

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

確 認 評 価 第 三 部 会 第 5 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 6 月 19 (火) 14:00～16:48

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（オキサジクロメホン及びクロメプロップ）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)

柳井座長、藤本専門委員、山崎専門委員、若栗専門委員

(他部会からの出席委員)

鈴木調査会座長、小林専門委員、林専門委員

(食品安全委員会委員)

見上委員長、本間委員

(事務局)

齊藤事務局長、國枝評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、宇木評価専門官、
渡邊評価専門官

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 オキサジクロメホン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 クロメプロップ農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第 5 回「食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第三部会」を開催いたします。本日は確認評価第三部会専門委員 6 名のうち 4 名に御出席いただいております。

また、親委員会から、見上委員長、本間委員、そして、総合評価第一部会から鈴木座長、林専門委員、小林専門委員に御出席いただいております。

○ 柳井座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は「農薬（オキサジクロメホン及びクロメプロップ）の食品健康影響評価について」でございます。

開催通知等で御案内申し上げましたように、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。

それでは、事務局より資料確認をよろしくお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧（H19 年 6 月 18 日現在）」。

資料 2 として、オキサジクロメホンの農薬評価書（案）。

資料 3 として、クロメプロップの農薬評価書（案）を配付しておりますので、御確認願います。

○ 柳井座長

それでは、審議に入りたいと思います。まずは、資料 2 のオキサジクロメホンの食品健康影響評価から審議を始めたいと思います。

本日は、総合評価第一部会から鈴木座長、林専門委員、小林専門委員、また親委員会の委員の方々にも御出席いただいております。鈴木座長、林専門委員、小林専門委員、また親委員会の方々にも審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

それでは、オキサジクロメホンについて事務局より経緯も含めて御説明のほどよろしくをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、御説明させていただきます。お手元の資料 2 の 3 ページを御覧ください。

このオキサジクロメホンは、平成 17 年 11 月 29 日に厚生労働省よりいわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして暫定基準が告示されておりました、平成 18 年 5 月 29 日に施行されました。

施行に伴いまして、平成 19 年 3 月 5 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

本日は、テーブルに農薬評価書のほか、参考といたしまして農薬登録申請に係るガイドラインを準備させていただきましたので適宜御活用ください。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、早速ですが審議を始めたいと思います。事務局より御説明のほどよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、オキサジクロメホン評価書（案）たたき台に基づきまして説明させていただきます。

資料 2 の 6 ページを御覧ください。「I. 評価対象農薬の概要」でございます。

本剤は除草剤でありまして、その化学構造は 6 番に示されております。

「7. 開発の経緯」でございますが、バイエルクロップサイエンス株式会社は水稻の雑草でありますノビエに対して有効であり、かつ 45 日以上 residuality を有する低薬量の高活性化合物の探索を進めてまいりました。1991 年にオキサジノン系化合物が有効であることを見出しまして、オキサジクロメホンの開発に成功いたしております。

本剤の除草活性が植物ホルモンでありますジベレリンの添加によりまして消失することから、本剤の作用機序は植物内因性のジベレリン代謝活性阻害の可能性が推定されております。

7 ページを御覧ください。

本たたき台は、農薬抄録を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理いたしまして作成いたしております。

各種運命試験は、オキサジクロメホンのジクロロフェニル環部分の炭素を ^{14}C で標識したもの (Dic- ^{14}C -オキサジクロメホン)、フェニル環部分の炭素を ^{14}C で標識したもの (Phe- ^{14}C -オキサジクロメホン) を用いて実施しております。

この各種標識体の表記方法なんですけど、これは小林先生の方より御指摘をいただいております。ジクロロフェニル環部分の標識体につきましては Dic という表記方法で訂正をさせていただいております。

「1. 動物体内運命試験 (ラット)」でございます。

まず「(1) 薬物動態」でございますが、試験といたしまして SD ラットに Dic- ^{14}C -オキサジクロメホンを 2mg/kg 体重の用量で単回経口投与した、試験が実施されております。

結果でございますが、血中の最高濃度到達時間 ($T_{\max}$) は、雄で 2.27 時間、雌で 2.63 時間ございました。また、最高濃度 ($C_{\max}$) は、雄で $0.13 \mu\text{g/g}$ 、雌で $0.12 \mu\text{g/g}$ 、半減期 ($T_{1/2}$) は、雄で 59.7 時間、雌で 68.9 時間ございました。

一方、Phe- ^{14}C -オキサジクロメホンを用いた試験でございますが、こちらは 2mg/kg 体重と 1000mg/kg 体重、低用量群と高用量群の 2 つの試験系が設定されております。

結果でございますが、 $T_{\max}$ は低用量群の雄で 2.60 時間、雌で 1.85 時間、高用量群の雄で 1.07 時間、雌で 0.98 時間ございました。また、 $C_{\max}$ ですが、低用量群の雄におきましては $0.06 \mu\text{g/g}$ 、雌で $0.08 \mu\text{g/g}$ 、高用量群の雄におきましては $6.75 \mu\text{g/g}$ 、雌で $6.72 \mu\text{g/g}$ 、 $T_{1/2}$ は低用量群の雄で 128 時間、雌で 105 時間、高用量群の雄では 70 時間、雌では 83.3 時間ございました。

こちらでは、奥野先生の方から表記方法が逆ではないかということで、これは農薬の抄録の方の訂正を指摘いただいております。こちらの方は、既に申請者の方に修正してほしいということを伝えています。

「(2) 排泄」でございます。試験といたしましては、SD ラットに Dic- ^{14}C -オキサジ

クロメホンを用少量で単回または反復経口投与した、試験が実施されております。

結果でございますが、主な排泄経路は糞中でのございました。投与 144 時間後に単回投与では総投与放射能 (TAR) の 88.7~96.8% TAR が、反復投与におきましては投与 168 時間後に 84.3~90.7% TAR がそれぞれ糞中に排泄されております。糞中の排泄率は雄の方がわずかに高いものでございました。

8 ページでございます。Phe-¹⁴C-オキサジクロメホンを低用量または高用量で単回、または低用量で反復投与した排泄試験におきまして、先の試験と同様に糞中が主な排泄経路でのございました。投与 144 時間後に低用量単回投与におきましては 86.2~89.1 %TAR、高用量の単回投与におきましては投与 120 時間後に 99.0~99.4% TAR が、反復投与におきましては投与 168 時間後に 83.0~90.9% TAR がそれぞれ糞中に排泄されております。尿中におきましては反復投与で最も多く、投与後 168 時間に 4.5~7.2% TAR が排泄されております。

「(3) 体内分布」でございます。試験は SD ラットに Dic-¹⁴C-オキサジクロメホンを 2mg/kg 体重の用量で単回または反復経口投与して、試験が実施されております。

雌雄ともに、血中濃度の T_{max} 時に採取いたしました臓器試料で放射能濃度が最も高く、特に消化管と内容物及び胃とその内容物が最も高く顕著でございました。また、肝臓、腎臓、副腎、脂肪及びハーダー腺からも比較的高い濃度の放射能が検出されております。組織中の総残留放射エネルギー (TRR) は経時的に減少いたしまして、雄 76 時間及び雌 120 時間後には雌雄とも 1% TRR 以下でございました。

Phe-¹⁴C-オキサジクロメホンを高用量及び低用量で単回投与した試験におきまして、雌雄とも T_{max} 時で採取いたしました臓器試料で最も高い濃度が認められております。この時点におきまして、いずれの用量群におきまして消化管とその内容物、そして、胃とその内容物での放射能濃度が最も顕著でございました。各臓器組織中の残留放射エネルギーは経時的に減少いたしまして、高用量群ではいずれも約 0.3% TRR、低用量群では雄で約 1.5% TRR、雌で約 5.5% TRR でございました。

「(4) 代謝物同定・定量」でございます。尿中と糞の抽出物及び胆汁試料中のオキサジクロメホン代謝物を検討いたしました結果、ラットに経口投与した標識化合物は種々の分解物に代謝されることが示唆されております。

Phe-¹⁴C-オキサジクロメホン高用量投与群の尿中では G が主要代謝物でありました。一方、低用量の単回投与群及び反復投与群では、雄では G 及び、雌では、化学構造が未同定でございますが、UMET/3 が主要代謝物としてそれぞれ検出されております。また、比較的少量しか検出されてはおりませんが、代謝物として C と H、B の抱合体もそれぞれ確認されております。糞中におきましては C と I がそれぞれ確認されております。

そのほかに、糞中におきましては D、K、J がそれぞれ検出されております。また、加水分解処理した胆汁試料につきましては、B、C、D、F 及び L がそれぞれ検出されております。また、非標識画分から E と推定される物質が検出されております。

オキサジクロメホンのラットの体内における主要な代謝経路は、尿と糞中での親化合物の水酸化の後、その水酸化体の各種抱合化が考えられております。

本項目におきまして、山崎先生から表記の方法で幾つかコメントをいただいております。

「1. 動物体内運命試験（ラット）」については以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、ここままで区切りたいと思います。

まず最初に、7ページのところで小林専門委員の方から表記につきまして御提案がありましたけれども、その辺りはこのような形でよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

結構です。クロメプロップの方も同じようにジクロロフェニルを使っているんですけども、そちらが小文字の **dic** と書いてあって、こちらの方が **Dc** だけだったので、統一した方が良いと思ったんです。たびたび出てくるような表記なんですけれども、統一された方がよいと思います。

○ 柳井座長

それでは、この **Dic** で統一するということでしたらよろしいということでしょうか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 柳井座長

そして、その下の與語専門委員からのコメントに関しまして、今日は與語専門委員はいらっしゃらないですけれども、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

これは、単純に抄録の記載ミスを與語先生が見つけてくださったということでございまして、申請者に確認をして、與語先生の御指摘のとおり、具体的に申しますと代謝の14ページというところに表8というのがあるんですが、血中薬物動態パラメーターで標識した位置、表の上の方が **Phe** 体、下の方が **Dic** 体となっているんですが、これが全く逆でしたということで、上の方、投与量 **2mg/kg** 体重が **Dic** 体、下の方、**2mg/kg** 体重と **1000mg/kg** 体重があるのが **Phe** 体ということで、事実確認をいたしまして修正を依頼いたしました。

以上です。

○ 柳井座長

その後は、幾つかの用語の訂正あるいは追加があるのですが、おおむねよろしいですね。

（「はい」と声あり）

○ 柳井座長

9ページにまいりますと、山崎専門委員の方からコメントがあるんですけども、こ

れについて事務局の方いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

この用語の並び順なんですけれども、山崎先生の方から ADME の順番、もしくは農薬テストガイドラインでいくと、吸収、分布して、排泄して、代謝という順番ではいかがかということで、実は先生にいただいてすぐにそのバージョンをつくって見たんですけれども、時系列でいくと、実験では一番最後、解剖してから分布を調べたりしているというようなこともあって、書いてみるとあまりすっきりしない形で、悩んでおりました。

それで、失礼ながら、先日たまたま総合評価第二部会があつて小澤座長がいらしたものですから、こういう点についてどうしようと言いましたら、それはなかなか悩ましくて、前にも一度同じようなことを話したことがあり、それで一応、今の順番に落ち着いているんです。ということだったので、できましたら、従来どおりのやり方で記載をさせていただけたらと思っております。

○ 山崎専門委員

結構です。

○ 鈴木調査会座長

若干追加します。確かに ADME という形だと、この評価書（案）のところはそうなっていないんですけれども、日本の業界のところでは、ADME というのは吸排、分布、代謝という形になっていまして、その並びのところが評価書をつくるときに採用されてきていて、現実にはその並びで、例えば尿中排泄、糞中排泄の話のところでのバランス等を考えると、先行きの分布とかそういったようなものが割と頭に入るといって、これは評価する側の慣れの問題もあるかもしれないんですけれども、それが今まで定着していたというようなことなので、できればその方がいいのかなと思っております。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 山崎専門委員

この品目は特に、事務局がおっしゃるとおりでいいんですが、もし臓器に蓄積があつて排泄が遅れたというのが時系列かなという、薬物代謝の実験をやっている気分としてそういうことを提案したものですので、これは細かいことです。事務局の従来の取扱いにお任せしたいと思います。

以上です。

○ 鈴木調査会座長

蓄積のところも、実は時々、係数の問題、特に $T_{1/2}$ の α と β の話のところでも議論になることがあります。実はいろんなところに反映されてくるので、この順番の中で見落としがなければ特に問題ないのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、続けて御説明をお願いします。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと待ってください。分布のところの話で、確かに抄録の 16～17 ページを見ると、 T_{max} のところで消化管の話が一番高いというのは事実なので、これは書いておいてもいいんですけども、この剤が糞中排泄がほとんどで、あまり血中に入ってきませんから、実は時間が経つと消化管のところから本当に早く消えていってしまう。

つまり、一旦吸収されて、それが更に消化管に血液を介して分布してくるというような性格のものであれば、消化管のところも問題にしないといけない。あるいは毒性の方で何か影響があるというようなことであれば問題にしなければいけないんだけど、今回、あえて本当に通過だけしている話のところを消化管で高いというのを言うかなと、今、悩んでいたんですけども、その辺は山崎先生、どんなふうに考えられるんですか。

○ 山崎専門委員

ない方がすっきりするかもしれません。そう思います。

○ 鈴木調査会座長

なくてもいいようですね。

○ 柳井座長

わかりました。それは特に強調しないということですね。

それでは、続けて御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

9 ページの「2. 植物体内運命試験」でございます。本試験は稲の幼苗と水稻を用いて、それぞれ試験が行われております。

まず「(1) 稲幼苗」でございますが、試験方法は 10～12 行目に記載がございます。

結果でございますが、稲幼苗に吸収された放射能は経時的に増加いたしまして、処理 168 時間後には 52.6% TAR が吸収されております。また、根から茎葉部への移行量は経時的に増加いたしまして、処理 168 時間後には吸収された放射能の 40% が茎葉部に移行しております。

有機溶媒抽出画分中の代謝物を検索いたしましたところ、主成分は親化合物でありました。茎葉部からは代謝物として B が検出されておまして、また、2 種類の未同定の代謝物 (UK-1、UK-2) がそれぞれ検出されております。また、根からは UK-2 のみが、微量であります但、検出されております。

「(2) 水稻」でございますが、試験方法は 27～29 行目に記載がございます。

結果でございますが、吸収は施用後の早期に起こること、また、濃度の減少というのは稲の成長に伴う希釈効果によることが示されております。茎葉部中から検出された主要な放射性成分といたしましては親化合物がありまして、そのほかに微量の成分が検出されておまして、そのうちの 2 種類は親化合物のモノ水酸化体であります B と C が検出されております。

施用 120 日後の稲での残留放射エネルギーは根で最も高く、続いて稲わら、そして、可食部の玄米ともみ殻中では低い値となっておりました。

稲わら中の主要な放射性成分としては親化合物が検出されておりました、玄米中には両標識体ともに親化合物は検出されておられません。つまり、稲わら中の残留主成分である親化合物というのは玄米に移行しないといったことが推定されております。

「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。試験は 25～27 行目に記されております。結果でございますが、この好氣的土壌中運命試験での半減期は 363～374 日でございます。この好氣的条件における主要な代謝物は M と構造が未同定の 3 種類の物質でございます。個々の代謝物というのはインキュベーション期間中経時的に増加しております。

「(2) 嫌氣的土壌中運命試験」でございますが、試験方法は 39～40 行目と、次の 11 ページの一番最初の行に記されております。

結果でございますが、嫌氣的条件下では、オキサジクロメホンは土壌中に速やかに分布いたしまして、その分解速度は遅いものでありました。高用量群での土壌中半減期は 2 種類の標識体の平均で 617 日でございます。

嫌氣的条件におきましても、主要な代謝物は M と構造が未同定の 3 種類の代謝物でございます。

オキサジクロメホンの土壌中における代謝経路は、好氣的及び「嫌氣的」が「健氣的」になっておりますが、嫌氣的条件下で同一でありまして、分子開裂によりまして M の生成及びオキサジノン環の開環反応によりまして構造が未同定の 3 種類の代謝物がそれぞれ生成するといったことが考えられております。

なお、下線部につきましては、小林先生からの修文案をいただいております。

「(3) 土壌吸着試験」でございます。試験は 4 種類の土壌を使って実施されております。結果でございますが、オキサジクロメホン濃度が極めて低いといったことから、土壌吸着係数は算出することができておりません。

「4. 水中運命試験」でございます。

最初に「(1) 加水分解試験」の結果でございますが、試験方法は 29～31 行目に記載がございます。

結果でございますが、それぞれの緩衝液中における安定性というのは非常に高いものでございました。

「(2) 水中光分解試験」でございます。試験方法は 37～40 行目に記載がございます。

結果は 12 ページでございます。半減期は、緩衝液中では Dic-¹⁴C-オキサジクロメホン処理で 2.16 日、Phe-¹⁴C-オキサジクロメホンでは 2.10 日でございます。また、自然水中では Dic-¹⁴C-オキサジクロメホンの半減期が 2.18 日、Phe-¹⁴C-オキサジクロメホンの半減期は 2.02 日でございます。オキサジクロメホンの水中における主要な光分解

経路といたしましては、本剤の分子開裂による M の生成と、オキサジノン環の開環反応により P 及び Q を経まして安息香酸を生成すると考えられております。

「5. 土壌残留試験」でございます。

推定半減期は表 1 に示されておりますように、水田土壌を用いました圃場試験では半減期は 1 日以内から約 2 日と非常に短いものでございました。一方、畑地土壌を用いた圃場試験の半減期は約 8～13 日という結果になっております。

容器内試験でございますが、水田土壌では約 270～359 日、畑地土壌を用いた容器内試験におきましては約 49～56 日というような結果となっております。

「6. 作物残留試験」の結果でございます。

本試験は、オキサジクロメホンと代謝物 B を分析対象化合物として試験が実施されておりまして、その結果の概要は表 2 に示されております。特に玄米においては、いずれも検出限界未満といった結果になっております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

ただいまのところで修文等がありました。特に小林先生の方から何点かありましたが、特に追加のコメントはよろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

付け加えることはないですけれども、すみません、「健氣的」は間違えました。

○ 柳井座長

あとは、13 ページの一番下、16 行目に修正事項ということでありましたね。

○ 小林専門委員

これは、抄録の方の代謝の 43 ページのまとめのところが、SPDU9A となっているんです。原本は SDPU だと思うんです。ほかのものはみんな SDPU となっていますので、そのチェンジだけです。

あと、抄録の代謝の 44 ページのマップの最後のところ、右の端です。SDPU9A のところで、SDPU1 となっているのは SDPU10 ではないかと思います。

○ 都築課長補佐

いずれも確認して、抄録の修正を求めたいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。そのほか、御指摘はありませんでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

一応、指摘だけしておかなければいけないかもしれませんが、土壌中運命試験では結構半減期が長いにもかかわらず、土壌残留試験だと比較的短くなってしまっているというところが、時々、こういう剤が出てくるんですけれども、問題はないんでしょう。

うねというようなところで、もし代謝の関係の方、解説していただけたらありがたいと思っています。

一応、現実には土壌に適用したときに半減期が非常に短くなるので、特に作物に関しては問題はなかろうと思うんですが、恐らくはどこかに流れてしまうんです。そうすると、その分が今後、環境に対する問題とかというようなところで問題になる可能性もなきにしもあらずだろう。今回はこれでいいのかもしれないけれどもという、ただ、その指摘だけです。

○ 小林専門委員

私も、土壌中運命試験と比べて土壌残留試験の半減期があまりに違うので、ちょっと驚いてはいるんですけども、実験事実なので、どういうふうに説明していいかというようなところですよ。

先生のおっしゃるように、やはり環境というふうに考えると、水田などの低い値は気になる場所ではありますけれども、はっきりはわかりません。

○ 柳井座長

よろしいですか。

それでは、引き続きまして一般薬理から、とりあえず慢性毒性の前まで御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

14 ページの「7. 一般薬理試験」でございます。

本試験は、マウス、ラット及びウサギを用いて試験がそれぞれ実施されておりまして、結果は表 3 に示されております。

まず、中枢神経系の Irwin 法による試験でございますが、こちらでは 5000mg/kg 体重でよろめき歩行というものが所見として見られておりますが、180 分後には回復しております。

そのほかにけいれん誘発と体温について、それぞれ 1500mg/kg 体重の投与量で抑制傾向と体温の低下が、また、呼吸・循環器系、血圧・心拍数の試験におきましては、同じ 1500mg/kg 体重の投与量におきまして血圧の低下がそれぞれ見られております。

また、摘出回腸の試験におきましては、 1×10^{-4} g/mL の投与量で収縮の抑制が見られておりまして、骨格筋の懸垂動作の試験におきましては 5000mg/kg 体重の用量におきまして少数例に陽性が見られております。

「8. 急性毒性試験」でございます。

15 ページの表 4 を御覧ください。急性経口毒性試験におきまして、Fischer ラットに若干の検体投与の影響によるものと思われる症状が見られておりますが、ほかの試験におきましてはいずれも症状は観察されておられません。

LD₅₀ は、経口の毒性試験におきまして雄雌ともに 5000mg/kg 体重超で、経皮毒性試験におきましては 2000mg/kg 体重超でございました。また、吸入毒性試験におきまして

は 5.54mg/L 超でございました。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」の結果でございます。

ウサギを用いました眼と皮膚の刺激性試験でございますが、オキサジクロメホンは眼の粘膜に対してわずかな刺激性を示しておりましたが、皮膚の刺激性は陰性でございました。

また、モルモットを用いた皮膚感作性の試験が実施されておりまして、Maximization 法では少数例で陽性が見られましたが、Buehler 法では陰性でございました。

「10. 亜急性毒性試験」でございます。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。試験方法は 13~14 行目に書かれております。

毒性所見についての結果は表 5 にまとめられておりまして、300ppm 以上投与群の雌雄に肝臓の比重量の増加、雌に腎臓の比重量の増加がそれぞれ認められておりましたので、無毒性量といたしまして雌雄とも 50ppm と考えられております。

ここで、柳井先生より、肝細胞腫大と肝細胞肥大という、腫大と肥大の用語の統一を図れというようなコメントをいただいております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。試験方法は 16 ページの 1 ~2 行目に記載がございます。

結果でございますが、いずれの投与群におきましても毒性所見は認められませんでしたので、最小毒性量は設定できませんで、無毒性量といたしましては 1000mg/kg 体重/日と考えられております。

以上でございます。

○ 柳井座長

15 ページの一番下のところのコメントの意味としましては、確かに初期にやった試験と若干、用語の表現が変わるかもしれないのですが、できたら最終的に申請する、あるいは評価書等も最後の時点で提出するわけなんです、そのために初期の試験と後でやった試験では、同じような動物を使った場合に用語が異なるのはわかりにくいと思いましたので指摘しました。ですから、申請者にも少し用語の統一というのをしていただくと一般の方にもわかりやすいのかなと思うんです。

それでは、特に今のところで何かありますでしょうか。

どうぞ。

○ 藤本専門委員

非常に細かいことで表 3 を直させていただいたんですが、直していただいたのが、メールを送ったときのミスなのかよくわからないんですけども、自律神経系の動物数のところですけども、ここだけ「5 例」と書いてあったので、その「例」がよけいだという、それだけの指摘だったんですけども、変なことが書いてあって、これだと何のことかという感じですけども、ですから「雄:5」ということです。

○ 渡邊評価専門官

ありがとうございました。

○ 柳井座長

ほかにはありませんでしょうか。

ほかになければ、続けて慢性毒性試験について御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、16 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず「(1) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」でございます。試験方法は 9～10 行目にそれぞれ記載がございます。

非腫瘍性病変の毒性所見は表 6 に、肝細胞腺腫及び肝細胞がんの発生頻度については表 7 にそれぞれまとめてございます。

結果でございますが、2500ppm 投与群の雄で肝腫瘍（肝細胞腺腫／がん）が有意に増加しております。これは重度の肝毒性の持続及び細胞の回転が軽度促進して表れた毒性所見であると判断されております。結果といたしまして、本試験において 500ppm 以上の投与群雌雄で肝の比重量の増加及びび慢性肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量といたしましては雌雄とも 25ppm と考えられております。

この項目につきましては、藤本先生と柳井先生と鈴木座長よりそれぞれコメントをいただいております。

まず、藤本先生よりいただいたコメントなんですけれども、こちらは表 7 のタイトルの修正といったことでありましたので、たたき台の方は先生からいただいた修正案をそのまま反映させていただいております。

また、柳井先生からのコメントでございますが、まず 1 番目のコメントにつきましては、16 ページの 13～15 行目に修文案として反映をさせていただいております。

2 番目の「肝臓と腎臓で臓器ごとに所見をまとめる」といったことなんですが、こちらは以前、専門調査会の方で検査を実施する順番に、検査項目ごとに所見を記載するとの御指示を受けておりますので、今回もそれに従って記載をしております。

「(2) 18 ヶ月間発がん性試験（マウス）」でございます。試験方法は 7～8 行目にそれぞれ記載がございます。

結果でございますが、18 ページを御覧ください。800ppm 投与群で雌雄に肝比重量の増加と小葉中心性肝細胞肥大等が見られておりますので、無毒性量としては雌雄とも 150ppm と考えられております。

この項目につきましては、柳井先生と藤本先生よりそれぞれ修文案をいただいております。また、表 8 につきましては、まずタイトルの修正案を藤本先生よりコメントをいただいておりますので、それと、肺の部分については削除してはどうかといったコメントもいただいております。

「(3) 1 年間慢性毒性試験（イヌ）」でございます。試験方法は 18～19 行目にそれぞれ

れ記載がございます。結果でございますが、500mg/kg 体重/日投与群の雄雌で総コレステロールの低下と ALP の上昇、雄で体重増加抑制、雌で肝臓の比重量の増加がそれぞれ認められておりましたので、無毒性量といたしまして雌雄とも 50mg/kg 体重/日と考えられております。

以上でございます。

○ 柳井座長

それでは、順を追って確認したいと思いますが「(1) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験（ラット）」に関しまして、所見も含めて幾つかの用語の訂正があるのですけれども、まず藤本先生の方としてのコメントを説明していただいて確認をお願いしたいんです。

○ 藤本専門委員

まず、ラットの 2 年間慢性毒性のところでありますけれども、これは本当に言葉的なことで、そこに書いていただいているとおりでありますけれども、最初の表 7 の表現では「腫瘍性病変の発生頻度」ということで、それだけを、杓子定規にですが、きちんととらえれば、何でこれだけが出ていて、ほかの発生頻度は出ていないのかという気が非常にできて、これは毒性影響としての病変ということが出てくるということで、その意味がわかるようにするか。つまり、例えば「毒性変化（腫瘍性病変）」と、先ほどの非腫瘍性病変に対応させて書くか、またはもう少し事務局の方で今までの例を見ていただいてよい表現はないですかというコメントだったんですけれども、最終的には事務局の方で以前の統一性なども含めてこういうタイトルを選んでいただいたので、この方がよろしいのではないかと考えました。

それと、ここには記載していただけていないで、柳井座長の方の修文とも一部関係するんですけれども「重度の肝毒性の持続及び細胞の回転が軽度促進して」という、何かよくわからない文章があって、これは基本的には削除でいいのではないかと私もコメントさせていただいたんですけれども、その部分は柳井先生とかぶるので、そちらはそれでまとめていただけていいと思います。

○ 柳井座長

それでは、それに関連しまして、私の方も「重度の肝毒性の持続及び細胞の回転が軽度促進して」というのは普通の方には理解できない表現だから少し書き直したということなんです、勿論、削除をしてもいいのかもしれません。

○ 藤本専門委員

というのは、これは多分、後で出てくる追加実験で、その部分を踏まえた表現ではないかと思ったので、そこがなくて書くのであれば、それは結果だけで、そういう背景情報は後にも出てくるということで省いてもいいのかなと思いました。

○ 柳井座長

それでは、削除というところで。

○ 鈴木調査会座長

今のは「回転」という言葉が違和感があるという意味合いですか。

○ 柳井座長

そうです。ターンオーバーだと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

ターンオーバーにすればわかるということですか。

○ 柳井座長

それでも、ちょっとわかりづらいと思います。

○ 鈴木調査会座長

恐らく細胞増殖であって、ターンオーバーはどうも違うんです。

○ 林専門委員

この部分というのは、結構、私は後まで響いてくると思うんです。要するに、肝がんの発生のメカニズムについてある程度の示唆を与えているところで、後で遺伝毒性がないからこれは閾値を認めますという議論で話が進むわけですけども、それでは、遺伝毒性のメカニズムがないんだったら何なのか、というような話をある程度示唆的に説明している言葉だと思うので、これはやはり何らかの形で残しておかれた方がいいと思います。

○ 鈴木調査会座長

もっと厳密に言うと、細胞周期の回転、ターンオーバーみたいな話ですか。

○ 林専門委員

セルサイクリングだと思うんです。だから、それだと細胞増殖という言葉でも誤りではないと思うし、それが一番、一般的に用いられているのかなという気はします。

○ 柳井座長

細胞増殖活性が高まったというか、肝細胞肥大に関連したというような形ですね。それでは、残すということで。

○ 藤本専門委員

少し言葉の訂正というぐらいのことですね。わかりました。

○ 柳井座長

あとは「臓器ごとに所見をまとめる」というのは、確かにちょっと見たときにばらばらに出てきたので理解し難かったということなんですが、それは事務局のおっしゃっておりで結構です。

あと、鈴木先生の方も修文をいただいていますね。

○ 鈴木調査会座長

それは柳井先生と同じで、他の部会と合わせるために「肝変異細胞巢」。これは正確には柳井先生から「細胞小増殖巢」というんだという説を前に伺ったと思うんですけども、そのところが「肝変異細胞巢」としているので、それに合わせたらどうですかと

いうだけのことです。

○ 柳井座長

それでは、マウス 18 か月間発がん性試験に関しまして 2 つの修文が出ていますが、ほとんど同じようなことを言っているんだと思いますが、あと、特に藤本先生の方では「肝細胞小増殖巣」となっているので、これは統一するということによろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

結構です。

○ 柳井座長

あとは、藤本先生の表現でよろしいと思います。よろしくお願いします。

あとは、肺腫瘍を表から削除するということによろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

この部分は、抄録の方にまとめてある理由というのは、肺のマクロの異常が非常に出たということがあって、それについて腫瘍性を病理で見たということで出ているわけですが、その前振りが全くない、そういう情報がここには出てまいりませんので、それなしで何で肺だけここに出ているのかということになりますので、ここでは省いてしまった方がわかりやすいのではないかと思います。

○ 柳井座長

あと、1 年間のイヌの試験に関しても特に何かありませんでしょうか。よろしいですね。

どうぞ。

○ 林専門委員

先ほどのところなんですけれども、16 ページの 13 行目の「有意に増加した」はそれでいいと思うんですけれども、その次の「これは」をやめて「また」にして「重度の肝毒性による細胞増殖の促進が認められている」ぐらいに簡単にしておいて、あとの文は削除ということでもいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

それでは、事務局よろしくお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

それでは、先に進めさせていただきます。生殖発生毒性試験について御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「12. 生殖発生毒性試験」について説明させていただきます。

まず「(1) 2 世代繁殖試験(ラット)」でございます。試験方法は 19 ページの 1~2

行目に記載がございます。

結果でございますが、本試験におきましては、親動物では 2500ppm 投与群の雌で小葉中心性の肝細胞肥大が、500ppm 以上の投与群雄雌で肝比重量の増加、雄で小葉中心性の肝細胞肥大、児動物におきましては 500ppm 投与群の雄雌で肝比重量の増加が認められました。したがって、無毒性量といたしまして親動物及び児動物の雌雄とも 25ppm と考えられております。なお、繁殖能に対する影響は認められておりません。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。試験方法は 11～13 行目に記載がございます。結果でございますが、本試験では、母動物では 1000mg/kg 体重/日投与群におきまして体重増加の抑制、摂餌量の減少及び摂水量の減少が認められております。また、胎児におきましては投与に関連した毒性所見が認められておりませんので、無毒性量といたしましては母動物で 300mg/kg 体重/日、児動物で 1000mg/kg 体重/日と考えられました。なお、催奇形性は認められておりません。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。試験方法は 21～23 行目に記載がございます。

結果でございますが、母動物におきましては 1000mg/kg 体重/日投与群におきまして体重増加抑制と摂餌量の減少が認められておりますが、胎児では投与に関連した毒性所見が認められませんでしたので、無毒性量といたしましては母動物で 300mg/kg 体重/日、胎児では 1000mg/kg 体重/日と考えられました。なお、催奇形性は認められませんでした。

以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまの生殖発生毒性に関しまして、何かコメントはありますでしょうか。
どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

間違えているところがあって「(2) 発生毒性試験 (ラット)」のところ、それから、今「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」の方を確認していますけれども、投与期間が違っているようで、抄録の毒の 74 ページのところを見ると、ラットの方は妊娠 6～15 日の 10 日間というふうになっているので、この評価書 (案) だと「交配開始から帝王切開終了までの 25 日間に」というのは「妊娠の 6～15 日の 10 日間」に直さないとまずいと思います。

それから、ウサギの方も同様でして「妊娠の 6～19 日の 14 日間」という形になります。通常の器官形成期投与という意味合いです。

○ 渡邊評価専門官

了解しました。

○ 柳井座長

それでは、ほかにはよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、続けて「13. 遺伝毒性試験」について御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「13. 遺伝毒性試験」の結果でございます。

表 9 に示された試験がそれぞれ実施されておりまして、いずれの試験におきましても結果は陰性でございました。

なお、試験方法、処理濃度・投与量の部分につきまして、これは染色体異常試験でございますが、こちらにつきまして若栗先生の方から修正案をいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

若栗先生、よろしいでしょうか。

○ 若栗専門委員

数字の方を少し直させていただきましたけれども、内容に関しましては陰性ということで問題なかろうと思いますので、よろしくお願いします。

○ 柳井座長

ほかによろしいですか。

○ 林専門委員

内容的には全然問題ないし、このままでもいいと思うんですけども、記載の方法として、ここは「各種遺伝毒性試験」と書かれていますけれども、確かに各種なんですけれども、標準的な試験ということで、やはり標準的というようなキーワードが入っていた方がいいと思います。

それで、短い文章なんですけれども「結果は陰性であった」だけではなくて、陰性であり、これこれに問題となるような遺伝毒性はなかったという、ちょっとここにも結論を書いておいたら読みやすいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、マウスとラットで肝腫瘍が発生したということで、それに関するバックアップの試験が幾つか含まれていますが、それについて御説明をお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは「14. その他の試験」について説明させていただきます。まず「(1) ラットを用いた肝細胞増殖活性試験」の結果でございます。

「①2 週間肝細胞増殖活性試験」でございます。試験といたしまして、**Fischer** ラットを用いた混餌投与による試験が実施されております。

結果でございますが、**2500ppm** 以上の投与群で肝細胞におけるプロモデオキシウリジン標識率の増加が認められまして、また、**500ppm** 以上の投与群で肝臓の暗調化と肥大、

絶対重量の増加が認められております。

2500ppm 以上の投与群の初期において肝細胞の細胞増殖活性が亢進することが、この試験から示唆されております。

「②90 日間混餌投与肝細胞増殖活性試験」でございます。試験方法といたしましては、17～19 行目にそれぞれ記載がございます。

結果でございますが、本剤は投与初期において肝臓の細胞増殖が亢進するものの、投与 90 日後ではほぼ投与前のレベルに復帰する可能性が示唆されております。

「③2 年間混餌投与肝細胞増殖活性試験」の結果でございます。試験方法は 25～27 行目に記載がございます。

結果でございますが、2500ppm 投与群での動物におきまして、肝細胞増殖活性が亢進するといったことが示唆されております。

「④2 週間肝薬物代謝酵素誘導能試験」の結果でございますが、試験方法といたしましては 32 行目から次の 21 ページの 2 行目に記載がございます。

結果でございますが、2500ppm 以上の投与群で P-450 含量の増加及び P-450 アイソザイム CYP2B1 含量の増加、500ppm 以上投与群においてミクロソームタンパク量とペントキシリゾルフィン *O*-脱アルキル化酵素活性が上昇いたしました。したがって、無毒性量は 50ppm であると考えられまして、同酵素の誘導には閾値があるといったことが確認されております。

オキサジクロメホンは、フェノバルビタール系薬剤と比較的類似した肝薬物代謝酵素誘導を示すと考えられております。

続きまして「(2) ラットにおける活性酸素産生能測定及び肝細胞間ギャップ結合蛋白測定試験」の概要でございます。試験方法は 13～15 行目に記載がございます。

結果でございますが、2500ppm 以上の投与群におきまして、肝臓のギャップ結合タンパクが減少することが示唆されました。一方、活性酸素の影響に関しましてはいずれの投与群におきましても有意な変化は認められておりませんで、本試験の条件下におきましては酸化ストレスの影響はほとんどないものと推察されております。

「(3) マウスを用いた 2 週間肝薬物代謝酵素誘導能試験」の概要でございます。試験方法は 22～25 行目にそれぞれ記載がございます。

結果でございますが、800ppm 投与群におきまして P-450 含量増加、P-450 アイソザイム CYP1A の増加、また、150ppm 以上の投与群におきましては肝細胞の肥大、ペルオキシソームタンパク含量の増加、パルミトイル CoA 酸化酵素活性の減少等が見られましたので、無毒性量は 10ppm と考えられておりまして、同酵素誘導には閾値があるといったことが確認されております。

また、本剤はラットと同様にマウスにおきまして、フェノバルビタール系の薬剤と比較的類似した酵素誘導を示すと考えられております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、代謝ということで、まず山崎先生の方からお願いします。

○ 山崎専門委員

特に問題はないと思います。

○ 柳井座長

藤本先生、いかがですか。

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

(1) の②のところでしょうか、抄録の毒の 109 ページのところなんですけれども、細胞増殖活性試験という形でまとめてくれているので悪くはないと思うんですけれども、どこかに PCNA を用いたとか指標にしたとかというのを一言入れておいた方がわかりがいいかなという気がしているんですけれども、その上のところで BrdU の取り込みをやっているのです、その辺のところを具体的にしておいた方がいいのかもしれないと思っています。

○ 柳井座長

PCNA による増殖活性も調べているということですね。

そのほか、藤本先生いかがですか。

○ 藤本専門委員

基本的に結構だと思いますが、(3) のところで無毒性量 10ppm という表現が出てるので、これは一応、mg/kg 体重/日で幾らになるかを書いておくと、あとの表現は出てこないと思いますのでいいかなと思います。というのは、これは比較的小さな数字なので、最終的に無毒性量を比較するときに、そういう標準化した数字が出ているのは役立つというか、わかりやすくなると思いました。

○ 柳井座長

あと、この毒性量、以前にも出た記憶があるんですけれども、酵素誘導は毒性なのか、影響なのか。だから、この ADI を決める根拠となるのかならないのか。

○ 鈴木調査会座長

確かに、ここのマウスの薬物代謝酵素誘導の話のものは、どちらかといえば NOEL です。

抄録の毒の 102 ページに今の mg/kg 体重/日に直した数値というのが出ていて、10ppm というのが 1.54mg/kg 体重/日であるという数値が出るんですけれども、扱いは、やはりこれは NOAEL とは考えにくいです。NOEL でしょうね。

○ 柳井座長

メカニズム試験のようなので、そういう意味ではですね。

○ 藤本専門委員

そうすると、ここの表現自体は毒性量という、でも、これは抄録どおりだと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

無影響量になるんですね。

○ 柳井座長

影響とするか。だから、勿論、GLP 適ではない試験なので、そういう意味では閾値があるかもしれないんですけども、ADI 設定にはあまり使わない方がいいのかもしれないと個人的には考えます。

○ 鈴木調査会座長

その上の、影響が出ている部分と出ていない部分の間の用量のギャップも非常に大きいし、あまり意味がないかもしれないです。

○ 柳井座長

ただいまの試験を通じて、何かコメントの追加あるいは御質問等がありましたら、よろしくをお願いします。

もし、なければ「III. 総合評価」の案を御説明いただきたいと思います。

○ 渡邊評価専門官

それでは、22 ページの「III. 総合評価」でございます。

参照に挙げた資料を用いまして、農薬オキサジクロメホンの食品健康影響評価を実施いたしました。

まず、動物体内運命試験におきまして、オキサジクロメホンの排泄は大部分が糞中でありまして、尿中へはわずかでありました。主要な代謝物といたしまして G が検出されておりまして、また、比較的少量しか検出されておりませんが、水酸化や抱合を受けました B、C、H をそれぞれ検出しております。

植物体内運命試験の結果から、親化合物が多く検出されております。代謝物として親化合物の水酸化体である B 及び C が検出されましたが、いずれもごく微量でございました。

水稻を用いて、オキサジクロメホンと B を分析対象物質とした作物残留試験が実施されております。オキサジクロメホンは玄米において検出限界未満でございました。

各種毒性試験結果から、オキサジクロメホン投与による影響は、主に、肝臓、腎臓及び副腎に認められました。繁殖能に対する影響と催奇形性及び遺伝毒性は認められておりません。

発がん性試験において、ラットに肝細胞腺腫を含めた肝細胞腫瘍の増加、マウスにおきまして肝細胞腺腫を含めた肝細胞腫瘍の増加が認められましたが、遺伝毒性は認められないことから発生机序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、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ました。

各試験結果から、農産物の暴露評価対象物質をオキサジクロメホン（親化合物のみ）

と設定いたしました。

評価に用いた評価書等に記載されている各試験の無毒性量などは、表 10 に示されております。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験の無毒性量の最小値がラットを用いました 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験の 0.91mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除しました 0.0091mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

なお、暴露量につきましては、当評価結果を踏まえて暫定基準値の見直しを行う際に確認することといたします。

以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまの御説明のとおり、まず討議しなくてはいけないことは、安全係数を 100 としてよろしいかということです。これは通常の剤と同様で、100 で問題ないと考えますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

あとは、設定根拠とすべき無毒性量ですが、一覧表からしますと、そこに提示されたように、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験から 0.91mg/kg 体重/日ということになりますが、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 林専門委員

すみません、今のところは将来的な話として議論の余地はあるのかなと思うんです。今、ここで特にコメントは差し控えたいと思うんですけれども「III. 総合評価」のところで、発がん性試験の、遺伝毒性がないので閾値を設定ということはいいと思うんですけれども、先ほども言いましたし、ここにも、その他の試験でいろいろこういう情報が追加されているわけです。だから、せっかくこういう情報があるんだから、酵素誘導とか、肝細胞の増殖活性の亢進とか、その辺のキーワードが入っていた方が説明としては重みを増すのではないのかという気がしました。

多分、これはたしか、ほかの部会でもこういうふうな例で書き方があったと思うので、過去の文例を参考にされて、ここに一文追加しておかれるといいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございます。「III. 総合評価」のところに少し、肝発がん性のメカニズムについても、フェノバル系薬剤と比較的類似した薬物代謝酵素誘導を示すことから同様の発がんメカニズムが考えられるというような表現につきまして追加をお願いいたします。

よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

そうしますと、本日の討議を踏まえまして、オキサジクロメホンの ADI につきましては、評価書（案）たたき台に記載されましたとおり、NOAEL 0.91mg/kg 体重/日に準拠し安全係数 100 で除して、ADI を 0.0091mg/kg 体重/日ということで提案させていただきますと思いますが、よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

ありがとうございました。それでは、今後の進め方については事務局の方から御説明をお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会及び食品安全委員会に報告いたしまして、その後、国民から意見・情報の募集を行う予定でございます。農薬評価書（案）につきましては、本日御指摘があった事項を踏まえて、修正させていただきます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、順調に推移しておりますので、この辺で 10 分ほど休憩を取らせていただきまして、3 時 20 分から次のクロメプロップに関して審議したいと思います。どうぞよろしくお願いします。

(休 憩)

○ 柳井座長

それでは、時間となりましたので、次の剤クロメプロップの審議に入りたいと思います。

では、審議を始めますので、その経緯も含めて、事務局からまず説明をお願いしたいと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。クロメプロップでございます。

評価書案の 3 ページを開いていただけますでしょうか。審議の経緯がこちらに書いてあります。

クロメプロップは 1988 年に初回の農薬登録をされております。その後、平成 17 年 11 月 29 日に、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が告示されまして、平成 18 年 5 月 29 日に施行されています。施行に伴いまして、平成 19 年 3 月 5 日に厚生労働省より意見聴取されたものでございます。

それでは、中身について御説明をさせていただきます。

6 ページを開いていただきますと、この剤の概要が書いてあります。6 番のところに構造式が出ておりますが、フェノキシ酸系の除草剤でございます。構造からフェノールのところに塩素が 2 つ付いていますので、下手をするとダイオキシンができるのかなと思ひまして、事前に申請者に確認をいたしましたところ、分析をしてあって、ダイオキシンは検出限界未満であったということを確認しているそうです。

作用といたしましては、他のフェノキシ酸系の除草剤と同様でございます、オーキシンの作用をかく乱して枯らすというものでございます。

それでは、動物代謝の方に移らせていただきます。7 ページを開いていただけますでしょうか。

「1. 動物体内運命試験」の「(1) 薬物動態」でございます。各種運命試験に用いました標識化合物でございますけれども、塩素が 2 つ付いている方のフェニル環を ^{14}C で標識したものを $\text{dic-}^{14}\text{C}$ -クロメプロップ。それから、フェニル環の炭素を ^{14}C で標識したものを $\text{phe-}^{14}\text{C}$ -クロメプロップというふうに書くことしております。

「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) 薬物動態」。Fischer ラット、1 群雌雄各 5 匹に $\text{dic-}^{14}\text{C}$ -クロメプロップを低用量及び高用量で単回経口投与、またはクロメプロップの非標識体を 14 日間連続投与後、標識体を単回経口投与して薬物動態試験が実施されております。

低用量の最高濃度到達時間は、雌雄ともに約 6 時間。血中の最高濃度は低用量の場合、雄で 4.23、雌で 7.68、一相性の減衰を示しています。半減期は雄で 5.14、雌で 6.51 時間でした。

高用量の場合に $T_{\max}$ は雌雄とも 12 時間前後、 $C_{\max}$ は雄で $70.4 \mu\text{g}$ 、雌で $87.5 \mu\text{g}$ でした。非線形の消失パターンが示されておりました、 $T_{1/2}$ は雄で 3.12、雌で 4.38 時間でした。

反復経口投与の場合には、 $T_{\max}$ は雄で 4.5 時間、雌で 7.5 時間でした。 $C_{\max}$ は雄で 5.45、雌で 7.10、一相性の減衰を示しております。

$T_{1/2}$ は雄で 4.75 時間、雌で 5.95 時間と、いずれの投与群でも $T_{1/2}$ は雄より雌の方がやや長いという結果が出ました。

「(2) 排泄（単回経口）」でございます。主要な排泄経路は尿中でありまして、73.7～82.1% TAR が尿を経由して排泄されています。

「(3) 排泄（反復経口①）」でございます。この場合も主要な排泄経路は尿中でありまして、8 ページの一番上にありますけれども、82.0～86.0% TAR が尿を経由して排泄されています。

「(4) 排泄（反復投与②）」でございます。これは高用量と低用量で 4 日間連続して投与をいたしまして、排泄試験が実施されております。こちら主要な排泄経路は尿中でありまして、79.0% TAR が尿を経由して排泄されています。

「(5) 体内分布」でございます。臓器の分布を見ますと、主な分布している位置は、

血液、血漿でございまして、他の臓器は血中濃度よりも低いという結果が出ております。

dic-¹⁴C・クロメプロップ投与群では、用量が増大すると脂肪組織及び骨髄に貯留する傾向が見られまして、phe-¹⁴C・クロメプロップ投与群では赤血球への貯留が見られたという傾向が出ております。

「(6) 代謝物の同定・定量」でございます。結果といたしましては、親化合物はいずれの投与群においても、糞中にのみ見られまして、尿中からは主として代謝物 B と C が検出されております。主要な代謝物は C でした。

phe-¹⁴C で標識いたしました投与群では、投与放射能の大部分は各種の抱合体として尿中に排泄されたという結果が出ております。

動物体内運命試験まで、以上でございます。

○ 柳井座長

ただいまのところで、何かコメントあるいは追加事項というのはありませんでしょうか。よろしいですか。

○ 都築課長補佐

すみません。「6. 構造式」のところですが、一番左側の塩素が 2 つ付いているフェニル環から右下に下りてくるところがカーボンに見えるんですけども、解像度が悪くてすみません。本当はこれは O でございます。念のため申し添えます。

○ 柳井座長

先ほど小林専門委員の方から御提案のあった表記に関して、dic の「d」は、先ほどは大文字だったんですけども、それはどちらがよろしいでしょうか。

○ 都築課長補佐

過去の例とも合わせて、どちらかに統一させていただきます。

○ 柳井座長

それでは、引き続き、御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、9 ページの「2. 植物体内運命試験」から御説明させていただきます。

水耕液にいたしました標識したクロメプロップを用いまして、稲の中での植物体内運命試験が実施されております。

根の部分に吸わせて茎葉部への移行を見ているんですけども、吸収放射能の分布は茎葉部で総残留放射能の 8.5%、根の部分で 91.5% ということで、9% ぐらいが茎葉部の方に移行するという結果が出ております。

代謝物の同定試験では、親化合物と代謝物 B、C、D が見られまして、これらが主要代謝物と考えられました。また、親化合物のクロメプロップが直接水酸化されている代謝物 M というものも 3~4% 検出されております。いずれにいたしましても、主要な代謝物は B、C といったものかと思われます。

主要な代謝経路、10 ページの 3 行目以降、小林委員から、主要な代謝経路について記

述をいただいております。アミド結合の加水分解で代謝物 B を生成した後、酸化されて代謝物 C を経て抱合体を生成、一部は非抽出性代謝物へ代謝される経路が考えられるということでございます。

引き続いて「3. 土壌中運命試験」について御説明させていただきます。

「(1) 土壌中運命試験 (好氣的湛水条件)」でございます。

結果といたしましては、土壌中で分解されまして、放射性成分といたしまして、親化合物のほかに代謝物 B が 10 日後に 57~62%、そのほか微量代謝物として C、L が認められたということで、推定半減期は好氣的な湛水条件下では 5 日以内であったという結論でございます。

「(2) 土壌中運命試験 (畑地条件)」でございます。

こちらにも親化合物は速やかに消失いたしまして、主要な分解物として B が認められました。畑地条件下ではクロメプロップの推定半減期は 7 日以内ということでございました。10 行目以降、主要な代謝経路を書いております。アミド結合の加水分解で主要代謝物 B、想定代謝物アニリンを生成するということでございます。

「(3) 土壌吸着試験」でございます。

クロメプロップは水溶解度が高くて、土壌吸着係数の測定が不可能ということでございまして、代謝物 B について土壌吸着係数が書かれています。吸着係数 K_{ads} は 1.15~47.3、有機炭素含量で補正した吸着係数は $K_{oc}=37.1\sim430$ でした。

「4. 水中運命試験」について御説明いたします。

「(1) 加水分解試験 (緩衝液)」でございます。

pH4、7、9 の緩衝液を用いまして、暗所条件下で加水分解実験が実施されました。クロメプロップは緩衝液中ではほとんど分解されないという結果でした。

「(2) 水中光分解試験 (緩衝液及び自然水)」が実施されております。

この結果、緩衝液中の半減期は、東京の春の太陽光に換算した半減期で 15.4、自然水中の半減期は東京の春に換算した半減期で 20.4 日と算出されました。光分解経路は分解物 N を経て高揮発性の極性物質になると考えられるということで、分解経路を書いております。

「5. 土壌残留試験」でございます。

2 種類の土壌を用いまして、容器内試験と圃場試験が行われております。いずれもクロメプロップ、クロメプロップに分解物 B を加えた半減期は 2 週間以内ということで、比較的早く分解が進むということがわかります。

「6. 作物残留試験」でございます。

水稻を用いまして、クロメプロップと代謝物 B を分析対象とした作物残留試験が実施されています。結果は表 2 のとおりでございまして、玄米、稲わらともにすべて検出限界未満という結果が出ております。

作物残留試験まで、以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。ただいまのところ幾つかのコメントもありました。まず 10 ページのところで、小林専門委員の方からの御指摘に関しましては、事務局から説明がありました。よろしいでしょうか。

○ 小林専門委員

代謝物 E というのは推定だと思うんですね。抄録の代謝の 48 ページですけれども、M というのが何%か検出されたと思うんですね。M が 3~4%。それなのに、ここのところで中間体みたいになっているんです。そのマップですね。これは要らないのではないかなと思ったんですけれども、どうなんでしょうか。確認していただければと思います。

○ 都築課長補佐

わかりました。確認します。

○ 小林専門委員

そのほかのところはいいんですけれども、作物残留のところ、今、検出限界とおっしゃったんですが、定量限界の方が正しいと思います。この作残でやっているデータはすべて定量限界です。

○ 柳井座長

これは先ほどの剤も含めてですか。

○ 小林専門委員

先ほどのところも同じです。これは全部定量限界で、この濃度もちゃんと回収試験をやっております。

○ 柳井座長

ほかにはありませんでしょうか。質問ですが、11 ページの 35 行目に「米国 Essex 州」とあるんですけれども、そういう州があったかな、と思ったんです。

○ 都築課長補佐

アメリカの州ではないですね。後ほどしっかり確認したいと思いますけれども、イギリスで行われた試験ですので、恐らくイギリスなのかなと思います。いずれにせよ、確認させていただきます。すみません。

○ 柳井座長

わかりました。ほかになれば、引き続き、一般薬理試験から慢性毒性の前までお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、毒性の部分まで全部やらさせていただきます。

「7. 一般薬理試験」でございます。ラット、マウス、モルモット、ウサギを用いまして、一般薬理試験が行われておりまして、結果は表 3 に出ております。いずれも最高用量まで影響が出ないという結果でございました。

「8. 急性毒性試験」でございます。原体を用いました経口、経皮、吸入のいずれも

半数致死濃度は比較的高い濃度でございました。

代謝物 B について、急性の経口投与試験が行われておりまして、LD₅₀ は親化合物よりも低い数字、すなわち強い毒性を示しております。このときに観察された症状といたしましては、音、接触に対する反射の消失、自発運動減少等々が見られております。

光学異性体 S(+) について試験が行われております。こちらについては LD₅₀ は 5000mg 超ということで、数字は高い数字になっております。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

こちらは眼刺激性がわずかに認められた以外は、刺激性、感作性はございませんでした。

「10. 亜急性毒性試験」の「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございます。

混餌投与で 6250ppm まで投与が行われておりまして、高用量側では食餌効率の低下ですとか副腎ですとか肝臓への影響等が見られています。

NOAEL でございますけれども、250ppm 以上投与群の雌雄でヘモグロビン、赤血球減少等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 50ppm と考えられました。この点について、事務局から 1250ppm の雌の尿素、ALP の増加について、どうしたらよろしいでしょうかということ。

臓器重量につきましては、1250ppm の雌の肝臓の比重量増加について、どういうふうにしたらよろしいでしょうかという問いをさせていただきまして、藤本先生、鈴木先生、柳井先生からお答えをいただいております。後ほどコメントをいただければと思います。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」が行われております。

混餌投与で 2500ppm の用量まで投与が行われております。こちらでは 500ppm 以上投与群、雌雄とも血液生化学的検査、尿検査、病理組織学的検査に関連する腎の絶対重量、比重量の増加が認められ、これらは毒性影響と考えられたということで修文をいただいております。主な所見が表 6 に書かれております。

無毒性量でございますけれども、500ppm 以上投与群の雌雄で腎、絶対重量、比重量の増加が認められたことから、無毒性量は雌雄とも 100ppm と考えられたということになりました。

ここでも事務局から、抄録では 2500ppm の雌の MCHC の減少を毒性影響と取っていないんですけれども、いかがでしょうかということで、これについて、藤本先生、鈴木先生、柳井先生から、いずれも毒性影響とすべきというコメントをいただいております。

「(3) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」。

これは実は予備試験として行われたものでございまして、1 群雌雄各 1 匹の結果でございます。結果は表 17 に出ておりますが、何分 1 匹ですので、雌雄で出方が大分違うというような結果になっております。これについては藤本先生から、削除したらどうかというコメントをいただいております。

「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について御説明いたします。17 ページの下

方です。

「(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)」でございます。

カプセル経口投与で最高 200mg/kg 体重/日まで投与しております。結果といたしましては、表 8 に毒性所見を記載しております。雄は 200mg で肝比重量の増加、雌につきましては体重減少、ALP 等の生化学的なデータ、腎比重量、副腎比重量等の臓器の変化が見られております。

NOAEL につきましては、雄については 20mg/kg 体重/日、雌につきましては 20mg/kg 体重/日で肝比重量の増加が出ておりますので、雌については 1 ドーズ下で 2mg/kg 体重/日と考えられました。

「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございます。

認められた主な所見でございますけれども、表 9 にお示ししております。500ppm のところで飲水量の低下ですとか、ALP の増加、心臓、肝臓、胸腺の絶対重量比重量の減少等々が認められております。

事務局から 1~4 ということで確認したい点を書かせていただきました。

まず剖検所見 500ppm の雄で精巣肥大が増加。萎縮が減少しています。

「2) 病理組織学的検査」で、老化性腎障害とありましたが、慢性腎症と言い換えてよろしいでしょうか。

抄録では毒性学的意義は低いと述べられていますが、どうしたらよろしいでしょうかということ。

雌の 500ppm、90ppm 投与群で腎のヘモジデリン沈着が増加していますが、毒性影響と取るべきかどうか確認をお願いします。

4 点目が、本文中の胸骨、大腿骨の骨化石症という用語は適切でしょうか。事前に事務局からメーカーに確認いたしましたところ、骨化石症は osteopetrosis という所見。老化性腎症につきましては、これは慢性腎症と言い換えて問題ないということでございました。

藤本先生から 4 点についてのお答えをいただいております。鈴木先生、柳井先生からもお答えをいただいております。

併せて、藤本先生から 20 ページの上のところなんですけれども、腎皮質尿細管上皮細胞色素沈着についてコメントをいただいております。後ほど御説明いただければと思います。

20 ページの下の方「(3) 2年間発がん性試験(マウス)」について御説明いたします。

BDF₁ マウス、1 群雌雄各 70 匹を用いて 500ppm まで混餌投与で試験が行われております。発がん性は認められませんでした。

主な病理所見が 21 ページの上の方、表 10 に記載してあります。事務局から、以下の点について確認をお願いしますということです。

1 番目、腎タンパク円柱、雌 500ppm 群は毒性としているが、5ppm では 24 例である。

2 つ目。脾臓色素沈着、雄 500ppm 群、雌の 50ppm 群及び 500ppm 群で増加しているようなのですが、有意差が付いていなくて、所見として取っていない。

3 つ目。リンパ節の色素沈着、雄 500ppm は毒性と取っているが、雌では取っていない。これらについて、藤本先生、鈴木先生、柳井先生からお答えをいただいております。

慢性毒性試験まで、以上でございます。

○ 柳井座長

かなりいろんな問題があると思いますが、一般薬理のところでは特にありませんでしょうか。

1 点、私の方から疑問というか、コメントとしてさせていただいた意味というのは、確かに表 3 の中には一般薬理試験概要で真ん中辺りですけれども、抗コリン、抗アドレナリンに作用はなしということは書いてあるんですが、一般の方がこの評価書を見られたときに、神経毒性についてはどうなのかというのは不明瞭と思われました。ほかの剤にもそうなんですが、神経毒性はないというような表現が一言あると理解しやすいかなと考えます。今後の検討ということでお願いしたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

一般薬理試験ですか。

○ 柳井座長

確かに、抗コリン、抗アドレナリン作用はなしという表現はあるのですが、神経毒性はないという表現はないんです。

○ 鈴木調査会座長

神経毒性の代謝物 B のところで見られている症状の中に、神経毒性的な表れが一部あるので、それを言っておかないとまずいというような意味かと思ったら、そうではないんですね。

○ 柳井座長

そうです。本剤に神経毒性はないというのはわかるのですが、補足すると良いと考えました。

○ 都築課長補佐

事務局がこの 14 ページのところに柳井先生のコメントを書いていたので、誤解を生んだと思うんです。すみません、一般薬理のところについてのコメントということです。

○ 柳井座長

特にそれほどの重要性はありません。

「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」と「10. 亜急性毒性試験」の「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」も含めて確認したいと思います。

事務局の方の問いに対しまして、藤本先生の方で幾つかのお答えがあったんですけれ

ども、いかがでしょうか。

生化学的検査は 1250ppm、雌尿素、ALP。

臓器重量 1250ppm 雌、肝臓比体重値ということなんです。

○ 藤本専門委員

この生化学検査値については、私だけが抄録どおりに取らなくてもいいのではないかと。どちらにしてもクリティカルではないということで回答させていただいています。

実際に背景のほかの毒性を見れば、例えば飲水量の増加であるとか、そういうことがありますので、毒性と勿論取ってもいいという意味であります。幾らか抄録側の方を持ってみますと、毒-21 のところの表が基になっているわけですが、尿素、ALP の有意差検定結果が出ておりまして、1250ppm では有意差がありということになっておりますが、今、問題になっているのは雌ですけれども、雌ではなくなっていて、更にまた 50ppm では上がっているということの不連続性を考えて、かつ ALP などは 50ppm の方が有意差は少し高いということなので、正常範囲で取らないよと言われれば、それでもいいかなという言い方です。

ですから、取ってもいいという非常にいい加減な答えになってしまいますけれども、そういうぐらいのことで、抄録の論旨を素直に取ってあげれば、そういう考え方もできて、この表でなくてもいいかなということでコメントをさせていただきました。どちらでもほかの毒性所見は明らかなので、結果には何の違ひもないので、クリティカルではないというふうに申したわけでありす。

2 点目については、正常値という判断は書いたとおりでできないんで、これは取るべきだと思います。

○ 柳井座長

どうもありがとうございました。分かれてしまったのですが、それほど大きな影響を与えるような変化ではないんですが、どちらかに決める必要があります。鈴木先生、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

結論的には、今の藤本先生の話になるので、どちらとも取れるよというのは 1250 の雌の所見だろうというような意味のことを書いたんですが、個別のデータとかそういうようなものがないので、いわゆる臨床診断的に動物が悪い状態になるかどうかというのは、きちんと見えないから、数値だけで見た場合はどうにもしようがないですね。

ただ、全体として見たときに、腎臓が主要の排泄路であるということと、群として見たときに 21 ページのところで、尿量が非常に増えてくる傾向が雄で明らかで、雌でも 1250 では出てきているし、低比重尿を出しているということからすると、希釈尿が出てきているというようなところからすると、やはり腎臓の機能がおかしくなっているのが示唆される程度なので、ここに出てきている影響を毒性と取っても悪くはないだろう程度の話だと思います。

低い方の話は、これは今、言ったような尿の変化があまりないので、その意味ではブロックかなという印象なんです。確定的な証拠があるわけではないから、どうにもしようがないんですが、そういう意味合いです。

○ 柳井座長

わかりました。ほかにはありませんでしょうか。

私の方で 14 ページの表 5、ラット 90 日亜急性毒性試験の中で、用語で幾つか不可解ながありました。

上の方の 6250ppm のところの雄ですけれども「副腎球状帯蒼白化」という表現がありますが、蒼白化という用語につきましては、私の感触だとマクロの用語であり、組織学的には淡明化とか、そういう表現がいいのかと思います。

その横の雌のところの「副腎束状帯顆粒状細胞肥大」というのも理解できない意味が不明な表現ですから、所見の取り方に全体的にもう少しレベルを上げていただきたいとの印象を持ちました。

○ 鈴木調査会座長

恐らく所見の取り方もあるんだろうけれども、外国でやった仕事なので、訳しているところが問題なのではないかと思うんです。それはその意味で問い合わせをして、何なんだということを聞けば、ある程度はつきりさせられるかもしれないと思います。

○ 柳井座長

恐らく訳の問題もあると考えます。もし幾つか御指摘いただきましたら、まとめて事務局の方で、疑義ということで問い合わせただけるとと思います。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」に入りたいと思います。これについても事務局の方から質問がありまして、血液生化学的検査で 2500ppm、雌 MCHC 減少については毒性影響と取っていないということなのですが、藤本先生と鈴木先生も含めて、毒性として取ってもよろしいとのことですが、よろしいですか。

○ 藤本専門委員

はい。

○ 柳井座長

そのほか、今のところでよろしいでしょうか。

「(3) 28 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」なのですが、これに関しましても、藤本先生の方からコメントをいただいています。先生の方からお願いします。

○ 藤本専門委員

コメントをさせていただいたとおりの趣旨ですけれども、これは評価書という形で一般の方が見られたときに、あまり意味のある情報ではないのに非常にいっぱい書いてあるということで、というのは、これを基に実際に慢性毒性試験が行われているわけですので、省いた方がわかりやすいのではないかと考えました。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 山崎専門委員

今の点なんですが、薬物の分布の点から見ますと、ラットで血球への分布が出ていて、このイヌでも赤血球より白血球の方が影響が出ているということなので、1匹であつてもげっ歯類でなくても影響が出ているということなので、こちらの目から見るとあつた方がいいかなという気はしました。

○ 柳井座長

そういたしますと、意見が分かれてしまいましたけれども。

○ 藤本専門委員

非常に抵抗があつたのは、この表全体ということで、全体と見て、それは本当に意味のあるものなのかなというのが非常にあつたので、むしろ例えば先生がおっしゃるようなことを文章だけで書くというのだと、少しはいいかもしれないです。

○ 鈴木調査会座長

藤本先生の言っておられる意味は、各群が1匹でやられている試験であつて、しかも予備実験的なものでもあるし、統計処理とかそういうようなことが出来にくい部分もあるので、これは試験成立と見るわけにはいかないのではないかという意味合いですね。

○ 藤本専門委員

ある程度、毒性は用量依存的に1匹ずつであつても連続性があるようなことがあれば、まだ意味合いが出てくるんですけれども、そのところが随分どうとらえていいのかわからないような所見に見えたものですから、例えば500mg/kgでは所見なしということになっていますね。その辺を含めて、どうなのかなと思ったわけです。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。試験の性質からすると、恐らくこれはGLP適の試験ではなくて、単なる予備試験ですね。むしろ参考資料のような形になってしまうのかもしれないと思います。

○ 都築課長補佐

ここから削ったとしても、抄録には残ります。

○ 鈴木調査会座長

実際にはイヌの場合、慢性毒性試験でより低用量の実験がやられているということもあるから、この試験結果が評価に値しないという格好で我々が削ったとしても、安全性を担保する意味合いからすれば、担保はされているというふうには見えますね。

テストガイドラインからすると、イヌの亜急性毒というのは必要な話になっているんでしょう。

○ 都築課長補佐

げっ歯類1種類、非げっ歯類1種類ですので、今日的なテストガイドライン上は、これが消えてしまうとテストガイドラインを満たしていないということになってしまう

と思います。

○ 柳井座長

そうしますと、必要な試験ということになりましょうか。

○ 藤本専門委員

そういうことになると思います。ただ、この表を出すというのは、情報として何か雑音が多過ぎるのかなというのが正直な印象なので、むしろどこを選択するかで、逆に難しくなるかもしれないですけども、もう少しデフォルメされたような形で文章で書くとかの方が、評価書という形では少しわかりやすいかなと思いました。

○ 都築課長補佐

わかりました。御指摘もいただきましたので、誤ったインフォメーションを与えないように、少し本文で記述した案をつくらせていただいて、また先生に御相談させていただきたいと思います。

○ 柳井座長

そういうことでよろしくをお願いします。

では、ほかにありませんでしょうか。

続きまして「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」に関しまして、これも修文が幾つかありますけれども、その辺はよろしいでしょうか。ちょっと表現を変えた方がいいかなと思ったものですから幾つか書いたんですが、所見とかそういうところに関しては、特に変更はないと考えます。

表 8 の真ん中辺りにある「副腎皮質増生」ということなんですけれども、これはマクロなのかミクロなのかという所見で、副腎皮質のマクロの所見でもあるようだし、顕微鏡的な所見でもあるようだし、その辺がわからなかったのも、むしろ増生というと腫瘍も含めて、いろんな広い意味があるので、過形成だったら過形成とか、そういうふうにもう少し特定していただきたいと思います。できましたら、質問の 1 項目に加えていただきたいと思います。

そのほか、1 年の試験ではいかがでしょうか。途中で剖検で死亡した 1 例なんですけれども、この原因は不明でした。心臓に出血及び心外膜の浮腫が認められたということなんです。普通はこういう事件はそんなには起こらないものだと思いますし、これは最高用量なんですね。確かに検体投与との関連は明らかにすることはできなかったということですが、その辺も含めて、除外してしまうにはあまりにも重要な所見かなと考えます。

その点は、藤本先生はいかがでしょう。

○ 藤本専門委員

先生が直されているように、否定的な表現を除いて、その事実を記載しておくということがよろしいかと思います。

○ 柳井座長

ほかにご指摘がありますでしょうか。

では「(2) 2年間慢性毒性/発がん性試験(ラット)」につきまして、幾つかの質問もありますし、幾つかの問題点もあります。

19ページの事務局からの確認をお願いしますという点に関して、剖検所見で500ppm群雄で精巣肥大が増加して、萎縮が減少していた件、そのほか、病理学的検査に老化性の腎障害を慢性腎症と言い換えてよろしいかという件、これは事務局から先ほど説明がありました。

3番目としましては、雌500及び90ppm投与群で、脾臓のヘモジデリン沈着が増加していますが、毒性影響か確認する件です。

あと、本文中の胸骨、大腿骨の化石症という用語に関しまして確認することなんですが、藤本先生の方からコメントをいただいていますので、御説明をお願いします。

○ 藤本専門委員

最初の点については、単純に私が、もう有意差があるのであれば書きましょうという意味で、精巣肥大を表中に加えてくださいということです。

2点目は、よろしいですね。

ここに書きましたように、毒性学的意義が低いと書いてあるということですがけれども、つまりこれは頻度の低下ということで、ほかにも実際には、腎臓、胃、副腎等についても病変の出現頻度は減少しているわけで、毒性所見ということであれば、この部分は削除してもいいのではないかと考えました。ですから、投与後12週での慢性腎症の減少については削除してもいいのではないかとということです。

3点目については、毒性影響と見るべきだということで、雌の無毒性量は17ppmという形になります。

4は、私はいい加減なことを書いてしまったので、もう少し深い意見が後ろに出ていますので、失礼しました。

○ 柳井座長

精巣肥大には加えるという意見で、鈴木先生は特に御異存はないですか。

○ 鈴木調査会座長

使っている系統がFischerだということを考慮すると、この肥大がこの分500では多くなっていて、逆に萎縮が減っているというような話を見て、何かあまりこの薬物に起因した変化というふうには見えない。

このFischer系のラットというのは長期間飼っていると、精巣とか生殖器に非常にたくさん自然発生の異常が出てくるので、その辺りから見ると、これはあまり意味がないのではないかという印象なんです。確かに有意差はあるんですけどもね。ですから、私はあまりこれは重視しなかったんです。

○ 柳井座長

2年間、Fischerラットを飼育すると、90%ぐらいでLeydig cell由来の間細胞腫が出

てくるので、かなりばらつく可能性があるのですが、もしかしたら必要ないと思います。

慢性腎症に関しては、よろしいということですね。

脾臓のヘモジデリン沈着に関しては、毒性的なものではないかという藤本先生の御意見でよろしいですね。

問題は最後の骨化石症の表現ですが、鈴木先生の方では少し説明いただいていますので、先生の方からコメントをいただけますか。

○ 鈴木調査会座長

通常、骨化石症、骨大理石症といいますと、先天性に骨髄が形成されないで、そこに赤血球系の前駆細胞が定着できない。そのために生後、じきに死んでしまうし歯も生えないといったような特殊な遺伝性疾患というのが1つあるんですけども、最近になって、どうもクロライドチャンネルのノックアウトマウスで類似の表現系が出る。

ただ、これは私はちょっと文献の検査が十分にできていないので、生後どのくらいの話で出てくるのかとか、そういうことがわからなかったんです。どうもメーカーの方の側で言っている話は、そういう話とちょっと関係はなさそうな話で、osteopetrosisを骨硬化症と言い換えていいよというから、何だこのいい加減なという話に思えるんです。本当にこれは骨化石症なり何なりの所見なのというのが疑問なんです。

ですから、その辺りをきちんとしてもらわないと、これは何のことかわけがわからない。少なくとも文献検索するかとその当時は思っていたんですけども、どうもこれは違うなという感じなんですね。

しかも、これはどの道、慢毒で出てくるわけでしょう。骨を調べて、そのまま切るわけではないから、脱灰して切っていますね。それで骨髄がこういう化石症だという話になると私は納得いかなくて、多分もっと別のOsteomalaciaという骨軟化症とか、そのほかの腎機能の不全に伴って起こるような造血系の異常に近いような気がしているんですけども、何とも想像だけなのでわけがわからないんです。

これは結局、外国でやったデータでしょう。やはりさっきのと同じで、翻訳のところも問題だし、所見のところもその意味では確認のしようがないんです。でも、一応ちゃんとしておかないと、これはどうにもしようがない話だと思います。何か変化があるというのは、さっきの代謝のところで、骨髄にやはり蓄積性の傾向があるということがあから、これは無視ができないと思っているんです。

○ 柳井座長

おっしゃるとおりだと思います。抄録の毒-45にある表を見ますと、胸骨と大腿骨で化石症という所見で取っています。明らかに雌の方だけなんですけれども、コントロールに比べて投与群で高い値を示しており、しかも5%以上の有意差が出ているというのは、ある程度説明していただく必要があります。そして、薬物の影響があるものを文献的にも否定するなり肯定するなりしていただかなくてはいけない所見の一つだと思います。

鳥では骨化石症というウイルス性のしっかりとした典型的病変があるんですが、もしかしたらそういう薬剤かウイルスか、そういうものでインデュースされた可能性もあるのではないかという指摘も将来されると思います。通常 of 自然発生性の病変であればよろしいんですが、これだけから見ると疑義を挟みたくなるような所見だと考えています。

あと大きな問題としましては、藤本先生の方から御指摘のあった尿細管上皮細胞の色素沈着について、非常に大きな問題を御指摘いただいていますので、その辺は先生は何かありますか。

○ 藤本専門委員

これは抄録の点ですね。2 年間マウス発がん実験。

○ 柳井座長

この農薬抄録の毒-45 等でちょっと確認いただきたいです。毒-45 ページに表がありまして、そこに幾つかの所見が並んでいるんですけども、その一番トップのところです。

○ 藤本専門委員

失礼しました。この点については、評価書 20 ページの上のところにコメントをさせていただいたとおりでありまして、抄録の方では毒-44、45 で、44 の方に中間と殺時のデータが出ておりまして、毒-45 の方に本試験群の最終と殺のデータが出ているわけです。この抄録に沿って取れば、投与群の 90ppm、500ppm は有意差が付いて、色素沈着の話なんですけれども、17ppm はここで有意差を取っていないわけですが、見ていただいたとおり、3ppm では再び有意差が付いています。

これはドーズのレスポンスビリティがないということで、90ppm まで取るというふうにするべきかどうかということで、中間と殺のデータの方を見てみますと、実際には連続的な変化がやはりここでも起こっている。つまりドーズの 0~500 の間で連続的に数字が変化しているように見えます。

そういった全体を考えると、最終と殺時のこの 3ppm の値、有意差というのは、意味を持つと考えられる。つまり毒性的に意味がある毒性であるにとらえることができるので、そうなるここが最低用量でも毒性が出ていると考えざるをえず、そうすると無毒性量の設定はできないという形になるのではないかと。

いずれにしても、ここはそこに書きましたとおりで、ディテールは全然わからなくて、こういう統計データだけしかないわけなので、もう少し細かいことがわからないと判断できないという気がいたします。

○ 鈴木調査会座長

確かに危惧される話はよくわかるんですけども、私を書いておいた 2) のところの話と併せて読む必要があると思っています。例えば 45 ページの表の脾臓のところでは、ヘモジデリン沈着と書いてあって、恐らく赤血球系の破壊との関連は非常にはっきりするんですけども、この上皮尿細管細胞の色素沈着というのは、まず色素がわからない。

尿細管上皮は、尿細管と言ったって広うござんすという話で、どこの部分ですとかという話がわからない。

もう一つは、コントロールが 49 分の 4 という話というのも何となく変だなと。なぜそう思うかという、老人性腎症、慢性腎症でしょうかね。その話というのが、雄も雌もほぼ 90% 以上に見られているよということから考えると、その慢性腎症の中の一つのコンポーネントとして、この色素沈着みたいなものを考えてもいいのかなと思うと、コントロールのところの話があまりにも低過ぎる。そうすると、このところでの統計的な意味合いというのが、果たしてどのくらい意味があるのかなというところで、わけがわからないんです。

ただ、そこの 2) に書いておいたように、腎臓というのは恐らく代謝から考えるとターゲットですから、その意味で高用量のところに出てきている腎臓の変化などというのは、ちゃんと取らなければいけないんだと思うんですけども、この統計的な話だけでは、その辺は何とも判断が付かない。これは何をすればいいんでしょうか。やはり問い合わせをするしかないような気がするんです。

もう一つ不思議なことがあるというのは、私はあまり見たことがないんですけども、微小膿瘍というのが結構出ている。

○ 柳井座長

普通はないですね。

○ 鈴木調査会座長

寄生虫などはいませんね。最近は結構ちゃんとした動物舎で飼っているし。

○ 柳井座長

それと肝臓の胆管の硝子体変性というのは、初めて聞くような変化です。あとは先生の御指摘されたことと同じような問題で、心臓に急性心筋炎がこんなに発生するというのは、バックグラウンドとして信じられない感じですね。

○ 鈴木調査会座長

何か感染があるのでしょうか。

○ 柳井座長

わかりません。それと網膜萎縮があるんですが、これはドーズレスポンスが雌で見られるんですけども、あまりはっきりしないですが、投与群に非常に集中してしまっていて、それを農薬抄録の方では単に段差があって、恐らく紫外線の影響だろうというふうには片づけているんですけども、その辺もあいまいもこととして、もう少しデータが欲しいと思うんです。

胸骨の化石症についても、雌で非常にドーズレスポンスがはっきりしている。これについて先ほども申し上げたとおりですが、幾つかの所見で本当にこれが 3ppm が無傷かどうかということをやると、腎臓のヘモジデリン沈着ぐらい軽度な変化ということでしたら、バックグラウンドとして動いている可能性はあるんですけども、あまりにもた

くさんの不思議な所見があるものですから、これは少し整理された方がいいのかなとか個人的には思いますが、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

恐らく今の話のところは、1986年のデータですからややこしいと思うんですけども、もし背景データみたいなものがあれば、それらと比較をするというようなことで、少なくとも腎臓の話はもしかするとクリアーできるかもしれない。

この骨化石症については、きちんとした話を聞かない限り、写真が残っていれば写真も見なければならぬだろうし、その文献で考察してもらうことも必要でしょうし、背景といったようなものをもう一度見なくてはならないでしょうし、その上で判断しないと判断できないし、今日のところはわけがわからないから無理ですねというしかないんですよ。そういう手立てを取るしかないような気がします。

○ 柳井座長

とりあえず時間に限りがあるものですから、先ほどの指摘の中で整理しますと、腎臓の尿細管上皮の色素沈着ということとか、老化性の腎症についても本当にそうなのかということとか、微小膿瘍。

肝臓につきましては、胆管の硝子体変性、あるいは肺におきましては血管の硬質化という問題。

心臓におきましては、急性心筋炎、慢性心筋炎。

眼におきましては、白内障は多いですね。

胸骨化石症、大腿骨化石症。あとは卵巣の嚢胞性グラーフ卵胞増生というのは、どういう変化なのでしょう。

かなり複数の不思議な所見があるということで、この辺をもう少し精査していただいて適当な、英語を併記していただきたい。もう少し整理した上で検討しなくてはならないかと思いますが、その辺はいかがでしょうか。このままではどうしようもない。

もしよろしければこれぐらいにしまして、次の2年間発がん性試験のマウスについても幾つかの問題がありますので、それぞれ御指摘いただきたいと思います。

たたき台の21ページですが、事務局の方から3点ほど確認事項がありまして、腎タンパク円柱、雌の500ppm群は毒性としているが、5ppmでは24例であるということ。

2)で、脾臓で色素沈着、雄の500ppm群、雌の50及び500ppmで増加しているのではないかということとか、リンパ節色素沈着、雄の500ppm群は毒性と取っているが雌では取らないのか。5ppm群から増加しているというようなことに関しまして、藤本先生の方からコメントがあります。

○ 藤本専門委員

これはあまり背景云々ということではなくて、単に毒-56、57に出ている発生頻度の表に対して、何の有意差検定も施されていないにもかかわらず、この抄録にはいろいろごちゃごちゃディスカッションして、今のようないろいろなことが書いてあるわけですね。それは

全然わからない。それは事務局の方では、一応本文中に出てきたものについて、こういうふうに表示されたので、今ここに出されたような確認事項が出ているんだと思います。

ですから、これも単純に有意差だけでその表をつくるとすれば、もう有意差検定をして、私はそこに書きましたような感じで、有意差があるものについては表にという形で書いてはどうかということです。

追加で言えば、ほかのも少し見てみると、腎のタンパク円柱等についても雌では全然有意差がないとかいうことがわかりますし、ほかのもろもろもほとんど有意差がないので、表に書く必要はないということになります。

更に体重についても減少しているということが書いてあるんですけども、これがまた体重の表は毒-54にあります、ここは有意差検定結果は空欄白紙でありまして、この表が正しければ、これはない。あまりにもいい加減だなということで、これに対する信頼感がだんだん失われてくるんですけども、これはどう見てもそういう感じなんです、一応その表を信じてこの表 10 を書けば、統計検定をもう一回きちんとし直していただいて、書かれたらどうでしょうか。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

あと、表 10 にありますマウスの方の脳の石灰沈着ですけども、これは背景病変としてよく見かける変化なんですけれども、もしこれが増えているようですと、これはもともと血管から発生したものでありまして、血管障害性があるのかなと思いますので、その辺も含めて血管に対する毒性というの、もしこれが本当だったら考えなくてはいけないと思います。藤本先生にほとんどおっしゃっていただきました。

鈴木先生の方から何かありますか。

○ 鈴木調査会座長

藤本先生とほとんど同感です。

○ 柳井座長

では、時間が迫ってきていますので、生殖発生毒性の御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

22 ページの「12. 生殖発生毒性試験」について御説明させていただきます。

SD ラットを用いまして、3 世代の繁殖試験が行われております。ここでは検体摂取量の世代別の摂取量がわからなかったもので、ここについてはメーカーに聞きました。

腎重量増加という言葉が書いてあったんですけども、絶対重量か比重量かわからなかったもので、そこについてもわかるものを出していただきました。

結果といたしましては、23 ページに書いてありますように、F0 世代 7.5ppm が NOAEL なんですけれども、F0 世代 7.5ppm が NOAEL なんですけれども、F0 世代は総平均の 0.62、0.70 を NOAEL としていたんですけども、P 世代を取るということであれば 0.43 が NOAEL になりますので、最終的な結論の NOAEL が変わってくるかと思います。

「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。母動物で体重増加抑制等が見られました。結果といたしまして、胎児では 64mg 投与群で胎児体重がわずかに低くなったということもございましたので、本試験の無毒性量は母動物で 4mg、胎児で 16mg/kg 体重/日と考えられました。

「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」を用いたものでございます。母動物では投与期間中、対照群を含めて 10 匹死亡しているんですけれども、いずれも検体によるものではなく、誤投与等によるものだということでございました。

胎児では 300mg/kg 体重/日投与群で胎児の体重が減少したということで、無毒性量は母動物で 300mg、胎児で 60mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性はいずれも見られませんでした。

以上です。

○ 柳井座長

鈴木先生、今のところはよろしいですか。

○ 鈴木調査会座長

これは繁殖試験のところで、摂餌量はわからなかったので聞いてもらったんですけれども、一応データが出てきたようなので、7.5ppm の NOAEL とすれば、事務局で説明があったように、F₀ の雄のところが一番低くなるという形になると思います。ラットとウサギのいわゆる催奇形性試験に関してはここに書いてあるとおりで、催奇形性はないという形になっているので、これでよいかと思います。

○ 柳井座長

それでは、引き続きまして、遺伝毒性試験について御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

24 ページ「13. 遺伝毒性試験」について御説明申し上げます。

クロメプロップの原体、代謝物 B、光学異性体、S (+) 及び R (-) を用いて遺伝毒性試験が実施されております。結果は表 12 に出ております。

原体を用いましたチャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いた染色体異常試験で陽性が一部出ております。

代謝物 B につきましては、DNA 修復試験、チャイニーズハムスター肺線維芽細胞を用いました染色体異常試験で陽性が出ております。

光学異性体 S (+) R (-) を用いたものにつきましては、いずれも陰性が出ております。

若栗先生から、代謝物 B で陽性が出たということについて酸性なので、pH がどれくらいだったのか。細胞生存率もあれば出していただきたいということでしたので、メーカーに尋ねましたところ、pH は残念ながらなかったんですけれども、細胞生存率については 25 ページの下の方の表のような結果でございました。

以上です。

○ 柳井座長

それでは、若栗先生の方から御説明をお願いします。

○ 若栗専門委員

初めに 2 か所ほど訂正が見つかりましたので、その訂正をお願いしたいと思います。

24 ページの 2 行目のところで、S (+) 及び S (-) とありますけれども、これは R (-) です。同じく 25 ページの表の一番端の S (-) もこれは R (-) です。

原体におきまして、染色体異常試験のところで倍数性の増加が S9 (-) の系で認められておりますが、これは S9 (+) の系では陰性で、ほかのところのそのほかの試験でも陰性ということでありまして、生体にとって特段問題はないものではないかと考えております。

代謝物 B の方なんですけれども、染色体異常で最高濃度のところで 13% 程度の構造異常が認められておりますが、事務局の方に問い合わせさせていただきましたように、これは酸性物質ではないかなというのが 1 点と、用量設定試験のところでかなり毒性が出ている濃度だったので、その concurrent の毒性があるといいなと思って問い合わせをしたんですけれども、両方ともその試験を行ったものについてはわからなかったということです。

ただ、予備試験の方のデータで行きますと、1200 というのが毒性はかなり強いところであるというのが 1 つありますので、再現性を持って毒性が出てきたとすれば、本試験のときの毒性もかなり強いものだっただろうと想像はできると思います。ただ、これは想像にしかすぎないというところはあります。

もう一つは、その代謝物 B がラットでの主要代謝物ということでありますので、原体の方の試験で S9 (+) 系ですとか、あと小核試験の方で陰性が出ておりますし、その他の毒性試験の結果からもある程度評価はできると考えられました。

また、13~14 行目にかけまして、適用作物についての記載を削除しておりますけれども、ポジティブリストに対応してということなので、ここは削除させていただきました。

以上のような内容です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。よろしいですか。

林先生、どうぞ。

○ 林専門委員

内容的には、今の若栗専門委員が説明されたことでよろしいかと思うんですけれども、農薬のほかのところでもよく言うことなんです、書き方として、最近はこれこれこういう試験を行った。要するにそれも順序としては、分類学的にプリミティブな方から、要するにバクテリア等の方から始まって、最終的には *in vivo* というような流れ。

あと指標としては、DNA の損傷性、遺伝子突然変異、染色体異常、の順番で、こういう試験が行われたということを先に言って、その結果として、どれが陽性でどれが陰

性であったということをサマリーして、その後でその陽性であったものが本当に意味のあるものなのかどうかという考察を大体付けるという書き方をこれまで行ってきました。従って、この場合でもそういう書き方に統一されると、通して読まれるときに読みやすいのかなと感じました。

一応、今、言ったようなことに沿った修正案は作ってきていますので、これは事務局に渡しておきますから、後で若栗専門委員の方で確認していただいて、それでフィックスしていただければと思います。

○ 若栗専門委員

わかりました。ありがとうございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。そうしますと、いろんな問題がありましたが、総合評価についても、幾つかのコメントをいただいていますので、とりあえず総合評価について御説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、クロメプロップの総合評価について御説明させていただきます。

動物体内運命試験でございます。経口投与された場合に、低用量では速やかに吸収排泄されたということで書かせていただいたんですが、山崎先生から、高用量でやった場合に消失過程に飽和がある非線形が認められるということで、そのことを踏まえた書きぶりにしてはどうかということで、クロメプロップは高用量で単回投与したときに脂肪組織、骨髄及び赤血球に蓄積する傾向が認められたということを明示させていただきました。

主要な代謝経路は尿中でございます。主要な代謝物は糞中では親化合物、尿中では B、C、F でした。主要な代謝経路は親化合物のアミド結合が加水分解されて、側鎖の酸化、水酸化ということが進んでいると記述しております。

植物体内運命試験でございます。根から吸収されたクロメプロップの大部分が根の部分にとどまって、茎葉部には 8.5% 移行したということでございます。主要代謝物が B、C でした。クロメプロップ及び代謝物 B を分析対象化合物として作物残留試験を行いましたところ、玄米、稲わらのいずれの測定部位も定量限界未満であったということでございました。

各種毒性試験から、クロメプロップ投与により認められた影響ですけれども、主に血液、肝臓、腎臓といったところに影響が認められました。発がん性、催奇形性、生体において問題となるような遺伝毒性は認められませんでした。

各種試験結果から、農作物の暴露評価対象化合物をクロメプロップ親化合物のみと設定いたしました。

ここで與語先生から「クロメプロップは、植物代謝において、一部の経路の違いはあるが、動物代謝と異なる代謝産物もないため、親化合物の毒性のみで ADI を決定してよ

いと思います。但し、代謝物 B は除草剤としての活性本体なので、その挙動にはある程度（抄録で取り上げられている分については）注目した方がよいと思います」というコメントをいただいております。

全体の無毒性量は表 13 にお示ししてあります。これでラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験で 17ppm が NOAEL であるということだと、雄の無毒性量が 0.62mg/kg 体重/日。

もう一つ、マウスの 3 世代繁殖試験の NOAEL も親のところは 0.62 だったんですけれども、これは変わってしまって 0.43 になってしまうので、取るとすれば、この 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験か 3 世代繁殖試験かというところなんですけれども、ラットの 2 年間を慢性毒性／発がん性併合試験ですとか、マウスの 2 年間発がん試験等、いろいろと御指摘いただきましたので、今回は ADI を決定することはできないのかなと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。山崎専門委員の方はよろしいでしょうか。

○ 山崎専門委員

総合のところをここまで詳しく書いていただくという意図ではなくて、もっとあっさりとしていただいた方がいいのではないかと思います。多くの薬物のようにあっさり吸収排泄が早ければ速やかでいいんですが、これはある極端な条件で少し残る傾向があるということがわかる程度なので、私はかえって最後に「通常」という言葉を足しただけなんですけれども、普通であれば早くということの方が植物とのバランスもあっていいのかなと思います。ここまで書いていただく必要があるかどうかは、また御検討いただければと思います。

以上です。

○ 柳井座長

わかりました。今までのところでございますか。

○ 鈴木調査会座長

このくらい書いておくのは、悪くはないと思いますよ。ターゲットもある程度見えてきて、しかも高用量の問題で、ハザードアイデンティフィケーションの関係でという形であれば、全然問題ないと思います。

○ 山崎専門委員

今のことに突っ込んで言いますと、活性代謝物 B というのは放射能から見ると $\text{dic-}^{14}\text{C}$ -クロメプロップという方ですね。そちら側が骨髄に行くということが明確に出ていて、それが蓄積するということと LD_{50} が出てきているという薬物の特徴が見えているんです。それをどうするか。

○ 鈴木調査会座長

そのほかにも、血液毒性からすると、このアニリン系の代謝物がたくさん出てきますから、それが血液毒性の本体だろうということも出てくるんです。

○ 柳井座長

よろしいですか。

それでは、まとめですけれども、今までの審議内容を踏まえますと、かなり毒性試験を中心としたところにいろんな問題があると考えます。

やはり少し追加要求をしなくてはいけないのではないかと思いますので、その辺につきまして整理したいと思います。まず一番の問題はマウスの慢性毒性／発がん性試験に関しましては、これは安評センターの方でやられた試験ですが、通常その病理の腫瘍あるいは非腫瘍性の変化につきましては、自動的に検定は行われているはずなのに、あえて検討を外しているというのは、なぜか理解できないところがありまして、むしろ毒性試験の結果を完結させるためには、藤本先生の御指摘のとおり、検定をしっかりといただくということがまず指摘すべき点だと思います。

もう一つ大きな問題点は、ラットの2年間の慢性毒性／発がん性試験、F344ラットを使って、これはイギリスですか。ライフサイエンスリサーチで1986年に行われたもので、かなり古いデータではあると思いますが、幾つかの表現につきまして、問題があったと思います。

特に病理の方で病理学的な問題点で、非腫瘍性の変化の中で腎臓におきましては、尿細管上皮細胞の色素沈着とは何が沈着しているのか。毒性学的な意義は本当はないのか。

微小膿瘍に関しましては、その発生頻度がかなり高いので、その理由についてはということ。

肝臓につきましては、胆管の硝子体変性の意義ということ。

心臓におきましては、急性の心筋炎に関してはバックグラウンドを示して説明してほしいということ。

化石症についてもバックグラウンドを示して、その毒性学的な意義を更に考察してほしい。

卵巣につきましては、のう胞性のグラフ卵胞増生とはどういう意味があるのか。これは有意差が付いていますのでね。

更に裏に行きまして、毒-46 ページの真ん中辺りに、副腎に皮質脂肪空泡化とは何という表現なのか。

ハーダー線のところで、血管周囲、リンパ球濃縮というのはどういう変化なのかということ。別にバックグラウンドの変化なのかということなんです。

毒-47に行きまして、肺のところで腫瘍があるんですけども、気管支原生がんというのがあるのですが、聞いたことがないんですけども、いかがですか。

毒-48の一番下の辺り、甲状腺のところに濾胞の濾が抜けていたり、かなり複数の変化が用語が不適切であるということから、それを至急に訂正していただいて、この剤の

正しい評価のテーブルに再度載せていただきたいというのが、私のこの場での審議をとりまとめた意見なんです。

ほかの先生の方はなかったでしょうか。

○ 若栗専門委員

評価書の方ではなくて、抄録の方の毒・3、4、5 辺りですと、変異原性のデータを表にまとめてあるところがあるんですけども、結構動きがあるようなので、この際ちょっと全体的に見直していただいて、細かい数字ですとかももう一度確認いただけるとありがたいかなという気がします。あまりに動きが多いので、実際に評価に使っている方の数字も結構違う数字が入っていたりすると怖いというのが 1 つあります。

○ 柳井座長

ということで、大きく分けてこの 3 点だと思うんですが、もし可能ならば、しかるべききちんとしたピアレビューの機関に早急にチェックしてくださいと。それでカムバックしていただきたいというのが希望です。

その辺を含めて事務局の方から、なるべく早いカムバックを希望いたしますので、何か御意見がありましたら。

○ 都築課長補佐

まずマウスの統計検定は、これはやればすぐにできることだと思いますし、病理所見についても、ひょっとしたら翻訳がよくないというところで、翻訳をやり直せば、もうちょっとすっきりわかるかもしれませんので、それであればあまり時間をかけずにお答えいただける可能性もありますので、まず事実関係ですぐに確認できることをやっていただいた上で、これは通常のコメントというよりは事実の確認をした上で、できるだけ早くもう一回、この確認部会で評価をするという形を取らせていただけるとありがたいです。

○ 柳井座長

それでよろしいでしょうか。では、そういうことで、なるべく早くもう一回審査に入りたいと思います。今日のところはこういう結果になりました。

では、事務局の方から、今後の予定についてもよろしく申し上げます。

○ 都築課長補佐

今後の予定を御紹介させていただきます。明日 6 月 20 日に第 20 回及び第 21 回幹事会を予定しております。

6 月 25 日に、第 7 回確認評価第一部会。

7 月 4 日に、第 22 回幹事会。第 13 回総合評価第一部会。

7 月 9 日に、第 6 回確認評価第二部会を予定しております。

次回の本部会につきましては、7 月 23 日を予定しております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。全体を通じて何かありませんでしょうか。
ないようでしたら、今日の会議につきましては、これで終了させていただきます。
御協力をどうもありがとうございました。