

食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第一部会 第21回会合議事録

1. 日時 平成24年10月16日(火) 13:59~17:06

2. 場所 食品安全委員会 中会議室

3. 議事

- (1) 農薬(モリネート)の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

上路座長、赤池副座長、相磯専門委員、津田専門委員、福井専門委員、
堀本専門委員、納屋専門委員、義澤専門委員、若栗専門委員

(専門参考人)

林専門参考人、平塚専門参考人

(食品安全委員会委員)

佐藤委員、三森委員、山添委員

(事務局)

姫田事務局長、磯部評価課長、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、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 モリネート農薬評価書(案)(非公表)

資料3 論点整理ペーパー(非公表)

机上配布資料1 モリネートの要求事項に対する回答(非公表)

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻でございますので、ただ今から第21回農薬専門評価第一部会を開催いたします。

10月に入ってクールビズと申し上げるのも何なのですけれども、内閣府は10月31日までクールビズ期間ということになっております。御理解のほどお願いいたします。

本日、評価第一部会の先生方8名に御出席をいただいております。また、部会に御出席いただく専門参考人として、平塚先生と林先生にもお越しいただいております。それか

ら、本日でございますが、先生方に御覧をいただいたとおり、本剤は追加された試験成績にかなり生殖発生毒性分野の試験がございます。この部会でも生殖発生毒性の先生方にはいつもきちんと評価書を御覧いただいているところなのですけれども、評価に当たりまして、上路先生のほうから、ぜひとも納屋先生にも御臨席を賜りたいとの御要望がございまして、本日、納屋先生にもお越しいただいております。食品安全委員会からは 3 名の委員が出席をされております。

冒頭でございますが、人事異動について御報告をさせていただきます。まず、前回から部会があいているので古い話になってしまいますけれども、9 月 11 日付で事務局長が栗本から姫田に交代をいたしました。まず、御紹介いたします。

○ 姫田事務局長

1 か月ぐらいになりますけれども、事務局長を拝命しました姫田でございます。どうぞよろしくお願いいたします。私自身はいわゆる食品安全委員会あるいは厚労省の食品安全部、そして、農水省の消費・安全局ができて以来、消費・安全局でどちらかというリスクコミュニケーションとか動物衛生とかをやらせていただいております。そういう意味で、食品安全委員会をずっと外から見守ってきたというか、一緒になって仕事をしてきた者でございます。今回、皆様方と一緒に食品安全委員会で仕事をさせていただきますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

それから、10 月 1 日付でございますが、評価課長の坂本が異動いたしまして、後任として磯部が着任しております。御紹介します。

○ 磯部評価課長

磯部でございます。どうぞよろしくお願いいたしますと思います。

○ 堀部課長補佐

それでは、以後の進行を上路先生、よろしくお願いいたします。

○ 上路座長

それでは、本日の議事に入りたいと思います。本日の議題は、農薬モリネートの食品健康影響評価でございます。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

事務局のほうから資料確認をお願いします。

○ 堀部課長補佐

お手元の資料の確認をお願いいたします。本日の議事次第、座席表、評価第一部会の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 は本日御審議をいただきます農薬モリネートの評価書（案）、資料 3 は振り分けの際に用い、また、この剤は何回か審議をされておりますので、審議の経緯をまとめました論点整理ペーパー、それから、机上配布資料でございますが、今回、ラットの慢性毒性/発がん性併合

試験の中で、一番下の用量から出てきます骨格筋の萎縮とか、外套細胞過形成といったものについて、前回の審議のときに追加資料要求が出ておりましたので、この部分の回答につきまして机上配布とさせていただきます。

以上でございます。不足等がございましたら事務局までお申し出ください。

○ 上路座長

資料のほうはよろしいでしょうか。

続きまして、事務局のほうから専門委員の調査・審議等への参加に関する事項についての報告を行ってください。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の議事に関します先生方の調査・審議等への参加に関する事項について御報告を差し上げます。本日の議事につきまして、専門委員、専門参考人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させていただきましたが、平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定である「食品安全委員会における調査・審議方法について」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はいらっしゃらなかったということでございます。

以上、御報告いたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

委員の先生方、相違はございませんでしょうか。

それでは、モリネートの健康影響評価のほうに入りたいと思います。

経緯も含めまして、事務局のほうから御説明願います。

○ 横山評価専門官

資料 2 に基づき、御説明させていただきます。

資料 2 の 4 ページをお願いいたします。まず、経緯ですけれども、2007 年の確認評価第一部会で第 1 回目の審議がなされ、2008 年の総合評価第一部会で 2 回目の審議が行われて ADI が設定されました。その後、2009 年に幹事会で審議され、2 回目の総合評価第一部会以降に多くの追加データが提出されており、その中で引用されている幾つかの試験については、データが提出されていないということがありましたので、安全係数の考え方も含めて部会での見直しが必要とされたものでございます。また、幹事会の際に追加資料要求事項が出されておまして、そちらの回答についても今回、提出されております。

資料 2 の評価書（案）の 11 ページをお願いいたします。本剤ですが、モリネートはチオカーバメート系除草剤で、作用機構は、雑草の幼芽部、茎葉部及び根部から吸収されて成長点に移行し、脂肪酸生合成を阻害することにより細胞分裂及び伸長を阻止し、枯死させるとされているものでございます。

12 ページをお願いいたします。追加資料要求事項が 2 点出ておまして、その御説明をさせていただきます。

まず、追加資料要求事項の 1 番目ですけれども、アメリカで登録が自主的に取り下げられていることについて背景が説明されました。内容といたしましては米国で再登録評価が行われまして、その過程で登録維持のためには表層水モニタリングなどの追加試験の提出、作業者へのリスク軽減策について協議が必要というふうに結論されまして、米国において申請者のほうがモリネートの登録維持のためのさらなる対応は行わないと結論いたしまして、登録を自主的に取り下げることを決めたというような説明がなされております。

追加資料要求事項 2 といたしましては、追加提出された試験成績も含めて繁殖能への影響を再考察することというものが出されておりました。今回、モリネートを用いた繁殖毒性試験の総合考察に引用している試験が追加されまして、抄録が修正されました。それらを含めまして、体系的考察ということで再考察が提出されているところでございます。こちらについては評価書のほうに記載しておりますので御審議をお願いしたいと思います。

14 ページから代謝の試験になりますが、代謝の試験につきましては御審議が既に済んでいるところなのですが、少し内容を見直しまして若干、事務局で修正させていただいた点がございますので、その点について御説明させていただきます。

まず、14 ページの一つ目のラットの試験ですが、血中濃度推移、こちら試験としましては赤血球への放射能分布が高いというような結果が得られているのですけれども、表 1 の薬物動態学的パラメータの表で、AUC の情報がございましたので追記させていただいております。また、1 ページおめくりいただきまして吸収率についてなのですが、70%以上と推定されたという記載がございましたが、17 ページの上のほう、表 2 といたしまして排泄のデータを具体的に表として追記させていただきました。こちらのデータの内容から、15 ページにお戻りいただきまして吸収率を算出し直しました。74.6～77.9%TAR というふうに算出させていただきました。

動物体内運命につきましては、修正点は以上になります。

植物体内運命試験でございますが、こちらは稲の試験が 17 ページからになります。①、②と 2 本ございまして、まず、①の試験では玄米において 10%TRR を超える代謝物は認められないというような結果が出ております。18 ページ、稲の②という試験、こちらの試験を追記させていただきました。これはモリネートを根部に処理して実施されております。7 種類のアミノ酸と未同定のアミノ酸と思われる物質が検出されたとされております。18 ページの 27 行目からになります。推定代謝経路として、アゼピン環の水酸化に続くグルコース抱合、硫黄原子の酸化による M3、M5 の生成などが考えられております。

19 ページ以降は土壌中運命試験になります。20 ページの 19 行目、(4) 番の試験を追記させていただきました。推定半減期としまして、好氣的湛水土壌で 10 週、好氣的土壌のほうで 3 週という結果が得られております。

21 ページには水中運命試験の結果がございまして、いずれも安定という結果が出ております。

あと、残留性の試験がございまして、今回、魚介類の基準値の設定依頼もございまして、

22 ページの 13 行目、魚介類における最大推定残留値も計算されております。

動態の部分の御説明は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

平塚先生、動物体内のところでお気づきの点はございますか。

○ 平塚専門参考人

特にございません。

○ 上路座長

私も、植物のほうと、それと環境中の動態関係についても特に意見はございません。

○ 堀部課長補佐

先生、そうしますと、今までのところで代謝物で特に論点になりそうなものはないというところでよろしいですね。

○ 上路座長

今のところはないと。もちろん、最後のほうに追加の試験がありましたので、そのときに平塚先生にコメントいただければと思います。

一般薬理のほうからお願いいたします。

○ 横山評価専門官

22 ページからになります。結果につきましては 23 ページからの表 5 にお示しさせていただいております。一般状態への影響など影響が認められているところでございます。

24 ページになりますが、急性毒性の結果で表 6 にまとめてございます。ラットで経口の値が 584~660 というような結果となっております。

27 ページにまいりまして急性神経毒性試験ですが、こちらでは赤血球と脳のコリンエステラーゼ活性阻害などが認められております。また、脳梨上皮質などにも 1 例ですが、影響が認められているという結果となっております。

27 ページの下のほうですが、ニワトリで急性遅発性神経毒性試験が実施されております。この試験では運動失調は認められていないということなのですが、脳ですとか脊髄、末梢神経に病理組織学的変化が認められたという結果が得られております。

16 行目から刺激性と感作の試験です。眼に対して中等度～強度の刺激性、皮膚に対して軽度の刺激性、感作性は陰性という結果が得られております。

急性については以上です。

○ 上路座長

ありがとうございます。一応、確認させていただきます。

今、御説明いただきました一般薬理のところの結果の概要、それと、急性毒性で観察された症状、こここのところでは何か記載の方法等、お気づきのところがあれば御指摘願いたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。先生方からは何のコメントも出ておりませんでしたけれども、よろしいですか。それでは、急性毒性、遅発性神経毒性、ここまで終わ

ったと。

28 ページの亜急性からになります。お願いします。

○ 横山評価専門官

28 ページの 25 行目から、まず、ラットの①の試験になります。原体 0、35、70、140 mg/kg 体重/日投与という試験です。次に続きます②の試験と同様に、相磯先生、義澤先生から投与量表記は ppm にしてはという御意見をいただいているのですけれども、この試験は、試料中濃度を検体摂取量がここに記載してある 35 ですとか 70 となるように計算して、調整したというふうに抄録に記載がございまして、ここの数字は試料中の濃度 ppm を意味するものではなくて、一日当たりの検体摂取量として、目標とされて設定された数字ということで、今、得られている情報はこの一日当たりの摂取量ということになりまして、こちらの記載をこのようにさせていただいているところなのですけれども、どのようにしたらよろしいか、御指示いただければと思います。

29 ページの表 8 に所見がまとめられておりますが、こちらについて御意見いただいております。まず、29 ページのボックス内、相磯先生、義澤先生からですけれども、最高用量の肝細胞のグリコーゲン減少と肝細胞大小不同については、体重増加抑制による二次的な変化と判断されて削除されたという御意見です。あと、二つ目として摂食忌避の情報があれば提出してもらってくださいという御意見をいただいております。こちらにつきましては、試験に用いた動物の種類も多岐にわたることもあり、事務局のほうで現段階では調べることができておりませんので、こちらのほうは今後、どのように対応したらよろしいか、御指示いただければと思います。さらに、この体重増加抑制が忌避によるものとした場合、雄の精細管の退行変性、雌の卵巣萎縮も栄養不良によるものか、毒性影響かを見きわめる必要が出てくるという御意見です。

続きまして、29 ページの 5 行目からラットの②の試験になります。30 ページに御意見、コメントをいただいております。①については先ほどの①の試験と同じようになります。②ですが、32 mg/kg で雄 1 匹が死亡しております。これについての情報の提出を要求するという御意見です。摂食忌避につきましては先ほどと同様になるかと思えます。

8 行目からの③の試験になります。こちらにつきましては、1 ページおめくりいただきまして 31 ページの表 11 の所見を御覧ください。脳と肝重量につきまして比重量のみの増加がございまして、こちらについて削除いただいているところでございます。

31 ページの 6 行目からのマウスの試験になります。こちらは、脳、肺、精巣、肝臓の比重量増加について削除いただいております。

32 ページ、イヌの試験になりますが、9 行目の網かけの部分、甲状腺絶対重量増加について津田先生から影響ととらなくてよいという御意見、相磯先生、義澤先生からは毒性影響と判断したということで、これは 4 分の 3 例に認められているということと絶対重量の増加という点かと思えますが、御意見をいただいております。

32 ページの 15 行目からラットの亜急性神経毒性になります。1 ページおめくりいただ

きまして表 15 の所見についてです。まず、ニューロパシー標的エステラーゼ、これは評価書中で NTE と略させていただいているものですが、これについて GFAP（グリア線維酸性蛋白量）と病理組織学的検査で器質的変化がないから毒性学的意義は明らかでなかったという旨、33 ページの 4 行目から 7 行目に記載があるのですけれども、これについてはおかしいのではないかとという御意見です。それと、全投与群で NTE の活性低下が認められているということで、50 ppm 以上の雌雄に活性低下という所見を記入させていただいております。

あと、脳絶対重量減少について 450 ppm ですけれども、雌雄に入れていただいております。最後に 32 ページの下 2 行ですけれども、脳重量の減少について長さ幅を計測したが、投与の影響が見られなかったというのは科学的でないということで、記載を整備していただきました。こちらは 450 ppm に脳絶対重量減少を所見として入れた場合、この 2 行の文章は、毒性学的意義は明らかではなかったということなのですけれども、所見をとる、とらないというのと、ここの書きぶりをあわせてどのように表記したらよろしいか、御審議いただければと思います。

NTE についてなのですけれども、事務局にアセチルコリンエステラーゼ阻害のような判断基準はあるかということで御質問いただいているのですが、こちらについては特に何%以上を影響をとるといような数字上の基準というのはございません。赤池先生から 34 ページに御意見をいただいている、NTE は有機リンの遅発神経毒性のメカニズムへの関与が推定されているもので、一方で、本剤は非有機リン系であるので、その点を御考慮されたという御意見をいただいておりますので、この点についても御審議いただければと思います。

34 ページの 2 行目からラットの亜急性経皮毒性試験でございます。こちらは 6 行目からのコリンエステラーゼ活性への影響について、記載を修正いただいているところでございます。

亜急性性について御説明は以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それでは、28 ページの下の方からですけれども、まず、最初に相磯先生、義澤先生から ppm の扱い、mg/kg のところ、今、御説明がありましたけれども、よろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

よろしいと思います。了解です。

○ 上路座長

よろしいですか。それともう一つ、その次に摂食忌避の情報、これについて申請者のほうにという要求事項がありますけれども、このところはどのような観点からという御説明をいただければ。

○ 相磯専門委員

29 ページの表 8 を見ていただきますと、140 mg/kg 体重/日群で肝細胞質内グリコーゲンの減少だとか、肝細胞大小不同が雄で認められていて、これは雄・雌同じです。そのほか精子無形成を伴う精細管の退行性変化といったものが出ています。それ以外に 70 mg/kg 体重/日群でも体重増加抑制がありますが、出てきている変化は尿細管細胞変性、副腎皮質細胞空胞化ぐらいのもので、この群の体重増加が 140 mg/kg 体重/日では対照群と比べて 54%、雄で、雌 64%と、かなり減少しているのですが、これに見合うだけの毒性所見のはっきりしたものが出てきていないということで、もしかしたら、これは忌避の影響があるのかなと考えました。それには摂餌量の減少、これは 140 mg/kg 体重/日の雌雄では摂餌量の減少があると思うのですが、といったところで、忌避をまず疑ってみる可能性があるとしてコメントを出しました。

これについては、経口投与で実験する場合には忌避があるかどうかを見ていると思うのですが、そのへんの情報が申請者にあれば、出してもらえればと思います。それがなければ毒性影響として考えるしかないかなと思っています。

○ 上路座長

体重増加抑制。

○ 相磯専門委員

はい、体重増加抑制については。

○ 上路座長

ほかの先生方、ここの相磯先生からのコメントに対して。摂食忌避と体重増加抑制との関係についてということに関しての何かコメントはございますでしょうか。今、相磯先生から毒性を調べるときに、摂食忌避があるかどうかを申請者が調べていればということを経験とされましたよね。

○ 相磯専門委員

というか、これをなかなかデータから検証するのは難しいと思うので、それで、最初に申請者が忌避があるかどうかを見ている、そういうコメントがあれば、それが参考になると思います。

○ 上路座長

事務局のほうは、この情報は何もとっていないのですよね。

○ 堀部課長補佐

今、入手できている情報では、そのような情報は含まれていないのですが、1 点、例えばこの試験は試験実施が 1964 年という試験ですけれども、そのころでそういう情報が残っているかどうかということに関してはいささか不安なのと、もう一つは例えば長期の試験なんかですと、ここに挙げられている試験でも 1990 年代の試験があるのですが、もしも摂食忌避のようなことが事実としてわかっていたのであれば、摂餌量も明らかに減っているのでは、抄録でそこに何らかのエクスキューズがあるのかなというふうに思ったので。

最終的にはもしどうしてもということであれば、申請者に聞かないとわからないところではございますけれども、摂餌量が減ったことに関して、そういうエクスキューズをしてこないということは忌避ではなくて、明らかに何か毒性と認めてきてしまったのかなというふうにも読めたのですけれども、そのへんはどう読んだらいいのでしょうか、教えてください。

○ 義澤専門委員

通常、混餌試験の場合はパラタビリティ試験というのを実施するのですが、そういうデータがあれば示していただければと思います。それがなければ、混餌試験では投与初期に摂餌量が減少し、その後次第に回復する傾向があります。本試験でそのような傾向がなければ毒性と判断すべきだと思います。申請者としては、もし、その可能性があるのであれば、考察すると思いますが、そのような考察がなかったということは、なかなか証明しにくかったのかもしれない。

○ 上路座長

そうしますと、相磯先生と義澤先生の御指摘で答えが出てこなければ、体重増加抑制は毒性としてとるということでよろしいわけですね。

○ 相磯専門委員

そういう考えです。一応、それを確認してみましようという点。

○ 上路座長

確認してくださいということですのでお願いいたします。

○ 堀部課長補佐

すみません、念のための確認ですけれども、そのデータによって、例えば今日の評価の内容が、体重増加抑制を所見ととる、とらないというのは当然、変わってくるというのは認識しているのですけれども、それ以外のところに何か先生方が御指摘いただいている中で、例えばどこでしたか、臓器の萎縮なんかがこの忌避と関係するのではないかというような御指摘があったと思うのですけれども、所見をどう見ていくかということにどれぐらい影響するのかということをおききたいのですけれども。ここを忌避によるものとする、精細管の退行変性だとか、卵巣萎縮といったようなものが関連するかもしれないということをコメントとしていただいているので、そういう目で見えていくと、先でもそういうことが絡んでくる可能性があるのか、そこは割り切って進めていただくことが可能な所見なのか、そのへん、深入りする前に議論していただいたほうがいいかなと思ったのですが。

○ 義澤専門委員

精巣、卵巣、副腎皮質に関してはこの剤のターゲットです。だから、摂食忌避があろうが、体重影響があろうが、私は毒性影響として残しておくべきだと思います。

○ 上路座長

全然、関係なくですよ。

○ 義澤専門委員

はい。

○ 上路座長

一応、事務局のほうから申請者のほうに、接触忌避の有無というものを確認してくださいということです。それでは、こここのところの相磯先生、義澤先生のコメントはいいということになりますね。

その次の(2)のほうの29ページ以降ですけれども、次の30ページのボックス、ここもmg/kg、この単位はよろしいですね。

それと、その次に32 mg/kgですか、そここのところの死亡原因、これについて情報の提出を要求しますが、これは毒性所見として結果的にADIに関係するものではないけれども、そういうものを出していただければということでもよろしいですね。

○ 相磯専門委員

そのとおりです。

○ 上路座長

もしも情報として持っていればということをお願いします。③も同じです。

その次の(3)のところの亜急性毒性のラットのところですけれども、これも先ほど議論したことですので、これでよろしいですね。

その次の31ページの(4)のところすけれども、津田先生、相磯先生、義澤先生から15行目、16行目、削除の御意見をいただいております。これはこれでよろしいですね、津田先生。では、これでオーケーと。

その次の32ページの甲状腺絶対重量増加、ここで意見の食い違いがあったものですから、ここはよろしくをお願いします。津田先生のほうから。

○ 津田専門委員

今までの部会の中で病理組織学的変化は認められずに絶対か、または比重量のどちらか一方だけの変化の場合は基本的に毒性としてとらないということにしてきたということに従っての判断です。ですから、ほかの先生方に、これは違うという理由があれば、それで結構だと思います。

○ 義澤専門委員

それはラットもイヌも同じ扱いでしょうか。

○ 津田専門委員

そのように理解していますけれども。

○ 義澤専門委員

わかりました。ラットの場合は当然そのような取り扱いをすべきであると思うのですが、イヌの場合はどうかと思ってコメントさせていただきました。これまでがそういう取り決めならば、それで結構です。

○ 津田専門委員

取り決めというのではなくて、常にサイエンスとしてやるべきだと思いますけれども、僕はそのような理解のもとに、そのようにしたというだけですので、義澤先生のほうから何か理由があるのであれば、それは今、変えてもいいのだと思いますし、取り決めに従ってやるものではないと思います。

○ 義澤専門委員

わかりました。イヌの場合は臓器重量、甲状腺の重量はかなりばらつきがあります。それで、4例中3例も絶対重量が大きくなっているということは、まずは毒性を疑うべきだと思います。ばらつきがある中で、それでも大きいという事実がありますので、それで、この試験では毒性影響と判断すべきだと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

義澤先生からそういうコメントですけれども、津田先生のほうで御確認を。

○ 堀部課長補佐

先生、もう一つ、試験間の一貫性という点についても御検討いただきたいのですね。イヌの1年の試験、長期の試験になると、甲状腺の影響というのが見えてこないという事実はあるのです。なので、とれてきた所見の一貫性という観点からも、増えているということと毒性をとるべきかどうかについて、御検討いただければと思います。

○ 津田専門委員

前言を翻すようでというか、一つだけ気になっているのは、ここに出ている実際の資料を書いた専門家がこれを毒性と見ている、それをわざわざ毒性としないというのも、何かさっきとはちょっと違った言い方をしますが、どうかなと。つまり、先生のおっしゃるようにイヌを見ている専門の立場から、そういうのがあるのと同時に、これを行った研究者が毒性があると、ここで判断をしているのであれば、一般論を捨てて、その方向に賛成するのもいいかなと。

○ 上路座長

ありがとうございます。

事務局はここだけ出てくるのでいいのではないかとの言い方もしたのですが、今、津田先生からのコメントをいただきましたので、これはこのまま残させていただくということで、事務局、納得しましたか。

○ 堀部課長補佐

事務局は先生方の御見解に従います。

○ 上路座長

では、このまま残させていただくことにします。

その次の32ページの(6)番目の試験です。このところで幾つかあるのですが、まず、最初に表15の50 ppm なんかのところに出てくるNTEですか、ニューロパシー標的エステラーゼ活性の関係、このところについて、義澤先生と相磯先生のコメン

トに対して赤池先生のほうから説明していただけますでしょうか。

○ 赤池副座長

基本的にコメントのところに書いたとおりですが、まず、何よりも NTE 活性の変化をもって、これを毒性所見とするかどうかというのはかなり大きな問題になると思います。私の理解ではまず今まで NTE 活性だけをもって毒性所見とするというようなことはなかったと思いますし、また、今までのサイエンティフィックないろいろなペーパーを見ても、極端な言い方をすると、ほかに何も変化がなくて NTE だけが変化したというようなことが仮にあるとした場合に、それを毒性とすることは非常に難しいというふうに考えます。そこがアセチルコリンエステラーゼ活性の低下を毒性所見ととるとということとは、本質的に違うのではないかという、まず、そういう前提を考えまして。それから、もう一つは、NTE は有機リン系の神経毒性、特に遅発性神経毒性のメカニズムとして想定されている。ただ、私の理解ではこれは確定しているものではないというふうに考えます。

非有機リン系、特にカーバメート系につきましても、一部のカーバメート系で NTE の関与が報告されているケースはありますけれども、カーバメート系全体として NTE が遅発性神経毒性に関与するかどうかということについては、私の理解ではかなり議論があるところで、これは結論が出ていないという状況だろうというふうに思います。そういうことを考えますと、NTE の活性の変化をもって、これを毒性所見として記載するということは余り結論としては賛成しかねるということです。さらに加えて、あと、追記で書いてありますように、全体として遅発性神経毒性等に関しましても、関連する実験でそれほど重篤な症状も出ていないということもありますので、少なくとも表 15 に NTE 活性低下というのを独立して記載するということには、反対であるという結論にさせていただきました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

非常に明確だと思うのですが、相磯先生と義澤先生。

○ 相磯専門委員

赤池先生の御説明に納得いたしました。

○ 上路座長

よろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

勉強させていただきました。ありがとうございます。

1 点、EPA は NTE の変化を毒性というふうに書かれているように読めたのですが、参照 12 の 4 ページを見ていただくと、NTE の見解が書かれているんですね。

○ 堀部課長補佐

緑色のファイルの 2 というタブです。参照 12 というのは 2 というタブのものになります。肩に 1、2、3 というふうに番号が肩についていると思うのですが、2 というの

が参照 12 という資料になります。

○ 義澤専門委員

ここに NTE の話があります。それで気になってコメントさせていただいたのです。

○ 上路座長

それは何ページ。

○ 義澤専門委員

4 ページです。

○ 津田専門委員

これは違うのではないですか。

○ 赤池副座長

これは単純にそういった結果が出たということ、つまり、モリネートが NTE 活性を低下させたという事実を記載しているだけで、これで毒性云々というディスカッションしているわけではないというふうに思います。

○ 義澤専門委員

わかりました。

○ 津田専門委員

確認ですが、先生、このニューロパシー標的エステラーゼというのは、TOCP などの遅発性神経毒性と相関があったというだけであって、メカニズムは僕の知っている限りでは余りはっきりしていない。まして生体に対してどのように影響しているかがわかっていないものですから、この低下をもって毒性とするということはないのだと。

○ 上路座長

ないと、単独で毒性とすることは不可能と。そうしますと、今のところが 33 ページの表の 50 ppm 以上のところの NTE 活性低下というのが消えて、いずれも雄・雌とも 50 ppm は毒性所見なしということになるということと、それと、上のほうの 3 行目から 4 行目のところ、NTE 活性がというところ、これは事実だけを書いたということで、これはこのまま残しておいていいということになりますね。

○ 赤池副座長

その取り扱いで結構です。

○ 堀部課長補佐

4 行目の後ろからの毒性学的意義は明らかでなかったという先生方に加筆いただいた下線部はどうでしょうか。

○ 上路座長

これは必ずしも正確とは言えないと。

○ 赤池副座長

削除ですね。

○ 上路座長

しかしというところは削除です。それともう一つ、前のほうのページの 32 ページの 25 行目からですけれども、450 ppm 群においてというところで、雄の脳絶対比重量が減少したが、病理組織学的変化は認められなかったためというところと、表の 450 ppm の脳絶対重量減少という文章が毒性所見としてとっていると。このところの整合性をとらなくてはいけないのですけれども、相磯先生、お知恵をください。

○ 相磯専門委員

ここは、450 ppm 投与群において雄で脳絶対重量が減少した、でよろしいのではないのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、それであれば既に表に書かれているので、あえて本文中に特出しする必要はないと思います。

○ 相磯専門委員

では、削除になりますね。

○ 上路座長

そうしますと、32 ページの 25 行目から削除ということになります。

○ 堀部課長補佐

32 ページ、1 行目の句点まで削除ということではよろしいですね。

○ 上路座長

はい、ここまで削除。それで、雌雄で握力低下、このところは残すと、所見は認められなかったと。それで、その次の雌雄の全投与群において、というところから 4 行目の、モリネートが本酵素を阻害する可能性が示唆された、ここまではいいのですね。ここも強引ですか。

○ 赤池副座長

単純に事実を記載するだけにして、活性が用量相関的に低下した、でとめたらいかがでしょうか。

○ 上路座長

津田先生、よろしいですか。

○ 津田専門委員

赤池先生のおっしゃるとおりだと思います。

○ 上路座長

では、7 行目まで全部削除ということになります。それで、最後の 8 行目から 11 行目までが残るということになります。相磯先生、義澤先生、赤池先生、津田先生、この試験まで何かお気づきの点はないでしょうか。よろしいですか。

それでは、その次の (7) です。これは相磯先生と義澤先生のほうで大幅に削っていただきました。それで、7 行目、一般状態に検体投与の影響は認められなかった、コリンエステラーゼ活性にも検体投与による影響は見られなかったと、これだけ、事実だけです。

何だか文章的に余り簡単過ぎてしまって、一般状態及びコリンエステラーゼ活性とも、まとめてよろしいですね。

○ 堀部課長補佐

一般状態及びコリンエステラーゼ活性に検体投与による影響は見られなかった。

○ 上路座長

いいですね。ここまで亜急性毒性の結果が 7 本ありますけれども、全体を通しまして残っているところはございますか。ただ、相磯先生、義澤先生のほうから、ADI に関係ないけれども、申請者のほうに確認をしてくれというのが幾つかありました。お願いします。

それでは、34 ページの慢性毒性と発がん性試験のところをお願いいたします。

○ 横山評価専門官

イヌの 1 年の試験です。所見につきましては 35 ページ、表 16 を御覧いただければと思います。御意見といたしまして 36 ページにいただいております。まず、脳重量の減少を影響として御追記いただきました。この脳重量は脳絶対重量の減少になるかと思いません。雄の 50 mg/kg と雌の 10 mg/kg の脳絶対重量の減少を所見とするとすれば、そのような表現になるかと思いません。

次の本文中、35 ページの 7 行目から 9 行目についての御意見ですが、休薬後は進行しなかったことが示唆されたという文章ですけれども、休薬後は進行しなかったと言いつけるだけの情報がこの試験では示されていないと。例えば程度などがわからないので判断できないという御意見をいただいております。あと、肝臓の比重量増加については削除いただき、雌で認められております腎皮質の慢性炎症性細胞浸潤は、腎皮質の慢性炎症に御修正いただきました。また、事務局よりのボックスですけれども、後肢の固有位置調整の増加という用語と半身直立、半身歩行、伸筋衝動という用語についてです。1 ページおめくりいただきまして、37 ページに、この原語はこのようになっておりましたが、どのように表記したらよろしいかどうか、御指示いただければと思います。

イヌの試験については以上になりまして、37 ページ、ラットの併合試験の 1 本目になります。まず、37 ページの 11 行目ですが、腫瘍性病変としましては精巣間細胞腫の発生頻度が有意に増加しております。腫瘍性病変につきましては、最近の評価書では表を作っているところがございますが、発症例数は対照群と投与群でわかるようには記載しているのですけれども、表に起こしたほうがよろしいかどうか、御指示いただければと思います。あと、表 18 の所見、非腫瘍性病変ですけれども、こちらにつきましては骨格筋の筋線維変性を追記いただいております。この試験では 5 ppm で NOAEL がとれているという結果になっております。

続きまして 38 ページですが、(3) のラットの併合試験の②になります。こちらは 1990 年の試験で用量が若干違うもので試験が実施されております。腫瘍性病変としましては、腎細胞腺腫と腎細胞がんが認められております。こちらにつきましても先ほどの①

の試験と同様に表が必要かどうか、御指示いただければと思います。

1 ページおめくりいただきまして、39 ページの表 20 になります。こちらにつきましては、大腿筋の外套細胞過形成という記載がございますが、先ほどのラットの①の試験で筋鞘過形成という用語がございます、こちらは用語の統一が必要ですよという御意見をいただいております。こちらの②の試験で、この過形成のところにつきましては reserve cell という記載が原報にあったということです。一方、先ほどの①の試験では原語が sarcolemmal proliferation というふうになっておりまして、こちらはどのように統一したらよろしいか、御指示いただければと思います。

あと、大腿筋の萎縮という雄の 7 ppm 以上、雌の 40 ppm の記載ですけれども、大腿筋を骨格筋と御修正いただきまして、300 ppm に骨格筋の萎縮という所見があるのですけれども、こちらはどのようにしたらよろしいか、御指示いただければと思います。赤血球のコリンエステラーゼ減少が雄の 40 ppm で、ちょうど 20%の減少が 12 か月のみで認められておりまして、抄録ですと 223 ページになるのですけれども、ほかの測定時点で認められていないということもございまして、この所見をどのように扱ったらよろしいか、御審議いただければと思います。

39 ページの 6 行目からの試験ですけれども、こちらの試験は 19 週目以降、投与量を下げて試験が実施されております。また、病理検査についても肝臓など通常の試験と異なる一部の臓器で検査がなされているということで、これらは参考資料としてよいというような御意見をいただいております。脚注には、本試験は投与方法が変則的であるため参考資料としたというような記載をさせていただいております。この試験ですけれども、途中で投与量を下げておりまして、下げた理由を確認する必要がありますという御意見をいただいているところでございます。

40 ページの 8 行目から、マウスの発がん性試験です。1 ページおめくりいただきまして、脳と肝の比重量増加を削除いただいております。セロイド、リポフスチン変性は「沈着」に御修正をいただいております。また、(6) ですけども、2 世代にわたって長期に投与試験でございまして、こちらは場所をその他の試験から、この長期試験のところに移動させていただいているものでございます。

長期につきまして、御説明は以上になります。お願いいたします。

○ 上路座長

ありがとうございます。

34 ページのところに戻りまして、まず、最初にイヌのところですよ。ここに対して、相磯先生、義澤先生のほうから修文をいただいたということ、それと、言葉の使い方で、さっき、事務局のほうから説明がありましたけれども、脳重量減少を脳絶対重量減少にするということ、それと、赤池先生、姿勢反応異常という言葉で直していただいたのですけれども、ここを先ほど打ち合わせして、もう少しスマートに書きましようよというような先ほど御提案がありましたので、そこを御説明いただきたいというふうに思います。先

ほどの 36 ページのボックスの一番上のところ、そこにも先生方から御指摘があります。というところで、まず、最初に相磯先生、義澤先生からコメントを出されたことに対して修正されていますけれども、これに対して何かほかにコメントすることはありますでしょうか。直されたとおりでよろしいですか。修正のとおりでよろしいですか。

○ 相磯専門委員

脳重量減少は脳絶対重量減少でいいと思います。

○ 上路座長

あと、36 ページの下のほうの固有位置調整の増加というところ、赤池先生、これはどういう形で直しますか。

○ 赤池副座長

私一人では結論を出しにくいのですけれども、ただ、余り細かく、結局は運動系の異常というか、運動系に対する毒性が出ていることは間違いないので、それがある程度、わかる書き方であればいいのかなと思ひまして、37 ページにも 4 つぐらい用語を調べていただいていますけれども、もし差し支えなければ全体として姿勢反応異常というのである程度、包括できるように思いますので、この用語一つにまとめてしまったらどうかなというふうに考えました。ということですので、例えばですけれども、35 ページの 100 mg/kg 体重/日の雄のケースでいきますと、三つ目の点、神経学的検査における異常所見というところは、後肢跳躍、これはちょっと別ですので残したほうがいいと思いますので、後肢跳躍及び姿勢反応異常、それにさらに等という言葉を入れてまとめてしまったらどうかなというのが私の案でございます。

○ 上路座長

津田先生、いかがでしょうか、

○ 津田専門委員

このイヌが実際、どうなっているかのイメージがわからなかったのが英語のほうを見てもらって、見てもわからないのですね。ですから、赤池先生のおっしゃるようなことしか出ないのかなと思っています。

○ 上路座長

相磯先生、義澤先生。

○ 相磯専門委員

抄録の 175 ページを見ていただきたいのですけれども、これが該当するデータなのですが、175 ページです。ここに後肢跳躍も姿勢反応を示す検査項目の一つになっているのですね。

○ 赤池副座長

そうすると、姿勢反応異常等としておいたらよろしいですか。

○ 上路座長

でも、姿勢反応は全部をひっくるめて姿勢反応というのではないですか。そうすると、

等は要らないのではないですか。

○ 赤池副座長

そうすると、等は要りませんね。姿勢反応異常だけでよろしい。

○ 津田専門委員

でも、先生、跳躍って姿勢ではないよね。

○ 赤池副座長

というか、まさに津田先生がおっしゃるように、これはイメージがわからないのですよ、私もどういう行動をしたのかというのが。

○ 堀部課長補佐

今、相磯先生に御指摘いただいた抄録の 175 ページなのですけれども、今、先生方のおっしゃっている御議論に関しては、姿勢反応というので別に一つ表があって、そのほかに姿勢反応の内訳としていろいろなことが書いてあるので、確かにやや不透明ですよ。どうでしょうか。先ほど先生がおっしゃったように、後肢跳躍だけ別に書くというのも一つの手かなとも思ったのですけれども、そうすると、次のページで姿勢反応とくくったところに後肢固有位置調整とか、先ほどから問題になっている所見も入ってきているので、どうしたことかと。ただ、英語の単語を見てもよくわからないのも確かなので、何かうまくまとめてしまったほうがいいのかなどは思ったのですけれども、何か名案はないでしょうか。

○ 赤池副座長

よろしいですか。一つの案として抄録にこう書かれていて、私もこのまとめ方というのは疑問を感じますけれども、ほかになかなか方法がないので、姿勢反応異常ということで全部くくってしまうということがシンプルで一番適切なように思います。

○ 上路座長

よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

あるいは先ほど津田先生から実際に何が起きているのか、よくわからないという御指摘もあったので、英語を書いてもよくわからないのはわかりつつも、英語の単語を後ろに並べておくとかというのは、手法としてはあり得ると思ったのですけれども。義澤先生が首を横に振っておられます。

○ 上路座長

この英語はわかりますか。

○ 義澤専門委員

単純明快が一番わかりやすいと思います。何よりも病理で神経異常が出ていますので。

○ 赤池副座長

要するに運動機能に行動上、変化が出たということがわかるような表現が一つ入っていれば、それで十分かなというふうに思います。

○ 上路座長

それでは、姿勢反応異常ということで。

○ 堀部課長補佐

それでしたら、三つ目のポツ全体なのですからけれども、異常所見で（姿勢反応異常）と書いておいたほうがいいのか、素直に神経学的検査における姿勢反応異常とストレートに書いてしまっているのか、その辺はいかがですか。

○ 赤池副座長

ほかにも御意見が出るかもしれませんが、姿勢反応異常ということで一応くりましたけれども、実際にはくり切れない内容も入っていますので、少し逃げるような形になるのかもしれませんが、異常所見として（姿勢反応異常）というほうがいいのかと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

あるいは姿勢・運動。ここでくり方は別にして、歩行だとか、そういうものは書いてあるので、跳躍とか、これはどう見ても運動だと思うのですが。

○ 上路座長

姿勢・運動反応異常。

○ 赤池副座長

いや、むしろ姿勢反応・運動異常のほうが良いと思います。

○ 上路座長

姿勢反応・運動異常。よろしいですか。

○ 堀部課長補佐

表現上、少しもしかすると「・」でくくったことをもう少し明快にというか、要するに姿勢反応の異常と運動の異常ということが二つ並んで、それが異常所見だというふうに表現できればいいということによろしいですね。わかりました。それでは、表現ぶりは少し全体の書き方も含めて検討させていただきます。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。

それでは、ボックスの中はそれでおさまったと思います。それで、文章のほうの 35 ページのところの 7 行目から 9 行目までは削除されたということで、相磯先生、義澤先生のほうから、そういう指摘があったのですよね。どうもありがとうございます。

それでは、その次の 37 ページの (2) の試験です。先ほど事務局のほうから、ここの 10 行目から 12 行目まで、それと、その次の 38 ページの 13 行目から 15 行目のところの腫瘍性病変については、表をつくったほうが良いのではないかという意見がございました。これはそのほうが見やすいのではないかという判断ですし、幹事会でそういうことを言われているというので、義澤先生、相磯先生、それによろしいでしょうか。では、そうさせていただきます。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、その際のまとめ方なのですけれども。①のほうのラットの試験なのですけれども、抄録の 213 ページ以降を御覧いただくと、すみません、事務局からといって提案をしておいて、今ごろ何だよと言われそうなのですが、普段のまとめ方と少し違うのですね。普段ですと、衛星群と途中死亡動物と全動物とかというような分け方がしてあるのですけれども、これが経過として 55 週から 83 週と 84 から 106 週という形でまとめられていて、普段とは若干違うまとめ方になっています。

ここで、今回の①番のほうの試験では精巣間細胞腫の発生頻度が増加しているのが 84 から 106 週ということで、具体的には 214 ページにデータがあるところですが、ここだけですので、この 84 から 106 週の精巣間細胞腫に関してまとめるという形でよろしいですね。関連する悪性病変も見られないようですので、そこだけまとめるという形でいかがでしょうか。

○ 上路座長

よろしいですね。214 ページのほうだけということですね。

○ 堀部課長補佐

その精巣間細胞腫のところの数字だけを引っ張ってきた、ですので、表としてはかなりいつもよりは小さくなりますけれども、そのような形でいかがかと思いますが、あるいは、もう一つは 55 から 83 週の精巣の部分等を足し算するとか、別々に書くとかというのは考え方としてはあると思いますけれども。

○ 義澤専門委員

足し算がベストだと思います。1 例増えるだけでしょう、55 週から 83 週の。足し算したほうがすっきりするのではないですか。

○ 堀部課長補佐

先生、ただ、それをやってしまうと、55 週から 83 週の 1 例は統計処理の対象に入っていないので、統計学的有意差がついたところとは、科学的にややつじつまが合わなくなります。別々に書いておくというのでいかがでしょうか。

○ 義澤専門委員

そのほうが楽ですね。

○ 堀部課長補佐

では、55 から 83 週と 84 から 106 週の精巣間細胞腫の数字だけを表にまとめてというのでどうでしょうか。

○ 三森委員

そうすると分母はどうしますか。55 から 83 週に殺処分された数が、213 ページを見ると 12 例、17、9、15、13 ですね。これも足した上でのトータルということになるのですね。そういう表になります。55 から 83 の数字を入れて、あとは 84 から 106 週の数字を入れて二つ構えでやると。統計処理は 84 から 106 についたという、少し一般的ではない

ですが、仕方がないですね。

○ 堀部課長補佐

もともとの抄録のまとめ方が少し通例と違うので仕方がないかなと思っておりましたが。

○ 三森委員

わかりました。

○ 義澤専門委員

トータルするなら統計も全部やってもらわなければいけないですわね、申請者に。

○ 堀部課長補佐

トータルすればそうなるので、ただ、別々には統計処理されているものですから、二段書きにしておけば……。

○ 義澤専門委員

問題ないと思います、仕方がない、ということです。

○ 堀部課長補佐

それで問題がないようであれば、それが一番誤解もなく、この前、幹事会でも議論が出ましたけれども、後づけの統計というのは本来はやるべきでないという考え方もあるので、本来であれば、それはプロトコルの中でちゃんと結果を見るために統計処理手法というのも事前に決めておくべきだということを考えれば、既に結果が出ているようなものであったら、あえて後づけで統計をさせるというよりは、むしろ、その事実をきちんと書いておくことのほうが妥当かなと思ったのですけれども。

○ 上路座長

問題ないですね、今の御判断で。

○ 義澤専門委員

相磯先生、御意見を。

○ 相磯専門委員

一般的ではないですよ。母数をきちっと 50 なら 50 でそろえたところで統計検定をかけるのが普通ですけれども。

○ 上路座長

もともとのデータのまとめ方がそうなっているからということ。仕方がないという結論ですか。

○ 堀部課長補佐

今のような二段書きでとりあえずまとめてみて、御覧いただいて余りにも変だと思われるようであればそのときに取扱いについて御意見をいただくというのでいかがですか。表のイメージとしては単純に、1、0 とかいうのが並ぶだけなのですからけれども。

○ 上路座長

最悪の場合には、ここに書かれたような文章で書くと、書けるならば表にまとめるということではいかがですか。

38 ページのほうの表は大丈夫なのですか。

○ 堀部課長補佐

38 ページのほうは、抄録の 239 ページ以降を御覧いただくと、いつもの全動物の数字が出てきますので、ここから拾い上げられるかなと思っておりましたが、いかがでしょうか。これは、先生方、通例の記載ぶりですよ。

○ 上路座長

これはこちらでいいですね。それと、表 18 のところに骨格筋の筋線維変性の追記をしていただいたということです。これもいいですね。

その次の 38 ページ以降の (3) の表 20 のデータですけれども、ここに関して、相磯先生、義澤先生のほうで、表 20 の 40 ppm 以上の雌と 7 ppm 以上の雄での所見の書き方、これについて統一したほうがいいのではないかというコメントです。それで、結局、どういう形で。

○ 堀部課長補佐

先ほど申し上げたように用語が違ったのでどうしたものかと思っております。

○ 義澤専門委員

まず、骨格筋と大腿筋は骨格筋に統一したほうがきれいだと思います。それと、オリジナルの用語では、予備細胞、筋鞘、外套細胞といろんな表現がされています。ここに書かれている外套細胞というのは、普通、神経を取り囲む細胞のことをいいます。英語では satellite cell と同じ単語になります。これを用語として使うのは科学的に間違っています。相磯先生ともお話をしたのですが、衛星細胞というのがよく教科書に使われています。筋肉が変性・萎縮したときに、再生するときに予備的に周りにあるこの細胞が増えてきます。衛星細胞という名称が一番妥当であると思っています。ただ、外套細胞という用語は幹事会で用語変更されたのだと思いますが、そのいきさつは何だったのでしょうか。

○ 横山評価専門官

幹事会で確認が必要ですね、というところで終わっていますので、この部会で御判断いただければ。

○ 義澤専門委員

衛星細胞が一番適切な用語だと思います。

○ 相磯専門委員

毒性病理学の教科書、そのほか、人体の組織学の教科書でも衛星細胞になっていますので、ここは筋肉については衛星細胞が適切かと思っています。

○ 上路座長

そうすると、骨格筋の萎縮及び衛星細胞の過形成。

○ 相磯専門委員

衛星細胞過形成でしょう。

○ 堀部課長補佐

そうしますと、前の①番の筋鞘過形成はどうしたらいいですか。

○ 相磯専門委員

それも同じですね。同じことを指しています。

○ 上路座長

ここも骨格筋の……。

○ 堀部課長補佐

筋鞘を衛星細胞に変更。

○ 上路座長

そうですね。津田先生、それでよろしいですか。

○ 津田専門委員

専門の先生に。

○ 上路座長

ありがとうございます。では、そのところを直してください。

この表 20 のところの 7 ppm というのが、ですから、無毒性量がとれないということになりますね。

○ 堀部課長補佐

最小毒性量になります。

○ 上路座長

そうですね。無毒性量が未満ということになりますね。

○ 堀部課長補佐

先生、すみません、1 点、相磯先生、義澤先生のコメントの④番の赤血球のコリンエステラーゼだけお願いします。

○ 上路座長

これは赤池先生のほうから、このところのコメントをお願いします。

○ 堀部課長補佐

抄録、223 ページです。

○ 赤池副座長

これは取り上げなくていいと思います。1 点だけの变化でして、ほかは全く変化がありませんし、ちょうど 20%というぎりぎりのラインですので、今までもこういったケースは取り上げていなかったというように記憶しております。

○ 上路座長

相磯先生、義澤先生、よろしいですね。

その次の (4) のほうの試験ですけれども、これに関して追記した試験ですけれども、参考資料でいいのではないかというようなコメントでございます。その理由がこの右側に、40 ページに書いてあります。相磯先生、義澤先生、ここについてコメントをください。試験方法が必ずしも明確ではないということですよ。

○ 相磯専門委員

これにつきましては、19週で投与量を下げているのですが、抄録を見ますと191ページです、体重変化について試験の初期及び後半において、高用量群の体重のわずかな減少が認められていますが、これはわずかな減少です。試験終了時には減少傾向は見られず、他の検体投与群との対照群との差は認められなかったと記述されているだけです。そのほか、これ以外に何ら投与量を変更する理由が記載されていません。なぜ、投与量を下げたのかという説明が欲しいということです。

○ 上路座長

今回、追記された試験ですけれども、この試験をここに記載しておく必要があるのかどうかという判断もあるかと思えますけれども、何も申請者から試験のデータとして出されたとしても、これを参考資料にするほどの価値があるか、ないかということも含めて、どう御判断されますか。余りいい条件ではないみたいなことを話されました。

○ 相磯専門委員

削除したらどうでしょうか。

○ 上路座長

ほかの先生方、よろしいですか。津田先生、これは削除でよろしいですか。

○ 津田専門委員

はい、後ろでちゃんとした実験を二つもやっていますから必要ないと思います。

○ 上路座長

必要ないということで削除してください。

その次の18か月の発がん性(マウス)のところでございます。これは同じですね。表22のところでは削除あるいは修正ということをしていただきました。それ以外は特段のコメントもございません。いいですね、これは。

マウスの次の2世代慢性毒性試験も参考資料になっています。これはそのまま残してよろしいですか。

○ 堀部課長補佐

先生方、一つお尋ねします。このような試験で無毒性量を書くことは妥当でしょうか。生存率が低下したのがその上のドーズだという意味では、そこで線が引けるというのははっきりしているのですけれども、参考資料としたこととも関連してどうかなという気がいたしましたが、いかがでしょうか。

○ 津田専門委員

そもそも、こういう実験が参考資料となるのは、ADIの設定に直接用いられないからなのであれば、無毒性量は書かないのが普通ではないかなと思います。

○ 上路座長

明確ですね。すると、12行目以降は削除ということになります。ありがとうございました。

これで駆け足ですけれども、慢性毒性/発がん性試験は一通り済みしました。全体を通しまして。

○ 相磯専門委員

39 ページの表 20 ですけれども、雄の 300 ppm、骨格筋の「褐色及び」を削除して萎縮になっていますが、7 ppm 以上で骨格筋の萎縮及び外套細胞過形成があるので、300 ppm は削除になります。

○ 上路座長

ほかにお気づきの点はございませんでしょうか。なければ、ここまではオーケーということにしたいと思います。

それでは、ここでお休みをとっていただいて、30 分からということにしたいと思います。どうもありがとうございます。お休みさせてください。

(休 憩)

○ 上路座長

それでは、42 ページの生殖発生毒性のところから再開してください。お願いします。

○ 横山評価専門官

42 ページで、まず、2 世代繁殖試験です。こちらの試験は検体投与した雌と検体投与していない雄の交配で実施されております。御意見を 43 ページにいただいております。

まず、一つ目ですが、脳絶対重量減少をどう扱うかということで、生殖発生毒性担当の先生方の御意見を申し上げますといただいております。データにつきましては抄録の 288 と 294 ページに脳重量がございまして、450 ppm で有意に下がっておりまして、288 ページですと絶対重量が対照群、0 の 1.965 に対して 1.854 で、これは対照群に対して 94% ぐらいの値になります。294 ページの 50 ppm と 450 ppm で有意に低下しておりまして、50 ppm ですと対象群に比べて 96% 程度、450 ppm ですと 89% 程度という数字になります。こちらについて御審議をお願いいたします。

2 番目といたしまして、卵胞膜細胞肥大は卵胞膜/間質細胞の空胞化肥大ではないですかという御意見です。あと、P₀ 世代の 50 ppm 群だけの变化になっているという御意見で、こちらは抄録で 450 ppm のところで 0 という数字になっている点についての御指摘ですが、こちらは確認いたしまして抄録ですと 289 ページになりますが、25 分の 25 で出ているというふうに修正をさせていただいております。

この試験については以上でして、43 ページの 4 行目から 2 世代繁殖試験です。こちらは所見については 44 ページの表 26 にまとめさせていただいておりまして、生存児数の減少ですとか、精子の運動の低下ですとか、精子数の減少などが認められております。御意見については 45 ページにいただいております。こちらにも脳絶対重量減少が毒性影響かということで、こちらにも抄録ですと 329 ページのほうにデータがございまして、御審議をお願いできればと思います。次は、囊胞様卵胞細胞は卵胞囊胞ではないでしょうかという御意見です。その次は表 26 の所見ですけれども、精巣上体における精子前駆細胞発生

についてです。過去の審議の内容ですけれども、第 1 回目に御審議いただいたときから今のような記載となっております、その過程で特段の審議はなされておりました。

(3) といたしまして、記載されていなかった試験を追記させていただきました。この試験については脚注のほうに記載させていただきましたが、環境条件の悪化で、出産時に暖房装置の故障で温度の急激な低下を起こして児動物に悪影響を及ぼしたので、出産時に屠殺したというような記載が抄録にございましたので、参考資料として、脚注にそのような理由を記載させていただいているものでございます。

まず、いただいている御意見で検体摂取量も記載すべきですということで、こちらの試験ですけれども、設定用量に、0、0.063、0.2、0.632 mg/kg 体重/日という記載がありまして、こちらについて 46 ページに御説明を記載させていただいたのですけれども、確認いたしましたところ、求める投与薬量を得るのに十分な量の餌と混合し、調製したという記載があつて、古い試験であることもあつて、具体的な数字について言及されておりましたが、先ほど亜急性試験で御説明させていただいたように、この摂取量になるように試料調整した試験ではないかと考えられるというような回答が来ているものでございます。このような不明な点もある試験でして、抄録に記載されていた試験でしたので記載させていただきましたが、この試験をどのように扱ったらよろしいかも含めて、御検討いただければと思います。

また、納屋先生からいただいている御意見で、試験匹数ですけれども、これは試験開始時の匹数に修正させていただきました。あと、豪州の資料で ADI の設定根拠は 3 世代の繁殖試験で 0.2 という記載がございまして、この試験を根拠に ADI が設定されているものと考えたのですけれども、それ以上の記載は豪州の評価書にございまして、事務局でさらに調査が必要という御意見をいただいたところです。この豪州の評価書に関しましては、厚生労働省から豪州の当局に対して協力要請をしてもらっている資料でございまして、正式ルートでということになりますと、厚生労働省のほうから確認してもらう必要もあるかと思ひまして、事務局で確認できませんで申しわけございませんでしたが、そのようになりますけれども、この辺もどのように対応したらよろしいか、御指示いただければと思います。相磯先生、義澤先生からも同様の御指摘をいただいているところでございます。

続きまして 46 ページ、ラットの発生毒性試験です。こちらは表中の母動物と胎児の所見を少し整理させていただきました、本文の記載も修正させていただいているところでございます。御確認いただければと思います。

47 ページ、こちらはマウスの発生毒性試験です。参考資料ということで脚注に理由の記載がございましたが、納屋先生から検体投与群が 2 群で、最高用量で影響が出ていないという点も理由になるという御意見をいただきましたので、その旨、脚注に追記させていただきました。

47 ページの 14 行目からのウサギの発生毒性試験ですけれども、所見につきまして本文中に記載がございましたが、少し見やすくなるようにと思ひまして、48 ページに表 29 と

してまとめさせていただきまして、本文中からは削除させていただいております。胸骨分節不完全骨化ですとか、第 15 肋骨短小化などが認められております。結論のところでは催奇形性の有無についての言及がございませんでしたので、事務局で催奇形性は認められなかったという案を記載させていただいたのですけれども、この記載について御確認いただければと思います。

48 ページの (7) 発達神経毒性でございます。1 ページおめぐりいただきまして、49 ページに御意見をいただいております。48 ページの、申しわけございません、1 ページお戻りいただきまして、17 行目から 18 行目の影響が可逆性で、非可逆性の発達神経毒性というよりむしろ発育分化の遅延を表していることが示唆されたという記載ぶりについてなのですけれども、ここは適切かどうかということで、コメントをいただいているところでございます。

御説明はここまで、以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、42 ページに戻っていただきたいと思います。まず、最初に 2 世代繁殖試験のところでは、相磯先生、義澤先生のほうから所見のところを追加をしていただきました。その中で、脳絶対重量減少、これについて毒性影響かというクエスチョンがついておりますけれども、生殖の先生、堀本先生、ここはどう考えられましょうか。先ほど事務局のほうで程度をお示しいただきましたけれども、その程度で毒性影響とするのか、しないのかというようなことも含めて、見ていただけますでしょうか。

○ 堀本専門委員

急に言われてもわからない部分があるので、この場でこう出されても困るところがあるのですけれども、これは逆に義澤先生の背景というのは何かあるのでしょうか。

○ 上路座長

相磯先生、義澤先生のほうから。

○ 相磯専門委員

これは体重増加抑制が見られていますので、そのへんのところで脳絶対重量減少というのは、毒性なのかなという疑問を持った次第です。

○ 上路座長

そうすると、むしろ相磯先生、義澤先生のことから見ると、体重増加抑制が出ているのでむしろ脳絶対重量減少、これは毒性としてとる必要はないのではないかとお考えですか。そこまではいかない。

○ 相磯専門委員

そこまではいかないのです。

○ 義澤専門委員

体重増加抑制の可能性があるのでないかなと思いました。その辺は生殖毒性の先生方

はどう思われるのか、御意見をぜひお聞きしたかったのです。

○ 上路座長

では、納屋先生。

○ 納屋専門委員

部外者なので、できるだけ部会の御判断を尊重しようと思って発言を控えておりますが、今、意見を求められましたので申し上げますけれども、脳重量の減少というのは、体重増加抑制を反映したものであればあえて二つを書く必要はなくて、体重増加抑制だけでいいのではないかなと思いますけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

相磯先生、よろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

ただ、そこが体重増加抑制を反映したものと考えるか、どうかというところなのです。そこをどう考えるかというのが毒性のほうで判断がつかなかったというところなのです。

○ 納屋専門委員

一般には、がりがりにやせても脳の重量だけは変わらないというのが原則になっているのですね。だから、体重増加抑制と脳重量の減少を伴うというのがまれなことだから、むしろ、入れたほうがいいよという御提案だったら、そのように言っていただいたほうが一般毒性を専門としない人間にとっては非常に理解しやすいのですよね。何かクイズみたいに出されると、何かわなが待っているのかなとも思うのですが、いかがでしょうか。

○ 上路座長

津田先生。

○ 津田専門委員

さっき、脳の絶対重量、比重量の話をしましたけれども、今、納屋先生がおっしゃるように脳の重量が減少するということは、比較的、体重に依存しないと考えるのが普通。特にこの剤の場合には同じラットの 90 日間亜急性神経毒性では NTE の減少と脳重量の減少があって、これも神経毒性のひとつとして疑われている可能性があるので、あえてここだけ削る必要はなくて、安全側に見込んで書いておくのが適当だと思います。

○ 上路座長

堀本先生、その御説明で。

○ 堀本専門委員

いいと思います。特にそれに対しては、そのとおりだと思います。

○ 上路座長

福井先生。

○ 福井専門委員

私も納屋先生の意見と同じでして、もし、今回、脳重量の減少を書くという何か特別な理由があれば書いたほうがいいのですけれども、書かなくてもいいのではないかなと思います。

ますけれども。

○ 上路座長

逆ですね。

○ 納屋専門委員

福井先生は脳の御専門なのですよ、発生毒性のところの領域の特に中枢神経系に関しての御専門でいらっしゃいますので、一般毒性のほうでこの剤の神経学的な影響として、特徴として亜急性神経毒性試験で脳重量の低下があるということをはっきり言ってあるのであれば、あえて、生殖毒性のところまで発達神経毒性までわかるかどうか、そこまでを示唆するようなことでなければ、脳重量はあえて書かなくていいのではないかというお考えから、御発言なさったのだらうと思うのですけれども、ですよ。

○ 津田専門委員

生殖発生毒性の専門の先生がそう判断されるのであれば、それでいいと思います。

○ 上路座長

それでは、脳絶対重量減少というところは外すということにしてください。

その次の卵胞膜細胞肥大、これはそういうふうには直してありますけれども、ここの表現でよろしいですね、相磯先生、義澤先生。

その次の 43 ページの (2) のものです。ここについていっぱい所見が書いてありますけれども、後ろのほうの 45 ページのほうのコメント……。

○ 林専門参考人

今のところで直してあるのはいいのですけれども、§ がついていて、統計学的有意差はないが、毒性影響と判断したという、これはエキスパートジャッジとしていいと思うのですけれども、どういうところから、そういうエキスパートジャッジをされたのかだけ教えていただけますか。

○ 上路座長

どこに書いてある。

○ 林専門参考人

今の 42 ページの表の中です。50 ppm 以上というところ。今、座長がおっしゃった卵胞膜/間質細胞の空胞化肥大という、その部分。

○ 上路座長

50 ppm 以上投与群での毒性影響と判断したというところですね。

○ 林専門参考人

部会でのエキスパートジャッジというのは非常に重要だと思うし、重視すべきだと思うのですけれども、何かいきなり出てきたような感じがしたので、何かお考えがあればお聞かせいただきたいなど。

○ 堀部課長補佐

先生、審議済みのところなので、今回、入ったものではないのですね、そもそも昔から

入ってまして。私も今、過去の評価書をひも解いてみたのですけれども、一番最初の確認評価第一部会の際にボックスがついていて、当時、用語としては卵胞膜/細胞肥大というふうになっているのですけれども、統計学的有意差はありませんが、抄録では毒性影響としているため、ここでは抄録に従って記述をしていますという記載がございます。そういうふうに事務局からということでアラートを鳴らしてあって、そのときの審議でも消えていないので、そのまま残って、有意差がつかないからということでエクスキューズを最後につけたのだと思うのですね。

ただ、今、データを御覧いただいた上で、今の林先生の問題提起を受けて、毒性をとるかどうかという御判断をここで改めてしていただくというのは一つの手法だと思います。具体的には P 世代のほうの親ですけれども、抄録の 289 ページです。ここの親動物の卵巣ですけれども、50 ppm 投与群では 25 分の 2、450 では 25 分の 25 です。それから、抄録上は P₁ と書いてありますけれども、我々がよく使う用語としては F₁ 世代のほうですけれども、こちらは抄録 295 ページになります。同じく 50 ppm 投与群では 25 分の 4、450 ppm で 25 分の 25 という数字になりますので、この 50 ppm の 2 例あるいは 4 例、いずれも母数は 25 ですが、これを毒性ととるべきかどうかという点については、ここでもう一度、御検討いただいてもいいかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

これには有意差はついていないのですよね。

450 ppm だったら確実なのですね。

○ 堀部課長補佐

450 に関しては両方とも。283 ページを御覧いただくと、283 ページの一番上に卵胞膜/間質細胞の空胞化についてだけ、有意差がつく、つかないだけまとめてあるのですけれども、450 では両方とも有意差がありますが、その下のドーズではないという状況です。

○ 上路座長

現象としては見られているけれども、有意差はないと。

○ 堀部課長補佐

有意差は最高のドーズだけで見られているという状況です。

○ 上路座長

そうしますと、もし、これを毒性ととらないのだったら 50 のところは消えてしまうわけですよね。義澤先生、相磯先生。

○ 義澤専門委員

卵胞膜/間質細胞の空胞化肥大というのが、ヒストリカルコントロールデータでどの程度の割合で観察されるのかといいますと、老齢動物でないかぎり少ないと思います。ただ、2 例で有意差がないので、ここは打ち消してもいいのではないかなという気がしますが、いかがですか。

○ 上路座長

堀本先生は 25 分の 2 は。

○ 堀本専門委員

めったに出ないという部分と、恐らく後ろの抄録の 60、61 で間質細胞に及ぼす影響を別試験で、この薬物によるターゲットの所見としてとらえているのだと思うのですよね。だから、恐らく 2 例でも 4 例でも要するに出たということで、単なる偶発ではなくてという判断をしているのだと思うのですね、抄録でも。そういう意味で、このところでもあえて外す必要はないのかなと考えましたけれども。

○ 三森委員

私もそう思います。通常、F₁ 世代まで 26 週間被験物質を投与しても起こる変化ではないと思いますので、間質腺増生のような形の空胞化の変化と思います。投与との関連はあるととらざるを得ないですね。ですから、有意差がつかなくても影響ととったほうが良いと思います。

○ 上路座長

そうしますと、欄外に書いてあるように統計学的有意差はないが、毒性影響と判断したという断り書きをつけて残しておくということによろしいですね。

○ 津田専門委員

今、専門の先生方が非常にまれだということであれば、そもそも Fischer で正確検定をしたことが誤りですから。統計的有意差がないのではなくて、使った統計手法が適切ではなかったというだけですよ。それがエキスパートジャッジになりますから、あったということでもいいのではないですか。

○ 上路座長

そうすると、そんなことはつけないで毒性として入れると。

○ 津田専門委員

ただ、今はそう言ったのですが、ここは動かさなくていいです。なぜ、動かさなくていいかというと、通常の Fischer のイグザクトテストでは差がなかったというふうに読んでくれますから。ただ、統計学的にはそういう意味になるということです。

○ 上路座長

ありがとうございます。では、そのままにしてくださいということ。

その次の表 26 のほうに関してですけれども、ここに関しての相磯先生と義澤先生のところ、先ほどの脳絶対、これはこのままでいいと。それと、②の囊胞様卵胞細胞、これは卵胞囊胞ではないでしょうか。そうすると、言い方は卵胞囊胞というほうが正しいのでしょうか。

○ 義澤専門委員

卵胞囊胞のほうが正しい用語です。

○ 上路座長

では、直しておきましょう、正しいのだったら。津田先生、よろしいですね、ここのところは。わかりました。

それと、私がよくわからないのが③のところ、ここのところの御説明を願えませんでしょうか、表 26 の。

○ 相磯専門委員

精巣上体というところは、精巣で精子がつくられて、精巣から精子が泳ぎ出してきた精巣上体で成熟する場所です。ここで精子の前駆細胞が発生することはなくて、上流の精巣から障害を受けて剥離した精子細胞などが流れ着いてきたという理解でいいのではないかと思います。精巣上体で発生したという表現に引っかかりを感じます。

○ 義澤専門委員

用語が「出現」だったら問題ないですね、「発生」ではなくて。堀本先生、いかがですか。

○ 堀本専門委員

そういうことでしょうかね、恐らく、今、言ったように。未成熟なものが精巣上体内で見えたというふうに判断したほうがいいのかもかもしれません。

○ 上路座長

そうすると、表 26 の 44 ページのほうの親の雄のほうの精巣上体、この精子前駆細胞発生ではなくて出現。ありがとうございます。そういうふうに直してください。それで問題ないですね。

それでは、(3) の 3 世代繁殖試験ですけれども、これの取り扱いについてどうしましょうということなのですけれども、堀本先生、事務局のほうから出されていますけれども、この試験自体が試験の投与薬量とか、そういうのが正確かどうかということも疑問だということもあります。豪州のほうの資料で見ると、この試験が ADI 根拠になったようだけれども、それ以上、事務局でなぜということも追いかけることができないというようなことも言われていました。そうすると、この試験自体が、この資料の扱いをどうするのかということになると思うのですけれども、いかがでしょうか、堀本先生。

○ 堀本専門委員

今は 3 世代の話のことですよ、45 ページの。

○ 上路座長

納屋先生のほうから。

○ 納屋専門委員

堀本先生が困っているから、横から勝手な意見を申し上げますと、抄録にあったから載せたよ、あとは面倒を見てねというふうに思えてならなくて、頭にきてコメントしたのですよね、検体摂取量も書けよといって。ところが検体摂取量も書けませんかというふうなことなので、検体摂取量等の情報もしっかり載っていないため、評価にできなかったというふうなことを下に脚注に書いて、参考資料として紹介だけはするというのが一番いいの

ではないですか。

○ 上路座長

ありがとうございます。

堀本先生……。

○ 堀本専門委員

ただ、多分、ここの混餌の用量で書いてあるということは、さっきの何か説明がありましたよね、濃度調整をして、こういうふうにならぬように調製をした試験というふうな理解をすると、今の理由は苦しい部分があつて。

○ 堀部課長補佐

言いわけをするつもりは全くないのですが、事務局がなぜこの試験をここに記載しようかと判断をしたか、最終的に削除せず、載せろと判断したのは私なので私が説明しますけれども、先ほど申し上げたようになぜだかよくわからないし、詳細はわからないけれども、豪州の ADI の設定根拠になつた資料だつたということで、そのデータを、うちで全く試験成績が手に入らないのであれば、それは記載しなくてもいいかなと思つたのですが、試験の中身が十分なものでないことは重々理解をした上で、豪州が ADI 設定に使つた試験が抄録に収載されていたので、これは書いておいたほうがよいのかなと私は判断して載せたまでのこととございまして、先生方、申しわけありません。

そういう意味では、先生方に投げたというそしりを受けるのを私は覚悟の上で発言しておりますが、この試験では詳細がわからないので、先ほどもほかにも試験があるから、この試験は削除でいいというのが。発がんのところもありましたように、この試験は評価に使えないから削除あるいは参考資料というような取り扱いについて、事務局は何ら異存を唱えるものではございません。

豪州の ADI に関しては、先ほど御説明をしたように外交ルートを通じないとなかなか情報がとり得ないものですから、今、入手できたものを見れば、一応、3 世代の試験から、ADI を決めましたという事実だけがあつたので、あえてここに削除せず、記載を試みたというのが私の真意です。ですので、使えないと言われて、やめたらとおっしゃられるのであれば、私はそれでよいかと思つてるところです。

○ 上路座長

事務局の苦しい説明がありました。納屋先生、やめておけというのだったらやめてしまふという手もありますと。

○ 納屋専門委員

書いたなら、書いた人が責任を持ってちゃんとやれよということをお願いしたただけなのです。それができなくて、途中で話を振つたなと思つたので、だったら、オーストラリアの ADI の根拠をもつと自分たちで汗をかいて、探さないよというふうな投げかけたのです。

○ 上路座長

確かに納屋先生のおっしゃることもそのとおりなのですが、事務局のほうで豪州のほうの資料というのをなかなか手に入れることは難しいということもおっしゃられました。何か。

○ 堀部課長補佐

すみません、生殖の先生方に客観的に御覧いただいて、この試験というのは評価に使えるものでしょうか。

○ 納屋専門委員

抄録の 274 ページの一番下に理由が書いてありますよね。これを書いたらどうですか。こういうことで、この試験は評価できないと判断したと。

○ 堀部課長補佐

であれば、二つ、手があって、参考資料としてその理由を書いて載せるという手もあるのですが、評価に一切使わないということで、削除するという手もあるものですから、そこはどうかと思います。

○ 納屋専門委員

参考資料として紹介はするけれども、我々は ADI の算出に当たっては、これは評価資料にはしなかったというスタンスでいいのではないですか。

○ 堀部課長補佐

わかりました。

○ 上路座長

ありがとうございます。

一応、豪州で ADI の根拠に使ってしまっているから。

○ 納屋専門委員

あったほうがいいですよ。

○ 上路座長

ということだと思います。ありがとうございます。ここはこれでいいですね。

それでは、次の 46 ページの……。

○ 三森委員

すみません、それでしたら、45 ページの 6 行目、7 行目の無毒性量は削除しないといけないのではないですか。

○ 上路座長

そうです、そのとおりです。ありがとうございます。低下が認められた、ということでおしまいになると。ありがとうございます。

そうすると、46 ページのほうの……。

○ 納屋専門委員

待ってください。低下が認められたのも、ノイズで死んだかもしれないことは否定できませんでしょう。暖房器具の故障で急激な温度低下を起こして、児動物に影響したとかい

うふうなこともあるので。児動物の生存率の低下は環境要因によるものでもあるかもしれないので、そこまで書いてはいけなくて、こういう実験データがあったと、ただし、それはこういうこともあったのでという、全部、ここを書いて、だから、参考資料にしたのだと。そこまで書いておかないと、低下があったのに何でこれをこの人たちは使わなかったのだらうというふうに、多分、パブコメとかで言われますよ。

○ 上路座長

わかりました。

○ 堀部課長補佐

それでは、今の納屋先生の御提案を踏まえまして、6行目のところで、本試験において出産率の低下が認められた、としておいて、脚注に書いてある、これは環境条件の悪化というあいまいな記載になっているので、抄録の274ページをそのまま引っ張ってきたほうがいいと思うのですけれども、7行目のところで、「出産率の低下が認められたが、本試験は出産時に暖房装置の故障による温度の急激な低下を引き起こし、児動物に悪影響を及ぼしたことが考えられたため、農薬専門調査会は本試験を評価に用いるのは不適切であると判断した」と。ありがとうございます。拍手をいただいたので、そのように記載を。

○ 上路座長

これで一件落着です。ありがとうございました。

その次の46ページからのものです。これは表の中の文言を修正していただいたということですが、よろしいですね。

その次のところの(5)の試験は、これも参考資料にして納屋先生から、検体投与数が少ないというようなことで参考資料とするということで、理由を脚注に出すということでよろしいかと思えます。

それと、ウサギの発生毒性試験のところ、ここについては文言がかなり削除されております。それで、結果だけが端的に出たということになります。事務局のほうでそういう修文をしていただきましたけれども、これでよろしいでしょうか。堀本先生。

○ 堀本専門委員

ひっかかるのは、参考資料とする理由のところなのですけれども、投与群が2群しか設けられないとか、最高用量が低いからというので参考資料の理由にはなるのかなというのが、ひっかかってはいるのですね。今までの理解では、参考資料というのはあくまでも事故が起こったとか、いろんな意味でデータの信頼性がとれないから、評価に値しないという形で参考資料にしますというふうには考えていたのですが。

○ 納屋専門委員

私がお答えしなければいけないと思いますので申し上げます。基本的には投与量が3用量以上なければいけない、最高用量は母体あるいは胎児に何らかの毒性兆候が出るような用量でなければならぬ、最低用量は何も出ないところが望ましい。最低3用量以上あって、用量反応性を確認することというのが発生毒性試験の大原則なので、そこから外

れるということです。

○ 堀本専門委員

ただ、ほかの剤でも 2 群で過去に評価の資料としてありますかというような質問したときに、何かあるようなことを聞いて。

○ 堀部課長補佐

それは、最高用量として 1,000 mg/kg の投与群で何も出ない場合、テストガイドライン上、そこまでやって出なければいいよというただし書きがあったので、投与群が足りなくてもオーケーをしていただいた剤であって。最高用量群は基本的には毒性が出たほうがいいのですけれども、余りにも濃度高過ぎる場合には、それ以上、やらなくてもいいよということをもう一つ別にエクスキューズがしてあるので、堀本先生がおっしゃった剤は、そういう意味では濃度が高いところでも毒性の出ない剤だったので、2 用量以下でもオーケーをしたものでした。

いろいろとガイドライン上の除外規定にはまった剤で、納屋先生が今、おっしゃったのはガイドライン上の一般論として。ですから、堀本先生が御指摘の試験であれば、本来であれば 3 用量でやるべきなのですけれども、ただ、1,000 まで投与しても何も出ないわけですから、そこが最高用量でいいと。ある濃度をやってあれば、その下をやってでも毒性が出ないのはほぼ明白ですので、2 用量以下でもオーケーをしていただいたという試験なので、ちょっと違ったものだったというふうに理解しております。

○ 納屋専門委員

それから、もう一つ、ある 2 世代繁殖試験で 2 用量しかやっていない試験がございました。過去にも食品安全委員会ができる前に、初回農薬登録が済まされていたものですけれども、適用拡大等で改めて食安委に上がってきたときに、これでは用量反応性が確認できないということで突き返して、今、試験をやり直していただいているものが一つございます。

○ 上路座長

堀本先生、なかなか御理解しにくいかもしれませんが。

○ 堀本専門委員

いいえ、決め事なので私もそれはわかっています。ただ、評価の対象にしないというところでひっかかっただけなので。

○ 堀部課長補佐

それで、評価に使う、使わないというときにも 2 種類ありまして、例えばデータの信頼性が足りない場合は、そもそも評価に使わないという場合と、この試験のように試験自体は多少、用量設定がうまくいっていないからわからないけれども、例えばこの用量であれば何も出なかったということは科学的に確認できるような場合には、ADI の設定根拠にはしないけれども、評価書に記載する、その場合は参考資料扱いと。評価に使わない、全く削除してしまう、先ほど削除という試験がありましたけれども、それは、そもそも試

験条件が余りにも評価に足り得ない試験だったから削除するものと、一応、何らかし見が得られるから評価書には載せるけれども、ADI の設定には使わないものを参考資料とするという、評価に使わない資料にも 2 種類あるということでございます。事務局はそれに気をつけて整理をしているつもりです。

○ 上路座長

ありがとうございます。よろしいですね。

それでは、(6) のウサギの試験、これは 20 行目から 24 行目まで削除、それと最後に書かれた催奇形性は認められなかったという文言を記載するということに対して、事務局のほうから確認してほしいというお話がありました。これは、堀本先生、いかがでしょうか、催奇形性は認められなかったという記載について。

○ 堀本専門委員

この所見からいくと、特に疑うというものはないと理解していいと思います。

○ 上路座長

福井先生、これはいいですか。どうもありがとうございます。納屋先生もいいですね、ここは。

○ 納屋専門委員

結構です。

○ 上路座長

ありがとうございます。

○ 三森委員

すみません、また、先ほどと同じですが、47 ページの 9 行目からの試験は参考資料になりますので、無毒性量は書けないですね。催奇形性は認められなかった、これはどうするのですか。

○ 納屋専門委員

必要ないと思います。

○ 三森委員

削除ですね。

○ 上路座長

9 行目の所見は認められなかったのところで切って。すみません、ありがとうございます。

その次の 48 ページのラットのほうの発達神経毒性、このところで 17 行目から 18 行目のところで、何々が示唆されたというところに対することはいかななものかということで、赤池先生のほうに適切であるかどうかという投げかけがありましたけれども、赤池先生、ここは変更できますか。

○ 赤池副座長

コメントに書いたとおりです。私の判断では、実際、抄録を見る限り、一過性のもので

あって、その後、成熟するにつれてコントロールと変わらなくなっているということですので、明らかに可逆性であるということですので、そこまでは正しいと。ただ、多分、御質問されているのは、その後の考察をここまで書いていかどうかということの問いかけだろうと思いますけれども、私自身の判断としては、ここまで書いていいかなと思いましたが、これは発達の御専門の先生のほうでむしろお考えいただいたほうがいいのではないかとということでございます。

○ 上路座長

ありがとうございます。

堀本先生、17行目、18行目のところ、これらの影響は可逆性であったというところにとめてもいいのではないかと先生御判断ですね。

○ 赤池副座長

その後を書いてもいいかもしれませんが、私自身では判断しかねるということですね。

○ 上路座長

堀本先生。

○ 堀本専門委員

本当は発達神経毒性試験だから、多分、非可逆性ではないとわざわざ言いたいのでしょうけれども、ここまでは言わなくても、言うにしても可逆性であって、発育分化の遅延を表していることが示唆されたというのでいいのかなと、あえて、わざわざここで何か非可逆性のところを入れる必要は、私はないというふうに思うのですけれども。

○ 上路座長

そうしますと、これらの影響は可逆性であり……。

○ 赤池副座長

むしろ、試験終了時に回復していた、でとめるということですね、今のお話ですと。

○ 上路座長

そうですね。ここだけが結果として出てくると。

○ 堀本専門委員

多分、否定したい、では、神経毒性はないということを明確にするためには、これらの影響が可逆性であり、発育分化の遅延を表していることが示唆されたところを明確にするという。

○ 上路座長

そこまで書くのですか。

○ 赤池副座長

要らないとは言っていない。むしろ、入れてもいいのではないかと。ただ、判断はできかねるというふうに申し上げたのです。

○ 上路座長

そうすると、ごめんなさい、示唆されたまで入れてもいいという御判断ですね。

○ 堀本専門委員

間を抜くということですがけれども。

○ 上路座長

試験終了時に回復していたことから……。

○ 堀部課長補佐

「これらの影響が可逆性であり、発育分化の遅延を表していることが示唆された」でしょうか。

○ 上路座長

ということです。いいですね。ありがとうございます。

これで生殖発生毒性を一通り見てきましたけれども、見落とし、ほかにコメント等はございますでしょうか。

なければ、49 ページの遺伝毒性のほうをお願いします。

○ 横山評価専門官

49 ページの 4 行目からです。結果につきましては表 32 にまとめさせていただいております。若栗先生に単位の修正をいただきました。また、御指摘いただきました染色体異常試験の濃度ですがけれども、 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ということが確認できましたので、抄録のほうも修正して、評価書を修正させていただいております。結果といたしましては、*in vitro* の遺伝子突然変異試験で、+S9 で弱い陽性が認められた以外は陰性という結果で、生体にとって特に問題となるような遺伝毒性はないものと考えられた、とまとめていただいているところでございます。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

若栗先生、コメントをお願いします。

○ 若栗専門委員

今、事務局のほうから御説明いただきましたように、濃度のところを若干修正しておりますが、内容につきまして修正はございません。このとおりで結構だと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。林先生。

○ 林専門参考人

遺伝毒性は特に問題になるようなものではありません。

○ 上路座長

ありがとうございました。

その次の 50 ページ以降、その他の試験が幾つかございます。ここについて御説明をお願いします。

○ 横山評価専門官

その他の試験です。今回、追記した試験と御意見をいただいている部分を中心に御説明させていただきたいと思います。

まず、一つ目の試験です。腎腫瘍の発生机序検討試験で、ここは記載整備で、50 ページの 7 行目に腎細胞がんも認められておりましたので、追記させていただきました。結果は $\alpha 2\mu$ -グロブリンのものかどうかというのは不明という結果となっております。腎細胞がんの追記については御了解いただいております。

次に膈開口の評価が実施されておまして、エストロゲンの欠如によるものと考えられたというものです。御意見といたしまして、発達段階におけるエストロゲンの欠乏が原因だと思いますという御意見ですけれども、児動物に起きるのかも不明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。

次の試験につきましては、卵巣、副腎、精巣に及ぼす形態学的影響を確認した試験です。次のページをおめくりいただきまして、53 ページの 4 行目以降の記載について御意見をいただいております。ここに書いてある内容は、試験の結果から導き出すのは困難なのではないかという御意見です。特に 6 行目から 8 行目に関しましては、既に削除の御意見をいただいているところです。4 行目から 6 行目、こちらは総合的な考察ということで、後ろのほうにもこのような内容が出てまいりますので、試験の部分にこの記載を書くべきではないということでしたら、その旨を御指示いただければと思います。

その後、53 ページ、代謝物を使った確認の試験が実施されております。先生方に記載の修正などをいただいております。54 ページの一番下の精巣内局在試験ですけれども、55 ページにテストステロン合成阻害が関連する精細管障害が示唆されるというコメントをいただいております。

55 ページの (5) 番は、今回、追記させていただいた試験です。この試験につきましては、対照群でも交尾率が低下して出産雌数が減少したために、これ以上の評価はできず、原因は不明というような結論になっておまして、投与期間、試験デザインが変則で十分な評価ができていないので、参考資料でよいという御意見、あと、堀本先生からは投与量のミスなどもあり、試験の信頼性も疑問が残るといふ御意見です。網かけ部分、17 行目から 19 行目については投与量のミスもあったことから、この部分は削除がよいという御意見をいただいております。

56 ページの②の試験になります。こちらは堀本先生から御意見をいただきまして、試験結果を簡単に表で 57 ページに追記させていただきました。56 ページの本文中にも結果を簡単に追記させていただきました。あと、納屋先生から繁殖障害ではなく生殖障害と記載するのですねという御確認をいただきまして、申しわけございません、この評価書の中で 69 ページですと、69 ページの 6 行目などでは繁殖毒性というような言葉も使っておまして、整合性がないかと思っておりますので、こちらは繁殖障害というような記載に修正してよろしいかどうか、御意見をいただければと思います。

次の 58 ページの③の試験です。こちらは代謝物 M3 または M5 によるライディッヒ細胞のコレステロールエステラーゼ活性阻害に起因する、ライディッヒ細胞における作用機序、起因するという結果が得られております。こちらは投与量について追記させていただきました。

④につきましては、精子形態への影響が確認されております。

⑤の試験ですが、1 ページおめくりいただきまして、こちら表 36 に結果を追記させていただいております。精巣エステラーゼ活性、血漿及び精巣間質液中テストステロン濃度のすべてが用量相関的に大幅に減少したという結果が得られております。堀本先生から文章について修文をいただいております。

59 ページの一番下は精巣に及ぼす影響で、経口投与で副腎束状帯脂肪空胞形成が認められたとされております。

60 ページ、(6) になります。こちらは本文の 9 行目から 12 行目、雌の卵巣エステラーゼ活性も阻害されたことからという文章ですけれども、少し試験結果から導き出せないという点かと思っておりますけれども、修文の御意見を先生方からいただいております、異なる文に修正いただいておりますので、併記をさせていただいております。こちらはどのように修正したらよろしいか、御審議いただければと思います。

60 ページの下のほうから②の試験です。こちらの結果は次のページになりますが、血漿中エストラジオール、プロゲステロン値には、検体投与の影響は認められなかったという結果で、こちら御修文いただいております。

次の③の試験は、先ほどの試験は妊娠ラットで試験を実施しております、③の試験では非妊娠ラットで試験が実施されております。結果については同様、検体投与の影響は認められなかったという結果になっております。

(7) 番の試験ですが、マウス、ウサギ、サル、ヒトにおける繁殖能への影響ということで検討が行われております。

マウスにつきましては①になりますが、雄の受胎率及び雌の受胎率の有意な低下などが認められております。

ウサギにつきましては②から次のページの⑤まで実施がされております、途中、死亡率の増加などで適切な評価ができなかったとされておりますが、⑤の試験で結果といたしまして、いずれの投与群においても繁殖能に関する各指標、精子検査結果、精巣などに影響は認められなかったというような結果となっております。この中で修文の御意見で 64 ページになりますが、精子の検査ですけれども、電顕と光顕、こちらの違いに余り意味がないということで御修正いただいております。

次の⑥のサルの試験についても同様に御修正いただいております。サルの試験では精液量ですとか、精子数、精子形態に影響は認められなかったという結果が得られております。

⑦につきましてはヒトの疫学調査になります。次のページ、65 ページになりますが、表 37 としまして暴露量がわかるような情報を追記させていただきました。

65 ページの (8) ですが、こちらは代謝に関する検討がなされております。まず、ラットで投与量の増加に伴って、硫黄原子の酸化による代謝量が増加するということが示されております。平塚先生から Glutathione の構造の記載、こちらは GS としたほうが好ましいというふうに御意見をいただいております。

66 ページの②サルの試験で、こちらは代謝物 M1、あと、抱合体 (M14、M27) などが認められております。硫黄原子の酸化による代謝物も認められているということです。

66 ページの一番下ですが、ヒトにおける代謝試験ではモリネート投与でして、尿中から M1 の抱合体、M10 が認められたという結果になっております。

④動物種間比較が実施されております。結果については 68 ページの表 40 に各代謝物についての結果があります。平塚先生から M12 という代謝物ですけれども、S/O グルクロニドと記載されている理由についてということで御確認をいただきまして、こちらは環のほうではなくて、構造上、-os- というほうに結合しているということが同定された抱合体について、報告書で S/O グルクロニドという名称が用いられていたということで、その名称を抄録でも使ったということです。抄録中の記載はすべて S/O-glucuronide というふうに統一しております。

続きまして 68 ページになりますが、動物種間比較ということで、結果は 69 ページの表 42 になります。ヒトで硫黄原子の酸化という経路が少ないというような結果でございます。

以上の結果を総合いたしまして、5 行目からのまとめになります。げっ歯類に誘発された繁殖毒性の主な原因物質は M3 で、毒性の発生機序はコレステロール代謝障害によるステロイド合成阻害であることが示唆されたというものです。げっ歯類では性ホルモンの生合成が HDL 由来のコレステロールの放出に依存するのに対して、非げっ歯類ではコレステロールの生成に HDL は関与しないので、繁殖毒性はげっ歯類に限定的な影響である、さらにヒトにおいては、硫黄原子の酸化は主要な代謝経路ではないので、繁殖能に影響を及ぼす可能性は低いと考えられたというふうに考察されております。最後のほうが先生方に御修文いただいております。御意見といたしまして、ヒトに影響を及ぼさないという点については、これらの結果から導き出されないのではないかという御意見をいただいているところでございます。

以上になります。

○ 上路座長

ありがとうございました。

それでは、その他の試験として 50 ページ以降です。このところで事務局から加えていただいたところは、そのまま、もし、何もなければ、それでいいということにさせていただきます。

それと、52 ページの相磯先生、義澤先生のコメントですけれども、ここに対しては何か文章上の変更とかを要求するのですか、それともひとり言ですか。

○ 相磯専門委員

これはひとり言に近いですね。このデータがあればいいねという、親なのか、子なのかという。

○ 上路座長

(3) の 52 ページ以降の文章を直していただいたということ、それと、53 ページのところですけども、事務局からも説明がありましたけれども、4 行目以降のところ、これを果たしてここに書いておく必要があるのか、ないのかということだと思います。これは後ろのほうでもまとめてあるので、あえて要らないのではないかという御指摘だと思います。いかがでしょうか、よろしいでしょうか。

○ 義澤専門委員

そのとおりだと思います。

○ 上路座長

では、それで結構ですということです。

○ 堀部課長補佐

そうすると、4 行目のところ、標的臓器は卵巣、副腎、精巣であった、で終わればいいですか。

○ 上路座長

はい、そうです。毒性の機序はという、そこからはもういいと。

その次の 55 ページのところですけども、(5) のところで追記した試験、これは参考資料としてよいのではないかということで、納屋先生のほうから、こういう意味で十分評価できないということで、参考資料とするというようなことにしてはいかがかということですけども、堀本先生、よろしいでしょうか。福井先生もこれでよろしいでしょうか。では、そのように扱ってください。

それと 56 ページのところ、②のところですけども、16 行目から 23 行目まで、これは残しておくということですか。残しておいていいということですね。

○ 横山評価専門官

今回、追記させていただいた部分です。

○ 上路座長

わかりました。この追記というのは了承されたということでよろしいでしょうか。

それと、納屋先生のほうから 57 ページのボックスの中に、生殖障害なのか、あるいはということなのですが、後ろのほうのページでも繁殖障害という言葉が出ているので、統一したいという意図なのですが、よろしいでしょうか、それで、何か。

○ 納屋専門委員

生殖障害と書かれたので、とうとう、ガイドラインを無視して生殖発生毒性というふうな位置づけをされるのかなと思って、ちょっと期待したのですよ。そうではなくて、ガイドラインどおり、繁殖毒性として、これからも評価をするということなので、繁殖に統一

していただくのは一向に構いません。

○ 上路座長

ありがとうございます。

それと、堀本先生から表にしてくださいということで表にまとめてあります。これで表 35 ということで、何か異存はございますでしょうか。

○ 堀本専門委員

これはすごく大変な仕事でありありがとうございました。表にするのは大変だったと思うのですが、対照群の値に対する変動率 (%) というふうに使われていますよね。私は表を見たときに、変動率だから、変動率の数字が大きいほうが変動が大きいものだと思って読んだのです。そうすると、全然、結果と合わないなと思ったので、これは対照群を 100 としたときの値を書いているのではないかなと。そうすると、1 とか 2 とか 3 とかというところが非常に変化があったというようになるので、変動率という用語自体がどうも誤解を招くのではないかと思ったのですが。

○ 堀部課長補佐

タイトルに変動率と書くと誤解が出てしまうので、タイトルは 6 時間後におけるホルモン濃度の変化としておいて、表の下に対照群を 100 とした場合の割合をパーセント表示で示したというふうに記載させていただきます。ありがとうございます。

○ 上路座長

それでよろしいですね。ありがとうございます。

それと、58 ページ、濃度をつけ加えてくださったということです。

それと、59 ページのほうで堀本先生から修正が入っていますけれども、これでよろしいですね、文章は。あと、この表も追記されたわけですね。ありがとうございます。

それと、60 ページのところの追記した試験の中で、堀本先生と相磯先生、義澤先生のところで修正文に差異がございます。どちらが適切か、堀本先生。

○ 堀本専門委員

ここまで書かなくて、もっと前で切ったほうがいいのではないかと、わざわざ精巢で見られたというところまで、さかのぼったデータを引用した形でいうよりは……。

○ 上路座長

事実のみを書いたと。

○ 堀本専門委員

それでいいのではないかなと思ったのですが。

○ 上路座長

よろしいですか、義澤先生と相磯先生。

○ 義澤専門委員

それでいいと思います。

○ 上路座長

了承されました。ありがとうございます。

その次の 61 ページのところ、堀本先生から直しが入っている、これもこれでいいですね。

あと、納屋先生から 62 ページの 27 行目、削除ということでこれはいいですね。

○ 納屋専門委員

ほかの試験では、100 mg/kg 体重/日、200 mg/kg 体重/日で死なないのに、この試験では死ぬので、だから、10 mg/kg 体重/日で何もなかったから許してよねというのはおかしいよねということで、消させていただきました。

○ 上路座長

わかりました。ありがとうございます。

その次の 63 ページのところと 64 ページのところ、光学顕微鏡の精度に関するコメントだと思います。ということで、それをそのまま採用させていただきたいというふうに思います。

それと、64 ページ、⑦のところですけども、ヒトの疫学的評価、これを事務局で追記していただきまして、平均推定暴露量を追記されたということです。相磯先生、義澤先生、これでよろしいでしょうか。

○ 相磯専門委員

はい。ありがとうございます。

○ 上路座長

それと、その次の代謝の関係です。幾つか代謝試験がされていますけれども、平塚先生、まとめてここを御説明いただけませんかでしょうか。

○ 平塚専門参考人

御指名ですので。抄録の 631 ページの尿中代謝物に関して、提唱されたモリネート代謝経路というのを御覧いただいたほうがイメージがわくのではないかと思いますので、そちらをあけてください。

まず、65 ページについての修正というのは、整合性をとるということで、こういう形にさせていただいたということなのですが、これまでいろいろ議論されてきたと思いますけれども、また、酵素活性阻害という観点で M3 という 631 ページ、左、一番上、これがモリネート原体ですが、これがまず S の酸化が起きて M3 になると。これが動物間でヒトとウサギでは低くて、ほかは高いというふうな表が出ておりましたが、S オキサイドになりますと、ちょうどスルホキシドになったことによって、その隣のチオカルボニル炭素といいます、そこが非常に活性化されまして、それに対して GSH の SH 基が攻撃をしていきまして、そのすぐ下の M22 になります。したがって、M3、すなわちスルホキシドが毒性が非常に強いというのは、こういった求核剤が非常に反応しやすい活性体であるということだからだというふうに構造的に考えられます。したがって、モリネート

はいわゆる薬でいえばプロドラッグというふうに考えることができるかと思います。

それで、先ほど山添先生のほうから御指摘があったのですが、M3 の右側を見ていただきたいのですが、実はこの構造はアミンなのですけれども、名前を見ますとヘキサメチレンイミンとなっていて、これは構造が間違っているのか、名前が間違っているのか、を確認していただきたいというところです。

また、先ほど申しましたように活性体 M3 というのが GSH によって解毒されると、恐らく非酵素的に進行するのだらうと考えられますので、これまで各臓器で毒性がいろいろ認められていますが、特に精巣や精巣上体、これはオキシゲナーゼ活性が非常に高い臓器であるということは知られているかと思うのですが、一方で、GSH 濃度という観点から、肝臓はグルタチオン濃度が高いわけですし、そういった GSH 濃度が高いところでは活性体が解毒されやすいために、比較的、低用量から高用量に向けて毒性が出にくいと、しかしながら、GSH 濃度が低くオキシドをつくるようなオキシゲナーゼ活性が高い臓器では、濃度が高くなるに従って本来の毒性が発現していくといったような性質を本剤は示しているのかなというふうに思います。

それから、少しページが先にいきますが、評価書のほうです、67 ページで私が指摘させていただいたのは、抄録の 644 ページをあけていただきたいのですが、右上になります。御覧のように S 原子に glucuronide が結合すると書かれているので、略称は S-glucuronide だろーと思っていましたが、S/O-glucuronide という記述だったもので、実際はグルクロン酸が O についているのか、S についているのかわからないということで、略称を S/O にしたのかということをお尋ねしたかったというのが本意でございます。

以上でございます。

○ 上路座長

ありがとうございました。

よろしいでしょうか。それで、最後の 69 ページのところ、結局、これのまとめみたいなどころですけれども、この文章について 5 行目から 13 行目まで、これについて、これでいいのかどうかを御判断いただきたいというふうに思います。それで、M3 がステロイド合成を阻害するというところまではいいと思うのですけれども、その次のげっ歯類のところ、それと、ヒトへの影響、ここを結びつけるのはいかがなものかというような御指摘かなというふうに思っています。それで、単純に 7 行目の示唆された、というところで切るということも考えられるのではなからうかと思っておりますけれども、いかがでしょうか。納屋先生、いかがですか。

○ 納屋専門委員

座長の御提案に賛成いたします。

○ 上路座長

ということでよろしいですか、義澤先生。

○ 義澤専門委員

私たちは切ったほうがいいと思います。

○ 上路座長

切ったほうがいいと。堀本先生、いかがですか。

○ 堀本専門委員

切ったほうがいいのですが、いろんな動物種をやって、要するにデータをまとめた最後のところが、げっ歯類に誘発されたとだけしか残らないというところにひっかかりがあるのでよね。ほかの動物種差がいろいろ出ている試験をいろいろやった総括ということですね、ここは。

○ 山添委員

確かにヒトのデータを見ると、すごく少ないのですけれども、トータルの排泄率のパーセンテージが尿中の回収率がすごく悪いデータなのでよね、もとの論文を見ると半分以下ですね、普通のほかの動物種に比べると。だから、恐らくトータルなプロファイルを反映していない可能もあるのですね、ヒトのデータは。それと、この資料にはコレステロールのエステラーゼの阻害として説明がされていますよね。ところが、実際にはこのモリネートはほぼ非特異的に SH 基に反応する、システインのアダクトをつくるということがいろんなところで報告になっています。したがって、ステロイドの酵素とか、パーオキシダーゼとか、全部に作用する阻害剤なのでよね。

だから、濃度に依存性はあるので高い濃度では阻害するけれども、低い濃度ではセーフ、そのことがあるし、最初に先ほど平塚先生が説明してくれたみたいにプロドラッグなので、胎児には P450 とかパーオキシダーゼ活性がないので胎児には毒性が出ない、だから、胎児側には問題が起きない。だけれども、母体側には出る。それで、ほとんど説明がついてしまうということだろうと思います。ですから、プロテストロンの濃度とか、母体側のほうの濃度側に対しては生合成を下げるので、実際には影響が出てくるというタイプの化合物として説明が出る。結局、非特異性を考えると、実際にはヒトでのバリアとして、これが成り立つという説明はこれだけでは根拠は不十分だろうと思うのです。

○ 上路座長

ヒトのほうの毒性が出るというところまでは持っていけないということですね。そうすると、堀本先生のお気持ちもよくわかるのですけれども、余りそれを書き込むと……。

○ 堀本専門委員

書き込むというよりも、14 の (3) から (8) までの結果からそのところを言うと、それだったら、そこを消して、以上、モリネートを切ったほうがいいのではないかと。

○ 上路座長

そうすれば、(3) から (8) を総括という意味ではないねということになってしまうのですね。

○ 堀部課長補佐

先生、いっそ、書かないという選択肢もあります。5 行目以降を書かないというほうが

多分、誤解を避けるためには適切かと思いますが。

○ 上路座長

では、この文は全部削除です。ありがとうございました。

全体を通しまして、何か残っているところはございませんでしょうか。御指摘がなければ食品健康影響評価のほうへ移って、ADI 決定というところまでいきたいと思います。

○ 堀部課長補佐

座長、御提案なのですけれども、動物体内とか植物の細かいところのチェックをしていると、今日の議論の本丸として、この後、ADI のところにたどり着いたときに、安全係数を幾つにするかというもう一つ大きな議論が残っています。ですので、本文、食品健康影響評価の特に 71 ページの前半の部分については既に修文いただいていますので、後ほど再度、御覧をいただいて、最終的に確認をいただけるようにして、先にこの会議の中でどうしても議論していただきたい部分だけを御説明したいのですけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

結構です、それでお願いします。

○ 横山評価専門官

71 ページで御確認いただきたい点ですけれども、21 行目からの各種毒性試験の結果からの影響で何を書くかという点です。案といたしまして、神経系（脱髄、変性等）、卵巣（卵胞膜、間質細胞空胞化等）及び精巣（精細管萎縮等）というふうに記載させていただいております。あと、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められなかったというような記載です。こちらのほうはこのような記載でよろしいか、御確認をお願いいたします。29 行目から 33 行目については、削除と先ほど御意見をいただきましたので削除かと思いますが。お願いいたします。

○ 堀部課長補佐

22 行目の卵巣のところは、（卵胞膜/間質細胞空胞化等）というふうに評価書はなっておりますので、またはではなくてスラッシュをつけさせていただいた上で、そのような臓器所見の組み合わせでいいかどうかを。ここで確認をしておかないとまた幹事会で問われたときに説明できなくなります。

○ 上路座長

先生方、いかがでしょうか。何せいろんなところに症状が出ていますので書きやすいと思うのですけれども。

○ 堀部課長補佐

恐らく今までの議論を拝聴していると、主に出てくるのはとにかく神経系に出るということと、それから、繁殖に対して卵巣なり、精子なりというところに影響が出るというのが大きい議論なのかなとは思って拝聴していたのですけれども、いかがでしょうか。

○ 上路座長

ほかに候補の所見はありますか。

○ 赤池副座長

筋は入れたほうがよくないですか、骨格筋です。

○ 上路座長

ありがとうございます。骨格筋を追加すること。

○ 堀部課長補佐

骨格筋の萎縮。

○ 上路座長

では、それで、一応、毒性のプロファイルはいいとして、その次に動かしてください。

○ 堀部課長補佐

29 行目からの記載ぶりについて、どこまで書いて、どこからを削るかという。繁殖能のところですか。

○ 上路座長

29 行目だけですかね、ここで書くとしたら。堀本先生、いかがですか。代謝物 M3 までは考えられた、ここまでは書けるのですけれども、どうでしょうか。

○ 堀本専門委員

特になければ書いてもいいのかなと。

○ 上路座長

納屋先生、いかがですか。

○ 納屋専門委員

構いません。

○ 上路座長

そうすると、機序検討試験の結果、雄の繁殖能への影響の主な原因物質は M3 と考えられたというところまで、その次も書ける。

○ 堀本専門委員

ステロイド合成のところまでは事実としてよろしいのですかね、そのへんは。

○ 上路座長

であることが示唆された。そこまでいいのですかね。それでは 32 行目まで。ありがとうございます。

その次は。

○ 横山評価専門官

ADI についてです。75 ページをお願いいたします。こちらに幹事会に出されたときの ADI の案として案 1 です。こちらはラットの併合試験の雌の NOAEL を根拠に、安全係数を 200 としたもので提案されておりました。幹事会の折に吉田先生からは、神経の影響でないということであれば、そんなに大きな安全係数はいらぬのではないかという御意見、西川先生からは組織変化を伴う神経毒性ということであれば、重篤な有害影響では

ないかというような御意見をいただいていた経緯がございました。西川先生からは追加の安全係数を 10 ということで御提案があります。

今回、事務局のほうで御提案差し上げたのは、併合試験の案 1 は雌のほうを根拠にしたものなのですが、評価書をお戻りいただきまして 39 ページになるのですが、雄のほうの 7 ppm の摂取量が 0.3、雌が 0.4 になります。雌のほうは 7 ppm で NOAEL がとれているということで、雄のほう、LOAEL の 0.3 を根拠に 200 ということで、この案となっております。また、ここに御提案できなかったのですが、37 ページ、38 ページの併合試験ですが、こちらはラットの試験で 5 ppm で NOAEL がとれているということで、御検討いただく際のもう一つの案といたしまして、ラットの慢性/発がん性併合試験の①を根拠にして、こちらの 5 ppm の摂取量が 0.21 ですので、最小無毒性量 0.21 で、無毒性量がとれておりますので安全係数を 100 という案を一つ御検討いただければと思います。

そして、この検討に当たりまして 74 ページに戻るのですが、2007 年の確認評価第一部会で要求事項が出されたものに対する回答を確認する必要があるということで、これは併合試験の 7 ppm の LOAEL 所見について確認がされたものです。こちらについては、今日、回答を事前にお送りさせていただいたものと同じものですが、机上配布資料 1 として机上に配布させていただいております。

こちらは所見の程度ごとに分けて検討がされておまして、机上配布資料の一番最後のページになりますが、すみません、11 ページです、少し網かけで見にくいのですが、7 ppm の影響については大部分が軽微ないし軽度な変化で、病変の程度中等度以上の病変の増加は高用量群のみに観察されたので、7 ppm に見られた変化は検体投与の影響の見られる境界用量の変化であろうというような回答が出てきているところでございます。これら所見の重篤度なども含めて、まず、設定根拠とする無毒性量または最小毒性量にどこをとればよいかということ、安全係数について御審議いただければと思います。

○ 堀部課長補佐

多分、今の説明は 78 ページの表で二つを並べて御覧いただいたほうが早いかなと思います。発がんの併合試験の 1 本目と 2 本目、ラット、どちらにしてもこの二つの試験が低くなるのですが、2 本目の試験は雄で NOAEL がとれない、ただ、1 本目の試験というのが 5 ppm のところで NOAEL がとれていて、その上が公比 10 でとられているので、7 ppm というのが本当に LOAEL で、それから随分離れたところに NOAEL があるのか、この近傍で NOAEL がとれるのか、そのあたりが決まってくると安全係数の議論がスムーズにいくのかなと思います。よろしくお願ひします。

○ 上路座長

ありがとうございました。

まず、問題なのは 39 ページに示されたラットの併合試験のところの 7 ppm、ここが無毒性量というのがとれていないと。ただし、その症状というのは軽微であるということ

が一つ、この値をとれば安全係数を幾らか掛けなくてはいけないのだけれどもという一つがあります。それと、もう一つ、今、事務局のほうから御説明がありましたけれども、ラットの種類が違うのですけれども、同じようなラットの試験があって、その中で 5 ppm、先ほどの用量よりも低い用量のところでは雄が 0.21、雌が 0.25 という値で、これでこのところが無毒性量という形でとれているということで、もし、こちらをとれば安全係数を掛けなくてもいいのではないかという御判断だと思います。ここに対してどちらを採用するかということになるかだと思います。何か説明が悪いでしょうか、納屋先生。

○ 納屋専門委員

よくわかりました。最初の三枝先生が部会長をやられたときの追加資料要求で病理の所見を確認しようと、重篤度を確認しようということで、その回答が来ていて、その回答次第では 5 ppm が無毒性量、慢性毒性試験の無毒性量として成り立つのではないかなということなので、それを含めて、ここで御議論いただければと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。義澤先生。

○ 義澤専門委員

2年間のラットの②番目の試験で、7 ppm で骨格筋の変化が見られていますけれども、病理組織学的には軽微な変化だろうと思います。この骨格筋の変化は申請者も考察していますように、恐らく神経系の筋萎縮だろう、末梢神経の変性に関連したものだろうと私も推察しています。だから、non GLP の試験ですけれども、可能ならば①番の試験で、5 ppm で ADI を設定できるのではないかと思うのですが、相磯先生、いかがですか。

○ 相磯専門委員

私も②番の試験では、7 ppm というのは筋肉の萎縮、衛星細胞過形成というのは非常に NOAEL に近いところの非常に軽微な変化だと思います。したがって、①番の試験で 5 ppm で影響がないということならば、5 ppm というものを採用していいかと思います。ただ、この剤ですけれども、イヌの試験でも神経毒性が認められているので、単にこれは背景病変を増幅したというだけではなくて、高用量あるいはもう少し下あたりでも、この剤による神経毒性はあると思います。

○ 上路座長

ですから、それは毒性所見として、こういう毒性があるということを示しておけばいいということですね。

○ 相磯専門委員

そうです。

○ 上路座長

津田先生、今の ADI の考え方は。

○ 津田専門委員

今の説明を聞いてそれだと、僕も前にこの部会にいなかったこともあって、少し勘違い

していました。というのは、①と②で見ている毒性指標が違うのではないかと一瞬思っていましたので、西川先生の案でいいのではないかと思いましたが、今の説明を聞いていますと同じものを見ているということです、今の説明でいいと思います、僕の勘違いです。

○ 上路座長

赤池先生。

○ 赤池副座長

私もこの①のほうを採用するというのでいいのではないかと思います。

○ 上路座長

ほかの先生方、(2)、37 ページのラットの①の試験でいいという、今、大勢がきているのですけれども、それでよろしいでしょうか。

○ 三森委員

私も基本的には今の御意見の案 3 で良いと思います。ここに到達した根拠を明確に書いておかないと、なぜ、これになったのかがわからないので、食品健康影響評価のところの ADI 設定のところに理由を明記しておくべきですそれと、事務局にお伺いしたいのは、①の 2 年間の慢性毒性/発がん性試験のデータが 1980 年にあつたにもかかわらず、78 ページのところを見ると、EU、米国、豪州は全部斜め線が引っ張ってあります。これは評価しなかったということですか。

○ 堀部課長補佐

私たちがとれた情報では、詳細がわからなかったので記載をしなかったというだけです。

○ 三森委員

そういうことですか。別段、これを無視してということではないのですね。

○ 堀部課長補佐

どういう評価をされたかがわからないので、わからないところには何も書くことができないところは、わかりませんという意味で斜線を引きました。

○ 三森委員

わかりました。そういうことであれば、今回の①の 2 年間の慢性毒性/発がん性の NOAEL から ADI 設定、セーフティファクターは 100 ということで、私も良いのではないかと思います。

○ 上路座長

ありがとうございます。

大勢として今のような 2 年間の慢性毒性/発がん性 (ラット) の 5 ppm という雄の 0.21 ですか、この値に安全係数 100 ということでということで、大体、皆さんの合意がされたと思うのですけれども、そういう形でよろしい、もし、それにした場合には、今、御指摘がありましたように、なぜ、その試験をとったのかということ、これは既にいろんなところで評価書で書かれていますので、その書き方でやっていただきたい。

○ 堀部課長補佐

今回の LOAEL の所見でなくて、その下の NOAEL をとるときの理由なのですが、今回、骨格筋の萎縮等の所見は、同用量群で認められた骨格筋の萎縮等は軽微なものであったことから、7 ppm というのが NOAEL 近傍であると考えられた、というようなことを文章に起こささせていただけば。そういう論理でよろしいですか。

○ 上路座長

よろしいです。

○ 堀部課長補佐

わかりました。また、文面は御相談させていただきます。

○ 上路座長

ということ、ADI 設定までさせていただいたということになります。それで、申請者に……。

○ 堀部課長補佐

摂食忌避の問題と、それから、32 ppm での死亡例に関する所見、二つ、宿題をいただいております。それも含めて、また、後ほど取りまとめさせていただいて、それから、今の結論部分とかも書きぶりがありますので、また、御確認をいただければと思います。上路先生、1 点だけ、暴露対象物質は親だけでよろしいですね。

○ 上路座長

結構です。それでは……。

○ 平塚専門参考人

すみません、構造、イミン。

○ 堀部課長補佐

構造式の確認です、すみません。

○ 上路座長

ということで、何とか終わりました。ありがとうございました。

あとは事務局のほうで文章のつくり直しをして、皆さんのほうに回してください。それと、一応、申請者のほうに確認をとるものとはとっていただいて、それで、その結果……。

○ 堀部課長補佐

その回答の確認は先生方、メールでよろしいですか。

○ 上路座長

結構です。ADI が決定されたということで終わらせたいと思います。どうもありがとうございました。

○ 堀部課長補佐

次回日程だけ言わせてください。この部会ですけれども、次回は 11 月 21 日の水曜日でございます。幹事会は 10 月 26 日、金曜日でございます。どうぞよろしくお願ひします。

すみません、お忙しいところ、口を挟みましたが、以上です。

○ 上路座長

どうもありがとうございました。御協力をありがとうございました。何とか終わりました、ありがとうございました。