

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第42回会合議事録

1. 日時 平成27年2月23日（月） 14:00～16:18

2. 場所 食品安全委員会中会議室（赤坂パークビル22階）

3. 議事

- （1）農薬（クロフェンテジン）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）

三枝座長、納屋副座長、太田専門委員、小野専門委員、高木専門委員、田村専門委員、
中島専門委員、八田専門委員、増村専門委員、義澤専門委員

（食品安全委員会）

佐藤委員、山添委員、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、堀部課長補佐、横山課長補佐、
丸野専門官、星野技術参与、賀登係長、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 クロフェンテジン農薬評価書（案）（非公表）

資料3 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料1 イソキサフルトール農薬評価書（案）（非公表）

机上配布資料2 クロフェンテジン参考資料（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42回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方10名に御出席いただいております。

また、食品安全委員会からは3名の委員が御出席でございます。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、議事に入りたいと思います。

本日の議題は農薬（クロフェンテジン）の食品健康影響評価についてですが、最初に事務局から説明があると思いますが、前回の積み残しを皆さんでちょっと議論したいと思いますので、よろしくお願いいたします。

それでは、事務局から資料の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としてクロフェンテジン農薬評価書（案）。

資料3として論点整理ペーパー。

机上配布資料1としてイソキサフルトール農薬評価書（案）、ただいま座長に御紹介いただきました積み残しの分の検討用の資料です。

机上配布資料2としてクロフェンテジン参考資料として、ジクロベニルの代謝マップを御用意させていただきました。

また、机上配布資料3としまして、事前に先生方からいただいた御質問に対する申請者の回答を御用意させていただきました。

資料は以上でございます。不足等がございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。ありがとうございます。

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。

以上です。

○三枝座長

先生方、確認書に間違いはございませんか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、先ほども申し上げましたけれども、積み残しのイソキサフルトールのほうから入りたいと思います。よろしくお願いします。

○丸野専門官

それでは、机上配布資料1をお願いいたします。前回御審議いただきましたイソキサフルトールでございます。本剤につきましては、前回の審議でADI、ARfDまで御決定いただいたところでございまして、また、部会終了後に先生方に御確認をお願いしていたところでございますけれども、1点御確認させていただきたく思いまして、資料を用意させていただきました。

34ページ、10.亜急性毒性試験の(1)42日間亜急性毒性試験(ラット)でございますが、その下の【事務局より】でございますけれども、この試験で認められておりました尿中総還元物質、また1年間慢性毒性試験(イヌ)、2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)にもございましたが、これにつきまして、申請者から回答があったところでございまして、イソキサフルトールの投与により、4-HPPDが阻害され、その結果、チロシン代謝物(フェノール類)の尿中への排泄量が増加する。また、この尿中に排泄されたフェノール類によって、総還元物質の陽性反応(グレードの増加)が見られた可能性が考えられるという旨であったところでございます。この回答を踏まえまして、先生方に御確認をお願いしたところでございましたが、総還元物質、代謝物由来と考えられる旨の回答であることから、検体投与による所見として表に記載することが適当かどうか御確認をお願いしたところです。

また、所見として表に記載するならば、この試験におきましては、1,000 mg/kg体重/日投与群の雌雄では6例、100及び400 mg/kg体重/日投与群の雌雄ではそれぞれ1例に認められたと記載されておりますので、どの用量から所見とするかということでお聞きしていたところでございます。

先生方からの回答で、小野先生からは、雌雄とも100 mg/kg体重/日以上在所見とするという旨を御回答いただきました。

義澤先生からは、表には記載せずに本文に記載するような対応でどうかということで、100 mg/kg以上体重/日投与群の雌雄で総還元物質の陽性反応が見られた。これはイソキサフルトールのラットへの投与により、チロシン代謝物(フェノール類)の尿中への排泄量が増加したことが関連していると考えられたと文案をいただきました。

三枝先生からは、総還元物質は特定されていないということで、この試験、イヌの慢性毒性試験、また、ラットの併合試験もかと思いますが、いずれも記載する必要はないのではないかとということで、もし記載するのであれば、所見の用量としては1,000 mg/kg体重/

日ということで御意見いただいております。

高木先生からは、影響ではあるが、毒性とまでは言えないので表に記載する必要はないのではないかとコメントいただいております。

先ほど親委員の先生方に御説明したところですが、親委員の先生方からは、一つの方法としましては、例えば、所見が見られた用量だけ本文に記載して、あとは申請者の回答を踏まえて、4-HPPDが阻害されて、チロシン代謝物（フェノール類）の尿中への排泄量が増加したことによって総還元物質の陽性反応が見られた可能性が考えられるという形で脚注に入れるのも一つの方法としてあるのではないかといただいたところでございますが、この尿中総還元物質について所見として記載するか記載しないかを含めまして、先生方に御確認いただければと思っております。

よろしく願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

今回は中島先生がお休みだったので、まず中島先生に伺いたいのですが、この総還元物質というものについて、私らはなじみがないのですけれども、先生、解説願えますか。

今、事務局から説明がありましたけれども、この4-HPPDの阻害によってチロシン代謝物が尿中へ増加して、その結果を反映しているのではないかという話なのですけれども、総還元物質そのものがちょっと理解を超えているというか、これがどういうものかがわからなかったのです。前回、永田先生にも伺ったのですけれども、御存じないとおっしゃられて。山添先生からも若干御説明いただいたのですけれども、こういう方法で測ったものではないという話はわかったのですが、これにどれだけ意味があるかということ、まず中島先生から御解説願えますでしょうか。

○中島専門委員

すみません、私もまだフォローできてなくて、今、即答はできないです。

○山添委員

皆さん、タンパク定量で昔、フォーリンからローリーに変わったのですけれども、あれは青い色をしますね。あれは銅で、芳香族アミノ酸の銅キレートを利用しているのです。基本的には酸化反応なのです。多分、結局そういう銅の還元でくる比色で、総還元物質として測っているような。私も中身はわかりませんが、総還元物質として測る方法としては、そういう形で測っていると思うのです。

この薬剤を投与すると、機構上どうしてもラットの場合はチロシンの利用ができなくなったり尿中に出てくるということで、機構的には起きてもおかしくはないということがあって、恐らく、総還元物質としてこれを測っているのではないかと。それはチロシンそのものではなくて、チロシンに由来する排泄物を測っていると考えればいいのではないかとというのが前回お答えしたことなのです。

その後を受けて、中島先生がちょっと足してくればありがたいなと。

○中島専門委員

もうそれ以上は何もコメントはないです。

○三枝座長

ありがとうございます。

毒性の先生方に伺いたいのは、まず、これが量的に上がったことを毒性として上げるかどうかということなのですけれども、ほとんどの先生方は、いいのではないかということ、これはどういうものかわからないけれども、残そうということによろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局からもありましたけれども、このカットオフ値をどこにするかということで、先ほど説明にもありましたが、1,000 mg/kg体重/日では6/10だけれども、100と400では1/10であるということで話を進めたいと思います。

小野先生は100からということですね。これは何か。

○小野専門委員

総還元物質の中身が何だかはわからない、一応予想としてはチロシン代謝物ということで、それでも特定はされていないということです。ただ、通常は見られないものだと思うのですけれども、山添先生、通常これは測っても出ていないというか、反応しないと考えていいのですか。

○山添委員

通常の場合は、チロシンの代謝物というのは、チロシンの部分のアミノ酸の側の窒素が飛んでカルボン酸になるのですね。ケト酸になる。そして、カテコールとかになって、通常の場合はメチル化とかを受けて出てきます。ですから、わずかには尿中にアミノ酸由来のものも出ることはあるので、バックグラウンド値としては出るけれども、そんなに高く出ることは余りないと思います。

○小野専門委員

もし仮にチロシンの代謝物が高チロシン血症を反映して出てきたとすると、要するに、この物質のADIの根拠になっている所見は高チロシン血症に由来するものなので、それが尿中に出てくるぐらいチロシンの血中濃度が上がっているということを反映している。還元物質が尿中に出ることが毒性かという、それは毒性ではないのだけれども、その毒性に至る現象を反映した場合をマーカー的な意味合いから100からとってもいいのではないかというのが私の回答なのですけれども、今、話を聞いていると、そういう意味では、これは表には入れないで本文中に入れるという形でもいいかとは思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生と義澤先生は本文に入れればいいのかという御意見ですけれども、義澤先生、いかがですか。

○義澤委員

これ自体は毒性ではないと思うので、表に入れる必要はないだろうと思ひまして、私が調べたら、ほかの2剤で同じメカニズムでチロシン代謝物が出るものがありましたが、そのときも表には入れずに本文中に記載していました。それで、私はこういう提案をさせていただきます。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生も同じような御意見でしょうか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、義澤先生の御提案に従って、本文に入れるという形にしたいと思います。表現としては、総還元物質そのものがよくわからないので、義澤先生の文章をそのままいただいたらいいのではないかと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。ほかの先生もよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、本文の中に入れるということで、義澤先生の文章をそのまま採用したいと思いますけれども、事務局、よろしいですか。

○丸野専門官

その場合、イヌの1年間慢性毒性試験とラットの併合試験、これが38ページ以降になるのですが、同じように尿中総還元物質の増加が認められております。同じような記載ぶりで本文に入れる形のほうがよろしいでしょうか。見られた用量と、同じ文章で、以下。

○高木専門委員

そうだと思います。

○三枝座長

同じような文章で表現していただけるといいと思います。

○丸野専門官

わかりました。

一度確認いただいておりますので、こちらを先ほどいただいたものに反映して、そのまま幹事会に報告する形でよろしいでしょうか。

○三枝座長

山添先生、手助けをしていただけますか。文章としてはこれでよろしいでしょうか。

○山添委員

いいのではないですかね。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、義澤先生の御提案なされた文章で、この総還元物質について修文していただいて、幹事会に上げていただければと思います。よろしくお願いします。

それでは、積み残しはこのくらいにして、本日の主な議題でありますクロフェンテジンについて議論したいと思います。

事務局から説明をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、資料2をお願いいたします。農薬評価書クロフェンテジン（案）でございます。

4 ページ、審議の経緯が整理されております。本剤につきましては、ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定されたものでございまして、2012年7月に厚生労働大臣から食品健康影響評価について要請を受け、今回御審議いただくものでございます。

7 ページ、開発の経緯にございますが、本剤クロフェンテジン、構造式は24行目からの6. に示されている形のものでございますが、テトラジン骨格を有する殺ダニ剤ということで、ハダニ類の卵や幼虫に対する接触により、クチクラ形成が阻害され効果が発現すると考えられているものでございます。国内では1989年に初回農薬登録され、海外では米国、カナダ、EU、オーストラリア等で使用されているものでございます。

8 ページ、安全性に係る試験の概要でございます。

14行目から動物体内運命試験（1）ラット①でございます。

血漿中薬物動態学的パラメータについては表1に示されておりますが、本文24行目、経口投与後の血漿中総放射能濃度は緩やかに上昇し、4～8時間後に C_{max} に達したということでございます。

永田先生から、25行目で未変化体のクロフェンテジンと修文いただいております。これ以降も「未変化体の」という形で修文いただいているのですけれども、通常は「未変化の」という形で記載しておりまして、本日、永田先生はいらっしゃらないので、後ほど先生に御確認の上、適宜対応させていただければと思っておりますのでございます。

本試験につきましては、未変化のクロフェンテジンも同様に C_{max} に達して、 C_{max} 時の総放射能に対するクロフェンテジンの割合は、単回投与群で45.6～54.5%、反復投与群では9.73～27.8%ということでございます。雌雄で顕著な差は認められなかったということで

ございます。

9 ページ、3 行目から吸収率でございます。本剤は吸収率が極めて低い値になっております。

中島先生から排泄率のところで修正いただきまして、ちょっと飛びますが、12ページをお願いいたします。表6で尿及び糞中排泄率が示されておりますが、尿中排泄率につきまして、まず中島先生から、1,000 mg/kg単回投与群と10 mg/kg反復投与群のデータが逆になっているということで、それを踏まえて表を修正しております。1,000 mg/kg体重投与群で尿中2.0% TARというところがあったことから、9ページの吸収率におきまして、少なくとも2.0%と考えられるとしたところでございます。

これにつきまして、先ほど親委員の先生方からのコメントがありまして、12ページの表6のところですが、10 mg/kg体重投与群では19.2% TAR認められていることから、吸収率も低用量群では少なくとも19.2%、高用量群では少なくとも2%と考えられたとしてはどうかと御提案いただいたところでございます。

続きまして、8行目から②分布でございます。

全身オートラジオグラフィーの結果につきましては、13行目、放射能の大部分は腸内に認められ、臓器及び組織中の放射能濃度は投与8時間後に最高値に達して、主に肝臓、腎臓等に認められたということでございます。

また、b. 分布①でございます。結果につきましては、22行目以降に整理されておりますが、残留放射能濃度は肝臓及び腎臓で高い値を示し、それぞれ0.30～0.49 µg/g及び0.21～0.47 µg/gであったということでございまして、表2に整理されているところでございます。

10ページ、4行目から分布②でございます。

こちらは永田先生から12行目に修文いただいております。24時間までは急速に減少したが、その後消失速度は著しく低下したということでございまして、表3に単回投与群の主要臓器及び組織における残留放射能濃度が整理されているところでございます。

続きまして、11ページ、5行目から③代謝でございます。

11行目以降ですが、尿中では、未変化のクロフェンテジンが0.54% TAR認められたほか、主要代謝物としてF、ほかにC、D、Eが認められております。糞中では、クロフェンテジンが40.3% TAR認められたということで、代謝物としてはD/Eが1.3% TAR認められたほかには同定されなかったということでございます。

12ページ、3行目から④排泄でございます。

こちら7行目、永田先生から修文いただいたところでございます。

結果としましては、10行目で、排泄は速やかで主に糞中に排泄されたということで、先ほども御説明いたしましたけれども、表6につきまして、中島先生からコメントいただいたところでございます。

19行目からラット②の試験でございます。この試験につきましては、妊娠した雌動物

を用いて試験し、胎児への移行が確認されたものでございます。

結果、13ページ、表7に整理されておりますが、本文5行目、母動物においては脂肪で最も高い残留放射能が認められ、また、 T_{max} における胎児の残留放射能濃度は母動物の臓器及び組織よりも低く、クロフェンテジンは胎盤を通過しがたいと考えられたということでございます。

15行目から（3）マウスでございます。

この試験につきましては、28行目に【事務局より】で次のページに続きましてボックスがございますが、本試験においては、第1回目の実験に続きまして、追試（C群）が実施されておまして、報告書では追試の結果を試験結果としているということで、評価書案にもそのとおり整理しております。

これにつきましては、中島先生、永田先生からは了承という形でいただいております。

この試験の結果につきましても、20行目でございますが、肝臓で最も高い残留放射能が認められ、主に糞中に排泄されたということございまして、排泄率、分布につきましては、雌雄で顕著な差は認められなかったということでございます。

14ページ、4行目から（4）ウサギでございます。

この試験につきましては、8行目でございますが、胆汁、肝臓、腎臓で分布が認められ、排泄が速やかで、主に糞中に排泄されたということでございます。

15ページをお願いいたします。表のすぐ下の【事務局より】でございますが、大腸、小腸、胃については記載しなかったことにつきまして、中島先生、永田先生からは了承という形でコメントをいただいております。

3行目（5）イヌでございますが、10行目①吸収で、薬物動態学的パラメータについては表10のとおり整理されております。

吸収率につきましては、少なくとも雄で2.24%、雌で5.49%ということでございます。

分布につきましては、表11に示されておまして、16ページ、2行目からの【事務局より】ですが、静脈内投与群につきましては、報告書を参照し、記載しております。

4行目から③排泄でございます。

永田先生から表12に修正いただいておりますが、尿の0～95時間、糞の0～96時間について、当初の事務局案で斜線にしていたところなのですが、数字が確認できるだろうということで抄録を確認の上、このとおり数値の修正をいただいたところでございます。

その下の【事務局より】ですが、ケージ洗浄液については報告書を参照した旨を記載しております。

17ページ、2行目（6）ヒヒということで、この試験はヒヒでも代謝の試験をされておりますが、12行目をお願いいたします。臓器及び組織中については、脂肪のほか肝臓及び腎臓で高く、主に糞中に排泄されたということでございます。

代謝物としては、17行目ですけれども、D、Dg、Fが認められたという形でございますが、その下の表のとおり整理されております。

表14でございますが、投与方法、当初の事務局案で静脈内としていたところなのですが、確認したところ経口でございましたので、事務局修正という形で修正しております。

18ページ、4行目（7）ウシ①でございます。

この試験につきましては、9行目ですが、乳汁中の残留放射能濃度は投与2日後に定常状態に達したということでございます。また、胆汁、肝臓で残留放射能が認められているということでございます。

14行目（8）ウシ②の試験ですが、18行目、こちらは乳汁中では投与3日後に定常状態に達し、代謝物Dが乳汁で75%TRR認められたということでございます。臓器及び組織中については、最大値が肝臓で認められたということでございます。

28行目からヤギ①の試験でございます。

19ページをお願いいたします。ヤギ①の試験につきましては、3行目ですけれども、乳汁中の残留放射能濃度は、投与24時間後に最大値に達したということで、臓器及び組織中には、肝臓及び眼球中で高い値が認められたということでございます。

9行目ヤギ②でございますが、13行目、乳汁中、投与3日後に定常状態に達したということで、乳汁で代謝物Dが83.5%TRR認められたということでございます。

18行目からのニワトリでは、27行目、代謝物としてC及びDの合計が10%TRRを超えて認められ、最大で肝臓において認められたということでございます。

動物体内運命試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

まず最初に、未変化体か未変化かは、永田先生に確認していただきたいと思います。

12ページの表6は、中島先生のコメントをいただいて修文しまして、これは数字の位置が間違っていたということなのですので、9ページの吸収率のところの中島先生からコメントをいただいて2%となっております。

先ほど事務局から御説明がありましたけれども、低用量で19.2%、高用量で2%という提案がされていますが、中島先生、この点についてはいかがでしょうか。

○中島専門委員

結構だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

あと、そのほかの部分は言葉の訂正とか、欠けている数字が追加されているということなのですので、中島先生、全体を見ましてコメントいただけますでしょうか。

○中島専門委員

全体的にこの評価書案で問題ないと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、植物体内運命試験に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○丸野専門官

それでは、20ページをお願いいたします。植物体内運命試験でございます。

まず、田村先生からいただいているコメントでございますけれども、3行目のボックスですが、本剤の主要な代謝物が除草剤カソロンの構造類似体ということで、カソロンは審議済みでしょうかというコメントをいただいています。

その下の【事務局より】でございますけれども、原体ジクロベニルについては2014年7月に評価が終了しているということで、机上配布資料2をお願いいたします。この1枚紙のものなのですが、こちらはジクロベニルの抄録から代謝マップを引用いたしました。このとおり、ジクロベニル、真ん中の一番上のAというところで親化合物の構造を示されているところでございます。

また、抄録のm113ページにクロフェンテジンの代謝マップが示されております。このとおり一番上のクロフェンテジンAのところから、Pが植物ですけれども、このPというところでAの何個か下のあたりに代謝物Kが示されておまして、これがジクロベニルと似たような構造のものかと考えたところでございますけれども、後ほど田村先生に一言いただければ幸いです。

田村先生からいただいた2)のコメントでございますが、抄録の化合物AとBの構造式が間違っているということにつきましては、申請者に伝えたいと思います。

5目からりんご①でございます。

15行目、果実の抽出画分において、残留放射能の主要成分は未変化のクロフェンテジンということでございます。

18行目、代謝物Kが3.9%TRR認められ、光分解により生成したと考えられたということでございます。

22行目のボックスでございますが、中山先生からいただいたコメントですけれども、農薬評価書に、2 µL/個として与えたとの記述がありますが、実験の方法としては、また残留量から考えて少な過ぎると感じるということで、抄録のm58に100 µL/個という記載があるので、こちらのほうが正しいのではないのでしょうかということでございます。

田村先生から同じように、カナダではtreatment 100 µL, 2 µL/drop、一方で、JMPRでは2 µL drops to the surface of the fruitと書いているということでございます。

その下に【事務局より】で記載しておりますけれども、処理量等につきましては、報告書を参照しまして事務局たたき台として記載したところでございます。

21ページ、ボックスの続きでございますけれども、英語の部分ですが、1行目のところTwenty five apples were treated with 100 µL of the 0.03% formulationということで記載されておまして、また、その下の行でも、50個のりんごが100 µLのもので処理されたと記載されています。更に3行目でThe treatments were applied dropwise in approximately

2 μ L drops and spread as evenly as possible over the surface of the appleと書いてありまして、このあたりを踏まえたところであるのですが、100 μ Lのほうが正しいのかどうかということで、田村先生に御確認いただければと思います。

その下、田村先生からいただいたコメントでございますが、JMPR②の25～27ページ、この試験の参照として記載しているところですが、これは（3）りんご③の試験に該当するのかどうかとコメントをいただいています。

【事務局より】で記載しておりますけれども、JMPR②の25ページ最下段のパラグラフまではりんご①の試験ということでございます。

表17がその下に記載されておりますが、中山先生から5行目のボックスですけれども、表17の抽出画分は%TRRではなくて%TARとコメントいただいております、事務局でも確認したところ、%TARということでしたので、修正いたしております。

7行目からのボックスでございますが、農薬抄録には、果皮と果肉の抽出画分、抽出残渣につきまして報告書に基づき記載した旨を記載しております。

同様に22ページ、ボックスの続きでございますが、2)代謝物としてJが同定されたと抄録にありますが、報告書で、こちらにつきましては、抽出残渣の臭化水素酸による過酷抽出によるためでありまして、分析操作の過程で生成したものと記載されていることから代謝物としなかった旨を記載しております。

2行目からりんご②でございます。

田村先生から、5行目0.06%の後に0.06 kg ai/L、また16倍濃度のところは0.48%: 0.48 kg ai/Lと修正をいただいております。

8行目のボックスに記載しております【事務局より】でございますけれども、これにつきましては、参照5でat field rates of 0.06 kg ai/Lとされていますが、%濃度から単位はkg ai/hLなのかと考えた旨を記載しております。先生方のお手元にはモノグラフでお示ししておりましたけれども、念のためにレポートで同様のものを確認してみたところ、kg ai/hLで記載されておりました。御確認をお願いできればと思います。

14行目、この試験の抽出画分中放射能の主要成分は未変化のクロフェンテジンということで、主要代謝物としてはKが4.3%TRR認められたということでございます。

23ページ、4行目りんご③の試験につきましては、16行目のボックスでございますが、田村先生から、JMPR25ページにはClofentezine was painted onと記載されておまして、その下の【事務局より】、報告書の記載でございますが、処理法につきましてはTwo trees were treated by paintingと書かれていることを確認したところでございます。

その下の【事務局より】でございますけれども、この試験は参考資料という形で事務局案を整理いたしております、その理由につきましては、代謝物Bが処理25及び50日後の抽出画分に検出されておらず、代謝物Bは水溶性が高くて、大量の降雨により洗い流されたと記載されていたことから、参考資料としたということで御確認いただいていたところでございます。

田村先生から、JMPRとカナダで降雨の件は記載していなかったということで、気候条件が影響し、生成速度が遅かったということですが、10日後にはBが11%生成しているということで、生成速度が遅いイコール代謝が遅いのであれば、Bも代謝されずに残るのではないかとコメントいただいております。

その下の【事務局より】でございます。24ページに続きますが、報告書に書かれていた内容を整理しております。代謝物Bにつきましては、10及び100日後に少量認められ、葉っぱの上でクロフェンテジンの加水分解又は光分解により生成したものと考えられるが、代謝物Bが25及び50日後に認められなかったのは大量の降雨によるものと記載されていたところでございます。

また、表19に結果が整理されておりますけれども、その下の6行目【事務局より】で、処理後日数10日の抽出残渣につきましては、抄録の表で抽出画分ごとの放射能分布と代謝物の分布で一部数値が異なっておりましたが、代謝物の分布の表に基づき記載したということで、田村先生から了解とコメントいただいております。

8行目（4）ももでございます。

18行目、果実の抽出画分中の主要成分は未変化のクロフェンテジンでございまして、主要代謝物はKが5.4～8.4%ということで、25ページをお願いいたします。田村先生からいただいたコメントでございますけれども、処理量がどこに記載されているかということで、また、70日のデータ、こちらは抄録ベースに整理させていただきましたが、JMPRとカナダでは記載されていないということで御指摘いただいております。

処理量につきましては、報告書ベースに確認しまして記載したということで、その下の【事務局より】に記載しております。

6行目（5）レモンでございます。

11行目から結果が整理されておりますが、残留放射能の大部分は表面洗浄液に認められ、また、表面洗浄液中の主要成分は未変化のクロフェンテジン、代謝物Kが最大で8.5%TRR認められたということでございます。

田村先生から処理103日後の抽出画分中に20個以上の代謝物が認められたが、代謝物Kを除く代謝物は、いずれも0.04%TRR以下と修正いただいております。

26ページの【事務局より】でございますけれども、20個以上の代謝物につきましては、当初の事務局案としましては抄録ベースで確認したところなのですが、報告書でもサマリーでは20個の代謝物とされているところでございます。一方でResults and Discussionではat least 19 metabolitesとされているのですけれども、サマリーで20個とされているということ、また、田村先生はJMPRを御確認いただいた上で記載いただいたかと思うのですが、JMPRでも20とされておりますので、田村先生の修文のとおりで適切か、御確認いただければと思います。

26ページ、4行目からぶどうの試験でございます。

13行目ですけれども、こちらも抽出画分中の主要成分は未変化のクロフェンテジンで、

代謝物Kは最大でも9.61%TRRということでございます。

27ページ、1行目から、田村先生から、植物の主要代謝経路ということでクロフェンテジンの植物における主要代謝経路は、1,2,4,5-テトラジン環の還元による代謝物Bの生成、環開裂による代謝物Kの生成、加水分解による代謝物J及びMの生成並びにこれらの代謝物の植物繊維への結合が考えられたと修文いただきました。

6行目から土壌中運命試験でございます。

(1) 好氣的土壌中運命試験でございますが、15行目、抽出画分中主要成分は未変化のクロフェンテジンで、分解物としてはJが認められています。推定半減期は、埴壤土で65日、壤質砂土で85日ということでございます。

28ページ、3行目から(2) 好氣的土壌中及び好氣的/嫌氣的湛水土壌中運命試験でございます。

19行目、この試験では、分解物としてはGが認められておりまして、また、推定半減期は、埴土、壤質砂土、埴壤土でそれぞれ4、6、8週であったということでございます。

29ページ、表24に結果が整理されております。

30ページ、7行目から土壌表面光分解試験①でございますが、11行目でございますけれども、太陽光照射によりまして、未変化のクロフェンテジンは照射31日後には87.6%TARまで減少し、分解物Kが認められたということでございます。

17行目から土壌表面光分解試験②でございます。

22行目、この試験につきましても、分解物Kが認められたということでございます。

27行目からは土壌溶脱試験でございます。

31ページにその結果が整理されておりますが、土壌溶脱試験におきましては、4種類の土壌、いずれの土壌に対しても溶脱性は低いと考えられたということでございます。

11行目から水中運命試験でございます。

(1) 加水分解試験①でございますが、加水分解の放射能分布、また、推定半減期が表に整理されておりますが、クロフェンテジンにつきましては、pH値、温度の上昇とともに分解が促進されたということでございます。

32ページ、4行目から加水分解試験②でございます。

主要分解物はGでありまして、そのほかに分解物I及びKが認められたということでございます。

15行目から加水分解試験③でございます。

25行目ですけれども、分解物G、また、ほかにも分解物K、I等が認められておりまして、pH 7における推定半減期は、25.0℃、35.5℃でそれぞれ1.1及び0.6日であったということでございます。

続きまして、33ページ、2行目から(4) 水中光分解試験①でございます。

結果につきましては、8行目以降ですが、こちら主要分解物としてはKが認められたということでございます。照射24日後に78.8%TARということでございます。

17行目から（５）水中光分解試験②でございます。

25行目以降ですけれども、推定半減期、光照射下で0.7及び0.4日、東京における年間平均太陽光換算値は滅菌精製水及び自然水中でそれぞれ4.1及び2.2日であったということでございます。

34ページ、2行目から土壌残留試験でございます。

結果は表27に整理されておりました、この表につきましては、報告書を参照して整理しております。

15行目から作物等残留試験でございます。

（１）作物残留試験ですが、20行目、クロフェンテジン及び代謝物Bの含量の最大残留値は、茶（荒茶）の13.0 mg/kgであったということでございます。

23行目から、中山先生からコメントいただいておりますけれども、ももの残留値が8～10 mg/kgと非常に高いところがあるということでございます。

【事務局より】でございますけれども、分析部位がももの果皮であるということ、また、ももの登録されている使用時期は収穫30日前までなのですが、先生御指摘の残留値につきましては収穫14日前の値ということでありまして、そのことも一つの原因と考えられる旨を記載しております。

続きまして、35ページ、2行目から畜産物残留試験でございます。

①ウシ①の試験でございます。

この畜産物残留試験につきましては、その下の脚注にございますけれども、脚注3ですが、クロフェンテジン及び代謝物を代謝物Jに変換、分析して計算したものということで全クロフェンテジンという表現で記載しております。全クロフェンテジンにつきまして、8行目でございますけれども、最大残留値、投与14日後の乳汁で0.27 µg/g、また、肝臓、腎臓、心臓で、記載のとおり残留が認められたということでございます。

12行目から②ウシ②でございます。

16行目ですが、肝臓、腎臓、いずれの試料においても検出限界未満であったということでございます。

20行目から③ニワトリでございます。

25行目ですけれども、投与29日後の卵で0.06 µg/g、肝臓、腎臓、腹部脂肪、皮下脂肪でそれぞれ0.08、0.06、0.13、0.09 µg/g認められたということでございます。

植物、環境は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

かなり量がありますから、順番に行きたいと思います。

最初に、20ページのりんごのどのくらいの量をやったかということで、1個に対して2 µLなのか、100 µLなのかということなのですが、これは21ページの英文を読んでいたくと、田村先生、いかがでしょうか。

○田村専門委員

事務局御提案のとおりでよろしいと思います。1個当たりというのと100 μ L処理したというのと両方試験しているようですので、そのとおり評価書に反映なさっているのだろうと思います。

○三枝座長

伺いたいのですけれども、100を2ずつ全体にまぶして、それで伸ばしたという可能性はいかがでしょうか。

○田村専門委員

それはカナダの73ページに書いてあるところだと思うのです。

もう一つは、明らかに2 μ Lを表面に置いたという書き方もしているので、試験によって別々にしているのかなという気もしたのですが、そこは詳細には私はわからないので、メーカーに御確認くださいとお尋ねしたのです。

○三枝座長

メーカー側から何か答えは得られましたか。

○横山課長補佐

多分、報告書に書いてある以上のことは問い合わせてもわからないかと事務局で考えまして、今このようになっている次第です。

○田村専門委員

報告書にそう書いてあるのであれば、それで結構です。

○三枝座長

そうすると、20ページの9行目のそれぞれ約2 μ L/個というのは、あるいは100 μ Lの可能性もあるわけですね。

○田村専門委員

メールでもお書きしたのですが、正直言って、事務局の方は大変だっただろうと御推察したのですが、これに関してはそうではないかと私も思うのです。それと、りんごのほかの試験では100 μ L処理したのではないかと推察しました。その後、報告書はDVDにありますというメールをいただいたので、拝見したのですが、そうだろうと推察するところであって、本当のところは定かではありません。

○三枝座長

それでは、事務局から申請者にこの点を確認していただけますか。多分、後で先生方に御報告すればいいと思うのですけれども、よろしいですか。

○横山課長補佐

先ほど申し上げたとおり、これ以上わかりませんという回答かもしれませんが、念のため確認させていただいて、田村先生に御相談させていただきます。

○三枝座長

田村先生と中山先生両方に結果を御連絡すればいいと思うのですけれども。

○田村専門委員

そうですね。私は事務局案で結構だと思いますけれども、中山先生の御了解も必要でしょうから、御連絡ください。よろしくお願いします。

○三枝座長

ありがとうございます。

次に、22ページの単位のことなのですからけれども、これは田村先生、いかがでしょうか。

○田村専門委員

私は、JMPRにはこのように書いてあったので、そうかなと思ったのですが、ヘクトリットルですよということであればそれでも結構です。10倍違うのですけれども、事務局案のとおりで結構です。

○三枝座長

これは事務局のほうで、ヘクトが入るか入らないかというのを調べることは可能でしょうか。

パーセントという意味では、田村先生、ヘクトがないほうがよろしいわけですか。

○田村専門委員

はい。

○三枝座長

パーセントで合わせる場合は「/L」ということで。

○田村専門委員

これも事務局のほうで大変御苦労なさったと思うのですけれども、恐らく、この試験のJMPRに相当するところは、【事務局より】の中にも書いてあります「ai/hL」なのです。それで私は恐らく、この0.06%は0.06 kg ai/Lではないかということで、JMPRに書いてあったのを括弧書きで入れたのです。

ところが、そのさらに下のところに事務局からの御提案が書いてあります。御提案のとおりで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、事務局の御提案のと通りの記載にしたいと思います。よろしくお願いします。

あと、23ページで処理量のことですからけれども、先生、これは事務局の答えでよろしいでしょうか。

○田村専門委員

同じことだと思います。

○三枝座長

25ページもそうなのですからけれども、よろしいですか。

○田村専門委員

結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

あと、25ページの数のほうも、田村先生の御修文で、ありがとうございます。

○田村専門委員

ありがとうございます。

○三枝座長

27ページで田村先生から追加の記載をしていただきまして、これはそのまま残したいと思います。

そのほかについては事務局案に対して田村先生から御了解を得ていますが、1つ、34ページの中山先生の疑問に対して事務局の答えがありますけれども、この点に関しては、田村先生、いかがですか。

○田村専門委員

事務局の御回答で私は結構だと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、これは事務局から中山先生のほうに確認していただきたいと思います。

植物体内運命試験は以上なのですけれども、田村先生、全体で何かありますでしょうか。

○田村専門委員

最初に事務局のほうから言うていただきましたが、この植物代謝と環境でメインで出てくるのが、実は、私はカソロンと書きましたけれども、除草剤として我が国でも使われている2,4-ジクロロベンゾニトリルのモノクロロ体がKと呼ばれる代謝物です。これについても評価が済んでいるのであれば余り気にすることはないかと思ったので、お尋ねしました。

お手元の机上配布資料2として、今日、お示しいただいていますので、問題ございません。ありがとうございました。

○三枝座長

ありがとうございます。

田村先生に御納得いただいたようですので、以上で植物体内運命試験は終わりたいと思います。

それでは、一般薬理以降をお願いいたします。

○丸野専門官

それでは、35ページをお願いいたします。30行目から7. 一般薬理試験でございます。結果は、36ページの表28に整理されております。

その下の【事務局より】ですが、農薬抄録及び報告書において、摘出回腸を用いたアゴニスト作用試験で 10^{-7} g/mLでアセチルコリンによる収縮を亢進させたが、有意な作用ではないとされていたことから、この評価書案でも影響としないということにしております。

それにつきましては、37ページ、ボックスの続きですが、小野先生から結構ですとコメントいただいております。

また、ボックスの中の2)ですけれども、胃腸管輸送能の溶媒につきまして、報告書を確認して記載したということでございます。

2行目から急性毒性試験でございます。

表29のとおり試験成績が整理されております。

38ページの2行目からのボックスでございますが、事務局より記載しておりますけれども、高木先生から、この溶媒につきまして「トラガカントゴム水溶液」と修正いただいていたところでございます。これにつきまして、従前より、薬局方の記載に記載に従いましてトラガントゴムという形で作成しておりましたので、事務局案としてこのままとしておりますが、御確認いただければと思います。

3行目からのボックスで【事務局より】の1)ですが、シリアンハムスター、ビーグル犬を用いた急性毒性試験で淡紅色の糞が認められたと記載されておりますけれども、検体の色に起因していると考えられたとされているため、これは毒性影響とはせずに、観察された症状には記載しないという形で整理いたしました。

これにつきまして、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生から了解ということで、また、高木先生、小野先生からは、経皮投与の試験においても、塗布部位の発色につきましても同様に検体の着色と考えられるということでコメントいただいております、コメントを踏まえまして、表29を修正しております。

【事務局より】の2)でございますが、JMPRの資料に急性毒性試験の結果が整理されておりますが、検体純度が低いということで表に記載しなかったことにつきまして、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生から了承という形でいただいております。

39ページ、2行目から眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。

結果ですが、うさぎの眼粘膜に対しては結膜刺激反応が認められたが、48時間以内に回復した。また、モルモットの皮膚に対しては軽度の刺激性、感作性が認められたということでございます。

急性毒性は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

投与の薬剤が赤い色をしているので塗布部位の淡紅色を削除ということは、高木先生、小野先生から御提案いただきましたけれども、これに変えたいと思います。

それに伴って、御提案に従って修文されておりますけれども、これは特に問題ないと思います。

あと、事務局に対して先生方は同じように了解ということですので、これで結構だと思います。

それでは、亜急性毒性のほうに進んでください。

○丸野専門官

それでは、39ページをお願いいたします。11行目から亜急性毒性試験でございます。

(1) 90日間亜急性毒性試験(ラット)①でございます。

40ページ、表31のとおり所見が整理されておりますが、3行目からの【事務局より】でございますけれども、全投与群の雄で小葉中心性肝細胞肥大が認められておりますが、軽度以上の影響が見られた400 ppm以上を影響とするという形で整理しているところでございます。

これにつきましては、義澤先生から、400 ppm以上を影響と考えるということ。その理由につきましては、肝臓の病理検査のレビュー結果から、40 ppm投与群の雄はマイナスということで影響を否定されたことを根拠とするというものでございます。

小野先生からも同様の形でコメントをいただいております。

三枝先生、高木先生からも、事務局案で結構というコメントをいただいております。

そのボックスの下の小野先生からのコメントでございますが、表31の4,000 ppm投与群雄、網かけしているところでございます。体重増加抑制につきまして、雄の4,000 ppmで所見としておりましたが、抄録のt35ページに体重の影響を示されております。雄のほうですけれども、400 ppm投与群では投与3週で90%、また、4,000 ppmでは投与2週で86%という形で結果が整理されておまして、どこから所見としたらいいか、御確認いただければと思います。

続きまして、5行目から(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②でございます。

41ページをお願いいたします。表33に結果が整理されております。小野先生に、9,000 ppm以上投与群雄、また、3,000 ppm以上投与群雌でPCV減少と修正いただいております。PCVにつきましては、これまでヘマトクリット、Htと記載しているケースが多うございますので、ヘマトクリットとしてよいか、御確認いただければと思います。

その下の13行目【事務局より】でございますけれども、この試験でございますが、甲状腺の病理組織学的検査結果につきまして、全投与群で甲状腺ろ胞細胞肥大、コロイド枯渇が認められたとされており、たたき台におきましても、3,000 ppm以上投与群雌雄の所見としております。報告書にデータが示されているので御確認をお願いしたところでございます。

先生方からは、事務局案のとおりでという形でいただいております。

義澤先生からは、農薬抄録にデータを追記していただく必要はありませんかということでございます、こちら申請者に伝えたいと思います。

42ページ、ボックスの続きでございます。三枝先生から、本試験についてはパイロット試験なので参考資料でよいと考えるということでございますが、先ほど先生に御相談したところ、これは評価資料としておいていいかなという形で、コメントは撤回ということでございます。

小野先生からは、表33の3,000 ppm以上投与群の雌における脱毛は9,000 ppm以上では

1週以降とコメントいただいておりますが、【事務局より】で3,000 ppmの脱毛が投与31週以降であったと記載しておりますが、こちらは9,000 ppm以上で投与1週、小野先生の御指摘のとおりでございます。ほかの評価書での書きぶりとかも勘案して同様の書きぶりをということなのですけれども、例えば、表の脚注で9,000 ppm以上投与群については投与1週以降という形で記載することとさせていただいてはどうかと思っておりますが、御確認いただければと思います。

この試験におきましては、最低用量からで所見が認められており、雌雄とも無毒性量が得られておりませんが、42ページの2行目、3行目、4行目にございますけれども、①及び②の総合評価としまして、無毒性量は雌雄とも40 ppmであると考えられたと整理しております。

6行目から（3）90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。

表35でございますけれども、まず、43ページの4行目のボックスでございますが、表35の脚注の網かけにつきましては、事務局の当初案で明らかに間違いでございましたので、先生方からも不要というコメントをいただいております。削除という形にさせていただければと思います。

42ページにお戻りください。表35の中の1,000 ppm以上投与群雌で、三枝先生、小野先生から甲状腺絶対及び比重重量増加と追記いただいております。

43ページをお願いいたします。6行目から（4）90日間亜急性毒性試験（イヌ）でございます。

この試験につきまして、まず、表37のとおり毒性所見を整理いたしておりますが、21行目からのボックスでございますけれども、多発性動脈炎につきまして、義澤先生から、これらの病変の程度は一定ではなく、偶発病変と考えられたと考察されているということ、ビーグル犬のpain syndromeと言われる自然発生病変と判断できると考えるとコメントいただいております。

小野先生からも、自然発生病変と思うという形でコメントいただいております。

また、ALP増加につきまして、三枝先生から、用量依存性がないという形でコメントいただいております。

この試験は、雌の最低用量3,200 ppm以上で切迫と殺、多発性動脈炎、ALP増加という形で整理しておりますけれども、毒性所見をどう扱うか、御確認いただければと思います。

なお、この評価書の65ページに海外のJMPR等の試験の判断について整理されておりますが、イヌの90日間の試験ですけれども、65ページの下から2つ目にありますが、JMPR、カナダでも無毒性量は得られていないと結論されているところでございますが、この試験につきまして、どの用量から所見と判断できるのか、御確認いただければと思います。

44ページ、2行目からが（5）90日間亜急性神経毒性試験（ラット）でございます。

この試験につきましては、亜急性神経毒性は認められなかったということで、14行目【事務局より】で、FOBで抜毛が認められたと記載されておりますけれども、報告書を確認し

たところ用量相関性がないということで、たたき台においても影響としておりません。

これにつきまして、義澤先生、三枝先生、高木先生、小野先生から、了解という形でコメントいただいております。

亜急性は以上になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、順番に進みたいと思いますけれども、まず、(1)のラットの90日間亜急性毒性試験の体重増加抑制をどうするかということなのですが、抄録のt35ページを御覧になっていただくと、雄の場合、4,000 ppmで2週に一過性に86%、400 ppmで3週に90%、いずれも一過性であるということで議論していただきたいと思うのですが、小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

多分、報告書のほうの数字を見たのだと思うのですけれども、その前の34ページを見ていただくと、申請者が400以上で体重増加抑制と書いてあったので、それをわざわざ削る必要もないかなと。今ちょっと正確に覚えていないのですけれども、一応、たしか報告書の体重データを見たら抑制しているように判断できたと記憶していますので、そういうものをあわせて400からではないかなと。絶対に400にしろというほどではなかったのも、はてなという形のコメントを出させていただきましたけれども、ちょっと検討したほうがいいかと思ったということです。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、この点はいかがでしょう。

○高木専門委員

4,000のところは2週で一過性ですけれども、同時に摂餌量の減少も伴っているので、とったほうがいいと思います。400に関しては、3週だけで10%の減少で、摂餌量の変化がないので、私はとらなくてもいいのではないかと考えました。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

私も摂餌量の減少を伴っていないというところはちょっと気になって、4,000だけでいいかなと思った次第です。

○三枝座長

という御意見ですけれども、小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

ほかの先生方が4,000のみでよいということであれば、4,000のみで構いません。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、4,000ということで表に入れたいと思います。よろしくお願いします。

41ページの表で、PCVとヘマトクリットどちらがよろしいですかね。

○小野専門委員

通常ヘマトクリットと記載しているということであれば、通常の記載にさせていただくという形で構わないと思います。

○三枝座長

これはヘマトクリットだとHtですね。

○小野専門委員

Htです。

○三枝座長

それから、ヘモグロビンを3,000 ppm以上ということなのですから、これは。

○横山課長補佐

t47ページです。

○三枝座長

これは12週で4%程度下がっているということなのですから、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

この3,000 ppmのヘモグロビンをとるかということですか。

○三枝座長

はい。

○高木専門委員

確かに微妙なのですから、上の用量が明らかに下がっているということで、私はとっておいたほうがいいかなという意見です。

○三枝座長

義澤先生はいかがですか。

○義澤専門委員

わずかな変化ですが、影響とっておいていいと思います。

○三枝座長

では、これは3,000以上ということでお願いします。

○横山課長補佐

すみません、1点、事前に確認していなくて申しわけございません。

t47ページをちょうど御覧いただいたので、雄のPCV、ヘマトクリットですが、こちらは小野先生に9,000に入れていただいているようなのですが、今、抄録を見ますと、9,000で何か変化がありましたでしょうか。

○小野専門委員

これは多分、私が表のドーズを見間違えたのだと思います。PCVは雄で一番上の用量だけですね。雌のほうもPCVは多分とったとして9,000からですね。変えてください。ヘモグロビンも多分、私はこれは9,000からでいいという思いで。だから、全部こちらのテーブルの用量と評価書案のテーブルの区分けを、一番上の27,000 ppmが実は1行しかなかったのです。1段ずれて見ていたと、申しわけございません。入れたところは1つ上だと思っていただけたらと思います。

○三枝座長

そうすると、確認ですけれども、ヘモグロビンの減少も9,000でよろしいですか。

○小野専門委員

9,000でよろしいと思います。

○三枝座長

3,000では12週で減っていますけれども、いいですか。

○小野専門委員

一応、9,000以上だと4週以降継続して減少していますので、もちろん12週で減っているのは減っているのですけれども、9,000からでいいのではないかと。9,000も実際には赤血球とかヘマトクリットとかは有意には落ちていないので、ちょっと微妙ですけれども、9,000からでいいのではないかと私は考えます。

○三枝座長

そうすると、事務局の御提案のとおりということになりますけれども、ほかの先生方はそれでよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

では、元の事務局案ということでお願いします。

42ページの小野先生と私で甲状腺絶対及び比重量増加というのは、つけ加えるということとでよろしいでしょうか。

あと、脚注のほうは削除ということでお願いします。

43ページのイヌの多発性動脈炎なのですけれども、これはビーグル犬でということなのですが、私も実は迷って、剤の投与によって増悪した可能性はあるのかなとちょっと思ったのですけれども、義澤先生、そのへんはいかがですか。

○義澤専門委員

1年試験で同じ20,000 ppmをやっているのですが、何も変化が出ていないので、恐らくこれは自然発生病変かなと判断しました。

○三枝座長

自然発生病変なのですけれども、全部が全部持っているわけではなくて、たまたま持つ

ていたものがというさまつな話なのですが。

そうしますと、これは雄のほうでは20,000 ppmは無毒性量ということになって、雌のほうは8,000 ppm以上で肝臓の変化があるということで、これはこれでよろしいかと思えます。そうしますと、43ページの15～16行目にかけて、無毒性量は雄で20,000 ppm、雌で3,200 ppmとなりますので、これを修正していただきたいと思えます。

あとはよろしいかと思うのですけれども、亜急性毒性で先生方、ほかに何かございますでしょうか。

ないようですから、慢性毒性試験のほうに入りたいと思えます。よろしくお願いします。

○丸野専門官

それでは、45ページをお願いいたします。慢性毒性試験でございますが、(1) 1年間慢性毒性試験(イヌ)でございます。

まず、表40に所見が整理されております。義澤先生から修正いただいておりますが、1,000 ppm以上投与群雌の、肝補正重量増加のすぐ下のボツなのですが、門脈周囲性肝細胞の好酸性化と義澤先生から修文いただいております。同じか所で、小野先生から門脈周囲性肝細胞好酸性変化といただいておりますので、書きぶりだと思うのですけれども、どちらにするか御指示いただければと思えます。

あわせて、先ほど親委員の先生から、誤解を避けるという意味でコメントいただいたのが、雄の20,000 ppmのところでは好酸性化を伴う門脈周囲性肝細胞肥大、こちらは肝細胞肥大が見られているということなのですから、1,000以上で好酸性化としているので、20,000 ppmの雌のほうでは門脈周囲性肝細胞肥大だけでいいのではないかという形でコメントいただいておりますので、御確認をお願いできればと思えます。

17行目からのボックスでございますが、【事務局より】で、臓器重量につきまして、この試験、抄録でも臓器重量の絶対重量と比重量の区別がされておらず、報告書でも正確な記載がなかったところがございます。義澤先生からは、複雑なので重量の変化を記載しなくてよいのではないかという形でいただいていた、三枝先生も記載しなくてよい、高木先生は記載したほうがよいということで、小野先生から、検定し直してもらってはどうかとコメントいただいていたところがございます。こちらは今朝、申請者から検定の結果が届きましたので、机上配布資料3をお願いいたします。

机上配布資料3の3ページに、絶対重量と比重量それぞれについて整理された表がございます。このとおり統計検定されております。これに基づきますと、甲状腺の雌のほうでは20,000 ppmで絶対重量、比重量ともに有意差が認められておりますので、評価書の45ページの表40では雌の20,000 ppmは当初甲状腺補正重量増加としていたところですが、絶対及び比重量でよいのかなというところがございます。

肝臓につきましては、まず、雄は当初の事務局案では20,000 ppmで絶対重量増加としていたところがございますが、申請者回答では20,000 ppmは比重量でも有意差がついているということで、絶対及び比重量増加という形で修正できるかと思えます。

続きまして雌のほうですけれども、こちらは当初は1,000 ppm以上で肝補正重量増加と報告書に書かれていたところに従って書いたのですが、統計検定の結果を踏まえると1,000 ppmでは肝比重量のみ有意差がついております。20,000 ppmで絶対重量及び比重量ともに有意差がついておりますので、絶対及び比重量ともに有意差が認められた20,000 ppmの所見とするか、あるいは1,000 ppmで病理所見等認められておりますので、1,000 ppm以上で絶対及び比重量増加とした上で、絶対重量については統計学的有意差は認められなかったが検体投与の影響と考えられる旨の記載にするか、御検討いただければと思います。

その下、副腎につきましては、20,000 ppm投与群雄の絶対重量のみ有意差ありということとございまして、比重量ではございません。ですので、当初案では雄の20,000 ppmで重量増加としていたところとございすけれども、これは削除したほうがよいかどうか、御検討いただければと思います。

続きまして、46ページ、(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)でございます。

表42-1に結果が整理されております。まず、22行目から、46ページの表42-1の一番下のところとございすけれども、400 ppm雄で、義澤先生、高木先生から、血清T₄、遊離型のT₄の増加という形で所見として入れていただいております。これにつきましては、当初、事務局案で本文の11行目に記載していたところとございすけれども、これまでのところも、特に毒性学的意義が明確に認められる場合とかは除くのですが、そうでなければ所見表には記載せずに本文に整理している対応が多かったと思うので、どのような対応がよいのか、T₄の増加につきまして御検討いただければと思います。

47ページ、表43に甲状腺腫瘍の発生頻度が示されております。この表につきまして、8行目のボックスのとおり、先生方に御確認いただいていたところとございす。400 ppm投与群で甲状腺ろ胞細胞腫の軽度増加が認められたと抄録にございす。これにつきまして、表43の一番下とございすが、400 ppm雄、 $p<0.1$ の確率で有意差が認められたところとございす。

また、表の真ん中の網かけのところろ胞細胞過形成+腫瘍という形で表を整理したところとございす。この項につきましては、義澤先生から過形成+腺腫、高木先生からは過形成+腺腫+腺癌とコメントいただいておりますので、どちらが適切か御確認いただければと思います。

また、この網かけ部分につきまして、48ページをお願いします。ボックスの続きですが、高木先生からのコメントを御紹介いたします。事務局案に同意するとした上で、過形成単独のカラムもあるほうがよいということで、表43の網かけのすぐ上のところとございすけれども、過形成のカラムを用意しております。

また、高木先生からの修正の指示ですけれども、10 ppm投与群のろ胞細胞過形成+腫瘍のところは3ではなく4ではないかとコメントいただいております。これにつきまして、

個体別表も確認したところ、その下の【事務局より】で記載しておりますが、1匹の動物で腺癌と過形成がともに認められていたため、事務局案としては3としたところでございますけれども、御確認いただければと思います。

また、甲状腺腫瘍の発生頻度、明確に意義がある場合とかは前がん病変、過形成と記載しておりますけれども、有意差が認められていないところも踏まえまして、事務局案で過形成+腫瘍として数字を記載したところでございますが、記載したほうがよいか、改めて御確認いただければと思います。

48ページのボックスのすぐ下のところでございますが、1年間慢性毒性試験群の表、こちらは表42-2になりますけれども、これにつきましては、義澤先生、三枝先生、小野先生から不要という形でコメントいただいております。

続きまして、2行目（3）105週間発がん性試験（マウス）でございます。

49ページをお願いいたします。表45のとおり所見を整理されております。

まず、5,000 ppm投与群雄の体重増加抑制につきましては、抄録のt100ページにこの試験の体重変化が示されておりますが、上の表のところでございます。当初事務局案で26週以降としていたところ、三枝先生から、表現の適正化ということで0～52週と修正いただいたところでございます。また、小野先生からは、そもそも26週以降を削除という形でコメントいただいております。どちらが適切な記載かどうか、御確認いただければ思っているところでございます。

続きまして、10行目からの【事務局より】のボックスでございます。この試験の腫瘍性病変について報告書に基づきまして先生方に発生頻度を御確認いただいたところでございます。

50ページのボックスの続きのところ腫瘍発生頻度が表のとおり整理されておりますが、抄録では用量相関性が認められなかったことや、JMPRにおいても用量相関性がなかったということで、この試験、50ページの表に整理されているとおり、雄の500 ppmで良性プラス悪性で有意差ありということです。また、雄の5,000 ppmにつきましても、500よりも少し例数は落ちるものの、有意差がついております。同様に、雌の5,000でも有意差がついているところでございます。

義澤先生から、JMPRの判断同様に発がん性なしでいいのではないかとということでございましたが、背景データが欲しいというところでコメントいただいております。これにつきましても、申請者から回答が来ましたので、御確認いただければと思います。

机上配布資料3の1ページ目のところで、良性肝細胞腫瘍、悪性肝細胞腫瘍につきまして、1980年から1983年の間の同試験施設の背景データが示されております。このとおり、良性と悪性それぞれについて背景データが示されております。また、良性+悪性についてはデータが示されていなかったところでございます。

50ページの表は例数だけ示しております。割合を書いていなかったところですが、割合を計算したところ、雄の500 ppm投与群で良性肝細胞腫瘍が13例認められており

ますが、検査動物数に対する割合としては25%ということでございます。こちらは良性肝細胞腫瘍、雄の最高値以下でございます。

500 ppmの悪性肝細胞腫瘍につきましては24例認められ、割合は46.2%ということで、申請者回答の悪性肝細胞腫瘍の最高値を上回る形になっております。

5,000 ppm群につきましては、良性肝細胞腫瘍は8例ということで、割合は15.4%、こちらは背景値の最高値以下でございます。

悪性肝細胞腫瘍は5,000 ppm雄で19例認められております。割合にすると36.5%ということで、5,000 ppmでは良性腫瘍、悪性腫瘍ともに背景値以下となっております。

雌につきましては、5,000 ppm、良性+悪性で有意差が認められているところでございますが、50ページの表の一番右側でございますけれども、良性腫瘍が7例認められておりまして、割合にすると13.5%ということでございまして、申請者回答の良性肝細胞腫瘍を上回るような形になっています。

悪性腫瘍のほうは1/52例ということで1.9%、一方で背景値のほうは3.8%が最高値ということで、これは下回るという形になっています。

良性+悪性の背景値は申請者回答に示されていなかったのですが、申請者回答の5ページ以降に個々の試験のデータが示されておりまして、例えば、雄ですと、通し番号のページで言うと7ページになりますが、雄の83Cというのが一番例数の多いところです。仮に良性と悪性、全て違う動物に発現したと仮定して、過大評価になりますけれども、83C、Benignで38、Malignantで22例認められているところで計算しますと、こちらは57.7%となり、背景値になるのかなというところですが、一方で50ページの表にお戻りいただければと思いますが、500 ppmの良性+悪性は33例認められております。こちらの33例を割合にすると、52例に対する割合として63.5%ということで、こちら背景値をやや上回るような形でございます。

同様に、雌につきましても、申請者回答の通し番号9ページをお願いいたします。雌のほうでは83Bが一番大きい値となりますが、良性で4、悪性で1ということで、こちら全ても全て違う動物で見られたと仮定して割合を求めると9.6%となりまして、50ページの肝臓の腫瘍発生頻度にもたお戻りください。雌の5,000 ppmで良性+悪性は7例認められておりますが、この7例につきまして割合を求めると13.5%であり、背景値をやや上回っているような形になっております。

以上、お手元に数字がなく口頭で申し上げた次第で、ちょっとわかりにくかったところでございますけれども、評価書49ページの義澤先生のコメントにお戻りください。義澤先生のコメントで、背景データに加えて、5,000 ppmの雄で体重増加抑制があることや死亡率が高いため、5,000 ppm雄の死亡発生時期も気になるという形でコメントいただいております。

これにつきましては、机上配布資料3、申請者回答の11ページをお願いいたします。最高用量の雄に加えて雌も整理されておりますが、このような形で死亡発生時期が認めら

いると申請者から回答がありました。

こちらだとコントロール等の比較がちょっとわかりにくいので、その次に報告書の抜粋ですが、机上配布資料3の通し番号の13ページ、14ページに記載しておりまして、この机上配布資料3の最後の14ページですけれども、雄の生存率曲線はこのとおり報告書にございました。グループ4が5,000 ppmでございます。一方で、直線のところがコントロールでございまして、このようなカーブが得られております。以上を踏まえまして、先生方に御確認いただければと思う次第でございます。

また、評価書49ページの義澤先生のコメントのすぐ下でございます。三枝先生からいただいた御提案としましては、JMPRと同様に本文に記載してはどうかということでコメントいただいております、その下の【事務局より】でございますけれども、JMPRの参照3に以下の文章がございました。”There were no consistent or dose-dependent effects on any tumour type. The Meeting concluded that there was no evidence of a tumourigenic response in mice.”ということで、48ページの11～14行目、三枝先生のコメントを踏まえて事務局でこのとおり文章を作ってみたところでございます。500 ppm以上投与群の雄及び5,000 ppm投与群の雌において、良性及び悪性の肝細胞腫瘍の合計が統計学的有意差をもって増加したが、用量相関が認められなかったことから、肝細胞腫瘍の発生は検体投与によるものではないと考えられたという形で、案ですけれども、文章を作成しておりますので、御確認いただければと思います。

49ページのボックスの中でございますけれども、高木先生、小野先生からは、発がん性なしでよいという旨で御回答いただいていたところでございます。この試験の発がん性の扱いにつきまして、御検討いただければと思います。

慢性毒性、発がん性は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございました。

それでは、イヌの1年の試験から審議したいと思いますけれども、1つは門脈周囲肝細胞の好酸性化か好酸性変化かという、こちらは。

どうぞ。

○義澤専門委員

報告書に合わせて好酸性変化でいいと思います。すみません、合わせましょう。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、肝細胞好酸性変化を採用したいと思います。

したがいまして、1,000 ppm以上で好酸性変化というのがあるので、20,000 ppmのところでは好酸性を伴うは要らないのではないかとということで、これはよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

先ほどから細かく説明していただきましたけれども、机上配布資料3の3ページで新たに統計的にもう一度計算していただきまして、甲状腺の場合は雌の20,000 ppmで臓器重量と対体重比が上がっていると。肝臓では雄の20,000、雌の20,000で両方とも上がっていると。肝臓の場合は雌では1,000でも相対的なものが上がっていて、これは組織学的変化の裏づけがあるので入れてはどうかという御提案がありました。

まずこの2つに関しては、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

組織変化も出ていますので、御提案どおりでいいと思います。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

御提案どおりで。

○三枝座長

小野先生。

○小野専門委員

そのとおりでいいです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、臓器重量については御提案どおりの記載にしたいと思います。

一方で、副腎のほうは、計算し直すと雄の場合は20,000 ppmで絶対重量に有意差がついていますけれども、組織変化もないということで、これはなしということで、先生方、よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

(2)のラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、46ページの表42-1にありますけれども、サイロキシンの増加が毒性かどうかということで、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

組織学的変化を伴っていますので、影響として捉えられたほうがいいと思うのですが。

○三枝座長

今までは、減って組織学的変化が出ていることのほうが多かったように思うのですけれども。

○義澤専門委員

タイミングにもよります。

○三枝座長

高木先生はそれでよろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

小野先生はいかがですか。

○小野専門委員

表に入れるということですか。

○三枝座長

はい。

○小野専門委員

私は本文中に記載という形で構わないのではないかと考えているのですけれども、もしほかの先生方がどうしても表に入れるということであれば、それでも構わないです。

○三枝座長

本文に入れておけばいいのではないかという御提案がありましたけれども、義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

それでも構わないと思います。どこかに動いているということを書いておけば。

○三枝座長

46ページの11行目に事務局の御提案として増加が認められたとありますけれども。

○義澤専門委員

承知しました。

○三枝座長

高木先生、それでよろしいですか。

○高木専門委員

結構です。

○三枝座長

それでは、表の中からは、御提案のあった血清サイロキシンの増加は削除ということでお願いします。

次に47ページに行きまして、甲状腺腫瘍の頻度については検体の影響とすることで先生方は御同意されているのですけれども、高木先生から御提案のありました、ろ胞の過形成を入れてはどうかということですが、このデータを入れるかどうかについて、義澤先生、何かコメントいただけますか。

○義澤専門委員

私は、これは入れたほうがいいような気がします。過形成の下の方の3つの所見をコンバイ

ンしたものは、むしろ要らないのではないかと。今までこのような分け方をしていないような気がするのですが、過形成と adenoma と carcinoma、それから adenoma プラス carcinoma、これでいいのではないかと思うのですが、どうでしょうか。

○三枝座長

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

義澤先生の御意見に同意します。

○義澤専門委員

結果は変わらないですね。

○三枝座長

変わらないですね。

小野先生、よろしいですか。

○小野専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

あと、高木先生に伺いたいのは、結果的にはこのカラムはなくなるのですけれども、同じ個体で悪性と良性を持っていたのでという話で数字が3か4かということなのですが、御納得いただけますか。

○高木専門委員

ええ、それで。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、結論としまして、表43は、ろ胞の過形成を入れて、3つ足した分は削除して、下の3行を残すという表にさせていただきたいと思います。よろしくお願いします。

続きまして、(3)のマウスの105週発がん性試験なのですけれども、まず先に体重の変化で、多分、小野先生は、最初から体重が抑制されているのだから要らないのではないかという御意見だと思います。データを見ると0~52週なので、私もこれは入れなくてもいいと思うのですけれども、単に体重増加抑制だけでいいと思いますが、高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

入れなくてよいと思います。

○三枝座長

義澤先生。

○義澤専門委員

それで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、表45の体重増加抑制の表記は、小野先生の御提案を採用したいと思います。

次に、肝臓における腫瘍発生頻度について、投与の影響ではないということは皆さん意見は一致しているのですけれども、この点で表現の方法です。義澤先生から背景データが欲しいということで、背景データを御覧になって何かコメントをいただけますでしょうか。

○義澤専門委員

雄のトップドーズはそれぞれの最高値以下なので、よかったなと思います。雌はちょっと超えていますが、この程度は、バックグラウンドの試験数を増やしたら13.5%ぐらいはあるように私は思います。だから、最高値以下になるのではないかと考えてこういうことを要求しました。雌は残念ながら最高値をちょっと超えているのですが、基本的には私はこれは剤の影響ではないと思っています。

すっきりしたいなと思ってお聞きしたのですが、特に死亡率とかも投与群で差があるとは、このグラフを見る限りは思いませんので、影響はないだろうと思いました。もともとの報告書には6試験の背景データだったので、そのバックグラウンドを増やすともっと範囲が広がるかなと思っていた次第です。

○三枝座長

ありがとうございます。

データを御覧になって納得していただけたようです。

では、表現方法なのですが、これは私の個人的な意見なのですが、JMPRのように増えているよという事実は事実として、ただ、それが投与とは関係ないというような記載にしてはどうかというのが私の提案です。

小野先生、いかがですか。

○小野専門委員

それでよいと思います。検定の仕方によりますけれども、一応有意差はついているので、何も書かないというのも確かになんなので、今書いてあるような記載でよろしいのではないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

御提案どおりで結構です。

○三枝座長

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

それでいいです。

○三枝座長

ありがとうございます。

よろしくお願いします。

○三森委員

恐らく、このマウスの肝腫瘍の増加は偶発的なものとは思いますが、前がん病変を少し見ておいたほうがよいと思うのです。ICRマウスですので、試験が実施された年代が1985年ですから、まだ肝の増殖性病変の分類法がしっかりしていないときだと思います。変異巢という言葉を使っていないのではないかと思うのですが、限局性過形成などの病変が5,000 ppm、500 ppmで増加していないということであれば、まず間違いないと思うのです。そのへんを確認していただけたらと思います。

○横山課長補佐

抄録ですとt105ページに肝臓の所見がございますので、御覧ください。

○三森委員

見ましたら載っていないのですが、強いて言えばt105ページの下から12行目、肝細胞の限局性好酸性化、これぐらいかなと思うのですが、ないというのもまたおかしい話ですね。当然発生してよいはずですので。

○義澤専門委員

データを見る限りはないと判断せざるを得ない。標本を見直したら出てくるかもしれませんが、データを信じるしかないと思います。

○三枝座長

先生方、今御覧になって、この数字を見た限りでは特に増えているようには思えないですね。それと、ドーズとの関連もほとんどないようですので、事実を事実として記載するだけでよろしいですか。

○三森委員

そのへんについても部会としては議論しましたということを残しておいていただけたらと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、腫瘍に結びつくようなデータがあるかどうか皆さんと一緒に抄録を見ながら議論しましたけれども、それを示唆するものはなかったということでまとめたいと思います。ありがとうございます。

今までの慢性毒性の中で、先生方、何かございますか。

ないようですので、生殖発生毒性試験のほうに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○丸野専門官

それでは、50ページをお願いいたします。2行目から生殖発生毒性試験でございます。

(1) 2世代繁殖試験(ラット)でございます。

こちらは50ページ、9行目以降に結果が整理されておりますが、51ページをお願いいたします。一番上のボックスの【事務局より】で先生方に御確認いただいていたところでございますけれども、抄録ではF₁世代の体重増加抑制については雌雄の区別がされていなかったのですが、報告書を確認しまして、同世代で最高用量の400 ppm投与群の雌で体重増加抑制が有意に認められたということで御確認いただいたところでございます。

納屋先生、八田先生から、了解しましたという形でコメントいただいております。

この試験の結果につきましては、50ページ、9行目以降でございますけれども、親動物、雄では検体投与の影響は認められず、400 ppm投与群のF₁雌で体重増加抑制が認められたということ。児動物では400 ppm投与群F₂児動物で体重増加抑制が認められたということで、無毒性量を整理しております。繁殖能に対する影響は認められなかったということでございます。

51ページ、3行目から発生毒性試験(ラット)でございます。

この試験につきましては、7行目以降でございますが、3,200 mg/kg体重/日投与群母動物で体重増加抑制、小葉中心性肝細胞肥大、1,280 mg/kg体重/日以上投与群で肝絶対及び比重量増加が認められたということで、胎児はいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったという形でたたき台として整理しております。

15行目からボックスがございますが、3,200 mg/kg体重/日投与群胎児で外表異常が認められておりますが、発生頻度が低いことから検体投与の影響とはしていないということで、評価書案でも催奇形性は認められないとしております。また、舌骨、胸骨、尾椎の骨化遅延が胎児の数当たりで有意に増加しているが、腹当たりでは有意差がなかったということで、検体投与の影響とはしておりません。

以上につきまして、先生方に御確認いただいたところ、納屋先生、八田先生から、事務局の判断を支持という形でコメントいただいております。

2)につきましては、3,200 mg/kg体重/日投与群母動物で妊娠7～21日に体重増加抑制が見られていますが、報告書を確認したところ、体重増加量につきましては、実測値で妊娠21日のみで有意差が認められているため、ARfDのエンドポイントとしなかったことにつきまして、納屋先生、八田先生から同意という形でコメントいただいております。

本試験の結果としましては、催奇形性は認められなかったということでございます。

続きまして、52ページ、2行目から、ウサギを用いた発生毒性試験でございます。

結果につきまして、6行目以降でございますが、3,000 mg/kg体重/日投与群母動物で体重増加抑制(妊娠7～10日以降)、同投与群の胎児で低体重が認められたということでございます。

12行目以降のボックスでございますが、【事務局より】1)でございます。抄録では交配日の翌日が妊娠0日とされておりましたけれども、評価書案におきましては交配日を妊娠0日として整理いたしました。このことにつきましては、納屋先生、八田先生から了解

という形でコメントいただいております。

2)でございますが、3,000 mg/kg体重/日投与群母動物で見られました体重増加抑制につきまして、報告書では測定日ごとの増加量を踏まえまして、妊娠7～10日以降に継続的に有意差が認められておりましたが、増加抑制のみの変化ということでARfDのエンドポイントとしなかったことについては、納屋先生、八田先生から、事務局の判断支持という形でコメントいただいております。

生殖発生毒性試験は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

先生方からは事務局案に対して特にコメントはございませんけれども、納屋先生、全体を通して何かございますでしょうか。

○納屋副座長

事前に評価書を見る前に先に農薬抄録が届いていましたので、これを見たときに、2世代繁殖試験の投与量、最高用量がとにかく低過ぎるというのを問題にいたしました。事務局のほうにお願いして、当時のガイドラインと比べて、ガイドライン上問題ありませんかということを確認させていただきました。そうしましたら、お答えいただいたのは、今は最高用量、母動物あるいは子供に対して何らかの毒性影響が出るようなことということが求められているのですが、その当時はそういうことがなかったのですね。なので、2世代繁殖試験のトップドーズがちょっと低いのですけれども、だからといって今やり直せというほどのものでもないから仕方ないねと。ただ、最高用量で何かあったかどうかは十分、事務局のほうで精査してくださいねというお願いをいたしました。

その結果、最高用量のF₁で体重増加抑制があるよということを書いていたので、最高用量が無毒性量にはならなくて済んだという背景がございます。繁殖毒性もありません。

それから、非常に対照的なのは、発生毒性試験は3,000 mg/kg体重という異常に高いところまでやってございまして、こちらも催奇形性もないし、発生毒性もない。ここまで上げられるのだったら、2世代繁殖試験も上げればよかったのではないかというのが私の偽らざる印象です。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

八田先生、いかがでしょうか。

○八田専門委員

私も特別なコメントはございませんでした。影響ないのではないかということです。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性に進みたいと思います。よろしくお願いします。

○丸野専門官

それでは、52ページをお願いいたします。14行目から遺伝毒性試験でございます。

結果は表47ということで、53ページから54ページにかけて整理されております。

先生方からいただいたコメントとしましては、11行目のボックスでございますけれども、増村先生から、マウスリンパ腫細胞について、由来細胞ではないでしょうかということコメントいただいたのですけれども、過去の事例等を踏まえて「由来」をつけずに記載しておりましたので、このとおり整理したところでございます。

太田先生からは、古い試験が多いですが、評価に必要な試験はそろっている、遺伝毒性はないと判断するという形でコメントいただいております、この表47、54ページの上から3つ目の染色体異常試験ですが、チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞のもので-S9に弱陽性が認められているということでございますが、ほかの試験は全て陰性という形でございますので、結果につきまして、太田先生から53ページの4行目チャイニーズハムスター肺由来線維芽細胞を用いた*in vitro*染色体異常試験において6,000 µg/mLの高用量で弱陽性の結果が認められたが*in vivo*におけるマウスを用いた小核試験を含む他の試験の結果は全て陰性であったことから、クロフェンテジンには生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたと修文いただきました。

太田先生からは、表47の54ページの一番上の体細胞組換え試験につきまして、遺伝子変換試験と修正いただいているところでございます。

また、54ページ、2行目からのボックスで太田先生からいただいたもう一つのコメントですけれども、染色体異常試験につきまして、試験濃度4 µg/mLについて、報告書では溶解限度と書いていますけれども、ほかの試験での試験用量を考えると信じがたいということでございます。

【事務局より】で抄録を確認したところ、物理化学的性状の項で水溶解度が2.52 µg/L、pH 5.0ということで、<2 µg/L、pH 7.0、pH 9.2ということでございます。当該染色体異常試験では、検体をDMSOに溶解して供試している旨を記載されているところでございます。御確認いただければと思います。

また、遺伝毒性試験におきましては、54ページ、4行目以降で代謝物の試験が整理されております。

55ページ、表48に結果が整理されておりますが、代謝物又は分解物B、I、J、Kにつきまして、復帰突然変異試験がされておりますが、いずれの試験につきましても、結果は全て陰性ということでございました。

遺伝毒性は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

修文も含めて、太田先生、コメントをいただけますでしょうか。

○太田専門委員

表47で染色体異常試験が2つ並んでいて、上のほうが6,000 µg/mLで下が4 µg/mLとあったので、私は最初、下は4 mgではないかと思って確認したのですが、やはりオリジナルレポートは4 µgでした。ちょっと信じがたいのですけれども、上のほうで6,000までやっていて弱陽性という結果ですので、下は別に特に参考資料として見ておけばいいと思いますので、*in vivo*の染色体異常試験が陰性であることも踏まえて、遺伝毒性は問題ないと考えております。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

増村先生、いかがでしょうか。

○増村専門委員

試験の名称、あと、菌株の書き方等の修文については、こちらで結構かと思います。

染色体異常試験で2つある件について、最高用量が低いほうはDMSOの溶解でやっているのですけれども、ほかの染色体異常試験、ほかの*in vitro*の試験は懸濁で濃度を上げているのですね。あとは、ほかの溶媒を使えば、例えばマウスリンパ腫細胞の試験などですとアセトンを使うともうちょっと溶けるみたいなので、そのへんでトップドーズがちょっと変わっている気がします。

今、太田先生もおっしゃられたように、濃度を高くやったほうの試験で一応弱陽性ということなので、こちらをとるとして、ただ、最高用量6,000という形で本文にも太田先生に追記していただいたのですけれども、現行ガイドラインの限度用量より高いところなのです。そこでちょっと出るということなので、弱陽性という判断で、*in vitro*の小核試験のほうが陰性の結果でありますので、総合的に生体において問題となる遺伝毒性はないという判断で結構だと思います。

代謝物等につきましては、全て陰性ですので問題ないと思います。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

遺伝毒性はないということで御納得いただけたようですので、それでは、その他の試験に入りたいと思います。よろしくお願いします。

○丸野専門官

55ページをお願いいたします。5行目からその他の試験でございます。

(1) 肝薬物代謝酵素誘導(ラット)でございます。

結果は表49に示されておまして、本文13行目でございますが、40 ppm以上投与群の雄でECOD活性上昇、400 ppmでチトクロームb₅誘導、肝比重量増加、雌でECOD活性上昇、雌雄でP450の誘導、アルドリンエポキシ化活性増加、肝タンパク量増加が認められて

おりまして、投与によりまして肝薬物代謝酵素の誘導が認められたということでございます。

56ページの2行目からは(2)肝薬物代謝酵素誘導(マウス)でございますが、こちらでも7行目以降に整理されているとおりでございます。検体投与によりまして肝薬物代謝酵素誘導が認められたということでございます。

12行目からは(3)下垂体前葉及び甲状腺に対する影響(ラット)、義澤先生から「脳」を削除いただいております。

結果につきましては、表50でまず甲状腺の病理組織学的検査の結果が示されております。

また、22行目以降でございますけれども、下垂体前葉、甲状腺の電子顕微鏡検査の結果では、30,000 ppm投与群雄及び400 ppm投与群雄のTSH産生細胞に粗面小胞体の肥大及び拡張、中等度の電子密度の不定形物質を有する拡張した扁平嚢が認められた。こちらの「扁」という漢字が間違えていて失礼いたしました。修正したいと思います。雌では下垂体前葉に異常は認められなかったということで、甲状腺では、雌雄とも検体投与に関連した異常は認められなかったということでございます。

57ページ、(4)甲状腺及び肝臓に対する影響(ラット)でございます。

9行目、400 ppm以上投与群で肝及び甲状腺絶対及び比重量増加、甲状腺ろ胞細胞有糸分裂活性上昇、肥大及び過形成、こちらは中島先生から修正いただいておりますが、コロイド枯渇並びに肝ミクロソームUDPGT増加が認められたということでございます。

15行目からは(5)甲状腺に対する影響(ラット)で、こちら義澤先生から17行目で「僅かに」というところを削除いただいております。

25行目から結果になりますが、400 ppm以上投与群で肝UDPGT増加、30,000 ppm投与群で遊離体の T_3 減少、一方、 T_4 とTSHは増加ということでございます。

30,000 ppm投与群の甲状腺絶対及び比重量増加並びにろ胞細胞肥大、下垂体TSH産生細胞、こちらは産生細胞が適切な用語かと思しますので「TSH産生細胞」と修正したいと思います。TSH産生細胞の限局性肥大が認められたということでございます。また、肝臓では重量の増加が認められたということでございます。

その他の試験は以上でございますが、58ページの一番上のボックスで義澤先生からいただいたコメントですが、最後に、本剤の甲状腺発がんに関するメカニズムの考察の文章が必要かもしれませんとコメントいただいているところでございます。

以上、よろしくお願いいたします。

○三枝座長

ありがとうございます。

細かな修文のほかは特に問題ないと思っておりますけれども、最後に義澤先生のほうからメカニズムの考察ということですが、これは。

○義澤専門委員

なくてもいいです。ひとり言だと思ってください。

○三枝座長

多分、型通りの返事しかないと思うのですけれども。

○義澤専門委員

そうですね。申請者のほうは甲状腺には影響を及ぼさないと判断していますから、申請者に要求することは難しいと思うので、ここはなくても別に構わないと思います。

○三枝座長

先生方、今までのところで何かございますでしょうか。

どうぞ。

○山添委員

前のほうに戻ってしまっていて申しわけないのですが、11ページ、代謝のところでは文章を見ていて、確認をしたら、ちょっと気になるので申し上げます。

18行目又はフェニル環の塩素のメチルチオ基による置換の後に抱合化される経路が考えられたと書いてあるのです。中島先生にも聞かなくてはいけないのだけれども、これはチオメチル体になっているのですが、通常の反応を考えると、グルタチオンがまず入って、その後、C-Sライエースという酵素で炭素と硫黄の基が切られてチオールになって、あと、メチレーションを受けるというのが一般的な代謝経路で、置換の後に抱合化される経路が考えられたという順序が逆になってしまうのですね。ちょっと考えると、先に抱合を受けて、後で切られて、チオールになってメチル化に行く経路が一般的だと思うのです。

修正案としては、フェニル環の塩素の、多分チオメチルが普通だと思うのですが、チオメチル基による置換が考えられたということで、何々の後に抱合化される経路というのを切ってしまったらどうかと思うのですが、中島先生、どうですか。

○中島専門委員

ちょっと待ってください。

○山添委員

代謝物の構造は、mの表9かな。

○丸野専門官

m113に代謝マップがございます。

○山添委員

mの9のところ。全部の。そのところにFとありますね。

○中島専門委員

Fの代謝物ができる反応が、今、山添先生がおっしゃったとおりだと思うのです。その抱合体という話はC、D、Eからの抱合体のことを言っていて、Fの抱合体もあるようで、 $\cdot\text{OH}$ の抱合体も含んでいるようなので、Fからの抱合体という意味だと思います。

○山添委員

そうすると、フェニル環の水酸化及びその抱合と先に入れてしまえばいいのですね。

○中島専門委員

そうですね。抱合体は・OHのところだと思います。

○三枝座長

事務局、よろしいですか。

ほかにございませんでしょうか。

それでは、食品健康影響評価についてに進みたいと思います。よろしくお願いします。

○丸野専門官

59ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

5行目から、まず、動物体内運命試験の結果につきましては、単回経口投与後96時間の吸収率、こちらは中島先生からのコメントを踏まえて本文のほう、低用量と高用量で吸収率をそれぞれ整理することとされましたので、それを踏まえて修正させていただきます。

また、投与後96時間で糞中に72.8～98.8%TAR、尿中では2.0～21.7%TARが認められ、主に糞中に排泄された。尿中では未変化のクロフェンテジンのほか、主要代謝物としてF（抱合体を含む）が認められ、そのほかはC、D、E、いずれも抱合体を含むということでございますが、少量認められたということでございます。糞中では主要成分として未変化のクロフェンテジンが40.3%TAR認められたほか、代謝物D/Eが僅かに認められたということでございます。

13行目、畜産動物体内運命試験におきまして、泌乳牛の乳汁、肝臓、腎臓、腎脂肪中並びにヤギの乳牛中から代謝物D、ニワトリの肝臓及び筋肉中からはC及びDの合計が10%TRRを超えて認められております。

16行目、植物体内運命試験でございます。りんご、もも、レモン、ぶどうの可食部における主要残留成分は、未変化のクロフェンテジンで33.2～97.6%TRR認められております。

田村先生から追記いただいたところでございますが、植物に特異的な代謝物として代謝物B、J、K及びMが認められたが、可食部において10%TRRを超える代謝物は認められなかったということでございます。

21行目、クロフェンテジン及び代謝物Bを分析対象化合物とした作物残留試験の結果、最大残留値は茶（荒茶）の13.0 mg/kgであったということです。

23行目、全クロフェンテジンを分析対象化合物とした畜産動物残留試験の結果、最大残留値は泌乳牛において肝臓の3.1 µg/g、産卵鶏において腹部脂肪の0.13 µg/gであったということで、残留試験でございますので畜産物と修正させていただきたいと思います。

26行目、各種毒性試験結果から、クロフェンテジン投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大）及び甲状腺（ろ胞細胞肥大）に認められた。神経毒性、繁殖能に対する影響、催奇形性、生体において問題となる遺伝毒性は認められなかったということでございます。

30行目、ラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、雄で甲状腺ろ胞細胞腫瘍の発生頻度が増加したが、発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考えがたく、評価にあたり閾値を設定することは可能であると考えられたということでございます。

33行目、田村先生から修文いただいておりますが、植物体内運命試験において、植物に特異的な代謝物としてB、J、K及びMが認められたが、可食部においていずれも10%TRR未満であったこと、また、その後、事務局修文としておりますが、畜産動物体内運命試験におきまして、C及びDの合計が10%TRRを超える代謝物として認められたが、代謝物C及びDは、いずれもラットにおいても認められることから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質をクロフェンテジン（親化合物のみ）と設定しております。

60ページをお願いいたします。各試験における無毒性量は表53に示されております。表53は62ページ以降になります。

2行目は、イヌの90日間亜急性毒性試験で無毒性量が得られなかったことを踏まえて記載したものでございますが、90日の試験は無毒性量を得られているという旨で御確認いただきましたので、2～4行目は削除ということでよろしいか、御確認いただければと思います。

5行目、ADIの設定でございます。食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量のうち最小値は、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.70 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.017 mg/kg体重/日を一日摂取許容量と設定した。

9行目、急性参照用量につきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響は認められなかったため、急性参照用量は設定する必要がないと判断したということでございます。

JMPR、EFSA、EPA、HealthCanadaの評価結果につきましては、60～61ページに記載されております。

また、67ページの別紙1、68ページの別紙2でございますが、中島先生から修正いただいております。

食品健康影響評価につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、最後に事務局からありましたけれども、67ページと68ページは中島先生に修文していただいたそのままだと残していただきたいと思います。よろしくお願いします。

影響評価については田村先生から修文いただいておりますけれども、これはそのまま残して、よりわかりやすくなったと思いますので、よろしくお願いします。

先ほどもありましたけれども、60ページの2～4行目は、イヌのこの試験の記載を残すか削除するかということで、現実的でない高い濃度の試験だったので無毒性量は得られていないのですけれども、本文の中では、90日か。

○丸野専門官

43ページのところになりますけれども、先ほど御審議いただいたところでございます。当初の事務局案では無毒性量が得られていないとされていたところなのですけれども、御

確認いただきまして。

○三枝座長

これは出たのですね。

○丸野専門官

はい。

○三枝座長

出たから、これはもう要らないのではないかということで、2～4行目は削除ということによろしいですか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

食品健康影響評価全体について何か御意見ございますでしょうか。

ないようですので、それでは、当委員会といたしましては、最後にありますけれども、イヌを用いた1年間慢性毒性試験の1.70 mg/kg体重/日であった、これを根拠にして、安全係数100で除した0.017 mg/kg体重/日をADIと設定することといたします。よろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

どうもありがとうございます。

これで本日の審議は終わりますけれども、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございました。

今日いただいた御修正について反映しまして、評価書案をもう一度メールでお送りさせていただきますので、御確認をお願いします。

また、りんごの処理量です。念のため申請者に確認しまして、評価書案の修正までに間に合えばそのときに御報告させていただきますが、間に合わない場合は、それ以降に御担当の先生に御相談させていただくというようにさせていただきます。

以上です。

○三枝座長

あと、未変化体か未変化のところ、それを永田先生に確認してください。

○横山課長補佐

そうですね。

それでは、今後の開催日程についてお知らせさせていただきます。

本部会につきましては、次回は3月18日水曜日、幹事会につきましては3月12日木曜日の開催を予定しております。どうぞよろしくお願いいたします。

○三枝座長

それでは、本日の審議はこれで終わりたいと思います。

どうもありがとうございました。