

食品安全委員会農薬専門調査会評価第二部会

第40回会合議事録

1. 日時 平成26年12月11日（木） 13:59～17:01

2. 場所 食品安全委員会大会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（クロルプロファム、フェンメディファム）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）

吉田緑座長、松本副座長、小澤専門委員、川口専門委員、桑形専門委員、
細川専門委員、山本専門委員、吉田充専門委員

（食品安全委員会）

三森委員

（事務局）

姫田事務局長、関野評価第一課長、高崎評価調整官、横山課長補佐、丸野専門官、
河野技術参与、星野技術参与、齊藤係長、木村専門職、小牟田専門職

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 | フェンメディファム農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 3 | クロルプロファム農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料 4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 1 | クロルプロファム参考資料 1（非公表） |
| 机上配布資料 2 | クロルプロファム参考資料 2（非公表） |
| 机上配布資料 3 | フェンメディファム回答書（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第40回農薬専門調査会評価第二部会を

開催いたします。

本日は、評価第二部会の専門委員の先生方8名に御出席いただく予定です。

小澤先生は、都合で、30分ほど遅れて御出席される予定でございます。

また、食品安全委員会からは1名の委員が御出席です。

それでは、以後の進行を吉田座長にお願いしたいと思います。

○吉田（緑）座長

今年最後の部会になりますけれども、今日もよろしくお願いします。

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は、農薬フェンメディファム、これは以前に行ったものの追加資料が出てまいりましたので、この審議をして、その後で、今日始めます、クロルプロファムの食品健康影響評価についてを行いたいと思います。

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

事務局より資料確認をお願いいたします。

○横山課長補佐

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。

資料2として、フェンメディファム農薬評価書（案）。

資料3として、クロルプロファム農薬評価書（案）。

資料4として、論点整理ペーパー。

机上配付資料1といたしまして、この剤の代謝物として出てきます、メタクロロアニリンの情報が記載されている海外評価書、NTPレポートを御用意いたしました。

机上配付資料2は、クロルプロファムの動態の情報が載っている資料を山添先生からいただきましたので、御用意させていただきました。

机上配付資料3は、フェンメディファムのほうで、ラットの下垂体前葉腺腫の背景データの平均値を評価書（案）に記載するようにと御指示いただいていたものについて、情報が得られましたので、今日御説明させていただく背景の情報になります。

資料につきましては、以上でございます。

不足等がございましたら、事務局までお申し付けいただきますよう、お願いいたします。

○吉田（緑）座長

そろっていらっしゃるでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、御報告をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について、

御報告いたします。

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

以上です。

○吉田（緑）座長

先生方、御提出いただきました確認書につきまして、相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、農薬フェンメディファムの食品健康影響評価について、始めたいと思います。

経緯も含めまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、資料2に基づき説明させていただきます。

まず経緯ですけれども、評価書の4ページにも記載させていただいておりますが、この剤は、前回9月8日の第37回の本部会で御評価いただきまして、その際にADIとARfDの設定まで御検討いただいたものでございます。

ただ、植物代謝試験のてんさいで認められた代謝物の一部の構造に疑問な点があるということで、申請者に確認しましたところ、その代謝物の構造については、確かに疑問があるということ、また、新たな試験を実施したものがあつたということで、提出する予定であるという連絡がありまして、これらのデータが出てきたら、もう一度、その内容について御確認いただくことになっていたものでございます。

今般、てんさいのデータが出てまいりましたので、今日御審議をお願いする次第でございます。

御覧いただきたい点ですけれども、評価書（案）の19ページをお願いいたします。19ページの25行目から（1）てんさい①とつけさせていただいたデータですが、こちらが前回の御審議までに御覧いただいていた試験でございます。

20ページの下の方に表16がございますけれども、この試験で検出されておりましたM12、M13という代謝物が、フェンメディファムの抱合体ということで、資料に記載されていたんですが、植物体内で出ることが考えにくい構造ということで、確認されたものでございます。

今般、21ページの2行目からございますとおり、（2）てんさい②の試験が新たに追加提出されました。2014年に実施されたばかりの試験があつたということで、提出されたものでございます。この試験によりますと、検出されたものが、フェンメディファム以外に

代謝物M18とM19でございます。フェンメディファムの水酸化体のヘキソース及びマロン酸との抱合体がM18、M19というのが、水酸化物のヘキソース及び硫酸との抱合体ということで、検出されたものでございます。こちらにつきまして、あらかじめ植物代謝御担当の吉田先生、腰岡先生に内容を御確認いただきました。

コメントにつきましては、23ページにまとめさせていただいたとおりでございますが、もともとのてんさい①で認められた代謝物M12、M13については、やはり植物体内で認められるとは考えられないということで、てんさい①の試験の少なくとも代謝物M12、M13の同定の部分については、評価に使わずに、②の新しい情報を使ってはどうかという御意見をいただいているところで、①の試験については、参考資料にしてはどうかと御意見をいただいたところでございます。

御意見に従いまして、①の試験、19ページの25行目にお戻りいただければと思うんですけれども、まず参考資料といたしまして、代謝物の同定に関する情報が十分に得られていないため、参考資料にしたという注をつけて整理した上で、20ページの記載内容につきましては、12行目から15行目を御覧いただければと思うんですけれども、代謝物M12、M13のところは削除しまして、ほかの部分の本文中の記載、M14、M15が検出されたという情報は残して整理してみました。

表16は、細かい代謝物の割合、代謝物の同定についての情報が十分でないということなので、表16は削除させていただきました。

このようにまとめさせていただいたところでございます。

それに関連して、評価書のほかの部分の修正ですけれども、少し進みますが、24ページ、いちごの試験がございます。今回てんさい②の試験が追加されまして、てんさいの代謝経路についての記載をいたしました。いちごでは認められていない代謝物がてんさいで認められていると、両者の間で違いがございましたので、いちごにつきましても、いちごのデータに基づきまして、新たに代謝経路を追記させていただきました。

更に新しいデータが出たということで、食品健康影響評価の記載、57ページを御覧いただければと思いますが、修正させていただく必要があるかと考えております。

57ページの18行目から21行目は、前回までに御覧いただいていた内容に、腰岡先生から修正いただいた内容を反映したものです。この案ですと、代謝物M14、M15、これはてんさい①で認められた代謝物ですけれども、こちらの情報が残っておりまして、てんさい①の試験は参考資料にするという御判断ですと、食品健康影響評価の判断材料にはしないことになるかと思いますので、新たに23行目から案をつくらせていただきました。

ここでは、代謝物として、M3、M18、M19が認められたと記載させていただいたんですけれども、1点御提案させていただきたいんですが、代謝物M3というのは、いちごで認められたもので、10.6%TRR認められたものなので、このとおり記載しまして、てんさい②で認められたM18、M19は、可食部ではない葉で10%TTR認められておりますので、食品健康影響評価では、可食部で10%TRR以上認められたものということで、整理させていた

だいてはどうかと思います。すみません、事務局案を修正する形になりますけれども、御提案させていただければと思います。

具体的には、23行目から、植物体内運命試験の結果、可食部では未変化のフェンメディファムのほか、代謝物としてM3が10.6%TRR認められたといった記載にしてはどうかと考えておりますが、記載ぶりについて、御意見をいただければと思います。

仮にこのような整理をさせていただきますと、57ページの34行目から、こちらは暴露評価対象物質の記載になりますけれども、これを踏まえて、問題となる代謝物としては、M3についてのみ記載することになります。全体の記載ぶりについても、御意見をいただければと思います。

代謝については、以上になります。

もう一点、毒性については、後ほどでよろしいですか。

○吉田（緑）座長

はい。

○横山課長補佐

以上になります。お願いいたします。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

それでは、先生方、19ページにお戻りください。てんさいの植物体内運命試験についてです。メーカーに問い合わせたところ、（1）のデータは、代謝物も含め怪しいということで、新たにデータを出してもらいました。とても新しいですけれども、これはもともとあったんですか。

○横山課長補佐

評価依頼が来た時点ではなかったんですけれども、つい最近、レポートをアップしたと聞いております。

○吉田（緑）座長

今回、追加でとても新しいデータが出てまいりました。そういたしますと、今度は、今まで出ていなかったM18とM19が出てきます。でも、これはてんさいなので、表17、表18を見ますと、根部なんです。お砂糖にするから、葉っぱの部分ではないんです。そういたしますと、M18、M19は、葉っぱの部分を合わせると10%を超えるようなところもあるけれども、根部ではそういったところはないというのが、事務局の御説明だと理解しましたが、吉田先生、例えば①は参考資料にしまって、新しく出てきた②だけで、これがきちっとしたデータであれば、それでよろしいのかどうかということも含めて、コメントをいただけますでしょうか。

○吉田（充）専門委員

参考資料になった、てんさい①ですけれども、この修正で問題ないと思います。

M12、M13については、データを見ながら構造を考えて、何と間違ったのかと思ったの

ですけれども、一体どこがこの試験はおかしかったのか、結局私もわからないままです。β-グルコシダーゼで切ったらフェンメディファムが出てきたということで、抱合体だと言っているのですが、果たしてそんな抱合体ができるのかどうか。水酸化物になって、それが抱合体になれば、M18、M19が出てくるので、それとの見間違いという可能性もあるのですけれども、そうではなくて、フェンメディファムそのものが出てきた。しかし一体どこにグルコースがくっ付いているのかがわからないということで、この構造はかなり怪しいのではないかとということで、最初は削除しようと思ったのですが、表15のデータもあるので、これは捨てることもないということで、参考資料として残していただいた次第です。

そのほか、てんさい②のほう、新しく追加されたものについては、これでよろしいと思います。

最後の評価のところは、根部つまり可食部にほとんど出てきていません。ちょっと出てきていますけれども、10%TRR以下になっているので、M18、M19は記載しなくても、私はいいいと思います。ただし、一番後ろのほうにある代謝物の一覧表にM12、M13が残っています。

○吉田（緑）座長

先生、何ページですか。

○吉田（充）専門委員

71ページです。ここに本文に記載のなくなった、M12、M13が残っています。

○横山課長補佐

削除いたします。

○吉田（充）専門委員

削除してください。これはM12、M13が何者であるか、かなり怪しいので、残したくないと思っています。

以上です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

先生、これに関連しまして、24ページ、もう審議は済んでおりますけれども、事務局からいちごについても追記していただいておりますが、いかがでしょうか。

○吉田（充）専門委員

これもOKです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

先生にお尋ねしてばかりで恐縮ですけれども、57ページの食品健康影響評価の記載につきましても、新しいデータが出たということで、M12、M13が消えまして、事務局案の23行目から25行目につきましても、修文が出されましたし、あと、34行目から35行目につきましても、M18とM19を除いた形での記載ぶりによろしいですか。

○吉田（充）専門委員

いいと思います。ほかの先生方の御意見も聞きたいのですけれども、てんさいの葉っぱに出てくるものは、可食部ではないので、最後の食品健康影響評価では、無視でよろしいでしょうか。

○吉田（緑）座長

てんさいは、大根ではないから、葉っぱは食べないですね。

○吉田（充）専門委員

食べないです。

○吉田（緑）座長

搾るんですよ。

○吉田（充）専門委員

砂糖を取るんです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。吉田先生からOKをいただいたということで、事務局案で、関連するところの修正をよろしくお願いいたします。

それでは、もう一点、ADIとARfDについては、既にこの剤は設定済みですけれども、追加資料として出てきました、下垂体腫瘍について、御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書（案）の48ページをお願いいたします。48ページのラットの併合試験で、下垂体前葉腺腫が認められましたが、対照群での発生頻度が低いことなどによるものということで、検体投与の影響ではないと御判断いただいたものでございます。その記載ぶりの中で、14行目、背景データの発生率の記載のところなんですけど、もともと9試験で、範囲12～37%という情報があったんですけれども、平均値がなかったので、平均値を確認して、追記するとされていたものでございます。

これに関連しまして、机上配付資料3のとおり、情報が出てまいりました。机上配付資料3の表1を御覧いただければと思いますけれども、9施設のそれぞれの発生率の記載がございます。一番右の枠のところは、検査動物数を全部足した、514に対する腺腫の発生率の総計です。138匹が27%になるという形で、申請者が出てきたものですが、背景データの考え方ということで、各試験ごとの発生率を平均したほうが正しいのではないかと、先ほど座長、副座長に御指摘いただきまして、急遽、計算したものが、表1の欄外の手書きの26.7、四捨五入すると27で、同じ結果となるんですけれども、このような数字が得られましたので、評価書の記載としましては、平均27%と記載したいと考えて、このように御用意させていただいたものでございます。御確認いただければと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

前回、下垂体腫瘍の増加につきまして、この部会の決定といたしましては、数値として

は増えているのだけれども、背景データを見ると、対照群は今回の机上配付資料3で見ますと、12%に近く、高用量群の2,500 ppmで上がったという38%は、一番高い37%に極めて近いので、focalなhyperplasiaも増えておりませんし、投与の影響ではないということだと思いますが、実際、具体的にどのような分布かということで、追加の資料が出されました。

この平均の考え方は、全部をトータルして、トータルの匹数分のトータルで出た腫瘍数という考え方もあると思いますし、一つ一つの試験の平均という考え方もあると思います。私はどちらかというと、一つ一つの試験の平均のほうが、より実際の平均の率に近いと思いますし、できれば標準偏差を出していただくのが、一番イメージしやすいと思ったのですけれども、四捨五入をすると、今回は27%と同じになるということで、事務局が御提案の27%を入れていただいたほうがいいと思っておりますけれども、川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

このままでいいかと思います。

○吉田（緑）座長

三森先生、背景データの表示の仕方なんですけれども、確かに申請者の方は、全試験分の出た数ということもあると思うんですが、本来だとこれは両方出していただくと一番いいんでしょうか。

○三森委員

そうですね。本来は1グループでの発生率を見ていくわけですが、そのトータルの平均ですから、そちらのほうがよいと思うので、両方併記してもらったほうがよいと思います。

○吉田（緑）座長

下垂体腫瘍のように発生頻度が高いものは、同じようになりますけれども、例えば頻度が数パーセントだと、どんどん低くなってしまいます。できれば両方出していただくのとありがたいということを、議事録に残していただけるとありがたいと思います。

先生方から了解が得られたということで、事務局に追記していただいた内容でということになります。

フェンメディファムにつきましては、この2点だけで、あとは全て決まっているということですのでよろしいですか。

○横山課長補佐

そうです。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、もう一回、58ページだけ御確認ください。今回、植物の代謝物のところが若干変わりましたが、ほかは変わりません。

ADIはこのままです。ラットの併合試験からとった、無毒性量の4.6を100で除した0.046で、急性参照用量については、設定の必要はないといった部会の判断になりますけれども、

よろしいですか。

そういたしましたら、こちらにつきまして、この部会での審議は終了したことになりますので、以降は事務局でよろしく願いいたします。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

そうしましたら、評価書（案）を整えさせていただきますして、今日、特に御議論いただいた植物代謝御担当の腰岡先生が御欠席ですので、再度、お手数なのですが、メールで評価書（案）をお送りさせていただきます。全員の先生方にお送りさせていただきますので、もし何かお気づきの点がございましたら、御指摘いただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○吉田（緑）座長

先生方、もう一度、メールでお送りしますが、御担当のところを見ていただきまして、チェックをよろしくお願いいたします。

そういたしますと、次にいきますか。それでは、今日2剤目のクロルプロファムに移りたいと思います。

クロルプロファムにつきまして、経緯を含めて、事務局より御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

小澤先生が御到着でないので、植物から始めてもよろしいですか。

○吉田（緑）座長

よろしくお願いします。

小澤先生が1時間ほど遅くなられるということだったので、よろしくお願いします。

○齊藤係長

それでは審議の経緯から御説明させていただきます。資料3のクロルプロファム、4ページをお願いいたします。

2013年6月に農林水産大臣より飼料中の残留基準設定につきまして、2013年6月に厚生労働大臣からポジティブリスト導入に伴う暫定基準に関しまして、評価依頼がなされております。

7ページをお願いいたします。構造式につきましては、6にお示ししたとおりの構造となっておりまして、カーバメート系の除草剤でございます。

国内におきましては、除草剤として登録されておりますけれども、海外におきましては、主に植物成長調整剤として、ばれいしょの発芽防止に使用されているということでございます。

それでは、植物代謝から御説明させていただきます。15ページをお願いいたします。9行目から2. 植物体内運命試験が実施されております。

1つ目の試験として、春小麦の試験でございます。

放射能分布につきましては、16ページの表8にお示ししたとおりとなっております。

主要成分は、未変化のクロルプロファムでございました。

15ページの22行目でございますけれども極性成分に由来すると、吉田充先生から御修文をいただいております。

また、表8のわらの残留濃度の0.3162の記載につきましては、吉田充先生より、有効桁数を3桁としたほうがよいと御助言をいただきましたので、0.316と修正させていただきます。

続きまして、11行目から、たまねぎを用いた試験でございます。

12行目、吉田充先生より御修文いただいております。

結果につきましては、表9にお示ししたとおりとなっております、主要成分は未変化のクロルプロファムであったということでございます。

17ページの吉田充先生からのボックスに記載がございますとおり、表9の2,610 gの投与量の葉のところでございますけれども、クロルプロファムが1.3%TRR認められております。一方、2つ隣のIにつきましては1.1%、Kにつきましても1.1%TRR認められていることから、主要成分がクロルプロファムであるということまでは言い難いということです。

16ページの17行目、主要成分のところにつきましては最も多く認められた成分と御修正いただいております。

18行目、19行目につきましても代謝物I及びKが僅かにというところの「僅か」は削除いただいております。

続きまして、9行目から、キャベツを用いた試験でございます。

結果につきましては、表10に示したとおりとなっております。

表10の濃度のところでございますけれども、吉田充先生より一部齟齬があるということで、御指摘いただきまして、こちらにつきましては、たたき台では、積算した値を記載させていただいたものですが、抄録の本文中の記述に基づき、同様に修正させていただきました。

18ページの4行目から（4）だいずを用いた試験でございます。こちらにつきましては、詳細が不明ということで、参考資料とさせていただいたものでございます。

事務局よりの2）のところで、代謝物Jにつきまして、アルカリ加水分解後に検出されるとしておりましたが、報告書においては、代謝物Iの分析時に検出されるということでしたので、直接生成した代謝物とされていないことから、評価書（案）には記載していませんでした。

続きまして、18行目から、ばれいしょの試験でございます。

20行目は、吉田充先生より一部御修文をいただいております。

19ページでございますけれども、吉田充先生より、洗浄液につきましては、メタノールを用いているという御指摘をいただきましたので、3行目、5行目は、メタノールで洗浄した旨を追記させていただきます。

また、表11の結果でございますけれども、代謝物Bが塊茎中で36%TRR認められており

ます。

このことにつきまして、25行目のボックス、吉田充先生より、代謝物Bがいずれも10%TRR未満であったとする記述につきましては、参考資料となっているだいの試験を除いても、ばれいしょの塊茎で36%の値があります。ばれいしょ塊茎の表面処理において、Bが36%TRR認められたほかはという修正をしたほうがよいのではないかと御指摘をいただいております、食品健康影響評価は、そのように修文をさせていただいております。

こちらのコメントに関しまして、20ページ、腰岡先生よりコメントを頂戴しております。部位別の%TRRをとれば、Bの値は36%となりますが、全塊茎から見ると、放射能の分布量は2.9%TRRでございます、こちらを考慮しますと、全体では1.04%になるということです。それぞれの部位の放射エネルギーを100%とする、表11の記載の仕方に誤解を招く要素があるのではないかと御指摘をいただいております。

こちらの試験につきましては、JMPRを参照して記載させていただいております。腰岡先生の御指摘どおり、割り戻して再計算したほうがよろしいか、記載につきまして、御教示をいただければと思います。

続きまして、3行目から、好氣的土壤中運命試験でございます。

結果でございますけれども、13行目、クロルプロファム及び分解物Jの推定半減期は、それぞれ11及び25日ございました。

25行目から、土壤微生物による分解試験が実施されております。

26行目、27行目、腰岡先生、吉田充先生より御修正をいただいております。

21ページでございますけれども、1行目、微生物を使った試験ではないので、インキュベートとするほうがよいのではないかとということで、吉田充先生より御修正をいただいております。

9行目から、土壤吸着試験が実施されております、吸着係数は4.13～32.4、補正した吸着係数につきましては、282～666ございました。

17行目から、加水分解試験が実施されております。

結果でございますけれども、21行目から、いずれの緩衝液中におきまして、クロルプロファムは安定でございます、25℃における半減期は1年以上と推定されました。

25行目から、水中光分解試験が実施されております。

こちらは22ページに吉田充先生よりコメントを頂戴しております。波長に関しまして、290未満をフィルターでカットとありますが、波長範囲は300～400とするほうがよいのではないかと御指摘をいただいております。

事務局よりに記載をいたしましたけれども、報告書を確認したところ、光強度測定、実験における照射ともに、290 nm未満をフィルターでカットした波長を用いていたということでしたので、そのままの記載とさせていただき、単位nmを追記させていただきました。

22ページの2行目から3行目、代謝経路でございますけれども、一部、腰岡先生より修正をいただいております。

7行目から、土壌残留試験が実施されております。

結果でございますけれども、9行目、表13に示したとおりの推定半減期の結果が得られております。

16行目から、作物残留試験が実施されております。

クロルプロファムの最大残留値は、いちごの0.008 mg/kgでございました。

こちらの最大残留値につきまして、腰岡先生より御指摘をいただいております。正確な値は不明ではあるものの、とうもろこし、だいずにおきまして、0.02未満という値があるということで、0.008より高い値になる可能性があるかと御指摘をいただいております。

これまでの評価書の記載でございますけれども、検出された濃度のうち、最大残留値を記載しておりましたので、御検討をお願いできればと考えております。

23ページ、畜産物残留試験が実施されております。

1つ目の試験でございますけれども、こちらの結果につきましては、9行目に記載をしたとおり、ブタ及びブロイラーの肝臓等におきまして、全て検出限界未満でございました。

13行目から、泌乳牛を用いた試験でございますけれども、クロルプロファムの残留値は、20行目にございますとおり、脂肪中では最大2.8 µg/g、代謝物Bsにつきましては、最大6.7 µg/g認められたということでございます。

27行目から、③泌乳牛とブタを用いた試験が実施されております。

結果でございますけれども、33行目に記載がございまして、泌乳牛乳汁中の最大残留値、クロルプロファムと代謝物Bsの含量値につきましては、最大で2.31 µg/g認められたということでございます。

環境につきましては、以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

小澤先生、ありがとうございます。今回は変則的ですが、植物代謝から始めたいと思います。

そういたしますと、もう一度、15ページにお戻りください。この剤はポジリス剤ということで、今回、資料が提出されてきましたけれども、私の理解が間違っていなければ、これは必須というよりも、今まで私たちは農薬抄録や海外の評価書等からポジリスの剤は評価をしてきたので、ですから、インポートトレランスとか、もちろん新規のように、申請者がフルセットを出してきてということではないので、評価ができるものを集めて、頑張って評価をすると捉えておりますけれども、事務局、私の捉え方で間違っていないでしょうか。

○横山課長補佐

この剤は暫定基準が設定されている剤ということで、そのような剤につきましては、委員会の決定で、農薬抄録と海外評価書を評価資料として評価いただいているものでございます。普段、報告書が全て出てくるものについては、私たちはフル評価と呼んでいるので

すけれども、新規化合物であるとか、農薬の新たな使用に関して、基準を打つ必要が出てきたとか、そういったものについては、もととなるデータ、報告書まで全部出してもらって、評価をいただいているものでございます。

クロルプロファムは、国内で農薬登録は持ち続けておりますので、一定の申請者の義務があるかと思っておりますので、どうしても評価に必要で、御不明という点があれば、申請者はおりますので、御確認いただくことは可能かと思っておりますけれども、使用するデータといたしましては、農薬抄録と海外評価書を評価資料としていただくとされているものでございますので、そういった前提で御審議いただければと考えておるところでございます。

○吉田（緑）座長

そういうわけなので、抄録を申請してくれたメーカーに何え、何でも出てくるかというと、そういうものではありません。しかも日本では1社だとしても、海外では複数登録のある農薬になるんですね。

○横山課長補佐

そうです。座長のおっしゃったとおり、国内では、保土谷化学というところが登録を持っているんですけれども、海外では、ヨーロッパとアメリカで別の原体があるということで、例えばJMPRの評価のようなときには、一部タスクフォースを組んだり、そういうもので、データをサポートしていると聞いております。ですので、異なるものが海外にあるので、国内の登録用に使っていないデータが、海外評価書に載っているということが発生しているということは、確認できました。

○吉田（緑）座長

そういう剤だということを、先生方には御理解いただいて、評価を進めていただければと思います。

ただ、国内登録は非常に古くて1954年です。私でさえ生まれていません。ちょっとうれしかったです。すみません、余計なことを申しました。

そういう剤ですので、そういうことを踏まえて、海外の評価書と、今回は一応CDで報告書を出していただいておりますけれども、それに基づいて、評価をしたいと思います。

まず植物体内運命試験ですけれども、吉田充先生、丁寧に見ていただきまして、ありがとうございます。

春小麦のところですが、これは「由来する」と入れていただいたということで、よろしいでしょうか。

○吉田（充）専門委員

結構です。

○吉田（緑）座長

続きまして、たまねぎのところは、表9にもかかわると思うんですが、先生から修文をいただいています。こちらについては、御説明をお願いできますか。

○吉田（充）専門委員

事務局からも御説明がありましたように、クロルプロファムが主要成分ということだったのですけれども、17ページ表9の2,610 gの処理量のところで、クロルプロファム1.3に対して、代謝物Iが1.1、Kが1.1ということで、主要とは言えません。最も多いのは確かなので、そういうふうに修文をお願いして、修文されているので、これでいいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。大体同じような数字が並んでいます。

続きまして、17ページからのキャベツですけれども、表10についても、御修正いただいたということになります。

次にだいです。詳細が不明なため、参考資料となっているだいですけれども、こちらについては、代謝物Jが、次の毒性ともかかわってくる、Mのメタクロロアニリンになるんですが、この記載ぶりでよろしいでしょうか。

○吉田（充）専門委員

結構です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

続きまして、ばれいしょです。国内では除草剤ですが、海外ではばれいしょの植物成長調整剤として使われているということで、こちらにつきまして、腰岡先生や吉田先生の修文を踏まえて、事務局がメタノール洗浄液中、あるいは19ページの8行目から10行目について、事務局から修正が入っております。

私は素人でわからないんですが、メタノール洗浄というのが普通なんですか。

○吉田（充）専門委員

それぞれだと思います。アセトンの洗浄の場合もあるし、メタノールもあるし、水もあるしということで、メタノールなので、メタノールと書いたほうがいいと思いました。普通ばれいしょの洗浄というと、水でばれいしょを洗いますので、水ではないんだという、極性が落ちるものですかということを入れておいたほうがいいのではないかと考えて、入れていただきました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

続きまして、19ページは、腰岡先生からもコメントをいただいていますけれども、こちらについて、先生のコメントも含めて、御解説いただけますか。

○吉田（充）専門委員

私も深く気づかないで、さっと数字を見て、10%TRRを超える36という数字が表11のBのところに出てきていたので、これは10%TRRを超えているのではないかという指摘したのですが、後で腰岡先生から、トータルで言うと超えていない、部位別で足すと100になるようにしてあるという御指摘があり、これは私の間違いでした。ばれいしょ全体としては、10%TRRを超えないということなので、腰岡先生の御指摘を踏まえて、全体から

見たTRRに計算し直していただくのが一番よいと思いますが、いかがでしょうか。

○吉田（緑）座長

私はこちらについても素人なんですけれども、吉田充先生が御覧になって、ぱっと間違えるようなものと、私たちはもっと間違えてしまう可能性がありますので、腰岡先生からのコメントにもありますように、表11をモディファイしていただいて、そういった誤解を招かないような形にしていただけるとありがたいと思います。

○横山課長補佐

これは海外評価書のものだったので、もとデータなどに戻れないこともあって、割り戻しまではやりませんでした。というのは、代謝物の分析部位として、ファーストレイヤーもありまして、そちらは残留濃度をとっているんですけれども、代謝物の分析の結果がないんです。ですので、単純に割り戻してしまっているのかどうか悩んだもので、そこまではやりませんでした。

ただ、今、吉田座長に御指摘いただいたとおり、どの群でどのぐらいの放射能が認められていて、今、36%出ている塊茎だと、放射能の量がわずかということがわかるような表の構成にして、本文中の記載ぶりについても、この部分だけだったら、これだけ出ているけれども、全体からしたら、大した量ではなかったということがわかる、本文の記載にするという整理でよろしいですか。

○吉田（充）専門委員

そのようにお願いいたします。

○吉田（緑）座長

もう一度、事務局で整理し直していただいて、腰岡先生と吉田充先生に御確認をよろしくお願いいたします。

続きまして、土壌中の運命試験、20ページからになります。こちらにつきましては（2）の土壌中微生物による分解試験で、土壌中の微生物の名称を御修文いただいたということで、よろしいでしょうか。

吉田先生、土壌中の運命試験については、その点だけでよろしいですか。

○吉田（充）専門委員

あと、微生物の酵素を使ったので、微生物そのものではないので、「培養」を「インキュベート」に直していただいたということで、それでいいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

続きまして、水中の運命試験につきましては、事務局から先ほど御説明がありましたけれども、270についてnmと入れたのと、あと、吉田先生から、300~400と書いてあるけれどもというコメントがありましたが、こちらについてはいかがでしょうか。

○吉田（充）専門委員

私が見間違ってしまったと思うのですけれども、どこを見たのか、今、フォローできな

くなっています。

○横山課長補佐

それでは、もう一度、事務局でも確認いたしまして、校正に用いたものが、この波長だということであれば、今のままでよろしいですか。

○吉田（充）専門委員

それでいいです。実際に照射したものがこれであれば結構です。

○横山課長補佐

それでは、そのようにいたします。

○吉田（緑）座長

事務局は、この点についても、結果を吉田先生にお伝えください。

続きまして、6. 作物残留試験になります。こちらにつきまして、腰岡先生からコメントがありましたけれども、事務局から御説明があったということで、吉田先生、こちらはいかがでしょうか。

○吉田（充）専門委員

このところは、私も気になっていました。実際にきちんと決まった値としては、**0.008 ppm**が一番高い値になるのですが、それより高い定量限界の試験があつて、でも、値がきちんと決まっていないから、これでいいと思ってスルーしていました。腰岡先生はしっかりそこを指摘されたので、このような事例について、これまでどう記載してきたのかということが気になりました。事務局からはきちっと決まった値で、最も高い値を記述するというので、私としては、それならそれでもいいと思います。幾つ以下というのは、0にかなり近い値かもしれないということで、今までずっとこれでやってきて、他に適切な記載の仕方がなさそうなら、これでもいいと思っています。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

0.2以下というのは、どのくらいかというのが、わからないですね。

○吉田（充）専門委員

そうなんです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

○吉田（充）専門委員

もし他の方法を考えるとすると、ただし書きとして、定量限界はこれこれの試験もあるみたいなことを、括弧に入れて記述するかどうかです。

○横山課長補佐

そうしましたら、検出されたものは、いちごのみであり、**0.08 mg/kg**であったといったように、検出事例であることがわかるようにいたします。

○吉田（充）専門委員

それでもいいと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。それでは、そのように修文をお願いいたします。

植物代謝の最後、畜産物の残留試験ですけれども、こちらについては、先生から特にコメントをいただいていないようですが、これでよろしいですか。ありがとうございます。

そういたしましたら、動物に戻りますけれども、植物のほうで、話し合うのを忘れていたということがございましたら、吉田充先生、お戻りください。

それでは、先生方、評価書を戻っていただきまして、8ページになります。動物体内運命試験につきまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○齊藤係長

それでは、資料の8ページをお願いいたします。

ラットの1本目の試験が実施されております。こちらにつきまして、22行目、細川先生より、投与後の血中濃度推移のデータがありませんが、動物体内運命試験の基本となるデータなので、申請者に問い合わせただけでないでしょうかと、コメントをいただいております。

申請者へ当該試験を所持しているか確認したところ、所持していないという回答をいただいております。

これまで評価した剤の中では、血中濃度データがないもので、ADIを設定した剤がございました。

また、本日の机上配付資料2でございますけれども、親委員の先生から文献データとして、血中の推移が多少わかるものがあると御提供いただきました。

後ほど、この取り扱いにつきまして、御検討をお願いできればと考えております。

○横山課長補佐

データを御説明しますと、机上配付資料2の5ページ、6ページにTABLE 2、TABLE 3とございまして、抄録に載っているデータですと、臓器内分布が168時間のデータ、最終と殺のものしかないんですけれども、これですと、時間を追ってと殺しておりまして、血液の割合もわかるようになっておりますので、ここらへんで体内の分布の減衰の状況などが把握できるものかどうか、既に評価書に記載しているデータとあわせて、御検討いただければと思います。

○齊藤係長

続きまして、吸収の結果でございます。24行目から、低用量群で少なくとも90.5%、高用量投与群で90.3%と算出されております。

30行目から、分布の結果でございます。

結果につきましては、9ページの表1のとおりとなっております、一番高い濃度が全血で認められたという結果でございました。

11行目から、代謝の結果でございます。

結果につきましては、10ページの表2に示したとおりでございまして、Bs、Gs、また糞では主にBが認められております。

2行目でございますけれども、遊離体、網かけにしているところでございますが、細川先生から、こちらの意味がよくわからないというコメントをいただきました。

事務局より記載をしましたが、抱合化を受けていないクロルプロファムまたは代謝物ということで、記載をさせていただきました。

また、小澤先生から、2行目から3行目の御修文をいただきまして、こちらの御修文のとおりになりますと、遊離体の記載は削除されることになります。

7行目でございますけれども、細川先生より一部御修正をいただいております。

11ページの排泄の結果でございます。

呼気中の排泄が検討されてございまして、結果につきましては、8行目、0.02% TAR以下でございました。

尿及び糞中の排泄につきましては、表3に示したとおりでございまして、主に尿中へ排泄されたということでございます。

21行目、事務局より記載をさせていただきましたが、以降、ラットの2本目の試験、3本目の試験がございます。こちらにつきましては、文献報告を引用しているもので、詳細は不明な点があるため、参考資料とさせていただきます、先生方に御検討をお願いしておりました。

12ページのボックスでございますけれども、杉原先生、小澤先生から、参考資料でよいという意見、細川先生からは参考資料でよいとも思いますが、新しい結果があるということで、削除しても問題ないと御意見をいただいておりますので、取り扱いにつきまして、御検討をお願いいたします。

12ページの2行目から、ラットの2本目の試験です。こちらは詳細が不明なため、参考資料とした試験となっております。

13ページの結果に関しまして、4行目のボックス、杉原先生より、投与量の単位につきまして、確認をお願いしますとコメントをいただきまして、報告書等を確認したところ、1匹当たりの投与量ということでしたので、単位を修正させていただきます。

6行目から、ラットを用いた3本目の試験が実施されてございまして、こちらの試験につきましても、詳細が不明のため、参考資料とさせていただきます。

14ページから、ヤギの試験でございます。

こちらの結果につきましては、表5に示したとおりでございまして、10% TRR以上認められる代謝物としましては、乳汁中でBsが認められたという結果でございました。

20行目から、ニワトリを用いた試験でございます。

結果につきましては、15ページの表6、表7に示したとおりでございます。10% TRRを超える代謝物としましては、卵白でEs、卵黄中にBsが認められております。

動物体内運命試験につきましては、以上になります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございました。

8ページにお戻りください。この試験はもともと非常に古いこともあって、いつものように血中濃度等のものはないのですけれども、机上配付資料2といたしまして、公表は1974年ということで、こちら余り新しくはありませんが、TABLE 2に体内の分布量が書かれているということで、親委員の先生からいただきました。

先ほどもお話したみたいに、これは厳しく尋ねることができない剤になるということをお含みおきいただきながら、吸収等のデータをどう書き込むか、御提供いただいた文献を組み込むことができるのか、これは文献データなので、難しいのかというところなんです、細川先生、いかがでしょうか。

○細川専門委員

これは、今、見たばかりなので、TABLE 2とTABLE 3の違いがよくわかりません。ブラインドのデータがTABLE 2とTABLE 3ですごく違います。何が違うんですか。

○横山課長補佐

失礼しました。TABLE 2はプロファムで、TABLE 3のほうがクロルプロファムでした。すみませんでした。私が理解できていませんでした。ありがとうございました。

○吉田（緑）座長

TABLE 3です。クロルプロファムです。

恐らく一番基本的な情報だと、吸収が早いのか、遅いのかとか、分布はどうなのかというところ、ある程度毒性と結び付くことが、資料から得られるかどうかというのが、最低ラインになってしまうかもしれません。

○細川専門委員

TABLE 3のブラインドのデータを見ると、速やかに吸収されて、速やかに排泄されるという、きれいなデータです。ブラインドのデータだけを並べても、少し意味があると思います。こちらで計算してもいいのですが、そこまでやる必要も無いと思います。これだけあれば、いろんなものを求めることができますし、データとしては、きれいなデータです。

○吉田（緑）座長

あと、これは文献データですので、文献のクオリティーというか、いろいろあると思いますので、それを参考資料として、文献データではあるがということで、この評価書に組み込むことができるかどうかというところを、先生方に御判断いただいて、今日はせっかく先生がお二人もおそろいなので、文案を考えていただければ、大変助かります。すみません。文献なので、使えないという御判断ならば、それはそれで、そういうものもあると思います。

○横山課長補佐

山添先生からいただいた御意見としましても、古いデータでもあるし、これを評価書に載せなさいということではなくて、こういうプロファイルのものだということも参考にし

つつ、今、得られているデータを見ていただいてはどうかという感じで、いただいたものです。補足させていただきます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういうことでして、今、細川先生からも、吸収は速やかな文献だとありました。

次は分布ですが、分布としては、表1で、全血にきているということです。

代謝ですけれども、表2で、主に尿中に排泄されるようですが、Bsは非常に高用量出ていまして、毒性のところでも、この剤は非常に高用量ではありますが、溶血性貧血が出ますものですから、できれば代謝マップで御説明をいただけると、私たち毒性を見る人間としては、ありがたいと思います。どこかに代謝マップがあったと思います。抄録の14ページです。どちらがいいですか。IPCの14ページですか。一番最後ですか。

○細川専門委員

31ページです。

○横山課長補佐

代謝の19ページのほうが、新しいデータに基づく情報かもしれません。すみません。

○吉田（緑）座長

抄録の14ページにも動植物等とあります。いっぱいあります。みんな同じなんですか。

それでは、簡単な代謝経路を御説明いただけると、ありがたいです。毒性のほうからの希望として申し上げますと、3-クロロアニリンというのが、メタクロロアニリンになると思いますので、そのあたりも含めて、動態のところをよろしく願いいたします。

代謝の85もあるんですね。いっぱいありますね。

○細川専門委員

85は動植物を全部合わせたものですね。

○小澤専門委員

動植物を全部合わせたものです。これも確かに参考にはなと思います。

○吉田（緑）座長

代謝の19ですね。

○小澤専門委員

私が遅参したために、順番を変えていただいたみたいで、ありがとうございます。

それでは、評価書たたき台の表2の代謝物の多いところを拾いながら、説明すればいいと思います。

評価書9ページですが、未変化体は、糞中でちょっとだけ出てくるようですけれども、尿中では認められなかった。ということは、広範に代謝を受けると読める。そういうことを念頭に置いた上で、読み進めていくと、主要な代謝物としては、Bということですので、IPCの抄録の代19を見ますと、Gというのは、3-クロロアニリンを経て、アニリンの位置

から見て、パラ位に水酸化が起こり、どちらがどちらかわかりませんが、今度はアニリンの一级アミノ基のところに、アセチル抱合が起こる。これは2カ所が代謝されているわけですから、どちらがどちらということは、簡単には言えないんですけども、結果的にはGが出てきます。ごめんなさい。Bです。

原体のアミノ基がついているところに対して、パラ位に水酸化が起こる。これは恐らく体内のシトクロムP450がやっているんだと思いますけれども、それでBができる。それから、硫酸抱合が起こるんです。ということは、一般的にフェノール性の水酸基というのは、グルクロン酸抱合酵素とか、硫酸抱合酵素としては、大好きな、得意な構造なんです。ですから、両酵素による、それぞれ硫酸抱合体とグルクロン酸抱合体、右と斜め下に進む経路が量的に非常に多く、そういう代謝物が出てくるということで、いいんだろーと思います。特にサルフェート、硫酸抱合体が多いんですか。Bsです。Bgはほんのちょっとなんです。

○吉田（緑）座長

BsはBのすぐ右側ですね。

○小澤専門委員

はい。

いろんなところを見ていただくことになりますが、評価書の表2の静脈内投与の雄の尿の一番末席にいる、Bgというのが、グルクロン酸抱合体ですね。

○細川専門委員

そうです。

○小澤専門委員

これが斜め右下にいったグルクロン酸抱合体ということで、フェノール性の水酸基に対しては、硫酸抱合酵素の K_m が低くて、 V_{max} で高いとか、そういうことになっているんでしょう。

次にいきますと、糞中の代謝物としては、修文を提案させていただきましたが、大部分が遊離体でありというのは、細川先生がおっしゃるように、私も変だと思いました。もとの文章は代謝物は大部分が遊離体であり、代謝物B、C及びGが認められると書いてあったんです。B、C、Gということは、Bは先ほど説明したもので、Cはどこへいくかというと、IPAから上、Iを経て、斜め右のCです。Iというのは、アミノ基の側鎖の $-CH_3$ の部分が水酸化を受けている。これもシトクロムP450によるものだと思いますけれども、こういうアルキル基、脂肪族アルキルの水酸化というのは、またシトクロムP450が比較的効率よく代謝をする反応です。

そこから更に二級アミノ基に対して、パラ位のところの水酸化が起きている。これがCです。こういう経路によく流れているのが、B、Cです。

それから、アセチル抱合体のGというのは、変なところに飛ぶんですけども、問題にしてしらっしゃるクロロアニリンを経て、今度はアニリン、一级アミノ基が出てきたとこ

ろのパラ位に水酸化が起こって、更に一級アミンがアセチル化されている。それがGであります。

ついでに私の修文も説明させていただくと、最初にこれを見て、何を言っているのか、よくわかりませんでしたけれども、抄録にもこの文章があるので、恐らく抱合代謝物、硫酸抱合とか、グルクロン酸抱合以外の代謝物をうっかり遊離体と書いてしまっているんです。抱合というのは、アルキル基の水酸基とか、フェノール性水酸基に硫酸とか、グルクロン酸を抱き合すという意味合いになっています。だから、それが抱き合わさっていない代謝物を遊離体と、ついうっかり言ってしまったんです。だけれども、一応代謝のことをやっている人間から見ると、Gというのは、N-アセチル抱合体なんです。アセチル基は、結局アセチルCoAという、非常に重要な生命をつかさどるアセチルCoAのアセチル基が、まさに代謝マップに書かれている・CO-CH₃として転移されているわけですから、これは紛れもなく抱合体なので、遊離体という書き方は、大体代謝のことを言うのに、細川先生もたंबく非結合型のことですかとおっしゃっていますけれども、遊離体という言い方はしないので、直してしまいました。そういう経緯で、代謝物として、水酸化体であるB、Cと、N-アセチル抱合体のGという書き方に直させていただいたということです。いろんなことを申し上げてしまいましたけれども、まとめますと、代謝経路としては、水酸化とそれに次ぐ硫酸抱合、あるいはグルクロン酸抱合というものが起こりやすいということです。そういうふうを考えていきますと、Iにいて、つまり水酸化が側鎖に起こって、その後、また水酸化が起こったCというもののとか、Bにいて、フェノール性水酸基が生成して、硫酸抱合とか、グルクロン酸抱合は少ないみたいですけれども、硫酸抱合にいった経路です。それから、アミド結合が切れて、これはアミラーゼだと思います。細川先生、これはアミラーゼですね。

○細川専門委員

エステラーゼかもしれません。

○小澤専門委員

アミラーゼ、ないしはエステラーゼという加水分解酵素で加水分解をされて、一級アミンが遊離して、一級アミンのパラ位に水酸化が起こるとともに、一級アミノ基にアセチル抱合が起こった。それから、IPAからアミラーゼで切れて、問題の3-クロロアニリンができた。そこからN-アセチル体ができている。量的には、Jというのは、結構よく代謝されるから、そんなにないのですね。

○吉田（緑）座長

J自身は本当に少ないです。

○小澤専門委員

それはある意味当然かもしれません。

○吉田（緑）座長

ほとんど最後にsがついたものだけが残ってくるということです。

○小澤専門委員

恐らくJが一旦できてはいるんでしょうけれども、Gにいて、速やかに抱合体にいくので、Gsとか、Ggは、例えば静脈内投与ですから、いきなり全身循環にいて、その後、肝動脈から肝臓に入って、そこで代謝が起こるんでしょうけれども、そういう経路でも、Gの関連代謝物であるGsは19%も出ています。それから、経口投与でも尿でGsが18%、19%出ています。あとは、反復投与では16%とあります。Bにいく経路も捨て難いではないけれども、量的には多くなっているようですが、Gsが出ているということは、確実にJを通っていると思いますので、これは毒性学的には十分注意しながら、考慮していかなければいけない、そんなところでよろしいですか。

あとは、細川先生に補足をしていただければと思います。

○吉田（緑）座長

細川先生、お願いします。

○細川専門委員

マップで、EからGの経路もあり得ます。

○吉田（緑）座長

Eは下ですね。

○細川専門委員

下ですが、そうすると、EはまたBを通っていますので、先ほどの小澤先生の御説明からいくと、矛盾することもあります。3-クロロアニリンはかなりの量ができていることは確かだと思います。ですから、そういう意味で、あとの毒性の問題と中間代謝物の問題というのは、結び付いてくると思います。代謝についてはいろいろな経路を通るので、必ずしもここを確実に通るとは限らない部分もありますが、Jはかなりの量が、できていると考えても良いと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

○小澤専門委員

ごめんなさい。今のEですけども、Eの一級アミノ基があるので、やはり血液毒性は考慮しなければいけないのかもしれませんが、そう思いました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

あと、御修文の点、10ページの遊離体の記載につきましては、小澤先生に直していただきましたけれども、細川先生、遊離体という用語は間違いだということで、よろしいでしょうか。

○細川専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

私はJのコースは余りないと思っていたんですが、結構出ているということです。そのかわり、そこにとどまることは余りなく、すぐ硫酸抱合、サルフェートなりになってしまうことが多いということですね。でも、ここを通るということはよくわかりましたので、ありがとうございました。

○小澤専門委員

メトヘモグロビン血症などにはなるんですか。

○吉田（緑）座長

松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

単体では見ていないんですけれども、後の毒性で出てきますが、メトヘモグロビンがでます。

○小澤専門委員

わかりました。それだったら、非常にリーズナブルではないかと思いました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

ただ、どちらかというところ、反復投与で強く出るということで、そのあたりが、急性参照用量とのかかわりのところになってくると思います。

主な排泄経路は、今回は尿だということです。

次に11ページ、12ページに移りたいと思いますが、ラットの試験が3つあるのですが、残りの（2）と（3）は古いということで、今日御欠席の杉原先生より、参考資料ではいかがでしょうかという御提案があつて、小澤先生はそれでいいのではないですかということですが、細川先生は古いので、削除でもということでした。実際、同位元素をくっ付けた場所が若干違うこともあるのですが、参考資料扱いということではよろしいですか。細川先生は、やはり古いから要らないということでしょうか。

○細川専門委員

参考資料でもいいと思うのですが、まだ詳しく完全に見ていないものですから、代謝物とか代謝経路が矛盾していたら良くないと思っています。31ページと18ページの代謝経路の差もあつて、これはどちらが正しいのか不明ですが、全く違う代謝マップになっていて。要するに代謝物が少ないから、当然マップが違って来る可能性がありますので、それを参考資料としてしまうのは、どうかと思います。あくまでも参考程度の資料ですということであれば、いいのですが、要するにこちらの新しいデータと古いデータで矛盾してしまうと、違うものが出てきてしまうので、それがちょっと心配でした。私自身も詳しく見る時間はありませんでした。

○吉田（緑）座長

今日はまだ時間がございますので、先生に見ていただきまして、小澤先生とディスカッ

ションしていただいて、もし齟齬があるようなところがあれば、今日御指摘いただければ、大変ありがたいと思います。

○細川専門委員

ほかのところをやっている間に見たいと思います。

○吉田（緑）座長

それでは、ここはペンディングということで、参考資料程度の扱いということで、一応残しておきたいと思います。後で御修正ください。ありがとうございます。

続きまして、14ページ、ヤギに進みたいと思いますけれども、ヤギでもやはりBsということなので、Cも出るし、乳汁はかなり水酸化して、Bにあって、Bからまた硫酸抱合するということが多いようです。

ただ、次のニワトリ、14ページの（5）は若干違って、表7、15ページを御覧ください。これは卵黄と卵白で、Esという、Bsだけではないものが出てきますけれども、やはりこれもsがついているので、硫酸抱合というのが、今回の特徴のようです。

吸収は早く、いろいろな臓器に分布して、最後の食品健康影響評価のところに行きますけれども、主な経路としては、Bからの硫酸抱合化、Iからの硫酸抱合化、Jを経てGになって硫酸抱合化するというので、一部下について、Eにいく経路もあるかもしれないという理解でよろしいでしょうか。

○細川専門委員

尿中排泄率が多いということで、これは吸収率が極めて高い剤で、もしこれが薬だったら、喜ばしいものです。

○吉田（緑）座長

吸収が早くて、排泄も早いというのはいいですね。ありがとうございます。

そういうことで、動物と植物が終わりまして、次は毒性にいくのですが、一旦ここで10分ぐらい休憩をいたしまして、3時半から毒性に行きたいと思います。ありがとうございます。

（休 憩）

○吉田（緑）座長

それでは、毒性のところから進めたいと思います。よろしくお願いします。
どうぞ。

○細川専門委員

今、小澤先生と検討した結果、参考資料扱いで矛盾がないということがわかりました。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。そういたしましたら、②と③につきましては、参考資料ということで、記載をしたいと思います。

それでは、毒性の御説明をよろしくお願いいたします。

○齊藤係長

それでは、24ページから御説明させていただきます。

5行目から、一般薬理試験が実施されておりまして、表14に記載のと通りの結果が得られております。

25ページから、急性毒性試験が実施されております。

こちらの結果は、表15に記載をしたとおりでございまして、観察された症状でございまして、眼裂低下のところにつきまして、松本先生から、こちらは記載がありますかとお問い合わせをいただきまして、報告書から記載をさせていただきました。

佐藤先生より、本文に相違ありませんが、表現につきましては、眼瞼下垂に統一してはと思いますとコメントをいただきまして、先ほど親委員の先生からも、眼瞼下垂が適切ではないかとコメントをいただきました。

吉田緑先生より、代謝物J、メタクロロアニリンでございまして、こちらの急性毒性のデータがありそうですと、コメントをいただきました。

事務局より記載をいたしました、表16としまして、机上配付資料1として、本日お配りしております、NTPレポートに急性毒性試験の結果がございましたので、記載をさせていただきました。

こちらは、申しわけありませんが、6行目の表題の表番号がずれておりまして、以降の表番号もずれておりました。申しわけございません。後ほど修正させていただきたいと思っております。

結果につきましては、親化合物よりは強い毒性影響が見られているということでございました。

27ページ、イヌを用いました、単回経口投与毒性試験が実施されております。

こちらの試験につきましては、現在、たたき台案の中で、ARfDの設定根拠試験としている試験でございます。こちらの試験につきましては、農薬抄録に記載がございまして、JMPRを参照して記載をしたものです。

こちらはデータの入手ができないか、吉田先生より御指摘をいただきまして、申請者に事前に確認したところ、データの所有権はないということでございましたが、データの入手につきましては、現在、確認中であると回答をいただいております。

6行目から8行目、吉田緑先生より修文をいただいております。

結果でございまして、10行目から、メトヘモグロビンの増加が認められておりますが、JMPRのほうでは、わずかな変化であり、毒性学的な意義はないと判断しております。こちらの判断を支持したという記載とさせていただきます。

表18でございまして、佐藤先生より、後肢歩行困難につきましては、別の項目として記載立をするよう、修正をいただいております。

125 mg/kg 体重以上で強大脈とされていた所見につきましては、吉田緑先生からは強い

拍動、松本先生からは拍動、佐藤先生からは強脈拍と御修文案をいただいております。また、川口先生より、適切な用語の検討が必要とコメントをいただいております。

125 mg投与群の活動低下につきまして、吉田先生から、125 mg 体重のみと御追記をいただいております。

このことに関しまして、28ページの事務局よりのボックスでございますけれども、活動低下につきましては、JMPRでは125 mg投与群では3/4例、625 mg投与群では2/4例に認められたとの記述がございますので、再度、御確認をいただければと考えております。

続きまして、3行目から、ニワトリを用いました、急性遅発性神経毒性試験が実施されておりました、急性遅発性神経毒性は認められなかったという結果でございました。

13行目から、眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験が実施されております。こちらにつきましては、眼粘膜に対して軽度の刺激性、皮膚に対する刺激性は認められなかったということでございます。

皮膚感作性につきましては、軽微な感作性が認められたということでございます。

急性毒性につきましては、以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

薬理試験からですから、24ページにお戻りください。一般薬理試験が行われています。このデータについては、農薬抄録に記載されております。こちらは比較的古くなくて、1992年ですけれども、まあまあ新しい試験となります。かなり高い用量まで、影響は認められていないという結果になっております。

続きまして、25ページ、急性毒性試験です。こちらは原体のクロルプロファムの急性毒性試験の結果が、表15に記載されております。死亡は出ていないのですが、症状は出ているということで、先生方からコメントをいただいております。

表15のSDラットを用いた経口投与で、眼裂低下につきまして、佐藤先生より眼瞼下垂はどうでしょうかということだったんですが、松本先生、いかがですか。

○松本副座長

多分眼を細めるというか、そういうことだと思うので、佐藤先生が言われる眼瞼下垂ということで、特に異論がなければ、これでどうでしょうかと思います。

○吉田（緑）座長

よろしいですか。

○川口専門委員

大丈夫です。そちらのほうがいいと思います。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、眼瞼下垂という用語に直したいと思います。ありがとうございます。

それと、今回、代謝物のメタクロロアニリンの毒性のことが気になったものですから、

事務局にお尋ねしたところ、NTPのデータをつけ加えてくださいます、その結果が26ページに出ております。後を御覧いただければおわかりのように、今回は特に発がん性等、重大な懸念となるような毒性は出ていないのですが、1つ、急性毒性の強さだけを比較いたしますと、親化合物よりも強いLD₅₀の値が出ています。ただ、先ほど代謝マップでお示しいただきましたように、そこは通るのですが、恐らくそこはかなり短時間で通って、水酸化なりをされると、今回は理解いたしました。こちらについては、最後に総合的に判断をしたいと思います。結果としては、こういう結果です。

先生方に少しお諮りしたいのですが、表17のメタクロロアニリンの結果ですけれども、ネコのデータは削除でよろしいのではないのでしょうか。ネコの経皮と27ページにネコの吸入がありますが、ネコは急性毒性試験として使うのは、余り一般的でないし、ネズミと並んでいると、とても相性はいいのですが、申しわけございませんが、削除でよろしいでしょうか。ありがとうございます。

次に27ページ、単回投与の毒性試験のイヌです。これは2003年の試験です。こちらの試験はJMPRだけになります。抄録をいただいたメーカーでは、このデータを持っていらないということですが、

今回はJMPRの資料が別の会社からのもので、詳細はこれ以上わからないのですけれども、単回投与であることは明らかなのですが、試験期間がJMPRの資料から読み取れないんです。少なくとも5日目まで測っているというのはわかるんですが、恐らく単回なので、1週間だと予想はしているのですけれども、期間はわからないということで、どこかにそれを記載しておいたほうがよいのではないかと。これだけを読むと、通常の2週間の試験のように思われてしまうと思っています。

この試験は、恐らく急性参照用量を決めるためですけれども、急性参照用量を評価するためというよりも、単純に単回投与の毒性試験と書いたほうがリーズナブルだと思うんですが、よろしいでしょうか。

小まめに単回投与して、かなりの頻度でメトヘモグロ빈を測っている。ただ、その結果につきましては、資料5になりますけれども、2005年のところに記載をされています。恐らくメトヘモグロ빈の値というのは、110ページのTABLE 2の値になるのではないかと考えています。

事務局から、27ページ10行目から12行目に、毒性としては、表18に書いてあるようにあるのですけれども、メトヘモグロ빈については、毒性学的意義がないと判断して、支持したという原文をいただいているんですが、この部分は急性参照用量の設定にかかわるところなので、血液が御専門の松本先生からまず御解説をいただいて、みんなで検討したいと思います。松本先生、お願いします。

○松本副座長

今、急性参照用量という言葉が出てきたんですけれども、やはり単回投与試験は、急性参照用量の設定をすることが念頭にあると思います。急性参照用量をメトヘモグロ빈を

指標として決めるときには、4%を超える値という1つの判断基準がありまして、そのへんの数字を考えながら見ていくと、確かに数値は動いているんですけども、いわゆる毒性影響とはしないという見方になるということで、よろしいのではないかと思います

○吉田（緑）座長

TABLE 2になりますか。

○松本副座長

そうですね。625 mgのところを見ていただいたらいいんですけども、そこで一番大きいものが0.35という数字になっているかと思います。125のところは、ほとんど動いていないので、JMPRがそういう判断をされたんだと思います。

○吉田（緑）座長

先生、625も動いていないんです。

○松本副座長

これを見たときに、コントロールが0なんです。測定法のことをいろいろと申し上げるのは、心苦しいんですけども、メトヘモグロ빈は、通常1%弱といいますか、一般的に存在するものなので、この測定値を見ていて、随分気になるところだったんです。それをまず御紹介して、625 mgの有意差のついたところは、上昇したという見方でいいと思うんですけども、それ以外は影響がないところです。

○吉田（緑）座長

先生、1点確認したいのですが、JMPRは625も含めて影響としていないということですね。評価書（案）の10行目、11行目の記載ぶりからいうと、JMPRは全てのメトヘモグロ빈の動きを毒性学的意義はないとされたと読めるんですけども、それでよろしいですか。松本先生は、625は、ひょっとしたら出ている可能性があるのではないかとということですか。

○松本副座長

可能性はあると思います。

○吉田（緑）座長

そうなってくると、もし625について、この部会で毒性の可能性があるとするならば、そこは記載を変えないといけないと思うんですけども、125については、投与の影響が、毒性学的意義のある変動とは思われなかったが、625については、こうこうこういう理由により、毒性への影響が否定できないと考えたとして、表18にも入れることになると思うんですが、松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

最初に申し上げたように、0のところをどう解釈するんだろうというのが、私もこの表を見たときに驚いたんですけども、ただ、パーセンテージということなので、0.35という数字だけからすると、影響ではないという見方はもちろんあるんですが、通常0.8%台存在するものが、コントロールといいますか、ずっと0になっていて、それをどう解釈する

んだらうということがあります。この表は見にくいところがあるんですけども、最初に申し上げたように、判断基準の4%を出せば、JMPRが言っている影響としなかったというのは、全くそのとおりだと思います。ですから、ここを皆さんがどうお考えになるか。

コントロールがもうちょっとちゃんとした数字ですと、一切関係ないという話になってしまいうんですけども、メトヘモグロ빈をタイムコースで測っていくと、まさにこういう動きをするんです。3～6時間ぐらいが一番高くなる動きをしているわけなので、そこをどう判断するか。

煮え切らない話をしてしまいましたけれども、パーセンテージだけで見るのであれば、額面どおりという言い方は変ですけども、数字どおり見るのであれば、4%には全く届かないということなので、変化ではない。ただ、2時間あたりから6時間あたり、10時間あたりまで動いているのは事実であって、もちろんメトヘモグロ빈は生成されていることになると思います。

○吉田（緑）座長

松本先生、ありがとうございます。

川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

111ページにコメントというか、否定している根拠になるような文章がずらっと書いてあります。やはり4%を否定の根拠にしているように見えるんですけども、そこを重要視して、あと、先生の経験から、測定不安定さも加えられるところがあるので、難しいですけども、4%未満での話を重要視して、毒性学的意義は余りないと捉えるほうが良いという気がします。

○松本副座長

1点加えさせていただくと、机上配付資料1にクロロアニリンのデータが示されていて、51ページを御覧いただきたいんです。

○吉田（緑）座長

机上配付資料1の51ページです。

○松本副座長

この表は、もちろんこの検体ではなくて、クロロアニリンを投与しているんですけども、雄だけ御説明しますけれども、一番上にメトヘモグロ빈がg/dLで示されていて、コントロールが0.15になっています。今、パーセントの話をしているので、戻しますと、下にヘモグロ빈の量があって、これを分母にして割り算しますので、おおよそ0.9%という数字になるかと思います。このデータはいいデータだと思います。

これにクロロアニリンを用量段階で加えていきますと、10 mgから有意差がついて、メトヘモグロ빈が上昇するんです。メトヘモグロ빈は有意に上昇しますが、貧血はないんです。貧血影響は出ていない。どこが出ているかというと、80 mgのところから、ヘマトクリットとか、赤血球数が有意に減少してくるんです。このときのメトヘモグロビ

ンはというと、0.79ということなので、これをパーセントにすると、おおよそ9%ぐらいだと思います。

ここが非常に大事なところで、もう一つ下の段を見ていただくと、0.44になっています。これが大体2.7%なんです。ですから、4%という急性影響の判断基準は、偶然ですけども、この資料からもおおよそ貧血を惹起するパーセントになるということなんです。

話が戻りますけれども、4%はそれで説明がつくんですけども、今、話題になっている110ページのデータは、やはりコントロールが0と言われてしまうと、0.35は何だろうかと、下にシフトされた数字だと0.35も気持ちが悪い数字だと思います。そういう意味で、煮え切らない話をしているんです。ですから、最終的にはJMPRが判断されていることで、そう問題ないというところにくるので、どうでしょうかと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

今回、事務局に御用意いただいたNTP試験が、別の意味で非常に役に立っていて、確かに対照群の値が、今回のJMPRの提出資料だと、ほとんど0が多いんですが、これは評価書評価の基本で、生データには戻れないので、どこかでどちらかを選ばざるを得ないということになると思います。

ただ、1点確認したいのですが、今回、貧血はイヌでは全ての群で、単回投与では認められていないということなんです。貧血がないというところは、1つのポイントだと思って、私は見てきたんですけども、そう思いますと、今回、ラットのデータで、9%というメトヘモグロ빈の上昇率がある場合は、そこでは既に貧血が出ているということです。ラットではなくて、マウスです。

川口先生としては、いろいろわからないところはあるけれども、JMPRの4%という判断基準を尊重したらどうか、支持したらどうかという御意見です。

松本先生としては、気持ち悪いところがあるけれども、4%という基準自体はリーズナブルではないかということです。

よろしくお願いします。

○川口専門委員

もう一点、確認ですけども、イヌとマウスのところを考えても、4%というのは、基準になる数値なんですか。

○松本副座長

今の質問にお答えする前に、ヒトの話をしたらいいんだと思います。ヒトの臨床上のメトヘモグロ빈血症というのは10%です。日本のテキストではそう書いてあるんです。10%を超えないと、顔色も変わらないし、何も起こらない。ところが、WHOが調べた資料では、8%ぐらいから影響があったという事例があるという紹介があったと思います。

今、お話をしているのは、イヌで4%だったと思うんですけども、結局コントロール値といいますか、背景値からしますと、動物が小さいほど、赤血球の寿命が短いので、メト

ヘモグロビンは、できにくくなるのです。ですから、マウスのときに、4%をそのまま当てはめるとするのは、ちょっと危険かもしれないんですけども、ただ、4%ぐらいだと、臨床症状というか、ネズミを見ても、何もわからないんです。そういうことを含めて、動物種差は若干あるけれども、4%という数字は、非常にリーズナブルな数字ではないかと思います。

○川口専門委員

今回は明らかに1%未満の話の数値がTABLE 2にあるので、そういう意味でも、毒性学的意義というのは、余りないと考えてもよさそうな気がします。

○松本副座長

ぶり返したくないですけども、コントロールは0なので、この数字をそのまま見ていいんだろうかというところが、非常に気になります。

○川口専門委員

ありがとうございます。

○吉田（緑）座長

1点、この剤の全体のプロファイルとして、これから90日、1年と続くんですけども、メトヘモグロビン血症が出るというのは、比較的高い用量なんです。90日の反復で125から出ていて、その下は反復でもないので、今回の剤では、比較的高用量でないと、メトヘモグロビン血症は出にくいと思ってはいるんです。

なぜこんなにメトヘモグロビンにこだわるかというと、メトヘモグロビン血症というのは、農薬では単回でよく出てくるので、これを毒性とするか、しないかということは、今回しっかり考えておかないと、次に出たときに、また判断基準がぶれることになるので、少し時間をとって議論をさせていただきました。

そういたしますと、JMPRのデータはTABLE 2しかなくて、これで見ると、余りにきれいに、ほとんど0がそろっているけれども、全体の考え方としては、大きな間違いはないように思います。それはラットであっても、イヌであってもというのが、松本先生のお考えだのとったんですけども、そのほかの先生で、この件について、いかがでしょうか。

三森先生、いかがでしょうか。

○三森委員

これ以上原典には入れないわけです。そうすると、評価書評価の原則でいかにざるを得ないと思います。確かに松本先生がおっしゃるように、無処置対照群で0%というのは、おかしいということはわかるのですが、JMPRの評価を信頼するしかないと思います。

ただ、評価書を読んでいて、否定するのであれば、4%という言葉はかなり大事ではないかと思います。ヘモグロビンの値が4%よりもずっと下であるから、毒性学的な意義がないということ、本文中に入れておいたほうが、後で読んだ場合、なぜ外したのかということがわかんと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

重要な御提案だと思うんですけども、松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

いいと思います。

○吉田（緑）座長

否定するからには、その根拠を示すというのは、重要なところです。ほかの国で評価したから、イエス、アグリーというわけにはいきませんので、根拠を示すということで、その部分は、事務局で御追記いただけますでしょうか。松本先生には文案を考えていただきまして、事務局に御提示いただけますと、ありがたいです。

そうすることで、原案としては、事務局が御提案のように、2005年のJMPRの判断を支持するという結果になります。

恐らくこれが一番低い単回投与による影響だと思われるので、この値が急性参照用量の根拠になるのではないかと思います。ただ、メトヘモグロビン血症は、単回では余り明らかではないのですが、単回投与による臨床症状というのが今回出ておりまして、それが表18にまとめられています。125だけだと思っていたんですが、事務局に丁寧に見ていただきましたので、125のみは削除していただきたいと思います。

次にstrong pulseについては、どうも適切な訳がなくて、先生方にはいろいろ見ていただいて、御訂正いただきました。恐らく拍動が増えているということではないと思うので、松本先生の「拍動（strong pulse）」と書くのはどうかと思うんですが、川口先生、いかがですか。

○川口専門委員

いいと思います。

○吉田（緑）座長

松本先生もそれでよろしいですか。

○松本副座長

はい。

○吉田（緑）座長

そういたしましたら、「拍動（strong pulse）」としたいと思います。ありがとうございます。

続きまして、28ページですけれども、急性の遅発性神経毒性はなく、眼に対しては軽度の刺激性、皮膚に対しての刺激性はなく、モルモットについては、軽微な感作性があるという結果で、こちらについては、特に先生方からのコメントをいただいていません。

続きまして、亜急性毒性試験に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○齊藤係長

それでは、資料の28ページをお願いいたします。亜急性毒性試験です。

22行目から、ラットを用いました、90日間亜急性毒性試験の1本目の試験が実施されて

おります。

結果は29ページの表19に記載をさせていただいております。こちらは300 mg/kg 体重/日投与群におきまして、現在、下から2つ目と3つ目で肝造血亢進、脾造血亢進と記載しておりますけれども、親委員の先生から、髄外という言葉を追記するということで、肝髄外造血亢進と修正させていただきたいと思います。

3行目のボックスでございますけれども、川口先生から、肝臓の色素沈着につきまして、雌雄とも1,200 mg/kgが被験物質の影響かとコメントをいただいております。

松本先生から、LOAEL 70 mgの投与群の根拠が、赤血球の形態異常のみであることが気になるということでございます。評価書評価なので、仕方がありませんが、70 mg投与群の網状赤血球増加傾向を考慮しての判断と、自分自身では納得しましたとコメントをいただいております。

続きまして、5行目から、ラットを用いた2本目の試験が実施されております。

結果につきましては、30ページの表21に示したとおりでございます。こちらの表中の脾造血亢進につきましても、髄外を追記させていただきたいと思います。

30ページの事務局よりのボックスでございますけれども、抄録には別途ラットを用いました、90日間亜急性毒性試験が収載されておりますが、こちらの試験につきましては、片性で実施された試験ということで、検査項目等も詳細不明が多いということから、評価書には記載しておりません。

このことにつきましては、川口先生、佐藤先生から、了解しましたとコメントをいただいております。

12行目から、マウスを用いました、90日間亜急性毒性試験の1本目の試験が実施されておりますけれども、こちらの試験につきましては、血液生化学検査が実施されていないことから、参考資料とさせていただいております。

結果につきましては、表23に記載をさせていただいております。

事務局よりのボックスで、ヘモジデリンにつきまして、染色方法の記載がなかったということで、褐色色素と記載させていただきましたが、川口先生、佐藤先生から、了解いたしましたと回答をいただいております。

9行目から、マウスを用いました、2本目の亜急性毒性試験が実施されております。

こちらにつきましては、血液生化学検査、病理組織学的検査が実施されていなかったため、参考資料とさせていただいております。

結果でございますけれども、32ページ、2行目に記載がございますとおり、1,000 ppm以上投与群の雌雄で、メトヘモグロビン、ハインツ小体の増加が認められたということでございました。

6行目から、イヌを用いました、1本目の亜急性毒性試験が実施されております。

12行目の甲状腺び漫性ろ胞細胞肥大と、佐藤先生から「細胞」を御追記いただいております。

結果の表25につきまして、佐藤先生から、同様の御修正をいただいております。

また、網かけで示しておりますけれども、625 mg投与群の嘔吐等につきまして、松本先生からコメントをいただいております。18行目のボックス内でございますけれども、こちらの所見が125 mg投与群のみではないでしょうかと、コメントをいただいております。

こちらは、JMPRの表中では、125 mg投与群の欄に記載をされておりましたが、本文中では625 mg投与群で認められたと記載されておりましたため、たたき台案のほうでは、本文の記載に沿って、記載をさせていただきました。記載につきまして、後ほど御検討いただければと思います。

33ページ、2行目から、イヌを用いました、2本目の試験が実施されております。

結果でございますけれども、6行目に記載がございますとおり、125 mg投与群以上の雌雄で、メトヘモグロビン増加、甲状腺び慢性ろ胞細胞肥大等が認められておりますので、無毒性量は雌雄で25 mg/kg 体重/日であると考えられました。

本文中7行目、佐藤先生より御修正をいただいております。

15行目から、ラットを用いました、90日間亜急性神経毒性試験が実施されております。

23行目に記載がございますが、2,200 ppm以上投与群の雄で、試験開始前から認められた着地開脚幅につきましては、試験開始前から認められたため、検体投与の影響ではないと考えられました。

結果につきましては、34ページの3行目に記載がございますとおり、亜急性神経毒性は認められなかったとしております。

表28でございますけれども、こちらは表中の投与量を修正させていただきます。

12,500 ppmのところ、松本先生から一部御修正をいただいております。

亜急性毒性試験につきましては、以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

複数の試験が行われているようですけれども、28ページにお戻りください。ラットの亜急性毒性試験、1990年、GLPで行われた試験です。

認められました結果が、表19に記載されております。こちらでは血液の異常が70 mg以上で認められております。恐らく溶血性貧血に伴う所見が認められておまして、17 mg/kg 体重/日以下では、雌雄とも毒性所見はないという表現になっております。

こちらはJMPRの資料になりますけれども、川口先生からコメントをいただいておりますが、いかがでしょうか。

○川口専門委員

海外評価資料のJMPR②、タグの4になります。ページ数でいきますと、39ページになるんですが、39ページの表を読みますと、ドーズが切れているんですけれども、左から300の雄、次が雌、そして、1,200の雄、雌、コメント、備考欄になっています。

39ページの上の一段目に肝臓とあります。その次にminimum hematopoiesisと

minimum pigmentと書いてありまして、色素沈着はpigmentのほうだと思うんですけども、300のほうを見ると、雄で1/10例、雌で3/10例なんですが、これを毒性としてとるのか、一応審議したほうがいいと思ってコメントをつけました。

○吉田（緑）座長

minumum pigmentの1ですね。

○川口専門委員

はい。雄が1/10例、雌が3/10例です。これを毒性とするのであれば、表19のとおりで、300 mgからの記載でいいかと思うんですけども、ちょっと少な過ぎるというか、無理なのではないかと思って、指摘したところです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

これが脾臓だと全くないんですけども、肝臓の色素沈着というのは普通ないので、1/10というのは微妙ですが、3/10はminimumですけども、投与の影響としてもいいと思いました。この用量で貧血が出ておりますので、いいと思うんですが、これは肝臓とか、全て髄外造血亢進です。骨髓以外は髄外を入れてください。

○川口専門委員

もしそうした場合、もう一つ議論しないといけないのは、35ページ、前に戻っていただきたいんですけども、ここに肝臓の所見の欄があります。35ページのちょうど真ん中ぐらいです。これはドーズが書かれていないので、わかりにくいかもしれませんが、一番右の欄が70の雌、その隣が70の雄になって、70の雄のところで、1/10例が出ることになります。ここを一応議論しておいたほうがいいということになります。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

肝臓のminimum pigmentですね。

○川口専門委員

ごめんなさい。見誤っていました。hematopoiesisです。勘違いです。

○吉田（緑）座長

hematopoiesisですね。

○川口専門委員

はい。段を見誤っていました。結構です。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、肝臓ですので、事務局の御提案でよろしいですか。

○川口専門委員

わかりました。

○吉田（緑）座長

それでは、網かけの部分は、そのままでお願いしたいと思います。

あと、松本先生から、29ページ、LOAELについてのコメントがあるんですが、お願いいたします。

○松本副座長

大したことではないんですけども、赤血球の形態は、つくり方とか、見方で、ここにあるような異常は常時見えるものでして、そういう意味で、病理の肉眼所見的な感じがするということを書いたんですが、評価書評価ですし、もう一つは、よく見ますと、有意ではないですけども、increasedと書いてあったので、何らかの影響があるんだらうということで、納得しましたということです。

○吉田（緑）座長

それでは、この記載ぶりは、アーティファクトの可能性があるときもあるということですから、今回は評価書評価なので、記載を残すということです。ありがとうございます。

そのほか、表19については、よろしいですか。

そういたしますと、29ページ、2つ目のラットの試験に移りたいと思います。こちらについては、事務局からの問いかけに対して、特に異論はない、了解しましたということで表21のままでいいということになります。

こちらですと、600 ppmと120 ppmの間で線が引けるということです。エンドポイントは、溶血性貧血、メトヘモグロビンの増加が出ているということです。あと、1番目より2つ目のほうが、NOAELが低いことになります。

次にマウスにいきます。ICRマウスの試験が2本行われていまして、1本目の試験は、表23が毒性の所見となります。マウスでもかなり高い用量で血液への影響があるようです。

事務局より、ヘモジデリンについては、染色がなかったので、褐色色素としたということで、川口先生と佐藤先生から御了解をいただいております。

川口先生、これはよろしいですね。

○川口専門委員

問題ないと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしますと、かなり高用量ですけども、840で血液の影響が出て、毎日急性毒性試験をしているような用量ですが、420でも血液の影響は、マウスでは1本目は出てこないということです。

2つ目は、98年、少し後の試験になりますが、こちらは病理組織学的検査をしていないので、参考資料ということです。病理をしていないので、参考資料扱いについては、問題ないと思うんですが、よろしいですね。

○川口専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

ただ、ハインツ小体の増加が10,000 ppmですから、2,100です。これも毎日急毒をしているような、高い用量で出てきたということです。

よろしくお願いします。

○川口専門委員

32ページの1行目を見ると、1,000 ppm以上からメトヘモグロビンです。

○吉田（緑）座長

1,000ですね。

○川口専門委員

1,000です。

○吉田（緑）座長

参考資料だけでも、これではNOAELはとれていないということです。そうすると、若干表23と違う結果になります。御指摘ありがとうございます。もしこれが参考資料だとしても、ラットでは更に低いところ出ているので、マウスの亜急性毒性に対するNOAELはとれないことになりそうですけれども、ほかの動物種で反復投与の毒性が担保できるので、あえてマウスのNOAELはとれなくても、評価は可能ではないかと思うんですが、いかがでしょうか。

○川口専門委員

結構です。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

イヌに進みたいと思います。イヌの試験も2本行われております。

32ページが1本目の試験で、その結果が表25です。イヌでも125と、比較的高い用量で血液の影響が出ているのと、イヌはげっ歯類と違って、甲状腺への影響が90日でも、1年でも出ているというのが、この剤の特徴です。特に肝臓が腫れているということはないようですが、甲状腺への影響が出ています。

佐藤先生から修文をいただいておりますが、これはろ胞細胞ではなくてろ胞上皮ではないかと思います。

三森先生、これはろ胞上皮ですね。

○三森委員

ろ胞上皮だと思います。

○吉田（緑）座長

これはろ胞上皮細胞で「上皮」も加えてください。

佐藤先生、御修文いただいて、ありがとうございます。

イヌですと、125と25の間に線が引けるようです。こちらでも評価書評価なので、これ以上の詳細はわかりませんが、いろいろと変化が出ているようです。下垂体の変化も

本当かという感じはいたしますけれども、これ以上はわからないので、仕方がないということです。気になるのは、甲状腺の変化です。

先生方、1本目のイヌについては、よろしいでしょうか。

○川口専門委員

松本先生からのコメントがあります。

○吉田（緑）座長

すみません。松本先生からコメントをいただいておりますが、いかがですか。

○松本副座長

28ページですね。

○吉田（緑）座長

32ページの嘔吐、下痢のところですか。

○松本副座長

事務局のお答えで結構です。

○吉田（緑）座長

わかりました。

それでは、2本目のイヌの試験に進みたいと思います。こちらは非常に新しくて、多分JMPR以降に出た試験になります。これは抄録に出ている試験です。ですから、この資料はJMPRでは評価をしていない資料です。

結果は33ページの表26にまとめられております。こちらですと、125と25の間にNOAELとLOAELがあって、毒性量としては、98年と同じ用量になっております。

見られている変化は、下垂体はとれていますが、余り変わらない血液の影響と、甲状腺の影響が出ています。

こちらもろ胞細胞となっているのでろ胞上皮細胞としたほうが、解剖学的に正しいかと思えます。

やはり甲状腺に出てしまっているのが、気になる結果です。

2本のイヌの試験につきまして、先生方、いかがでしょうか。特にございませんか。

続きまして、90日間の亜急性神経毒性試験です。こちらの結果につきましては、表28にまとめられています。

特に神経に対する影響というのは、33ページ、23行目から25行目で、事務局が書いてくださいましたけれども、開脚幅の減少があったんですが、これは投与前からあるので、むしろ開脚幅の減少ではなくて、神経毒性からすると、開脚幅が広がるんです。神経毒性を示す所見ではないと思っていましたけれども、投与前からあるということなので、否定できるということで、こちらの記載ぶりでよろしいと思いますが、よろしいですね。亜急性神経毒性はなしということです。血液の影響が150 mgぐらいから出ているということです。23行目からはないということで、この結果は、亜急性の試験のラットとほぼ同様な内容になっていると思いますので、特に毒性量が変わっているということはないと思います。

この試験もかなり新しい試験として行われています。2005年だから、JMPRはこの試験はないんですね。入っていましたか。ごめんない。どちらでもいいのですけれども、2005年が評価で、2005年が試験年だったので、ないと思って見ていました。入っていますか。

○齊藤係長

JMPRには入っていないようです。

○吉田（緑）座長

それでは、イヌの2本目と90日の亜急性神経毒性試験は、新しく提出された資料になります。亜急性神経毒性はないという結果です。ありがとうございました。

次に長期にいくんですけれども、あと40分ほどですと、今回で全てのところまで終わるというのは難しいので、今回はせっかく生殖発生の先生がお二人おそろいなので、そちらに進んだらどうかと思っているんですが、先生方、よろしいでしょうか。

（「はい」と声あり）

○吉田（緑）座長

よろしくお願いします。

○松本副座長

1点だけ、ごめんなさい。34ページの表28は異型細胞出現と直させていただいて、これはいいと思うんですけれども、雄、雌で同じ症状が並んでいて、雌のほうも赤血球大小不同のところは「症」をつけておいていただけますでしょうか。それだけです。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。表28の修文です。

それでは、生殖発生毒性、40ページに進んでいただいてよろしいでしょうか。よろしくお願いします。

○齊藤係長

それでは、40ページの生殖発生毒性試験をお願いいたします。

ラットを用いました、2世代繁殖試験の1本目の試験でございます。

結果につきましては、41ページの表38にお示ししたとおりでございます。

こちらの試験につきまして、9行目のボックス内でございますけれども、最低用量の300 ppm以上投与群から、脾臓の褐色色素沈着が認められております。統計学的有意差がないものの、対照群と比較して、より程度の重い所見が認められたということで、たたき台の案としましては、最低用量から毒性としておりました。

このことにつきまして、先生方へ御検討をお願いしておりましたところ、川口先生からは、同意しますと回答をいただいております。

桑形先生からは、病理所見のみを見れば、グレードの分布は異なっているように見えますが、投与期間、解剖時体重、脾臓重量との関係から見ると、明らかに毒性と言えるのは、

雄で3,000 ppm、雌で1,000 ppm以上です。F₁雄の300及び1,000 ppm群では、体が大きいことに起因しているとも考えられますといただいております。また、ラットの一般毒性の結果から、毒性プロファイルが同じということで、2年間の長期試験では、30.1～31.1 mgでも、脾臓の変化は認められていないことから、本繁殖試験の親動物のNOAELは、雄は1,000 ppm、雌は300 ppmと考えました。毒性の先生方の御意見をいただければと思いますと、御意見をいただいております。

表38の児動物のところは、桑形先生から御修正をいただいておりますけれども、3,000 ppm投与群のF₂世代生後21日の平均児体重値が有意に低値でした。しかし、こちらにつきましては、一腹時数が対照群に対して、3,000 ppm投与群では、平均で1匹多いということで、一腹当たりの総児体重は、両群間に差がないことから、同腹児数が対照群と比較して多かったことに起因した変化であり、毒性ではないと判断し、児動物のNOAELを御修正いただいております。

また、山本先生から、桑形先生のコメントにつきまして、賛同しますといただいております。

2行目から、ラットを用いました、2本目の試験が実施されております。

結果につきましては、表40に示したとおりとなっております。

43ページをお願いいたします。ボックス内でございますけれども、中段の桑形先生のコメントでございますが、再度、表の記載を確認してくださいといただいております。表中を御修正いただいておりますして、網かけの部分につきましては、最終的には毒性にする必要はないと考えましたが、毒性分野の先生方にも意見を伺いたいと、コメントをいただいております。

事務局よりでございますけれども、桑形先生から、3,000 ppm投与群の親動物のところで体重増加抑制（EPA）と御修正いただいていることにつきまして、再度、参照資料を確認いたしました。評価書の作成に当たりましては、主にJMPRを参照して作成させていただいております。JMPRの記載に基づき、作表をしたところでございます。

一方、EPAのほうでは、F₁世代の離乳後に抑制したという記載がございまして、こちらの記載をかんがみますと、JMPRと一致するようにも思いましたが、記載につきまして、再度、御検討をお願いできればと考えております。

吉田緑先生より、ボックス内の一番上のコメントでございますけれども、骨髓細胞過形成につきましては、造血亢進ではないのでしょうかといただいております。JMPRの原文を確認したところhypercellularityと記載がされておりました。

桑形先生からは胸骨骨髓細胞増加と御修正をいただいております。

こちらの修正に伴いまして、42ページの本文中は、表中にあわせて、事務局で修正をさせていただきますので、記載につきまして、後ほど御確認をいただければと思います。

続きまして、ラットを用いました発生毒性試験、1本目の試験が実施されております。

結果につきましては、44ページに記載がございます。3行目から、全ての投与群におきまして、脾臓の絶対及び比重量の増加が認められたということで、無毒性量は母動物で200mg 体重未満となっております。

また、こちらの試験につきましては、事務局よりのボックスに記載しておりますけれども、400 mg投与群におきまして、流涎が認められております。抄録では、強制経口投与による刺激性の可能性とされていたため、たたき台案では毒性影響とはしておりません。

このことにつきまして、川口先生から、当日審議でお願いしますとコメントをいただいております。

吉田緑先生からは、了承しますといただいております。

桑形先生からは、毒性としないことには、異存はありません。ただ、生殖試験では、流涎が母体の妊娠維持、哺育状態に影響を及ぼすこともあるために、被験物質の刺激性に起因した変化を記載したいというコメントをいただいております。200 ppm投与群におきましても、28/35例で流涎が観察されているということでございます。

山本先生からは、桑形先生の御意見に賛同しますとコメントをいただいております。

11行目から、ラットを用いました、2本目の試験が実施されております。

こちらの試験でございますけれども、15行目、結果でございますが、母動物では体重増加抑制、胎児では同腹児数減少等が認められておりますので、無毒性量は、雌雄とも200 mg であると考えられました。催奇形性は認められなかったということでございます。

45ページ、ラットを用いました、3本目の発生毒性試験が実施されております。

結果でございますが、4行目から、母動物で350 mg/kg 体重/日以上投与群におきまして、体重増加抑制、流涎等とございました。桑形先生から御修正をいただいております、肛門周囲、口及び眼周囲の汚れ、脾臓の肥大が認められたということです。胎児では1,000 mg 投与群におきまして、第14肋骨発生頻度の増加が認められたので、無毒性量は、母動物で100 mg、胎児で350 mgとしております。催奇形性は認められなかったとしております。

10行目、山本先生から御修正をいただいております、5行目の桑形先生のコメントのところと関連するところがございますが、口、鼻孔及び眼周囲の汚染をコメントいただいておりますので、5行目のところは「口」の後に「鼻孔」を追記させていただければと思います。

続きまして、13行目から、ウサギを用いました発生毒性試験、1本目の試験が実施されております。

こちらの試験では、18行目に記載がございますが、結果は、母動物におきまして、450 mg/kg 体重/日投与群におきまして、体重増加抑制、胎児では450 mg/kg 体重/日投与群で第13肋骨、第5及び第6胸骨分節間余剰片の増加が認められたので、無毒性量につきましては、母動物、胎児とも150 mg/kg 体重/日であると考えられました。催奇形性は認められておりません。

25行目から、ウサギを用いました、2本目の発生毒性試験が実施されております。

こちらにつきましては、先に46ページをお願いいたします。ボックス内でございますけれども、桑形先生から、胎児の検体投与による影響は認められなかったとの記載につきましては、母毒性が認められた用量ではあるものの、胎児毒性として、体重減少、骨化遅延率増加が認められたというJMPRの記載があるということで、そちらを記載したほうがよいと御指摘をいただいております。こちらの御指摘に伴いまして、本文中を修正させていただきます。

また、ボックス内の一番下のコメントは、山本先生からのコメントになりますけれども、胎児の毒性がJMPRと異なっていたことから、体重減少と骨化遅延率増加に影響とすることになりまして、JMPRと同様の無毒性量に本文中を修正させていただきます。

山本先生のコメントの1番目のコメント、500 mg投与群の母動物の死亡率増加と関連しまして、JMPRでは125としております。こちらの記載が異なっていたことの理由につきましては、JMPRの本文中では、250 mg投与群の死亡率が増加した旨の記載がございました。一方、JMPRの表中、表21になりますけれども、そちらでは、死亡率は0/16例という記載であったため、たたき台案では、250については、影響ととらなかったということですが、コメントをいただきましたので、本文は修正させていただきます。記載につきまして、再度、御検討いただければと考えております。

続きまして、5行目から、ウサギを用いました、3本目の発生毒性試験が実施されております。

10行目子宮内胚及び胎児死亡と、桑形先生から御修正いただいております。

関連するコメントは、16行目のボックス内でございますけれども、胎児数の減少、子宮内死亡数、着床後胚損失率の増加が見られているので、事象をまとめて記載するのであれば、子宮内死亡率の増加のほうがよいのではないかと、いただいております。

山本先生から、各国の評価と無毒性量が異なっていることにつきまして、コメントをいただいております。

47ページの事務局より記載をさせていただきましたが、たたき台案の作成に当たりましては、JMPRを参照して、主に記載をさせていただきました。胎児の無毒性量は、たたき台とJMPRで異なっておりますが、JMPRの結果の表を見ますと、統計学的有意差が認められなかったということで、着床後胚損失率の増加を毒性としていませんでした。

また、豪州等は、母動物の無毒性量が異なっておりましたが、豪州の評価書を参照いたしますと、litter sizeが小さいことを影響としている旨の記載がございました。こちらは必要に応じまして、本文も修正させていただきますので、御検討をお願いできればと考えております。

生殖毒性につきましては、以上でございます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

複数の本数が、それぞれの種で行われているようです。

40ページにお戻りください。ラットを用いた2世代繁殖試験が2本行われています。

1本目の試験は、1987年に行われた、SDラットを用いた試験です。この結果は、41ページの表38にまとめられております。

こちらにつきましては、桑形先生から毒性の人にも尋ねたいということで、何か所かありますけれども、桑形先生と山本先生、この試験について、御意見をお願いいたします。

○桑形専門委員

まず（1）です。表38、事務局から脾臓の褐色色素沈着について、どこからを毒性にしましょうかということですが、IPCという農薬抄録の毒116ページを見ていただけますでしょうか。

116ページに表があります。上の表がF₀世代、下の表がF₁世代です。ここに脾臓のヘモジデリン沈着について、グレードで、軽微、中等度、高度と、F₀、F₁世代を書いているんですが、まずF₀から見ていただきますと、軽微が27、中等度が1、高度が0に対して、300 ppm、3,000 ppmと用量が上がるにしたがって、中等度を示す動物の数が増えている。雌も同様に3,000では、全部の動物が高度を占めているという結果になっています。F₁も同じように、用量依存性で、程度が強くなっていることがわかります。この表から見ると、確かに300 ppm以上で、ヘモジデリン沈着の程度が増えているように、私も考えました。

ただ、脾臓の重量とか、あるいはほかの一般毒性試験の投与期間、投与量から比べていきますと、そんなに強くっていいのだろうかというのが、疑問になってきます。まず（1）のデータだけで見ていきますと、確かに病理の結果は程度が用量依存的に強くなっているんですけども、実際、F₀世代で脾臓の重量も伴っているのは、雄では3,000 ppm、雌では1,000 ppm以上です。更に雌雄も体重には影響がなくて、雌の3,000 ppmだけ、体重増加抑制があるということになっています。ですから、体重と脾臓重量がパラレルに動いているのは、F₀世代では雄が3,000、雌が1,000以上ではないかと考えました。また、F₁世代は、雄が体重に影響がなくて、雌は3,000 ppmで体重増加抑制があります。

脾臓の重量ですが、雄では300以上で大きいんですが、これは報告書のTABLEを見ますと、3,000 ppm、1,000 ppmの最終体重値がすごく大きくて、怒られてしまうかもしれませんけれども、大きいから強く見えると思ったりしました。雌のほうは、脾臓重量に全く影響がなかったので、これは300以上で脾臓のヘモジデリン沈着だけの所見で毒性ととるのは、とり過ぎなのではないかと考えて、2年間の長期試験、脾臓の変化が30 mg/kgで出ていないので、この繁殖試験もそれを考慮して、雄は1,000 ppm、雌は300 ppmと考えてきたんですが、先生方の御意見をいただければと思います。

○山本専門委員

私もそれでよいと思います。毒116ページの表だけでも、そんな感じがします。分布が軽度から高度にずれているところのちょうど境目が、雄は3,000であるし、雌は1,000である。F₀もF₁もそういう傾向にあるので、それに加えて、桑形先生がおっしゃったような諸事情のバックグラウンドも加えると、そんな感じでよいと考えます。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

確かに毒116ページの表を見ると、程度が強くなったように見えるんですが、雄は3,000と1,000が余り動いていないんです。雌は300と1,000の間で差が出ているようだという事です。桑形先生の御提案はすごくリーズナブルで、何で対照群だけでこんなに低いんだらうというのは、わからないんですけれども、もし褐色色素がそんなに沈着しているんだら、重量も上がってもいいのではないかというのが、桑形先生の御意見だと思うんですが、川口先生、いかがでしょうか。

○川口専門委員

生殖発生毒性試験を余り経験したことがなかったもので、今の説明で非常にクリアになったんですが、前の毒性試験のドーズも鑑みて、いろいろ考慮していいということであれば、先生たちの意見が正しいのではないかと思って、3,000、少なくとも300はとらなくてもいいと思います。そういうふうに理解したところです。

○吉田（緑）座長

ある意味では、脾臓の褐色色素沈着だけに関しては、病理組織学的検査なので、ほかの試験でも担保できる部分ではあると思います。また、雄は違うと思うんですけれども、雌は妊娠・出産をすることによって、循環血液量が増えたりすることがあります。血液検査はこの時期だからしていないと思うんですけれども、こういうことが起きないとは限らないということも、考慮していいのではないかと思うんですけれども、脾臓だけなんです。肝臓などは出ていないんです。脾臓というのは、もともと雌の場合、褐色色素沈着がかなり強いので、難しいところですが、今、川口先生からはリーズナブルではないかとございました。

もしそれをとらないのであれば、とらないという、ある程度の理由をつけておく必要があると思います。抄録を見る限り、コントロールに比べて、投与群全てに上がっていますし、少なくとも雄の300と1,000については見られます。なので、300と1,000では全く用量相関性がありませんという理由、あるいは雌であれば何らかの理由というか、顕著で認められたのはここであるからということ、一言書いておいたほうがいいと思います。繁殖試験では、今まで毒性が強くなったということがありましたので、必ずしも一般毒性と同じように考える必要はないというのが、私の煮え切らないコメントです。

松本先生、いかがでしょうか。

○松本副座長

今まで発言された内容で、私はいいと思います。用量相関性という判断をよくJMPRあたりが使われるんですけれども、そうやってみると、この場合の300 ppmというのは、影響がないという見方でよろしいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

確かに20とか、30という値は、一般毒としては、毒性は出ていないという用量です。やは

り血液の影響は、先ほどから何回も申し上げているように、100以上ぐらいで出ているというのが、今回の特徴としてあります。

三森先生、いかがでしょうか。

○三森委員

やはり根拠なのです。毒116ページの発生頻度のどこから影響ととらないかという根拠を出さないと、客観的に見ても、300から上がっているととられても仕方がないと思います。ですから、このように、グレーディングで発生頻度が変わってくる場合は、それなりの統計処理はあるわけですから、もしできるのであれば、例えば有意差がついたところから、毒性とみなすということであつたら、まだ根拠として納得してくれるのではないかと思います。このままでは、雄は3,000で、雌は1,000からとはとりにくいのです。これこれこういう理由でとれませんという、何らかの根拠を示したほうがよいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

私としては、例えばこれが繁殖試験の影響だったとすると、脾臓の褐色色素沈着に対するNOAELということを考えますと、もし300が何らかの投与によって上がった可能性があるとしても、NOAELとの差は短いんですけども、これから長期の毒性試験を見ますと、長期は30でも出ていないんです。そういうこともありまして、問題は繁殖というファクターをどうかけていくかということですけども、雄については、ある意味では用量相関性が300と1,000で全くないので、否定はしやすいと思うんですが、雌については、どうふうにかえるかということです。

F₁につきましては、高度となっているのは、たった2例なので、比較的300と1,000は差がありますというのは、言いやすいのかもしれないですし、桑形先生がおっしゃるように、上がっています。ただ、親世代については、統計で恐らく出てしまうという量ではないかと思うんですけども、桑形先生、いかがでしょうか。

○桑形専門委員

統計をかけると、多分雌はつくだろうと思います。

先ほど吉田座長がおっしゃったように、繁殖試験で分娩させると、雌の脾臓の髄外造血はびっくりするぐらいに髄外造血するんですけども、それも個体によってばらばらなのです。対照群がもう少しばらけてくれていたらと思いながら、繁殖試験だからあり得ると思いながら、データを見ていたんですが、統計だけで処理しようとする、F₀は300 ppmでついてしまうと思います。

○吉田（緑）座長

もう一点、不思議な点としまして、1983年ですから、それより4年前にやった試験では、余りそういった傾向はないんです。恐らく系統は同じです。両方とも余り新しい試験ではないけれども、若干違うような結果が出ているということです。

こちらでは2つ目の試験、42ページの表40を御覧ください。43ページのほうがよろしい

でしょうか。それを拝見しますと、3,000では貧血があったことをにおわせる所見が、毒性変化として出てきています。ただ、1,000では何ら出ていないということになるということです。

これは今回では終わらないので、次回への宿題ということで、毒性の我々も含めて、褐色色素をどう考えるか。褐色色素を毒性とした場合、これをどう書き込んでいくか、毒性としない場合でも、その根拠をどう提示するか。今、三森先生からアドバイスをいただきましたけれども、いずれにしろ、しっかりと記載しなければいけないと思いますので、こちらは宿題にしたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

あと、繁殖試験で桑形先生から御質問のあった、小葉中心性硝子変性は用語として変なので、こちらについても、毒性病理をしている人間の宿題にしたいと思います。

続きまして、43ページ、発生毒性に進みたいと思いますけれども、こちらにつきましては、事務局からの御意見に対して、刺激性についてどう考えるかなんですが、この剤はもとも刺激性は弱いですがある剤です。確かに流涎のことが影響するとは限らないのですが、少なくともそれは流涎による影響であって、剤による影響ではない。これは化審法等でも明らかなので、例えば刺激性によって出る胃の変化は、毒性とはとらない。それは刺激性なので、私は毒性としないということによろしいのではないかと思います。今回は神経毒性はないので、神経症状による流涎でないということは明らかですが、桑形先生、いかがでしょうか。

○桑形専門委員

毒性としないことには、異存はありません。ただ、用量相関性にとってもきれいにしているので、記載はしておいたほうがいいと思ったんですけれども、そのルールがどうだったのかと思いました。毒性としないものは、記載しないというルールであれば、記載しなくていいし、書けるのであれば、書きたいということです。

○吉田（緑）座長

そうしましたら、流涎は認められたが、これはこの剤による刺激性のものと思われ、毒性影響とはしなかったという記載をすることにします。記載ができるところは記載をして、説明をするというのは、大切なことではないかと思います。ありがとうございました。そうすることで、刺激性のことは、毒性とはしないけれども、記載することにいたします。

次に子供の数が少なかったという繁殖毒性については、桑形先生の御説明がありました。山本先生、よろしいでしょうか。一腹当たりが少ないですね。もっと多いですね。何があったんですかね。10匹を超えてもよさそうです。

○山本専門委員

随分少ないです。

○吉田（緑）座長

F344みたいです。

○桑形専門委員

これは同腹児数調整をしています。たまたま対照群が1匹ずつ何となく少なく、3,000は8匹でそろっていたというパターンです。

○吉田（緑）座長

調整したけれども、減っているということです。ありがとうございます。

続きまして、ラットの2つ目の発生毒性試験ですけれども、こちらについては、桑形先生から御修文をいただいています。

山本先生、こちらはよろしいでしょうか。

○山本専門委員

私の訂正の仕方が悪かったんですが、肛門周囲、口及び眼周囲という全体を口と鼻孔と眼の周囲に直したいです。

それから、何と訳すかというところなんですが、赤く染まっているのか、汚れとするのかというところを、私は悩んでいます。ただれてはいません。赤くなっているという感じです。

○吉田（緑）座長

分泌物ですね。だから、眼周囲の汚れでもいいと思います。

○山本専門委員

それでいいです。

○吉田（緑）座長

一般状態がよくないんですね。

○山本専門委員

そうですね。そんな感じだと思います。

○吉田（緑）座長

ありがとうございます。

そういたしましたら、この文案ではよくないのであれば、記載して、事務局にお渡しいただければありがたいです。

○山本専門委員

もう一度ちゃんと書いて、お知らせします。

○吉田（緑）座長

あと5分なのですが、ウサギにつきまして、1本目は、特に先生方から御意見はありません。

2本目につきまして、先生方から御修文があるのですが、山本先生、いかがでしょうか。2本目のウサギの試験です。

○山本専門委員

2本目というのは（8）ですか。

○吉田（緑）座長

45ページの（7）です。

○山本専門委員

これについては、修文していただいたので、よいのではないかと思います。

○吉田（緑）座長

桑形先生はいかがですか。よろしいですか。

○桑形専門委員

はい。

○吉田（緑）座長

1本目と2本目は、実施年が10年ぐらい空いていますが、用量も違います。でも、NOAELとNOELはそんなには違いません。どうでしょうか。いずれにしろ、催奇形性はないという判断です。

あとは3本目ですけれども、事務局より質問も来ているのですが、それを受けまして、桑形先生、いかがでしょうか。

○桑形専門委員

46ページの10行目から11行目、事務局案では着床後胚損失率とあったんですが、参考資料を調べていきますと、それぞれ胎児数の減少であるとか、子宮内死亡児数が多くなっているとか、あと、着床後胚損失率の増加とパラメータが3つありましたので、これをまとめて子宮内死亡率の増加ととって、文案としては子宮内胚及び胎児死亡率増加としました。

○吉田（緑）座長

桑形先生にまとめていただいた内容につきまして、山本先生、いかがでしょうか。

○山本専門委員

結構だと思います。

○吉田（緑）座長

そういたしますと、若干駆け足で審議しましたけれども、まだディスカッションが十分にできていない部分がありましたら、次回にしたいと思います。

宿題としては、脾臓の褐色色素沈着をどう考えるかということがございます。前回もあったような気がするんですけれども、特に溶血性貧血がある剤ですと、気になるという所見です。

今日は、最後まで至りませんでしたので、今回は長期の毒性、プラス遺伝毒性について、議論をしたいと思います。もちろん今までのところも含めまして、ございましたら、戻って審議をしたいと思います。

途中で申しわけないですけれども、これで、一旦、事務局にお返ししたいと思います。

○横山課長補佐

ありがとうございました。

それでは、次回までに申請者に確認しておくこととして残っているのは、座長からいただいた、併合試験のラットの腎臓の所見の慢性腎症との関連がございますね。

○吉田（緑）座長

こういう剤なので、特にいいです。

○横山課長補佐

わかりました。

それでは、次までに申請者に確認することはないということで、先ほどの統計検定は大丈夫ですか。

○吉田（緑）座長

恐らく統計があってもなくても、そこは病理の判断なので、我々で議論せざるを得ないと思います。

○横山課長補佐

わかりました。

○吉田（緑）座長

先生方、そういう判断でよろしいですね。

三森先生もそうですね。統計があってもなくても、きっと病理の判断ですね。

○三森委員

あればの話ですけれども、結局コントロールがばらついているのです。雌の場合には、ヘモジデリン沈着がもっとあってよいと思います。そのところが、おかしいので、次の②の試験とかなりギャップが激しいです。GLPに準拠して、①のほうで後で実施しているにもかかわらず、所見が余りにも貧弱過ぎます。そのへんのところが問題なので、エキスパートジャッジするしかないと思います。

○吉田（緑）座長

あと、川口先生や毒性の我々は、事務局に御提示できるような文言を次回までに考えてきたいと思いますので、先生方、御協力をよろしくお願いします。

○横山課長補佐

それでは、今日、御審議いただいたところまでは、評価書（案）をきれいにしまして、一旦、今までの状況ということで、次回の部会の前にお送りいたします。次回は2月9日なんですけれども、次回の部会の前より、今年中に1回お送りしたほうがいいですか。どういたしましょうか。

○吉田（緑）座長

それは事務局にお任せします。

○横山課長補佐

それでは、次回の部会の前にお送りします。次回は評価書だけをお送りしようかと思いますが、その他の資料が必要な先生方におかれましては、お申し付けください。

それでは、この剤につきましては、そのように取り扱わせていただきます。ありがとうございました。

○吉田（緑）座長

先生方、そのほかにありますでしょうか。

そういたしましたら、クロルプロファムは途中でございますけれども、これにて、本日の議事を終わりたいと思います。1年間、どうもありがとうございました。