

食品安全委員会農薬第三専門調査会

第7回会合議事録

1. 日時 令和3年1月18日（月） 14:00～17:10

2. 場所 食品安全委員会 中会議室（Webシステムを利用）

3. 議事

- (1) 農薬（セダキササン、フェナリモル）の食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

（専門委員）

松本座長、小澤専門委員、久野専門委員、栗形専門委員、古武専門委員、
中島専門委員、山手専門委員、山本専門委員、若栗専門委員、渡邊専門委員

（専門参考人）

増村専門参考人、義澤専門参考人

（食品安全委員会）

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

（事務局）

小川事務局長、鋤柄事務局次長、近藤評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、
中井専門官、塩澤係長、藤井専門職、町野専門職、瀬島専門職、海上技術参与、
柳澤技術参与

5. 配布資料

資料1 農薬に関する専門調査会での審議状況一覧

資料2 セダキササン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 フェナリモル農薬評価書（案）（非公開）

資料4 論点整理ペーパー（非公表）

資料5 食品安全委員会での審議等の状況

机上配布資料 セダキササン参考資料（非公表）

机上配布資料 フェナリモル参考資料（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第7回農薬第三専門調査会を開催いたします。先生方には、お忙しい中、御出席いただき、ありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、新型コロナウイルス感染症のまん延防止のため、Web会議システムを利用して参加いただく形で行います。

本日は、農薬第三専門調査会の専門委員の先生方10名、専門参考人の先生方2名に御出席いただいております。平林先生は急遽御欠席との御連絡を頂きました。

食品安全委員会から3名の委員が出席でございます。

それでは、以後の進行を松本座長にお願いしたいと思います。

○松本座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（セダキサン、フェナリモル）の食品健康影響評価についてです。

開催通知等で御連絡いたしましたように、本日の会議につきましては、非公開で行いますので、よろしくお願ひします。事務局より資料確認をお願いします。

○横山課長補佐

ただいま座長から御説明いただきましたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知り得ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については漏らすことのないようお願いいたします。

資料でございますが、お手元に、議事次第、農薬第三専門調査会専門委員名簿のほか、

資料1として、農薬に関する専門調査会での審議状況一覧、

資料2として、セダキサン農薬評価書（案）、

資料3として、フェナリモル農薬評価書（案）、

資料4として、論点整理ペーパー、

資料5として、食品安全委員会での審議等の状況。

また、机上配布資料を合計で6点御用意しておりました、まず、机上配布資料1-1がセダキサンの参考資料。机上配布資料2-1、2-2、2-3、2-4、2-5が、フェナリモルの参考資料になってございます。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申し付けいただきたいと存じます。もし不足等に気づかれましたら、チャット機能等を通して、お知らせいただければと思います。

また、本日はWeb会議形式で会議を行いますので、注意点を3点お伝えいたします。

1つ目、まずカメラは基本的にオンにさせていただきますようお願いいたします。また、マイクは発言者の音質向上のため、発言されないときはオフにさせていただくようお願いいたします。

2つ目、発言時の内容ですが、御発言いただく際は、お手元の意思表示カードの「挙手」と記載されたほうをカメラに向けてください。万が一、映像機能が途中で機能しなくなる

などの障害がございましたら、挙手機能を使用して挙手いただくことが可能です。事務局又は座長が先生のお名前をお呼びしましたら、マイクをオンにして、冒頭にお名前を発言いただいた上で御発言を開始いただき、発言の最後には「以上です」と御発言いただいて、マイクをオフとするという形で御発言をお願いいたします。

3つ目、接続不良時ですが、カメラ表示を切ることで比較的安定した通信が可能となる場合がございます。画面下のビデオを停止というようなボタンがございますので、そちらをクリックいただくと、オン、オフができます。それでも状況が変わらず、議論内容が分からない状況が続くようでしたら、お手数ですがチャット機能を使用して、状況を御連絡ください。

以上、Web会議における注意事項となります。どうぞよろしくお願いいたします。

○松本座長

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○横山課長補佐

本日の議事に関する専門委員の調査審議等への参加に関する事項について御報告申し上げます。

本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいません。

○松本座長

先生方、提出いただいた確認書について、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、農薬（セダキサン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○町野専門職

それでは、よろしくをお願いいたします。資料2をお願いいたします。農薬評価書（案）セダキサン（第2版）でございます。

表紙に記載の【事務局より】を御覧いただければと思います。今回は農薬取締法に基づく農薬登録申請（新規：てんさい）の申請に係る評価依頼に関して、評価をお願いするものとなっております。

今回新たに提出された試験としまして、下に記載された試験が追加されてございますの

で、これらの試験について御確認の上、食品健康影響評価の記載内容変更の必要があるかどうか御検討をお願いできればと考えております。

それでは、審議の経緯を御説明いたします。4ページをお願いいたします。第1版につきましては、2014年に評価がなされております。この際にADI、ARfDを設定いただいております。今回は第2版関係ということで、4行目でございますけれども、昨年の11月に要請事項の説明があったものでございます。

続きまして、剤の概要でございます。8ページをお願いいたします。セダキサンは、用途は殺菌剤でございます。化学名、分子式、分子量、構造式につきましては、8ページ、9ページにわたって記載のとおりでございます。

9ページの6行目を御覧いただければと思います。「開発の経緯」でございます。セダキサンは、ピラゾールカルボキサミド系殺菌剤となっております、コハク酸脱水素酵素阻害剤ということでございます。セダキサンはシス-トランス異性体を有しております、どちらも殺菌効果を示すと考えられるものとなっております。海外でも基準があるということでございます。

続きまして、試験の概要に入らせていただきます。10ページをお願いいたします。

まず動物体内運命試験、9行目からでございます。今回、動物体内運命試験につきましては、新たに追加されたデータはございません。評価書のほうに反映が間に合いませんでしたけれども、古武先生のほうから、特に追加のコメントはない旨を頂戴しております。動物体内運命試験に関しましては、ほかに先生方からコメントを頂いたところはございません。

続けて、植物のほうも説明をしてよろしいでしょうか。

○松本座長

お願いします。

○町野専門職

そうしましたら、19ページをお願いいたします。4行目から「植物体内運命試験」でございます。今回、植物体内運命試験、環境中のほうは、水中運命試験につきましては、今回、新たに追加されたデータはございません。

追加の試験としましては、土壌吸脱着試験が追加されております、そちらの結果を追記しております。該当箇所としましては、24ページをお願いいたします。9行目のところ、(5)土壌吸脱着試験でございます。今回追加された試験の結果を表17の下の2行のところに追記しております。

また、【事務局より】としまして、土壌分類に関しまして、報告書を基に記載した旨をお知らせしております、渡邊先生のほうから御了解のコメントを頂いております。御確認いただければと思います。

続きまして、26ページをお願いいたします。7行目から作物等残留試験でございます。今回、国内の作物残留試験はてんさいのデータが追加されております、そちらを9行目

～14行目に記載しております。結果としましては、セダキサンを分析対象化合物としまして、いずれも定量限界未満という結果でございました。13行目からなおとしまして、可食部において、セダキサンは定量限界未満であったことから、推定摂取量は算定しなかったというふうに記載をしております。御確認いただければと思います。

作物等残留試験まで、御説明は以上でございます。よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。まず、10ページからの動物体内運命試験ですけれども、特に追加されたデータはありませんということと、古武先生から特に意見等はありませんというメールを頂いた旨でしたけれども、ほかの先生方、古武先生を含めて、何か御追加はございますでしょうか。よろしいでしょうか。

では、特に御追加等はないようですので、そうしますと、19ページの植物体内運命試験ということになります。ここも今、御説明いただきましたように、24ページの土壌吸脱着試験が追加されたということと、26ページの作物残留試験が一部追加されたということで、事務局より修文していただいていますけれども、特に渡邊先生からは御意見がなかったようですが、御追加等はございますか。渡邊先生。

ありがとうございます。特に追加等はないようですので、動物及び植物の結果について、ないようでしたら、次に進んでいただけたらと思います。

○町野専門職

そうしましたら、毒性のパートのほうに入らせていただきます。

27ページをお願いいたします。1行目から急性毒性試験でございます。今回、SDラットを用いた急性経口、急性経皮、急性吸入試験が追加提出されてございますので、その結果を表19にまとめております。結果としましては、既提出であったWistarラットの試験とLD₅₀等は特に変更がないようなデータでございます。

こちらに関しまして、急性経口試験、投与量5,000 mg/kg体重という試験結果でございますけれども、ARfDには影響が及ばないかなと考えておりますが、念のため御確認をお願いしておりました。松本先生、平林先生、久野先生からコメントを頂いておまして、ARfDに影響しないということで頂いております。こちらを御確認いただければと思います。

続きまして、29ページをお願いいたします。追加された試験としまして、2行目に記載の刺激性・皮膚感作性試験でございます。今回新たに眼に対する刺激性の試験が追加されてございますけれども、結果としましては、眼結膜に対する軽度の刺激性ということでして、本文の記載は特段修正していない旨、御確認をお願いしておまして、いずれの先生方からも了解と御同意の旨を御連絡いただいております。

急性毒性試験につきましては、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。今、御説明いただきましたように、急性毒性試験については、

ラットの試験が追加されていますけれども、いずれも用量の非常に高いところでの症状があるだけという結果でした。特にこの点について、内容についてのコメントは頂いていません。

次に急性神経毒性試験があつて、追加されたのは刺激性試験ですけれども、眼の結膜に軽度の刺激性が認められたという結果でございました。これらを全部含めまして、急性参照用量は設定されていますけれども、これらの結果から影響があるでしょうかという事務局からの質問に、いずれの先生方からも、ARfDには影響しないと思いますという意見を頂いています。

義澤先生はいかがでしょう。

○義澤専門参考人

特にコメントはありません。

○松本座長

ありがとうございます。そういうことで、急性毒性については、追加の内容が記載されていますし、それに対するコメントもありませんし、ARfDにも影響しないということだと思います。以上でよろしいでしょうか。よろしければ、亜急性試験のほうをお願いします。

○町野専門職

それでは、30ページをお願いします。亜急性毒性試験でございます。

まず、【事務局より】といたしまして、ADI設定根拠であるラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験におきまして、最小毒性量で肝肥大を認められておりますけれども、同用量で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められていることから、肝肥大ガイダンスの見直しを行わなかった旨、御検討をお願いしております。いずれの先生方からも御同意のコメントを頂いております。

試験ですけれども、亜急性毒性試験に関しましては、今回追加の試験はございませんで、1点だけ、33ページをお願いいたします。(7)90日間亜急性神経毒性試験でございます。こちらの用量設定試験としまして、ドシエのほうに28日間亜急性神経毒性試験の記載がされてございましたけれども、用量設定試験ということなどから、前版の審議と同様に評価書案には記載しない案とすることとして、先生方に検討をお願いしておりました。先生方からも、それにつきまして御同意の御意見を頂戴しております。

亜急性毒性試験に関しましては、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。今、御説明を頂きましたように、まず慢性を含めてですが、ARfDの設定根拠のラットの2年の試験で、肝肥大が認められていますけれども、同用量で甲状腺ろ胞上皮細胞肥大が認められているので、肝細胞肥大のガイダンスに沿った見直しは行いませんでしたという全体の御説明がありました。

亜急性試験は特に追加はありませんけれども、33ページの一番下ですが、用量設定試験

があるけれども、これは評価書には記載しないことにしましたということで、これは先生方全員から、それで良いと思いますという同意の意見を頂いています。特にほかにないと思うのですが、亜急性試験は先生方、よろしいでしょうか。

よろしいようでしたら、慢性試験のほうをお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、34ページの23行目から慢性毒性試験及び発がん性試験でございます。今回、追加等はありません。後ほど御説明いたしますけれども、慢性毒性試験/発がん性併合試験、それから、発がん性試験におきまして、腫瘍が認められておりまして、そちらのメカニズム試験がその他の試験として提出されておりますので、そちらを後ほど御説明いたします。

慢性毒性試験に関しましては、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。慢性及び発がん性試験についての追加の資料はございませんということですが、この後また発がん性に関する評価については、いろいろとその他試験が出てくると思いますので、そこで御検討をよろしくお願いします。追加等、先生方はないということですのでよろしいでしょうか。

よろしければ、次をお願いいたします。

○町野専門職

それでは、38ページをお願いいたします。生殖発生毒性試験になります。今回、発生毒性試験のウサギの試験ですが、代謝物ABで実施された試験が追加されておりますので、そちらを追加しております。山手先生から御了解のコメントを頂いております。

試験ですけれども、40ページをお願いいたします。10行目でございます。こちらが代謝物ABを用いた試験の結果でございます。本試験におきまして、1,000 mg/kg体重/日投与群の母動物で死亡及び流産の頻度増加、体重増加抑制、摂餌量減少が認められておりまして、胎児では、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったことから、無毒性量は母動物で300、胎児で1,000という案としております。催奇形性は認められなかったとする案としております。

こちらの試験に関しまして、事務局から1点御確認をお願いしております。今回、胎児の結果にもありますけれども、【事務局より】の中の表に奇形及び骨格変異の統計学的有意な増加が認められたところをまとめて記載をしております。表中ですけれども、投与量のところは0~1,000までございまして、1つの欄に数字が3つ書かれているかと思っておりますけれども、各投与群で使った匹数が異なることから、左の数字から所見がみられた胎児数、括弧内がその腹数、右側の数字が、所見がみられた胎児の割合、腹当たりのパーセントで示してございます。

こちらは、いろいろな所見が統計学的に有意なところを星印で示しておりまして、報告書のほうでは、その用量相関性が認められないことですか、背景データでも認められる

変化ということですので、この系統では頻繁にみられる変異であることから、毒性所見としないということで報告されておりました、そちらを基に評価書案は記載しておりますけれども、背景データの範囲を逸脱している所見も含まれてございまして、背景データを一番右の欄に記載しております、平均値と範囲を示させていただきました。このような状況でしたので、こちらの扱いについて、先生方に御確認をお願いしておりました。

先生方のコメントは、41ページの真ん中からでございます。まず、山本先生から、背景データから大きく逸脱し、用量相関性があると思われるところとしまして、「300 mg/kg体重/日投与群の胎児胸骨分節不完全骨化」、「1,000 mg/kg体重/日投与群の頸椎体不完全骨化を減少させた」が該当するのではないかとということで頂いております。

八田先生からは、頸椎体の不完全骨化の1,000 mgのところだけが、発生率が増加したと言っても良いのではないかとということでコメントを頂いております。

栗形先生からは、1,000 mgは毒性が強くて、母体はかなり影響を受けているということで頂いております。そのような状況で、残った腹での胎児所見が用量相関性を示していないことはあり得ますということです。それを加味すると、催奇形性なしと判断できるのではないかとということでコメントを頂いております。このようにコメントを頂いておりますので、こちらの試験に関しまして、胎児の無毒性量ですとか催奇形性について御議論をお願いできればと考えております。

生殖発生毒性試験までは、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。生殖発生毒性試験については、今、御説明のとおり、40ページの10行目からのウサギの発生毒性試験が追加されていますが、これは原体ではなくて、代謝物ABについてのものであります。事務局からの奇形あるいは変異を含めて幾つかの変化が、この表にあるようにみられているのですけれども、バックグラウンドデータ、背景データ等と見比べると、私も専門外ですけれども、なかなか微妙な数字が並んでいるなという気がしています。

先生方から頂いた意見は、今の御説明のとおりで、山本先生からは、胎児胸骨分節不完全骨化が300 mgで、頸椎体不完全骨化が1,000 mgで減少したということを書いてはどうかということと、今日はお休みですけれども、八田先生からは、頸椎体不完全骨化の1,000 mgを発生率が増加したと言っても良いという意見。栗形先生からは、1,000 mgは毒性が強いので、胎児の所見は用量相関を示していないことがあり得ますという意見で、若干ニュアンスが先生方で違うのですが、山本先生から、それぞれ順に御追加いただけるでしょうか。

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

山本でございます。三者三様の御回答が出てしまいましたが、私はデータから見て一番厳しい見方をしているところですが、栗形先生が細部にわたってデータをチェックしてく

ださっているのですが、栗形先生の御意見が妥当かなくらいですが、栗形先生の御意見も伺いますが、先生の御意見に従えば、微妙ではありますが、影響なしとしてもいいかなとも思います。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。

栗形先生、よろしくお願いします。

○栗形専門委員

栗形です。言葉足らずだったのですけれども、まず、この試験がとても不思議な試験で、4群構成なのですけれども、コントロールが60からスタート。2群、3群が25腹、4群が35腹です。こうした大規模な試験の場合、帝王切開ができる日にちと時間が限られていますので、動物実験は五月雨式に行います。多分、彼らも五月雨式に、情報から見るとやっているのですが、パート1の動物が入った時点で不妊の動物が非常に多くて、多分焦って対照群と高用量群1,000 mgを足したのではないかというふうに見受けられる交配成績です。

そうしますと、とにかくこの試験はウサギですので、自然交配をしていると書いてありますから、雄のウサギと自然交配をさせて、交尾、排卵をさせて、雌の妊娠ウサギを得ているのですけれども、その交尾率が非常に悪いので、多分、雄のウサギの状況が悪いのか、とにかく動物実験の普通の投与する以前の問題、飼育状況やウサギの状況が何かあまりよくないなというふうな印象で、まずスタートしています。

それで、高用量群の1,000は非常に毒性が強くて、死亡、流産、切迫と殺をする母動物数が非常に多いので、結果として用量相関性を示さない、もともとコントロールの胎児数が、60腹がスタートで、四十何腹が最後は妊娠しておりますが、そもそも母動物の母数の値が違うので、用量相関性にならなくても、この場合は仕方がないのかなというふうに思っています。

その次に、各個体の異常と奇形の型と頻度を精査してまいりますと、胎児体重に影響がないにもかかわらず、骨化不全がある。その場所が頸椎か胸椎ということであると、これは普通、起こり得るかなというふうに見ていきます。胎児体重が小さければ、胎児の発達遅延だろうというふうに関係して考えやすいのですけれども、頸椎の骨化不全、あるいは胸骨は特に最後に骨化するので非常にデータがばらつくということから、私は申請者が考えたとおりに、特にこれは催奇形性を示すデータではないというふうに判断いたしました。背景データから比較すると、というふうになりますけれども、背景データも引用の仕方が非常に難しいので、この認められた胎児の形態異常の所見から考えると、重篤なものではないというふうに判断して、私は評価書案どおりというふうに御提案をしました。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。これは影響ではないということでもいいのではないかというこ

とですけれども、この点について、どなたか。

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

山本でございます。栗形先生の詳しい御意見を伺って、今、考えましたが、そのような背景から考えると、事務局の御提案どおりに、催奇形性はないというふうに判断するという形で良いかと思えます。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。それでは、ここの(4)の発生毒性、代謝物AB、ウサギの試験については、事務局案のとおりの結果で、無毒性量は母動物で300 mg/kg体重、胎児で1,000 mg/kg体重、そういう結果で先生方はよろしいということですね。ありがとうございました。ほかに何か御追加等はございますか。よろしいでしょうか。

よろしければ、遺伝毒性のほうをお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、資料の41ページをお願いいたします。

3行目から13. 遺伝毒性試験でございます。今回、原体を用いた*in vivo*のUDS試験、原体混在物4を用いた復帰突然変異試験が追加提出されております。まず、原体の試験に関しまして、表39にまとめております。一番下のところが追加したUDS試験でございまして、結果は陰性となっております。また、原体混在物につきましては、その下の42ページ~43ページにわたっております、表40にまとめてございまして、こちらも資料の一番下に記載をしております、結果としては陰性となっております。

こちらは対象の欄のところ、大腸菌の株のところを若栗先生と増村先生に株の名前について修正を頂いております。また、若栗先生から、復帰突然変異試験、今回追加されたものを含めまして、既提出である原体の試験、代謝物ABにて実施されております試験に関しまして、大腸菌株が3つとも同じということですので、そちらの株につきましても統一を頂いております。また、処理濃度、投与量のところも、原体の試験に関しましては、書き方がこちらだけ違っていたということですので、こちらについても同じように修正することで対応を頂いております。御確認いただければと思います。

遺伝毒性試験に関しましては、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。遺伝毒性試験については、41ページからですけれども、追加されたのは、*in vivo*のUDS試験の原体混在物の復帰突然変異試験でございます。結果は、いずれも陰性ということでしたけれども、表39につきまして、若栗先生、増村先生から修正を頂いております。結果としては全て陰性ということなのですけれども、何かお二人の先生方、御追加はございますでしょうか。

増村先生、どうでしょうか。

○増村専門参考人

増村です。追加の試験を含めて、全て陰性ですので、遺伝毒性については問題ないと思います。修正いただいた点も、これでいいのではないかと思います。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

若栗先生は、いかがでしょうか。

○若栗専門委員

若栗です。内容に関しましては全て陰性なので、問題はございません。記載ぶりについては、一度合わせたほうがいいかなということで、記載を合わせさせていただきました。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。それでは、特にほかはないようでしたら、次のその他試験をお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、43ページをお願いいたします。3行目からその他の試験でございます。

まず、(1)の試験は、既提出の試験でございますけれども、44ページの4行目と5行目のところですね。テストステロンの水酸化酵素につきまして、中島先生から修正を頂いております。こちらは追加の試験にも出てくる酵素でして、そちらに合わせた修正を頂いております。

追加の試験としましては、46ページをお願いいたします。8行目からございまして、今回、子宮腫瘍の発生機序検討試験、肝臓腫瘍の発生機序検討試験、甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響検討試験がそれぞれ追加されてございます。

まず、(2)子宮腫瘍の発生機序検討試験について御説明いたします。こちらは2年間のラットの併合試験におきまして、3,600 ppm投与群の雌で子宮腺癌の発生頻度増加が認められたことから実施されたものでございます。

まず、1つ目の試験といたしまして、47ページの1行目から子宮肥大試験が実施されております。卵巣を摘出したラットで子宮への影響をみた試験ということでございます。こちらに関しましては、子宮の重量及び肉眼病理検査におきまして、投与による影響は認められなかったと記載をしております。本試験条件下でセダキサンは、子宮に対してエストロゲン様作用を示さなかったと記載をしております。

続きまして、その下、2つ目の試験としまして、血中プロラクチン等濃度測定試験でございます。こちらは、2年間の併合試験のラットの52週と殺群における雌ラットの血清を用いまして、プロラクチン、レプチン、アディポネクチンの濃度が測定されたものでございます。

結果は表45に記載がございますけれども、まず、プロラクチンについては個体差が大きく、検体投与による影響を評価することはできなかった。レプチンに関しましては、用量増加に伴って減少する傾向が認められておりますけれども、統計学的有意差は認められて

いないところがございます。アディポネクチンに関しましては、検体投与による影響は認められなかったというふうに記載しております。

続きまして、48ページ、5行目から3つ目の試験として、チロシンヒドロキシラーゼ蛋白及びmRNA発現量測定試験でございます。こちらは2年間の併合試験の主群におけます、雌ラットの視床下部の標本を用いまして、免疫組織化学的検査、*in situ*ハイブリダイゼーションによりまして、隆起漏斗系ドーパミン作動性ニューロンのチロシンヒドロキシダーゼの蛋白、mRNAについて測定したものとなっております。

結果は表46に記載をしております、蛋白のほうにつきましては、用量相関性は明確ではないものの、投与群で有意な増加が認められておりまして、mRNAにつきましても、3,600 ppm投与群で統計学的に有意な増加が認められております。こちらの試験に関しまして、1点修正の確認をお願いできればと考えております。

今、7行目～12行目のところに試験の条件を記載しているかと思えますけれども、最後のところですね。「チロシンヒドロキシラーゼの蛋白量及びmRNA発現量が画像解析により定量された」と記載しておりますけれども、結果としては表46に示しておりますとおり、染色面積で示されておりました、実際に重量等は測っていないということもございまして、「定量」という言葉を少し修正させていただければと思ひまして、口頭で申し上げまして大変恐縮ですけれども、修正案としまして、「チロシンヒドロキシラーゼの蛋白及びmRNAの発現レベルについて画像解析により検討された」というような修正をさせていただかないかということで御確認をお願いできればと考えております。よろしく願いいたします。

続きまして、4つ目の試験、48ページの25行目からドーパミン受容体結合試験でございます。こちらはセダキサソにドーパミン受容体に結合能があるかというのを調べた試験でございますけれども、結果としては、結合作用は認められなかったという結果でございます。

続きまして、5つ目の試験としまして、49ページの4行目から性周期確認試験でございます。こちらは13週間の亜急性の試験、2年間の併合の試験の雌ラットの膣、子宮、卵巣の標本を用いまして、各個体の発情周期段階を分類したという試験でございます、主に膣標本の特徴から分類がされているというものでございます。結果としましては、表47に記載がされております。

まず、投与52週までのラットにつきましては、発情周期の分類について対照群と検体投与群の間で明確な差は認められなかったという結果でございます。投与53週を超える高齢のラットの結果が表47の結果でございますけれども、主に断続的偽妊娠又は連続非発情が認められたという結果でございます、3,600 ppm群では、対照群に比べて断続的偽妊娠、膣粘液形成化の発現頻度が低く、連続非発情の発現頻度が高かったと記載をしておりますけれども、しかしながらとしまして、発情周期性の有無を病理組織学的検査で判断することは困難と考えられたということも本文中に記載しております。御確認いただければと思

います。

以上が、子宮腫瘍についての発生機序の試験でございまして、まとめを50ページ。失礼しました。5つ目の性周期確認試験につきまして、表47の値ですけれども、そちらを報告書に沿った個体数を書いております。

戻りまして、発生機序に対するまとめでございまして、50ページの3行目に記載をしております。今回、各試験が実施されてございまして、ドシエのほうにもメカニズムに関する考察が申請者から出されてございまして、試験結果を見ますと、メカニズムとして、プロラクチンの低下などが認められてございまして、試験からは子宮腺癌の発生メカニズムは明らかにならなかったとのまとめ案を記載しております。

こちらに関しまして、松本先生から「発生機序は明らかにならなかった、とする案が良いと思います」ということで頂いております、平林先生、久野先生、山手先生、義澤先生からも同様の御意見を頂戴しております。

続けて、肝臓腫瘍も説明してよろしいでしょうか。

○松本座長

一旦ここで切っていいですか。

○町野専門職

それでは、よろしくお願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。今、事務局から御説明がありましたように、43ページから、その他試験が実施されているのですけれども、このセダキサンは、ラットの2年の試験で、子宮腺癌が261 mg/kgの用量で認められたということ。肝臓については、マウスの1年半の試験で肝細胞腺腫と肝細胞癌の合計数で有意差がある結果が得られています。その他試験として、まずラットで認められた子宮腺癌に関連する実験が幾つか、今、御説明していただいたとおり、行われているということです。

43ページから見ていきます。まず字句の修正ですけれども、44ページの4行目、5行目にテストステロンに関する記載で、中島先生から御修正を頂きました。今、事務局から御説明がありましたように、ほかの試験と併せて、このように記載しましたということですが、中島先生、これはこれでよろしいでしょうか。ありがとうございます。まず、1については、御指摘はその点だけでございました。

次が、2の子宮腫瘍の発生機序に対する試験が幾つかなされています。今、御説明がありましたように、47ページの②の試験でレプチン濃度の低値が投与によって認められたということがありましたけれども、全体には、腫瘍に関連するような変化というのはみられなかったという御説明があったかと思えます。

字句の修正が事務局からありまして、それは48ページの③の試験の11行目、12行目のところです。11行目の真ん中辺りからです。蛋白及びmRNAの発現レベルが画像解析により定量ではなくて、検討されたというふうに言われましたでしょうか。そういう文に修正し

たいということでしたけれども、ここはこれでよろしいでしょうか。何か意見で御追加はありますか。よろしいですか。ありがとうございます。

特にないようですので、それと、子宮腫瘍に関する追加の試験が①～⑤まで5つ試験が行われていますけれども、レプチン濃度の低値を示した以外、はっきりした変化が認められませんでしたので、50ページの3行目から、セダキサン投与によるラットの子宮腺癌発生機序に対するまとめという文章がありまして、子宮腺癌の発生機序は明らかにすることができなかつた。こういう結論にしましたということで、この点については事前に事務局より質問があって、毒性の先生方からは、これで良いと思いますということですが、何か御追加等がありますか。山手先生、よろしいですか。

○山手専門委員

山手ですけれども、いろいろ検討されて、よく分からなかつたということですが、これはWistarラットですけれども、ラットは子宮に腺癌が出ること自身、通常は自然発生であっても稀なことなのです。そういう意味では、議論としては、検体投与によって9例が増加したというのは、やはり気にはなるということで、私のコメントとさせていただきます。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。ほかに先生方、何かお気づきの点などはありますか。よろしいですか。

特にないようですので、それでは、肝腫瘍の発生機序検討試験のほうをお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、評価書案の50ページをお願いいたします。12行目から肝臓腫瘍の発生機序検討試験を記載しております。試験としましては、2年間の併合試験のラットでは、雄で変異肝細胞巢の発生頻度増加、マウスの発がん性試験につきまして、7,000 ppm投与群の雄で肝臓腫瘍の発生頻度増加がそれぞれ認められたことから、発生機序検討試験が実施されております。

まず①としまして、ラットの28日間の投与によります肝臓及び甲状腺への影響検討試験でございます。結果としては、表40に各投与群で認められた影響を記載しておりまして、表50、表51、表52にそれぞれ試験の各パラメータの詳細なデータをまとめております。各投与群で認められた影響を見ていただきますと、肝臓の肥大が認められておりまして、BrdU標識率の増加ですとか、UGT活性の増加、PRODの活性の増加等が認められておりまして、甲状腺関連のホルモンにつきましても、総T₃の減少等が認められております。

中島先生から御修文を頂いておりまして、まず51ページの17行目、18行目のところ、UGT活性のところ基質として、T₄を記載させていただいております。18行目はマイクロソームのところと、P450のところ修正を頂いておりまして、同様の修正を表49にも頂いております。

コメントを頂いたところとしましては、53ページの4行目のところをお願いいたします。山本先生から、表51の甲状腺関連のホルモンのデータに関しましてコメントを頂いておりました、小数点以下の桁数をそろえたほうが良いということでコメントを頂いております。こちらは有効数字3桁で当初はまとめてございましたけれども、過去に同様の指摘を受けたことがございまして、そちらと同様の整理とさせていただければと考えておりますので、そのような修正でよろしいか御確認を頂ければと思います。よろしくをお願いいたします。

続きまして、表52のほうにも修正を頂いておりました、こちらはUGT活性のところの基質、総P450含量のところを修正いただいております。

続いて、2つ目の試験でございます。54ページの5行目から、今度はマウスの混餌投与による肝臓への影響検討試験でございます。結果としましては、次のページの表54に認められた影響についてまとめてございまして、表55、56にそれぞれ肝細胞増殖活性測定の結果とmRNA含量の測定結果、リアルタイムPCR法の結果をまとめております。結果としましては、表54を見ていただければと思います。こちらにつきましても肝重量の増加が7,000 ppm以上で認められておりました、mRNAにつきましても、その下の1,250 ppmからみられているような結果と思われまます。

修正いただいたところを御紹介いたしますと、54ページの24行目、25行目のところ、こちらは先ほどと同様、酵素名につきまして略称で修正をしております。54ページの表中につきましても同様でございます。御確認いただければと思います。

続きまして、3つ目の試験としまして、56ページの9行目をお願いいたします。こちらは28日間の亜急性毒性試験と90日間の亜急性毒性試験で得られた肝臓標本を用いまして、肝薬物代謝酵素誘導の確認を行った試験でございまして、結果が次のページの表57にまとめておりました、PRODの活性、P450含量について有意差を得ているという結果でございます。こちらの試験につきまして、中島先生から修正を頂いております。まず、酵素のところは活性と記載を頂いているのと、酵素名について修正を頂いております。

また、57ページの7行目のところのボックスを御覧いただければと思います。中島先生から、別の剤では略称で記載されているところもあるということで、全て略語で統一してはということでコメントを頂いております。こちらは事務局からですけれども、テストステロンの水酸化酵素につきましては、先ほど御説明しました、14(1)の記載に合わせた略称の記載として、6βTHというふうに記載をしております。また、ほかの審議剤に合わせまして、表の2行目のパルミトイルCoA酸化酵素について、一番下のラウリン酸12-水酸化酵素についても略称で記載をしております。このような修正でよろしいか、御確認をお願いできればと考えております。

続きまして、4つ目の試験が57ページの9行目から、ラット培養肝細胞を用いた酵素活性及びDNA合成誘導検討試験でございます。結果は次のページの表58にまとめております。結果としましては、セダキサソ投与におきまして、S期の標識率の増加が認められておりました、細胞増殖の誘導が示唆されております。また、PROD活性、BROD活性につきま

しての増加が認められておりまして、陽性対照でも同様に認められたという結果でございます。こちらは表58の脚注につきまして、中島先生から、全体的にP値の大文字と小文字が混在しているということで御指摘を頂きまして、そちらを小文字で全ての試験を統一するように修正しております。御確認いただければと思います。

続いて、5つ目の試験がその下でございますけれども、今度はヒト培養肝細胞を用いた試験となっております、結果が次のページの表59にまとめております。こちらの試験に関しましては、PRODの活性増加が認められたということですが、S期の標識率、PROD活性に影響が認められなかったという結果でございます。脚注は先ほどと同様でございます。

続いて、6つ目の試験としまして、59ページの17行目から、こちらは*in vitro*の試験で、ヒト、マウス、ラットのCAR活性化作用を検討した試験でございます。結果につきましては、次のページの表60にまとめてございます。セダキサンの添加によりまして、ヒト、マウス、ラットのCAR3の直接活性化を介したCYP2B6プロモータ活性化による転写活性の上昇が認められて、CARの直接活性化物質であることが示唆されたと本文に記載しております。また、本条件下におきまして、マウスCARの活性化というのが、ラットやヒトのものよりも強かったと記載をしております。

続きまして、7つ目の試験としまして、12行目から、今度は*in vitro*の試験で、ヒト、マウス、ラットのPXR活性化をみた試験でございます。こちらは結果を表61にまとめておりまして、結果としては、ヒト、ラットのPXR活性が認められたけれども、マウスのものは活性化作用を示さなかったという結果でございます。

修正を幾つか頂いておりまして、まず60ページの18行目から、「陽性対照として」のところを中島先生のほうから、⑥の試験に合わせるならモデルリガンドにしてはということで、こちらを修正しております。

また、表61につきまして、中島先生のほうから、モデルリガンドの結果も載せてはいかがですかということで頂いておりまして、こちらは追記をしてございますが、事務局より御覧いただければと思いますけれども、モデルリガンドにつきましては、そちらの投与量は段階を持って設定されてございまして、結果がそれぞれあるのですけれども、今回追加したところとしましては、最高用量の投与によるデータを追記しております。このような記載でよろしいか御確認を頂ければと考えております。よろしくお願いいたします。

各試験の結果は以上でございまして、61ページの8行目から、まとめを記載しております。入る前に1点、修正について御検討をお願いできればと思います。こちらは、ラット及びマウスの肝臓腫瘍発生機序に対するまとめというふうに記載をしましておりましたけれども、ラットにつきましては、肝臓の腫瘍まで認められておりませんで、変異肝細胞巣までとなっておりますので、こちらはラットの記載については削除するような修正をさせていただければと考えておりまして、そちらの御確認をお願いできればと考えております。

まとめに関しましては、セダキサンの投与におきまして、マウスについて遺伝子の活性化、細胞増殖の亢進が起りまして、それに起因したものと考えられたというふうに記載をしております、しかしとしまして、ヒトにおいては、CAR及びPXR活性化させる培養肝細胞における細胞増殖亢進は認められず、セダキサンによる肝細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられたというようなまとめとする案とさせていただいておりますが、こちらについて、御検討をお願いしております。

松本先生、平林先生、久野先生、中島先生、山手先生、義澤先生から、事務局案に御同意のコメントを頂戴しております。

山手先生から、「これは一般的に言われていることであり、事務局の記載の考え方で、外挿性はなし、で良いと思います」というふうにも頂いております。

小澤先生から、ヒトへの外挿性につきまして、そこまでは書けないのではないかと趣旨でコメントを頂戴しております。小澤先生からのコメントの真ん中辺りからですけれども、セダキサンがヒトの初代培養肝細胞の細胞周期進行を促せなかったことのみをもって、セダキサンによるラット肝腫瘍発生の機序がヒトには外挿できない、外挿性が低いとの結論を引き出すことは無理があると考えますと頂戴しております。本剤の試験の結果として、試験が行われた条件下では、S期の標識への影響が認められなかったというような結果のみ書くにとどめるならば、問題はないと思いますということでコメントを頂いております。

以上のようにコメントを頂いておりますので、こちらの肝細胞腫瘍に関する機序のまとめにつきまして、どのような記載としたらよろしいか御議論を頂ければと考えております。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。肝臓でも幾つか変化が認められているので、肝臓に対する機序試験が行われたということでございます。

50ページの下から幾つかの試験をされています。51ページに、肝臓と甲状腺に対する影響ということなのですが、ここは特に内容的にはコメントがなかったのですが、文章中でT₄を基質としたとか、P450というふうに文字を直したほうが良いのではないかと修正意見が中島先生から出されています。これでよろしいでしょうか。

53ページの4行目ですけれども、山本先生から小数点の桁数をそろえたほうが良いのではないですかということで、有効数字3桁でそろえてありますということですが、これでよろしいでしょうか。山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

山本でございます。有効数字3桁という意味がちょっと違うのではないかと私は考えています。例えば表51、52ページの一番上の遊離体T₃の値について御覧いただくと、1日間は6.45なのに、3日間は10.3になります。これは有効数字3桁だと、これを比較するのはおかしいかと思っております。例えば1日目の6.45なのに、SDが0.651まで書いてある。6.45だ

ったら、0.65でいいのではないかと。統計学的には、そういうふうにするものだと私は習ってきたので、違和感を感じます。

ドシエは対照群を100とした値で表が作られています。ここに掲載されているデータは、報告書に基づいて、もう一遍、書き直してあって、報告書が全て小数点以下、3桁にそろえてあった表なのですが、それをこのように直されているので、私としては少し違和感がありますが、そうではないぞと。私の考えが違っているぞとおっしゃるなら、これで結構です。以上です。

○横山課長補佐

事務局でございます。御説明をありがとうございます。すみません、少し説明不足で申し訳ございませんでした。山本先生の御指摘のとおり修正させていただきます。平均値とSDの最後の桁が合うようにという御指摘かと思います。かしこまりました。ありがとうございます。

○松本座長

それでは、そのように修正をお願いいたします。字句の修正は先ほど申し上げた修正が続いて、54ページの24行目に、6βTHという修正をしてくださいということで、次の55ページも修正をされていると思います。

56ページも、中島先生から修正を頂いていまして、あとLAHとEROD、PRODなども含めて、57ページですけれども、表も修正いただいていると思います。中島先生、その辺の修正は、これでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

次が④の試験ですけれども、③辺りまでは内容について特に御指摘はありませんでした。

④は、セダキサン投与において、58ページの4行目なのですけれども、まとめた文章があって、細胞増殖の誘導が示唆されたという結果が得られましたということです。

58ページの13行目、有意差のPを小文字にということで、事務局より小文字で統一しましたということです。

58ページの下から次の試験がありますけれども、これは特に御意見がなくて、59ページの⑥の試験、次の⑦の試験で、CARの活性、PXRの活性作用検討試験が行われていて、マウスではCARの活性化が非常に強かったということ。ラットでは、PXRの活性が非常に強かった。そういう結果が得られましたという説明がありました。

次に一つ御確認させて頂きたいのは、中島先生から6行目のボックスに、表60のモデルリガンドの結果も載っているのですが、併せて載せてはいかがでしょうかということで、事務局から今、御説明がありましたけれども、最高用量投与によるデータを追記いただきましたが、これで中島先生はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

前後して申し訳ありません。8行目からセダキサンの投与による腫瘍発生についてのまとめの文章がありまして、今、御説明がありましたけれども、ラットを削除して、マウスということで記載させていただくということでした。セダキサン投与によるマウスの肝腫瘍発生機序に関するまとめとして、マウスへのセダキサン投与によるCAR、またはPXRの

活性化による遺伝子活性化及び細胞増殖の亢進が起こり、それに起因して腫瘍が生じと考えられた。ただ、ヒトにおいては、CAR及びPXRを活性化させるが、培養肝細胞における細胞増殖亢進は認められず、セダキサンによる肝細胞腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられたというまとめになっているのですが、この点について。

○横山課長補佐

すみません、事務局から1点だけ追加で修正をお願いしてよろしいでしょうか。申し訳ございません。

○松本座長

どうぞ。

○横山課長補佐

今のところで、肝腫瘍が発生したのはマウスだけですので、ラットの削除をお願いしたところなのですがけれども、PXRの活性化はラットで起きていまして、マウスでは活性化していませんので、10行目の後ろのほうのPXRという記載を削除。12行目、こちらマウスでPXRは活性化していないので、そうしますと、12行目もPXRは要らないのかと思います。すみません、説明不足で申し訳ございません。削除でよろしいかの御確認も含めて御検討をお願いいたします。

○松本座長

今、事務局から御説明がありましたけれども、10行の一番最後のほうのPXRを削除する。つまり、マウスにおけるCARはあるけれども、PXRはないから削除ということですね。その次がよく分かりませんでした。ラットはどうでしたか。

○横山課長補佐

ラットはPXRが活性化しているのですがけれども、ここはマウスの肝腫瘍の発生に関する記載のところですので、マウスとヒトの比較になるかと思いますが、10行目と12行目のPXRは削除でいかがでしょうか。

○松本座長

分かりました、結果的には、ヒトにおいては、CARを活性化させるが云々というふうにしていけばいいのですね。結論として、ヒトへの外挿性は低いものと考えられたという修文案だそうですが、よろしいでしょうか。病理の先生方、特によろしいでしょうか。

○義澤専門参考人

義澤です。今の修文でいいと思うのですが、この肝腫瘍は雄マウスに限定されているので、まとめのところに雄マウスの肝臓腫瘍発生としたらどうかなと思います。ラットでは、肝腫瘍はネガティブ、マウスは雄でのみ認められている。そのデータを見ても、これは背景データの上限を僅かに超えるくらいの程度です。JMPRの2012年を見ても、やはりこの判断としては、equivocalという判断をなされています。データの的には、そうだと思います。ただ、増加しているので、やはり影響として記載しておくのが良いと思います。

現在実施できるメカニズム研究は、行われていると思います。順を追って研究をしてい

って、モード・オブ・アクションを考えたということだと思いました。小澤先生の御意見が一番いろいろ議論になると思います。ヒトの外挿性をどうするかというところだろうと思いますが、私はヒトの外挿性は低いのではないかと考えています。その点は他の先生方にもお話をお聞かせ願えればと思います。まず、小澤先生にぜひ御意見を頂きたいです。

○松本座長

この次に小澤先生の話がありますので、まず、61ページの8行目～15行目当たりの今の修文は、これでよろしいということでもいいでしょうか。そこだけ確認をさせていただいた上で、毒性の先生方、この事務局の案でいいのではないですかということなのですが、今、義澤先生からお話がありました、62ページに小澤先生から御意見を頂いていて、小澤先生から懸念されている部分の話の御意見を聞かせていただければと思うのですけれども、よろしいでしょうか。

○小澤専門委員

小澤です。私の懸念は随分長々と書いてしまったのですけれども、一番懸念するところは、腫瘍の発生機序がマウス、ラットのデータかヒトに外挿されるという、その表現の仕方にちょっと引っかかったのです。もちろんラット、マウスのデータがヒトに外挿できる。つまり、ヒトでも同じようなことが起こるというのであれば、それは外挿だと思うのですけれども、ヒトでは起こらないというのを外挿するという表現の仕方にちょっと引っかかったので、このような意見を出させていただきましたが、何かうまい表現があれば、ぜひそういう、いい表現を取っていただけたらと思うのです。

もう一つ言わせていただくと、げっ歯動物に対してはいろいろな化学物質で肝肥大が起こったり、肝腫瘍が起こったりするというのは、よくみられるのですけれども、ヒトでは、まずそういうことはない。それはなぜかと言うと、大昔の総説が何かに書いてあると思うのですけれども、例えばDNAに傷害性を与える物質、そんなものは、この調査会では俎上に上がってきませんけれども、そういうものであれば、リペアのシステムが全然違って、ヒトでは簡単に肝発がんが起こらないようなメカニズムが備えられているとか、そういうことで、ヒトでは、肝腫瘍あるいは肝肥大の活性が非常に少ないのだというふうな総説もあります。ですから、そういったことまで考えたときに、ヒトには外挿できないという否定的な表現を使うのは、私は躊躇したなというか、二の足を踏んだというのが、私の本意です。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。よく分かりました。

義澤先生、何か御意見をお持ちですか。

○義澤専門参考人

御説明を聞いて、よく分かりました。表現を変える必要があるということですね。

○小澤専門委員

そう思います。

○松本座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

ありがとうございます。小澤先生が、もうヒトには外挿しないものについて云々とおっしゃって、小澤先生は科学の先に行っていて、さすがと思ったのですが、実を申しますと、農薬の毒性評価の世界では、一つ一つ、あるエビデンスを重ねていって、それを全部総合してメカニズム試験をしてでないと、ヒトの外挿性についてまで、そのヒトへのリスクの評価はしないという、まだそういった足踏み状態なのですね。

それで、それを克服するために今回、IPCSのフレームワークを利用して、いろいろなものを、既知のデータも新しいメカニズム試験も毒性試験も全部含めてみてみようということをしたということなので、この1個はディフィニティブでもなくても、総合的にみて、マウスでみられたことが、この農薬を摂取したヒトが肝臓腫瘍は起きませんよねというようなことの結論に導けるのか、導けないのかということを書きいただくと、一番ありがたいと思います。

御提案としては、13行目が「認められず」と言っているので、「認められなかった」で例えば一旦切ってしまうと、「機序検討試験などを総合し」という1フレーズを入れるというのはいかがでしょうか。以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。

山手先生、ほかに御意見はありますか。

○山手専門委員

私は、義澤先生、吉田先生の御意見に従うという考えです。マウスですので、自然発生の肝腫瘍というのは、ある程度は、ICR系はよく出るので。そういう意味で、薬物、特に農薬などでも、過去においても結構な数と言ったほうがいいのかもかもしれませんけれども、こういう用量に沿って肝臓腫瘍が雄であったり、雌であったり増えるというのは、まあまあ目にします。それで今回されているメカニズム試験というのは、既に一連の流れとして、定常的にやられる試験ということでされていると思います。CARをみたり、あるいはPPAR α をみたりするというのは一般的にされていて、その流れの上において、最終的にヒトの培養細胞で比較して、マウスではCARがよく上がっている、ここでは上がらないと、それをもって、その機序としては、ヒトに外挿できないという記述はいいのかなと思います。

記載方法に関しましては、吉田先生が提案されましたけれども、そういう方向でいいかなと思っています。過去の農薬においても、こういう機序の調べ方はありましたので、そこら辺の裏づけも含めて、今回はヒトへの外挿性は低いと考えられたというまとめでいいかなと私は思います。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

ほかにどなたか御意見はありますか。久野先生、よろしいですか。

○久野専門委員

久野です。山手先生の御意見に賛成です。特に私からはありません。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

小澤先生、どうぞ。

○小澤専門委員

ありがとうございます。御議論を頂いたので、それで良いというか、外挿性は低いという表現と、あとは吉田先生の御意見を入れていただいたまとめにしていただければと思います。以上です。

○松本座長

どうもありがとうございました。それでは、ほかに特段御意見がなければ、細胞増殖作用の亢進は認められなかったというようところで一旦切って、その後に外挿性は低いと考えられたというような文章を書くということで、先生方はいいのではないかという意見だったと私は思うのですけれども、それでよろしいでしょうか。特になければ、そのようにまとめをさせていただきます。

それでは、特に肝臓のところで追加の意見はないようですので、甲状腺のほうの説明。

○横山課長補佐

すみません、川西先生が挙手されているようです。

○松本座長

川西先生、どうぞ。

○川西委員

わざわざ発言するほどのことではないのですが、幾つか、ここは間違っているのではないかなと思うところがあるので、少し元に戻ってしまいますけれども、57ページの表57の中で、総P450の含量の単位が、P450なので、これは「min」というのは要らないですよ。

○中島専門委員

中島です。そう思います。

○川西委員

ぼんやり眺めていたら、あれと思ったのは、58ページ、59ページの表58、表59、これはATPの測定値なのですけれども、これは「luminescence units」で非常に大きな数字で、目がくらくらするのですが、まず58ページのDMSOで、これは多分もう一桁上、PBの100 μmol も桁が1つ、数字が低い数字になっているのではないかなと思います。同様のことが表59のやはりATPのところ、DMSOのこの数字は多分1桁小さいのではないかなという気がします。ちょっと御確認ください。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。それでは、今、御指摘いただいたところを事務局で確認していただけるでしょうか。

○横山課長補佐

かしこまりました。

○松本座長

よろしくをお願いします。ほかによろしいでしょうか。

なければ、62ページの甲状腺のほうをお願いいたします。

○町野専門職

そうしましたら、62ページの2行目からの甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響検討試験でございます。こちらは結果といたしまして、7行目、8行目に記載のとおりでして、影響は認められなかったという試験でございます。

続きまして、(5)につきましては、前版から記載の試験でございますけれども、次のページの1行目のところ、「本試験条件下において」というふうに最近の書きぶりに修正をしております。その他の試験は、以上でございます。

○松本座長

ありがとうございます。甲状腺ペルオキシダーゼ活性への影響検討試験が行われましたけれども、これは特に影響が認められなかったという結果で、特段のコメント等は頂いておりません。

免疫毒性試験については、これは審議済ですけれども、「本試験条件下において」というふうに修正させてほしいということで、ここはよろしいかと思っておりますけれども、よろしいでしょうか。

よろしければ、これまでのところで何か落としたりしたところなどないでしょうか。なければ、健康影響評価に進んでいただければと思います。よろしくをお願いします。

○町野専門職

そうしましたら、64ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

まず、3行目、4行目のところは、今回追加した試験のことを追記しております。

16行目以降のところは、申し訳ございません。事前に送付していた資料には記載してなかったところとして、追加で確認をお願いできればと思います。今回追加の国内の試験の結果について記載しておりませんで、そちらを下線部のところを追記しております。こちらの内容でよろしいか御確認をお願いできればと考えております。

続きまして、26行目のところ、こちらが先ほどの腫瘍の結果について記載をしていたところでございます。前版までの記載につきましては、ラットを用いた2年間の慢性毒性/発がん性併合試験において、子宮腺癌の発生頻度、マウスを用いた80週間発がん性試験において肝腫瘍の発生頻度が増加したが、腫瘍の発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたというふうに記載がされてございました。

こちらにつきまして、今回提出された腫瘍のメカニズム試験の結果、先ほど御議論を頂きましたけれども、肝腫瘍のところを外挿性は低いというふうに御議論いただいたかと思うのですが、そちらを追記する案でいかがかということで、【事務局より】のボックスの中を修正案の網かけ部分を追記しては、というところでございます。こちらにつきまして御確認をお願いできればと考えております。

次のページをおめくりいただきまして、65ページの2行目から、こちらは、ばく露評価対象物質の記載ですけれども、前版から記載を修正しておりませんで、渡邊先生から「選定に当たって、この書きぶりで合理的な説明がなされていると思いますので、親化合物のみと結論付けることに同意します」ということでコメントを頂いております。

ADI、ARfDに関しましては、前版と同様の記載とさせていただいております。説明は以上でございます。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございます。健康影響評価についてです。1点、16行目、17行目のところですが、追記した点があります。分析対象化合物として、てんさいの作物残留試験の結果、いずれも定量限界未満であったという言葉を追記しましたということですが、これは、渡邊先生はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

毒性のまとめですけれども、23行目から、セダキサン投与による影響は、主に体重、摂餌量、肝臓に認められたということ。ラットでは、子宮腺癌の発生頻度、マウスでは、肝腫瘍の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性によるものとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたという文章に続けて、先ほど御議論を頂いた外挿性の部分ですが、括弧内の一番下ですけれども、「また、発生機序検討試験の結果から、セダキサンによる肝腫瘍発生機序のヒトへの外挿性は低いと考えられた。」、この文言を加えるということでした。ここの点については、何か御意見はありますか。特にないということでもよろしいでしょうか。先ほど御議論いただきました。

ばく露対象物質についてですけれども、「セダキサン（親化合物のみ）」としましたということで、渡邊先生から、その点は同意しますという御意見を頂いていますが、渡邊先生、特に御追加はよろしいでしょうか。ありがとうございます。これで結構だということです。

健康影響評価について、何か御追加はありますでしょうか。よろしいですか。特にないようです。

1点、説明を忘れたかもしれませんが、74ページの別紙2のところ、中島先生から幾つかの用語の修文と追記などを頂いております。ありがとうございました。

特に食品健康影響評価について御意見がなければ、ADIとARfDのまとめにさせていただこうと思いますけれども、よろしいでしょうか。今日、御議論を頂きましたように、記載ぶり、あるいは評価について、いろいろな御意見を頂きましたけれども、ADIあるいはARfDに及ぶような修正はありませんでしたので、今日の議論で変更はないということになりま

す。

まとめですけれども、本日の審議を踏まえ、セダキサンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、以前の結論と同じ、2年間慢性毒性/発がん性併合試験における無毒性量である11 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した、ADI=0.11 mg/kg体重/日。

急性参照用量（ARfD）につきましても、以前の結論と同じ、ラットを用いた急性神経毒性試験における無毒性量である30 mg/kg体重を根拠として安全係数100で除した、ARfD 0.3 mg/kg体重としたいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○松本座長

ありがとうございます。

それでは、今後の進め方について、事務局より説明願います。

○横山課長補佐

御審議をありがとうございます。

○吉田（緑）委員

松本先生。

○松本座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

今日はありがとうございました。この第三専門調査会からの御提案をされたらいかがかなと思いますのは、本日、メカニズム試験を受けて、食品健康影響評価でヒトへの外挿性がないということを記載していただきました。発がん性の有無というのは、農薬にとって非常に重要なポイントなので、できれば、各農薬専門調査会全体が同じようなデータがあれば、同じように評価し、というのが望ましいので、できれば、第一専門調査会の御同意が頂ければ、例えば座長経由でそういったことを第一専門調査会に提案していただいて、こういうときは書き込もう、例えば今回のようにIPCSというようなフレームワークがあるならば、それについて、みんなで少し何か、どういうふうにやろうとか、そういった点について少し御検討を頂ければ、中島先生からもあったように、ピジフルメトフェンという剤につきましても、かなり詳細なメカニズム試験が出ていたと思いますので、そのような御提案をされて、発がん性の解釈といいますか、その科学をリバイスしていただくという方向性はいかがでしょうかというので、吉田からお願いしたいと思うのですが、これは先生方たちの御意思なので、先生方で決めていただければと思いますが、お時間を取らせて申し訳ありませんが、よろしくお願いたします。

○松本座長

ありがとうございます。とにかく健康影響評価の結果については、このとおりというこ

とにさせていただいて、今後こういうメカニズム試験なり、いろいろな解釈が出てくると思うので、それに役立つような、考え方をまとめる、そういうことを今度は第一になりませんが、そういうところに意見を委ねるといふ理解でよろしいでしょうか。

○山手専門委員

山手です。僕もこれまでの農薬の剤で細かいことは覚えていないのですが、マウスで肝臓の腫瘍が増えましたよというときに、これだけのメカニズム試験をやっているという、ほかの剤はまだ出てきていないのですか。事務局に聞きますけれども、そうであるならば、これを通常の方法としてやれば、ある程度、ヒトへの外挿性が低いというような結論に導き出せますよという提案をするということですよ。確認です。

○横山課長補佐

事務局から御説明させていただきます。過去の事例といたしまして、同様に肝臓の腫瘍に関しまして、CARの活性化というようなメカニズムがしっかり検討されている剤がありまして、その剤につきましては、本剤と同様の判断を頂いた上で、評価書についても外挿性が低いというような記載をしていただきまして、その剤と今回は同じような御判断を頂いたというようなものになります。

○山手専門委員

ありがとうございます。ということで、それをどのように提案するかというのは、僕はちょっと分からなかったのですが、こういう方法で、もう既にされているわけですよ。提案するということが分からなかったのです。

○横山課長補佐

吉田委員の御意見としましては、今回の剤については、先生方がエキスパートジャッジで外挿性は低いであろうと御判断いただきましたし、こういったメカニズムについても、国際的にもよく議論されていることかと思しますので、本剤については、このままの判断で進めさせていただくこととして、腫瘍性の病変が認められたようなときに、どのような情報があれば、ヒトへの外挿性が低いかというようなことをどうやって判断していけばいいかというようなことを、農薬専門調査会で今後検討していく必要があるというようなことを御提案していただいたらどうかというようなことかと受け止めました。こういった評価に関する考え方の整理は、農薬第一専門調査会のほうで御議論いただくことになるかと思しますので、そのタイミングですとか、どういうふうに検討していくかにつきましては、事務局のほうでも検討させていただくことにさせていただいてよろしいでしょうか。

○山手専門委員

趣旨は分かりました。過去にも事例があるということですので、その辺も総合的にまとめられて、かつ既に論文として、こういうやり方で検討しなさいというのがあると思いますので、そこら辺を含めて、進めていただければと思います。状況は分かりました。ありがとうございます。

○義澤専門参考人

義澤です。JMPRにIPCSのドキュメントがありますので、それは参考になると思います。その情報をシェアしながら、どういうふうに判断していくかというものの参考にしていただければと思います。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。いずれの先生もこれまでの例があったら、こういう資料を基に、こういう判断をしたというか、そういう結果を並べてみれば、いろいろなことが分かってくるのではないかということだったと思うのですけれども、それを第一で進めていただくということでもいいかなと思います。事務局、よろしくお願いします。

○横山課長補佐

また座長と相談させていただきながら、第一にどういうふうに相談をしていくか御相談をさせていただければと思います。よろしくお願いいたします。

○松本座長

分かりました。ありがとうございます。

ということで、これでよろしいでしょうか。ありがとうございます。

それでは、休憩しますか。3時50分から再開ということで、よろしくお願いします。

(休 憩)

○松本座長

それでは、農薬（フェナリモル）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明いただけますでしょうか。

○藤井専門職

では、資料3の農薬評価書（案）フェナリモルを御覧ください。本剤の審議の経緯については、4ページに記載をしておりますが、昨年11月、12月と本専門調査会で御議論いただきまして、継続審議となっているものでございます。前回12月は、繁殖能に対する影響の一連のメカニズム試験、各試験成績まで御審議を頂いたところでございます。本日は前回からの宿題になっているところと、引き続き未審議のところを併せて御確認をお願いできればと考えております。

初めに積み残しの部分に関しまして、御説明と御議論をお願いいたしたいと思います。評価書案で言いますと、43ページ、44ページでございます。こちらはラットの2年の長期試験の総合評価に係る部分でございます。前回12月の審議の際には、ラットの2年間発がん性試験①、こちらは死亡率が高くて、発がん性については評価ができないと御判断を頂きましたが、一般毒性については評価が可能というような御議論を頂いたところでございます。それを踏まえまして、今、44ページの7行目から3試験の総合評価の記載でございますが、「無毒性量は」というところで、雄で1.20、雌で2.96 mg/kg体重/日であると考え

られた、発がん性は認められなかったという記載としております。

こちらは網かけの無毒性量の記載でございますが、雄雌ともに、2年間発がん性試験①の平均検体摂取量に基づく記載としてしております。通常ですと、各試験の用量設定といえますか、平均検体摂取量から、こういった記載としているところなのですが、この2年間発がん性試験①が、その死亡率が比較的高い試験であったということと、病理の検査が肝臓のみであったというようなところもございまして、こちらの記載ぶりですね。このような形でよろしいかというところを御確認いただければと思っております。

そのほか審議済みの長期の部分につきまして、追加の御意見、コメント等は頂いていないところでございます。まず、こちらについて、お願いできますでしょうか。

○松本座長

ありがとうございます。今、事務局から御説明を頂きましたけれども、3つ、あるいは4つの試験が行われていて、50 ppmという投与量のところで影響が出たり出なかったり、そういう結果だったと思います。それで最終的なまとめ方なのですが、今、事務局から説明がありました、44ページの10行目、11行目ですけれども、無毒性量は雄で1.2、雌で2.96と考えられたという、このまとめ方でよろしいでしょうかということなのですが、私も今までの複数の試験を併せて総合評価をした場合の無毒性量の求め方は、この事務局の説明のようなやり方だったと記憶しているのですが、この点について、いかがでしょうか。毒性の先生方で特段の意見がありますか。義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門参考人

事務局のまとめた記載でいいと思います。それが適切だと思います。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。

山手先生、いかがでしょう。

○山手専門委員

結局この網かけのところの記載ということですか。

○松本座長

そうです。

○山手専門委員

ちょっと確認なのですが、これは雄が1.20というのは、①の試験になるのですね。試験が幾つかあって、頭が混乱していて、あれだったのですが、雌のほうも①の試験になるのですね。分かりました。この記載ぶりで特に問題はないといえますか、異論はありません。

○松本座長

ありがとうございます。

久野先生はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

ほかに先生方で特段の意見がないようでしたら、この事務局の案ということにさせていただこうと思えますけれども、よろしいでしょうか。特にないようですので、これは事務局案ということにさせていただこうと思えます。よろしくお願ひします。

次をお願ひします。

○藤井専門職

では、引き続きまして、御説明をいたします。評価書案で言いますと、51ページ、52ページを御覧ください。生殖のところ、ラットの発生毒性試験①の試験でございます。こちらは前回御議論を頂きまして、母動物の胎盤重量の増加、また、胎盤のうっ血を前回審議の最後に5 mgからの所見にしてはどうかという、栗形先生から御提案を頂きまして、その後、山本先生、八田先生からも、その所見の扱いについて御確認を頂いております。そちらを踏まえまして、本文と表50の中で所見の修正を行っているというものでございます。こちら生殖の先生方におかれましては、確認済みかと思えますけれども、こういった修正でよろしいかというところを御覧いただければと思えます。

「その他の試験」のところも続けてよろしいでしょうか。

○松本座長

その他はいっぱいありましたか。

○藤井専門職

最後のまとめのところはまだ残っているのですけれども、それでは、こちらは、今のラットの発生毒性試験①、ここで一旦御確認を頂ければと思えます。よろしくお願ひします。

○松本座長

今、事務局から御説明いただきました発生毒性試験の①ですけれども、前回の議論の御意見を基に修正しましたということですが、山本先生と栗形先生は同意ということですが、この文章のとおりでよろしいということよろしいでしょうか。ありがとうございました。ということで、2人の先生方がオーケーということですので、この修正案ということにさせていただこうと思えます。

次をお願ひいたします。

○藤井専門職

それでは、「その他の試験」のところ、評価書案で言いますと、57ページからでございます。

「(2) 繁殖能に対する影響の機序検討試験」というところで、冒頭御説明をいたしましたとおり、各試験については前回御議論、また御確認を頂きました。前回の審議後、全体的に評価書を一度整えまして、関連性がある試験のそれぞれの最後のところで、小さな総括みたいな記載を入れてはどうかという御提案がありましたので、事務局のほうで文章を入れさせていただいております。その分だけ念のため御紹介をいたします。

60ページの17行目～20行目の部分。次は、61ページの最後、34行目から次の64ページの4行目にかけての部分。64ページの3行目～6行目の部分。66ページで言いますと、13

行目、14行目の部分。67ページの23行目、24行目の部分。その次は、68ページの27行目から31行目の部分。71ページですと、4行目～10行目の部分。74ページ、こちらは8行目～11行目にかけてのところ。77ページの16行目～19行目でございます。

今回は78ページの各試験結果、メカニズム試験のまとめのところについては、まだ御確認を頂いていないところございまして、前回までの御審議を踏まえまして、一度、事務局のほうで、こちらはまとめの記載について、各試験成績から何が分かって、どういったところは明らかにならなかったのかということ等も踏まえまして、一度情報を整理いたしまして、こちらは全体的に記載を整えておりますので、改めて、こちらは御確認を頂ければと思います。

78ページの20行目からですが、ラット、マウスを用いた繁殖試験で交尾率、繁殖率低下等が認められて、メカニズム試験が実施されたというところを記載しております。その下、23行目からですが、「フェナリモルに抗アンドロゲン作用、エストロゲン及び抗エストロゲン作用並びにプロゲステロン及び抗プロゲステロン作用のいずれも認められず、胎児の α -フェトプロテイン濃度への影響も認められなかった。一方、胎生期のフェナリモルばく露により新生児の視床下部視索前野扁桃体における核エストロゲン受容体濃度に性による二相性の発達が認められず」と書いております。

すみません、こちらは1点、親委員の先生から御指摘を頂きまして、「性による二相性の発達」という記載が表現として分かりづらいのではないかと御指摘でございます。具体的には、こちらは69ページの表59の結果を示しているものでございますので、こちらは口頭で恐縮ですが、記載ぶりを修正させていただければと思っております。具体的には、先ほどの78ページの26行目～27行目にかけてですが、核内エストロゲン受容体濃度が雄で顕著な低値が認められて、かつ、その性差が認められなかったという記載になるかと思っております。こちらで1回文章を区切った上で、また同組織の核においてエストラジオールが認められなかったという別の試験結果につなげるような形としてはどうかと考えております。

まとめの記載としましては、その後、78ページの29行目の最後のところ、卵巣ミクロソームを用いた*in vitro*試験において、アロマターゼ活性阻害作用が確認されたというのに続きまして、アロマターゼ活性阻害に関係すると考えられる所見として、反復投与試験等で認められた子宮重量の減少、卵巣重量の増加であるとか、ホルモンの動きなどについても記載を入れております。

79ページの9行目から、各試験から得られた結果、また文献報告ですね。具体的に脚注として、61、62、63という、本日は机上配布資料でお配りしているものでございますが、これらから繁殖能に対するメカニズムについて、以下のとおり考察したというところで、まず11行目から①交尾率と繁殖率の低下について記載をしております。フェナリモル投与による雄の性行動の発現抑制が若齢または成熟雄動物を用いた繁殖試験のP世代の親動物で認められたほか、2世代繁殖試験では、F₁世代の親動物で顕著に認められた。

前者については、フェナリモルの脳に対する作用が関係している可能性が考えられた。

後者については、周産期の脳の性分化に関与している中枢神経系において、アロマターゼ活性阻害作用によってアンドロゲンからエストロゲンへの転換が素材されたことによる脳の性分化への影響が関係している可能性が考えられたという記載としております。

その次、20行目からは、雌で認められた妊娠期間の延長であるとか、分娩障害についての記載でございます。こちらはアロマターゼ活性阻害作用によって、母動物体内でのエストロゲン分泌が抑制された結果、その次なのですけれども、事務局で評価書案をお送りして準備した後に、修正案というところで追加の御提案をさせていただいております。

こちらは元の22行目からの記載ですと、正常分娩直前にプロゲステロン濃度が減少せず、黄体機能が維持されたことに起因すると書いておりましたが、事象としましては、黄体機能が維持されて、プロゲステロン濃度が減少しないという記載としたほうが適正かと思ひまして、修正案を25行目、26行目に書かせていただいております。こういった記載で宜しいか御確認を頂ければと思います。

また、28行目～31行目については、一連のメカニズム試験を踏まえても、そのメカニズムは明らかとならなかったというところを書かせていただいております。具体的には、ラットの2世代繁殖試験①での50 ppm投与群の雄における受胎率の低下であるとか、2世代繁殖試験②におけるF₁の雌動物を用いた交差交配群での交尾率と繁殖率の低下というところで挙げさせていただいております。

その下、33行目からでございますが、「フェナリモール投与による繁殖能に対する影響は、アロマターゼ活性阻害作用が要因と考えられるが、それらの影響には量-反応関係が認められた」という記載案としております。また、マウスに比べてラットで感受性が高いと考えられたということを記載しております。モルモットでは繁殖能に対する影響が認められなかったという記載でございます。

事務局から、80ページの11行目のボックスのところ、1点記載ぶりについてお伺いをしておりまして、79ページの21行目、22行目の網かけのところですね。母動物体内でのエストロゲン分泌が抑制された結果という記載ぶりでございます。こちらは各試験から、SDラットを用いた試験では、そういった結果が認められておりましたが、Wistarラットを用いた試験では、同様の結果が認められておりませんで、記載ぶりについてお伺いをしていたしました。こちらは山本先生から事前にコメントを頂戴しております。御紹介をします。

まず、生殖発性毒性試験で用いられたラットの系統が、全てWistarラットであるということ。ラットの系統差検討試験では、WistarとSDで結果に差がないとされているということ。妊娠中に投与して母体の血漿中エストロゲンが減少するのは、SDラットのみであって、Wistarラットを用いた同様の試験では、そういった減少が認められなかったということ。

エストロゲンを測定した試験では、妊娠期間のみにフェナリモールを投与したものであって、妊娠前からの投与実験ではないので、比較するのは難しいかもしれませんという前提で、御提案としては、「SDラットにフェナリモールを投与すると」という言葉を補ってはい

かがかという御提案かと思えます。こちらは記載ぶりをこういった修正でよろしいかというところを御確認いただければと思います。

繁殖能に対する影響のメカニズム試験のまとめについては以上となりますので、ここで1回御確認を頂いてよろしいでしょうか。

○松本座長

分かりました。たくさん繁殖試験があって大変なのですけれども、今、御説明がありましたように、前回、77ページ、78ページ辺りまでは審議済みで、そのまとめ方ということなのですけれども、1つは、項目ごとにまとめの文章を入れましたということと、78ページの19行目からですけれども、総合的なまとめを書いていただきました。繁殖能に対する影響の機序試験のまとめというところですが、まず、この78ページの19行目から、次のページまでのまとめについて、全体的にまず、栗形先生、山本先生、何か御意見はありますでしょうか。これでよろしいでしょうか。

山本先生、ありがとうございます。まとめ方はこれでよろしいですか。あと、79ページの21行目～22行目にかけての網かけ部分について、これでよろしいかどうか、事務局の修正案を含めて、25～26行目、ここも特段よろしいですか。ありがとうございます。事務局がまとめていただいた文案で、お二人の先生がオーケーということでした。

その次に34行目、79ページが一番下から事務局追記ということで、これは大事なところなのですけれども、アロマトーゼ活性阻害作用は繁殖能に対する影響が要因と考えられるが、それらの影響には量-反応関係が認められたと、この辺のこともよろしいですか。ありがとうございます。

最終のまとめです。80ページの6行目からのまとめですけれども、雄の性行動の発現抑制が認められて、それらを単回投与に生じる可能性が否定できないと考えたことから、ARFDのエンドポイントにすることが妥当と判断した。ここもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

そうしますと、その下の【事務局より】というボックスでまとめのことについて、今はそれでいいですということだったのですけれども、山本先生からの御意見も今のまとめの中で、考え方は同じだと、そういうことでよろしいですか。ありがとうございます。

栗形先生も特によろしいですか。ありがとうございます。

それでは、繁殖能に対する影響の機序試験のまとめという文章が78ページの19行目から80ページにかけてありますけれども、これは事務局にお示しいただいた案で、お二人の先生がそれでよろしいということですが、先生方から何か御意見といたしますか、追加はありますか。

よろしいようですので、80ページの12行目までは、この案ということにさせていただくということで、事務局、次に進めていただけますか。

○藤井専門職

では、評価書案、80ページの13行目から御説明をいたします。

(3) 胎生期投与による腎臓発達及び成熟に及ぼす影響検討試験というところで、こちらはラットの2世代繁殖試験②と発生毒性試験②で児動物また胎児で水腎症が認められていることから、投与による影響の可逆性を検討することを目的として試験が行われたというものでございます。

結果については、次のページの表68に記載のとおりでございます。母動物、胎児、児動物でそれぞれ記載のとおりの影響が認められております。81ページの8行目からの本文ですが、児動物において肉眼的病理検査の結果、生後1日に水腎症の発現頻度増加が認められたが、生後7日以降では認められなかった。病理検査において腎実質部の障害を伴わない腎盂拡張または腎乳頭不明瞭が認められたが、重度の水腎症の発現頻度増加は認められなかった。生後63日に腎重量増加が認められたが、同群の尿比重及び浸透圧に投与による影響は認められなかったと記載をしているものでございます。

その下、13行目、14行目のところですが、「投与により認められた水腎症は」の後ですが、当初は「腎臓の成長及び発達の遅延に起因するものであり」と記載をしておりましたが、こちらは栗形先生からコメントを頂いております。発達遅延というよりも、動物腹間での差が考えられますというところで、もともとラットでは起こりやすいというところ、また、低体重の胎児が全て水腎症にはなりませんというコメントを頂きまして、こちらは八田先生、また、山本先生から栗形先生の御意見に賛同しますというコメントを頂いておりますので、記載を削除という御修文で、そういった修文にさせていただければと思っております。

82ページ、12行目からのボックスのところでございます。こちらは【事務局より】としまして、「胎児における水腎症及び水尿管症について、抄録及び報告書に基づき、妊娠20及び21日の母動物から得られた胎児における影響として記載をしました」というところでございます。こちら各先生方から、今の書きぶりで良いという旨の御同意を頂いております。

栗形先生からのコメントを御紹介しますと、これらの試験は、ラットでは腹間で顕著な差がある所見です。本試験においても対照群の妊娠20日と妊娠21日解剖群間で水腎症、水尿管症の発現頻度が大きく異なっています。妊娠20日では有意差が付いて、21日では消失するとは考えられません。水腎症を有した胎児を持つ腹へのばく露によって、水腎症が顕著になるのかもしれない。両日ともに胎児における影響と記載するしかないと思っておりますというコメントでございます。

八田先生と山本先生から、その書きぶりについて御同意を頂いております。

その後、82ページの14行目からは、(4)細胞形質転換試験として、試験の結果を次のページの表69に記載しております。結果は陰性というものでございました。事務局から単位の記載について御確認をお願いしております、若栗先生から御了解を頂いているものでございます。

その他の試験については以上となります。よろしくお願いたします。

○松本座長

ありがとうございました。80ページの13行目からですけれども、腎臓の発達及び成長に及ぼす影響の検討試験ということですが、特になかったのですけれども、81ページの13～14行目にかけて、栗形先生から御修文を頂きました。八田先生、山本先生からも同意しますということですが、栗形先生、何か御追加はありますか。分かりました。では、この修文案で結構ですということですね。

次が82ページの12行目からのボックスですけれども、胎児における水腎症と水尿管症について扱いをどうしますかということで、幾つか意見がありますけれども、事務局の案どおりでよろしいのではないのでしょうかということだと思います。ここも特段、御追加等はないということでもよろしいでしょうか。ありがとうございます。

(4)細胞形質転換試験ですけれども、事務局から単位の換算について記載しましたということですが、処理濃度について、若栗先生から了解しましたということですが、特段よろしいのでしょうか。増村先生も特によろしいのでしょうか。ありがとうございます。

ということで、前回審議を終えていなかったところ、残っていたところの確認を今させていただきますが、全体で先生方、御追加等はあるのでしょうか。御追加の御質問はよろしいでしょうか。

よろしいようでしたら、食品健康影響評価に入っていただけるでしょうか。

○藤井専門職

では、評価書案の84ページを御覧ください。食品健康影響評価でございます。

4行目～12行目にかけて、ラットにおける動物体内運命試験の結果について記載をしております。

その下は13行目～15行目にかけて、畜産度物、ヤギ、ブタにおける動物体内運命試験の結果について記載をしております。

その下は16行目～18行目にかけては、植物体内運命試験の結果。

さらにその下、19行目、20行目については、作物残留試験の結果を記載しております。

21行目からでございますが、各種毒性試験結果からとして、フェナリモール投与による影響は主に体重の増加抑制、また肝臓、こちらは重量増加、肝細胞肥大、脂肪変性等に認められたという記載案としております。発がん性、催奇形性及び生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったという記載案でございます。

その下、24行目からですが、ラットを用いた2世代及び3世代繁殖試験において認められた繁殖能に対する影響の記載でございます。こちらは記載ぶりとしましては、先ほどのメカニズム試験のところの最後の御確認を頂いた、機序検討試験のまとめのところからエッセンスとなる部分を今、抜き出して書いているようなものでございます。親動物で交尾率及び繁殖率低下、妊娠期間延長、分娩障害等が、また児動物で生存産児数減少、生存率低下等が認められたとして、またマウスでも同様の所見が認められたが、マウスに比べてラットにおける感受性が高いと考えられたと記載をしております。

各メカニズム試験の結果として、交尾率及び繁殖率低下については、雄の性行動の発現抑制に起因し、脳に対する作用のほか、周産期の脳の性分化に関与する中枢神経系において、アロマターゼ活性阻害作用によってアンドロゲンからエストロゲンへの転換が阻害されたことによる脳の性分化への影響が関係している可能性が考えられたという記載としております。

また、妊娠期間延長及び分娩障害については、正常分娩直前に血漿中プロゲステロン濃度が減少せず、黄体機能が維持されたことに起因する。こちらはすみません、先ほどと同様に「黄体機能の維持」という文言を先にするよう、後ほど修正をさせていただければと思いますが、そういった可能性が考えられたという記載案でございます。また、ウサギ及びモルモットでは、繁殖能に対する影響は認められなかったという記載案でございます。

その下、38行目からですが、植物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物として、X+Yが認められたというところから、X及びYがラットでは認められていませんが、ぶどうのみ認められたということから、今回、農産物中のばく露評価対象物質は親化合物のみと設定する案としております。

このばく露評価対象物質の設定に関して、事務局から事前に2点お伺いをしていただきました。まず①は、今回の畜産物中のばく露評価対象物質を設定しない案としたということでございます。こちらは畜産動物を用いた体内運命試験と畜産物残留試験が海外評価書に記載されておりまして、今回、評価書案に記載しておりますが、国内では家畜の飼料として利用される作物での農薬登録がないということと、ニワトリにおいて生成する代謝物の情報が得られていないことから、畜産物についてはばく露評価対象物質と設定しない案としております。

また、②ですが、ぶどうの可食部で代謝物X+Yが10%TRRを超えて認められ、ラットでは認められていませんが、今回は果樹を用いた植物体内運命試験として、ほかに「りんご」と「おうとう」が実施されておりまして、いずれも主要成分は未変化のフェナリモールであることが確認されております。代謝物X+Yというのが、特定の作物でのみ認められていることから、農産物中のばく露評価対象物質を親化合物のみとする案としたというところでございます。

②に関して、渡邊先生からコメントを頂いております。フェナリモールが植物体内ではほとんど代謝されず、代謝物が生成されても量としては全般に少ないですということ、代謝物X及びYは安定性の問題があると記載されていますが、植物体内で代謝物に変換されることがないのか不明です。抄録にはアルカリ条件下によって安定な代謝物に変換されると記されていますが、実際のところ、植物や動物体内でこういった安定な代謝物に変換されるのでしょうかというコメントでございます。こちらは、これ以上の情報は得られていないところでございますので、今の事務局案でよろしいかどうかというところを含めて、御確認を頂ければと思います。

続きまして、85ページの7行目から、ADIとARfDの設定に関する部分でございます。ま

ずADIでございますが、7行目からですが、各試験で得られた無毒性量または最小毒性量のうち、最小値がラットを用いた3世代繁殖試験の無毒性量0.6であったことから、これを根拠として安全係数100で除した、0.006 mg/kg体重/日と設定する案としております。

ADIに関しまして、86ページの5行目からの【事務局より】を御覧いただきたいのですが、JMPRまた抄録における考察を記載しておりますので、そちらの扱いについて御確認を頂ければと思います。JMPRでは、当該試験における無毒性量について、本剤のアロマターゼ活性阻害作用に起因した繁殖能に対する影響がヒトへの外挿性がないという判断で、ADIの設定に用いることが適当でないというような評価がされております。

また、抄録におきましても、本剤の繁殖能に対する影響について、ヒトでは起こり難いものというような考察がされております。まずラットの雄で認められた脳の性分化への影響に起因した性行動の抑制に関しては、ヒトではアロマターゼが脳の性分化の制御に支配的要因ではないと考えられること。また、ラットの雌における生存産児数減少における分娩障害に関して、黄体機能の維持に起因するものと考えられ、ヒトの出産において同様の影響が生じるおそれはないと考えられることというようなどころでございます。

事務局案としましては、各試験から得られた無毒性量または最小毒性量のうち、最小値としまして、そのラットの3世代繁殖試験の無毒性量から設定する案としております。こちらは、ラットの3世代繁殖試験のLOAELの所見としまして、生存産児数減少というところでございますが、ヒトへの外挿性の有無も含めまして、今の設定の案でよろしいかというところを御確認いただければと思います。

本文に戻りますと、85ページの11行目からですが、ARfDの設定に関してでございます。まず、単回経口投与等により生じる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値がラットを用いた2世代繁殖試験①の0.8 mg/kg体重/日であった。また、ラットを用いた3世代繁殖試験において、無毒性量として1.7 mg/kg体重/日が得られており、これは用量設定の差によるものであり、無毒性量は1.7 mg/kg体重/日と考えられたという記載案でございます。

この最小毒性量は1.7で認められた影響というのが、周産期における雄の脳の性分化に対するものと考えられたことから、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対するARfDとして、ラットの3世代繁殖試験における無毒性量を根拠として、0.017 mg/kg体重/日と設定する案としております。こちらに関しても、本文の記載については、前回から御用意をさせていただいた事務局案でございますが、具体的には、評価書案の99ページを併せて御覧いただきたいのですが、最小値は0.8と申し上げましたのは、ラットの2世代繁殖試験①におけるF₁の親動物の雄における受胎率低下でございます。

こちらは前回までの御審議の中で、雄における受胎率低下を所見として取っていただくというような御判断を頂きました。一方で、この受胎率低下については、先ほど御紹介をしたとおり、メカニズム試験で、そのメカニズムについては十分情報が得られていないと

ころでもありまして、この表71-2に入れているところではあるのですが、メカニズムは不明ではあるが、ARfDのエンドポイントとする案でよろしいかというところを、こちらも御確認をいただければと思います。

ページが行ったり来たりで申し訳ございませんが、あとARfDに関しましては、85ページの20行目からでございます。一般の集団に対してのARfDの案でございます。雄の性行動の発現抑制に対する影響が周産期以外の時期のばく露においても認められており、単回投与により生じる可能性を否定できないと考えられたということから、ラットの2世代繁殖試験②において、P世代の親動物において認められた交尾率、また、繁殖率低下に対する無毒性量として3.0が得られておりまして、これを根拠として安全係数100で除した0.03 mg/kg体重を一般の集団に対するARfDと設定する案としております。

先ほど、ADIのところ【事務局より】を御紹介いたしました。山本先生からは、この雌ラットへの影響について知識を持ちませんので、ほかの先生方の御意見を伺いたいですというコメントを頂いております。

また、妊婦または妊娠している可能性のある女性に対するARfDのところですが、今、85ページの16行目ですね。周産期における雄の脳の性分化に対するものという具体的な記載ぶりとしているところなのですが、八田先生から、この脳の性分化に対するというのは言い過ぎではないかというようなコメントを頂いていまして、前回の御議論でも脳の性分化というところまでは、そのエビデンスが得られていないのではないかというような御議論もあったかと思っておりますので、こちらは書きぶりについて、もう少し修正をしたほうがよろしいかというような御意見がございましたら、頂けますと幸いです。

ADIとARfDの案につきましては、今、御説明をしたとおりではありまして、追加で事務局から、この場で御検討をいただければというところを御紹介させていただきたいと思っております。

本剤のこの脳の性分化に関与するアロマトーゼ活性阻害につきましては、おおむね80年代冒頭に各メカニズム試験が実施されておりますが、以降、近年にかけまして、幾つかの新しいような知見なども得られているところがございますので、今あるデータから、このADIであるとか、ARfDを設定するというところで、データの不確実性があるのかどうかというところが1点でございます。また、今回はラットで顕著に認められた影響をADIまたはARfDのエンドポイントとしているところがございますが、安全係数100で除しているところなのですが、特にヒトへの外挿性といいますか、そういったところを考えた場合に、追加の安全係数を設定する必要があるかないかというところも御議論を頂ければと思っております。

説明が行ったり来たりで分かりづらかったかと思っておりますけれども、食品健康影響評価について、事務局からは以上となります。よろしく願いいたします。

○松本座長

ありがとうございました。議論するところがたくさんあるのですが、健康影響評

価については、84ページにございます。まず、いつもそうですけれども、植物体内運命試験のことが記載されていて、その次に体内運命試験がありますけれども、動物代謝はこの記載で、特にこれでよろしいでしょうか。

よろしければ、植物残留試験のほうに行かせていただきます。植物残留試験では、最大値は、いちごであったことなどが書かれています。毒性は今ありましたように、体重とか肝臓に変化が認められたけれども、発がん性、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかった。ラットを用いた2世代、3世代繁殖試験において、交尾率とか繁殖率の低下、分娩障害、児動物数の減少などが認められ、ラットで特に感受性が高い結果でした。その次に、アロマトラーゼ活性阻害を本剤は持っているので、アンドロゲンからエストロゲンへの転換が阻害されたことによる脳の性分化への影響が関係している可能性が考えられた。この辺までは特によろしいでしょうか。

次が代謝物を含めて、ばく露対象物質ですが、代謝物X、Yが認められたけれども、親化合物のみとしました。畜産物中のばく露評価対象物質を設定しない案としました。【事務局より】の1つ目ですけれども、そういう案ですということと、2については渡邊先生から御質問がありましたが、今の事務局からの御回答で、渡邊先生はよろしいでしょうか。何かほかにありますか。

○渡邊専門委員

渡邊です。先ほど事務局から説明していただいたように、XとYに関しては、これ以上の情報が抄録にも記載がないということと、そもそもがぶどうだけで認められた代謝物ということと、あとは経時的にこのXとYというの、かなり濃度が減っていったというようなこともありますので、1行目、2行目にあるような書きぶりで、最終的には、このばく露評価対象物質を親化合物のみという形で設定することは妥当だというふうに考えられます。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。それでは、ここまでの健康影響評価の書きぶりについては、特段御意見がないということにさせていただきます。

その次が、ADIとARfDになるわけですけれども、86ページに【事務局より】がありまして、まずADIについて、JMPRはアロマトラーゼ活性阻害に起因して繁殖能に対する影響はヒトへの外挿性がないので、ADIの設定に用いるのは適当でないということ。抄録を見ても、いろいろなことから、ヒトでは起こり難いというふうに考察されています。そういうことが事務局より書かれていまして、その点について、八田先生からはJMPRの判断に準じるのが良いと思いますというお返事、山本先生からは、ヒトに当てはまらないのではないかと、そういう意見でしたけれども、栗形先生、まずこの1番について、ADIの設定根拠になるところですけれども、いかがでしょうか。

○栗形専門委員

前回、承知しましたと書いてしまったのですけれども、3回にわたって議論をした私の

考えといたしましては、事務局案でいいのではないかと思います。評価書は、ヒトでは起こりにくいかもしれないというふうに書いてあるのですけれども、やはり、だからと言って、起きないのでしょうとは言いにくいかなと思います。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

山本です。ここにはそう書いてありますが、ADIの設定もヒトに外挿しないとは言い切れないと思うので、設定はしたほうがいいのかというふうに書いたつもりですが、そういうふうには読み取れません、すみません。基本的には、性分化については、げっ歯類とヒトは違うであろうと言われていています。げっ歯類はよく分かっていますが、ヒトは結局まだ分かっていないので、霊長類で幾つかの事例が出ていますけれども、人間で実験をすることができませんので、それは分からないので、分からないものは分からないものとして、可能性があるという余地を残した上で、ADIを設定したほうがいいのかと思います。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。お二人の先生ともアロマターゼ活性阻害に起因すると言い切ることは難しい、しないほうがいだろうと、そういう御判断だと思いますけれども、その点については何かよろしいですか。

○吉田（緑）委員

吉田です。もう一回、確認させてください。栗形先生や山本先生は、アロマターゼ活性阻害作用で起きる可能性を否定できないということですよ。ヒトでは分からないということで、ラットで起きたことが起き得るということで考えようということだったと思うのですが、吉田の理解が違っていたら御指摘ください。

○横山課長補佐

事務局から1点、少し議事録に残す意味でも御質問をさせていただきたいのですが、ヒトでも起こり得る可能性があるという点なのですが、感受性に関して、よりヒトで感受性が高くなるような可能性は考えられるのか。今回、ADIを設定しておくことで若干コンサバというか、そちら向きなのか、ヒトで感受性が高いけれども、というような方向なのか、方向性はどちらかという点だけ、少し御意見を頂ければと思います。

○松本座長

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

山本です。ヒトでの感受性が高いとは考えにくいと思います。どちらかと言うと、多分あまり関係しないだろうなというのを大前提とした上で、でも可能性は考えられるから、私は無視することはできないという考えなので、感受性が高くなるというよりは、そういう可能性もあるから完全否定をする証拠を持っていませんので、だからADIとちゃんと設定しておいたほうがいだろうという意見です。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。結局そのアロマトーゼ活性阻害に基づくものだから、それはヒトには当てはまらないというのではなくて、起こらないということは言い切れないという、そういうことでしょうか。栗形先生はいかがでしょう。

○栗形専門委員

栗形です。私も山本先生と一緒に、感受性がヒトにおいて高くなるとは思えないけれども、だからと言って起こらないとも言えないということで、コンサバな観点から確認しております。以上です。

○松本座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

吉田です。恐らく事務局がお問い合わせをしたのは、安全係数ということで、既に種差の10をデフォルトでかけることになっております。これを超えるような可能性についてはどうかということではないかと思うのですが、私の考え過ぎでしたでしょうか。

○松本座長

栗形先生、どうぞ。

○栗形専門委員

その延長上には、追加の安全係数をかける必要はないというふうに栗形は考えます。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。追加の安全係数は考えなくていいということですね。

○栗形専門委員

100でいい。

○松本座長

そういう意見で、でも、外挿性がないので駄目だということは言い切れないということは、係数を考えないということは、やはり影響として判断しますということですか。私の言い方がおかしいですか。

○横山課長補佐

影響として、ヒトへの外挿性は否定できないので、ADIも設定するけれども、若干コンサバでもあり、通常的安全係数の範囲で構わないというような御意見と承りました。特に追加の安全係数などは必要ないかなというふうに。

○松本座長

分かりました。吉田先生、今のお話でよろしいですか。

○吉田（緑）委員

私も、もしそういう御判断をするならば、なぜ追加の安全係数。事務局はJMPRのことを尋ねましたけれども、これはいわゆる、いろいろな内分泌活性のあるような化学物質の

ことが社会的問題になる前の評価なのですね。だから、その当時のJMPRはその当時の科学でしましたけれども、それから30年後はどうか分からないということなので、いつ評価したかというのは、非常に評価の場合は大切だと思いますということを加えて、もしこのような物質というのは、一度起きますと不可逆性の変化だということは、一般的によく知られていることですので、そういうことも考えますと、丁寧な御説明を頂いたほうがいいのかなと。

そう思いますと、例えば80ページに記載してありますけれども、追加の安全係数が既に含まれるとか、そういう記載までは要るのか要らないのかということについても御議論を、記載をしておいたほうがいいのかなという気もしますし、食品健康影響評価に書き込むのか、むしろ80ページのほうで十分、これはコンサバにヒトでもアロマターゼ阻害で脳の性分化が変わるような、かなりコンサバな前提に立ってやっているのだよというのであれば、それはそれでいいというのであれば、いいのですけれども、一応、議事録にそういった議論が残っているということは非常に大切ですので、申し上げました。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。今のお話は、79ページの一番下から80ページにかけてのところで、結局アロマターゼ活性阻害作用が要因と考えられるが、その影響には用量反応関係が認められたということで説明されているという理解でよろしいですか。何か加えますか。

山本先生、お願いします。

○山本専門委員

山本です。80ページに書いてあるのは、ここで得られたデータから言えることなので、ここでヒトに外挿するとか云々は、言えるデータを持っていませんので、それはここでいいと思います。ここでヒトに外挿することについては、こういう例に基づいてやっていますよという議論をしていますので、それを基に健康影響評価では、げっ歯類ではテストステロンが脳に入っていて、それをアロマターゼがエストロゲンに変えて、エストロゲンレセプターに結合することによって、雌型の脳が雄型の脳になるというのがもう定説であります。

ヒトは多分テストステロンがそのまま入って、アロマターゼに芳香化されなくて、そのまま受容体に結合するのだろうというのが想像されています。それはまだまだ想像であって、実証がされていない限りにおいては、げっ歯類で同じことが起きているかもねという可能性がある限りにおいては、外挿しましょうというところで、皆さんが納得して下さったら、特に書き加えることもなく、このままでいいのではないかと私は個人的に考えます。以上です。

○松本座長

特段説明は不要だということですね。

栗形先生はどうですか。

○栗形専門委員

衆形です。食品健康影響評価のところ、我々はこれだけ議論をしているから、この間に書いていないことも理解しているけれども、第三者がこれを読んだときに、ヒトでは起きないでしょうということが言われないうに書いたほうがいいのか、それとも、このままがいいのか、今は判断がし切れないのですけれども、もし第三者が読んで誤解を与えるような、ヒトではアロマトーゼが関係ないではないと言われるようなことが懸念されるのであれば、1行くらい入れて、追加係数は入れなかったと入れたほうがいいのか、ちょっと判断しかねておりますが。事務局から、あるいは松本先生、サジェスチョンを頂ければと思います。

○松本座長

私は分かりませんが、今の話の流れですと、いろいろな意見を出していただいて、議事録に議論をしたことは残っているわけなので、もし追加するにしても簡単な言葉で一言さらりと書いてしまえばどうなのかなというふうには思いました。

○横山課長補佐

座長、恐れ入ります。委員長のほうから挙手がございましたので、よろしいでしょうか。

○松本座長

どうぞ。

○佐藤委員長

食品安全委員会の佐藤です。どうも先生方、熱心な御議論をありがとうございます。今、衆形先生から、どう書き入れるかというような話が出てきたので、私のほうから私の考えをお話ししたいと思います。

いろいろ議論をしていただいた結果をリスク評価書の中に入れ込んで、そこで全部分かるようにしておくということが、やはり透明性の上からも非常に大事なことだろうと思っています。その部分について、食品健康影響評価で分かるようにすべきなのかどうかという衆形先生からの御質問なのですけれども、そこのところはなかなか難しく、実際問題として、食品健康影響評価の部分しか、お読みにならない方がいらっしゃるのです。そういう意味においては、食品健康影響評価の中に分かるようにしておくことは、必要だろうという場合もあるのだろうと思います。

ただ、一方、食品健康影響評価の中に入れ込むのが難しいような場合というのも、当然あり得るのだろうと思うのです。リスク評価書全体として、調査会の議論の結果を反映したものになっているだろうという理解になりますので、どの部分になるのか。あっても、ちゃんと書いてあればいいのではないかということもあり得るのだろうと思います。

今回の場合、いろいろセンシティブな問題がありますので、できれば食品健康影響評価の中に書き込むというようなことができればなと思いますけれども、この場で全部決めてしまうというのは、なかなか大変なのかなという気もいたしますので、一応、今の議論を伺った上で、事務局のほうで少し、どういうふうにしていくのかということを考える時間を頂ければと思っております。

それに関して、私のほうからも、もう一つ質問があるのですけれども、80ページの一番上の部分です。動物ごとの感受性を書いたところがございまして、マウスとラットでは、ラットのほうが感受性は高い。モルモットでは影響がないということで、非常に感受性が低いということだろうと思うのですが、この中にヒトの感受性を入れ込むことというのは可能なのでしょうか。これは山本先生のお話を聞くと、メカニズムが違いそうだから無理かなという気もするのですけれども、これは山本先生と栗形先生にお尋ねしたいなと思っています。

評価書の書き方については、私の考えとしては申し上げたとおりですので、よろしくお願いたします。以上です。

○松本座長

ありがとうございました。時間のこともあるのですけれども、もしよろしければ、栗形先生と山本先生から、今、委員長からのお話のところで何かお答えがあれば、感じたところがあれば、お願いできればと思います。

山本先生、どうぞ。

○山本専門委員

山本です。委員長がおっしゃった、80ページのまとめのところは、この評価書に記載された実験データのまとめで、マウスとラットとモルモットが書かれています。ここでもちろんヒトはやっていないし、霊長類もやっていないので、ここにそれを書き込むのはどうなのかなと。もし霊長類について、本剤を使ったものは当然ないわけですから、アロマターゼの関係性を述べるとなると、なかなか大変。述べろと言ったら、5行くらいでまとめられないわけではないけれども、大変なのですが、どんなものなのでしょうか。以上です。

○松本座長

吉田先生、どうぞ。

○吉田（緑）委員

山本先生、ありがとうございます。吉田です。17時を過ぎてしまいまして、すみません。吉田は、さっき山本先生がおっしゃったように、今まで分かっていること、そして、分からないことがあるのだということを書いてよろしいのではないかと思うのです。ヒトでは感受性が、ラットとメカニズムが違う可能性も言われているけれども、まだ解明されていない部分もあるというようなことで、現在、分かっているまでのところを記載、非常にコンパクトに食品健康影響評価につながるようなまとめ方というのをさせていただければ、有難いかなと私は思うのですが、いかがでしょうか。

○松本座長

山本先生、何かありますか。

○山本専門委員

山本です。ということをもっと事務局は酌み取って、健康影響評価に3行目くらい、このことが入れば、多分いいかなと思うけれども、皆さんはいかがでしょう。以上です。

○松本座長

何か話としては、そういう感じに方向性は向いているように思いますけれども。

○佐藤委員長

食品安全委員会の佐藤です。今、山本先生がおっしゃったようなことができればいいの
でしょうけれども、今までの評価書の書き方だと、なかなかそういうスペキュレーション
みたいなところを書いているというところはないのですね。それから、あまり離れてしま
うのも、また難しいような気もするのですけれども、今の議論を基に先ほど申し上げたよ
うに、事務局のほうで考える時間を頂いて、きっと山本先生や栗形先生には、いろいろお
尋ねすることがあるのかと思いますけれども、そんなところでいかがでしょうか。大体考
えていらっしゃることは、皆さんが一致しているようにも見えるのですけれども、以上で
す。

○松本座長

佐藤委員長、どうもありがとうございました。

○山手専門委員

山手です。結局、今のところは、ヒトへの機序が分からないということなのですけれど
も、よく使う手段として、こういう農薬を作っている会社であったり、あるいは、この農
薬を実際に大量に使っているどこかの農場であったり、そういうような疫学データみたい
なものを集めることはできないのですかね。なければ、ないということでもいいと思うの
です。過去の指標として、そういうヒトへの影響で疫学データというのも参考データとし
て扱っていたような気がするのですが、もちろん調べられている範囲であるのかもしれま
せんけれども、参考までにしてください。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。時間も過ぎてしまいましたが、ADIとARfDを決めること自体は
すぐにできるかもしれませんが、文章は短いにしても、準備しなければいけない内
容が複雑なものが残ってしまっているので、一応、今日はここまでというような形でもよ
ろしいでしょうか。

○横山課長補佐

恐れ入ります。今ちょっと事務局で相談したのですけれども、要すれば、このヒトへの
外挿性というか、ヒトの感受性に関するデータは出されていないということですよ。山
手先生から、何かもうちょっと情報を集められないかというような御意見があったかと思
うのですけれども、これはちゃんとした回答が返ってくるか、今のところは確証がないの
ですが、申請者のほうに最近のこの学説というか、科学も進歩しておりますので、最近の
状況も踏まえて、一度、考察なりをしてもらおうということで、申請者のほうに問いかけて
みるというのはいかがですか。

○松本座長

私は非常にいいと思います。今回、資料として、いろいろな文献も用意していただいて

いて、これもゆっくり見ないといけないなと思いながら、ずっと来てしまっているところもあるので、その辺のことを集めていただいた文献と、今、事務局からの新しい何か情報があるのかというようなことを加えて、最終案を作るというような進め方でいいでしょうか。それはどうかというふうに私は思いましたけれども、先生方はいかがでしょう。山本先生。

○山本専門委員

気になって抄録は見てみました。ドシエには、ヒトには外挿しなくていいと書いてありますから、この会社はヒトには外挿しないものだというふうな考えだと思うので、それをどういう根拠で考えているかというのを尋ねるという形でいいのではないのでしょうか。その内容によって、この委員会がどう対応していくかというふうに決めればいかなと思えますが、いかがでしょうか。以上です。

○松本座長

ありがとうございます。今の山本先生の御意見で私はいいかなと思うのですけれども、ほかに何か、いや違うという意見はありますか。もしよろしければ、今、先生方から幾つか頂きましたけれども、もう少し考察する資料を集めるなり、クライアントに聞くなり、そういうことをして、ADIとARfD、最後そこだけが残った形になっていますけれども、文章を考えるということを含めて、次までにまとめるという、そういう進め方でよろしいでしょうか。事務局もよろしいですか。

(「同意」の意思表示あり)

○横山課長補佐

かしこまりました。

○松本座長

それでは、特に先生方から御意見はないですか。追加等はございませんか。なければ、審議が途中ですけれども、事務局からの連絡事項ということでよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

御審議をありがとうございました。それでは、本剤につきましては、確認事項を出すということで、その内容について文案を事務局のほうで作成して、先生方にお送りさせていただきますので、御確認をお願いできればと思います。よろしいでしょうか。

○松本座長

よろしく申し上げます。

○横山課長補佐

よろしいようでしたら、恐れ入ります。あと資料を2点、御説明させていただいてよろしいでしょうか。

まず、資料5です。こちらは食品安全委員会での審議等の状況ですけれども、リスク管

理機関からの意見聴取とリスク管理機関への通知です。それぞれ5剤ずつ行っております。

それとすみません、先ほどのセダキサンの御審議の際に御説明が漏れてしまって申し訳ございません。机上配布資料1-1、今回追加された試験成績を中心に御審議を頂いておりまして、それ以外の試験は、初版のときに審議済みの試験内容について頂きました、主に記載整備のコメントですけれども、動物体内運命試験、植物体内運命試験、亜急性毒性試験と別紙に関して頂いた御意見ですが、これは机上配布資料にまとめさせていただきまして、次回以降の評価の際に事務局のほうで確認をさせていただいて、必要に応じて評価書案を修正するというので、そのような扱いとさせていただきたいと考えております。事務局からは以上でございます。

○松本座長

よろしく願いいたします。

それでは、続いて何かありますか。

○横山課長補佐

日程でございます。本調査会ですが、次回は3月12日を予定しております。事務局からは以上でございます。

○松本座長

ありがとうございました。よろしく願いいたします。

以上でよろしいでしょうか。長時間にわたり御審議をどうもありがとうございました。その他、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

特にございません。

○松本座長

ございませんでしたら、本日の会議を終了させていただきます。ありがとうございました。また次回よろしく願いいたします。

以上