

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会

総 合 評 価 第 二 部 会 第 32 回 議 事 録

1. 日 時 平成 21 年 7 月 31 日（金） 14:00～17:15

2. 場 所 食 品 安 全 委 員 会 中 会 議 室

3. 議 事

（１）農薬（トリフルラリン及びピコリナフェン）の食品健康影響評価について

（２）その他

4. 出 席 者

（専門委員）

小澤座長、泉専門委員、小林専門委員、代田専門委員、根岸専門委員、

藤本専門委員、松本専門委員、吉田専門委員、若栗専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木座長、林専門委員

（食品安全委員会委員）

長尾委員、廣瀬委員、見上委員

（事務局）

大谷事務局次長、北條評価課長、前田評価調整官、佐藤課長補佐、高橋評価専門官

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 トリフルラリン農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 ピコリナフェン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議 事 内 容

○ 佐藤課長補佐

定刻になりましたので、ただいまから第 32 回「農薬専門調査会総合評価第二部会」を開催いたします。

本日は、専門委員の先生方、9 名に御出席いただいております。

確認評価第三部会より鈴木先生、林先生、2 名が出席されております。

食品安全委員会からは 3 名の委員の先生方が出席されております。

まず、最初に事務局から報告ですが、食品安全委員会及び事務局、評価課の人事異動について報告いたします。

6 月 30 日付けで本間委員が任期満了につき退任されまして、後任として 7 月 1 日付けで村田委員が任命されております。

また、同日付けで小泉委員が委員長に就任されております。

7 月 9 日付けで見上委員が委員長代理に指名されております。

事務局評価課内ですが、7 月 24 日付けで猿田評価調整官が異動されまして、後任として前田評価調整官が着任しております。

それから、8 月 1 日付けで渡邊専門官の後任がようやく決まりますので、それも併せて御報告いたします。

それでは、今後の議事を座長にお願いいたします。

○ 小澤座長

ありがとうございました。それでは、議事を始めさせていただきたいと思います。

本日の議題は、「農薬（トリフルラリン及びピコリナフェン）の食品健康影響評価について」でございます。

本日、御出席の鈴木先生、林先生並びに親委員の先生方におかれましても、審議に御参加いただきまして、それぞれ御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

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

まず、事務局から資料の確認をよろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

それでは、机の上の資料をお願いいたします。ダブルクリップでとめてある方の資料です。

上から順に議事次第、座席表、委員の名簿になります。

資料 1 が農薬の審議状況一覧になります。

資料 2 がトリフルラリンの農薬評価書（案）。

資料 3 がピコリナフェンの農薬評価書（案）でございます。

その他に、参考資料といたしまして、トリフルラリン関係の英文の資料、別紙 1 枚紙で代田先生より昨晚、真夜中にコメントをいただきましたので、それを別紙にしました。

その他に、抄録、海外評価書が机の上にあるかと思います。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それでは、農薬トリフルラリンの食品健康影響評価について始めたいと思います。

まず、経緯を含めまして、事務局より御説明をよろしくお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 の 4 ページを御覧ください。審議の経緯でございます。

本剤、初回登録が 1966 年になっております。その後、2003 年に厚生労働大臣より清涼飲料水の関係で健康影響評価の要請が来ております。

ただし、このときは実質的な審議はされておられませんので、2008 年 3 月の魚介類及びボジティブリストの食品健康影響評価の要請を受けまして、今回の審議に至っております。

それでは、剤の概要でございます。7 ページです。本剤の構造をこちらの 6 番に示したとおりの構造でございます。ジニトロアニリン系の土壌処理型の除草剤でございます。

後ほど議論にも出てくるんですけども、本剤は日本ではダウケミカル社が登録を取得しておりまして、日本での登録申請のデータもダウが準備して、今回出しているんですけども、海外では、バイエルもデータを所有しているそうなので、今回、EFSA とか EPA で抄録に入っていないデータが幾つかあるんですけども、それが恐らくダウ社の方の所有のものということになります。バイエル社の所有になりますので、ちょっとコメントの出し方が、ダウに聞いてもわからないものが少しあるかと思いますので、その辺を御留意ください。

そうしましたら、8 ページ、安全性に係る試験の概要でございます。

本評価書は、農薬抄録、それから米国、豪州、EU の評価書を基に知見を整理しております。親化合物につきましては、標識体 4 種類、それから代謝物の H と W についても標識体を用いて試験が実施されております。

まず、1 番、動物体内運命試験でございます。ラットを用いた試験でございますが、血中濃度推移は表 1 にございますとおりで、速やかに T_{max} に達しまして、消失も速やかでございます。

$T_{1/2}$ につきましては、二相性の減衰を取りまして、 α 相と β 相、それぞれ表 1 に示したような時間で減衰しております。

結果につきましては、性差、投与量による差は認められないという結果でございました。

吸収率でございますが、32 行目にありますとおり、低用量では 82%、高用量では 72% と算出されました。

続きまして、9 ページ、分布でございます。結果は表 2 の方に示してございますが、投与後 1 時間では、消化管の他、肝臓、腎臓に比較的高いポイントが認められております。

投与 168 時間後でございますが、肝臓、腎臓、それから血液に脂肪等に分布が認められております。

9 ページの下の方になりますが、肝ミクロソームを用いた *in vitro* での代謝物の同定・定量試験でございます。

一応、文献データということで、参考でいいということで、小澤先生からコメントをいただいておりますが、代謝物としましては、g、h、C、D といったものが認められております。「より極性の高い代謝物へ変換される」というところ、ここを一部修文いただきました。そういう結果でございました。

続きまして、10 ページ、尿中の代謝物を検索しております。本剤は慢性毒性／発がん性でラットに対して明らかな腎毒性が出たということで、尿について特にこの試験が行われているようでございます。

尿中に親化合物が検出されませんでした。主要代謝物以外に 3~40 種類代謝物があったということで、吸収後、トリフルラリンは大部分が代謝を受けるということが示されております。

主要代謝反応としましては、酸化脱プロピル化、ニトロ基の還元によるアミンの生成、ベンゾイミダゾールへの閉環反応等でございます。尿中、総放射能の 7~85% は抱合体を形成しているということが推定されました。

続きまして、排泄でございます。尿中、糞中排泄でございますが、結果は 11 ページの表 3 の方に示してございます。

低用量の場合は、雄だと糞中、雌だと尿中がやや高い排泄率になっておりますが、高用量になりますと、雌雄とも糞中排泄の方が割合が高くなっております。

続きまして、胆汁中排泄でございます。結果は表 4 の方にございますが、19 行目にありますとおり、糞中への排泄のほとんどが胆汁由来であるということが示されました。

続きまして、12 ページ、ラット、イヌを用いた *in vivo* の代謝試験でございます。

これは、匹数不足等がございます関係から、小澤先生の方からも参考データということで提案をいただいております。

ただ、主要反応としまして重要な知見ということでありますとおり、*N*-脱プロピル化でラット、イヌとも同様の代謝物が同定されたということでございます。尿中には10種以上のものが認められまして、同定された代謝物としましては、A、D、E、Fといったものが認められております。

糞中には親化合物と代謝物Aというものが認められました。

それから、脂肪中の代謝物の検索をしております。12ページの25行目からになります。ラット、イヌ、こちら2種類の動物を用いて試験が実施されております。代謝物への脂肪中への蓄積を調べるという目的で実施されているんですけれども、結果、35行目にありますとおり、脂肪中の親化合物の代謝物の濃度は低く、投与濃度と脂肪組織中濃度の間に相関は認められなかったという結果でございました。

13ページ、ウシとヤギを用いた代謝試験でございます。4行目、人工胃液中の分解試験でございます。後ほど、「人工胃液」というのが、言葉が適切でないということで、鈴木先生からコメントをいただきたいと思いますと思いますが、そういったものを使った試験でございます。

代謝物としまして、A、Bといったものが検出されております。

その他に、ニトロ基が還元された分解物Cといったものも少量認められております。

それから、ウシの代謝試験でございます。14行目からになります。結果としましては、糞中には親化合物、代謝物が検出されたが、尿中血液、乳汁中には認められなかった。ウシは代謝物として糞中には親化合物、それからA、Bといったものが認められております。

ヤギの代謝試験が24行目からでございます。結果としましては、29行目以降にありますとおり、血液中には2 μ g/kg以下のトリフルラリンに相当する放射活性が認められたが、他の組織及び乳汁中にはトリフルラリン及び代謝物は認められなかったという結果でございました。

動物代謝は、以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。特に私から追加をしていただくことということはありませんが、先ほどウシとヤギの試験の人工胃液というところで、13ページの5行目、人工胃液という言葉はよろしくないのではないかということだったんですけれども、ここは鈴木先生、ちょっと補足をいただければ、よろしく願います。

○ 鈴木調査会座長

抄録の 300 ページ、供試動物等というところ、方法のところを書いてあります。これもちょっと不正確な訳だなと思っているんですが、人工胃液と書いてあります。雄ウシの胃液に人工唾液（無機塩類、尿素、セルロースを含む水溶液を加えたもの）となっておりま
す。御存じのとおり、ウシの場合、胃袋が 4 つあります。それで、本来の、第四胃の胃液
というのは取れません。ガストリックジュースという場合、取れるのは通常第一胃液です。
第一胃液は、中に原虫とかがいっぱいいる液体です。それに対して、ウシの場合、唾液か
ら尿素が物すごく大量に分泌されます。出てくる酸性の化合物を中和するというような話
もあるんですけれども、微生物の窒素源になっている。その他に無機塩類で pH を調節して、
セルロース等も加えた。これは原虫やバクテリアの餌になるわけなんですけれども、それら
を適当に足して、それを調整した第一胃液というふうにして使っている。これをたまたま人
工胃液と言っているんですけれども、普通の動物で人工胃液と言いますと、ペプシンを塩
酸、酸性条件でといて使うという話が人工胃液と言うんだと思います。ですから、これは
人工胃液というのはまずいので、「調整第一胃液」というのが一番正しいんじゃないかと思
います。抄録を直すように指示してもらいたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、人工胃液は調整第一胃液ということで、抄録も直して
いただくということで、よろしくお願いします。

ニトロ基の還元というものが非常によく起こるというのが、調整第一胃液の中にバクテ
リアがたくさんいるということで非常に納得できるというか、妥当な、わかりやすいもの
であったと思います。ありがとうございます。

他に何か動物代謝で、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

11 ページのところに、表 3、表 4 の数値が出ているわけなんですけれども、これは小数点以
下 2 桁を取る必要はないような気がするんですけれども、他の評価書と併せて、桁数は 1
桁でいいんじゃないかと思っているんですけれども、そういうふうにしてもらいたいと思
います。

○ 小澤座長

そうですね。普通 2 桁までは取らないですね。では、丸めていただければと思います。
よろしくお願いします。

よろしいでしょうか。そうしましたら、植物代謝の方をよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

13 ページから植物代謝でございます。一部、小林先生の方から修文等をいただいております。

植物代謝としましては、にんじんの他に、らっかせい、かんしょ、とうもろこし、からしなを用いて試験が実施されております。

まず、にんじんでございますが、結果は表 5 に示してございますとおりで、可食部、根部の残留としまして 0.65 ppm 程度の残留が認められました。

ただし、主要代謝物としましては親化合物で、それ以外に認められています I、E、C といった代謝物は、それぞれ 5% TRR 程度の検出でございました。

続きまして (2)、らっかせい、かんしょを用いた植物体内運命試験でございます。

結果は表 6 に示してございますが、ここにありますとおり、結果は 20 行目に書いてあるんですが、トリフルラリンの代謝はらっかせいの方がかんしょよりも早く、らっかせいでは親化合物はわずかに残存していたのみであったという結果でございました。

試験の続きでございますが、らっかせいでは 3 日後には未変化のトリフルラリンが認められなくなるということでございますが、かんしょに関しては、試験期間を通じて親化合物の存在が認められたということでございました。

(3) とうもろこしの植物体内運命試験でございます。こちらにつきましては、結果は 18 行目以降にございますが、散布 54 日までに放射能が急速に減少いたしました。

穀粒、穂軸につきましては、最終時期に勘案しましては、検出限界以下ということで、これらの部位への移行は非常にわずかであるということが示されております。

それから、代謝物としましては、16 ページにございますが、トリフルラリンから A、それから R へ代謝されて、R がグルコース抱合体を生成すると考えられました。

その他、リグニン、セルロースへの取込みが認められております。

(4) からしなでございます。可食部は葉になるんですけれども、可食部の葉の方は根部に比べると残留が低いという結果でございました。

代謝物としましては、20 行目から書いてございますが、主要成分としましては、親化合物でございました。その他、根部では H、W といったものが認められております。

植物体内運命試験は、以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今の御説明、それから修文も小林先生からいただいております。あるいは御追加など、小林先生、いかがでしょうか。

○ 小林専門委員

特別に直していただいているものではありませんけれども、13 ページの 38 行目のにんじんのところ、 $\mu\text{g/kg}$ の単位を mg/kg に直していただければ、それで結構です。ただ、そうなりますと、毒性試験の方は ppm の単位でよろしいのでしょうか。同じようなものが、 $\mu\text{g/kg}$ もそれぞれ少し違っているのもので、単位を同じように統一した方がいいと思います。

○ 小澤座長

実は、幾つか悩ましいところがあって、ちょうど今のところの上、29 行目、これは 2 ppb なんです。

○ 小林専門委員

これはしょうがないですね。ただ、その上の、例えば 19 行目の一番後ろ、A 及び B それぞれ 2.8 と $18\mu\text{g/kg}$ というのは mg/kg だから直して下さい。

○ 高橋評価専門官

動物代謝の方は、最近、大きな動物の代謝試験があるのであれなんです、大体臓器の単位なので、 $\mu\text{g/kg}$ で動物代謝の方は今まで記載してしまして、植物の方は、やはりかさが大きいので mg/kg にしています。

○ 小林専門委員

そういう統一として考えればよろしいですね。

○ 高橋評価専門官

そういうふうには書いているんですが。

○ 小林専門委員

何か、同じ評価書の中で ppm が出てきたり、 mg/kg が出たりで。

○ 高橋評価専門官

すみません、ppm は間違いです。

○ 小澤座長

ppm が代謝の試験に出てくるのは間違いということですか。

○ 小林専門委員

例えば 14 行目のところも、トリフルラリンを 1 ppm と書いてあるんですけども、そういうのはどうなのでしょう。

○ 小澤座長

混餌投与だからこういう書き方をしたということでしょうか。混餌は仕方がないですね。

○ 小林専門委員

わかりました。結構です。

○ 小澤座長

ですから、今、説明いただいた原則で、ウシの今のページの 19 行目のところ、ここは 6.5 μ g/kg 等で行くと。次の 29 行目は ppb なので仕方がない。次は 1.33 mg/kg、それを原則とするということで行きますか。それならば、事務局、違和感はないですね。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

小林先生、それでよろしいですか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他に何かございますか。よろしければ、先に進んでいただければと思いますが、お願いします。

○ 高橋評価専門官

16 ページから土壌中運命試験でございます。まず、土壌中分解試験で、圃場における分解でございます。こちらにつきましても、以下、小林先生から修文をいただいております。

結果でございますが、17 ページの上の方にございますが、好氣的条件の圃場においては、同定された分解物はわずかで同定できない極性物質にまで急速に分解することが示されたという結果でございました。

容器内における分解でございますが、一部の容器に大豆を栽培して試験が実施されております。

その結果、容器内のトリフルラリンの分解は圃場より遅く、処理 160 日後では、大豆を栽培した土壌の方がトリフルラリンの分解が約 15% 早かったという結果でございました。

最終的には少量の CO₂ が土壌と大豆植物体から生じていたことより、トリフルラリンは完全に分解されることが推察されたという結果でございました。

続きまして、微生物による分解でございます。結果は 21 行目のところにありますとおり、微生物による分解は主要な分解経路ではないと考えられたという結果でございました。

土壌水分の違いによる分解への影響でございますが、28 行目にございますとおり、圃場の保持用量の 200% の水分量でございますと、比較的早く分解が進みました。0% だとほと

んど分解されないという結果でございました。

⑤では、土壌の種類、それから温度による分解を比較しております。37 行目にありますとおり、分解は温度に依存しておりました。

38 行目にありますとおり、土壌による違いはほとんどないと考えられました。

続きまして、嫌氣的条件での分解物の検索でございます。嫌氣的条件でございますと、主要分解物は A でございました。その後、B、それから極性代謝物が増加してくるという結果でございます。

植物体への取込みを見た試験でございますが、13 行目以降にございますとおり、リピッド、グルコシド、加水分解物、タンパク、細胞分画に放射能の分布が認められたという結果でございました。

続きまして、同じく土壌中の分解試験でございます。こちらの①に関しては、後ろの③、④を追加した形で小林先生の方から修文をいただいております。

結果としましては、主要分解物は C でございました。処理量の 3%を超える分解物は認められないという結果でございました。

その他、土壌結合残留物を同定することはできなかったという結果でございます。

その下から、湛水土壌における分解を見ております。嫌氣的条件でございますが、19 ページの方に結果がございまして、湛水土壌におけるトリフルラリンの分解は、圃場に比べて早く、処理後 9 週間で 95%のトリフルラリンが分解されたという結果でございました。

分解物につきましては、圃場とほぼ同様の結果でございました。

先ほどの 1 番の方にまとめたということで、3 番、4 番を削除しております。

③、土壌の吸脱着試験でございます。トリフルラリンと、ここに示しました分解物を使って、土壌吸脱着試験が実施されております。

トリフルラリンと分解物の多くは、いずれの吸着剤からも容易に回収されたという結果でございますが、B、H、P、R、U といったものは吸着剤から回収されないという結果でございました。

H が土壌結合残留物に関与しているという推定から、H の標識体を使った試験が実施されました。

結果としましては、33 行目にありますとおり、土壌結合残留物の主体は H がそのまま土壌に結合したもの、あるいは有機物と結合またはコンプレックスを形成したのと考えられました。

続きまして、20 ページ、こちらの分解物 W の分解試験、一連のものが⑥の下、a～d まで

実施されているんですが、小林先生の方からコメントをいただいておりますとおり、特段カラシナでもあまり検出されていない代謝物ということで、この試験自体不要なのではないかというコメントをいただいております。

一応、間に修文等もいただきましたので、文章に残しているんですけども、議論に応じてここは削除という形にしたいと思います。

また、(3) 土壌中分解試験が実施されております。半減期を測定しておりまして、21 ページの 4 行目のところがございますが、それぞれの土壌で 116~201 日という半減期がまとめられております。こちらでは主要分解物として Q が認められました。

好氣的条件でやった閉鎖系での試験でございますが、CO₂ の発生がトリフルラリンの土壌系外への消失の主要経路であると考えられました。

嫌氣的条件下で更に試験が実施されているんですけども、主要分解物として、こちらでは A、B、R といったものが認められております。

それから、22 ページの②の土壌中分解試験でございますが、表 9 を御覧いただきますとわかりますとおり、好氣的、嫌氣的で見ますと、嫌氣的条件の方が土壌の半減期が短いというのが特徴でございます。

22 ページの(4)、土壌吸着試験が 2 本行われております。(4) の試験ですと、土壌吸着性が強く結果が得られなかったという結果なんですけど、(5) の方では、吸着係数があまりたくないという結果でございます。

(6) で揮発性を見ているんですけども、土壌から揮発して消失していくということが観察されました。

続きまして、23 ページから水中運命試験でございます。まず、加水分解ですけども、水中ではほとんど加水分解されなかったという結果でございました。

(2) の水中光分解試験でございますが、①、②につきましては、観察時間も短いということから、追加をいただきました③、④を採用してはいかがかということで、コメント、修文をいただきました。

光分解でございますが、結果は 28 行目でございますとおり、光によって急速に分解されるという特徴がございました。

半減期は 3.7 時間程度でございます。暗所対照区の半減期は「*」になっているんですけども、抄録の方でも確認できないので、必要に応じて申請者の方にコメントしてもいいかと考えております。

24 ページの自然水を用いた光分解ですが、緩衝液とほぼ同様な傾向でございました。

それから、5 番の土壌残留試験の結果でございますが、表 10 に示してございます。

圃場においても最大で 35 日程度で半減期を迎えております。

作物残留試験でございます。水稻、小麦、大麦等を用いて、トリフルラリンを分析対象とした作物残留試験が実施されております。

最大残留値としましては、土壌混和 133 日後のにんじんの根の 0.064 mg/kg が最大値でございました。

(2) 魚介類における最大推定残留値でございます。水産 PEC が 0.014 μ g/L、BCF が 5,674、これはブルーギルを用いた数字ですけれども、こちらから最大推定残留値としまして、0.397 mg/kg でございました。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。16 ページから御説明いただいて、最初の方は、単なる漢字の間違いなので、これはいいとして、18 ページの部分は、19 ページにもともと書かれていたところをまとめていただいたということです。

次の 20 ページの分解物 W の分解というところがございますが、W の手前までのところの修文はよろしいでしょうか。あるいは何か御追加があれば。

○ 小林専門委員

W の手前までは結構です。

○ 小澤座長

W はどうでしょうか。

○ 小林専門委員

すみません。W はコメントのところに 2 分子縮合の縮合という字が間違っていました。

○ 小澤座長

はい。ここはどうでしょうか。

○ 小林専門委員

ここはちょっと悩んだんですけれども、抄録の 361 ページの図 2、推定分解経路があるんですけれども、それの方の左側のカラムの真ん中辺に W というのがあって、2 分子くっついているのがあるんです。構造的にも面白いし、ちょっとどういう分解をするのかと皆さん思うと思うので、それはいいんですけれども、実際に出ている量がどのくらいかなと見てみたら、非常に少ないんです。

それで、ここにそれだけ取り上げた方がいいのか、どうかというのがちょっとどういう

ものなのではないかということで、もし載せるのであれば参考データぐらいですかね、それでいかがかと思いました。ここだけ W を取り上げる、例えばこれを作物残留に使っているとか、使わない理由が何かあるとか。出てくるのも C とかそういうのは多いんですけども、ちょっと W が必要なのかなと思いました。それを受けて安全性に係る試験の概要というのは変わってくるんだと思いますけれども、W のフェニル基の炭素、 ^{14}C で標識したものをういたなんていうのも書いてあるから、そういうところも文章的には関わってきてしまうんですけども、これは御検討していただければと思います。

勿論、載せておいて悪くはないんですけども、何か W だけ出てくるのが、どんなことなのかと思ひまして、抄録を見ると、実際には H のもやっているようなんです。

○ 小澤座長

H は、19 ページにちらっと書かれているものですね。

○ 小林専門委員

そうです。

○ 小澤座長

この程度の簡便な修文ということで行きますか。

○ 小林専門委員

ただ、これは、確かに A、B、C と書いてあるものを全部やっているんですね。こちらのいろんな試験を見てもみると、非常に丁寧にいろいろやっているんです。水分量状態で 200% があつたら、では 200% ではどういうふうになんかもの、加水分解も起きるのとか、いろんなことをやられていて非常にいいんですけども、何かここだけ出てくるのが、ちょっと違和感があります。勿論参考データとしては必要でしょうけれども、ここに分解物 W を取り上げるというのが、それほど取り上げる理由なのかしらと思ったんです。

○ 小澤座長

この項目だけ、先ほどの動物代謝で出てきたみたいに、参考データと 5 文字書くというのも何か変ですね。ですので、消してしまってもいいのかなと思うのですけれども、どうぞ。

○ 小林専門委員

圃場で W は、更に土壌結合物とか、炭酸ガスになるというのがありますので、残しておいてもいいのかもしれないんですけども、何となく項目を全部起こして載せることがあるのかしらというのが印象なので、ちょっと書かせていただきました。もっと量が多く出ているのならいいんですけども。

○ 小澤座長

そうしましたら、これは W の土壌吸脱着試験の 1 つ。土壌吸脱着試験ではないですね。むしろ土壌中分解試験ですね。ですから、分解試験の、例えば土壌分解試験というのは、18 ページのところに表題があって、1979 年の試験というところにあります。20 ページに書かれている W が何年のどの試験になるかということは、調べておかなければいけませんね。

そういうところに、14C-W を用いた土壌中分解試験が行われ、圃場では云々と、だめですか。

○ 小林専門委員

圃場とか何かにおいての、メインの代謝物というのは C なんです。普通それだったら C についてやるというのならわかるんですけども、W というのが出てくるのは、カラシナの根とか、その辺のところに数%出てくる程度なんです。

○ 小澤座長

それでは、先生、やはりぱっさりやめませんか。もうどちらかに決めなければ先に進まないのです。

○ 小林専門委員

なくてもいいような気もいたしますけれども。

○ 小澤座長

ぱっさり切っていただいたたたき台をもう一回見ていただく機会がありますか。

○ 高橋評価専門官

他にも多分修文が入ると思うので。

○ 小澤座長

ですから、そこでもう一度小林先生に見ていただいて、違和感があれば、またということで対応しますか、あまりここでそのことだけ議論してもと思いますので、では、そういうことでよろしくお願いします。

どうぞ。

○ 小林専門委員

あとは、水中光分解ですね。水中光分解は、1999 年の自然水でやられているのと、緩衝液のものは非常に時間が短い時間でやっているんですね。34 とか 48 時間ぐらいで、せいぜい 2 日ぐらいなんですけれども、その次の 2007 年に、多分 11 日間と 12 日間をやられているので、そちらの方が詳細に書かれているので、私はこちらを生かした方がいいのでは

ないかと思ひまして、評価書の 23 ページです。それで①、②として評価書（案）としていただいたんですけれども、③と④というのを起こしてみました。①と②ではちゃんと「自然水」、「緩衝液」と書いてありましたので、③、④と別々にしました。方法は同じようなものなんですけれども、試験期間が 11 日と 12 日と違うとか、微妙にそういう違いがあったので、一応は別に書いたんですけれども、2 つとも一緒にしてしまつて、緩衝液中、自然水中と一緒にの項目でも構わないです。1999 年と 1988 年はやめて、こっちでどうでしょうか。

○ 小澤座長

そうしたら、①、②はやめて、現在、③、④になっているものを①、②として載せていただければいいんじゃないでしょうか。両者とも 2007 年 GLP、それでいかがでしょうか。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

小林先生の修文のところの③、④のあれで、暗所対照区試料の半減期は、「**時間」になっている、ここはどうするんですか。

○ 小林専門委員

「**」というのは、自分で計算しようかと思ったんですけれども、現実には抄録に出ていなかったんです。経時的なのは出ていましたけれども、計算ができていなかったのです。

○ 鈴木調査会座長

答えを出していないわけですね。

○ 小林専門委員

そうです。答えが出ていなかったんです。こちらの古い方のは出ていたけれども、ですから、計算すれば出ますけれども。

○ 小澤座長

これは、さっきもおっしゃっていたように、申請者に聞いたらいかがですか。

○ 高橋評価専門官

はい。

○ 小澤座長

では、そういうふうにしていただくこととして、小林先生、ちょっと教えていただきたいんですけれども、22 ページ、土壌吸着試験のところに戻りますけれども、その前に②の土壌中分解試験、これは好氣的土壌の方が $T_{1/2}$ が長いということなんですね。この剤の特徴的なことですか。

○ 小林専門委員

私のコメントですか。

○ 小澤座長

いや、一般的にです。

○ 小林専門委員

普通は、これだと多分加水分解はしないとありましたが、光分解したり何かで、水に影響されていましたね。ですから、ここは反対に出ているなど、私もちょっとは思ったんですけれども、その辺はデータはデータなんだろうと思って。

○ 小澤座長

データでそう示されてあるのであれば仕方がないですね。わかりました。何というか、面白いですね。

○ 小林専門委員

ちょっとそういう感じもしました。

○ 小澤座長

それよりも、ちょっと疑問に思ったところが、次の(4)と(5)で、(4)では土壌中吸着性が強く結果が得られなかったとあるのに対して、(5)外国土壌の方は付かない、吸着係数はこんなものだという事なんですから、これは何か。

○ 小林専門委員

私も何ともコメントのしようがないですけれども。

○ 小澤座長

これも事実として仕方がないと。

○ 小林専門委員

土壌も違うんでしょうし、だからちょっと何とも言えませんね。実際の事実なんだと思います。

○ 小澤座長

でも、先生の御経験の中で、そういうことがあるということであれば問題はないかと思っています。ありがとうございます。

それでは、たたき台で言うと、その次のページのところの水中光分解に関しては、先ほど議論にあったような対応ということで、その後、24ページの5番あるいは作物残留試験の6番、それから魚介類における最大推定残留値、この辺りは何かありますか。よろしいですか。

○ 小林専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。他の先生方から、特によろしければ、一般薬理に移っていただきたいと思います。よろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

ちょっと先に進む前に、今、例えば 23 ページの自然水中の水中光分解試験を削除ということで御提案いただきましたが、この後、動物試験の方でも使えなそうな試験が出てくるんです。

この辺はすべて抄録にも掲載されている試験でして、それをどういうふうに記載しておくのがいいのか。今まではばっさり切ってしまうような対応をしていたんですが、最近、未提出のデータが後から抄録に追加されてくるような状態があって、そのときに、抄録を見ると載っていて評価書に載っていないものが、審議をして落としたのか、もともと出ていなくて後から追加されたのかが、ちょっとわかりにくいということで、見たんだけれども使わなかったということとをどこかに残したらいいんじゃないかと考えております。場合によっては、8 ページの安全性に係る試験の概要の抄録の脚注というか、書き方はまた後で工夫したいんですが、これらのうちどの試験は評価に用いなかったという形で、何か入れるような工夫をさせていただきたいと考えております。

○ 小澤座長

わかりました。ありがとうございます。確かにそうですし、この剤は特に古い剤でもありますし、そういうところがこの後、たくさん出てくるかと思いますが、今のようなまとめ方というか、一括記載というか、そういうことでよろしいのではないかと思いますけれども、これもまた、後で評価書案を回覧するときに、いろいろな御意見がいただけるかと思うので、まずはそのような対応にさせていただくということで、よろしくお願いいたします。

特段御異議のある先生がいらっしゃればお願いしますが、よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 小澤座長

ありがとうございます。では、よろしくお願いします。一般薬理でしょうか。

○ 高橋評価専門官

25 ページ、一般薬理試験でございます。表 11 でございますが、26 ページのところ、試

験の種類脇のところで、ちょっと文字が重なってしまして申し訳ございません。

結果としましては、一般状態に少し影響が出ているといった結果でございます。

続きまして、27 ページ以降、急性毒性試験でございます。原体、それから代謝物を用いた試験でございますが、いずれも普通物相当の結果でございました。

代謝物の方も特段強いのは認められておりません。

29 ページ、刺激性、皮膚感作性でございますが、目に対してわずかな刺激性を示し、微生物に対しては刺激性を示しませんでした。皮膚感作性は陽性でした。

ここまで、以上でございます。

○ 小澤座長

ありがとうございます。今のところ、何か特に先生方からよろしいでしょうか。

そうしたら、よろしいようなのでお願いします。

○ 高橋評価専門官

続きまして、29 ページ、亜急性毒性試験でございます。ここ以降、吉田先生、松本先生、藤本先生、泉先生か修文等をいただいております。

まず、ラットを用いた 90 日間の亜急性毒性試験でございます。

結果は、14 の方にございますとおりで、血液系への影響、それから腎臓、肝臓等に影響が認められまして、無毒性量としましては、5 mg/kg 体重/日という結果でございました。

(2)、同じくラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験でございます。

200 ppm で、腎皮質細胞の硝子滴、尿タンパク量増加等が認められました。無毒性量としましては、50 ppm という結果でございます。

もう一本ラットの試験がございまして、こちら肝臓下垂体の重量に変化が認められております。無毒性量としましては、800 ppm という結果でございました。

(4) 21 日間、亜急性経皮毒性試験でございます。ウサギを用いて試験が実施されておりました。皮膚刺激に附随したリンパ球等の上昇が認められました。無毒性量としましては、1,000 mg/kg 体重/日未満という結果でございました。

(5) が 31 日間の亜急性経皮毒性試験でございます。肝重量の増加と認められましたので、無毒性量が 200 mg/kg 体重/日でございました。

(6)、代謝物 C を用いた亜急性毒性試験でございます。結果、表 15 にございますが、体重それから肝臓に影響が認められまして、無毒性量は 200 ppm でございました。

(7)、代謝物 D の亜急性毒性試験でございます。結果は、表 16 にございますとおり、こちらは尿細管に影響が認められました。無毒性量としましては 200 ppm という結果でござ

ざいます。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。今のところを御説明いただきましたけれども、毒性の先生方から何か御意見があればと思いますけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

申し上げます。私もちゃんと見なくて恐縮なんですけれども、私が修文いたしました 30 ページ、表 14 ですけれども、ヘマトクリットとヘモグロビン、500 mg/kg 体重/日の雌です。「減少」が抜けております。

あと、毒性なんですけど、ALT の減少は毒性にはならないのではないかと思いますのだけれども、ですから、他の項目を LOAEL の根拠として立てていただきたい。例えばヘマトクリットの減少あるいは肝比重量の減少というようなことを立てて、本文を直すとともに、表 14 の表から ALT の減少は影響なのかもしれませんけれども、毒性ではないと思いますので削除していただきたいと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。表 14 の ALT の減少、それから本文も 29 ページの下から 2 行目、これはヘマトクリット値の減少でしょうか。

○ 吉田専門委員

その辺りの方が収まりがいいと思います。

○ 小澤座長

この辺りは、他の先生からも是非御意見をいただきたいと思いますけれども、いかがでしょうか。

松本先生、いかがですか。

○ 松本専門委員

今ので結構だと思います。ヘマトクリットの減少というのは大きな変化なので、これは生かしておけばいいし、ALT は、今、吉田先生が言われたように、説明が難しいのでなくてもいいかなと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

関連して、今の表 14 から ALP と ALT の減少に関しては、毒性所見とは思われないので、除外ということでしょう。そうすると、その分を薬物の影響とすれば、本文中のどこかに書いておかないとまずいということになるのかな。前の慣行では、そういう形にはしていたと思うんですけれども、そこまで丁寧にしなくてよければ、ただ単に消してしまえばいいと思っているんですけれども、一応、合わせる形にしておいた方がいいのかなと思います。

もう一つあって、いろんなところに出てくるんですけれども、「被毛の黄変」というのが、これは毒性所見ですか、一体これは何者なんですか。脂肪なんかにも着色が見られるとか、いろんな形の所見があるんですけれども、これはもしかして、原体が若干黄色の色がある、ジニトロベンゼンの形だから黄色になってもおかしくはないんですけども、それだったとすると、おしっこにも出て、それがただ被毛に着色しただけだとすると、毒性なのか、それともそうではなくて、被毛だからよけいややこしいんですけども、脂肪のところの話とか、そういうのが黄疸みたいな話になっているのか、ちょっとわからない。少なくとも被毛のところは何者なんですかね。

○ 小澤座長

2つの重要な点をいただいたと思いますけれども、まず、「ALT 減少」を表から消すというときに、アドバースでないと思われるものなんですけれども、変化なので、慣行としては本文の中に残すのではなかったかという御意見だったんですが、その点、吉田先生、いかがですか。

○ 吉田専門委員

例えば肝比重量の増加だけが認められたようなときは、確かに書いていたと思うんですが、ALT の減少は、そもそもあまり毒性学的にというので、あえてそこまで、例えばすべてのアルフォスの低下があったようなもの、アルフォスだったか、コレステロールの低下か、それについて記載していたかどうか、私は記憶がないのなんですけれども、肝比重量の増加だけが見られたようなので、これは他にもマーカーが動いていないというのは、確かに記載していたと思うのなんですけれども、ALT の減少はどうだったでしょうか。勿論、記載してもいいと思うのですが、以前のものを見て、記載するなら今後もすべて記載する。記載しないなら記載しない。どちらかに統一しておかないと、合わないと思うんですけれども、私、個人的には ALT の減少はよろしいのではないかという気がします。

○ 鈴木調査会座長

書かないなら書かないでも、いわゆるもともと臨床病理的な話としては、こういうのは

あまり意義がないというのが普通ですから、それはそれで問題はないと思います。ですから、一応、過去の事例を調べて、それに合わせるということでいいですかね。

○ 小澤座長

では、そういうことにさせていただいて、そうしましたら、そこは事務局にも御協力をいただかなければいけないかと思うんですけれども、よろしく願いいたします。

もう一つの問題提起である被毛黄変に代表される脂肪の着色とかなんですけれども、これはニトロ基が出ているものなので、それで色が付いているのではないのかと、そういう議論すらあると思うんですけれども、いかがなものでしょうか。多分あまりそういうことは書いていないのかもしれないんですけれども、何かお気づきの点があれば、藤本先生、何かありますか。

○ 藤本専門委員

いや。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

抄録に記載されていますね。抄録の 136 ページにトリフルラリンの尿、中間体に起因するということが、尿が黄色になるはそうだと書いてあるので、恐らく本剤の中間体の色に起因すると思うので、削除してもいいのかもしれませんが。特にこれでは腎毒性と見られるものは、この 90 日では見られていませんし、私は削除でよいかと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。136 ページの下から 4 行目のところにありますね。黄色尿が認められる。この色は、トリフルラリンの尿中代謝物自体の色に起因するものと考えられたと。こうはっきり書いてあるので、そうすると、「被毛黄変」は、わざわざここに書く必要はなくなるかということですが、よろしいでしょうか。

では、そういうことになりますが、脂肪も全く同じようなことだと考えていいかというのは、ちょっと難しいのかもしれませんが、どうぞ。

○ 代田専門委員

繁殖試験がございまして、抄録の 192 ページのところになりますが、この試験でも脂肪に淡黄色の着色が認められていまして、ここでは病理組織学的検査をすると、何も異常が認められなかったもので、これらの変化は検体及びその代謝物の色に起因するものと考えられ、検体が体内に吸収されたことを示していたと、そういう考察になっております。

○ 小澤座長

ありがとうございます。そこまではっきり書かれていて、しかも病理組織学的に異常が見られないということであれば、そこも同じような代謝物に起因する色だと考えておいていいかということになるかと思います。

そうしましたら、それでよろしいでしょうか。次のところが、ちょっと重要なところかと思うので、次に移らせていただきたいと思います。いかがですか、他に何かございますか。

どうぞ。

○ 藤本専門委員

細かいことだけ、言葉の訂正だけなんですけれども、(1)と(3)のところ、それぞれ「以上」が抜けています。29ページの18行目、「50 mg/kg 体重/日以上投与群」、それと(3)のところも同じようなものがあって、「800 ppm 以上投与群」ということになります。

もう一点、表 14 に括弧して、肝絶対重量増加で「有意差が認められなかった所見」とわざわざただし書きをしてあるんですけれども、これはラットだし、有意差無しなら単純に省くということでもいいんじゃないかと思います。

○ 小澤座長

では、省きましょうということです。それから、2か所の何とか以上投与群のところ、これはよろしく願いいたします。

他によろしいでしょうか。どうぞ。

○ 根岸専門委員

先ほど、投与量の表示のときに、混餌は ppm という話だったと思うんですけれども、今の(1)のところは、ここだけ mg/kg とされていて、他は ppm になっているんですけれども、これは統一された方がいいのでは、このままでいいんですか。

○ 吉田専門委員

これしか記載がないです。

○ 根岸専門委員

わかりました。

○ 小澤座長

これはしょうがないですね。ありがとうございました。

そうしましたら、慢性毒性に行かせていただきたいと思います。よろしく願いします。

○ 高橋評価専門官

それでは、32 ページの 11 番の慢性毒性／発がん性試験でございます。試験数が多かったもので、最初は短いものから順に並べていたんですが、一応、イヌ、ラット、マウスの順で並べ替えました。

まず（1）の 1 年間のイヌの慢性毒性試験でございます。結果は表 11 の方でございますが、血液への影響、それからメトヘモグロビンの増加が認められております。無毒性量としましては、2.4 mg/kg 体重/日でございました。

吉田先生からメトヘモグロビンの毒性をどのように採用するかというコメントをいただいております。

続きまして（2）、同じくイヌを用いた 1 年間の慢性毒性試験でございます。こちら EPA の評価書のみにあった試験でございます。150 ppm 以上投与群で肝臓の重量の他にメトヘモグロビンの増加が認められたということで、無毒性量 30 ppm、0.75 mg/kg 体重/日であると考えられました。

この試験は、事前にお送りしました評価書（案）では抜けておりまして、後から追加した試験なんですけれども、これを採用しますと、今、提案しています ADI よりも小さい値になるということで、取扱いを御検討くださいということで事務局からコメントさせていただきました。

それにつきまして、松本先生、吉田先生の方からコメントをいただいております。

最後に事務局から書かせていただいているんですけれども、恐らく EPA の試験、日本の登録を持っているダウは所有していない試験ではないかと思えます。この試験そのものにコメントはちょっと難しいかもしれないですが、総合的なコメント等、そういうことは可能かもしれないので、御議論をお願いします。

それから、（3）（4）のイヌの試験につきましては、匹数の不足もあるということから評価対象にしないということで、吉田先生からも賛成をいただいております。

34 ページ、（5）でございます。こちら若干匹数は少ないんですけれども、こちらは参考データということで記載をしております。

試験期間中、死亡は認められず、一般状態の観察、血液検査、尿検査に被験物質投与による影響は認められなかったということで、影響としまして、肝比重量の増加は認められていますので、無毒性量は雌雄とも 10 mg/kg 体重/日であると考えられました。

続きまして（6）、2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験でございます。一部先生方から修文をいただいております。こちらにつきましては、一般毒性の方は、35 ページの表 18 に示してございますが、その他に、34 ページの 18 行目以降にございまして、膀胱、

腎で腫瘍が認められております。

20 行目から 21 行目のところ、このメカニズムに関係することで、泉先生から追加修文をいただきました。

一般毒性の方ですが、35 ページの表 18 にありますとおり、血液系、それから腎臓、肝臓等への影響が認められておりまして、雄の方は、一番下の 813 ppm で進行性糸球体腎症が認められておりますので、無毒性量は取れておりません。

雌の方につきましては、813 ppm が無毒性量ということでございます。

吉田先生からも、この尿路系のメカニズムの記載についてのコメントをいただいております。

続きまして、(7) の試験でございます。ちょっと事務局が勘違いしておりまして、評価対象にならないかと思っていたんですが、これは慢性毒性試験ですので、25 匹でガイドラインに達しておりますので、このまま記載しております。吉田先生から修文をいただきましたとおり、投与による影響は認められなかったという結果でございます。

(8) につきましては、匹数が足りませんので、評価対象から外しております。

(9) 、2 年間慢性毒性／発がん性試験、マウスを用いた試験でございます。こちらは腫瘍の発生は認められておりません。

一般毒性につきましては、表 19 の方でございますとおり、血液系の影響、それから進行性の糸球体腎症、肝臓、腎臓への重量の変化等が認められておりまして、無毒性量としましては、563 ppm という結果でございました。

(10) 、同じくマウスを用いた発がん性併合試験でございます。

200 ppm の雄、それから 800 ppm の雌で、肝重量の増加が認められておりますので、無毒性量は 200 ppm という結果でございました。

(11) でございます。こちらは EPA の評価書から書いた試験なんですけれども、結果は情報があまり多くないんですが、37 ページの 1 行目のところでございます。不純物に起因したがんが認められたということでございました。

それで、藤本先生の方から不純物の混入とはどういうことなのかというコメントをいただきまして、これのみであれば削除もというようなコメントをいただいております。

それで、この不純物の関係なんですけれども、抄録の 11 ページでございますが、日本で登録されている原体の原体組成が載っております。

原体中の混在物としましては、ここにあります①～⑦が、こういった割合で含有されているんですけれども、ここにあります N-ニトロソ-DN-プロピルアミンは含まれていないよ

うですので、場合によっては削除を検討いただいてもよろしいかと思います。

ここまで、以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。これは、幾つか毒性の先生方からいろいろと御意見をいただいているところでございますけれども、まず、これはイヌ、ラット、マウスの順に並べ直していただいておりますということで、31 ページから順に見ていけばいいかと思うんですけれども、イヌの1年間慢性毒性試験で、幾つか評価対象にできないものは、見え消しで消していただいているので、ここは明解かと思えますけれども、その他のところで、まず、メトヘモグロビンからいきますか、どの試験を採用したらいいのかということ、それから松本先生からも御意見をいただいておりますが、いかがでしょうか。

吉田先生、いいですか。

○ 吉田専門委員

まず、松本先生から。

○ 小澤座長

では、松本先生、よろしくお願いします。

○ 松本専門委員

イヌのメトヘモグロビンの話は、ここに書かせていただいたとおりで、この剤はこういう性質といいますか、作用があるので出てしまうし、メトヘモグロビン自体、コントロール値が非常に低いものですから、すぐに差となって出てしまうという特徴があります。

ですので、毒性の評価という意味では、何らかの血液学的な変化が一緒に出ていないか、そういうところを見たらいいと思うんですけれども、この剤では出ていない。出ていないというのは、150 ppm という意味ですけれども、750 ppm では出ていますけれども、150 では出ていないので、メトヘモグロビンは増加しているんでしょうけれども、毒性と取らなくてもいいのではないかと思います。

それから、肝重量ですけれども、これも書き方を見ている限り、比重量云々ということも出てこないし、有意性が云々というのもないので、これも事務局からの説明にありますけれども、データが無いということだとすると、そう気にすることもないかなと思いますけれども、一応、MetHb 値を確認しておいた方がいいかなというコメントを書かせていただいたということです。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。吉田先生、何か御追加、その他、いかがですか。

○ 吉田専門委員

私は、今の松本先生の御意見に、そうなのかなと思っていたのですが、肝臓とメトヘモグロビンも動いてしまったし、1992年 GLP 対応で行った1年のイヌの試験とほぼ毒性プロファイルが、用量が一段低いですが似ているので、そうすると、この試験は無視できない、つまり、この 3.75 mg/kg 体重/日の LOAEL を影響と取らざるを得ないのかなというように思っていました。

メトヘモグロビンについては、非常に感受性が高い指標で、かつ血液、例えば赤血球の減少、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少と一緒に出てきたときに、やはり異常というように考えられるというのであれば、私は、この 3.75 をとらなくてもいいというように思います。そこが私の中ではっきりしていなかったもので、ひょっとしたらこの 3.75 mg/kg 体重/日が LOAEL になるんじゃないかと、アドバースなのかなというように思って今まではいたんですが、血液の御専門の松本先生がそうおっしゃるならば、エキスパートジャッジですから、先生の御意見に賛成します。

○ 小澤座長

鈴木先生、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

若干付け加えますけれども、イヌの場合、メトヘモグロビン血症と、例えばそれに伴うハインツ小体とか、そういうのは比較的出やすく、したがって、アニリン系の物質に対しては、感受性が他の種に比べるとかなり高いです。ラットとかマウスは若干出やすいんですけれども、少なくともイヌの方が感受性が高い。このメトヘモグロビンの増加というのは、薬物に起因したものであるというのは間違いないと思います。

問題は、この種の変化が健康にとって何か悪影響なのかというところの判断だと思います。それについては、松本先生が書かれているように、イヌで 10% 程度ぐらいまでメトヘモグロビンが上がったとしても、ほとんど症状はありません。

ということからすると、これは悪影響と取らなくてもいいんじゃないのかという話になると思います。

肝臓のところは、悩ましいんですけれども、その他の肝臓に関する指標とか、そういうのが動いてもいいようなので、これもそう重視しなくてもいいのかなと感じています。もう少し議論していただければ幸いです。

○ 小澤座長

ありがとうございます。もう少し議論をということだったんですけれども、もし、藤本

先生、あるいは今の件で泉先生、何か御意見があればと思うのですけれども、ほとんど松本先生のエキスパートジャッジで大体のところはカバーしていただいたような気がするのですけれども。

忘れないうちに、ものすごく小さいことで恐縮ですが、32 ページの 19 行目のところ、私の評価書には、コレステロール増加の後に、何か点があるような気がするんですが、これを取ってください。

それはいいとして、どうでしょうか。松本先生のジャッジメントですと、今、私が指摘した記載のところは、150 ppm 以上投与群で認められたが云々と、そういう言い方になるわけですね。そのところをどのように記載するかというところなのだと思うのですけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

今、松本先生に言っていた、赤血球等の異常が伴わないということを書き、かつ海外の EPA 等の評価についても、それは使われて、影響ではあるが、毒性とは取らなかったと書いて、海外の評価書でもやはり、これは評価書評価ですから使われていない。たしか他の EPA、EFSA でもすべてにおいて使われていないということを記載するしかないと思うのですけれども、データが見られませんので。

○ 小澤座長

ありがとうございます。廣瀬先生、よろしくお願いします。

○ 廣瀬委員

そんなことでいいとは思いますが、今までメトロヘモグロビンを発生させるような農薬が幾つかありましたので、その場合に、どういうふうに判断していたかということを念のためにチェックして、それを勘案してもう一回考えるというようなことでどうでしょうか。

○ 小澤座長

どうも貴重な御意見をありがとうございます。私もあまりよく記憶していないのですが、ラットでも出る剤があったんじゃないか。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

今、廣瀬先生がおっしゃったことは私も思っていて、確かにその場合、他の項目が動いたときに使ったようなものもあったと思うんです。かなり低い用量までメトヘモグロビン

だけが出てしまっただけ。

これはもう一回おさらいをしていただいた方が、それからの方がいいと思います。

○ 小澤座長

これは、アニリン系ですね。芳香族 1 級アミンですねと、私は言った覚えがあって、ラットでも、私が芳香族 1 級アミンですねと言うからには、ラットの代謝物でそういうものが出てくるということなので、それはラットで見られた悪影響だったんだと思います。いや、悪影響かどうかは、これから判断するのか。

ですから、今、廣瀬先生がおっしゃられたように、そのような該当するメトヘモグロビンをジャッジする剤で、どういう取扱いをしていたかということが若干の宿題にはなるんだと思います。

ただ、どういうふうに持ち越すかというところが、少し悩ましいところではあるのですが、けれども、ありがとうございます。

そうしますと、そこは今のような対応を取るしかないので、他のところをもう少し銀論した方がいいかと思うんですけれども、先生方、いかがでしょうか。イヌの慢性毒性について、特に御追加がなければ、その先のラットなどを含めて何かございましたら、どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もう一つだけ判断の問題としては、(1) と (2) の問題で、(1) の方はとりあえず、農薬抄録に載っている試験なんです。どちらも non-GLP なんだけれども、(2) の方は、EPA が使っているだけで、データにはなかなかアクセスできないかもしれない。ほとんど同じような用量が含まれていると思われます。

それからすると、(1) のデータの方を、我々のここの委員会としては、中心に評価を試みる方がいいのかなと。状況によっては (2) の話というのは、必ずしも重視しなくてもいい試験なのではないかと感じています。

申し訳ないですが、関連して、ちょっと蒸し返しの議論になるんですが、30 ページの亜急性毒性のところの (2) と (3) の試験が今の問題に近いところがあります。EPA の話だけでしかないし、性別とか匹数不明といったような試験でもあるし、(2) と (3) の試験は、これは我々の評価からは省いてもいいのではないかと。ちょっと検討してみただけませんか。

○ 小澤座長

いかがいたしましょうか。今までの該当するラットの 90 日間の亜急性毒性試験の評価では、ほとんど専ら (1) の記述と表 14 に基づいて議論をしていたかと思うのですけれども、

何とか以上投与群は別としまして、今、鈴木座長から（２）（３）というのは使わないということにしましてもいいんじゃないかということでしたけれども、参考ということにするか、どうぞ。

○ 吉田専門委員

私は、あるならば、とりあえず評価をしたということによろしいのではないかと思います。といいますのは、今回、圧倒的に non-GLP 試験が多くて、例えば GLP 施行以降でも non-GLP 試験がある。例えば発がん性試験もそうなんですけれども、non-GLP と GLP だからといって区別することはできないので、ある一定の匹数がとにかく確保され、例えばイヌで雑種 1 匹というのはあまりに評価できないかと思うのですが、やはり情報はある程度多い方がいいですし、このラットに関しましては non-GLP ですが、1980 年と 1986 年ですので、とりあえず、私は少なくとも省くことはしない方がいいと思います。それで、これをまた参考資料とするという根拠もあまりないように思うのですけれども、ひょっとしたら検査項目等足りていないのかもしれないのですが、見る限りのプロフィールとしては、例えば肝臓とか、今回の（１）では見られないような腎臓のところも記載がありますので、あながち無視はできないのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○ 小澤座長

他の先生方からは、何かございますか。鈴木先生、どうでしょう。

○ 鈴木調査会座長

そういう意見であれば、それはそれで構いませんが、一応この前のときに全然話題にも上らなかったのもう一遍評価し直さなければいけないと思います。特に（３）の 17 行目と 18 行目の記載というのは、これは私には意味がわからない。本試験において 800 ppm 投与群で肝比重量、下垂体重量の低下が認められたので、無毒性量は 800 ppm、これは変です。

○ 高橋評価専門官

「未満」です。

○ 鈴木調査会座長

「未満」が後ろに付いているんですね。ごめんなさい。それだったらそれでいいです。

○ 小澤座長

ということによろしいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

それでは、あれば、基本的にはこの亜急性毒性のラットに関しては、（１）のところで N

OAEL は担保されるという形になりますから。

○ 小澤座長

(2) (3) はそのまま残すということで、non-GLP ということ。ありがとうございます。

そうしますと、まだ、今のイヌの慢性毒性試験のところ、メトヘモグロビン血症に関しては、議論がほぼ出たかと思うのですけれども、その先、尿路上皮腫瘍その他、泉先生からいただいているところ、その他まだ残っております。いかがでしょうか。

泉先生、34 ページの 20 行目、21 行目の (6) の中のアンダーラインの付いているところですが、これは先生が付け加えてくださったということでしょうか。

○ 泉専門委員

そうですね。腎毒性が問題になる剤なので、腎毒性に関する別の実験をやられているようです。

ですから、これは発がん性があるかどうかというのを評価することは大事だろうと思うんですけれども、結石による発がんというのはよく起こることなので、それを付け加えておかないと、発がん性がありますよということになってしまうかなと思って書きました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。そういうことで、腎及び尿路系の毒性のことを、今後何回か出てきますし、その件に関しては、その他の試験でもまた議論することになるかと思うので、そこまで残しておいてもいいのですけれども、つまり、どこに挿入するかという問題もある。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

遮ってしまってますみません。最近の評価書の書きぶりのところなんですけれども、発がんが認められたような場合というのは、多分、発がんが認められたことを各試験のところでは書いておいて、メカニズム試験が行われている場合には、その他の試験のどこどこにメカニズム試験が行われているというような書きぶりにして、ここの場で、議論の説明をする際に、その他の試験も説明をしていたような気がするんです。

一応、記載は記載、あったはあったの話だけにして、メカニズムその他については後ろでやってある。やってあるけれども、それをそのまま言い放しにするのではなくて、試験のところにメカニズム試験がここにあるということを書いておく。そういう書きぶりに変わってきていたような気がするんですけれども、事務局の方、どうですか。

○ 高橋評価専門官

うちの方の書き方が悪かったので、通常、これこれの腫瘍の発生機序については、今回ですと、14の(1)及び(2)を参照先として追加しているのが最近の書き方です。

○ 小澤座長

そうですね。そうしましたら、アンダーラインの2行がありますけれども、メカニズム試験が何ページにありとか、その辺はお任せしますけれども、そのような書きぶりにするということで、また改めて議論させていただきたいと思っております。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

今の2年間のラットの発がん性試験で、腫瘍性病変の表があった方がいいのかなと思うんですが、無いのは何か理由でもあるんですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も、これは評価書評価なので、なるべくページ数を少なくするためなのかなと思ったんですが、これはきれいに過形成、乳頭腫、移行上皮がん、いわゆる多段階発がんというのがよくわかるような頻度になっていますので、もし可能ならば入れていただけるとありがたいと思います。

○ 鈴木調査会座長

誤解がないように、これは評価書評価ではないですよ。農薬抄録がある。

○ 吉田専門委員

それならば、入れていただきたい。生データの評価ができないということだけです。そう思います。

○ 鈴木調査会座長

抄録142ページ以降、145ページまでのところにある程度病理所見に関しての表がありますから、そこから抜き書きをすることは不可能ではないような気がします。膀胱のところは144ページでしょうか。

○ 小澤座長

おっしゃるとおり、144ページ、抄録では表2と書かれているところでしょうか。ここにありますので、ここから抜き書きができますね。ありがとうございます。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

EFSA の評価におきまして、肝臓の腫瘍のことが記載されているのですが、今、ちょうど先生方が開いていただいた抄録のページのところに、肝臓の腫瘍の発生頻度も出ているので御確認いただきたいと思います。

抄録の 144 ページ、一番上が肝臓、肝細胞腺腫から始まっていますが、有意な増加は認められておりませんので、肝臓の腫瘍は増加していないということで御確認ください。ラットにおいては、肝臓の腫瘍が増加していない。

○ 小澤座長

ありがとうございます。まさにそのとおりかと思えますけれども、そうすると、腎臓に関して、この表を見て、腫瘍性病変の発生頻度といった表を御追加いただくということでよろしいのではないかと思います。

○ 吉田専門委員

過形成から。

○ 小澤座長

過形成ですね。ありがとうございます。

他に何かこのページでございますでしょうか。まだ、マウスなども議論していませんので、今、ラットの尿路系の発がんの腎臓系、それから尿路系の議論が出たところでありますが、35 ページの表 18 並びに (7) がラットですね。それから、36 ページに行きますと、マウスが出てまいります、(11) のところは、ちょっと問題があったかと思うんですが、不純物の問題でしょうか。その他に、ラット、マウスで腎臓系その他で、特にここで御追加あるいは議論をしておかなければならないことがあれば、よろしいですか。

そうしますと、先ほどの (11)、36 ページの不純物の問題ですが、これは、確かに藤本先生がおっしゃるとおりではないかと思うのですが、まさに誤解を招くということから、これは事務局、ことさらに入れた理由というのは、何かあるんですか。事実をそのまま記した。

○ 高橋評価専門官

がんに関する記載があったものですから、一応書いたんですけれども。

○ 小澤座長

これは、やはり削除ですかね。どうぞ。

○ 吉田専門委員

削除か、「不純物が混入して、この試験の報告があったが、不純物のこれこれが入って

いたので、評価はできない」として削除をしたと記載するしかないのではないのでしょうか。
不純物の入り方等もよくわかりませんし、入っているものがいるものですから。

○ 小澤座長

これは、私もよくわからないんですけれども、評価書には、参照 9、EPA15 ページと書いてあるんですけれども、これは何ていうか、EPA はまともに取り上げているということですか。違うんですね。

○ 高橋評価専門官

15 ページの下の「Oncogenicity - Mouse」のところの 4 行目のところですかね。

○ 小澤座長

「Test compound was contaminated with」云々と明らかに書いてありますね。

○ 高橋評価専門官

結論的にも 16 ページの 2 パラグラフ目で腫瘍の発生はないというように結論しております。ただ、データはあるので、こういうのがあったけれども、不純物があったので評価しなかったと、もし書くならば、最初の一括のところで記載すべきではないかと思います。

○ 小澤座長

一括というのは、具体的に。

○ 高橋評価専門官

最初のところに、使う試験と、そのところに。

○ 小澤座長

ありがとうございます。それがよろしいのではないかと思いますけれども、あと、微妙な問題なのかもしれないんですけれども、日本のロットには不純物が無い。これはメーカーに聞いていただいたわけですね。

○ 高橋評価専門官

今は抄録の表記で確認できる限りなので、メーカーにまでは、まだ確認していません。

○ 小澤座長

なるほど、どうしますか、日本のロットには不純物が無いというか、確かに無いというのは、普通は記載しようがないんですけれども、ただ、抄録の不純物はどこに書いてありましたか。

○ 高橋評価専門官

11 ページです。

○ 小澤座長

これですね。原体の成分組成。どうぞ。

○ 吉田専門委員

ただ、このコンタミしていたという試験が NMRI マウスで行われた、1986 年発表のものと同じとは限りませんから、この抄録のものと比較しても仕方がないですね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。確かに抄録のものと比較しても仕方がないので、ここはもうそのまま、先ほど吉田先生から御提案があったように、使わなかった試験として、一括して掲げるところに入れると、こういう対応でよろしいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

そうすると、マウスには腫瘍の発生は特段見られないということになるかと思いますが、よろしいでしょうか。

よろしければ、他に先生方から何か御追加等がなければ、生殖発生毒性試験をよろしくお願いします。

○ 高橋評価専門官

37 ページ、12 番、生殖発生毒性試験でございます。代田先生の方から EFSA の方の評価書にある資料の入手についてコメントをいただいているんですが、もしかすると、ダウケミカルの方は所有していないデータの可能性があります。

(1)、これは 4 世代だと思って数えたんですけれども、後で考え直したら 3 世代のようでございます。3 世代のラット繁殖試験でございます。

この試験につきましては、EU の方も特に評価できないということ。それから、代田先生もこれに賛同いただいておりますので、場合によっては削除ということにしたいと思います。

(2) 2 世代繁殖試験（ラット）でございます。結果は、表 20 の方でございますが、一部代田先生の方から修文をいただいておりますが、体重摂餌量、児動物の方の矮小児等の影響が認められております。

無毒性量としましては、親の方が 600 ppm 未満、それから児動物の方が 200 ppm という結果に変わると思われます。

39 ページ (3) の 2 世代繁殖試験、2 本目の試験でございます。こちら、親動物全投与群で、腎比重量の増加ということで変化が認められております。児動物の方は、同腹児数の減少等が認められておりまして、無毒性量としましては、親で 200 ppm 未満、児動物の繁殖性につきましては 200 ppm と考えられました。

(4) でございます。1 世代の繁殖試験と発生毒性試験を併合でやった試験でございます。

一部を先生からの指摘を受けまして修文をいたしました。

妊娠の雌動物 30 匹使ったということ。それから、投与が妊娠 0 日から開始されたことを修文いたしました。

結果としまして、親動物の方で 2,000 ppm で体重増加抑制等が認められまして、児動物につきましては、1,000 ppm 以上で肝比重量増加が認められました。

無毒性量としましては、親動物で 1,000 ppm、児動物で 500 ppm と考えられました。

ただ、代田先生の方から一部詳しい情報等入手できないかということでコメントをいただいております。

(5)、イヌを用いた繁殖試験でございますが、イヌでは繁殖試験のガイドラインがないんですけれども、代田先生の方から EU の考え方に賛成ですということでコメントいただいております。

(6)、ラットの発生毒性試験でございます。一部修正をいただきました。母動物につきましては、100 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制と摂餌量の減少。胎児につきましては、1,000 mg/kg 体重/日で低体重が認められたということで、無毒性量としましては、母動物で 100 mg/kg 体重/日未満、胎児で 475 mg/kg 体重/日であると考えられました。

続きまして、(7)でございますが、こちらにつきましても、ガイドラインを満たしていないということから、EU でも評価をしていないということ。代田先生の方からも削除が妥当ということでコメントをいただいております。

41 ページの (8)、ウサギの発生毒性試験でございます。こちらにつきましては、対照群の妊娠率が低くて、生存動物が得られなかったということで、追試、(9)が実施されております。

こちらにつきましては、母動物で 225 mg/kg 体重/日以上で、流産、死亡、それから体重増加抑制等が認められております。

胎児につきましては、500 mg/kg 体重/日で生存胎児数減少等が認められておりますので、無毒性量としましては、母動物で 100 mg/kg 体重/日、胎児で 225 mg/kg 体重/日であると考えられました。

全体としましては、催奇形性なしという判断でよいということで、代田先生からコメントをいただきました。

それから、有意差マークの関係なんですけれども、抄録の脚注を見る限りでは、統計検定を行っているようには見えますので、有意差がないのかなと思うんですが、ちょっとはつきりわかりません。

以上です。

○ 小澤座長

ありがとうございました。ただいま御説明いただきましたけれども、代田先生、よろしくお願いいたします。

○ 代田専門委員

説明させていただきます。一番初めに伺いましたのは、実は EFSA の評価書を見ておりましたら、繁殖試験の NOAEL が EFSA では 4.5～5.8 mg/kg 体重/日ということで、若干こちらよりも低い値を設定しておりました、根拠を知りたいなと思ったわけです。もし、可能でしたら、評価をされているので EFSA の方から何か資料でももう少し詳しいものがあれば入手をしていただけるとありがたいです。

次の最初の(1)の世代試験ですが、これは勿論匹数もガイドラインを満たしていないということなんですが、やはり実験計画ですとか、飼養管理ですとか、そういうところが現在の方法からかなりかけ離れているので、評価の対象から除外した方がよろしいと思いました。

それから、次の2世代繁殖試験の方は抄録に載っております、187 ページから 192 ページのところに載っております。

ここの表を見まして、摂餌量の低下を移した結果がこういうことになっております。

それから、矮小児というのがあるんですけれども、抄録の 191 ページの一番上の行のところに出ています。この出方を見ますと、それほど多い腹数ではないのですが、この後出てくる他の試験でも、こういう所見を取られている例が幾つかありまして、この世代試験で1産目、2産目と両方でこういうものが出てきた用量については、やはり押さえておいた方がいいのではないかということで、このままここに残してあります。

それから、(3)の2世代繁殖試験なんですが、これは EPA の評価書に書いてあることだけでしか確認できませんでしたので、これ以上、これがよいとか悪いとかというのが、申し訳ないんですが、確認できませんでした。

次の(4)の1世代繁殖試験と発生毒性試験、これは妊娠動物を使って妊娠の初日から投与をしていくわけです。そのうちの20匹を帝王切開しまして胎児を観察、残りの動物は、自然分娩をさせていくのですが、途中、生まれたときから、一部の投与群の動物だけ対照群の餌を与える。つまり、そこで投与を打ち切ると理解したんですが、そして継続して試験を行っております。

その結果が出ておりますのが、抄録の 183 ページ辺りから始まるんですが、そこに哺育

期というところがございまして、そのところにCというグループとDというグループに分かれて試験がスタートしていきます。ですから、ここでは試験のセットとしては、用量をふって投与を続けているグループと、投与を止めているけれども、以前に投与を受けていたグループとが併記されながらずっとデータが上がっておりまして、このデータがどういう形で評価の方に反映されていくのかというのが、この文章を読んだだけでは、なかなか私には理解できなかったものですから、メーカーの方にこの目的、それからデータの利用の仕方について確認をしていただけるとありがたいです。

5番のイヌの試験、これはガイドラインにもございせんし、3頭の動物を使った実験なので、評価の対象にする必要はないんじゃないかと思います。

6番のラットの発生毒性試験です。これも抄録の内容を見まして、少し影響の用量を変えたというところがございます。催奇形性は認められておりません。

第7の発生毒性試験のウサギの方なんですけど、このウサギの試験も、抄録を読みますと、投与の時期が若干動物によってずれているのではないかと思えるような記載がございます。

これは、199ページから始まっております、投与の時期というより、動物の体重を測ったりですとか、そういう時期が妊娠の7日であったり、8日であったり、15日～17日の間というように、ある程度幅を持った形で測定されていまして、匹数も少ない群のセットで、こういう形でデータが上がってきても、なかなか評価をするのは難しいのではないかと考えまして、EUと同じ判断をいたしました。

それから、発生毒性試験の2と3というのが、先ほど御説明がございましたように、1つのセットになっております。2の方で実験をしました結果、親動物の無毒性量が得られなかったんで、もう一段下げたところで1つのセットの実験を組んで、親動物の無毒性量まで求められたということでございます。

こちらでも子どものところに矮小胎児の数が増加しているという所見が認められました。ただ、矮小胎児と言いますのは、普段帝王切開してしましても、胎児の着床した位置によって、他の同じ着床している同腹の胎児に比べて、ひどく体の小さいものが、通常でも見えてきますので、自然発生のものが若干増えていると理解しております。奇形ということよりも、栄養学的な影響なんかが関係しているんじゃないかと思います。ということで、催奇形性なしという判断をいたしました。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。幾つか削除が妥当と思われるということに関しては、ほぼ事務局も考えていらっしやったところと同じではないかと思われます。

最初の 37 ページの 12 の四角で囲ってあるところですけども、「Rubin et al., 1986」、この資料はどうでしょうかということですね。これは、事務局としてはどうですか。

○ 高橋評価専門官

今、どうできるか、ここでは難しいですけども。

○ 小澤座長

これは、要するに Rubin et al と書かれると、私なんかは、いわゆるサイエンティフィックペーパーなのかと思うんですけども、これはそういうことではないんですね。

そうすると、これは最初の背景の御説明にあったように、バイエルのものでしょうか、それで入手不可能ですか。要するに未発表社内資料である可能性があるという意味ですか。

○ 高橋評価専門官

国内メーカーからは入手ができないということです。

○ 小澤座長

入手ができないのではないかとということですね。それでは、どうするかという問題なんですけれども、評価ということだけから言いますと、EFSA で出されている NOEL のデータが十分低かったりすればまた考えなければいけないのかもしれませんが、その点は 2.4 mg/kg 体重/日と比べてどうなのでしょう。

○ 代田専門委員

その値が記載されておりますものが、この海外資料の参照 11 の 11 ページに記載されております。ここの下から 8 行目のところに NOAEL と、その根拠として血液学な変化というようなことが書いてあります。それで、これが「4.5-5.8 mg/kg bw/day」ですから、2.4 よりは高くなっておりますので、ADI の設定というところでは問題にはならないと思います。

○ 小澤座長

これは EFSA ですものね。わかりました。

そうなんですけれども、当専門調査会の宿題というものもあるので、少し努力は払っていただけないですか。それでどうしてもだめだということであれば、それはそれで仕方がないということだとは思いますが。

それから、これは矮小児が随分出るということが重要な所見なのですが、最終的には最後に代田先生が御説明くださったように、自然発生が増えたようなイメージという言葉が

正確かどうかはあれですが、栄養不適というような状態があって矮小児が出た。ここも評価書（案）たたき台に書かれているように「母動物の毒性による二次的影響」。その言葉は適切なのでしょうか。栄養不適ということで、結論的に言えば催奇形性はないと判断できるということですね。

○ 代田専門委員

はい。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それから、他にも幾つか代田先生から文献ですか、メーカーへの問い合わせをいただいているところがあります。例えば評価書（案）たたき台の 39 ページの 22 行目の四角ですか。これは代田先生からこういうものはないですかということだと思えるのですが、これはどうですか。可能ですか。

○ 高橋評価専門官

こちらは可能だと思います。

○ 小澤座長

そうしましたら、これもまた取り寄せて見ていただくというような形になるのでしょうか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

最後の 1 世代繁殖試験の混餌経口でやって、産ませた後のところを引き続き負荷群とコントロールの餌に切り替えた群という話なんですけれども、これ自体は世代繁殖試験の変法みたいなもので、しかも GLP でもないし、勿論、ガイドライン上もこういう話があったというふうには思っていないので、あくまで比較対象とする意味で見ていただけです。

それでおなかの中にあるところは、受精するところからずっと餌に暴露された子どもが妊娠末期のところまででどういう影響が出てくるかというのが最初の帝王切開群です。産ませてから後のところは、母親の体の中で暴露を受けた子どもが、それだけで全く母親の暴露を得ない、ミルクの中に何ら影響がないと考えられるような状況で飼われたら、もし何か母親の体の中で得た暴露で悪影響があったら、それが器質的にといいますか、その後、悪い方向に行ってしまうのかどうか。それを見るためには、不可逆的なものがあるとするば、コントロールの餌で飼った方がわかりやすいだろう。

そうではなくて、繁殖毒性との関連で見たときに、継続的な餌による暴露を母親に続け

たときに、母親の体の中で受けた暴露の影響が更に悪影響が出るかどうかという話を見ているだけのことで、一応、抄録にあるデータから見ますと、哺育期のデータというものは評価に値しないです。ほとんど影響がない。だから、それをあまり神経質に考えても仕方がないことだと思います。

ですから、一応、催奇形性のところの考え方、器官形成期に投与するんだという話をベースにして、医薬品などでの3セグメントの話というものが幾つかあるんですけども、農薬の場合はそういう形ではなくて、基本的にはある限られたフェーズしか食べないということはないので、ずっと長期間、低濃度暴露を受ける。ただ、イギリスの方では昔から催奇形性の当たり試験をやるときに、全期間暴露というものを最初にやりましょうという流れもあるんです。ですから、その流れの話だというふうに思っていればよいと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今の御説明で、代田先生、何かございますか。よろしいですか。

どうぞ。

○ 代田専門委員

最初にこれを見ましたときに、これを他の資料と同じレベルでここに載せておくのがいいのか、参考資料として取り扱うのがいいのか、私、少し迷いまして、決めかねて今日を迎えたんですけども、鈴木先生、何か御意見はございませんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

一応、繁殖、それから、発生毒性関係の話は、代田先生が言われていた栄養性の、ナウイ表現で言うとエピジェネティックな変化といいますか、それを見るという話もあるんですけども、それ以外にまずベースとして、自然発生のところの遺伝的な問題かどうかを見る。

それをクリアーするためには、1群最低でも妊娠動物が20匹ぐらいないと実験が成立しないというのが常識になっていますね。ですから、20ないし25匹の妊娠動物を使う。それで、大体が10匹ぐらいの子どもを産むから、1群で200匹からそのくらいの胎児を使って検定すれば、恐らくは自然発生のものとそうでないものが幾つかははっきり見分けられるだろうというような話になってくるわけで、その辺でガイドラインに合致しないというふうに言われていた一番大きい問題は、まず実験構成の中で匹数が足りないということだと思います。

それから、当時の実験条件であまり制御されていなくて途中で死んだとか何だとかといういろんな話もあるので、そういうところからすると、あまりにも夾雑する条件が多過ぎてきちんと評価できないだろう。その点で先生が言われていた、これは評価できません、取らなくていいですというのは、私も全くそのとおりだと思います。

1 世代試験の今の話については、基本的には参考データ程度の話にとどめて全然悪くないと思います。今の話であれば、その他の試験で大体は安全性が担保されていると思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

そうしますと、大体、この生殖発生毒性試験のところはよろしいのかなと思いますけれども、どうでしょうか。参考データというところですけども、そういう扱いにしてもらいますか。そこだけ最後に決めておけばと思うのです。

どうぞ。

○ 代田専門委員

匹数的には 20 匹を使っていて、妊娠ゼロ日からということで 20 日まで投与している。帝王切開の方の実験は、情報として役に立つというふうには理解しておりました。

ただ、ドッキングされていると、ある部分は評価できて、ある部分はどうかというデータというのは、ある部分だけを取り上げてよしとするわけにはなかなかいかないのではないかと考えまして、ただ、先ほど鈴木先生の方からお話がありましたように、出生時のところはそれほど影響がはっきりしていないということで、ただ出生時のところは匹数が少ないんです。ですから、どうでしょうか。他にも発生毒性試験も出ておりますので、これは参考資料ということで取り扱ったらいかがかと思います。

○ 小澤座長

それでは、鈴木先生、代田先生、結論的には同じところをいただいたと思いますので、これは参考データの扱いにする。他の試験で十分に担保できるということでよろしいかと思います。

よろしければ「13. 遺伝毒性試験」の方へ進めさせていただきたいと思います。よろしく願いいたします。

○ 高橋評価専門官

それでは、42 ページ「13. 遺伝毒性試験」でございます。根岸先生、若栗先生の方から修文、それから、コメント等をいただいております。

結果は表 21 にございますが、こちらだけ見ると、染色体異常を除いて陰性の結果となっております。

こちらを受けまして幾つかコメントをいただいております、追加の資料として参考資料ということで机上配付させていただきました。EFSA の方の試験から抜き出しました小核試験を追加で配付させていただきます。この試験を表中に加えればよかったんですけども、ICR マウスを用いて 500～2,000 の単回経口投与をした試験で、骨髄の細胞を用いた試験でございます。結果は陰性でございました。

結果としては、一応、現段階ではいずれも陰性の結果ということで遺伝毒性試験の結果を書かせていただいております。

44 ページの方で、代謝物 I を用いた AMES 試験が実施されております、結果は陰性でございます。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。今の御説明ですが、いかがでしょうか。

それでは、根岸先生、どうぞ。

○ 根岸専門委員

1 つ表の中を訂正していただきたいんですが、42 ページの表 21 の一番下のところに、*in vitro* のマウスリンパ腫細胞を使った実験のところに「一群雄 6 匹」と入っているんですが、これは *in vitro* の試験なので雄は使っておりませんで、次の 43 ページの *in vivo/vitro* の宿主経路の実験のときに使っている ICR マウスが一群雄 6 匹というつもりで送ったのですが、私が入れ間違えたのかどうか、今、持っていないんですが、こちらに入れ直していただきたいと思います。

○ 小澤座長

一群雄 6 匹でしたか。

○ 根岸専門委員

はい。一群雄 6 匹で、内容はこれでいいと思うんですが、入れる枠が違っておりますので、そこを訂正していただきたいと思います。

あとは、今、問題にしてもらった倍数性のところなので、これが表の中に記載されているんですが、これを入れるかどうかについては少し議論していただきたいと思います。

それで、抄録の 218 ページに表があるんですが、染色体異常試験の結果で、基本的に陰性と書かれていて、表を見ていますと最後に倍数性異常を有する細胞の頻度というものが

取り上げて書いてありまして、それがコントロールよりずっと増えているというのが少し気になったので、EU の資料を見ていましたら、それが取り上げられていたので、評価書(案)たたき台の 43 ページに書いたようなコメントを入れました。

若栗先生がまた資料を提供していただきましたので、その辺について若栗先生の方から説明していただければと思います。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

それでは、若栗先生、最後のところですか。お願いいたします。

○ 若栗専門委員

抄録の方のデータからしますと、すべて陰性ということになるんですけども、抄録の方の、今、根岸先生がおっしゃいました 218 ページの表中の倍数性異常を有する細胞の頻度というものが直接法のところで高くなっています。

その前の 217 ページを読みますと、染色体異常細胞頻度については統計学的検定を行ったということを記載しているんですけども、倍数性の方の検定を行ったかどうかの記載がまずないというのが 1 点。

それから、EFSA の資料中には、染色体異常試験で aneuploidy、コメットアッセイで陽性、*in vivo* 小核試験で弱い陽性の報告があったというのが記載されておりまして、それは EFSA の資料の方の 10 ページと、あと、31 ページの真ん中より少し上ぐらいのところを一緒に見ていただくといいと思うんですけども、このような記載がございまして、恐らく aneuploidy に関するものは、この抄録にあります異数性細胞の増加が相当するかなというふうに考えられますが、残りのコメットアッセイと *in vivo* の小核の弱陽性につきましては資料がございませんので、どういう値かが全くわかりません。

ただ、この EFSA の資料の 31 ページの真ん中ぐらいのところにあるものが、最近行った、より信頼できるデータによると、小核試験は陰性だ。しかも、この小核試験というものが、事務局で用意していただきました、今、御紹介のありました小核試験のデータだとすると、これはキネトコアの染色も含んでいるものでございます。

そうしますと、異数性の方の増加と、文章中だけに記載してある小核での弱陽性につきましては、ここにも書いてありますように、より信頼のできるちゃんとした GLP のデータでは陰性ということで担保が取れると考えます。

また、コメットの陽性という記載につきましても、抄録中の方のその他の試験、復帰突然変異試験とか、細胞を用いた遺伝子突然変異試験や *in vivo* の試験等を見ましても陰性

なので、生体にとって特に問題となるようなものではないと考えられるかと思います。

それで、できれば事務局の方で用意していただきました追加の小核試験のデータを入れて込んでいただきますと、異数性に関しての担保として使えるのではないかと考えます。

○ 小澤座長

ありがとうございました。

最近のより信頼できる試験で陰性項目が担保できるということでございますが、林先生、御意見をよろしくお願いいたします。

○ 林専門委員

今、説明されたことで十分だと思うんですけども、とにかく、これはいろいろな試験が、そのデータを全部見ることはできないのでは、想像の部分はあるんですけども、一番気にしないといけないのは、作用機序から考えても染色体の数的な異常だろうと思います。その数的異常というものが、最終的に今の EFSA の *in vivo* の小核試験で、キネトコアの染色もした上でネガティブだということで、それは生体にとって問題ないというふうに結論できると思います。

少し解説をしますと、このキネトコアの染色というものは、小核を見ただけではその小核というものが染色体の構造異常に由来したものなのか、数の異常に由来したものなのかわからないんですけども、このキネトコア染色、要するに動原体を染色することによって、その動原体のシグナルがある小核というものは、数の異常に由来するものだろうということが示されておりますので、今日お配りいただいた資料の 7 ページ目の table の b6. 4.2 の k-、k+というところですけども、そこの数字を見ていただくと今の内容がわかるかと思います。

それで、数的異常を起こすポジティブコントロールとして、ここに書いていますビンブラスチンを見ていただきますと、k+というところの数字がぐっと増えていると思います。それに対しまして本剤を見てみますと、ほとんどのものが k-であるということで、実際に染色体の誘発もないし、数の異常が特異的に増えていることもないということから、生体にとっては染色体の異常誘発性は問題ないと結論付けることができるかと思います。

その他のところは、今の両先生の御説明でいいかと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。大変明快にさせていただきました。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

少し教えてもらいたいんですけれども、この剤が作用機序のところで、多分、分裂中の細胞の傷害を起こす。それも、どうも見ていると、紡錘糸辺りに効いているというような話があって、それは植物の話なんですね。その話が、*in vitro* の場合だと培養細胞とかそういうところで影響したということで異数性の話が出たんですか。

○ 林専門委員

その異数性というものも、これは本当にこのデータだけではよくわからないんです。今回の農薬抄録に書いているのは倍数性ということですので、本当は問題になるのは異数性なんですけれども、倍数性の誘発で異数性をプレディクトしようというようなことがあるわけで、だから、そもそも倍数体がこの程度増えているだけでは、恐らくそう大した問題にはならないだろうというふうには思います。

勿論、本当に倍数性の誘発を検出しようと思うと、少しプロトコルのこれとは違ったやり方をするのがいいやり方なんですけれども、これでも十分、評価はできると思います。

○ 小澤座長

根岸先生、何かございますか。

どうぞ。

○ 根岸専門委員

ですから、表の中に一応「倍数性 12%」というふうに書くようにされたんですけれども、さっき若栗先生がおっしゃったように、こちらの方は統計処理されていないので、本当に有意かというのがまず一つあるんです。もし、こちらの抄録に書かれたことについて問い合わせせて、もし有意ならばこれは書いていただいて、これについてはこれこれの理由で遺伝毒性としては問題にならないということの説明を書く必要があると思うんですが、有意でなければ、これは入れる必要は全然ないと思います。

今、林先生が言われたように、倍数性と書いているので、異数性も含めているのか、その辺が倍数性という言葉の使い方自身も少し疑問なんですけど、異数性も入れた数字なのか、本当に正しく倍数性で見たのかという辺りが、もし問い合わせできるのならして、確かめていただいて、表を入れるか、入れないかを決めたらいいのではないかと思います。

○ 林専門委員

それについても少しコメントします。倍数性の話なんですけれども、要するに当時のアメリカを主とした国での染色体異常試験の場合は、構造異常だけをエンドポイントとして評価していました。異数性並びに倍数性については、それをあくまで参考データということで、これは統計処理もしていないだろうと思います。それで、12%という数字は十分統

計的には有意な数字だと思います。

あと、これは多分、当時としては異数性とはっていない。倍数性だけを見て、それを参考データとして表にだけ載せているというのが当時の一般的なやり方でした。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、事実としては、有意な結果は結果ですね。

○ 林専門委員

それは EFSA も述べているように、EFSA の aneuploidy という表現は少しひっかかるんですけれども、少なくとも倍数体が誘発されていたというのは確かだと思います。

したがって、若栗先生が書かれたのでしょうか、評価書（案）たたき台の 42 ページの括弧内のような文章が残るといいのかなと思います。それで「キネトコア染色による分析含」というところに、更に、数的異常誘発の指標となるキネトコア染色を含むというような表現にしておけば、今の数的な異常が生体内では起こらないということをはっきり示すものだと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今のことで大体明確になったのではないかなと思うのですけれども、お二人の先生、何か更に御追加はございますか。よろしいでしょうか。

○ 根岸専門委員

はい。

○ 若栗専門委員

結構です。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうしますと、少し時間も押しているようですけれども、最後の腎臓のところを御説明いただけますか。

○ 高橋評価専門官

44 ページの「14. その他の試験」で、腎毒性に関するメカニズム試験でございます。ラットを用いて試験が 2 つ実施されております。

まず 1 本目の試験は、結果が表 23 の方にまとめてございます。やはり 800 ppm 以上で腎への影響が認められるという結果でございます。場合によっては、先ほどの黄色脂肪色

素を括弧に入れるかどうかというのがあります。

(2) で、すみません、これは吉田先生からいただいたコメントの挿入場所を間違ってしまったんですけども、この下線部が引いてあるところは 46 ページの「②肝機能検査(ICG 排泄試験)」の後に入れるのが適切だと思います。

この関係で、①と②で腎機能と肝機能に関する試験が実施されております。それで、腎機能の方は尿量及び尿中電解質排泄量の有意な増加が認められたということでございます。肝臓の方は血清中の ICG の濃度に有意な上昇は認められなかったという結果でございました。

その後ろに、この結果の考察として「尿路系器官における腫瘍性病変の増加には、腎障害により尿中電解質の異常が起こった結果、形成された結石が一因である可能性が考えられた」ということで挿入をさせていただきたいと思います。

「(3) 解毒試験(ラット)」でございます。ここに記載してあるような解毒剤で、若干、死亡率の減少が認められているという結果でございました。

以上でございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

今、御説明していただいたとおり、吉田先生の御指摘に対する事務局の修文といいますか、追加のところで、これは挿入場所を変えていただく。

それから、ここに関しましては、少し前になるのですけれども、評価書(案)たたき台の 34 ページの 20~21 行目に泉先生から御追加という 2 行の文章がありますが、この部分に関して、この同じところといいますか、この項の適切なところに入れていただくという形になるのではないかと思います。

それから、今の 34 ページの 2 行のところには、メカニズム試験の何とかを参照というような形にさせていただくことになるかと思います。

毒性の先生方から何か、今の御説明に関しまして御追加等はございますか。よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

今のメカニズム試験、特に腎臓のメカニズム試験で、45 ページの 14 行目辺りに「腎障害により尿中電解質の異常が起こった結果、形成された結石が一因である」。この電解質異常というものは、ナトリウム、カリウム、クロールの排泄が増加するんですか。それで、

この電解質の排泄の増加が結石につながるのかどうか、どうもよくわからないんです。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私も、これをあまりにメカニズム試験とはっきり言うほどのメカニズム試験ではなく、むしろ腎障害が起きて尿検査をしたというだけですから、むしろメカニズム試験でしたら、例えばイニシエーション・プロモーション・モデルを使うということだと思えるんですけれども、ただ、恐らく、この申請者の方たちが言いたいのは、直接の移行上皮への影響ではなくて、結石がこの発がんに関与しているのではないかということと言いたいのだろうと思って、確かに結石が、腫瘍ができる一段低い用量からですか、何か出ておりましたし、結石の形成や移行上皮の過形成ができる量から起きておりますので、ただ、本当に、今、廣瀬先生がおっしゃったように、電解質の異常イコール結石の形成とはわからないので「一因である」というような書き方をしたんですけれども、「関連している」でもいいのですが、何らか、これと腫瘍が関連している可能性は私は否定できないと思いました。

あと、この挿入箇所なんですけれども、本来ですと発がん機序に関する考察とか、はっきりした原因は今回、これというふうに規定されたわけではないんですが、関連性としては十分、この腎障害、電解質異常、結石形成というものは、すべて込み込みではないかもしれないんですけれども、やはり全く無関係というようには考えにくいのではないかと思います。恐らく泉先生が34ページで書かれたのもそういうことではないかと思うんです。

少なくとも、結石は腫瘍の形成には関連している可能性はあると思うんですけれども、電解質の異常が果たして結石かどうかは、ここでは表23に結石の形成が書かれていればいいんですが、ありませんので、これ自体についてはわかりません。でも、ここをつなぐことを何か書かないと、この(1)の試験が全くつながらなくなってきてしまいますので、ここは「関連している」でもいいのですが、何か記載しておくべきではないかと思うのです。

○ 廣瀬委員

例えばクリスタルが増加しているとか、そういう所見は無いんですか。

○ 吉田専門委員

そこまでは本当に書かれていないです。この抄録だけですから、それ以上のことはわからないのです。

○ 廣瀬委員

それと、実際に過形成あるいは腫瘍がある動物と、石を持っている動物というのは関連性があるか。それもわかりませんか。

○ 吉田専門委員

それも全くわかりません。

○ 小澤座長

そういう意味では、断定的なことは書けないわけですね。わかりました。
どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

教えてほしいんですけども、結石が出たという試験は抄録のどの試験なんでしょうか。

○ 吉田専門委員

2年の慢性発がん性試験です。

○ 鈴木調査会座長

その他の試験のところではなくてですか。

○ 吉田専門委員

その他の試験ではないんです。抄録の136ページから始まる、この試験以降です。抄録しかありませんからね。

○ 鈴木調査会座長

それで結石ですか。

腎結石ですね。

○ 吉田専門委員

はい。腎結石です。

○ 廣瀬委員

膀胱結石はないんですね。

○ 吉田専門委員

膀胱結石は、ここには書いていないんです。それ以上がわからないのでね。

○ 廣瀬委員

膀胱結石がないのに、雌で膀胱の腫瘍が増えているのは、考えるとどういうことかなと思ってしまいます。

○ 鈴木調査会座長

それから、結石といっても随分いろいろあるではないですか。ストロバイトとか何かいろいろあるので、そこら辺は、この時点ではわからないというわけではないような気がす

るんです。

でも、これをやったのは 1980 年でしょう。

○ 吉田専門委員

腎盂上皮の過形成という所見は腎臓にしかないんです。

○ 鈴木調査会座長

確かに、腎結石は記載があります。だけれども、膀胱結石がどこにあるのかわからなくて、その辺、腫瘍との関係のところをどういうふうに考えますか。確かに、膀胱に結石がいろいろに出てくれば、腫瘍の発生のところというのは物理的な刺激によって起こるという話はよくある話のようにも思うんですけどもね。

○ 吉田専門委員

尿路系ですから、恐らく関連しないということは言いにくいのではないかなと思うんです。それで、この剤が比較的、尿中に排泄されるのは半数ぐらいですね。ですから、やはり直接そのものというよりも、やはりこれが腎障害を与えた結果、何らかのという方が考えやすいです。

うがった見方をすれば、膀胱の場合は中にころっとできていますから、切り出しのときにちゃんと見ているか、見ていないか。1980 年代の試験ですから、マクロの所見がないので何とも言えないんですけどもね。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 林専門委員

専門外なんですけれども、抄録の 144 ページの表 2 の膀胱のところで、確かに雌の最高用量のところで少し増えてはいるんですけども、これは統計学的な有意差はないみたいです。他の腎等では有意差はついているんですけども、その辺はどうなんですか。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

これは確かに増えていないのですが、普通はこう出るものではありませんし、この結石が 813 ppm から増え、腎盂で移行上皮の過形成が増え、かつ腎臓で移行上皮がんが雄で増えたときに、この有意差が無くても、むしろ恐らく、この標本が今も残っていれば、例えば単純性過形成とか PN hyperplasia という、最近、その後で開発されたような診断基準で判断したらかなり増えてくるのではないかと私は思いますけれども、それは多分、廣瀬先

生や泉先生の御専門なので。

○ 小澤座長

そうしましたら、私はもう大体やることはわかってきたと思うんですけれども、要するに結局、今日は先ほどのイヌの病変、ハインツ小体とメトヘモグロビン血症の問題があって、ラットにメトヘモグロビン血症を誘発するような剤について調べて取扱いを考えなければいけないです。ですから、この委員会としても宿題が出ているわけで、ADI の設定には進めない。ですから、今の腎臓・尿路系と腫瘍との関連の話というのは非常に重要な問題なので、これはメーカーに聞いたらどうですか。そういうことにして、今日は ADI は設定できない。

一方で、メトヘモグロビン血症が過去にラットで誘発された剤を含めて、どのような NOAEL の取扱いをしたかを、事務局を含め、この委員会の宿題とするということでもいいのではないかと思いますけれども、先生方の御意見をお願いいたします。

どうぞ。

○ 廣瀬委員

ついでなんですけれども、甲状腺にも悪性ではなくてろ胞状の腺腫等が増えていますので、そのメカニズムに関する記載も何らか加えておいた方がいいかなと思うんです。ここを見ても何も甲状腺については書かれていないようですのでね。

○ 小澤座長

どうぞ。

○ 吉田専門委員

確かに甲状腺がいきなり 2 年の発がんのところで増えてきて、肝臓も確かに腫れていないんです。ですので、甲状腺の腫瘍の増加については、いわゆる今まで考えてきた、肝臓が腫れてから UDPGT パターンは考えにくいのかなというようには思っています。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

○ 鈴木調査会座長

その点は考察を求めたらいいでしょう。

○ 小澤座長

もう、この 2 点が出ていますね。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

最初の方の話で、アニリン系の薬剤について我々のところが調べなければいけないという宿題も出たことは出たんですけども、メーカーにもこの辺りをきちんと考察させた方がいいと思うところがあって、例えばイヌの場合、非常に感受性が高いというようなことを示す、種差が非常に強いとかというような話のことがあるんだったら、そういったことも含めて考察させた方がいいのではないんですか。我々だけ調べるというのも何となくね。

○ 小澤座長

ありがとうございます。

そうですね。イヌが感受性が高いということはごく一般的に知られたことなのかもしれませんが、それを含めてメーカーに考察をしてもらうということですね。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

すみません、先ほどの訂正をいたします。肝臓は雄で腫れていまして、雄でろ胞腺腫が出ているので、先ほどの意見を撤回します。ひょっとしたら、可能性としては肝臓肥大からの可能性は否定できないと思います。

○ 小澤座長

どうもありがとうございます。

それから、すみません、今、評価書（案）たたき台の 45 ページの表 23 を見ている気がついたので、表 23 の 50 ppm のところに黄色脂肪色素というものが雄雌ともにあるんですけども、これも先ほどの議論で、代謝物に起因するということではないでしょうか。

○ 高橋評価専門官

確認します。

○ 小澤座長

これは確認していただければと思います。それは特に必要ないということであれば、ここは表から削除すればいいということです。

いかがでしょうか。そうしますと、申請者にはメトヘモグロビン血症の生成に関して、どういうふうにしましょうか。発生の種差について再考察してくださいですか。少し考えさせていただきたいんです。

もう一つは、甲状腺腫瘍の増加に関する本剤投与の影響の発生メカニズムについて考察してくださいということ。

もう一つは、膀胱に発生する腫瘍と腎結石、膀胱の結石はわからないんですけども、

膀胱の結石を含めて考察してくださいというような３点について考察が出るのではないかと思います。

一方では、特にラットを含めてメトヘモグロビン血症が発生する過去の審議剤について、NOAELの取り方についてどのように対処してきたかということを確認していただいて、今回、どのようにするのか。どのようにするのかという意味は、評価書（案）たたき台の32～33ページ辺りに、イヌの１年間慢性毒性試験で、これは取らないという意見もあったのですけれども、それを本当にどうするのかということに関しては過去の事例を調べて考えるということではいかがでしょうか。

それで、今日はこの剤についてはADIの設定はできませんということです。

先生方から何か御追加などがございましたら、お願いいたします。

すみません、メーカーへの追加資料要求事項の出し方についてはもう少し文章を考えさせていただくということで、これは最後にまた文章をつくっていただいて、また出していただくということですね。

それで、このまま次に突入するのもなんですから、５分ぐらい休ませていただきたいと思います。

どうぞ。

○ 高橋評価専門官

先生、１点だけ確認を落としてしまったのですが、40ページに戻ってすみません。代田先生からいただいているコメントで「統計解析した成績を入手できないでしょうか?」。これもコメントさせていただければよろしいですか。

○ 小澤座長

すみません、ありがとうございます。よろしくお願いします。

そうしましたら、16時40分でいいですか。16時40分ぐらいまで休憩をさせていただきたいと思いますが、よろしくお願いします。

（休 憩）

○ 小澤座長

今日はもう一剤は時間的に中途半端で無理ですので、コメントといいますか、申請者に対して要求する追加資料に関して資料をつくっていただいて、よく整理をして、それで今日は閉会ということにさせていただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

すみません、私の不手際で少し進行が遅くなってしまいました。

○ 高橋評価専門官

すみません、コメントとして出すものだけを紹介させていただきます。配布しました資料をご覧ください。一応、対応 1、網かけしてある部分が該当します。

まず 1 ページ目で、これはさっきの牛の「人口胃液」の話だと思いますけれども、ここは抄録の修正ということでコメントいたします。

○ 見上委員

これは「第一胃液」ではなくて「第一胃胃液」です。

○ 鈴木調査会座長

英語で言いますと、gastric juice なんです。

○ 小澤座長

第一胃の胃液ですものね。

○ 高橋評価専門官

続きまして、これは分解の関係のところですね。光分解の関係の、緩衝液中と自然水中の光分解試験の暗所対照区試料の半減期を申請者に算出してもらうというのが 2 つ目のコメントでございます。

次のページへまいりまして、3 番目のメトヘモグロビンについては、まず事務局側に対して過去のメトヘモグロビンの取扱いについて確認するというのが 1 点と、申請者に対してはメトヘモグロビンの発生機序について種差を考察することというのがあります。

とりあえず、全部読み上げます。

そのページの中ほど、34 と書いてある該当ページのところなんですけれども、すみません、セルが少し切れています。申請者に、膀胱には結石が認められていないかも含め、尿路上皮腫瘍の発生メカニズムを考察すること。それから、甲状腺ろ胞状腺腫の発生メカニズムについて考察することです。

3 ページ目でございます。EFSA の試験に記載されている繁殖試験の関連ですが、事務局で可能な限り収集するということで、こちらも事務局に対する宿題でございます。

それから、40 ページの異常胎児数、変異胎児数等の部分で、統計解析をするということで申請者にコメントいたします。

変異原性試験の関係ですけれども、先ほどの染色体異常の関係で、すみません、これはコメントで出すんですでしたか。先ほどの林先生のコメントで終わったんでしょうか。

○ 小澤座長

これは申請者には聞かなくてもいいのではないですか。若栗先生が修文してくださった、評価書（案）たたき台の42ページの13行目の四角のところ。「このキネトコア染色による分析を含む」というところに、林先生がおっしゃってくださったのは、「数的異常の指標となる」という一語を付けなさいということだったと思います。

○ 高橋評価専門官

それでは、コメントというよりは評価書の修文ということで対応させていただきます。

すみません、先ほどの腫瘍のところのコメントは、より具体的にしていいただければと思います。その他、修文等をよろしくお願いします。

○ 松本専門委員

1つよろしいですか。メトヘモグロビンの質問ですけれども、相手は（2）の1年間慢性毒性のイヌをしたところということでしょうか。違うんですか。

○ 高橋評価専門官

違います。

○ 松本専門委員

そうすると、種差と言ってしまうと少しわかりにくいかもしれないので、少なくともイヌとラットと動物種は入れておいた方がわかりやすいかと思います。

○ 小澤座長

確かに、ここのところはもう少し落ち着いて考えた方がいいと思うんです。本当のところ、申請者に何を聞くかということです。

○ 鈴木調査会座長

データがあれば、どのくらい悪影響ですかという判断ができるんですけども、それがないのでこんなへんてこな話を聞いているわけです。だから、このメトヘモグロビンが増えたことについて悪影響なのか。これ自体が薬物によって、トリフルラリンによって起きたことは間違いないので、ここのところの高濃度で出てきている変化が悪影響なのかというのを聞いてもいいとは思いますが、どう考えるか。

その根拠は何かというようなことが我々も一番知りたいわけでしょう。ですから、そういったときにどうなりますか。少しわからないんですけども、そう聞いてもメーカーは対応できますね。

○ 鈴木調査会座長

出してみる必要はありますね。

○ 佐藤課長補佐

ピンポイントで何かを聞くというね。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません、EPA の情報が、試験自体は持っていないんですけども、この評価書はダウ・ケミカルも見ることが可能なんです。ですから、これを含めて自分たちの結果と文献的な考察というのはできると思うんです。

○ 鈴木調査会座長

それでは、多少、そういう形で聞いても大丈夫は大丈夫ですね。

○ 小澤座長

もし種差という言葉を使うのであれば、ラットについては本当にどうなのかという基礎データが要りますでしょう。もしかしたら出ないかもしれないですね。書かれていないわけですね。ですから、あまり種差という言葉強調してしまうと、向こうはあいまいなことを言うてくると思うんです。

ですから、むしろ先ほど鈴木先生がおっしゃられたように、高用量を悪影響と考えるならば、その根拠を示せとか、悪影響と考えるならばなどと言うと悪影響と考えない、終わりですとなってしまうかもしれないので、うまく考えなければいけないんですけども、どうしましょうか。

やはり、イヌにおけるメトヘモグロビン血症の毒性学的意義を考察しろとか何とかということになるんですけども、それでもちゃんとやらないかもしれませんね。何かうまく出した方がいいですね。

○ 鈴木調査会座長

たしか、これは一番下の方までメトヘモグロビンが動いてしまっていたからでしょう。ですから、その辺のところはどういうことなのか。

松本先生、何か助け船は出せませんか。

○ 松本専門委員

やはり数値があると、非常にこれは処理がしやすいんです。だから、そういう意味で何らかのデータがあるといいと思っているんです。

○ 藤本専門委員

ただ、今の件は、今、問題になっているデータは EPA のデータで、抄録に関してということであれば、彼らはここまでは毒性ですけどもという答え方で終わりですね。ですから、メーカーに聞いても、そこは来ないと考えるべきではないでしょうか。

○ 小澤座長

ですから、どうでしょうか。イヌに対するメトヘモグロビン血症の頻度など、具体的にデータを示してくださいというような内容を、データを具体的に示せと言ってしまったらどうでしょうか。そうしたら答えざるを得ないのではないのでしょうか。データを示した上で毒性学的意義について考察してくださいとする。そんなところかなと思うんです。

○ 鈴木調査会座長

EPA の評価書ですしね。それはしようがないかもしれませんね。

ただ、問題にしているのは、この EPA の評価書に出てきているメトヘモグロビン血症の記載ですね。ですから、それはダウ・ケミカルが持っていないかもしれないという話で聞くので、聞き方が少し難しいのは難しいですね。

11 番の (1) のイヌの 1 年間慢性毒性試験の農薬抄録に載っている方は、高用量のところでメトヘモグロビンが増加しているんです。それで、低用量の 2.4 mg/kg 体重/日というところでは何も書いていないわけですね。ところが、EPA の方はかなり低いところまでメトヘモグロビンの記載があるんです。だけれども、EPA は基本的に 2.4 mg/kg 体重/日のところを NOAEL にしているという、そこの間の話です。

ですから、メトヘモグロビン血症をどうとらえるかというようなところで、多少、データをもう少し細かく示せという話であれば出てくる可能性はあります。

○ 小澤座長

ですから、やはり出現頻度と、それから、毒性の強度ですか。

メトヘモグロビン血症の程度というのは何ですか。血液のメトヘモグロビン含量ということですね。ですから、出現頻度及び血中メトヘモグロビン含量を示せと言ってしまったらいいのではないのでしょうか。そうすれば逃げようがないのではないですか。

○ 佐藤課長補佐

その際に、メーカーの方には、EPA のこの部分を参考資料でくっつけて、こういうことがあるんですがというふうにしておきます。

○ 小澤座長

勿論、それで結構かと思います。

それで、種差が残ってしまいましたけれども、ラットでは本当に起こらないのか。それはいいですね。

○ 鈴木調査会座長

それは言ってもしようがないので、イヌの話で、そこまで行けばね。

○ 小澤座長

イヌでそこまで出ればいいということですね。ありがとうございます。

あとは、このメトヘモグロビン血症の評価という問題ですけれども、これは昔の剤を見て、ラット及びイヌの両方に出たとか、そういう剤を探すということになりますね。それで、毒性評価としてどういうふうにしたのかというのを見てみるということでもいいわけですね。

それで、今回問題になっているのは、結局、(2)と(1)のどちらをどう取るのかという問題になるので、その取り方をきちんとこの委員会で示したときに説明がきちんとできるような形に議論が落ち着けばいいということでもいいですね。

そうしましたら、あとは、今、つくっていただいた34の2項が肝なのではないですか。ですから、ここは膀胱に結石が認められていないかどうかも含め、尿路上皮腫瘍の発生メカニズムについて考察することで、ずばり、これでもいいような気もするんですけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 泉専門委員

例えば、腎盂腫瘍、膀胱腫瘍の発生機序について考察せよ。それで、膀胱腫瘍については膀胱結石の有無、尿路異常を含め考察せよという内容でしょうか。

○ 小澤座長

膀胱腫瘍については、腎結石との関連についての考察ですか。

○ 泉専門委員

膀胱結石です。

○ 小澤座長

これは膀胱結石の有無ですね。

○ 泉専門委員

有無です。書いていないのでね。

それと、血症とか何とかの尿路異常です。

○ 小澤座長

ですから、「膀胱腫瘍については膀胱結石の有無及び尿中電解質異常との関連について考察を加えよ、あるいは考察せよ。」どうですか。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

多分、「腎結石の種類が何なのだ。」というふうな聞き方をしてもいいと思います。電

解質異常の関連で腎臓にできた結石の種類は一体何だったのかというのは、聞いてもいいと思います。

○ 小澤座長

そうしましたら、項目は2つぐらいになりますね。「尿中電解質異常と腎結石の種類との関連について考察しなさい。」というのは1項目立ちませんか。

ですから、今で腎臓・尿路系については2項目立ちましたね。もう一つが、廣瀬先生がおっしゃられた「甲状腺濾胞状腺腫の発生メカニズムについて考察してください。」これでいいでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

大丈夫だろうと思います。大きくりに言えば、遺伝毒性がネガティブなので、いろいろな腫瘍があったとしても、それらの発生機序は非遺伝毒性的な機序であるというのは推測はつくんですけども、こういった個別の腫瘍についてメカニズムを考察することで非遺伝毒性的な機序であるということのサポートがもう少し得られれば安心できるのではないのでしょうか。

○ 小澤座長

ありがとうございます。大体、そんなところでよろしいのではないかと思いますけれども、いかがでしょうか。

どうぞ。

○ 小林専門委員

小林の該当ページ20の「2分子宿合体」のところは直しておいてください。すみません。

○ 小澤座長

これはコピー・アンド・ペーストなんですね。でしたら、よく見ないといけないですね。

これは後で委員に回覧しますか。回しますね。ですから、そのときに、吉田先生はもうお帰りになられてしまいましたけれども、見ていただければいいですね。

○ 鈴木調査会座長

細かい話で、43番の真ん中で「anuploidy」というものがあるんですけども、これはスペルが違っていると思います。

○ 小澤座長

これは「aneu」ですね。

上の42番はちゃんとなっています。

○ 鈴木調査会座長

そうです。上の「aneuploidy」が正しいんです。

○ 小澤座長

いかがでしょう。大体、こんなところでよろしいかと思えますけれども、先生方、また回覧されたときにはよろしくお願いいたします。

どうぞ。

○ 藤本専門委員

今日、最初にお話のあった採用、不採用の試験の取扱いで、これは別にこの専門調査会だけの話でもないような気もするんですけれども、どうなんでしょうか。ここで先生が意見をとりまとめていただいてというようなことが必要なんでしょうか。

○ 佐藤課長補佐

今回、たまたま、このトリフルラリンが、抄録が分厚い割には採用できないようなデータがあったということで、それでは問題点はどこか。それが後々、評価書を見たときに、やはり経緯がわかるようにと思ひまして、採用しなかったものはリスト化、もしくはどこかに書くということをしたらいいのではないか。

それで、つい最近、幹事会が終わってしまったばかりですので、こういうことがあったというのはやはり幹事会でも事務局の方から問題提起しまして、そこは恐らく皆さん OK だと思うんですけれども、今回、特にそういうことがありましたので考えてみた次第です。

○ 鈴木調査会座長

若干追加します。最初のときに高橋さんの方から追加資料が出てくる場合があってという話がありました。そのときが、実は膨大なデータが出てくることもあるんです。その中で取捨選択をして評価に使わなければならないといったようなこともあるので、外国の事例ですと、最初に acceptable かどうかの評価をした上で使うという話になっていますね。そのところが一応、データはあるんですけれども、私どもは評価しなかった。

その理由は、ガイドラインに適合しないとかそういった話のことが全部書いてあるので、一応、データを見落としのために書いていないのだというふうになるとまずいので、データは一応見たけれども、私どもはそれは評価には使わなかったというのがわかるような形に何とかしておいた方が、外国との整合性もありますし、今、問題になっている追加資料提出といったようなところのややこしい問題もありますし、今回のように古いデータをどっと出されてきて、こんなものが使えるかという問題も、そんなものはだめだという話だけで抜いてしまっても評価自体はできるんですけれども、一応、そういうよその人たちがホームページで公表したときに、抄録には載っているのに評価書に載っていないというよ

うなところをつかれるとやはりまずいので、それでこういう話をしたんです。

○ 藤本専門委員

ですので、次回、これは評価書がアップデートしたときにはそういうものを入れた形でつくっていただくということですね。わかりました。

○ 小澤座長

これは、後から資料がメーカーから出てくるとか何とかというのは、どうしようもないところがありますね。

どうぞ。

○ 佐藤課長補佐

外国向けにつくっているデータもありますので、やはり必ずしもゼロにはならないと思います。

○ 鈴木調査会座長

問題の本質は、active ingredient、原体の再評価制というものが実は日本に無いから、一旦評価されてしまうとそれで終わってしまうんです。外国に登録するときに、日本には提出していないような試験を要求される場合があるわけです。だけれども、日本で登録が取れてしまっていると、それは日本は全然知らないんです。

外国の方はどんどんそういうふうにして更新されていくという事情があって、今回、ある意味で日本の農薬登録史上初めて再評価をやったんです。ですから、水稻の古い農薬などについてはデータが全然更新されていなくて、現在のガイドラインに適合しないという話になっているものが幾つかあって、現実には2年の慢毒をやり直しというようなことをやらせている剤もあるんです。

そういう話も含めて、できれば原体の再評価制を法律改正でもしてちゃんとやっていかないと、国民の健康を、安全を担保できないのではないかと考えています。

○ 小澤座長

ですから、これはやはり、申請者から追加資料が出てきているようなときに、本当の意味で隠していたのではなくて、後からいろいろなことが、最新の科学の進歩に鑑みて、メーカーが良識に従ってやったというようなこともあり得るわけでしょうから、委員会としてはそういうふうを考えるしかないですね。

○ 鈴木調査会座長

外国の場合は、評価のときに現状でデータギャップがあります、こういうデータが必要ですよというようなことを後ろに書いてある評価書がたくさんあります。それは再評価が前

提ですから、その次のときにはこういうデータがないと通さないと言っているわけです。

それで、うちの場合、それを言ったとしても言いつばなしになってしまう。登録は製剤で取っているものですから、原体の評価ではないんです。製剤のところの評価のときに、原体のこのデータが更新されていないと登録更新ができないという話ができればいいんですけれども、それは全然関係ないですからできないのでこういうことになってしまっているんです。

○ 小澤座長

藤本先生、よろしいでしょうか。

○ 藤本専門委員

ありがとうございます。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。

それでは、これで大体よろしいですね。他の先生方からもよろしければ、今後の予定などを事務局からお知らせいただければと思います。よろしくお願いします。

○ 佐藤課長補佐

本部会で審議された農薬のその後の状況です。

まず、幹事会で審議された農薬です。7月21日に幹事会が開かれまして、1-メチルシクロプロペン、メプロニルが審議されております。

次に、意見・情報の募集、いわゆるパブリック・コメントが開始された農薬です。7月16日よりピリミスルファンがパブコメ入りしております。

最後に、厚生労働大臣へ審議結果が通知された農薬です。7月16日付けでフルジオキソニル、7月30日付けでメトラクロールが通知されております。

部会の開催予定です。今回は9月1日を予定しております。

次回の幹事会は8月21日に予定しております。

以上です。

○ 小澤座長

どうもありがとうございました。それでは、そのようなことでよろしくお願いします。あとは、この追加事項などを回覧していただくことになります。

それでは、今日は閉会させていただきます。どうもいろいろありがとうございました。また、進行不手際で申し訳ございませんでした。

○ 泉専門委員

ピコリナフェンの方はどうしますか。

○ 小澤座長

次の剤のことは、次に持ち越しですね。

○ 佐藤課長補佐

はい。次に持ち越しますので、置いていっていただいても、持ち帰っても構いません。

○ 高橋評価専門官

改めて次の剤と一緒に評価書はお送りさせていただきますので、でも、コメントをいただいていますので、特段いいかとは思いません。

○ 小澤座長

改めて送ってくださるということですか。改めて送らないんですか。

○ 高橋評価専門官

いや、送ります。

○ 小澤座長

それで、評価資料はやはり置いていった方がいいですね。

それでは、置いていって、別の剤と一緒に送っていただければ、その方がいいですね。

どうもありがとうございました。