン）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)
三枝座長、納屋副座長、浅野専門委員、小野専門委員、佐々木専門委員、
田村専門委員、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)
熊谷委員長、佐藤委員、山添委員、三森委員
 - (事務局)
栗本事務局長、本郷事務局次長、坂本課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
横山評価専門官、鈴木技術参与、高畑技術参与、南係長、大田係員
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 ジカンバ農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料3 シクロプロトリン農薬評価書（案）（非公表）
 - 資料4 シクロプロトリン論点整理ペーパー（非公表）
 - 資料5 「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に係る確認書について
 - 机上配布資料1 ジカンバ報告書抜粋①（イヌ90日間亜急性毒性試験）
 - 机上配布資料2 ジカンバ報告書抜粋②（イヌ1年間慢性毒性試験）（非公表）
6. 議事内容
 - 堀部課長補佐
それでは定刻でございますので、ただいまから第18回農薬専門調査会評価第三部会を実施いたします。
内閣府におきましては、5月1日よりクールビズということで軽装で仕事をさせていた

だいております。御理解、御協力のほどどうぞよろしくお願いいたします。

本日は、評価第三部会の先生方 9 名に御出席をいただいております。

議事に先立ちまして、先般食品安全委員会の委員の改選がございましたので、御報告をさせていただきます。

まず、委員長でございますが、前期委員長代理をお務めでした熊谷先生が委員長になりました。御紹介いたします。

○ 熊谷委員長

熊谷です。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、その他の親委員の先生方でございますが、順に御紹介をいたします。

熊谷先生のお隣ですが、佐藤先生です。

○ 佐藤委員

佐藤でございます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

反対側に移りまして、山添先生です。

○ 山添委員

山添です。どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

三森先生です。

○ 三森委員

三森でございます。よろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐 それから、本日御欠席の非常勤の親委員の先生方でございます。お名前だけ御紹介をさせていただきます。石井先生、上安平先生のお二人が新任、それから村田先生が再任されたということでございます。

それでは、以後の進行を三枝先生よろしくお願いいたします。

○ 三枝座長

それでは、本日の審議に入りたいと思います。

本日はジカンバとシクロプロトリンの審議を行います。開催通知でも御連絡しましたけれども、今日はクローズドの会として進めさせていただきますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局のほうから資料の確認をお願いいたします。

○ 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の一覧、資料 2 は本日御審議いただきますジカンバの評価書（案）のたたき台、資料 3 は同じく農薬評価書シクロプロトリンの評価書（案）のたたき台、それから資料 4 は振り分けのときに用いましたシクロプロト

リンの論点整理ペーパー、資料 5 といたしまして、こちら後ほど御説明申し上げますが、「食品安全委員会における調査審議方法等について」に係る確認書について。

それから、机上配布資料が 2 種類ございます。これは両方ともジカンバの報告書の抜粋でございます。机上配布資料 1 はイヌの 90 日試験の報告書の抜粋、机上配布資料 2 のほうはイヌの 1 年の慢性毒性試験の報告書抜粋となっております。

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

○ 三枝座長

先生方、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、それでは事務局から食品安全委員会における調査審議方法等についての御説明をお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項について御報告を申し上げます。

資料 5 に添付をさせていただいておりますけれども、本日の議事につきまして専門委員の先生方から御提出をいただきました確認書を事務局で確認をさせていただきましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定の 2・(1) に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生方はいらっしゃらなかったことを確認いたしました。

御報告、以上でございます。

○ 三枝座長

ありがとうございました。先生方、御確認よろしいでしょうか。

それでは、ジカンバの審議を始めたいと思います。では、事務局から説明をよろしくお願いします。今までの経過も含めてお願いします。

○ 堀部課長補佐

それでは、今日御審議いただくところの評価書の中身について御説明を差し上げる前に、この剤の経緯について御報告を申し上げます。

評価書資料 2 の 4 ページを御覧いただければと思います。本剤につきましては、昨年の 6 月に本部会におきまして御審議いただき、ADI を御決定いただきまして、本年 6 月 1 日の農薬専門調査会幹事会に部会からの報告という形で上げさせていただきました。ですので、この際に一度幹事会ではすべての評価書の内容について先生方に御確認をいただいた状況となっております。この審議の際に、先生方にも評価書をお送りした際に御報告を申し上げておりますが、イヌの 90 日間亜急性毒性試験における体重増加抑制と摂餌量の減少について、個体別データを見るとここから毒性ととるのかどうかということについて疑義が生じるというふうに幹事会の意見が付きまして、この点について部会で再度個体別データも含めて検討してくださいということで部会に戻すという決定がなされたものでございます。

関連しまして、イヌの試験というのは90日と1年間の試験がありますので、1年の試験についてもよく見てくださいねということ。

それから、もう1つは、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の1つ目の試験なのですけれども、こちらについて部会では参考資料扱いということで御決定をいただいたところでございますが、この試験について幹事会の先生方からこれは評価に使えるのではないか、無理して参考資料にしなくてもいいのではないかとということがございまして、90日のイヌの試験で部会で再度御検討いただくのであればということで、ここの参考資料の取り扱いについてあわせて御検討下さいということでございました。

イヌの90日の試験の御判断によりましてはADIが変わる恐れがありましたことから、部会でもう一度御審議をいただくものでございます。くどいようですけれども、その他の部分については、幹事会でも先生方に内容も御確認をいただいたということでございます。

それでは、内容について横山のほうから御説明差し上げます。

○ 三枝座長

その前によろしいですか。今、堀部補佐から説明がありましたけれども、田村先生に了解を得たいと思いますけれども、今説明がありましたように、幹事会で一応第三部会での評価が済んだということで、先生に修文いただいておりますけれども、一応それは前任の先生方とそれから幹事会で御承認いただいたということで、せっかく先生に修文いただきましたけれども、そのまま進めさせていただきたいと思いますので、よろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

ただ、間違っていると私は思い、~~O~~脱メチルでメトキシではないので、修正しました。

○ 堀部課長補佐

私どもが先生方に評価書を送付する際に、その点もう少し明確にしてお願いをすればよかったですと思っております。

今の24ページの脱メチルのところについては、幹事会の担当である上路先生にも御報告をして、部会で見直す際にここは明らかに間違っているのではないかと指摘があったので、そこはもう一度見てくださいということでお願いをしたいと思いますので、その点についてはより適正な評価書になるようにということで、お伝えをしたいと思います。ありがとうございます。

○ 三枝座長

では、そのようにやらさせていただきますので、田村先生よろしくお願ひいたします。

○ 田村専門委員

わかりました。

○ 三枝座長

それでは、事務局のほうから説明をお願いいたします。

○ 横山評価専門官

それでは、ただいま堀部のほうから御説明させていただきました今日御審議をいただく内容について、まず1つ目ですね、イヌの90日間急性毒性試験における体重増加抑制と摂餌量ということでお願いしたいと思います。評価書は資料2の40ページをお願いいたします。

この試験なのですけれども、すみません、41ページをお願いいたします。表49にお示しさせていただいているのですけれども、雌の50 mg/kgで認められましたこの体重増加抑制と摂餌量減少、こちらについて議論するということになっております。

幹事会での審議の経緯というものを少し御説明させていただきますと、評価書では41ページの事務局よりということに少しまとめさせていただいているのですけれども、幹事会の議論で長期の試験の1年の慢性毒性試験で、同じ投与量以上でも認められなかった体重と摂餌量減少を、これは有意差がないというものです、より短期の90日間急性毒性試験で毒性と判断して、またこれをADIの設定根拠としたことについて、まず部会での議論がどのようなものであったのかというふうな意見が出されました。

幹事会におきまして以下のような説明がございまして、まず90日間急性毒性試験では、高用量投与群で神経への影響が出ていたこと。1年間慢性毒性試験では最高用量でも毒性所見が出ておらず、毒性試験のデザインとしての妥当性にやや欠けるというふうに部会で考えられたこと。90日間急性毒性試験ではカプセル投与だったのに対して、1年間の慢性毒性試験では混餌投与であって、投与方法に違いがあり、カプセル投与ではストレスがあった可能性あることなどについて御説明がありました。

これらの説明に対しまして、幹事会で出された意見としましては、イヌの試験で平均値で、個体数の少ない試験でありますので、平均値で比較するのではなく個体別データを比較するほうがより適切との意見が出されまして、90日間の試験における個体別データを机上配布させていただきまして、JMPRでの判断を踏まえて議論がなされました。そのときの資料につきましては、本日机上配布資料1としてお手元にお配りさせていただいております。

また、1年の慢性の試験についても併せて御検討ということで、机上配布資料2は1年の慢性毒性の試験についての資料になります。

こちらを御確認いただきながらいただいた御意見といたしましては、イヌは一気に食べるのでカプセル投与と混餌投与の違いは影響しないのではないかと、また体重増加抑制が認められた個体はもともと体重の小さい個体であったことが原因ではないかというふうな御意見が出されました。

これらの議論を踏まえまして、イヌの90日間のこの試験における体重増加抑制と摂餌量について、個体別データに立ち戻って部会で再度審議を行うということにされたものでございます。

こちらにつきまして事前に先生方からいただいたコメントを42ページにまとめさせていただいております。小野先生からは、1年間の慢性毒性試験でも雄の最高用量で投与

初期の数週間に摂餌量減少を伴う体重増加抑制が認められていて、この用量がちょうど 58.5 mg/kg で、90 日間試験で 50 mg/kg 雌で認められた摂餌量減少、体重増加抑制を本剤投与の影響と判断されるという御意見です。

ただし、長期投与により差が明確でなくなるこの投与初期だけの変化は影響として採用しないという方針であれば、90 日のこの試験の NOAEL は 50 mg/kg でよいと考えますという御意見です。

高木先生からは個別別データを検討していただきまして、雌の 50 mg/kg で投与開始時点での体重が低い個体が多いのは確かであることを御確認いただき、投与による毒性影響とまでは言えないと判断しました。また、慢性毒性で初期の体重増加抑制が見られていることに関しては、摂餌忌避によるものと思われまますという御意見をいただいております。

浅野先生からは、50 mg/kg 投与群の 1 例で初期体重が著しく低い個体が 1 例、ほかの 2 例でも対照群と比較して体重が低めで、投与開始 1 週後でこれらの動物の体重減少が認められ、その後順調に体重は推移しているけれども、この初期変化が体重増加抑制に影響していると想定されるという御意見をいただいております。

長期の試験の 1 年の試験では、より高い投与量群で、対照群と比較して増加抑制が見られていないという御指摘もいただいております。亜急性、長期どちらの試験においても、投与初期では対照群も含めて一過性に体重減少する個体が認められて、小さい動物ほどその影響が大きいと考えられ、以上のことから 90 日の無毒性量は雌においても 50 mg/kg とするのが妥当というふうに御意見をいただいているところでございます。

1 年の試験につきましては、46 ページに評価書の記載がございまして、この試験では 100 ppm から 2,500 ppm まで試験を実施されておりました、これは混餌の試験で、いずれの投与群でも毒性所見は認められなかったという結果になっております。これらをあわせていただきまして、90 日の亜急性のイヌの 50 mg/kg の扱いについて御審議いただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。これは先生方からいただいたコメントで意見が分かれております。

実は私コメント出すのを忘れたというか、結論から言いますと私の判断は高木先生と同じと言いますか、とらなくてもいいのではないかと。浅野先生からのコメントにありますように、この群の動物の体重がかなり低いのがあって、実は前回の審議のときは個別のデータを見ないで、平均値の比較で調べまして、結論としては、雌は 50 mg/kg でも体重増加抑制があるのではないかというような結論だったのですけれども、先ほど御説明ありましたように、幹事会のほうで個別のデータを比較した場合に、動物そのもの体重が問題であって、これは毒性ととらなくてもいいのではないかという御意見をいただきました。それで、差し戻しということなのですから。

順繰りに、では、浅野先生から御意見を賜りますか。

○ 浅野専門委員

90 日間のイヌの試験の体重の変化ですけれども、私はこれは毒性ととらなくていいという意見で出させていただきました。やはり今机上配布されたデータを見ましても、初期データというのは、初期の体重の平均値が書かれていますけれども、グループ 3 やは低いのですね。個別別データでも著しく低いのが 1 頭いまして、初期に投与開始時点で減少を起こして、平均的な体重というのはずっと低いまいたものですから、その後の推移というのは対照群ともそれほど変わっていないので、そういう意味から 90 日間の雌の中用量ですか、これの群に関しましては、毒性ととらなくていいという判断をしました。

ですから、無毒性量としては 50 mg/kg でこの試験はよろしいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。一方、小野先生いかがでしょう。

○ 小野専門委員

ちょっとわかりにくいコメント書きましたが、僕も無毒性量自体は 50 でよいというのが意見です。ただ、全く影響がないというわけではなくて、初期体重の小さい個体があったというのも確かですし、それが影響を受けていたというのも確かなので、投与初期にもしかしたら忌避作用というのものもあるのかもしれないですけれども、何だか初期体重の小さい個体が影響を受けていたのではないかというのが単なるコメントで。ただ毒性としてとるかからないかという点に関しては、1 年の慢性のほうでは最終的には全く差が認められなくなりますので、あと 90 日の試験も有意差はないですので、投与初期の体重減少の理由まではわからないですけれども、ここでは毒性としてとるという意味ではとらなくていいというのが私の意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。としますと、毒性担当の先生方の意見としては、NOAEL は 50 mg/kg でよろしいということで、よろしいですね。

それで、1 年のほうなのですけれども、1 年のほうで最高用量でも影響がなかったという、これが 58 ですか。58.5、52.3 で、これでどちらの値をとったらいいかというのは、小野先生のコメントもありますけれども、

これは実は今年のこの部会では、90 日、1 年、それで長期のほうの数字が高くて、90 日で低ければそっちを優先したほうがいいという御意見が多かったのですけれども、その点はいかがでしょう。

と言いますのは、1 年でより高いところで NOAEL が出ているのですけれども、イヌの NOAEL として 50 をとるか、次の剤でもそうなのですけれども、そういうところでちょっと議論していただきたいと思うのですけれども。より長期のところで担保されているのだから、90 日の値はそれほど重要視しなくていいのか、それともそれはやはり重要視したほうがいいのかということで、小野先生、御意見いただけますか。

○ 小野専門委員

僕の意見としては、90日の試験はNOAELは確かに50ですけれども、その上の用量は300です。要するに、たまたまドーズが50と300だったわけですね。1年の試験で58まで安全だったのであれば、それは58をとるべきだというのが僕の意見です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。浅野先生、その点いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

そうですね、判断難しいですね。試験として50というのが設定されていて、それをきちっと50 mg/kgというのがNOAELですよ。その300というのは影響があって、NOAELとれないというときに、どうなんですか、そういう判断してよろしいのですかね。

1年でより長期、3倍の長さあるいは4倍の長さで試験をしているので無毒性量としては問題ないかとは思いますが、そういうとり方をしているのかどうかというところはちょっと伺いたいと思うのですけれども。50、どうでしょうね。

毒性の性質的には58または53ですか、1年間のドーズで構わないと思うのですけれども、通常毒性試験の割り振りできているのかなと思いましたものですから、ちょっと伺いたいなど。

○ 三枝座長

実は次の剤でも同じようなことがありますので、そのときにもう一度ディスカッションしたいと思います。よろしくをお願いします。

それでは、今までの経過からおわかりのように、イヌのこの90日の試験では雌のNOAELも50 mg/kgということにしたいと思います。

○ 横山評価専門官

体重増加抑制と摂餌量減少は三枝先生に表49を御修正いただいたとおり、300 mg/kgを影響とするということで、よろしいでしょうか。

○ 浅野専門委員

ちょっと今の件でよろしいですか。これジカンバ全体としてADIの設定の根拠となるのは、ほかの試験になりますよね、イヌ以外の試験になりますよね。

そうしたら、イヌとしてNOAELというのを3か月、1年とトータルして求める必要があるのでしょうか。やはり毒性試験として1つ1つの試験にNOAELがあって、ジカンバ全体としては繁殖試験、こちらのほうでADIが設定されると思いますので、あえて毒性試験ごとにNOAELがあって、そのところで評価するという、ADIの評価をするということではよろしいのではないかと思うのですけれども。

○ 三枝座長

失礼しました。私の説明が不十分で、先生の御指摘のとおりで、各試験でのNOAELをそれぞれ決めるということではよろしいかと思えます。

○ 納屋副座長

三枝先生がおっしゃりたかったことは、イヌの試験が 2 つあって、3 か月の試験と 12 か月の試験があると、で今回のように短い試験のほうで、毒性量が低いというふうな判断した場合、以前のこの部会のときの蒸し返しになるのですが、短い試験と長い試験があって、長い試験できちっと毒性量がとれていて、同じ指標を確認していて、短い試験でちょっと変化があるからといってそちらのほうの方がウェイトが大きいというのはおかしいのではないかという議論したのですね。

そういう議論をしたときに、以前の部会では、短い試験でも見過ごしができない場合があるから、これは絶対落とすことはできないと強力に意見を主張される先生が約 3 名ぐらいいらっしゃったために、毒性担当の先生 4 名の中で 3 名の先生方がそういうことをおっしゃったので、三枝先生としては御自身としては納得はなさってはいなかったのだけれども、そのときその議論で引きずられてしまったということがありまして、今も皆さんそういうお考えでいらっしゃいますかということを確認したかったというのが三枝先生の本音だろうと思います。

ということで、ちょっと何聞いているのというふうに思われたでしょうけれども、そういう経緯がございましたので、ちょっと端から説明をさせていただきました。

○ 三枝座長

納屋先生どうもありがとうございます。そういう歴史的なことがあったということで御説明をいただきました。

○ 堀部課長補佐

今 50 のところの体重増加抑制については毒性としないということで御判断をいただいたところでございまして、NOAEL の値としては 300 ということはほかの所見も出ているので疑念がないところだというのは間違いはないのですが、MDBA 農薬抄録というグレーのファイルがお手元にあると思います。ちょっとこちらの 101 ページを御覧いただきたいと思います。ちょっとジカンバの抄録たくさんあって申しわけないのですけれども、グレーの MDBA 農薬抄録です。このグレーの抄録の 100 ページを御覧いただけますでしょうか。

それで、100 ページの表の 1-A というのが、これまた全体で見てもいけないのかもしれないのですけれども、雌の体重変化に関して 300 のところも 1 つの点だけで有意差がついているだけなのでも、ここを有意差はついてないけれども影響と判断するのかどうかについて、机上配布の個体別データも含めて御覧をいただいて、体重増加抑制そもそもその 300 のところもとるのどうかという点を御確認いただきたいのです。

机上配布資料の 1 のほうのグラフが、下のほうにページを打ってある、2 というところにありますけれども、この子たちの体重、イニシャルの体重は比較的コントロール群とも近い状況、実線のものがコントロールで、その真下一点破線のもの、長いのと短い破線が繰り返されているのがこれが最高用量群になりますけれども、イニシャルの体重はそんなに大きく変わりはない状態から、グラフの傾きが少しずつ開いていっているような印象は

受けるのですけれども、その辺を先生方がどう御判断いただくのか、あるいは個別のデータから見てどう読み解くべきなのかという点だけ御確認をいただければと思います。

○ 三枝座長

これは高木先生、浅野先生、個別に見られてますけれども、こういう形にしてしまうとわかりにくいのですよね。それで、個別のデータを私なりに見てみますと、大体この試験期間中で 20%から 30%くらいの体重増加が各群というか 50 未満ではあるのですけれども、グループ 4 最高用量ではそれほどないというのが、個別のデータを見た場合にそういうことははっきり読めたので、私はこういうふうに平均化してしまうと、これは前回の失敗の原因だったと思うのですけれども、個別に見てみると、それぞれの体重増加の様子がグループ 4 だけ違うというふうにとれると思うのですけれども、その点、浅野先生いかがですか。

○ 浅野専門委員

この個別の表をいただいたときもちょっと思ったのですけれども、そもそもゼロのところでは差が大きいわけですよね、平均でも。そうすると各群ごとにゼロを始点として体重の増加量としてグラフをつくって見たほうがもっとはっきりするのかなと思ったのですけれどもね。

今、三枝先生がおっしゃったように、特に注意して見たのは 50 mg/kg と 58 mg/kg で見たのですけれども、300 mg/kg というのはグラフ見ても傾きがコントロール群に比べてより寝ている状態、ですから増加の量が減っているのかなというのも、個別にもとところどころ減っていたりとかという個体が多いような気もしましたので。

そうですね、はっきりと影響があるかどうかというのはなかなか言い切れないのですけれども、少なくともこの 50 mg/kg よりはあるのではないかというふうな気はします。どうなのですかね。

○ 三枝座長

小野先生いかがですか。

○ 小野専門委員

全体の体重増加率の 50 mg/kg は Day 1 からプラス 22 と、コントロールは Day 1 からプラス 24 と、要するにだから 50 mg/kg は増加率のレベルとしてはほとんど変わっていない。だけれども、この 300 の群ではプラス 15、非常に少ないのですので、実際問題として。さらに 300 の群は、投与期間中は 8 匹いますので有意差はつく。ついでこの有意差も信頼できると思いますので、この 300 に関してはとっていいのではないかと思います。

○ 三枝座長

皆さん同様な意見だと思いますので、よろしくお願いします。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。もう 1 点だけ、幹事会から降ろされているところでございま

す。

○ 三枝座長

47 ページのところですね。

○ 横山評価専門官

こちらですけれども、47 ページのラットの 2 年の慢性毒性/発がん性の併合試験ですが、こちら参考資料ということで部会で御審議いただきまして、その理由としまして、低用量で実施されている試験で、この 500 ppm まで影響が出ていないという試験なのですね。

ラットにつきましては、評価書ですと 48 ページになりますが、ここにもう 1 本試験がございまして、こちらの試験で 2,500 ppm まで試験が実施されておりました、この試験でも影響は出てはいないのですけれども、より高用量まで実施した試験があるということがありまして、参考資料という扱いになったものです。

さらにこの説明といたしましては、この①の試験のほうが非 GLP 試験で、②のほうが GLP 試験であったということもございましたので、その点も含めて脚注には参考資料という理由を記載していたのですけれども、この点についてもう一度確認してくださいということで、御議論いただくものでございます。先生方からは参考資料でいいのではないですかというふうに御意見をいただいているところでございます。扱いにつきまして御議論お願いいたします。

○ 三枝座長

先生方から参考資料でいいのではないかという御意見で、これはここにあるような説明で幹事会に説明していただければいいと思います。

これは私の言葉足らずで、この幹事会に説明したときに、非 GLP であるからということがやけに強調されてしまいまして、それで非 GLP だからといって参考資料はおかしいのではないかと言われました。

実はそうではなくて、やはりサイエンティフィックなデータが不足しているということで説明させていただければと思います。よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、評価書の中身に関する御審議はここまでになりまして、最終的な ADI の数値をどのようにお取扱いいただくかという点の御確認をいただくこととなります。

本日お配りしております評価書の 60 ページから 63 ページまでに各試験の無毒性量の一覧表を記載させていただいておりますが、63 ページのところ为先ほど御審議をいただきましたイヌの試験の成績になっております。

こちらではもう既に事務局として三枝先生から修正をいただいておりますので、イヌの 90 日の雌の NOAEL の数字を 10 から 50 に一段引き上げた形で並べさせていただきました。

全体の、先ほど浅野先生からもそれぞれの NOAEL を比較すればいいのではないかという御指摘いただきましたが、それぞれの NOAEL を並べて御覧いただきますと、一番

低い NOAEL としてイヌの 90 の雌が 50 に上がったことによって、一番低い NOAEL になるのが、62 ページの一番下でございます。ウサギの発生毒性試験②と記載されているものですが、こちらの母動物の 30 という数字が一番低い数字になってまいります。

事務局としては、ちょっとあちこちしてしまって恐縮なのですが、評価書案では 59 ページになりますが、このウサギの発生毒性試験の無毒性量である 30 mg/kg 体重/日を根拠として、安全係数 100 で除した 0.3 mg/kg 体重/日を新たな ADI として御提案をさせていただいたところでございます。

これに伴いまして 58 ページに安全係数の議論があったのですが、こちらのほうも追加の安全係数に関して全く議論がなくなりましたので、その部分を同時に削除をさせていただくという対応をとらせていただければと思っております。

NOAEL の次に低いものなのですが、こちらが 61 ページのラットの 2 世代繁殖試験の児動物の P 雄で 35.1 という数字がございます。これが 30 のすぐ上の NOAEL の数字です。

ときどき議論になりますのが、発生毒性試験というのは投与が 10 日そこそこの試験だと、繁殖の試験というのはなりそれに比べると長期の試験になるということから、どちらをとるかという議論になる場合があります。先ほどのイヌの議論とよく似た議論になりますが、ただしここは動物種が違うということは御考慮いただければと思います。

最終的な ADI の数字の根拠として、どこをとって ADI をいくつにするかという点について御討議をいただければと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。ここは納屋先生に御意見を賜りたいと思います。

○ 納屋副座長

従来の例ですと、例えばウサギの発生毒性試験ですとかでやられた無毒性量をもとに ADI を決めたこともございました。投与期間がほかの試験よりも短いから、追加の係数を掛けようかという議論は全くございませんで、今回も従来の例に倣うとすれば、最も低い NOAEL がやられた試験がたまたまウサギであったけれども、追加の係数は不要というふうな形で進めるのが、今までの農薬専門調査会のやり方であったかなというふうに思います。

○ 三枝座長

今、納屋先生から歴史的なことも含めて御説明ありましたけれども、今御説明ありましたように一番低い NOAEL で ADI の根拠にしたいと思っておりますけれども、先生方それでよろしいですか。

では、そのようにさせていただきます。

○ 堀部課長補佐

それでは、最終的な評価書の中身の食品健康影響評価の書きぶりのところだけ、今一度御確認いただければと思います。

58 ページの 25 行目から、24 行目までのところは代謝の部分でもう全部御確認いただいているところをごさいますて、25 行目以降でございます。毒性試験の結果から投与による影響は主に神経毒性、体重、肝臓、血液に認められたと記載されております。

前回までの案ですと、こここのところがジカンバ投与による影響は急性毒性、急性神経毒性、亜急性毒性と肝臓、血液というような記載ぶりになっていたのですけれども、神経毒性に関しては急性に限ったことではないということから、この部分の記載ぶりをもう一度整備をしてくださいという御指摘がございました。

事務局で毒性の所見の中身を確認して、記載ぶりをこのような形に変えさせていただきますて、59 ページ 5 行目にボックスがございますけれども、あらかじめお問い合わせをさせていただいたところ、小野先生からこちらの毒性影響についての記載は現在の案でよいというふうに御判断をいただいたところでございます。

暴露評価対象物質に関しては、ジカンバと代謝物 B ということになっております。

今、御審議をいただきましたように、ADI についてはウサギを用いた発生毒性試験を根拠にして、安全係数 100 で除して、0.3 mg/kg 体重/日ということで最終的にこの部分の書きぶりを御確認いただければと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。先生方、この書きぶりではいかがでしょうか。よろしいですか。では、これで進めていただきたいと思います。よろしくお願ひします。

○ 堀部課長補佐

それでは、この形で評価書を再度きれいにさせていただきますて、なるべく早い時期の幹事会、ちょっと 7 月の幹事会にはタイミング的には微妙かと思ひます、後で納屋先生と御相談させていただきますが、なるべく早い時期の幹事会にかけられるように準備をさせていただきますていただければと思ひます。ありがとうございました。

○ 三枝座長

24 日、いけるのではないですか。いけませんか。

○ 堀部課長補佐

後で相談させていただきます。

これでジカンバについての御審議は終わりになります。

農薬専門調査会、普段のルールですと 1 回 1 剤ということでございますけれども、これだけでというのもちよつと気が引けたこともあり、もう 1 剤の評価書をお送りさせていただきますていただきました。次の剤に進めさせていただきますていただいてもよろしいですか。

○ 三枝座長

よろしくお願ひします。

○ 横山評価専門官

そうしましたら、資料 3 をお願ひいたします。シクロプロトリンという剤でございま

す。よろしいでしょうか。

この剤についてなのですけれども、2010年に魚介類への基準値設定に関して、厚生労働大臣より意見聴取がなされている剤でございます。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おります。

まず、評価書の6ページですけれども、要約につきましては食品健康影響評価の御審議にあわせて御確認いただければと考えております。

7ページお願いいたします。この剤は7ページの6番にお示したような構造の剤でございます。ピレスロイド系殺虫剤です。本剤の作用機序は、接触的に昆虫体内に浸透して、速やかに神経系の軸索部位の神経膜に達し、昆虫に異常興奮を惹起すると考えられております。

8ページから動物体内運命試験を御説明させていただきます。まず、血中濃度推移につきまして、8ページの18行目からになります。血中薬物動態学的パラメータは表1のとおりでございます。投与量が増えましても投与量に比例したC_{max}の増加というのはいような形になっております。ただ、吸収率につきましては尿中排泄率から35.9～36.9%と算出されております。分布につきましては、残留放射能濃度は脂肪中で最も高いという結果になっております。詳細につきましては9ページ表2にお示しさせていただいております。

続きまして、9ページの4行目からになりますが、代謝物の検討につきましては、主要代謝物は、M-IX、M-Xというふうにされております。主要代謝経路ですけれども、エステル結合の加水分解に引き続いて4-エトキシ基の酸化反応が進行する経路であるというふうに考えられております。

また、10ページの6行目からになります。排泄になります。投与後7日後までに95.0～99.0% TARが尿及び糞中に排泄されております。主要排泄経路は糞中となっております。

11ページ胆汁排泄になりますが、胆汁排泄率は6.08% TARという結果が得られております。

動物代謝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。永田先生よろしく申し上げます。

○ 永田専門委員

何も私の手元は、データはこの非GLPというのが書いてありますけれども、これしかないのですね。内容的に見て大きく問題になるようなところはないけれども、剤としては先ほど話あったように、吸収されるのが大体40%どまりで、高用量になると実際に吸収したのは10%未満というふうなデータ。だから、吸収は非常に悪くて、でも排泄はそこそここいていますので、全体的に見て問題になる剤ではないというふうに判断しました。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

永田先生のほうから特に問題はないということなので、それでは、植物代謝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

11 ページをお願いいたします。本文中の記載につきましては田村先生から処理の製剤ですとか御追記いただくとともに、情報の追記または処理方法について簡潔に記載いただくというような御修正をいただいております。

まずは水稻の試験でございまして、水面処理、茎葉処理、塗布処理、土壌処理で試験が実施されております。収穫時の玄米への移行放射能は、茎葉処理区では 0.031 mg/kg、水面処理で 0.16 mg/kg というような程度でございました。玄米中ではシクロプロトリン及び代謝物は認められず、放射能は組織結合物として存在したと考えられております。茎葉中で 10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

田村先生から御指摘で、塗布部から他部位への移行は最大で 0.15% という記載についてなのですけれども、0.15% TAR ということを確認させていただきまして修正させていただきました。御確認お願いいたします。

また、12 ページになりますが、田村先生からやはり御指摘で、抄録に載っている情報なのですけれども、%RTT のものと mg/kg の実濃度、こちらいずれかの情報しかないものがございまして、こちらは併記するようということ御意見をいただいているところでございます。

続きまして、12 ページの 6 行目からだいずれの試験で、茎葉散布または塗布処理で試験が実施されております。13 ページになりますが、塗布部位から他部位への移行は 0.63% TAR、茎葉処理区の子実の放射能濃度は非常に低い値で、0.009 mg/kg、3 回処理で 0.033 mg/kg というような値になっております。子実中にはシクロプロトリン及び同定可能な代謝物は認められなかったというふうにされております。

13 ページの 10 行目になりますが、やはり %TRR と存在量を併記するようという御意見をいただいております。

次に、12 行目からみかんの試験でございまして、塗布処理で試験が実施されております。塗布部から他部位への移行はほとんど認められておりません。主要成分は未変化のシクロプロトリンで、代謝物としましては M-VIII、M-IX などが認められております。いずれも 10%TRR 未満という量で生成されております。

14 ページになりますが、処理 56 日の代謝物のデータについて確認の上、表中に記載することというふうに御意見をいただいております。

また、14 ページ、キャベツの試験になります。塗布処理または土壌混和で試験が実施されております。主要成分は未変化のシクロプロトリンで、10%TRR を超える代謝物は認められておりません。

15 ページになりますが、やはり田村先生から %TRR と mg/kg を併記するようとい

う御意見をいただいております。

また、植物の代謝経路といたしまして、5 行目からになりますが、主要な代謝経路ですが、エステル結合の開裂による代謝物IX、X、XIVの生成、エステル結合のカルボニルの脱炭素による M-VIIIの生成が推定されております。

8 行目から田村先生からの御意見で、確認事項といたしまして、代謝物 M-VIIIについて、植物表面の光分解生成物と推定した根拠を示すことというものと。供試植物で立体異性体が等しく代謝され、その存在比が変化しなかったとする根拠を示すことという御意見をいただいております。

15 ページの 10 行目から土壌中運命試験になります。まず、好氣的土壌中運命試験で、水田土壌と畑地土壌を使って試験が実施されております。推定半減期は 9 日～105 日という結果になっております。代謝物につきましては、主要な分解物として、M-IX、M-XIV、M-IIIなどが認められております。移行性も検討されておまして、下方移行性ですね、検討されておまして、流出水相中に M-IXというものが認められております。

16 ページの 32 行目からになりますが、光分解試験が実施されております。まず土壌表面の試験でして、17 ページになりますが、推定半減期は約 3 日、主要分解生成物は M-III、M-IX、M-VIII、M-Xが認められております。ガラス表面での光分解では、推定半減期が約 5 日、主要分解物として M-VIII、M-IV、M-Xがわずかに認められたという結果になっております。

14 行目から水中運命試験です。まず加水分解試験で、pH4、pH7、pH9 で試験が実施されております。分解生成物としましては、M-IX、M-XIII、M-XIVなどが認められておまして、分解物の生成は pH が高くなるに従って増加しております。半減期につきましては表 9 にお示ししたとおり、pH が低いほど半減期は長くなっております。

17 ページの 33 行目、抄録中に AR という記載があるのですが、これは TAR のことでしょうかということで確認が必要という御意見をいただいております。

18 ページ、加水分解試験になります。こちら pH5 と pH7 の推定半減期は 1,230～1,280 日、pH9 では 98 日というふうに算出されております。

12 行目から水中光分解試験で、分解物として M-XIII、M-XIVが認められております。半減期は 2 日以内というふうに算出されております。

19 ページになります。水中光分解試験、2 本目の試験でして、推定半減期、蒸留水で約 9 日、自然水で約 6 日という結果が出ております。

また、10 行目から水中光分解試験、③試験目ですけれども、この試験では推定半減期約 28 日と算出されるとともに、分解物につきまして M-III、M-IV、M-VII、M-VIIIなどが検出されております。

土壌残留試験は容器内、圃場で試験が実施されておまして、17～78 日という推定半減期となっております。

20 ページ目、作物残留試験です。シクロプロトリンの最高値につきまして、最高値は

稲わらで認められておりますが、可食部につきましてはいずれの試験区でも定量限界未満という結果になっております。代謝物の M-VIII-A、M-VIII-B とございますが、これは M-8 のジアステレオマーというふうに説明されておりますが、こちらを分析対象化合物とした試験で、可食部につきましてはいずれも定量限界未満という結果になっております。

16 行目から魚介類における最大推定残留値につきましては、シクロプロトリンの水産 PEC と BCF から魚介類の最大推定残留値が計算されておまして、0.049 mg/kg となっております。

田村先生から、代謝物 M-VIIIの水産 PEC、BCF は存在するのでしょうかということでも御確認いただいております、今事務局のほうに出されている情報といたしましてはもらってはいないということになります。

雑感ということではいただいている御意見ですが、正しい魚毒性などが出ているのでしょうかということではいただいております。

20 ページの 24 行目から乳汁移行試験が実施されておまして、乳汁中のシクロプロトリンはいずれも 0.01 mg/kg 未満という結果になっております。

御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。最初に確認したいのですけれども、田村先生の御質問に対する答えはこれからということですね。はい。

では、それを踏まえて、先生、よろしく願いいたします。

○ 田村専門委員

今回の剤については魚介類への基準値設定が要請されているということでしたので、特に代謝物 M-VIIIというのを中心に評価書を拝見させていただきました。既に御連絡させていただいたとおりであります。

代謝物 M-VIIIというのが親化合物よりもより水中で分解されて出てきて半減期も長いというふうに評価書からうかがえましたので、20 ページのところにあるように、特にこの化合物についてのデータが PEC と BCF とかが存在するかどうかを確認させていただくということで意見を述べさせていただきました。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、申請者に田村先生の御質問を投げかけていただきまして、それを先生に回答を見ていただいて、それでまたいろいろ意見を賜るということでもよろしいでしょうか。

○ 横山評価専門官

すみません、1 つ御質問させていただければと思うのですが、20 ページにいただいております水産 PEC と BCF なのですけれども、こちらは計算の基となる情報がない場合計算できない場合もあるかと思うのですが、その場合は。

○ 田村専門委員

困りますよね、そうすると。親化合物自身が分解しやすいですからね。分解しやすいので、それで出すとこういう値に親化合物は出てくるのでしょうか、この代謝物のほうが今も申しあげましたように残ってくる、半減期も長いので、これに対する情報はやはり魚介類への基準値を設定するというのであればあったほうがいいのだろうと私は考えますが。

○ 三枝座長

今田村先生のお話にもありましたけれども、とりあえずと言いますか、とにかく問い合わせせてみて、それでない場合には今先生が御懸念のようなことで、どうしてそれがいいのかという問い合わせもできると思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 堀部課長補佐

実際には恐らくその代謝物に関してのデータがとれていないことが原因だろうと思いますので、どうしてないかというよりは、むしろアルカリ側で M-VIII がたくさん出ているようだけれども、これに関してどう考えますかということで見解を問うたほうが。どうしてないのかということも聞いてもその先の議論としてなかなか難しいと思いましたので、これどう考えますかということをお問い合わせるといいでしょうか。

○ 三枝座長

先生、それでよろしいですか。

○ 田村専門委員

はい。

○ 三枝座長

では、そのような問い合わせをしていただけますか。

あと、田村先生いろいろ修文していただきましたけれども、表現はこれでよろしいでしょうか。

○ 田村専門委員

はい、結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、田村先生からの質問を申請者に投げかけて、それで回答をまた吟味したいと思います。よろしくお祈いします。

それでは、次に進みたいと思います。よろしくお祈いします。

○ 横山評価専門官

21 ページからの一般薬理試験になります。表 12 に取りまとめさせていただきましたとおり試験が実施されております。一般状態で中枢興奮作用など認められているという結果が得られております。

22 ページに急性毒性試験をまとめさせていただいてお祈いまして、まず原体につきましては表 13 にございます。経口、経皮とも 5,000 以上、吸入は 1.5 mg/L 以上という LD₅₀

値が算出されております。

また、経口のマウスの試験で、興奮状態というところですが、発現時間のほう、浅野先生に御追記いただいております。

表 14 につきましては、立体異性体の A、B、C、D、代謝物、原体混在物につきましては試験の結果をまとめさせていただいております。いずれも 1,000 より上か下かというような観点で試験が実施されております。

24 ページ、こちらは急性遅発性神経毒性が実施されております。この試験につきまして病理組織学的検査も行われていないということで、参考資料というふうに御提案させていただきました。また、鎮静、沈うつ、自発運動量低下というような影響は認められておりますが、急性遅発性神経毒性を示唆するような所見が特段認められていないのではないかと考えまして、急性遅発性神経毒性なしと結論づけてよいかというふうに御質問させていただいているのですけれども、参考資料という扱いでよくて、試験の内容については事実のみ記載ということでどうでしょうか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、14 行目から刺激性と感作の試験で、皮膚と目に対する刺激性は認められないという結果です。また、皮膚感作性試験につきましては、開放皮膚試験法という試験では陰性で、Maximization 法では遅延型接触性過敏性が認められたという結果になっております。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

では、一般薬理からこの刺激性、感作性まで、浅野先生、何かございますでしょうか。

○ 浅野専門委員

特にないです。一応急性毒性試験のところの興奮状態、1 日後までには終了していますので、その期間を入れさせていただきました。不必要であれば除いていただいても結構ですけれども。

それから、24 ページの遅発性神経毒性は、御提案ありましたように、参考資料とするということのを了承するという回答をいたしました。あと、三枝先生も消されているように、事実のみの記載で、参考資料ですからないと考えられたというコメントは必要ないというふうに私も同意します。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

小野先生、いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

特にございませんが、急性遅発性神経毒性についてはちょっとコメントし忘れましたが、

ほかの先生に同意です。参考資料ということでよろしいと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、この急性遅発性神経毒性については事務局の御提案のとおり参考資料という扱いにしたいと思います。

それでは、亜急性毒性に進みたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 横山評価専門官

24 ページの 23 行目からになります。まず、ラットの 90 日の試験です。得られました所見につきまして 25 ページの表 16 にまとめさせていただいております。先生方から御修正などいただいているところがございます、事務局のほうから御意見を伺った点といたしまして、まず 1 つ目、単球の比率増加を影響としたということで、1,000 ppm 以上の雌に入れさせていただいております、小野先生から有意差が認められなかったが毒性と判断したというマークを入れていただいているのですけれども、抄録のほうで有意さがついているように思ひまして、ちょっと御確認いただけますと。抄録は毒-29 ページでございます、後ほど御確認いただければと思います。

いいですか、今、すみません。抄録の毒-29 の血液学的検査結果、白血球百分比というものの中から 2 行目の単球というところを見て事務局記載したのですけれども。

○ 小野専門委員

私の見間違いです。有意差がついてました。

○ 横山評価専門官

すみません、それでは、このマーク削除させていただきます。

2 つ目、事務局からの御意見お伺いいたしました、雄の 1,000 ppm 以上投与群で血清中のコリンエステラーゼ活性低下が認められたという点についてです。農薬専門調査会のほうでコリンエステラーゼの阻害についての考え方というのがございまして、通常は脳もしくは血球のコリンエステラーゼの影響から判断をいただいているところがございます。また、20%以上の減少を目安に評価対象とするということなのですけれども、今回血清の血漿中のコリンエステラーゼの低下が認められておりました、これについて以前別の剤になりますけれども、有機リン剤のイソキサチオンという剤の御審議の際に、第一部会の赤池先生から御意見をいただいたものがございましたので、その点について御紹介させていただいております。今回 43%または 57%の低下ということで、影響としてよろしいかどうか御意見いただければと思います。すみません、この点につきましては先生方から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いるところがございます。

失礼いたしました。先ほどの単球の比率増加につきまして、小野先生からいただいていた修正については今御確認いただいたのですけれども、三枝先生から背景データを超えているということがございまして、個別別のデータを入手してくださいというふうにご意見をいただいております。申しわけございませんでした。

また 3 つ目といたしまして、雌の 100 ppm の肝臓の絶対重量、比重量の増加が、絶対重量で 108%、比重量で 106%ということで増加しているものがございまして、これ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。

抄録には正常範囲内の値というふうに考察されていましてので確認をしたのですが、その背景根拠については数字としては特になくということなので回答が来ているところでございます。

三枝先生からは、この肝臓重量については 10,000 ppm ではないかというふうに御意見をいただいているところでございます。またそれとともに、背景データに加えて個別データを確認することという御意見をいただいております。

同様に、小野先生からも体重低下が認められていることもあり、個体データの確認が必要という御意見をいただいております。

あと、浅野先生から、病理組織学的に毒性所見は認められず、血液生化学的検査でも所見がない場合の臓器重量の変化の取扱いについてということで教えてくださいというふうにいただいております。これに関しまして従前の取扱いを御紹介させていただきますと、絶対重量と比重量の両方が同方向に有意差をもって変動した場合は、基本的に毒性ととりましょうということで、ただし絶対もしくは比重量どちらかの変動でも病理組織学的な影響が認められるような場合には毒性ととる場合もあるということ。また、今御説明しました内容にかかわらず、その剤の標的臓器ですとかいろいろ御検討いただきまして、最終的にはエキスパートジャッジにより判断していただいている例が多数あるということで、これまで進めていただいていたのではないかと思いますので、御紹介させていただきます。

また、臓器重量につきましては、表 16 に戻らせていただきますが、腎重量ですね、こちらにつきましては高木先生から御追記をいただいているところでございます。

あと、ALP の減少、雄の 10,000 ppm で認められておりますが、これについては削除の御意見をいただいております。あと、雌の 10,000 ppm の BUN の上昇につきましては御追記をいただいております。

この試験についてはこのような御意見をいただいているところでございます。

今のところ無毒性量につきましては 100 ppm というふうにまとめさせていただいております。

続きまして、27 ページ、イヌの 6 か月の試験になります。影響につきましては表 17 にまとめさせていただいております。雌の 500 mg/kg の死亡例 1 例につきましては御意見をいただいております。毒性所見ではないので削除という御意見、あと残しておいたほうが良いという御意見。判断理由ですね、こういったものを明確にす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。

27 ページの 15 行目からは、亜急性の神経毒性試験でございます。こちらは御修文案をいただいております。表 19 ですね、自発運動量減少とさせていただいております。失礼いたしました、本文中の 10 行目ですね、網掛けの部分、自発運動量減少等という部

分ですけれども、握力低下のほうがよいのではないかという御意見。前後肢握力低下及び自発運動量減少というふうに修正したほうがいいのではないかというような御意見をいただいています。これにつきましては表 19 に御意見を記載させていただいておりますが、三枝先生から一過性のものですという御指摘をいただいているところです。

結論といたしまして、握力低下ですとか自発運動量減少が一般毒性の体重増加抑制が出ております用量よりも下の用量で、一般毒性を伴わずに発現しているのです、たたき台のまとめといたしましては、神経毒性ありというふうにまとめさせていただいております、これについては同意というふうに御意見いただいております。

また、三枝先生から、この痂皮形成についてですけれども、皮膚感作に由来すると思われる外傷や痂皮形成ということで御追記をいただいております。

亜急性につきましては以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

皆さんからいろいろ御意見を賜っていますので順繰りにいきたいと思えます。まず、90 日の亜急性毒性試験で、ALP の減少というのは先生方皆さん削除ということによろしいかと思うのですけれども。

あと、小野先生と高木先生、浅野先生から、雌の場合は 10,000 ppm で BUN が上昇するということがあります。

それで、私のほうから出させていただいたのは、腎の絶対及び比重量増加というのがあったのですけれども、これが用量相関性がないのではないかという、データを見ますと。

○ 堀部課長補佐

毒-34 ページです。

○ 三枝座長

と思ったのですが、ほかの先生方、いかがでしょうか。1,000 で 109 と 108 だったのが、10,000 で 106 と 113 ということで。これは無毒性量を決めるのにはそれほど影響しないのですけれども、肝の絶対重量及び比重量の場合なのですけれども、これが 34 ページのデータを見ますと、雌の場合に 100 ppm で 108 と 106 というふうに有意差がついているのですけれども、1,000 で 110、それから 10,000 で 130 とか 140、150、161 となっているので、私は 10,000 をとればいいのではないかと思ったのですけれども。浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

そうですね、肝臓に関しては 10,000 の増加率高いのでいいと思えますけれども。でも、そもそもちょっとこの最後のコメントのところに書かせていただいたのですけれども、この剤のように薬物代謝酵素を誘導する化合物の場合というのは肝臓の重量が当然重くなってくるのですけれども、それを毒性所見とするには病理変化で肝臓の所見がある、異常所見がある、壊死しているとかそういった所見があったり、それから肝毒性のパラメ

一タ、ALT、AST とかが上昇してくるとというのが付属している場合ですととりやすいのですよね、毒性所見としては。ただ、何%で、先ほど説明がありましたように、同方向で絶対重量と相対重量というのは同方向で有意差を持っているときには所見とりましょうという方向と、それから何%でというのがそのときどきの判断という話になりますよね。

それから、考えあわせますと、この 1,000 から 10,000 への間にこれだけ大きな変化が起きているということは、10,000 のところでははっきりとした病理変化とかはありませんけれども、私としてはこれは異常な毒性所見としてとってよろしいのかと思います、肝臓に関して。

ただ、腎臓に関しては BUN が上昇しているのは 10,000 ですか、それに重量として考えると BUN の上昇と相関するかどうかわからないのですけれども、重量として先ほど三枝先生がおっしゃったように、用量相関性がないというところで考えますと、腎臓はこの重量に関して毒性の変化としてとるのは難しいかなというふうに感じました。

それぐらいですね。以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。実は今の浅野先生に非常に痛いところを突かれまして、肝臓肥大というか重量の増加をどういうふうに扱うかというのはもう長いこと議論をされていて結論が出ない状況です。それについては近い将来幹事会で議論されるように思いますので、その点をもうちょっと先生の御質問に対しての答えはお待ちいただきたいと思います。よろしいでしょうか。

小野先生、いかがですか、今のところで。

○ 小野専門委員

この試験はちょっとすべてコントロールとの比較になっているので気になるのが、コントロール群が投与 10 週目に原因不明の体重減少が認められると書いてありまして、その状態でこのコントロールとの比較自体が信用していいのかどうか僕はちょっと疑問に思っ、重量については余りコメントができないなというのが正直なところなのです。できればすべての個別データがいただけたらというのが正直な意見。

ただ、腎臓に関しては BUN の上昇は見られますので、とってもいいのかなという意味で特に削除とかはしなかったのですけれども。

○ 三枝座長

これは全然推測ですけれども、非 GLP であって 80 年代の初めのほうという、どうしても感染がそこにあつたのではないかか思ってしまうわけですけれども、それについてはむしろ GLP なので記載がないと思います。これはどうしようもないので、このデータを見た上で判断するしかないと思います。

○ 小野専門委員

そういうことになりますと、腎臓についてはパラメータの変化も伴っている 10,000 の雌はとっていいのではないかと。それから、肝臓については、先ほどの重量だけでどうす

るかというのはなかなか難しい部分あると思うのですけれども、10,000 ppm の雌とかは50%とか上昇していますので、さすがに1.5倍に膨れているというのは異常な状態であると考えられますので、この10,000 ppm に関しては、雄のほうは30%、40%ですけれども、こちらをあわせて雌雄あわせて10,000 ppm で肝臓はとつてもいいのではないかなというのが僕の判断です。

○ 三枝座長

あと、単球の増加はいかがですか。

毒-30 のところに血液検査の背景データとかあるのですけれども、こういう単球のようにもともと少ないものが2倍、2倍といっても2個が4個になったって2倍ですし、それをどういうふうに評価するかという問題もあると思いますけれども。そういう意味で私はこの個別別のデータがあつたらもっとはっきりするのではないかと思ったのです。

○ 小野専門委員

そうですね、これも個別別のデータがあつたらと思うのですけれども、ちょっと私これ non-GLP の試験だというのを、古い試験だというのを見落としてしまして、そういう時代の試験からすると、ちょっと血球のパラメータがかなりバラバラしていますけれども、試験の品質というか動物室の環境などから考えると、この辺の変化はすべて毒性ではないと判断してもいいのではないかな。

白血球数自体、そちらも有意差ついているようですけれども、難しいな。ちょっとなかなか、単球はたまたま投与量依存性があるように見えますけれども、これもたまたまではないかなというのが正直なところで。動物が何か感染するとかそういう状態があつたというような背景がもしあるということであれば、この辺のパラメータは余り信用できないというのが正直なところです。

○ 納屋副座長

小野先生、これね、白血球が投与群で減ったのではなくて、対照群で増えた。

○ 小野専門委員

そうですね。その辺が、コントロールとの比較だけでは判断できないです。

○ 三枝座長

どうぞ。

○ 八田専門委員

専門外のものなのですけれども、ちょっと私これすごく気になったのが、脳の重量をどう説明するかということで、脳の発生をやっているものですから特に気に。正常で脳の大きさが大きくなるというと水頭症を起こしたか浮腫を起こしたかの多分2つしかないと思うのですね、生後で。その状態が起きてくるというのはもう自発運動が低下することと、**gait disturbance** が起きたりするかということと、嘔吐と、それから多分食べなくなりますので、それがあちこちの試験に出てきているのですよね。もしかしたら全然見られていないようなのですけれども、脳の作用、水頭症か脳浮腫ではないかなという気

がするのですが。もしもそうであれば突然死にますよ、呼吸抑制がトンとかかりますので。ですから、例えばイヌで突然死を起こしたというのがその呼吸抑制を起こすという現象と合いますし。運動量、自発運動が下がってくるというのはやはり所見としては同じ方向にあるような気がするのですよね。ただ、推定、重さが重くなったということだけしか情報がありませんので、それ以上突っ込んだこと言えないのですけれども。嘔吐についても結局脳浮腫が起こっているあるいは水頭症が起こってきたら起こしますので、必ず。ですから、局所の消化管の症状とかそういうことを考えずに、いわゆる大脳と脳幹のあたりに対する影響というのがもしかしたらあったのかもしれないという気がいたしました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。私は脳のこと全然考えてなかったのですけれども、例えば先生が今おっしゃったデータはどの辺にありますか。

○ 八田専門委員

例えば表 17、27 ページ、500 mg であれば脳重量が増加であるとか、雌雄ですよ。体重増加抑制、その下に嘔吐が出てきてますよね。このところで突然亡くなったとか。例えば呼吸抑制かもしれないです。その次のページのところで表 19 であれば、自発運動が落ちてくるというのは、脳浮腫が例えば起きているとか水頭症が起きていればそれは説明がつくことだと思います。そういうのがずっとがんのところにも出てくるのですよ。発がんのところでも脳重量が上がってきたりとか嘔吐がふえたりとか。

○ 三枝座長

先生、これは脳重量ではなくて肝臓の絶対重量、それから体重に対する重量、脳に対する重量ということで、脳の重量がふえたわけではないのです。

○ 八田専門委員

ということなのですか。対ですね。わかりました。

○ 小野専門委員

先生がおっしゃるように脳重量は変わらないので、体重が落ちたときも変わらないので、脳をコントロールとすることってあるのです。

○ 八田専門委員

そういう意味ですか。わかりました。

○ 三枝座長

対体重比、対脳重量比ということですか。

○ 八田専門委員

対ですね、わかりました。失礼しました。

○ 三枝座長

あと、先ほど事務局から御説明がありましたけれども、コリンエステラーゼの低下ということで、これも古い実験で赤血球あるいは脳のコリンエステラーゼ測定していないのでこれしかデータないのですけれども。赤池先生のほうから、事務局から説明ありましたけ

れども、これしかない場合は総合的に判断するという事で、事務局の提案としてはコリンエステラーゼの低下というのを提案してきていますけれども、根拠もはっきりしていますので、これはよろしいと思うのですけれども。先生方、よろしいでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、腎重量の変化が結論をいただいていないように思われるので、お願いします。

○ 三枝座長

先ほどから話がありますけれども、1 つは私の意見としては、用量相関性がないような、ということでとらなくていいのではないかという意見ですけれども、浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

先ほどの小野先生の話にもありましたように、BUN が上昇しているのですよね。ですから、腎重量自体、雄では体重比が高めですよね。そうですね、重量の相関性はないのですけれども、対応する所見として有意差がついている部分で、10,000 に関しては入れてもいいのかなというふうに考えます。

○ 三枝座長

高木先生のほうの提案としては、1,000 以上というところに入っていますけれども、これを 10,000 というところで。そうしますと BUN の上昇と一致するというかそういう背景もありますので、では、この腎の絶対及び比重量増加を 10,000 のところということでよろしいですか。

○ 浅野専門委員

そうですね、あとちょっとよく見てみますと、対体重比に関しましてはやはり 10,000 のほうが重量多めなのですね。有意差がついてまして、BUN があるということで、これは加えていいのではないかというふうに考えます。

○ 三枝座長

小野先生、それでよろしいですか。

○ 小野専門委員

よろしいです。

○ 三枝座長

では、腎臓に関しては 10,000。

○ 堀部課長補佐

10,000 の、そうすると雌。

○ 小野専門委員

10,000 の雌だけ。

○ 三枝座長

はい。

○ 堀部課長補佐

ありがとうございます。

○ 三枝座長

そうしますと、単球の増加率が、これ有意であるということで、残すとすれば NOAEL はこのままでよろしいということになりますけれども、それでよろしいですか。

○ 納屋副座長

最初に三枝先生が単球そのものの絶対数が非常に少ないから、それが 2 倍に増えたのがどれだけ毒性学的意義があるかということについてどなたもコメントされていません。いませんということはここは余りよくわからないだろうということだろうと思いますので、あえて単球を残すと目立つから残さないほうがいいと思いますが。三森先生、話を急にふって恐縮ですが、いかがでしょうか。外してもよろしいでしょうか。

○ 三森委員

かなり古いデータで、非 GLP ということもありますし、相当ばらつきがありますね。ですから、その辺のことも考慮しておいたほうがよろしいかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

では、当部会としては単球を外すということにしたいと思いますけれども、よろしいですか。

そうしますと、この実験の NOAEL は雄の場合は 100 で、雌の場合は 1,000 ということになります。よろしくお願いします。

次に進みまして、6 か月のイヌの実験ですけれども、これも古いと言えば古いやつですけれども。これで死亡例 1、このショック死というやつを取扱いなのですけれども、小野先生と私は削除でいいのではないか。一番説得力のあるのは多分浅野先生の御意見で、その根拠を示せと、これが一番真つ当な御意見ではないかと思うのですけれども。先生、これは申請者に回答を求めるという形でよろしいですか。

○ 納屋副座長

専門外の間人が口をはさんで大変恐縮ですけれども、1982 年の試験で行われたのは米国の Bio/dynamics という会社で、今はございません。個別データがそこに残っているという可能性は非常に少ない。ということ考えた上でも、根拠を出せと。

○ 浅野専門委員

申請者の考えを聞きたいのです。いいですよ、そのとおりで。毒性としての意義というのがないという判断であれば削除するべきだと思いますから。

○ 三枝座長

申請者は毒性的意義はないという判断ですので、では削除ということでもよろしいですか。では、このショック死の 1 例は削除ということでお願ひします。

○ 堀部課長補佐

先生、そうすると、本文の4行目、5行目なのですけれども、ここは動物の入れ替えという実験条件の変更が行われたので記載をしているのですが、この部分をどう取り扱えばいいでしょうか。

○ 三枝座長

事実は事実なのですけれども、要するに1匹死んだけれども、トータルとしては予定どおり検査していますよということですね。私は削除しなくてもいいように思うのですが、先生方いかがでしょうか。

○ 小野専門委員

よろしいのではないですか。

○ 三枝座長

では次に、90日の亜急性神経……。

どうぞ。

○ 納屋副座長

たびたび専門外の間人が口をはさんで恐縮です。6か月の亜急性毒性試験というのはあり得るのでしょうか。農薬抄録が6か月の亜急性毒性試験と書いてあるのでそのままここでは評価書もそうとなっておりますが、亜慢性ではありませんか。6か月の試験やって、これは慢性に近い試験だと思うのですが、それでもなおかつ亜急性と言って差しさわりはありませんでしょうか。評価書をこれすべて公開しますので、世間の人に御覧いただいたときに、このあたりのところが私としてはちょっと気になったのでお尋ねしておりますが、行政的には亜急性のほうがご都合がいいのですか。

農薬のガイドラインでは反復投与毒性試験というふうに書いてあって、亜急性だとか慢性毒性という表現は一切ないのですよね。この際変えてしまったらどうですかというのも1つあって。後ろから鉄砲玉で打ってしまったみたいな形になりましたが、御検討課題の1つにしていただければ幸いです。

○ 三森委員

化学物質に関連する専門調査会は幾つもありまして、横並びのことがありますので、農薬だけがそういう形でということにはちょっと大変ですね。検討させていただきますが、医薬品の場合でしたら6か月以上は慢性毒性です。ですから、言葉上は亜慢性という言葉が適切だと思いますけれども、他の専門調査会での過去の事情もありますから、その辺は少しお含みおきいただきと思います。

○ 三枝座長

では、この言葉のほうは事務局にお任せするという事で御検討お願いします。

○ 坂本課長

ちょっと横並び的なところも事務方で確認させていただきます。

○ 三枝座長

よろしく申し上げます。

○ 堀部課長補佐

もう一度事務局で確認しますが、たしかイヌの試験の場合ですと、海外の評価書なんかだと 1 年の試験でもたしかクロニクに入っていないで、サブクロニクという記載になっていたように記憶しておりますので、恐らくそのこととの整合性もとらなければいけないのかなという。多分生涯の長さからいったときにどこかを慢性ととっているかという意味において、たしか JMPR の評価書でイヌの 1 年の試験というのが、EU だったかもしれませんが、サブクロニクに入っていたのを記憶しているので、少しそのあたりも整理をさせていただければと思います。すみません、いずれ整理をさせていただきます。

○ 三枝座長

では、そういう情報の整理も含めて、事務局で整理していただきたいと思います。よろしくをお願いします。

90 日の亜急性神経毒性試験で、これは基本的には問題ないのですけれども、浅野先生は両方記載したほうがいいのではないかと。

○ 浅野専門委員

結構です。神経毒性に特化している所見として三枝先生がおっしゃるような握力低下、こちらの所見に絞るということでありましたら、それで構わないと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。並列のほうがよりいいかなという気もしますが、確実に出てるのが握力低下ということで私はこうさせていただいたのですけれども。小野先生、その点はいかがですか。

○ 小野専門委員

よろしいかと思います。前後肢とつけたほうがいいかな。

○ 三枝座長

そうですね。では、この部分は前後肢握力低下というふうにしていただきたいと思います。

あと、私がちょっと修正させていただいたのは、痂皮形成だけだと非常にわかりにくいということで、これ遅延型の感作性があるということだったのでこう入れさせてもらったのですけれども、実はほかの実験でこういうのが慢性でも出てこないというのはそれが非常に不思議に思って。何でこの実験だけが出てきたかというのがちょっとわからなかったのですけれども。痂皮形成だけで毒性を代表するような表現というのはちょっとわかりづらかったと思ったので、加えさせていただきました。

○ 堀部課長補佐

直接の御回答にはならないと思うのですが、この試験だけが比較的新しいのですよね。ほかの試験は 1990 年代の試験なのに対して、この試験だけが 2008 年の試験なので、その辺でもしかしたら何か、それ以上何かということではないのですけれども、この

試験だけがちょっと年代が新しい試験だということだけはあります。

○ 三枝座長

勝手な憶測をさせていただければ、動物の環境がよくなったので、動物がこういう感作に対してきちんと反応したというか、そういうことが考えられますけれども。これはあくまでも推測です。

それでは、慢性毒性試験のほうに進みたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 横山評価専門官

29 ページをお願いいたします。まず、イヌの 1 年の試験です。こちらの試験では抄録上はちょっと別のところにあるのですが、血清中のテストステロン、 T_3 、 T_4 の濃度分析も実施されておりまして、統計学的な有意差は認められてはいないというふうにされております。高木先生から T_4 については数字として減少傾向が見られますということと御指摘をいただいているところです。

所見につきましては表 20 にお示しさせていただいております。臓器重量なのですが、1 群 4 匹の試験ですので、有意差の有無にかかわらずこの所見として記載するものについて事務局のほうでこのように選んだものということですと御説明させていただいているのがこの事務局よりということになります。

絶対重量と比重量の両方が有意差の有無にかかわらずふえていて、さらにちょっとどこから影響としていいかというのは大変考えあぐねまして、とても絶対重量か比重量のどちらかが著明に動いているようなものをピックアップした次第でございまして、こちら抄録ですと毒-84 に臓器重量について記載がございまして、これどこからとったらよいかも含めましてちょっと御確認いただければと思います。

また、こちら T_3 、 T_4 などを測っているということとして、浅野先生から申請者の T_4 の減少傾向であることについて申請者の考察はないですかということ。あと、甲状腺の重量増加に関する機序が不明ですというふうに御意見をいただいているところです。

また、30 ページ、こちらラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性試験でございまして。所見につきましては表 22 にお示しさせていただいております。小野先生から、雄の白内障と雌の網膜、脈絡膜変性について御削除いただいております。

網膜下石灰沈着につきましては影響としないということと御意見を伺っておりまして、浅野先生から同意しますということと御意見をいただいております。また、白内障の発生につきましてはちょっと抄録に不備がございまして、雄で有意差があるということと確認がとれました。また、臓器重量で毒-61 になるのですが、臓器重量、先ほどもちょっとお話がありましたが、実重量と対体重比と対脳重量比というのが算出されておりまして、どれがどの数字かちょっとわからなかったのを確認いたしまして、I、II、III というのがそれぞれこのようなものになるということと確認ができております。

31 ページになります、マウスの併合試験でございまして。3 行目、三枝先生に、12 か月と 18 か月に雌雄各 10 匹を中間と殺した旨追記いただいております。

非腫瘍性病変につきましては表 24 に、腫瘍性病変につきましては表 25 にまとめさせていただいております。雄の 5,000 ppm の腎の重量増加につきましては、申しわけございません、減少ということで御指摘いただいております。あと、慢性腎炎につきましては、三枝先生から、雄では減少していて、雌だけ増加ということコメントいただいております。

あと、32 ページになりますが、腫瘍性病変といたしまして、雄の 5,000 ppm で肝細胞腺腫と肝細胞癌、有意に増加しております。三枝先生から、この雄の肝細胞癌につきまして、12 か月までに 17 分の 4 例に腺腫、17 分の 6 例に癌が生じていることについて懸念されますという御意見をいただいております。また、5,000 ppm 投与群の肝褐色色素沈着が認められておりますが、これはヘモジデリンを想定しているのかというふうに御質問いただいているところでございます。

御説明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、1 年のイヌの試験から入りたいと思うのですけれども、これにつきましては小野先生のほうから、絶対重量及び比重量の双方の増減でということですが、毒-84 にありますこのデータからすると、どちらも増えているということで。これはよろしいですか。

○ 小野専門委員

はい、よろしいです。このコメントはたしか事務局よりというところに最高用量で絶対重量または比重量のいずれかが著明にと書いてあったので、いずれかではなくて両方が著明にという形でとるという判断にしたらいいのではないかと。とってある所見自体はこの事務局案でよろしいと、そういうコメントです。

○ 三枝座長

ありがとうございます。事務局に伺いたいのは、30%というのはどこから出てきたのでしょうか。

○ 横山評価専門官

すみません、基準とかはございませんで、申しわけございません、この重量の増えぐあいを見まして、この辺でとったという御説明で、これでとるのだということでは。ぜひご意見を伺いたいというそういった意味でございます。申しわけございません。

○ 三枝座長

この甲状腺の場合は絶対重量と相対重量と両方上がっているのはこのデータからはっきりしていますけれども、あともう 1 つは何となく用量依存性がありそうな感じで。だから、これは影響だろうというのは私たちは思うのですけれども。ただ、どっちかが 30%というのは余り意味がないと思うのですけれども。浅野先生、いかがですか。

○ 浅野専門委員

そのとおりだと思います。根拠はないですよ、なさそうですよね。ですから、まず要領相関性があるって重量が変化しているのかということ、病理とかそれから血液検査で対応する変化があるのかというのがまず大前提で1つあって。そのときに先ほども1.5倍にふえたら、さすがにこれ影響でしょうという、その辺の重量の切るラインというのは難しいと思うのですけれども。この場合どう考えるかという話になりますよね。

甲状腺の重量が例えば100 mgで雄も雌も3割以上、雄の場合ですと5割近く上がっているという状態。それに対応する所見としてちょっと探してはいたのですけれども、そのときにT₄が減少傾向であるということが、これは何らかの影響でT₄が減少して、対照性にそれを、甲状腺が補うために重量が大きくなっているのか。病理組織学的には多分hyperplasiaとかそういうのはないのしょうけれども、この所見から見るとそういう記載はないのですけれども、そういうコメントがちょっと確認したかったという、そういうところでコメントしてみました。

○ 三枝座長

これは申請者にT₄の減少とこの重量増加関連があるか、それをどういうふうにかというような投げかけはできると思うのですけれども。それを。

○ 浅野専門委員

はい、それがあって所見としてこの中に臓器重量も加えていったらいいのではないかなというふうに考えていました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、今浅野先生からコメントありましたけれども、そのT₄の減少傾向と重量増加との関係をどのように考えるかを申請者に問い合わせさせていただきたいと思います。

記載としては病理組織の変化はないというふうになっていますのでちょっとわかりにくいとは思いますが。

では次に進みまして、ラットの2年間の慢性/発がん性試験ですけれども、これはもう明らかにSialo-Dacryo-Adenitisがあったということで、その影響がありますけれども、そのほかのことについては小野先生に修文いただいたのでよろしいと思いますけれども、浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

結構です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

次に、マウスでの慢性毒性/発がん性試験で、これは途中で10匹ずつ殺しているの、私のほうから加筆させていただきました。それで、所見についてはこのとおりだと思うのですけれども、先ほども御説明ありましたけれども、腎臓のほうは絶対重量と比重量が雄では減っているということです。それから、これは全然わからないのですけれども、雌と

雄で慢性腎炎がふえたり減ったりという、これがひよっとしたら感染が関係あるのかなという気もしますけれども、これはわかりません。

それと、私のほうからちょっと疑問に思ったのは、片方は胆汁色素とはっきり言っているのに、もう 1 つは褐色色素だと。これは何かなというの。だから、特定しているのかどうかということ、それからその区別をどういうふうに行っているのかというのを申請者に問い合わせさせていただきたいと思います。

もう 1 つは、データを見ますと、これは何ページだったかな。

○ 堀部課長補佐

がんの話ですか、先生。

○ 三枝座長

ええ。

○ 堀部課長補佐

76 ページでよろしいですか。

○ 三枝座長

そうですね。76 ページの表を見ますと、早い時期に数が出てるのですけれども、その後増えているわけではないというので、これがちょっと何でだろうかというのがわからなかったのですけれども、高用量でかなり早期に肝臓の腫瘍が出てくると、そのうち悪性も多いということで、これはちょっと気になったのですけれども、この点に関して浅野先生、いかがでしょうか。

○ 浅野専門委員

この発生時期はちょっとよく見てませんでした。最終的な数。ただ、そうですね……。

○ 三枝座長

このデータからすると、早めに出るのだけれども、その後は増えていないと。トータルとしてはかなり増えているのはわかるのですけれども。

小野先生、何かコメントいただけますか。

○ 小野専門委員

ちょっと僕も発生時期まで確認しておりませんが、確かに先生の御指摘のとおりで。ただ、この試験も結構古い試験だったような気がしますので、ちょっと、そういう動物自体がそういう感じだったという可能性もなきにしもあらずかなというのが正直なところです。

○ 三枝座長

三森先生、先生は B6C3 のマウスの病理学に関与されていますけれども、こういうのはどう判断したらよろしいでしょうか。

○ 三森委員

通常は肝細胞癌は 12 か月まで発生してきません。ですから、もっと後のほうで発生しますので、この化合物による影響と思います。ほとんどが良性の腫瘍から始まって、だん

だんトランスフォームして悪性化するというのが普通です。しかし、ちょっと早いですね、これは。

○ 三枝座長

そういうふうと思われるのですがけれども、長期にやっても余りふえてこないというところがまた不思議に思ったのですがけれども、その辺はいかがですか。

○ 三森委員

恐らく薬物代謝酵素が誘導されていると思うのです。良性の腫瘍のほうはふえていて、なぜ悪性が初め 6 例だけでそこから増えないのかわかりませんですね。B6C3F1 ですのでもともと出やすい系ですから、こういうこともあるのだらうというところでしょう。推察については、この辺でよいのではないかと思います。

○ 三枝座長

ありがとうございます。では、この辺で締めくりたいと思います。

それでは、NOAEL はこれでよろしいと思うのですがけれども、先生方、よろしいですか。では、次の生殖発生毒性試験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

32 ページになります。まず、2 世代のラットの試験です。まず、この検体摂取量の表なのですがけれども、申しわけございません、F₂ 世代というのが離乳後の F₂ 世代の検体摂取量でございまして、こちら通常使ってない数字ということで削除させていただきました。申しわけございませんでした。

あと、納屋先生と八田先生から御意見いただいております、33 ページの表 27 につきまして納屋先生からの御意見を反映したもので、児動物の雌ですね、F_{1a}、F_{1b} のところの雌の肝絶対重量というのを削除いただいております。

あと、表 27、同じ表なのですが、34 ページのほうは八田先生からいただきました御意見を反映した表になっております。すみません、先生から御追記いただいた部分はちょっと見にくくなってしまっているのですがけれども、児動物の甲状腺絶対重量減少、F₂ の児動物ですね、甲状腺絶対重量減少、雄ですね、こちら。雌も絶対重量減少を追記いただいております。

少し上まですべてのカラムに入れていただいているような所見につきまして、一番下何 ppm 以上ということで一番下のカラムだけに整理させていただいたりはさせていただいております。また、親動物につきましては特に親 P 世代の 62.5 ppm で、雌で下垂体絶対重量の増加。あと、F₁ 世代の雄で甲状腺絶対重量の増加などを御追記いただいております。

少し 33 ページに戻るのですがけれども、こちら絶対重量の記載しか抄録にございませんで、確認をいたしましたところ、原文に比重量の解析がなかったということで、現時点ではまだ比重量の情報が得られてない状況でございます。

あと、高木先生から F_{1a} の離乳時の臓器重量が示されているのですが、そこから 12 週

間育成後の臓器重量のデータが見当たりませんと御指摘いただいております、確かにちょっと抄録を探した限りでは載っていないというような状況になっております。

また御意見としましては、八田先生から、35 ページになりますが、臓器重量についての御解説をいただいているところがございます。この試験の児動物 NOAEL が全試験を通して、すみません、この NOAEL とれるかとれないかという点、ADI の設定のほうにも関与いたしますので、御議論のほうをお願いしたいと思います。

また、35 ページの 3 行目になります、ラットの発生毒性試験です。こちらのほうでは所見を表 28 にまとめさせていただいております。胎児、高用量で骨格変異、尿管蛇行、また 200 mg/kg、中用量で骨化遅延が認められております。

また、尿管蛇行につきまして有意な増加をしております。この点について抄録で背景データの範囲内ですというような説明がございましたので、具体的な情報について確認いたしましたところ、追記がございまして、当該試験機関でほぼ同時期に実施したほかの生殖試験の溶媒、CMC 投与群ですが、14.7%発現しているというような説明がございまして、その点につきまして 36 ページの事務局よりというところに御説明させていただいております。

まとめといたしまして、無毒性量は母動物、胎児で 20 mg/kg 体重/日、催奇形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。

続きまして、36 ページの 4 行目からウサギの試験でして、母動物、胎児とも 2,250 mg/kg 体重/日までの用量で検体等への影響が認められておりませんでした。催奇形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。お願いいたします。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

2 世代の繁殖試験で、納屋先生と八田先生の評価が分かれていますので、これは御専門のお二人にそれぞれ解説をお願いしたいと思います。まず、納屋先生、よろしく申し上げます。

○ 納屋副座長

2 世代繁殖試験で、子どもの臓器重量の変化に関しまして、1 世代だけでしか出てなくて、次の世代に出ていないというのは化合物の影響である可能性が低いと考えて私は否定をいたしました。そこが八田先生との見解の違いだと思います。私はそれぞれの世代に通じて F₁ の出生時、それから F₂ の出生時で同じように所見が出たものは影響とすべきだという判断です。

それから、親に関しましても全く同じ考えを持っておりまして、親世代の臓器重量の変化につきましても P 世代で出て、なおかつ F₁ の親世代でも出ているようなものは化合物の影響だと考えるべきだということ整理をいたしました。

私の説明は以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

八田先生、よろしく申し上げます。

○ 八田専門委員

私もこれすごく実は悩んだのですけれども、結局親世代で上がっていて子ども世代で下がっているというような、全体としてはそういう傾向が出ているように思われるのですよね。ただ、例えばこの世代をとってみますと、 F_1 の例えば a と b というふうに分けてみますと、片方は出ていてもう片方が出ていないというような、生データを見ますとそういうふうに分かれていまして。ではどっちをとるのだという判断がそこで多分必要になるのですね。出ていたら a で出ていようが b で出ていようが出ているというふうにこのまともてある表はそういうふうにつくられていまして、さあどうすべきかと。

そこでその回答というのはちょっとここで私は持ち合わせていないのですけれども、少なくとも例えば親の世代で上がっていれば、甲状腺であれば、例えばそれはその甲状腺ホルモンが多くなっていますので、胎盤透過性がありますから、子どものほうというのは下がってくる、甲状腺が小さくなるということは十分考えられるのですよね。そういうことを考えるとそうなのかもしれない。ただ、ホルモンの検査、内分泌検査を全くしてないのですよ。ですから、異常ととっていいのか悪いのか、例えば **simple goiter** のようなものというのは正常な機能的には問題がないけれども、重さを測ると重たくなるというのはよくありますよね、そういう範疇に入るのかという判断もちょっとこのデータではできないのです。ただ、生のデータを見た限りでは、高くて、次の世代で低いという、納屋先生おっしゃったように食い違っているのは事実です。事実としてもそのまま採用するという形で私は所見として入れたと、そういう判断をいたしましたけれども。

ですから、恐らく内分泌器のほかのところでも調べているのがないかなと思ってさかのぼって見てきましたけれども、それはいいのですね。ただ、甲状腺が例えばイヌの検査で、これですと 29 ページの表 20 で、例えばイヌの慢性試験であれば、甲状腺がこれは大きくなっているということなのですが、これは機能的に大きくなっているのかどうかかわからない。機能検査してみると余り出てないですよ。そうするとそれを異常ととっていいのか悪いのかというその線引きが非常に難しいのですね。今回の生殖発生毒性試験のほうも生のデータを見ても、増加量というのは実は非常に少ないものですから、104%とか110%とか。ただ、検定をする限り有意差が認められていて、データ全体として見ると増加傾向にあるとか、子どものほうだと減少傾向にあるというような、そういうような傾向が一応見られますので、それは素直に私は記載したほうがいいのではないのかなという判断です。ただ、それが一番最低用量のところまできてしまいますので、ちょっとここで納屋先生にも、これはどうだろうかと思って投げかけるという形で記載させていただいた次第です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。八田先生もコメントの中で迷いがあるというふうに記載はされているのですけれども、1 つ伺いたいのは、例えば毒-96 のデータを見ますと、用量との依存性がほとんどないという。

○ 八田専門委員

ないですね。

○ 三枝座長

それと、組織がかなり小さいので、少量のときのエキスパートのテクニシャンがやっているのでしょうか、その辺の誤差の懸念というのはいかがでしょうか。

○ 八田専門委員

あると思うのですが、ただそれを言い出すとすべてのデータを信用できなくなってしまいますので、ちょっとそれに関しては私も小さいですからどうかなとは思ったのですが。ただ、甲状腺に関しては、例えば先生今おっしゃった毒-96 で、2 世代の動物ですよ。ね。ですと、F_{2a} の、雌雄でちょっとばらけるのですが、いずれも下がってきていると。それも大体 20% ぐらい下がっていますので、こういうのはやはり採用すべきなのではないかという気がいたします。親動物は上がってますよね。そうすると、甲状腺ホルモンというのは胎盤透過性がありますので、そうすると、これも一概には言えないのですけれども、ファンクショナルかどうかということでも話が変わってきますのでね、重量とファンクションというのは、ここでは何の検査もされていないから。ただ、事実としてはそういう結果であるということで、積極的にこれを否定する根拠が私はちょっと見つけられなかったものですから、記載をさせていただいたのですが。

○ 納屋副座長

ちょっとよろしいですか。今八田先生、親の甲状腺が胎盤経由で子どもに影響する可能性があるとおっしゃいましたが、ここで甲状腺の重量が増加しているのは雄動物なのですよ。

○ 八田専門委員

そうなのですよ。

○ 納屋副座長

そうすると、**male mediated toxicity** ということをお考えなのですか。

○ 八田専門委員

違います、先ほど申し上げたように、機能検査をしなければ出なくて、その甲状腺の機能更新のときにサイズが大きくなるというのはよほどのことだと思うのです。

○ 納屋副座長

私が申し上げているのは、妊娠雌の甲状腺が大きいのではなくて、種雄の甲状腺が大きかったことと子どもにどういうふうにそれが影響していくかということの因果関係をお尋ねしました。

○ 八田専門委員

ええ、今私が申し上げたのはその答えだったのですが、すみません。甲状腺機能亢進で必ずしも甲状腺が大きくなるわけではなくて、ただ雄の動物で今見つまっているだけにすぎないのではないかと私もそう思っているのですね。ですから、甲状腺の機能検査をしなれば甲状腺が機能亢進しているかどうかわからないわけですよ。そうすると、雌が例えば更新しているとしたら、ですけれども、形態、フェノタイプとしては今はまだ、形態としてはつかまっていなかったかもしれない。だから、事実としては雄しか大きくなっていないというそういう結果しかないのですよね。検査されていませんので、雄も雌も、ですよ。

○ 納屋副座長

P世代の雄は増えていませんね。

○ 八田専門委員

増えてないですね。

○ 納屋副座長

親世代では何も影響がないかもしれないけれども、F_{1b}ですべからく検体投与群では甲状腺重量が上がっている、だから何かがあるかもしれないということをおっしゃっているわけですか。

○ 八田専門委員

そうです、はい。

○ 納屋副座長

それがひいてはF_{2a}にも影響して、こちらは今度は下がってきたと。

○ 八田専門委員

そうなのです。説明ができないところがあるのですよね。ただ、先生、これ形だけしか見てなくて、ファンクショナルな検査を一切されていないではないですか。重さだけしか議論されていないですよ。

○ 納屋副座長

ですから、**male mediated toxicity**ということが現時点であるとすれば、それは非**male mediated toxicity**と全く同じエージェントで起こっているわけですから、雌に全く出なくて雄だけに特有に変化が出るような**teratogen**とか**developmental toxicant**というのはないはずなのですよね。ですから、ちょっと八田先生の御意見は飛躍があるのではないかと思ってちょっと同意できないのです。

○ 八田専門委員

はい。私が申し上げているのは、雄でこれ今重量でしか言われてないではないですか。機能検査が全然されていないわけですよ。雌の甲状腺が影響を受けているか受けていないかというのは全くわからなくて、雄の甲状腺がただ大きいということしか言えないということではないですか。

○ 納屋副座長

90 日間の反復投与毒性試験と 1 年間、2 年間の反復投与毒性試験をやって、マウス、ラットでは甲状腺には一切変化が出ていませんよね。それは無視されるのですか。

○ 八田専門委員

いや、そうですね。ただ、ではこの結果がどうなのかということなのですから。

○ 納屋副座長

だから、私が先ほどから繰り返し申し上げているのは、2 世代繁殖試験をやる意味なのです。1 世代で影響があって、さらに繰り返し同じ用量を投与しているので、そこで影響があるならば、2 世代目にも出るだろう、だから 2 世代繁殖試験をやっていますということなのですね。1 つの世代に限っての変化であって、次の世代に出ないやつは再現性がないということで、毒性的な意義は薄いというふうに私は考えていまして、ここが全く見解が違います。ですから、これ以上の議論はできないと思います。

○ 八田専門委員

そうですね、私そうおっしゃられるとそこで終わってしまうのですけれども。ただ、積極的にこれを棄却する理由というの私はないように思うのですけれども。

○ 納屋副座長

これはもう見解が全く違いますので、あとは全体の皆様方に御判断いただくか、親委員会に上呈して親に委ねるかどちらかしかないと思います。

○ 三枝座長

八田先生に伺いたいのですけれども、先ほども納屋先生から少し発言がありましたけれども、長期の毒性試験でげっ歯類では甲状腺への影響はないというのが幾つかの試験であったのですけれども、そういうことを考えると、ちょっと全体を見回したときに唐突な感じはしないでもないのですけれども、その点はいかがですかね。

○ 八田専門委員

それはおっしゃるとおりで、ですから採用すべきかどうかというのは私もすごく悩んだところなのですね。ただ、どうですかね、例えば F_{2a} で見ますと、例えば 2 世代目の F_{2a} と F_{2b} でパチッと乖離しているのがこれが実は一番気になっていたところでした、実験の群が違いますよね。ですから、これどっちを採用するのかということも含めて実は悩んでいたところではあるのですが。ただ、一様に F_{2a} のほうで下がってきていると、それを説明する根拠がどこにもないではないですか。積極的にそれを棄却する根拠がありませんので、そうするとリスクとして考えたときは、それをなぜ棄却したのかという説明が私にはできないのです。そうするとリスク管理という立場からはそれを素直に書くしかないのではないかというふうに私は判断したわけです。

ただ、それがちょっと過剰であるというか、採択の仕方が、ということであれば、それはそれでしょうがないと言いますか受け入れるしかないかなとは思っていますけれども。

○ 三森委員

私も見せていただいたのですが、もしこの剤に甲状腺を標的とした毒性があるのであれば

ば、90 日試験から発がん性試験までにわたりもっと高用量を投与しているわけですから、当然甲状腺に病変が出てくると思うのですが、何ら障害性の変化がないということですね。それと、このデータはあくまでも実重量だけを見て評価しているということであり、非常に危険があると思います。相対重量、特に体重比でどうなのかという議論もない状態で絶対重量だけで話をするのは非常に無理があります。要請者にその辺のデータをいただいた上で考えるべきだと思います。

さらに、これは 1998 年ですか、ハンティンドンで実施しているのですね。恐らく材料はとってあるのではないかと思うのですが、場合によっては甲状腺が標的ということで疑念があるのであれば、組織で切片を見させてもらう、それも 1 つのやり方だと思います。特に小動物の甲状腺は小さいですので、臓器重量を本当に実量で測ったかというのは難しい面がありますね、テクニカル的に。その辺のこともありますので、もう少し申請者に対してデータをいただいた上で評価されたほうがよろしいと思いますが、いかがでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。どこかに事務局のほうから書いてあったと思うのですが、比重量は検索してない。

○ 横山評価専門官

すみません、評価書を書くに当たって短時間での確認ということもあったかと思うのですが、報告書の原文で解析がなされていないという回答でして、例えば体重のデータと甲状腺のデータから申請者が算出するかそういった方法でもよろしいということであれば、これから求めるということも選択肢にはあるのではないかというふうに考える次第なのですが、その辺も御意見いただければと思います。

○ 三枝座長

懸念されるのは 85 年という 27 年前のデータが残っているかどうかなのですが、一応今三森先生からも御提案がありましたけれども、問い合わせてみて、それで体重の成績、それから個々の臓器の重量、それからできればヒストロジーも含めたデータがあるかどうかを問い合わせていただければと思います。

あと、繰り返しになりますけれども、八田先生、このデータから用量依存性というものが全くないように思うのですが、その点はいかがですか。

○ 八田専門委員

用量依存性はないような感じがいたしますね。頻度と言いますかそれだけしか出ていないのですが、それはそのとおりだと思います。

あと、群によってちょっとばらついてしまっていますので、それが一番どっちを信じればいいのか、どちらも結局捨てることができないと言いますか、手元にそれを判断する材料がございませんよね。恐らく、やってみなければ、組織を見てももしかしたら結局例えば大きくなっても simple goiter というような話で、何の影響もない、ただ大きいという

可能性も大いにあるのだろうなと思いながらコメントを書いていったわけですが、ただ、手元で判断する材料はこの数字しかございませんので、それに従ってコメントを述べさせていただきただけです。

ただ 1 点、先ほどもう 1 つあるのですが、小動物の臓器の重量が小さいということで、そうするとここでひっかけてきたデータがすべて子どものほうのデータがちょっとあいまいであるというふうな判断になってしまうと思うのですよね。比重量を求めるという高木先生のコメントがございましたかね、ここではなかったかな。比重量を求めるというのはぜひそうしていただくべきだろうなというふうに考えます。

○ 三枝座長

この実験がこの剤の ADI を決める大きなポイントになりますから、その確認ができるまではペンディングということにしたいと思えますけれども、それでよろしいでしょうか。

あと、ほかの発生毒性試験、ラット、ウサギは先生方からコメントいただけていないのですけれども、それはそれでよろしいですか。

では、多分今日は ADI までいかないのですけれども、積み残しを少なくする意味で、遺伝毒性のほうに進みたいと思います。

○ 堀部課長補佐

先ほどの比重量の解析なのですけれども、臓器はここに挙げられているものすべてについて解析をさせる必要があるのか、それとも何か特定の臓器に絞るのかという点が 1 点と。それから、先ほど病理組織の話があったのですが、ガイドライン上病理組織の検索をすべきなのは親世代の P と F₁ の生殖器はマストになっているのですけれども、それ以外のところは必要に応じということになっていて、児動物についても必要に応じという記載ぶりがあるので、要求はしてみてもいいと思うのですけれども、恐らくほとんど回答は期待できないということがあるなというのが。抄録にも F₁ は見ていると書いてあるのですけれども、F₂ に関しては切ったというふうにもとったというふうにも書いてないので、ほとんど期待できない可能性が高いということはちょっと事務局からの御説明として申し添えておきます。

それで、臓器に対してどこまでの解析をさせるのかということについてももう少しだけスクープを明確にさせていただけると要求がしやすいのですけれども。

○ 三枝座長

先ほど来からの議論の中では、少なくとも体重比、絶対重量と体重比だけは示してほしいというのがあると思います。それで、今お話があったように、病理組織は残っていない可能性があるということなので、それはあったらということしか言えないと思えますけれども。それでよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

そうすると、臓器は。

○ 田村専門委員

すみません、素人で教えていただきたいのですが、この一連のピレスロイド系の殺虫剤というのはちょうどここでホルモンの測定をされている 1998 年ごろから内分泌攪乱が疑われだした時期ですよ。それでもしかしたらこの 98 年にこの毒-87 に書いてあるようなホルモンの測定を、これ外れているかもしれませんけれども、測定をしたのかなという推測を私したのですが。そうであれば、ほかのピレスロイド系の化合物で今先生方が御議論なさっているようなことというのは起きているのでしょうか。化合物が違うから違うかもしれませんが、ピレスロイド系の化合物の中には内分泌攪乱を示すと言われていた複数の化合物が存在しておりますので、それに該当するような化合物、毒性症状が今ここに議論されているようなものが入っているかどうかというのをお尋ねしたいのですが。

○ 三枝座長

納屋先生、八田先生、その方面に関して何か。三森先生。

○ 三森委員

ピレスロイド系は甲状腺標的ではないと思います。それも 1 つの根拠だと思いますけれども。これはちょっと調べていただいたほうがよいと思います。

○ 三枝座長

事務局のほうで調べられますか。

○ 堀部課長補佐

今ちょっと当たっておりますので、どこまで先生方にお示しできるかということは。ちょっと調べてみますので、少しだけその点についてお時間いただければと思います。

それから、すみません、私言いかけてとめたのは、そうすると、比重量についてはすべての臓器という理解でよろしいですか。

○ 三枝座長

いや、それは今話題に上がっている甲状腺、下垂体、その 2 つで結構です。

○ 堀部課長補佐

あと、納屋先生と八田先生の御見解が食い違っているもう 1 つ、肝重量についてもありますけれども、そこも一緒にででしょうか。肝臓の児動物 F₁ 世代での肝の絶対重量についても、納屋先生は最低用量を否定していただいている、八田先生は最低用量までとられているので、ここも念のために含めておいたほうがよいということで。

それでは、その 3 臓器についてということにさせていただきます。

○ 三枝座長

それでは、3 臓器でお願いします。

それでは、遺伝毒性のほうに進みたいと思います。よろしくをお願いします。

○ 横山評価専門官

36 ページをお願いいたします。原体の結果について表 29、立体異性体、代謝物、原体混在物については表 30 にまとめさせていただいております。増村先生からまず本文中

V79 の記載について御修正いただいております、表中の記載のほうまだ直っておりませんので、あわせて培養細胞（V79）、ちょっとここについて確認させていただければと思います。

あと、まず原体のほうにつきましてはすべての結果で陰性になっております。増村先生から、個別に行われた試験なのでそれぞれということで、報告されている試験ごとに区切って整理をさせていただきました。御確認いただければと思います。

結果といたしましてはすべて陰性で、遺伝毒性はないものという結論でまとめさせていただきます。

以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。すべて陰性ですけれども、佐々木先生、いかがでしょうか。

○ 佐々木専門委員

発生毒性試験と違って全く悩むことございません。すべて陰性、きれいに、いろいろやっておりますけれども、すべて陰性ですので、これでよろしいかと思えます。修文については増村先生と全く同意見でございます。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございます。増村先生、修文いただきましたけれども、追加何かございますか。

○ 増村専門委員

特にありません。事務局の表の修正、どうもありがとうございました。細胞の書き方については本文と表でちょっと括弧の順番が違うみたいですので、特にこれは大きな問題ではありませんので、統一していただければいいのではないかと思います。

以上です。

○ 三枝座長

ありがとうございました。

それでは、その他の試験に移りたいと思います。よろしく申し上げます。

○ 横山評価専門官

38 ページからになります。まず、ラットの試験になります。三枝先生から、ラットでは発癌していないのになぜという御意見をいただいております。まず 1 つ目は、*in vivo* におけるイニシエーション作用及びプロモーション作用の検索となっております、結果といたしましては 39 ページになりますが、シクロプロトリン投与群における GGT 陽性細胞巢の数及び面積に差は認められなくて、ラット肝臓に対する発がんイニシエーション作用及びプロモーション作用はないものというふうに結論されております。

次が 11 行目から、こちらはプロモーション作用試験で、こちらにつきましても肝における GGT 陽性細胞巢の数、面積に対照群と投与群で差が認められておりません、発が

んプロモーション作用はないものと考えられております。

25 行目からが肝薬物代謝酵素誘導試験でマウスの試験になります。高木先生から少し御修文いただいております。

結果としましては、5,000 ppm 投与群の全例に小葉中心性の肝細胞肥大が認められておりました。500 ppm 以上では肝絶対、比重量増加が認められております。薬物代謝酵素に関しましては、5,000 ppm 投与群で総 Cyp 量の増加、代表的な Cyp2b 基質の代謝活性増加、50 ppm 以上投与群で代表的な Cyp1a 基質の代謝活性増加が認められたとされております。

永田先生のほうから御修文をいただいております。御解説について永田先生からというところに記載させていただいております。

御説明は以上になります。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

私コメントさせていただいたのですけれども、永田先生に伺いたいのは、ラットで発がんはしていない、それなのにラットでプロモーション作用があるとかマウスで発がん、そのメカニズムを考えると、ラットでプロモーション作用があるとかないとかというのは何か意味があるのですか。

○ 永田専門委員

専門ではありませんので、わかりません。

○ 三枝座長

あとは、(2) のマウスの試験でコメントいただいておりますけれども、先生、何か。

○ 永田専門委員

そこに私がコメントに書いているように、もとの文は要するに P-450 の 2b2 とか 1a の活性が上がると書いてあります。生データを見ると、フェノバルビタールをコントロールにとってあるのですが、この剤で誘導した場合にはフェノバルビタールに比べると誘導率、活性の上昇率はそんなにないですね。それで、今言った代表的な、私が文章に書いておりますようなこの活性は確かに上がっています。だから、正確に言うと、本当に 2b で出るかどうかわからないというのがありました。実際は *in vivo* で実験というのは基質ごとではないので、ほかの P-450 が上がると代謝活性も上がってしまうのですね。だから、文章の表現としては私はこちらのほうが正しい、それで修文させていただきました。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

そのほか、委員の先生方で何かございませんでしょうか。

三森先生、お願いします。

○ 三森委員

そのイニシエーション、プロモーション試験ですけれども、意味をなしませんね。もと

もとマウスに発がん性があるわけであって、ラットにはないですので、ラットについてイニシエーション、プロモーション試験を実施しても出ないのは当たり前です。でも、プロモーション作用が用量が低かった場合、ラットで出なかった可能性もあるというところは一応否定できますので、よしとしていいのではないのでしょうか。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

今までにデータを見てまいりましたけれども、先ほど来ありますように、繁殖試験のところで先生方の御意見が分かれて、それで追加のデータをいただいた上で再度審議することにしたと思います。ですから、今日は ADI のところまでいきませんが、この辺で今日の審議を終わりたいと思います。

事務局から何かございますか。

○ 堀部課長補佐

先ほどピレスロイド系の剤で甲状腺に影響が出た剤がないかどうかという御質問がございました。今までに評価した剤の中で甲状腺に影響がないという剤もあるのですが、エトフェンプロックスという剤についてはラットの 90 日試験、それから併合の試験、2 世代繁殖試験で甲状腺の重量増加ですとか微小嚢胞の増加といったような影響が出ている剤もあった。ですから、ないものもあり、あるものもあるという事実が今のところで事務局でさっと確認した結果として情報としてはございました。とりあえず御参考まで申し上げます。

○ 三枝座長

ありがとうございます。

それでは、申請者に先ほど来申し上げますようなデータを要求して、それを得た上で再度審議したいと思いますので、その節は八田先生、納屋先生、よろしく願いいたします。

それでは、今日の審議はこれまでなのですが、今後の進め方とかについて何か事務局からありますか。

○ 横山評価専門官

今日いただきました御意見を踏まえまして、申請者に確認する事項というのをまずまとめさせていただきましたので、その内容についてメールで御確認をお願いしたいと思います。

以上です。

○ 堀部課長補佐

あとは日程のみですけれども。

○ 三枝座長

それでは、お願いします。

○ 堀部課長補佐

今後の開催日程の御連絡でございます。本部会、次回でございますが、8月22日、お盆明けの水曜日でございます。剤のほうはまた追って御連絡を差し上げますので、よろしくお願いいたします。

それから、幹事会でございますが、次回幹事会は7月24日、火曜日の予定でございます。いずれも14時スタートでございます。どうぞよろしくお願いいたします。

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す。

委員の先生から何かございませんでしょうか。

ないようですので、本日はこれで終わりたいと思います。

どうもありがとうございました。