

食品安全委員会農薬専門調査会

第 18 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 16 年 10 月 13 日（水） 14:00 ～ 17:35

2. 場所 委員会中会議室

3. 議事

- （１）農薬（フェンアミドン、ピフェナゼート）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）

鈴木座長、石井専門委員、江馬専門委員、太田専門委員、高木専門委員、
武田専門委員、出川専門委員、林専門委員、平塚専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

寺尾委員長代理、見上委員

（事務局）

村上評価課長、富澤評価調整官、木下課長補佐

5. 配布資料

資料 1 フェンアミドン安全性評価資料

資料 2 ピフェナゼート安全性評価資料

6. 議事内容

○鈴木座長 それでは、時間になりましたので、「第 18 回食品安全委員会農薬専門調査会」を開催いたします。

本日は、4 名欠席でして、10 名の専門委員に出席いただいております。

開催通知で御連絡申し上げたように、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。

まず、事務局より資料確認をお願いいたします。

○富澤評価調整官 それでは、お手元の資料を確認させていただきます。

まず 1 枚目、議事次第でございます。

それから、農薬専門調査会専門委員名簿。

それから、座席表。

そのほか、フェンアミドン、ピフェナゼートの農薬評価書（たたき台）を配付しております。御確認いただければと思います。

また、本日の会議には、食品安全委員会から寺尾委員長代理、見上委員が出席することになっております。

また、関係省庁からもオブザーバーとして厚生労働省、農林水産省、環境省の担当の方も御出席いただいておりますので、あらかじめ御報告申し上げます。

以上でございます。よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、早速審議に入らせていただきます。

議題１の「農薬（フェンアミドン、ピフェナゼート）の食品健康影響評価について」でございますが、経緯も含めまして、まず、事務局より御説明をお願いいたします。

○木下課長補佐 本日、御審議をお願いする農薬はフェンアミドン、ピフェナゼートの２品目でございます。いずれも農薬取締法に基づく適用拡大または登録申請中の品物でございます。

フェンアミドンは平成 16 年 2 月 3 日、ピフェナゼートは平成 16 年 10 月 5 日付けで厚生労働大臣より意見聴取されたものです。

フェンアミドンにつきましては、本年 3 月 19 日に第 8 回会合の審議を受けまして、本年 10 月 1 日に追加資料が提出されたところです。

これらの評価資料につきましては、事前に送付いたしまして、各分野ごとに御確認いただいているところでございます。

また、農薬評価書のたたき台につきましては、各専門委員の方からいろいろな御意見を事前にいただいておりますので、見え消しの状態で配付してございます。

更に、フェンアミドンにつきましては、追加資料の概要も評価書の後に添付してございます。いつものとおり、予備の生データのフルセットを後ろのテーブルに。また、農薬登録申請に係るガイドラインを各テーブルに置いてございますので、よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。それでは、フェンアミドンの審議を始めたいと思います。

事務局から説明があったように、3 月に一回審議しております。追加資料として 6 項目ありますが、いずれも毒性関係ですので、毒性の委員から御説明をお願いしたいと思います。前々から申し上げているとおり、説明は簡潔に、各分野 5 分程度でお願いいたします。それでは、まず、追加資料のところを見まして、「1. 回答資料 1」というところからでございますが、これは毒性の吉田委員でしょうか。

○吉田専門委員 追加資料要求の 1 でしょうか。

○鈴木座長 ちなみに評価書の関連部分は 15 ページのところ、マウスを用いた 90 日亜急

性毒性試験に関するところでございます。肝臓の小空胞化について、1000 ppm 以上の投与群の投与による影響というふうに判断した理由をまとめたコメントです。

○吉田専門委員 それでは、追加資料要求 1 についてですが、マウスの 90 日の亜急性毒性試験におきまして、雌雄すべてで肝細胞空胞化という所見がありまして、そのうち 1000 ppm の投与群で増加するということが投与による影響としたということと、あとは肉眼的所見であります肝の淡色化という所見が雌雄すべてで認められたのですが、これが小空胞化というミクロの所見と関連しているかどうかということを質問しました。

結論といたしましては、まず、肝臓の淡色化及び肝細胞の小空胞化につきましては、前回では投与による影響と記載しておりましたが、追加資料 4/9 に書いてありますが、申請者から、これは投与による影響ではないとなっております。

私もこの発生頻度を見る限り有意差がありませんので、これにつきまして空胞化を投与による影響とするのは難しいかなと。特に雌におきましては、コントロールで 1 例、最高用量群での発生は 2 例となっておりますので、この回答で、これらを投与の影響としたのではないということではよいかと考えております。

○鈴木座長 それで、この群で無毒性量と関係が変わるのでしょうか、それはいいのでしょうか。

○吉田専門委員 それは変わらないと

○鈴木座長 ただ、根拠が少し変わったのでしょうか、1000 ppm 以上で総コレステロールの減少があるからという形に変わったということですね。ということでした承されるということだそうです。

続いて、回答資料の 2 に行きたいと思います。評価書では 16、19 ページ、2. の部分になりますが、これは恐らく高木委員からの行動上の問題等の脳の重量との関係。

○高木専門委員 要求資料の方は、ラットを用いた 90 日間亜急性神経毒性試験の 5000 ppm の雄で見られた活動回数及び立ち上がり回数の増加と脳実重量の減少、それから繁殖試験で認められた脳実重量の減少について、背景データを示しつつ、これらの所見の関係を含めて投与による影響と考えられるか考察しなさいということです。

回答の方は、脳実重量の減少が認められたのは、90 日試験では雄であり、繁殖試験では雌であると異なっているということが 1 つ。

それから、90 日試験の脳重量の減少は 5000 ppm 群のみで、背景データの下限にあると。それから、活動回数の増加と個別の脳重量を比較したところ、関連性は認められなかったということから、13 週の雄で見られた変化は偶発的であると推測しております。

繁殖試験で兎動物における脳実重量の減少につきましては、神経影響は認められないということと、比重量では差はないということから、これも偶発的で、体重減少に伴ったものであり、神経系の関係はないということでもあります。

これでよろしいかと思います。

○鈴木座長 よろしゅうございますか。繁殖の方で、江馬委員、今の見解で問題なさそう

ですね。

○江馬専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、続いて回答資料の3に行きたいと思います。

これは80週間の発がん性試験に関連して、セロイド沈着とか、その他に腸間膜リンパの洞、それから脾臓の髄外造血が減少することについて、背景データをというので、廣瀬委員から出ているんですけども、よろしゅうございますか。

○吉田専門委員 これにつきましては3点、所見としては、高用量で副腎皮質へのセロイド沈着の減少が認められたことと、あと腸間膜リンパ節に血液が洞内に充満していたこと。あと、脾臓の髄外造血亢進が減少したことについて背景データをということで回答されております。

まず、副腎の皮質のセロイド沈着については、背景データ内でありますけれども、これにつきましては、たしか、この群で体重が減少していたと思いますけれども、低栄養に関わるのではないかなというようなコメントが3枚目の最後の段に付しております。

それで、副腎皮質への直接の影響ではなく、対照群と比較して3500 ppm以上の投与群における低栄養が関連したのではないかなというような考察をしております、特に毒性学的意義としては低いということで、これは了承できるものだと思います。

2つ目の腸間膜の血液の充満した洞につきましても、これも特に背景データの範囲内で、かつ毒性学的意義が少ないということで、これについても了承いたします。

3つ目の髄外造血亢進ですが、これにつきましても、背景データ内ではなく、今回の場合は髄外造血亢進の増加の場合は貧血との関連ということがよくありますが、低下なので、背景データの範囲内ですし、特に毒性学的意義は少ないという回答は納得できるものかなと思います。

ただ、この回答書3で髄外造血でいいと書いてあるんですが、これはラットでもともと脾臓で髄外造血をする動物種なので、5/7の真ん中に書いてあるんですが、髄外造血亢進のままで私はいいかなと思っております。大きな問題ではありませんが。

ですから、この3点につきましても、いずれの回答も特に意義のあるものではありません。

○鈴木座長 特に発生率が低下したというようなところであるし、背景データの範囲内というようなこともあるので、特に問題ではないだろうと。

これに関連した項目で、これは18ページの評価書のところに「副腎皮質セロイド沈着などの減少は抄録には記載されていない」ということで、これを抄録に記載した方がいいのではないかなという意見が出されているんですが、どうしますか。

○吉田専門委員 記載するならば、減少も全部記しますし、私自身としては、評価書の18ページの(3)の4つ目のパラグラフは、全部消してしまってもいいかなと思うんですけども、もし書くならばすべてを書いて、背景データの範囲内で、かつ毒性学的意義は少ないのというようなことを書くべきだと思いますし、どちらかに統一した方がいいのでは

ないかと思ひまして、このコメントをいたしました。

○鈴木座長 もし、これを書くのであれば、抄録には記載せよという形にすればいいわけでしょう。それは特に事務局からの指示で済みますね。

この辺のところはどうでしょうか。どちらがどうということでもないんですが、とりあえず、議論の痕跡を残すことにしましょうか。そうやると評価書には書いておこうということになるんですが、もし煩わしいようであれば消してしまえというのも手なんですけれども、林委員、この辺はどうですか。

○林専門委員 毒性学的にどれだけの意義があるのかということに尽きると思うんですけれども、先ほどのお話のように、ほとんどのものがヒストリカル・コントロールの範囲内に入っていて、毒性学的にあまり意味のないというように考えますので、わざわざ残す必要はないのかなと思います。

○鈴木座長 多分一般の方が見たときに、抄録等々からこれはどういうことだということの疑問を持たれると、それに対して議論してありますという話で、記載しておけばそれは残ると。

だけれども、よく考えてみると、全く毒性的に意義がなく、恐らくここでそういったような質問は出にくいんじゃないかと私は思うんですが。

○林専門委員 それと議事録が残りますね。こういうふうな議論をしたという記録は残っているのです。

○鈴木座長 これは評価書から抜いた方がいいかもしれませんね。

○林専門委員 そういうふうに思います。

○鈴木座長 そうすると、この場合、農薬抄録の方のこともあえて言わなくていいだろうということになります。

そうすると、今のは 20 行目から 24 行目ですね。それを全部消すと。そして、評価書についての話もないという形になります。これでよろしいですかね。

どうぞ。

○木下課長補佐 その上の 8 から 19 行目の中に、セロイドのところだけかぎをかけていて、それは吉田委員の御意見を受ければ、消す可能性があるところかなというふうに思って付けたんですが、もし血の充満した洞ですとか、髄外造血も同じであれば、同じような扱いで消しますが、いかがいたしましょうか。

○鈴木座長 これは消していいんじゃないでしょうかね。同じことです。今の 8 行目から 16 行目まででしょうか、【副腎皮質性セロイド沈着の減少】というところはなくてもよいことだということで消しましょう。議論の流れからすると消すという判断でよいかと思います。

ラットの方、慢毒とか、そちらの方で関連事項というのがあるのでしょうか。

これは、まず回答資料をやってからにした方がいいのかな。腎臓の項目が出ているんですけれども、これは後ほど、また立ち返ることにいたします。

そうしますと、回答資料 4 のところになりますが、繁殖試験の関連なんですけれども、これは長尾委員からなんです、何かコメントは戻ってきておりましたでしょうか。

○木下課長補佐 今回の修正について、特に意見はいただいております。

○鈴木座長 了承するということですね。

江馬委員、今の繁殖試験絡みについてほかにコメントは、いずれも背景データの要求だったと思うんですが。

○江馬専門委員 膈開口は背景データ内であったということです。眼瞼開裂、角膜反射、瞳孔反射等は背景データ範囲外であったということですが、値を見てみますと、それほど大きい開きはないので、回答は了承してもいいのではないかと思います。

胎盤は、背景データ内であったということで、値の開きもそんなに大きくはないと思います。

難産ですが、28 例中 1 例見られたと。これは投薬の影響ではないかというコメントですが、この試験実施機関では、繁殖試験の経験が 2 試験しかなかったので、文献値を調べて、比べてみたところ差はなかったということで、例数が少ないので、偶発的なものかということになるかと思います。

○鈴木座長 そうですね、全体で 1 例だけというところからしてもね。そうすると、了承するということでよろしゅうございますね。

○江馬専門委員 はい、ここは了承してよろしいかと思います。

○鈴木座長 そうしますと、回答資料の 5。これは吉田委員からでしょうか。ラットを用いた 14 日間毒性試験(肝薬物代謝酵素誘導試験及び細胞周期の評価)の細胞周期の評価で G1 期、S 期、G2 期をどのように区別したのか資料を示せという内容なんです。

○吉田専門委員 これにつきましては、結論で、この実験で細胞増殖活性が増加しているという結論自体は納得できるものですし、そのほかのデータを裏づけるものなんです、5/5 の回答資料に書いてある変更後の G1、S、G2 合計ではなくて、全部合計したなり、平均したんでしょうか、それだけになっている表でいいと思います。

ただ、回答の中身として、写真を付けていただいております、こうやって分けられるんだよというんですが、PCNA の免疫組織化学染色がちょっとそんな便利な染色方法ではないと思っておりますので、この写真については納得がいきませんが、変更後の表については、これでよろしいかなというように思っております。

○鈴木座長 とりあえず合計してみた場合に、問題はなさそうだということのようです。ある意味言えば、がん関連とも言えるのですが、高木委員、これについてコメントはありますか、特にないですか。

○高木専門委員 ありません。

○鈴木座長 それでは、最後のところで回答資料の 6、甲状腺の変化について。

どうぞ。

○林専門委員 今のところなんですけれども、最終的に回答を受け入れるというのはいい

んですけれども、写真でどうしても評価できないというような話であれば、そのことは何か残しておく方がいいんじゃないかと。要するに、今、出された回答書、すべて受け入れたというわけではないので、結論としては OK だけでも、問題点もあったということは少し残しておいた方がいいように思います。

○鈴木座長 私も残した方がいいと思うんですけれども、評価書に残すわけじゃないですね。議事録で、今の話は要するに、全面的に、ただ一言了承するという話ではなくて、写真等の解釈には問題があるが、結論としてはというような形の文案にして、議論したこと、あるいは問題点は残すと、それでよろしゅうございますか。

○林専門委員 はい。

○鈴木座長 事務局の方、ちょっとその辺を。

○木下課長補佐 わかりました。

○鈴木座長 よろしければ、6の甲状腺関係の話。これは、代謝のことも絡んでおりまして、小澤委員はいないんですね、特に欠席の委員から出されたコメントのようなんですが。

○木下課長補佐 欠席委員、小澤委員ともに特に御意見はないということです。

○鈴木座長 ということは、了承されたということでしょうね。とは言うものの、一応この委員会でということになりますと、病理の方と、代謝の方で若干蓄積性という話のところがあって、出されてきた資料について若干議論をしておいていただきたいと思います。どうぞ。

○吉田専門委員 今回につきましては、P450の分子数については測っているんですが、一番測っていただきたかった UDP-GT の活性は測ってなくて、結果から上がっている可能性があるから、いわゆる T3、T4 が下がって、TSH が上がってという考察をなさっていて、直接作用ではないということなんですが、そういうように UDP-GT が上がる可能性があるということは、私の専門から推測するのは難しいんですが、専門の委員方がそれでいいとおっしゃるならばいいのかなと思いますけれども。

○高木専門委員 今の回答を補足しますと、直接作用も考えられると、一応、回答書の方にはありますので、それも考えられるし、薬物代謝絡みも考えられると、両論考えられるという見解であります。

○鈴木座長 はっきりはしないけれども、薬物が甲状腺に行っているようだから、直接作用を否定するわけにもいかないだろうし、それから CYP2B の誘導があるのでということで、UDP-GT は特にはかっていないんだけど、可能性としてはあり得ると。

○出川専門委員 少しだけコメントさせていただきたいかと思えます。

T4あるいはT3のグルクロン酸抱合は幾つかの酵素分子種で行われるわけですが、フェノバルビタールを誘導剤に使用すると、P450の方ではCYP2Bが主に誘導されまして、T4あるいはT3のグルクロン酸抱合酵素も誘導されます。また、CYP2Bの誘導剤の多くは、しばしばT4のグルクロン酸抱合酵素の誘導剤にもなるということがあるので、そういったことを踏まえて、考察しています。この可能性は十分にあると思います。ただ、実際に測

定されていないので、本当にそうかどうかはわからないところはあるかもしれませんが。

○鈴木座長 決定的な証拠がないので言えないにしても、過去の科学的な蓄積からすると、CYP2B の誘導と、グルタチオンのトランスフェラーゼですか、その誘導というのは例がないことではないから、可能性としては認めてもよいだろうという、その程度のことでしょいかね。

考察、あるいは出された回答でおかしいなというところというのがなければ、直接コメントを出された 2 人が特にコメントされていなかったということなので、この回答に関しては認めてもよいかと思うんですが、いかがなものでしょうか。

特に御異存はないですね。

そうすると、出されたコメントに関しては、いずれもクリアーできた。一部議論として残すというようなところがあったけれども、そういうことですので、この剤については ADI を決める手順に入っていきたいんですけども、その前に。

どうぞ。

○林専門委員 その前に、遺伝毒性の部分なんですけれども、この間ここでお話しした部分が今回のものに反映されていないようなので、もう一度、事務局の方にお渡ししますので、よろしくお願いします。

○鈴木座長 ざっと言うと、どういうことになりましょう。

○林専門委員 記載の順番を変えたとか、そういうことで、内容的なものではありません。これまでの報告書との統一性を図ったようなところです。

○鈴木座長 それは、事務局の方でということですのでよろしくございますね。

更にその前にさかのぼりまして、前からずっとページをめくっていただきたいと思います。評価書のところでは、8 ページのところ、これは別に問題はないと思いますが、事務局からコメントがありまして、甲状腺の残留放射能、組織内濃度の経時変化を別添 1 のグラフに示しましたということで、これは皆さんのお手元にメールで配られたと思います。

これは議論のためのものということだけで、評価書に残すという類いのものではございませんね。

○木下課長補佐 6 ページから 7 ページにかけて、甲状腺関係の代謝がより詳しくなったものですから、これの理解を助けるための表をつくっております。

○鈴木座長 6 ページから 7 ページにアンダーラインが引いてあるところがあるわけで、ちょっと事務局に伺いますが、やはりアンダーラインをしてあるところは、逐一今日確認しないとまずいんでしょうか。

○木下課長補佐 大体見ていただいて、ご確認だけお願いします。

○鈴木座長 説明していただいた方がいいということですね。

どうぞ。

○出川専門委員 内容的には全くこれで構わないかと思うんですけども、言葉の言い回

しとか、数値が2か所ほどおかしい点がありますので、確認・訂正をお願いいたします。

数値のところと言いますと、7ページの表の2の尿中のところの一番下の尿中放射性画分合計というところの2列目、低用量単回の値が12.3~39.3となっておりますけれども、~39.4だと思います。

次のページの胆汁中のところでございますけれども、代謝物のEのところ、その右側の欄ですけれども、0.29~0.93とございますけれども、0.20~じゃないかと思います。確認していただければと思います。

あとは、ちょっと言葉の問題で、これは後で事務局の方にお知らせします。

○鈴木座長 非常に細かいことで、8ページの表のところ、代謝物Eのところ、多分事務局では0.29から0.20に直したつもりという形になっているんだと思うんですけれども、数字の場合、1つの数字だけ直すんじゃなくて、ざっと消して置き換えた方がいいですね。それで、グラフの方もこれを見ていくと、何か解説していただけるのでしょうか。

○平塚専門委員 それでは、私が簡単に解説させていただきます。

今、お配りいただいたものの一番上ですけれども、これはフェンアミドンの、上に書いてありますように低用量、これは3 μ g/gだと思いますが、その雄と雌の甲状腺放射能濃度推移ということで、御覧いただきますように、甲状腺に対して非常に本剤の蓄積性が高いということを如実に表わしているグラフです。

そして、減衰を見ていただくとわかるんですが、雄では非常に急激的に濃度が上昇しまして、164時間までこのように速やかに、このレベルまで減少すると。それ以降は測定されていませんが。

それから、雌では、雄とはちょっと異なりまして、44時間2 μ g/gまで上がった後、あまり顕著な減少は認められないという傾向です。一番下に、またヒストグラムで説明させていただきます。

今度は、高用量を投与した場合の雄と雌でございますが、やはり雄の方が雌に比べて、このように蓄積性が非常に顕著で、そしてこういった推移で減少して行きます。雌は、低用量と非常によく似たプロフィールを取っております。

一番下の3つのヒストグラムですけれども、本剤は甲状腺、血液、肝臓、腎臓に高濃度に蓄積されるという性質を持っていますが、特に甲状腺については顕著で、ただいま申し上げましたが、これは168時間後の、Cpというのは、フェニル環のカーボン14ラベル体ですけれども、青が雄、そして赤が雌ですが、ほぼ同じような蓄積傾向を示しております。

それから、低用量単回投与群につきましても、雌雄で大小関係は若干異なりますけれども、Cp標識体の蓄積は、御覧のように甲状腺で顕著です。

それから、アニリンの芳香環標識体の投与では、蓄積性がほとんど認められず、したがって、甲状腺に蓄積する代謝物は、フェニル環放射性代謝物であるということでございます。

今度は、14日間、ノンラベル体を反復投与した後に、1日1回ですけれども、15日目に

放射性ラベル体を投与した場合の推移では、~~左~~単回投与の結果とちょっと傾向が異なりまして、雄の方に、その取り込みが約二倍程度ですが、増加が認められますが、それに対して雌はあまり変化がないといったような非常に特徴的なプロファイルを示す剤であるということでございます。以上でございます。

○鈴木座長 確かにグラフにすると、大変わかりやすいと思います。何か質問とか、なければこの形で了承されたとして前に進みます。

植物土壌代謝のところ、作物残留まで行きますが、幾つか細かい修正があるようでございます。

例えば、11 ページの 8 行目と「290 nm 以下の波長をカットしたキセノンランプ光」というような表現は多分正確になっていることで問題はないと思います。

○石井専門委員 カットというのも日本語にしておいてもらって、例えば 290 nm 以下の波長の光を除去したとか、要するに、フィルターでそれ以下の光を取り除いて、キセノンランプはもっと短い波長のものもずっとあるんですけれども、要するにカットという片仮名英語ではなくて日本語で書いていただければよろしいんじゃないかと思います。

ついでながら、そういう表現が幾つかあるんですけれども、光のところはちょっとそこは直していただいた方がいいと思います。

もう一つは、6 ページのところに「(2) 土壌吸着試験」があるんですが、これは別に中身が間違っているというのではなくて、吸着試験と書いてあるんですけれども、表題は脱着試験と書いてあるんです。

○鈴木座長 土壌吸着ではなくて。

○石井専門委員 試験を見ますと、一応表題は脱着試験と書いてあるんですね。やっていることも脱着試験。要するに、吸着させた後、水でふってはがしているケースを求めている試験なんですね。だから、脱着の方が正確なんですね。

○鈴木座長 (2) のタイトルが土壌脱着試験になって、その説明があるところで、4 種類の国内土壌云々の最後が土壌脱着試験になるわけですね。

○石井専門委員 そうですね、そっちの方が Kdes と書いてありますので。

○鈴木座長 係数のところの土壌吸着係数、有機炭素吸着係数、これは問題ないんですね。

○石井専門委員 吸着というより、これははがれる方なんですね。やはり脱着なんですね。吸着試験をしているのではなくて、はがす方の試験をやっていますので。

○鈴木座長 係数も変わらなければ。

○石井専門委員 脱着係数と言ってもらえれば。

○鈴木座長 同じ K あるいは Koc で表わしていいんですか。

○石井専門委員 これは記号で書けば、抄録は des という言葉を付けていますけれども、やはり同じでは困るんですね。

○武田専門委員 oc が吸着係数で書いてあるから、私は素人だから分かりませんけれども。

○石井専門委員 これは別に、大体皆さんこんな使い方をするので、脱着でいうことがわ

かればいいので。

○鈴木座長 そのことで脱着とわかっていれば、ここで使っている係数はその意味である
と。

○石井専門委員 はい、どこかで整理してあればですね。

○鈴木座長 どうぞ。

○木下課長補佐 この吸着係数なんですけれども、今の日本の登録審査上のガイドライン
が事実上 OECD 準拠になっていて、かつ日本語訳が吸着になっているものですから、使っ
ているのですが、OECD の元本に当たって使っている用語と記号を使うということでいかがで
しょうか。

○鈴木座長 問題があるんですね。

○石井専門委員 普通は吸着試験だけやれば、大体そこで終わりなんですね。はがすところ
までは面倒なものですから、そこまでなかなかやらないんですけれども、吸着力が強い
と、脱着力ももっと強くなる。要するにはがれにくくなるものですから、吸着と脱着は普
通シミュレーションをやるときは、違えると面倒なものですから、同じ係数を使うんです
ね。

○鈴木座長 ちょっとややこしいようですが、今後、OECD との関連も考慮してということ
にして、結論は私もよくわからないんですけれども。

○武田専門委員 実際した方法はみんな OECD 法なんですよ。わからないながら読んでいく
と、私もこういう試験をみるのは少ないんですけれども。

○石井専門委員 OECD のガイドラインを日本に取り込んでいるわけです。

○武田専門委員 それで、OECD の略字を使用しているのでは、それに合わせてもらえば。

○鈴木座長 今のところで、しつこくてごめんなさい。

35 行目のところに有機炭素脱着係数を吸着係数に直したのを元に戻すということですか。

○石井専門委員 元に戻した方がいいと思います。

○鈴木座長 そのほかのところでは土壌、あるいは作物残留に関しては、問題はございませんか。

○石井専門委員 ないと思います。

○鈴木座長 12 ページの「6. 作物残留試験」の 34 行目に、代謝物 G はぶどうで最大
0.17mg/kg 検出された以外は、検出されなかったというのが付け加わっております。

これも問題はないわけですね。

○石井専門委員 あと、問題があるわけではないんですけれども、例えば換算、これはみんな抄録には書いてあるんですけれども、基のレポートにないとかね。

○木下課長補佐 やなければいけないのなんですけれども。

○石井専門委員 抄録には書いてあると。だから、それはいいかななんて思いながら。

○木下課長補佐 これは、照射強度が通常の場合はいいいんですけれども、たまに非常に少

ないときがあって、実データの半減期は非常に大きな数字になるものですから、北緯 35 度というのをよく使うんです。

○鈴木座長 恐らく、抄録として提出してきた時点で、申請者の方で計算し直すんですね。だから、もともとそういうことをもくろんだわけではないと。それと、今、事務局から数値によってはという話があったんですけども、これは特に。

○石井専門委員 だから、あえて間違っていると、何とかという意味ではありませんので。

○鈴木座長 そうすると、毒性の方に移ってよろしゅうございますか。

どうぞ。

○平塚専門委員 たしか、前回も恐らく指摘させていただいたんだろうというふうに思うんですが、こちらの訂正の方で、グルコース抱合体というのがグルクロン酸抱合体に変更になって、前にグルコース抱合体となっていたんですけども、それがグルクロン酸抱合体に書き換えられているんですが、抄録の方で、運命の 30 というところにグルコース抱合体というのが 1 つ残っていると。

○武田専門委員 何ページ。

○平塚専門委員 欄外のところの運命 - 30 と書いてあるところです。

それから、非常に細かくて恐縮なんですけど、同じく運命 - 8 ページの代謝物一覧表というところに、H、加水分解由来というものの異性体の構造式が違っているんで、これを訂正していただきたいと思います。構造式がこれ自体で違っています。アミドのカルボニル基が OH 基となっていますから、イミノ型、N 二重結合 C となるはずです。

○鈴木座長 これは CH のところが、OH が取れるということですね。

○平塚専門委員 そうではなくて、H が取れるということです。

○木下課長補佐 NH が N になって、N と C が二重結合になって、右にケトンだったのがアルコールになるということですね。

○平塚専門委員 はい。そうです。

○鈴木座長 いずれにしても構造式が違うと。それから 35 のところでは。

○平塚専門委員 H を取っていただかなければいけないわけです。

○鈴木座長 35 のところでは、グルコース抱合となっているのをグルクロン酸抱合に直せということですか。

○平塚専門委員 運命 - 30 のグルコース抱合体というのは、グルクロン酸抱合体であると。もう一つなんですけれども、前回に恐らく確認させていただいたかなと思うんですが、運命 - 33 をちょっと開けていただきたいんですが、代謝経路なんですけれども、このフェンアミドンの特徴として芳香環のニトロ化が起きて、それが還元されてアミノ体という、この経路というのは非常に重要な経路と思われるんですが、ニトロ化という言葉が全然評価書の方に出てきていないんです。

実際にニトロ体というのは、括弧でくくられておりますように、単離同定はなされてい

ないわけなんです、その還元体と考えられるアミノ体が同定されているところから申請者はニトロ体を想定していると思います。ニトロ化というのは、そんなに生体内で起こる反応ではないので、代謝の観点から見てこの反応がこの剤の特徴なのかどうかという点について。

○鈴木座長 聞きますか。

○平塚専門委員 いや、質問させていただいたような気がするんですけども。

○鈴木座長 ちょっと事務局で確認していただいて、今の話は、運命 33 のちょうど中央からの上から 2 つ目のところですね。

○平塚専門委員 いえ、私としては、特にニトロ化を受けて還元されたという言葉がないと、例えば評価書の中で、代謝経路というのが、8 ページになりますが、「フェンアミドンは投与後速やかに代謝され、主要代謝経路としては酸化 / 還元 / 加水分解に続き、抱合反応を受け、代謝物 B、C、D、F という化合物になるわけですが、E とかいう化合物というのはアミノ体ですので、母核にニトロ基がないのに、あるいはアミノ化を受けたのか、そういったような誤解を受けるということ。

○鈴木座長 やはり、どこかで追加しないとまずいですね。これは委員会の見解として修文して、一部ニトロ化され、後にアミノ化されて、代謝物何々を生ずると。

○平塚専門委員 そうした方が、それは誤解を生まないのかなと。

○鈴木座長 どうしましょう。

木下さんどうぞ。

○木下課長補佐 今、確認しておりますが、アミノ化が珍しいというのは、これは疑わしいという意味ではないですね。

○平塚専門委員 ニトロについては、括弧が付いてありますので、これは想定されているというだけです。ただ、アミノ体はきちんと同定されていますから、これが疑わしいというわけではないと。

○木下課長補佐 アミノ体に至る経路としてニトロ体を通ったであろうと。

○平塚専門委員 と彼らは想定しているということ。

○木下課長補佐 我々もそうではないかと。

○平塚専門委員 それは別になってもおかしくないと思いますが。

○木下課長補佐 では、そのような書き方にいたします。

○石井専門委員 たまに土の中ではできるんですね。勿論、少ないですよ。土の中でもめったに起こりませんね。私はほかの剤で、もう名前は忘れましたが、見たことはあります。

○鈴木座長 硝化バクターか、何かその辺のものですかね。

○石井専門委員 そうですね。微生物を排除しているんだと思いますけれどもね。

○武田専門委員 土壌には硝酸根はいっぱいありますね。だけど動物なんかでは珍しいです。

- 鈴木座長 かといって、いきなりアミノ化されるということはないということ。
- 武田専門委員 動物ではあまり聞いたことはない。
- 鈴木座長 そうすると、この委員会の見解としては、やはりニトロ化に続くアミノ化と言いましょうか、それをうまく書いていただくということで、よろしいですかね。
- 木下課長補佐 書き込んで、それで平塚委員に見ていただくような形でいかがでしょうか。
- 鈴木座長 そうすると、代謝関係で作物残留関係までのところでは、もうございませんね。

そうすると、急性毒性の方に移りますが、15 ページの 90 日間亜急性は、先ほど要求事項 1 との関連で済んでいるところだと思います。

ADI についても問題ないという話でした。

16 ページの 90 日急性神経毒性のところは、これも問題ないということで、偶発的な変化だということになりました。

17 ページのところが、一部まだ議論が残っているのかもしれませんが。ラットの慢性 / 発がん性併合試験のところですけども、これは委員の方に若干説明していただきましょうか。

○ 吉田専門委員 評価書たたき台 17 ページの「(2) 慢性毒性(12 ケ月) / 発がん性(24 カ月) 併合試験(ラット)」ですが、腎臓重量の比重量が上がっていて、それが恐らく無毒性量の一つとしてとらえられていると思うんですけども。ただ抄録の毒性 - 55 を見ますと、やはり比重量と絶対重量でも上がっていますが、特に腎臓に組織学的所見、あるいはそれに関連した生化学的な影響というのはいないです。腎臓重量は撤回してもいいかなというように、今、見ながら思っていたんですけども。

○ 鈴木座長 結構ややこしいことになるのは、NOAEL の設定根拠との関連になるのかなと思っているんですけども。

○ 吉田専門委員 ただ、ここでミクロの所見は確かにないんですが、用量依存性に雄では 150 ppm から、雌でもやはり 150 ppm から上がっており、相対重量が上がっていますので、やはり何らかの影響とせざるを得ないかなと思うところもあるんですが、高木委員の御意見をいただければと思いますけれども。

○ 鈴木座長 見えないといけませんから、若干解説しますけれども、表 6 のところに各用量でどのような影響が見られたかというのが載っていると思います。

その中で、下の方の 150 ppm 以上雌雄、そここのところに【腎比重量の増加】と、線で消された甲状腺びまん性濾胞細胞肥大 / 過形成という話で、これは有意差がない。

それから、150 ppm 以上の雄で、ヘモグロビン、ヘマトクリット値が減少している。

それから、60 ppm 以上の雌で赤血球数の減少があると。

これらの項目について、どれを毒性所見と見るかというようなところで、NOAEL をどこにするかというのが決まってくるわけですね。それについて若干解説してください。今、

腎臓については、150 ppm は毒性ととらなくてもいいんじゃないかと、比重量の変化だけのように、そのところは有意差があるんですか。

○吉田専門委員 有意差はあります。

○鈴木座長 有意差はあるけれども、組織所見がないからと。

○吉田専門委員 ないのですが、やはり抄録を拝見すると、腎臓の比重量、用量依存性はきれいに出ているので、それを基にというのは解釈が難しいかなというような面もあるかなと思って書かせていただいたんですけれども。

○鈴木座長 いずれにしてもボーダーラインの話のことで、非常に悩ましい変化であることは間違いありませんけれども、取るか、取らないか、これはえいやと決めるしかないのかもしれないですね。

高木委員、ほかに。

○高木専門委員 同じなんですけれども、組織変化がないのと、BUN とか変化していないということなので、重量増加だけでもって毒性と取るのはちょっと難しいんじゃないかなと思います。

○鈴木座長 そうですね。ほかに関連する項目に影響が見られていないので、特に機能的にも悪影響という証拠がないから、今回は、このところは取らなくてもいいんじゃないかというのが高木委員の考えのようです。

それについて、吉田委員はちょっと振れていると。どちらかと言えば、とらなくてもいいかなと最初は考えたというような話だったんですけれども、どちらかと言うと、取らなくてもいいかというふうには見えるんですけれども。

それは、今の形で仮に取らないということで決着したとして、ヘモグロビンとヘマトクリット値の減少とか、赤血球数の減少については、11 行目、12 行目に特に程度が低くて一過性で毒性学的に意義のある変化ではないというふうに考えるという話があって、これは消す方向で考えようかという話が言われているんですけれども、それはそれでいいんですか。

○吉田専門委員 確かに一過性でして、慢性毒性試験では数回にわたって測定いたしましたら、程度としてもそんなに大きなものではありませんから、継続していないということがいいのかなと。

○鈴木座長 ということであれば省くと。仮に腎比重量の増加を取るとすると、150 ppm が LOAEL になりますから、NOAEL は 60。取らないとすれば、150 ppm が NOAEL になるということなんですけれども、特にこれが ADI 設定の根拠になるわけではないですね。

○木下課長補佐 なります。

○鈴木座長 なるんですか。60 にするとなるのか。3.9 か 2.83 かということね。どうしますか、腎臓の重量のところを取るか、取らないか。ADI のところできいてしまうんだそうですね。どなたか、こう考えたらいいじゃないというような話があれば出してもらいたいんですけれども。

絶対に腎臓の比重量を悪影響であると、取らなければいけないというようなことを言うとしたら、何が根拠となりますかね。

○吉田専門委員 1つとしては、きれいな有意差をもって、きれいな用量相関性があるということですね。

○鈴木座長 この時点で、150 ppm という用量で、腎機能に影響を及ぼすような話、そのほかの、腎機能と言うものすごく広がってしまうんですけれども、何か機能的に動いているような項目があるかというのと、それもない。動いているのは比重量でしょう。

○吉田専門委員 比重量だけではなくて、絶対重量も動いていますし、慢性毒性/発がん性併合なので、慢性毒性試験時には1000 ppmで、更に2年の発がん性試験時には、150に1つ用量が下がったところから絶対重量、それから体重比と、脳重量比もはかっていますが、いずれについてもついてきてしまっているんです。

○鈴木座長 そうすると、悪影響を完璧に否定するというわけにもいかないところがあるというわけですか。

○吉田専門委員 そのように考えられるかと思うんですが。

○鈴木座長 極めて微妙で、どちらで取るかという決定的なものがないので、そうすると完全に安全である、つまり悪影響ではないと言い切るだけの決定的な根拠がないので、この際、150 ppmの腎比重量増加というのを毒性所見とするという形で行きますか。

他の委員もどうぞ、遠慮なくいろいろおっしゃってください。

○江馬専門委員 安全であるという根拠がないなら取らざるを得ないと思います。

○鈴木座長 安全だと言い切るには、ちょっとためらいがありますね。今の用量相関とか、長期に及んだ場合の変化とかを考えると。

○江馬専門委員 20%ぐらい上がっているので取りますか。

○吉田専門委員 雄雌両方に認められているというのも、それを削除するには気になる所見ではあると思います。

○鈴木座長 大変に微妙なところですが、今のような形で、悪影響ではないと言い切れないので、ここでは腎比重量の増加を悪影響と取ると。

そうしますと、確認しますが、150 ppm以上の雄でヘモグロビン、ヘマトクリットの減少、60 ppm以上の雄で赤血球数の減少、これは消すと。

それで、ト書きですが、11から12のところは要らない。案の1というのが生きて、案の2というのが消えるということになります。これでよろしゅうございますね。

では、これで決定したいと思います。

次の18ページ、これは先ほど決着が着きましたセロイド沈着に関するところを消していくということで、20行目から24行目については消したんですが、25行目から26行目に関しても、これは評価書としては消していいわけですね。「副腎皮質セロイド沈着の減少」というところですね、議論の中で済んでいると思います。

次に19ページ目の「12. 生殖発生毒性試験」なんですが、これについては3行目から5

行目までのところが消されてきました。これらは、先ほどの要求事項との関連で、一部腔開口は影響がないとか、いろんな話をしていた中なので。

○江馬専門委員 背景データの範囲で、あるかないかの表現が間違っていますので。

○鈴木座長 これを消して、下の形に直したということですね。

難産については消してしまっているのではないかなと思うんですが、12行目から13行目。

○木下課長補佐 これは特に書きませんという意味です。

○鈴木座長 そういう意味ですね、わかりました。それでかぎ括弧に入っていると。

そうしますと、胎盤のところもそうだとということで、発生毒性関係は終わります。

遺伝毒性については、先ほど林委員の方から修文があるということでした。

一般薬理についても問題はないと思います。

23ページ目に「15.その他の毒性試験」があるんですが、薬物代謝に絡むところですが、内容上については問題ないと。12、13行目は消えますけれども、あとはppm表示をmg/kg体重/日に直したということで、これも特に問題ないですね。

そうしますと「III.総合評価」に移りますが、最初のところが動物代謝のところなんですが、このまとめでよろしゅうございますか。先ほど出ていたニトロ化の話が反映されてはいないんですけれども、ここに入れることになりますね。

○平塚専門委員 そうですね、入れた方がいいですね。

○鈴木座長 そうすると、それを足す形にすると、生体内運命に関する記載とか、代謝経路に関する記載は、これでよろしいということで、いいですか。

「特に甲状腺で高く」という表現がありますが、これは問題はないですね。

植物代謝と土壌中の話なんですが、これはいかがでしょうか。これも問題ないのかな。

加わったのは、30行目から31行目で、ブドウで最大0.17mg/kg検出された。代謝物Gのことがそういう形で加わっております。特に問題はないですね。あれば、また後ほどでも。

毒性関連については、24ページの亜急性試験のラットのところで、2.83【7.07】と、これは何だったんだろう。これは、先ほどのところですね。ですから、7.07の案が消えたということになりますね。

同じところで、後ほど出るんですが、26ページのところの表中の真ん中辺にラットの慢毒、発がん併合試験のところで、案1、案2というのがありますが、案2の方が消えます。同じく26、27ページのところのADIの設定のところで案2というのが消えてきます。どうぞ。

○木下課長補佐 同じ表10なんですが、マウス90日亜急性ですが、雄の方がNOAELが変わっていますので、44.5じゃなくて1つ上の220になっています。

○鈴木座長 90日、220に変わると。そうすると、39行目の記載がマウスで44.5というのが54.1になるんですかね。

○木下課長補佐 そうですね。

○鈴木座長 表1との関連で、雄が44.5だったのが220に変わって、雌は54.1ですから、NOAELは54.1ということですね。

○木下課長補佐 はい。

○鈴木座長 25ページのところでは、2行目の貧血に関する問題と、甲状腺の所見についての問題が修正されておりまして、5行目のところに貧血所見のところが、軽度な貧血というふうに修飾されております。

8行目以下のところで、薬物代謝酵素誘導の問題について、特に肝重量の増加とか肝細胞肥大などの肝への影響が認められたこと、CYP2Bの薬物代謝酵素誘導があったこと。それで、甲状腺の方の変化の原因としては、代謝の蓄積性と、薬物代謝酵素誘導でUDP-GTの活性亢進があるだろうと思われるようなこと。

特に代謝の方では、蓄積性があったことから、直接的な影響も考えられるというような形で主張が取り込まれております。

それで、次のところがちょっと悩まして、UDP-GTで、甲状腺ホルモンの代謝促進があるからということに続いて、THSの減少が主に関与しているという考察が入っているのはいいんですが、これはちょっと議論していなかったのかな、フェンアミドンの投与による甲状腺への影響は、腫瘍化に至るとは考えられないという話が、これはどうなるのか、これは一旦議論した方がいいんでしょうか。

○吉田専門委員 たたき台の25ページの一番下にコメントさせていただいたんですが、確かに高用量では明らかな腺腫という腫瘍性の病変は認められないんですが、限局性の濾胞の過形成が、濾胞腺腫の前がん病変として考えられているということは、恐らく教科書的にも書かれていると思いますが、そういうものが有意差をもって上がっていること。

あと、フェンアミドンは、腫瘍性病変をつくることはないと言い切ってしまうといいのかどうかということが、非常に問題かなと思って書かせていただきました。

これが、もし瀰漫性の濾胞の変化ならば、これは機能性の問題なのでよろしいかと思うんですが、特に内分泌系腫瘍は下垂体ですとか、副腎などの、限局性の過形成と腺腫と呼ばれるものの病理的な境界というのは、病理を見る人によっても違うようなところがあるくらい微妙な問題ですので、そういうように言い切っていいかなと思いましてコメントいたしました。

○鈴木座長 これは、もう一人病理の方がおられますから、意見をお聞きしたいと思うんですが、どういうふうに考えましょうか。

どうぞ。

○高木専門委員 ちょっと確認なんですけど、腫瘍化はないと。一般論として、例えば肝臓でfociが出たとか、hyperplasiaが出たとか、そういった場合はどういうふうに結論づけているんでしょうか。

○吉田専門委員 恐らく変異巣につきましては、かなり加齢とともに増えていますし、それから腺腫まで形成するには、もう少しステップを進まなくてはならないというふうに考

えることが多いと思うんですが、特に内分泌系腫瘍の境目というのは肝臓ですとか、腎臓よりも難しい場合が多いので、この化合物では甲状腺腫瘍はできないんだというように、あえて言う必要があるのかなというように思ったんです。

むしろ、ここで総合評価の上から4行目にありますように「限局性濾胞細胞過形成が認められた」と、それでとどめておいてもよいのではないかなと思ったんですけれども。

○高木専門委員 それならば、その意見に賛成いたします。

○鈴木座長 最終的に人に外挿することを考えたときに、ラットでは、恐らくサイロキシンのバインディンググロブリンと言いますか、それがなければ非常に強調されて、薬物代謝酵素誘導があった場合には、T3、T4の減少とTSHの増加というのが起こるというのは知られていますから、人にはなかなか外挿し難いんだという点については納得されるわけですね。

そのこともあって、今のような状況だとすると、腫瘍化に至るとは考えられないという話をあえて書かなくてもいいんじゃないかと。

一応、その前の段階で、甲状腺の話がどこにあるのかな。「限局性濾胞細胞過形成が認められた」というのは、前のパラグラフにあるわけですから、それにとどめておけばよいのではないかと。

遺伝毒性の方も林委員、これは何か御意見というか、これまでの経験でどうだというようなことはございますでしょうか。

○林専門委員 あまりこれまでの経験で、こういう事態はなかったように思うんですけれども、今のお話のように、やはり言い切るのは難しいというのであれば、逆に書かない方が正しいのかなというふうには思います。

○鈴木座長 今日のところは、どうもそういう意見が多いですね。そうしますと、この委員会としては、14行目の「しかし」以下は削除。一応、甲状腺に関しては、限局性過形成等が乗っかっているし、今、述べたような人への外挿の問題、あるいは病気の区分と言いましょうか、病理所見の区分が非常にあいまいなものだから、必ずしも腫瘍化に至るとは考えられないという結論が引き出せないという形にしたいと思います。

繁殖試験、遺伝毒性に関しては、これでよろしゅうございますか。

○江馬専門委員 22行目からなのですが、母動物と胎児に対する無毒性量を書いた方がいいと思います。今までもそうになっていたと思います。ラットの母動物及び胎児に対して150 mg/kg、ウサギの母動物に対して10 mg/kg、胎児に対して100 mg/kgであったと。

○鈴木座長 事務局、今のでよろしゅうございますね。

○木下課長補佐 わかりました。

○鈴木座長 どうぞ。

○林専門委員 遺伝毒性のところも、先ほど前のところを修文すると言いましたけれども、それに伴って、ここの部分も順序がちょっと変わります。小核試験の結果が陰性であったというのを前に出した方がつながりがいいと思いますので、そういうふうに変えたものを

後で事務局の方にお渡しします。

○鈴木座長 そうしますと、表 10 のところに全体の ADI がまとめられております。慢毒 / 発がん性ラットの案の 2 が消えたということで、最終的に 26 ページにあるように、ADI は、ラットの慢毒 / 発がん性ですね、2.83 mg/kg 体重 / 日を基にして、安全係数 100 で、0.028 と決めるというふうになると思います。

以上で、フェンアミドンについては審議を終わりたいと思いますが、特に御異存はございませんね。

それでは、今回、これでフェンアミドンの ADI が決まりました。

休憩しますか、3 時半ぐらいから始めますか。

○木下課長補佐 はい。

○鈴木座長 では、3 時半からということで。

(休 憩)

○鈴木座長 それでは、時間がまいりましたので再開いたします。ピフェナゼートに移りますが、これについても、事務局の方から簡単に経緯を御説明いただきたいと思います。

○木下課長補佐 次のピフェナゼートですが、これは農薬取締法に基づく適用拡大申請中の品物です。

厚生労働大臣からの意見聴取が、本年 10 月 5 日でございます。

資料のたたき台には、既に各委員からの御意見を見え消し状に入れてございます。

よろしくお願いいたします。

○鈴木座長 どうもありがとうございました。さて、ものは相談なんですけれども、初回の農薬登録が 2000 年ということで、比較的近年に以前のシステムで審査されていまして、なおかつコメント対応も一回クリアーした上で ADI が決まっておって、今回は適用拡大だということでございます。既に各委員のところに資料が回りまして、コメント等々を事務局の方で評価書(案)に反映させていただいているということなので、できることであれば、非常に要領よく各試験を説明していただいて、なおかつこの評価書のところで修正のある部分、あるいはアンダーラインとして書き加えられているようなところ、それを主体に各委員に説明していただいて、全体のプロフィールが正確に評価できるようにうまく要約していただくということで、時間の有効的な使い方を図りたいと思うんですが、いかがでしょうか。もしよろしければそのような方向で進めさせていただきたいと思います。よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○鈴木座長 それでは、例によりまして、動物代謝のところから話をさせていただきたいと思います。

○平塚専門委員 それでは、うまくできるかわかりませんが、始めさせていただきます。

ピフェナゼートですが、まず最初に構造に親しんでいただくということもありまして、

たたき台 5 ページを見ていただきたいと思いますけれども、このようにビフェニル母核を持っていて、片方のベンゼン環にメトキシ基、それからヒドラジン誘導体がオルト位に置換したようなものでございます。

では、6 ページ「試験結果概要」に入らせていただきますが、事務局の方からいただいた標識体に対する命名として、フェニル環に炭素 14 が標識されたもの、Ph - ^{14}C ビフェナゼート、それから置換基が付いている方でございますが、ヒドラジンカルボン酸エステル部分のカルボニル基の炭素を ^{14}C で標識したものです。これが、Ca - ^{14}C となっていたんですが、カルシウムというのがありますので、一応 Car というふうにさせていただきました。ということで、カルボニル基標識体を用いて、以下の動物体内運命試験が実施されております。

まず、1 番目でございますが、「吸収・分布・代謝・排泄」ということで、これはフェニル環が標識されたものでございます。投与量は、低用量 10 mg/kg 体重、高用量 1000 mg/kg 体重の用量で、単回強制経口投与されたものでして、動物は SD ラットを用いております。血漿中の放射能の推移についてでございますが、血漿中最高濃度到達時間 (Tmax) 低用量が 5~6 時間、高用量が 18~24 時間、ここに記載されていますように、最高濃度 (Cmax)、低用量が 5.6 ~ 6.4 $\mu\text{g/g}$ 、高用量が 71~119 $\mu\text{g/g}$ 、そして消失半減期 ($T_{1/2}$) ですが、低用量で 12~13 時間、高用量で 12~16 時間。こういったようなものでございます。

これが、本剤の体内動態の特徴でございます。

続きまして、投与後 168 時間までの代謝・排泄経路を調べた、糞・尿中排泄経路についてでございますが、本剤、低用量投与では、糞中排泄の方が尿中よりも多いということ。それから、高用量投与量群でも同様な傾向が認められています。

また、胆汁排泄率を見ることによって、高用量投与群では、吸収の飽和が認められているというのが見受けられます。これは、通常のものと同じであります。特に性差はないということです。

それから、表 1 でございますけれども、単回投与における主要組織の残留放射能についてですが、フェニル環標識体、低用量、10 mg/kg 体重を投与した場合ですけれども、雄・雌、肝臓、血漿、膀胱、腎臓、赤血球という、こういった傾向。そして、雌も同様でございます。

投与 168 時間後では、0.42 以下ということで排泄が非常に早いというものです。

高用量投与群でございますけれども、雄・雌、次のページですが、腸間膜脂肪で、雄が特に高くて、雌はそれに対して 5 分の 1 程度だったと思いますが、ちょっと低いという差があります。

また、この評価書の後段の方に出てまいります、脾臓中の放射性物質の蓄積が、時間とともに増えてくるといった非常に面白い特徴を持った剤でございます。それは後ほどまた触れることになるかと思えます。

それから、尿中と糞中及び胆汁中の代謝物について、表 2 にまとめられています。低用量、それから高用量、そして採取時間、未変化体ビフェナゼートの排泄量、そして代謝物

です。低用量を見ていただくとおわかりのように、ピフェナゼートの排泄量は糞中には認められますが、尿、胆汁中では認められないと、非常に代謝されやすいものと見受けられます。

代謝物、V、U、Wと書かれておりますが、これにつきましては、代謝経路、抄録の方を見ていただくこととなりますけれども、基本的にはヒドラジン部分の分解ですとか、それから出てきたメトキシビフェニルの脱アルキル化、そして抱合とか、あるいは親化合物の抱合体といったようなものが主に代謝物として生成されるというものです。それが、トータルとしてまとめられたものが、8～11行目でありますが、先ほど述べましたけれども、ピフェナゼートは非常に速やかにヒドラジン部分が酸化されます。アゾになるということになりますが、それから、構造式でO-脱メチル化、あるいはベンゼン環の水酸化、4位の水酸化になりますが水酸化、それからジアゾカルボン酸エステルの側鎖の脱離といったものの、そして各種抱合体ということになります。

非常にこの剤は酸化されて、ジアゾカルボン酸になりやすいようでして、そういう意味では私自身としては、非常にユニークな代謝を受ける化合物だなという印象を持ちました。それから、雌ラットにおける組織内濃度という点では、先ほど7ページの高用量のところで、脾臓に対する蓄積量が時間とともに増えてくるといったような特徴がありました。それを受けての組織内濃度ということだと思いますが、8ページになります。

ここに記載されているように、30日間まで、当初168時間までのデータは示されていたわけですが、それを延ばしまして30日まで調べたところ、ここに記載されていますように、21日及び30日後には36 $\mu\text{g/g}$ 、13 $\mu\text{g/g}$ に減少していますが、あまり消失速度が速い剤ではないという感じは受けます。

同じく30日後の肝におきましては、1.3、血液、血漿及び血球については検出限界以下ということで、他の臓器組織中では非常に減衰しやすいものかと思われます。脾臓が特徴的な推移を取っていると言えるかと思えます。

ということで、3番目ですが、血漿、赤血球及び脾臓中の代謝物というのは、どんな具合なのかと調べているのが、次でございます。このときは、ピフェナゼート10 mg/kg体重、低用量、それから高用量が200 mg/kg体重で、単回強制経口投与されたものでして、SDラットの組織としては、今、言いました血漿、赤血球、脾臓、そして代謝物が分析されています。

次の12～14パラグラフに、その量について記載されておりますが、代謝物につきましては、表の3番のところにまとめられています。それぞれの組織、ホモジネートの酢酸エチル画分について、まず未変化体について調べたのが、表3の一番上にあります。赤血球が48～50、続いて脾臓が17～27、これは試料中の放射能に対するパーセンテージですが、血漿は0.4～0.8と極めて低いといった傾向でございます。

投与量、投与後6時間ですが、傾向は非常によく似ていますが、ただ脾臓におけるパーセンテージが低用量に比べて高くなっているという感じでございます。

代謝物についてですが、代謝物 E というもの、これはヒドラジン置換基が取れました、ピフェニル環の 4 位に水酸基が付いた、4 ヒドロキシピフェニールだったと思います。抄録の IX - 24 ページを見ていただきたいと思います、A1530E というもの、こういったものが E という代謝物でございます。

それから、X という代謝物が、今度は右上の方にありますが、ピフェナゼートの 4 位の水酸化体、これが記号 X に対応いたします。こういったものが、低用量、高用量で、それぞれフェノール体は血漿中並びに脾臓、高用量でも同様。それから、ピフェナゼートの 4 水酸化体は赤血球中と脾臓中、特に赤血球中に高いと、高用量ではほぼ同程度といったものが検出されたということでございます。

そういことが、19 ~ 21 行目のところに文章になっております。

あとは、特に代謝物の傾向としては、表でまとめられています。

続きまして、9 ページの方にいきまして、次はカルボニル基、今、IX - 24 を開けておられると思いますが、ピフェナゼートのカルボニル炭素を標識したものをを用いたものの、吸収・排泄・分布・同定・定量についてです。投与量は、低用量 10 mg/kg 体重、高用量 1000 mg/kg 体重ということで、吸収・排泄試験を SD ラットについて行いました。

投与 48 時間後までの低用量投与群、呼気、糞、尿中には、ここに記載されているように、呼気と糞中に放射能が比較的高いということ。それから、尿中は非常に低いということになります。これはカルボニル基を持つ脱離体などの代謝物が代謝を受けて、こういった傾向になったものと推測されます。それから、高用量におきまして、これは吸収の飽和が起きております関係で、糞中排泄量は多いですけれども、ここに記載されているような傾向で認められました。

それから、72 時間後の組織残留量でございますが、肝臓において低用量投与群で 0.27 $\mu\text{g/g}$ 、高用量投与群で 4.2 $\mu\text{g/g}$ だったんですが、他の組織、例えば、先ほどの脾臓というところでは、このものは高蓄積性が認められなかったということでございます。

それから、投与後 24 時間後までの低・高用量における尿中排泄は、ピフェナゼート、代謝物ともにほとんど認められなかったという特徴があります。

以下、今の点が際立った特徴だと思えますけれども、以上のことから、カルボニル部分の標識体は、代謝分解された後に CO_2 となって呼気中に排泄されるというのが、主要な経路であると。通常の経路だと思います。

5 番目になりますが、ラットの門脈血漿中のピフェナゼート及び代謝物 B の分析ということですが、ピフェナゼートと代謝物 B と申しますのは、先ほどのヒドラジン部分がアゾに酸化されたものが B でございます。先ほどのページの 2 番目の化合物に対応いたします。

この両者を 10 mg/kg 体重の用量で、それぞれ強制経口投与した後、SD ラットの門脈中の血漿中の両者代謝物の推移を見たものでございます。投与 1、2 時間後に、ピフェナゼートと代謝物の合計に占める代謝物 B、つまり酸化体の存在率は 2% 以上を占める試料が、試料中、これは 18 検体あるんですが 6 試料認められました。非常に酸化が起こりやすいとい

うことです。これはラット体内でピフェナゼートから、代謝物 B の変換を示しているというふうに考えられるということです。

代謝物 B、今度は酸化されたアゾ体ですけれども、これを投与した場合、1 時間後の門脈血漿中からのピフェナゼート、今度は還元されて戻ったものと、それから投与した代謝物 B そのものですから、これは両者とも認められなかったということで、これは投与された代謝物 B が腸間吸収時に分解されたために認められていないと、それを証明したものでございます。これが、この両者の性質ということになります。

6 番目ですが、同じくピフェナゼートと代謝物 B のラットにおける吸収、分布、代謝及び排泄についてまとめられたものです。

先ほどと同様、10 mg/kg 体重を強制経口投与して、ピフェナゼートと代謝物 B の吸排を見た結果が下に、次のページの方にはすべてまとめられていますが、ピフェナゼート投与の場合の血漿、肝、それから脾臓からの代謝物について、どんなものが認められて、どんな反応があるのかというのが、1 番～3 番にまとめられております。基本的には、先ほど申したような代謝経路でして、ピフェナゼートのヒドラジンの酸化、その後、アゾ基の脱離、アゾエステルの脱離、それから脱アルキル化というようなところ、それからあと抱合体生成ということです。

それから、代謝物 B 投与の場合ですが、アゾカルボン酸エステル部分が脱離しまして、ピフェナゼート代謝と同じような経路で代謝されているものでございます。特にピフェナゼートと代謝物 B の尿、糞の排泄比率に違いが生じた理由として、ピフェナゼートの場合、代謝経路を見ていただくとわかるんですが、ピフェニル関連代謝物のうちの G と書かれているもの、G というのは 4,4 ジヒドロキシピフェニルです。先ほどの IX - 24 の右下の方に書かれているんですが、こういったものが生成した場合、この生成比率が増加すると、その抱合体が尿中に多く排泄される。それが、ピフェナゼートと代謝物 B を投与したときの尿・糞排泄比の違いになるんだということでございます。ちょっと細かいところまで説明できませんでしたがけれども、傾向としてはそんな傾向になります。

表 4 は、それについてのトータルがまとめられています。

済みません。長くなりましたけれども。

- 鈴木座長 どうもありがとうございます。出川委員、追加ありませんか。
- 出川専門委員 はい。
- 鈴木座長 今のようなところでよろしいかと思えます。ほかの分野の委員方で、質問とかがございましたら。

どうぞ。

- 木下課長補佐 基本的なところなんですけれども、標識の 1 なんなんですけれども、ピフェニル環のヒドラジン側だけを標識しているんですが、どう表現しようかと迷ったんですが、ヒドラジンと結合しているというふうにしたんですけれども、一般的にはこういう場合何と表現するのが一番よろしいでしょうか。

○ 出川専門委員 左側にということですね。ビフェニルの片方だけになるようにしていますね。

○ 石井専門委員 何か 1 - 1 とか書いてあったかな、何か実験した人は、1 のフェニル環という言い方をしていて、それでいいのかなと思ったんだけども。

1 と言ってわかるかなと思いながら、番号の 1 ですか、普通の人わかりますかね。

○ 鈴木座長 何かアイデアがございますでしょうか。

○ 出川専門委員 ちょっと記憶が正しければですけども、こういうビフェニルなんかのときに、A 環、B 環なんていう言葉を使うことがあるかと思うんです。これは、今、片方のフェニル環には何も置換基がなくて、片方は置換基がある方は A 環。

○ 武田専門委員 ある方が A 環です。

○ 鈴木座長 そうすると、それが一般的なことであれば、A 環のフェニル基にラベルしたという表現ですか。

○ 出川専門委員 私はそれでいいんじゃないかと思いますけれども。

○ 鈴木座長 今の表現を使うという形にすれば、誤解は減りますね。

○ 出川専門委員 あとひとつよろしいですか。この 5 ページの命名のところなんですけれども、和文のところのイコールになっているんですけども、これはハイフンではないかと。

○ 木下課長補佐 これは、エステル、英語だと何も付けないんです。日本語だとエステルを二重線で表すのがあって、それが今、正式なのかどうかわからないんですけども、これを使っている資料はあるんです。

今、化学会ではどうなんですか。

○ 武田専門委員 むしろ、ここで薬化学の人がおりませんので、薬化学の人は有機化学の専門家ですから、私も衛生化学ですから、命名は詳しくない。

○ 石井専門委員 多分、付けるときに行が変わったり何かするとき、つながっていますよという意味を表すのに、ペスティサイドマニュアルの付け方が、たしかになっていたような気がします。

○ 武田専門委員 普通は付けませんね。

○ 石井専門委員 農薬学会では、そんなの面倒だから付けないんですけども。そういうルールがあるんですね。二重結合を入れる。

○ 武田専門委員 ときどきいますよ。

○ 木下課長補佐 英語と同じやり方ですね。エステルは 1 文字開けで、ではこのようにいたしましょうか。

○ 鈴木座長 それは、何か確認すれば、問題解決しそうですか。

○ 武田専門委員 名前の付け方をまじめに考えると、ものすごく難しんですよ。命名する人によって同じ規則同じ化合物の化学名を付けても違うことがあります。規則に個人の裁量が入り込む余地がありますから。だから、WHO では医薬品の化学名を付ける場合、可能な限り同じ専門家が行って付けているんです。それぐらい難しいです。同じルールに従っ

ても。

○鈴木座長 どうぞ。

○出川専門委員 非常に細かなところですが、7ページの10行目、グルクロン酸または硫酸との抱合反応と書いてありますが、この「との」という平仮名は消してよろしいと思います。

以上です。

○木下課長補佐 もう一つ、9ページのラット門脈血漿中の試験なんですけれども、2%以上を示す試料が全試料が18あるんですけれども、これは時間との関係で何段階かに分けてやっていて、書くとしたら、これは0.5、1、2時間と3種類の試験をしていて、全試験数は18で、それを全部からかぞえると、8つが検出されています。ここでは、短いのはカットして、1から2時間だと13試験で6試験が2%超だということなんですけれども、これは0.5時間のデータをどれくらい重視するかなんですけれども、一緒にということであれば、時間も変えた方がいいのかなと思ったんですけれども、いかがなものでしょうか。抄録の55ページです。

○平塚専門委員 吸収速度というところについては、多分意識されたんだと思うんです。でも、実際に生成物としてT3598ができているということであるので、別に18にしてもいいんじゃないかと思います。

○木下課長補佐 それでは、18試料中6が2%超で、時間を0.5～2にいたしましょうか。

○平塚専門委員 そうですね。その方が正確ですね。

○鈴木座長 平塚委員、何か。

○平塚専門委員 細かいことなんですけれども、IX-49ページの構造式が違っているので、カルボニル標識D231の推定代謝経路というところで、記号Aと記号B、両方もとアゾになってしまっているんですが、上が間違っていると。

○鈴木座長 これは事務局からの連絡で済みそうですね。

ほかにはございますでしょうか。特に毒性との関係で議論しておかなければいけないようなところというのは、血液とか脾臓のところかと思うんですが、血液に関して、これはどういうふうに理解していいのかよくわからないんですが、ヒドラジンのところがある程度くっ付いた代謝物が赤血球とくっ付いているんじゃないかと思っているんですけれども、そう読み取れるんでしょうか。それとも、私の解釈が悪いんでしょうか。ちょっと解説をしていただくとありがたいんですけれども。

○平塚専門委員 そうということだと思います。特にこのヒドラジンとアゾとの、特にアゾ結合が芳香環から脱離するとか、そういった代謝経路が書かれているんですが、そういったところで途中、水酸化体とか活性体とか、そういうものもできてくるのかもわかりませんし、そのメカニズムというのは私自身よく、理解できないというよりも難しいなと思います。

○鈴木座長 多分、私がそれを思ったのは、8ページの表3のところのEとXの話のどこ

ろからすると、どうもそうなっているらしいと思ってはいるんですけども、それ以降のところの表現の中に、微妙にヒドラジンのところがくっ付かない形になって、それがちょっと切れてしまったものだけの話になって、どの部分がどうか細かいことはわからないからあれなんですけれども、とりあえず今、言ったような意味合いのところが、この文章全体、例えば、8ページの29行目から31行目辺りに書いてあることとか。あと特にカルボニル基のところに標識されたものの動態で、血中にくっ付かないよというところが書いてあるところの話との関連で、この表現で問題ないということであれば、特に問題にしませんけれども。

○平塚専門委員 結果としては、そういう結果になっているので、問題ないと思います。

○鈴木座長 それから、脾臓に関連して非常に長期間にわたって滞留する。あるいは、一部時間とともに濃度が増えていくということというのは、これはどういうふうに、これも現象としてこうだという話で、もうよろしいということになるんでしょうか。

○平塚専門委員 表3のところで赤血球中にかなりの代謝物が存在しているということを考えると、赤血球のターンオーバーというんでしょうか。そういうものとの関係があるのかなと思います。

○鈴木座長 そういうことを示唆している。それはあまり書いてないけれども、もうしょうがないということですね。

○平塚専門委員 そうだと思います。

○鈴木座長 毒性の方は、ほかに特に御質問。なければ先に進みますけれども、よろしいですか。

それでは、植物体内、土壌、水、これも結構長いので、よろしくお願いいたします。

○石井専門委員 植物体内では、ミカン類、リンゴ、それからナスについて試験をやっておるんですけども、いずれも大体の傾向としましては、主な残留物は親化合物と、その代謝物であるという、アゾ体のBですね。それがどの作物にも残留しているということで、ちょっとこの文章の中で少ししまったなと思ったのは、例えば、11ページのところの7行目、8行目辺りにずっと濃度がパーセントで書いてあるんですけども、その上は0.28 mg/kg 残留しているということで、ちょっと親化合物の50%のTRRの後ろに濃度を書いておいた方がわかりやすいかなと思ったんです。0.145 $\mu\text{g/g}$ 、ppm で言うとそんな濃度になるんですけども、やはり主たる代謝物がBですので、これが0.007 $\mu\text{g/g}$ 、その辺少し補っておいた方がいいかなと思ひまして、その中に書いてあること自体は特に問題はないんです。

細かいものがたくさんできていますけれども、ただ総残留放射能の5%を超えて残留するようなものというのは、特に親化合物以外はなくて、Bがそういう意味ではいろんなところで出てくるものですから、Bを取り上げて、Bがその中で高い濃度だったということです。でも、2.6%以下と書いてありますように、非常に量としてはわずかなんです。

ここで問題は、この試験は比較的新しい、残留農薬研究所がやった試験で、分析すると

き気を付けているんですけども、アゾは出てくるんですけども、この化合物は先ほどからありますように、親化合物からアゾに変わるんです。これは普通の実験操作中に変わってしまうんです。だから、実験の中で変わってしまいますので、この試験をやるときにはちゃんと変わらないように、安定剤を加えて分析してまして、この1の温州ミカンの試験は、そういう意味ではちゃんとやっているということが言えると思うんです。

2番目の試験は、これはどうも最初の評価のときに、何でフェニル標識だけやったんだという質問に対して答えてなかったから、その答えとしてやったのかなと想像しているんですけども、いわゆる側鎖の方にも標識を付けてやって、ただ、結果としましては、残留しているものは、主に親化合物が残留していますので、そういう意味で対して差はなかったということになります。

それが、2番目の試験の結論になります。

オレンジですが、これは古いんですね。これはアメリカの方でやっていて、オレンジでこんなに長いこと収穫するのかなと思いながら見ていたんですけども、すごい43日後から442日後までの試験なんていうことをやっておりまして、それで結構残っているんです。検出されているので、随分残るものだなと思って見ていたんです。

これも、ちょっと濃度を、別に訂正する必要はないんですが、例えば、10行目のところに74% TRRとありますが、これがたしか0.266、これ74じゃなくて75じゃないかと思っ

て見ていたんですけども、わずかな違いなんですけれども、その次の主代謝物B、これもこのままでいいんですが、これも7.5が7.4じゃなかったかと思っているんですが、この濃度が0.026 $\mu\text{g/g}$ だったと思います。その辺ちょっと補っていただければと思います。

結局、傾向としましては、先ほど国内でやったミカンと、傾向としては同じもので、表面にほとんど残っておりまして、果肉にはほとんど入らない。果皮には勿論少し浸透していますけれども、そういう性質を持っております。

それから、リンゴですが、少し棒が引っ張ってありますのは、何だったかちょっとよく覚えてなかったんですが、別にこれも親化合物として、果実のところ、26行目の辺りなんですけど、やはり表面洗浄液が半分以上あるということで、表面にくっ付いているということです。そのうち、やはり主残留物としては、親化合物そのものが残ってまして、これは実は試験を2種類やっていますので、例えば、表面洗浄を55~66なんていうのは、これは高用量、低用量というか、そういう試験をやっておりますので幅になっているんですが、その幅の意味を少しどこかに書いておいた方がいいかもしれませんね。

それと同じことは、どれだったかな、一番最初のミカンの試験もそうでしたかね。これも、抄録上はF-AとかF-Bとか書いてあったように思いますけれども、やはり1番目の試験がそうです。F-AとかF-Bとかいう、要するに、洗浄してやったものと、洗浄せずに分析したものという、そういう別の基でやっているの、ちょっとその辺説明し出すとややこしくなるのでほうっておいたんですけども、このリンゴの場合もそうなんですね。ち

よっと高用量と低用量というか、通常処理区と過剰処理区、これは書いてありますけれども、それでちょっと幅がここに現われてきます。必ずしもこの順番じゃないんですね。高い方がパーセントが高いわけじゃないので、その辺はちょっとややこしくなるんですけれども。

リンゴの場合も、表面に5、6割が残ってしまっていて、中よりも外の方が多かったということ、これはミカンと同じような傾向になっております。やはり葉っぱにはものすごく残っております、通常処理区でも処理当日で60、それが100日経っても9 ppm ぐらい残っているということです。

この下に注意書きが書いてあります。実験者がジュースに添加してやったところが、ピフェナゼートを入れたのに、代謝物Bが出てきましたよという言い方で、これはどうも操作中に酸化されたんでしょうという断わりが書いてあります。

そのことを知っていたのか、残留農薬研究所は安定剤を加えまして、ピフェニルカルバノヒドラジンだったか、そういうような安定剤を加えてやっています。

それから、13ページのナスなんです、これが一番新しい試験で、2004年に直前に試験をやっています。というのは、多分果物しか試験やっていなかったんです。ところが、その適用を見るとものすごく幅広くやっているんですね。試験をやったんだと思うんですけれども、2004年に試験をやっております。

これも、傾向としましては、葉っぱに塗った試験で、果実はやってないんですけれども、くっ付いたところから動かないというところは同じでして、やはり表面洗浄液で7割が取れてしまうというような試験で、塗った以外の葉っぱ等への移行はほとんどなかったということで、浸透移行はないだろうということとも言えると思います。代謝物としましても、やはりBというものができてきてまして、この代謝物そのものには特に特別なものがあるわけではありません。

もう一つ、その下のナスの土壌処理の吸収なんです、これは土の中に処理をしまして、そこへナスを植えまして、植物内に吸収されるかどうかを見ております。これでは、土の中には採取したときに、まだ72 ppm ぐらい残っておるんですけれども、その状態で葉っぱとかへの移行はわずかであったということで、勿論ナスの植物体からは放射能はわずかに検出されておりますが、果実の場合が5.3 $\mu\text{g/kg}$ ぐらいは出るけれども、葉っぱでその10倍ぐらいは出ております。

でも、いわゆるピフェナゼートとか、そういうものがここで検出されているわけではありませんので、放射能は移行しますけれども、そんな量は大した量ではないということです。

植物としましては、以上です。

ちょっと飛びますけれども、植物に関連しまして、作物残留試験もやるときに、今ちょっと申し上げましたように、親化合物とBを測定しておるんですけれども、測定するときに安定剤を入れるということが大事でして、それは分析するときにはどうも気を付けてや

っているようです。

測定の方法でいろいろあるんですけれども、トータルの親化合物にはかるために、アスコルビン酸で還元してはかるというやり方と、それぞれ分けてはかるというやり方とあります。いずれにしても、値はよく一致しておりますので、これはトータルで還元してはかってしまった方が楽なのかもしれません。それは、いずれも両方それぞれやっております、値は一致しているからいいんじゃないかとは思いますが。

植物に関連しましては、以上です。

だから、代謝物としては、B ぐらいまで測定すればいいのではないかとは思いますが。できる量があるかなんですけれども。

次に土壌の方なんですけど、これは片方でやっております、好氣的土壌では、ピフェナゼートそのものは、非常に分解が早くて 0.5 時間も経ちますと、13 ページの 39 行目のところなんですけれども、10% 以下に減ってしまうと。代わって B が、酸化体が出てくるということで、親の半減期をなかなかはかれないというように、非常に早く分解しています。その辺、14 ページの 5 行目辺りに、急速に分解して半減期を求められなかったということを書いてありますが、B を合わせてやりますとどのぐらいかという、ここにありますように、8 時間とかそんな時間の単位で分解していくと。ただ、更に分解してできた B というのは、もうちょっと寿命が長いです。

滅菌土壌というのが、7 行目辺りに書いてあるんですが、滅菌しても結構早いんです。それは遅くはなりますけれども、0.5 時間には、先ほどは 10% 切っていたんですが、今度は 21% ぐらい残っているんですけれども、それでも分解は早いです。やはりできてくるものは B というものができてきて、この B の半減期も好氣的な条件に比べれば遅いと、13 行目に 12.6 と書いてありますが、この辺は遅くなります。

こういうものができて、また減りということで、B がずっと残っているわけではありませんで、最終的には炭酸ガスにまで分解される部分もあるんですけれども、この辺、その下の米国でやっている好氣的土壌においても、傾向としては同じことなんですけど、ここで少し斜線を引いてありますのは、「水素ラジカルもしくは腐植物中のラジカルとカップリングし」と、実験者の考察が書いてあるんです。実験をやったわけではないものですから、多分そうなんだろうと。文献が示してありましたので、文献はこのものを行ったのではなくて、別の化合物で電子スピンだとかいう手法を使いまして、そういう反応が起こっているということを見つけて、そういう現象を解析している。それを引用しているということで、この試験の結論ではないものですから、これ単に取り込まれたぐらいでいいんじゃないかと思って消してもらったわけです。

3 番目の好氣的土壌、これは日本の土で、側鎖の方を標識してやっておるんですけれども、これも親の分解が早いということと、処理量の 5% を超えてできた生成物は B だけだったということです。

やはり側鎖は、非常に早く炭酸ガスにまで分解されると。ピフェニル環にやったのと比

べれば、はるかに早く炭酸ガスになるということが、この 7 行目から 8 行目辺りに書いてあります。

今度は、嫌気的な条件でやったんですが、これは池の水、泥を取ってきて実験をしたようにして、水の割合が非常に高いんですけども、そういう状態の中に窒素雰囲気をつくらせて、嫌気的にして添加してやって、そうしますと、そういう嫌気的な条件では、20 行目のところなんですけど、半減期は 77.9 日、嫌気的になりますと、分解が非常に遅くなっております。

でも、単に池の水の泥ということではなくて、窒素雰囲気中で嫌気的にしているものですから、現実にはこんなことはないだろうと思うんですけども、確かに嫌気になると、分解は非常に遅くなるということが書かれております。

その下、私、よけいなことを書いたんですが、今、言った説明のところなんですけれども、考察として実験者が書いてあったということなんで、そういう解説をここに書いたわけなんです。

その次は、15 ページの 38 行目のところから、吸着試験があるんですが、これは親化合物も主要の分解物である B も、土の中では半減期が短くて、吸着実験ができないということで、更にそれを分解した側鎖が切れてしまった化合物があるんですが、それを使って吸着性を見ているんですけども、それはやはり吸着性かなり高いですね。有機炭素に対するケースでいくと、数千から 20,000 近い数字が現われています。だから、これはかなり吸着されるであろうと思われます。

16 ページの 5 行目のところ、リーチング試験、これは親がそうやって動きやすいんじゃないかということから、土の中で処理して、上から人工的に大雨を降らせるような実験をやっておるんですけども、それでやりますと、30 センチの土壌層を通過して出てくるものは、わずかに処理量の 3% であったと。ほとんどが表層の 6 センチのところに残っていたということで、動きやすいという、普通ほとんどのものが大体こんな傾向で、表層にほとんどたまるであろうということを言っております。

今度は水中運命なんですけれども、これも水の中では幾つものいろんな試験、加水分解の試験ですが、これは緩衝液を使って、pH4~9 までの試験を、この 2 つ、1 と 2 でやっております、酸性側ほど安定で、分解が起こり、加水分解しにくいと。要するに、加水分解が起こりにくいということを示しております、多少、これは面白いんです。普通分解というのは、最初にすっというって、あとは緩やかになっていくのが、今まで大体土の中で、ほかの薬でも経験から見るとそうなんですけれども、これ最初ゆっくり行きまして、後ろの方になりますと急にすっと早く分解するんです。なぜそういうことが起こるのか、実験者も解説がしてありませんので、何ででしょうかと思っているんですけども、先ほどどこかで考察がありましたように、あるところまで分解すると、そういうラジカルができやすいような現象が起こっているのかと思うんですが、実験者もそれ以上のことは書いてありませんので、事実だけをここに書いてみたわけです。

2 番目にも同じようなことが書いてありまして、ただ、ちょっと同じような試験をやっている割には、半減期が多少違うのかなと思って見ているんですけども、何が違ったんだろうということなんですが、この段階だけではよくわかりません。ちょっと細かく見ればよかったんでしょうけれども。例えば、塩濃度が違うのかもしれませんが、その辺はちょっと原本に当たらないとわかりませんけれども、現象としては最初遅くて、後ですとんと進むと、第 2 相が早く進んだという、そこは共通しております。

分解物も、やはり B というものがここでも出てきております。

それから、光を当てますと、光に対してはもっと早く当たりますと、やはり早く分解しまして、38 行目のところで蒸留水で 4.8 時間だったのが、河川水では 0.2 時間というように、河川水で早くなると。多分、河川水の中には増感作用と言いまして、光のエネルギーをこういう化合物に伝える物質が含まれているものですから、そういうものがいわゆる触媒的な効果を發揮しているものと考えております。

4 番目、これ申請者はたくさん資料を出してきているんですけども、この辺、4 とか 5 というのは、参考資料として書いてありまして、どういう意味かなと、参考資料が分厚いんですね。結局、これも水中光分解を pH5 の緩衝液中で行った試験が 4 ですね。これも、分解物 B というものができてきまして、やはり光を当てますと、17 時間ぐらいで半減期に達するんですけども、暗所では 58 時間と、だからやはり加水分解も結構いくということを示しております。

その下の自然水と pH7 の緩衝液という試験もやっておるんですけども、これもやはり半減期、25 行目のところに書いてありますけれども、半減期は 0.7、緩衝液では 9.8 時間というふうに、やはり自然水が光を当てたものは早く分解しております。

でも、やはり暗所でやりますと、暗所でも結構こうやって時間単位で分解しておりますので、これ自身は pH7 ぐらいになりますと、そんなに安定なものではなさそうです。

それで、できてくるものとしまして、やはり B、B もずっと存在するわけではありまして、一旦増えてはまた次の化合物へと分解してっております。

今度は、その B がよくできるものですから、B だけを水中光分解試験をやっているのが 6 という試験でして、これも同じように滅菌蒸留水と河川水でやりますと、蒸留水よりも河川水が早いということを言っております。これは親化合物と同じ傾向になっております。次は、作物残留試験、これは先ほどちょっと言いましたように、実際は親化合物と代謝物の B を分析しております。これは、お互いに変化し合うものですので、それはそれで妥当なところではないかと思えます。

それから、土壌残留試験、これは先ほどから土の中の試験をやっていて、非常に半減期は短いということを言っておりますけれども、このピフェナゼートと書いてありますが、親だけではあまりにも早過ぎて分解が早いものですから、代謝物 D まで含めて試験をやっておりまして、D はさすがに少しは土の中に残っています。だけど、先ほどのリーチング試験で見られましたように、あまり縦方向に移動するものでもなさそうだ。D

はやはり土壌にもかなり吸着されやすいということが、今までの試験で示されております。ざっと荒っぽくいきましても、以上でございます。

○鈴木座長 どうもありがとうございます。そうすると、植物、土壌、水等々で、親化合物に代謝物 B が共通して出てくるといことで、この 2 つをとりあえずモニターすればよいだろうというのが、作残以降の話だという解釈でよろしいですね。

○石井専門委員 そうですね。

○鈴木座長 それにしても、随分水中の分解試験というのがたくさんやってある、何かわけがあったんですかね。

○石井専門委員 どうもアメリカでやった試験を国内でやり直している感じが結構あるんです。

○鈴木座長 特に何か気になることがあってというわけではないわけですね。

○石井専門委員 そうでもないんですね。あわててやったのはナスの試験という感じがしますけれども。

○武田専門委員 適用作物にコメは入ってないしね。数が圧倒的に。

○鈴木座長 武田委員、いつもの話で。

○武田専門委員 いつもの話ではありません。ただ、ここで一言付け加えておかないといけないことですが。それは植物でしか取れない代謝物が見つかっていうこと。一応議論の対象にする必要があります。しかし、その残留量が微量なので、問題ないと言えますが。

○鈴木座長 それは、どこかに記載する。それとも、議論だけでよいということですか。

○武田専門委員 要するに、先ほど言いましたように、C というのが、アゾ基の N-オキシドですね。これも代謝物としては珍しい化合物です。あと I と H を見ていただければ、要するに、一番いいのは IX - 178 に出ていますけれども、それが動物のものでないのがこの中で C と H と I、だけど量的に少ないから問題にすることはないだろうということだけです。

あとは、石井委員が一生懸命やってくださったから、それで結構です。

○鈴木座長 そうしますと、植物体のところで、何かその辺の 3 種類の化合物については。

○武田専門委員 C、H、I ですね。3 種類ぐらい。

○石井専門委員 これは、例えば、一番最後の 179 を見ますと、表が載っているんですけども、C、H、I で C と H は始めから相手にしなかったらしくて、でもラットの方でも、委員、何か出ていますよ。0.1 と書いてあります。

○武田専門委員 だったら、それを落とせばいいですが、何ページですか。

○石井専門委員 179 ページ の表を見ますと、H、雄ラットで 0.1。

○武田専門委員 資料 M-1 では対象にしていません。これは結構ですが、178 には動物代謝で出来ないことになっています。訂正する必要があります。然し、H は大したことない、問題は C なんですよ。

- 石井専門委員 C は ND が書いてあります。ND というのは、要するに。
- 武田専門委員 動物では資料 M-1 では ND ということは検出されなかったが、資料 M-2 では対象にしていなかったということでしょう。57 のまとめには H について記述があるにもかかわらず、178 の B→H 又は D→H には A が記載されていません。また、N-オキシドなんてあまりうれしい化合物ではないですからね。
- 石井専門委員 C の方が植物はミカン、オレンジ、りんごで。
- 武田専門委員 それがあるなら、その 1 つだけ落とせばいい。
- 石井専門委員 でも、量的には H も。
- 武田専門委員 量的には微量ですね。
- 木下課長補佐 H ですけども、今の IX - 178 ですけども、D から H になって、H の先の抱合体に動物の A が付いているので。
- 武田専門委員 そうすると、B→H 及び D→H の上に動物を追加しないと。
- 木下課長補佐 この H も動物で代謝すると読むのかなと思ったんですけども、いかがでしょうか。
- 武田専門委員 ここはおかしいと思って○を付けて来たんですけども、B→H、D→H の経路に動物を付けなければいけない。
- 石井専門委員 確かに、C は意義を書いていませんね。
- 武田専門委員 C はこれから先がないのかなと思いますが、これからどう変わるか示されていない。わからないものに言う気はないですけども。だけど、今、補佐が言われた抱合体への経路に動物が付いていて、その前の H への経路に動物がないというのはおかしいと思います。3 位にまず OH 基が入って、それから抱合体に行くのが順当なんです。
- 木下課長補佐 IX - 8 ページにリストが載っていますけれども、そこでも動物があることを認めていますね。
- 武田専門委員 何ページですか。
- 木下課長補佐 IX - 8 です。
- 武田専門委員 それならそうかもしれない。こっちも大体見てきたつもりだけれども、ここですね。
- 木下課長補佐 この点からすると、認めていると考えるのが普通ですね。
- 武田専門委員 そう書いてありますね。それなら -178 の H への経路に動物を足してもらわないといけません。
- 木下課長補佐 D から H に向かう線に動物があるであろうということですね。
- 武田専門委員 今回は少し時間的にゆとりがなかったので。予想していた順番が変わったんですよ。
- 石井専門委員 C も、全果実で 0.0004 ppm ですから、そういう意味で量的にはわずかですね。
- 武田専門委員 わずかです。だから、それは問題じゃない。だけど、私は、この化合物

があまり好きじゃないんです。ヒドラジンというのは、もともとね。

もう一つは、カルバメートでしょう。カルバメートもうれしい化合物じゃない。発がん性何とか言われるような化合物ですから。

それから、アゾキシもあまり好きじゃないですね。それは別の分野の話ですから。

○鈴木座長 そうすると、どうしましょうか。微量ながら C という化合物、分解物、代謝物が、植物で認められたぐらいのところをどこかに加えておくしかないですね。

○石井専門委員 はい、書いた方がいいですね。これはミカンと、リンゴでも植物ではあるんですね。ナスでも少し。

○武田専門委員 それから、カルボニル基標識体でなぜやらなかったかというのは、これは常識的にプロピル基が外れたらカルバミン酸となり、この化合物は非常に不安定で、直ぐに分解します。だから、私ははじめからする必要はないと思いますよ。

○鈴木座長 それは、一方で常識なんでしょうけれども、でもヒドラジンそのものですかね。いやですね。

○武田委員 ヒドラジンはフェニル標識体でもみられます。

○鈴木座長 今のような議論で、とりあえず、I も植物だけだとは思いますが、もっと少ないんですかね。

○石井専門委員 I は、もうほとんど ND なんですね。

○武田委員 I はりんごで極微量検出されていますが、179 では ND、178 には P と出ています。

○鈴木座長 それでは、とりあえず今回は C ぐらいまで。それから、安定代謝物の D、その水酸化体というのは、とりあえずなくてもよいだろうという話でいいですか。

○武田専門委員 それは、動物を追加すればいいんです。

○鈴木座長 そうか、表記の問題ですね。

○武田専門委員 あとは、石井委員が言われているように、A と B でいいんだろうと思います。

○鈴木座長 そうすると、それ以外に特に問題がなければ、毒性の方に移らせていただきますが。

どうぞ。

○木下課長補佐 ネーミングなんですけれども、代謝物 B について、アゾ体というのは非常に呼びやすいんですけれども、この抄録では「ヒドラジン酸化体」を使っているものですから、それを書いているのですが、もしアゾ体がよければ全部アゾ体で統一します。

○石井専門委員 やはり読んでいても記号だけではわからないですね。

○木下課長補佐 正式には別紙 1 で化学名を書いています、この総合のところでは、内容がわかる名称を使いたいと思うのですが。

○石井専門委員 別に勝手に名前付けて、アゾ体とか、2 アゾキシ体とか、4 メトキシビフェニル体とか、3 ヒドロキシ 4 メトキシビフェニル体とかね。そう言わないと、呼んでい

てもぴんと来ないです。

- 鈴木座長 私は、あまり得意じゃないから。
 - 武田専門委員 後日読んだ時に、分かり易いものがよいと思います。
 - 鈴木座長 それは、どうでしょうか。何か。
 - 石井専門委員 どこか定義しておけばいいんじゃないですかね。
 - 平塚専門委員 私も、そのヒドラジン酸化体というよりもアゾ体といった方が、分かりやすいですね。
 - 鈴木座長 アゾ体にしましょうか。今の形を最初されて、あとはアゾ体で。
 - 出川専門委員 場合によっては、ヒドラジン酸化体（アゾ体）と、それが一番親切ですね。あとはアゾ体で統一すれば。
 - 鈴木座長 それで大体落ち着いたように思いますから、毒性試験の方に移らせていただきます。これも、最初から、急性毒性からですね。
 - 高木専門委員 急性毒性試験が、SD ラットで急性経口、急性経皮、急性吸入毒性試験。それから、CD マウスで急性経口毒性試験が実施されております。
- 急性経口の L D50 は、ラット雌雄とも 2946 mg/kg 体重より大、マウスで同じく 4946 mg/kg 体重より大、経皮 L C50 はラット雌雄で 5000 mg/kg 体重より大、吸入 L C50 はラット雌雄で 4.4 mg/L 体重より大ということになっております。
- 続いて、代謝物 B 及び D について、ICR マウスを用いた急性経口試験が実施されておまして、L D50 は雌雄とも 5000 mg/kg 体重より大ということになっております
- いずれも、急性毒性は弱いということです。
- 鈴木座長 急毒の結果としては非常に弱いということですが、ここで動物の命名のところで、系統の記載を、これは何なののでしょうか。実験動物の形で提唱されている厳密な形ということですか。
 - 高木専門委員 申請者の抄録にもそう書いてありまして、サブストレインということですか。
 - 江馬専門委員 今までは、多分、メーカー名がわかるので、例えば、CD とかいうのは SD という表記にしてきたと記憶しているのですけれども、以前から。
 - 鈴木座長 確かにそうですね。ですから、CD マウスの場合も、これは基本的には ICR でしょう。
 - 江馬専門委員 そうですね。一般名で表記していました。
 - 鈴木座長 更に厳密に CrjCD、これはもう業者がどこでという話になって、しかも SD 系なんだけれども、それで IGS というような特殊なゴールドスタンダードであるという話、そこまで書くかどうかですね。
 - 高木専門委員 JMPR は評価書に結構詳しいところまで書いてあるので、それにならったら。
 - 木下課長補佐 過去の JMPR レポートを見ると 2 通りあって、最近はフルで書くのが普通

になったのかもしれないですね。

○鈴木座長 原則論で言うと、確かに系統差というのは考えておかなければいけないことになるから、それは実験をどう評価するかという点では、正確に書くにこしたことはないんです。ただ、非常に繁雑にはなると。実際にどのくらい違うのかというところは、なかなかわかりにくくて、発がん試験などで系統差が非常に明瞭だとか、そういう場合はやはりちゃんとしておかないとわからないということにはなるんだと思うんだけど、どうしますかね。JMPR が今後何か非常に明快な定義をして、こうするという話にするのであれば追随するけれども、そうでなければ従来の方式でと、私の内心はそんなにふうに思っているんですけれども、どうでしょう、遠慮なくいろんな意見を出して、こうすべきだという意見があれば従った方がよいと思いますけれども。

○江馬専門委員 例えば、ウサギとかイヌとかビーグル犬、多分メーカーによって違うと。ウサギもそうなんですね。そこまで書く必要があるかということになってくると思うんですけれども。

○鈴木座長 確かにそうですね。ウサギのニュージーランド・ホワイトはニュージーランド・ホワイト、ジャパニーズ・ホワイトはジャパニーズ・ホワイトなんだけれども、随分動物の系統としては業者によって差がある。それから、モルモットもそうですね。

どうぞ。

○林専門委員 これは評価書なので、評価書では従来程度の簡単な記載でもういいんじゃないかと思います。要するに、抄録だとか、そちらの方にはきちっとした記載があれば、評価書ではこれまでどおりの、一般的な表記でもいいのかなと思います。

○鈴木座長 どうでしょう。今、救いの手が差し伸べられた感じなんですけれども、その線でいきたいと思うんですけれども、高木委員、いいですか。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 それでは、そういうことで、今回はしたがって SD ラットは SD ラット、それから CD マウスは ICR マウスですね。下の方、5 行目、6 行目のところに ICR マウスというのが出ていきますけれども、これはまた何か今後問題が出てくれば、いつでも討議しましょうということで、抄録にきちんとした系統名が書いてあれば、再現性の問題を考える際に問題はないだろうということで、この表記でしばらくいくことにしたいと思います。

それでは、眼及び皮膚刺激性。

○高木専門委員 ニュージーランド白色ウサギを用いた、眼一次刺激性試験及び皮膚一次刺激性試験が実施されておりまして、原体の眼及び皮膚に対する刺激性は認められておりません。

それから、ハートレー系モルモットを用いた皮膚感作性試験が、Maximization 法を用いて実施されておりまして、軽度の皮膚感作性が認められております。

○鈴木座長 これは問題ないですね。亜急性毒性試験に移ってください。

○高木専門委員 ICR マウスを用いた 13 週間の亜急性毒性試験が実施されております。用

量は、50、100、150 ppm です。

結果といたしましては、100 ppm 投与群の雌雄で、脾臓での色素沈着の発生頻度及び程度の増加が認められております。

このことから、無毒性量は雄で 150 ppm、雌で 50 ppm ということになっておりまして、この点につきまして、吉田委員の方から質問が出されております。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 私がコメントいたしましたのは、この 13 週のマウスにおきまして、投与に関連した変化が認められたのは、脾臓の褐色色素沈着だけなのですが、雌におきましては、病変におきましてだんだん強くなるといったような有意差が認められているんですけども、雄では有意差がないのではないかと思ったので、有意差がないものについて、変化としていいのかどうかということがありまして、むしろマウスやラットでは十分な匹数で検査をしているわけですから、雄はこれに入れるべきではないかと思ったのでコメントいたしました。

○鈴木座長 これについては、他の委員は何かおっしゃっていますか。

25 ページの表ですね。やはり雄の 150 は取らない方がいいんじゃないですか。多分、取ったのは、若干程度が 150 で、軽度が雄の方で 1 匹増えたという話だと思うんですが、これはほとんど差がない。そうすると、雌のところは 100 ppm 以上で確かに有意差があるからこれを取るとして、雄は無毒性量が 150 ppm 以上になるわけですね。それで決着が着くんじゃないかと思うんですが、その方でやります。23 行のかぎ括弧内の雄というのが消える。25 行目は、最初のかぎ括弧、雄で 150 ppm 以上になります。次のところの雌雄の雄が消えると。そうしますと、雄に関して書いてある話が消えて、雄、8.0 mg というのが消えて、雌だけです。雌はもうわかっているからなくて、10.3 という形で決着が着いたと思います。後で忘れないようにしましょう。

どうぞ。

○木下課長補佐 最高用量で毒性影響のないときに、以上は付けていないんじゃないでしょうか。

○鈴木座長 そうでしたね。以上のところは抜いてください。

そうしますと、ラットの亜急性に移っていただきたいと思います。

○高木専門委員 SD ラットを用いた 13 週間の亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、40、200、400 ppm となっております。

投与 8 及び 13 週に、神経行動学的検査が実施されております。結果につきましては、表 8 のところにサマライズされておりまして、400 ppm の雄では体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数及びヘモグロビンの減少。脳 / 脳幹とありますけれども飛ばしまして、脾、精巣 / 精巣上体及び腎体重量増加、肝及び脾の髄外造血亢進、肝クッパー細胞色素沈着。雌では、Ht の減少、副腎比重量増加、赤脾髄色素沈着増加。

200 ppm 以上投与群の雌雄では、小葉中心性肝細胞肥大。

雄では、それに加えて肝細胞壊死、リンパ組織球性細胞浸潤、赤脾色素沈着増加、副腎皮質束状帯の空胞化。

雌では、体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球及びヘモグロビンの減少、脳/脳幹、脾、腎及び肝比重量増加が認められております。

この内容に関しまして、吉田委員の方から質問がなされております。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 これにつきまして、200 ppm の雌で、脾臓における髄外造血亢進と書いてあるのですけれども、やはり有意差がありませんので、これについても削除した方がいいのではないかと思います、コメントいたしました。

○鈴木座長 そうですね。表のところで、脾の髄外造血亢進を消せということですね。

それから、脳/脳幹という表現が確かにあって、19 ページのところに、脳/脳幹の総体重量のところで影響があると。これは、どうやったのかな。どこか方法が細かく書いてありますか。

○木下課長補佐 今、生データを当たっております。

○鈴木座長 基本的には、脳の比重量の増加という形で考えればいいのしょうけれども、体重が下がっていることに関連しての問題であって生のデータがもし動いてない。この形だと動いてないという形ですから、これはあえて取る必要はないような気はするんですけども、どうしますかね。とりあえず有意差があったから書いておきましたということですか。行動上の問題は何もなかったということでしょう。

○高木専門委員 脳/脳幹に関しては、表記の仕方が、原本はブレインと書いてあったような気がしたんですけども。

○鈴木座長 ブレイン/ステムというのは書いてないですね。実際、脳幹部を取るというのは、なかなか難しいですよ。

そうすると、脳だけという意味ならいいよという意味ですか。今の話をわかりやすくすると。

○高木専門委員 脳幹は要らないと思ったんですけども、英語の原本だとブレインと書いてあったんですけども。

○鈴木座長 これは確認の上修正するという形にします。来ましたか、それではちょっと見てください。

ブレイン/ステムですね。どうやったんだろう。

○高木専門委員 ほかの実験でもブレインと書いたのがあったような。

○鈴木座長 一応記載があるので、それを正確に訳したということであれば、これ以上仕方ないですね。ただ、実際上は多分脳だけだろうと思います。

○木下課長補佐 アンドでつながっているんですか。脳と脳幹の含量ということですか。

○鈴木座長 多分、参考になるは、確かに表のタイトルとしては、ブレイン/ステムとあって、脳幹の意味でしょう。ところが、オーガン・ツー・ブレイン・ウェイトレシオとい

うところを見ると、脳のところについてはいずれも 1.0 なんですね。つまりこれは脳ですね。脳幹というのを取るのは、実質的にほとんど不可能ですよ。だから、取りましょう。

○木下課長補佐 そうすると、精巢／精巢上体もそうですかね。

○高木専門委員 これは一緒になっているみたいです。

○木下課長補佐 「及び」でつなげればいいですか。

○鈴木座長 ややこしいことをしたかな。これは一緒を取ったということかな。

○高木専門委員 一緒に測ったんですね。

○鈴木座長 精巢上体をどこで切るのでしょうか。精巢上体尾部の付け根で切り落とすわけですか。ちょっとややこしいですね。多分これは意味合いがあって、精巢と精巢上体を分離せずに一緒にはかったという意味だと思います。

○木下課長補佐 そういう内容になるような書き方にしましょうか。

○鈴木座長 どうでしょうか。抄録にも、脳／脳幹という表現があるんですが、これはいいですか。抄録だからというような話で、議論したし、一応それでも気になるから確認の上修正せよという話をしておきましょう。あとで脳幹まで取りましと言われたら困りますね。

それでは、亜急性のイヌ。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いた 13 週間の亜急性毒性試験が実施されております。投与量は、40、400、1000 ppm です。所見は表 9 に示してあるとおりで、最高用量の 1000 ppm 投与群で、雌雄とも体重増加抑制。雄で網状赤血球数の増加、血漿中コレステロール及び ALP の増加、肝細胞の小葉中心性またはびまん性の肥大が認められております。

400 ppm の雌雄で、赤血球数、ヘモグロビン及び Ht の減少、MCV、MCH 及び血小板数の増加、β1-グロブリン減少、肝比重量増加、クッパー細胞褐色色素沈着が認められております。

それに加えて、雄では、尿の褐色化及びビリルビンの増加。

雌では、摂餌量減少、網状赤血球数増加、肝細胞の小葉中心性またはびまん性の肥大が認められております。

この結果から、無毒性量は最低用量の 40 ppm となっております。

○鈴木座長 これについては、特に問題はないですね。

○高木専門委員 はい。

○鈴木座長 よろしいですか。それでは、次の亜急性経皮、ラット。

○高木専門委員 SD ラットを用いた 21 日間の亜急性経皮毒性試験が実施されています。投与量は、80、400、1000 mg/kg 体重です。

1000 mg/kg 群の雌雄でヘモグロビン減少、脾比重量増加。雄で体重増加抑制、血小板増加、尿比重量増加、副腎比重量増加、脾臓の髄外造血亢進。雌で赤血球数及びヘマトクリットの減少、血漿中総ビリルビンの増加が認められておまして、400 mg/kg 体重以上の雌雄で摂餌量減少、雄で尿量減少、雌で体重増加抑制、脾の髄外造血亢進が認められてお

ります。

この結果、無毒性量は最低用量の雌雄とも 80 mg/kg 体重/日となっております。

○鈴木座長 基本的には高用量群で、貧血に関連するような病変が認められた以外になかった、80 mg/kg 体重/日では影響が認められなかったので、それを NOAEL としたということですね。

それでは、慢性毒性の方に移っていただきたいと思います。

○高木専門委員 ビーグル犬を用いた 1 年間の慢性毒性試験が実施されております。

投与量は 40、400、1000 ppm です。

1000 ppm 群の雄でヘモグロビン、ヘマトクリット減少。それから、血漿中 $\alpha 2$ -グロブリン増加。雌で白血球数及びリンパ球数増加、肝比重量増加が認められております。

400 ppm 以上投与群の雌雄で体重増加抑制、赤血球数減少、網状赤血球数、MCV、有核赤血球数及び血小板数の増加が認められております。更に、血漿中総ビリルビンの増加、 $\beta 1$ -グロブリン減少、尿の褐色化及びビリルビン増加、大腿骨、肋骨及び胸骨の骨髓過形成、腎の近位尿細管上皮褐色色素沈着、肝クッパー細胞内褐色色素沈着。雄で摂餌量減少傾向、白血球数、分葉好中球数及びリンパ球数の増加。雌で MCH 増加、ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少が認められております。

この結果、無毒性量は最低用量の 40 ppm となっております。

○鈴木座長 これも特に問題はない、発がん性に通ずるような変化はなかったということですね。

それでは、次のマウス。

○高木専門委員 ICR を用いた 78 週間の発がん性試験が実施されています。

投与量は 10、100、225、これは雄です。それで 175、これは雌で投与されております。

225 ppm 群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数減少、肝比重量増加。

175 ppm 投与群の雌で肝比重量増加が認められております。

それから、100 ppm 投与群の雄で白血球数及びリンパ球数減少、腎比重量減少。雌で体重増加抑制が認められております。

無毒性量は、最低用量の 10 ppm であると報告されております。

○鈴木座長 これも特に問題がなければ、ラットの慢毒・発がん併合試験。

○高木専門委員 SD ラットを用いた 104 週間の慢性毒性・発がん性併合試験が実施されております。

投与量は、20、80、それから雄で 200、雌で 160 ppm となっております。

200 ppm 群の雄で体重増加抑制、摂餌量減少、血漿中総コレステロール減少。

160 ppm 群の雌でヘモグロビン及びヘマトクリット減少、脾色素沈着の程度の増強が認められ、80 ppm 投与群の雄で脾色素沈着の程度の増強、雌で体重増加抑制、摂餌量減少、赤血球数の減少が認められております。

この結果から、無毒性量は雌雄とも最低用量の 20 ppm と報告されております。発がん性

は認められておりません。

○鈴木座長 これも特に問題はないと思います。

貧血に関しては、また後で出てきますから、これ以上、ここではお話しすることはないですね。

それでは、生殖発生毒性のところをお願いします。

○江馬専門委員 生殖発生毒性の2世代試験が、20、80、200 ppmで行われていまして、20 ppm以上の雌、一番低い量ですが、これで体重増加抑制が見られましたので、親の無毒性量は設定できませんでした。

児に対しては、影響は見られていません。

そこで、2番目の試験を7.5、15、20 ppmで行ったところ、親動物で20 ppmで、1番目の試験では見られなかった肝臓・精巣上体尾部の比重量増加、雌で胸腺の重量の増加等が認められて、これがNOAEL設定の根拠となりまして、親のNOAELが15 ppm、児ではこの試験で最高投与量20でも影響がなかったので、20 ppmというふうになっております。

以前の抄録では、これを一つの試験としてとらえて評価しましたところ、雌の親の無毒性量が20 ppm、児に対しては1番目、2番目の試験で全く影響が見られなかったので200 ppmという数字になっております。

抄録でも、一つの試験と見て抄録集が記載されておりまして、これを別の試験として見るか、あるいは一連の試験として見るかによりまして無毒性量に差が出てくるということになります。どちらがいいのか。

○鈴木座長 これは追加試験が、実験が実際、2回行われていて、つまり抄録では89ページ以下で1つの報告にまとめてしまってあると。最初の試験は、1996年12月から1997年9月まで。追加試験が1998年2月から1998年11月までという形の実験をしているということなんですが、厳密に考えた場合に、1つの試験だというふうに考えることができるかどうか。

たしか、最近やった評価の中で従来は1つにまとめていたんだけどもというのを、別々の試験に切り離して評価しようという話をしたばかりだったような気もするんです。

どうでしょうか。追加試験までの間に明らかに半年は間がありますね。まとめているとすると、実際、そのくらい時間はかかると思うんですけども、20 ppmを2回目は上限として下に用量を振って実験したと。

仮に別々で見ると、2つ目の試験のところの方が親の場合、15 ppmというのがNOAELになってくる。それから子どもの場合には、この実験では20 ppmまでしかやってありませんから、20 ppmがNOAELになるということなんですけれども、これは1つ目の試験が一部成立しているという形で見ると、子どもには200 ppmまで1つ目の試験では影響が見られていないので、そちらをNOAELにするのかという問題もあるのではないですか。

○江馬専門委員 実際には、言い方がおかしいかもしれませんが、児では200 ppmまで影響は見られていないわけですが、これが10倍減って20という表現になると、かなり実測

値としては、かなり低い値になってきます。

2 番目の試験は、親の体重を指標として試験を組んで、その影響を見ようとしたのですが、これでは影響は見られていません。

○鈴木座長 再現しなかったと。

○江馬専門委員 そうです。体重は 20 ppm で、1 番目の試験では体重増加減少が見られましたが、2 番目の試験では見られなかったという、違う指標で影響が出てきたという試験結果になっております。

別にしますか。

○鈴木座長 これが仮に 20 ppm のところで 1 回目の試験が再現されたとか、あと、対照群のネガティブコントロールのところが前とそんなに違わなかったとか、そういうようなところを厳密に見たときに合体できるというような話になるんだろと思うんですけども、そこまで言えないんじゃないですか。別にするのはないような気もするんですけども。どうでしょう、ほかの毒性の委員方。

○太田専門委員 別がいいと思います。

○高木専門委員 コンバインすることはできないと思うんですが、ただ、NOAEL に関してはコンバインというか、トータルとしての、外国ではオーバーオール NOAEL といいますけれども、そういった考え方はできるのではないかと思います。

○鈴木座長 どうぞ。

○吉田専門委員 私も、試験については別にそれぞれ評価しなくてはいけませんけれども、無毒性量については確かに子どもについてはその上の用量でも試験はやっているのに一つだけで判定すると 20 ppm というところになってしまうので、総合的に評価するというものでよいのではないかと思います。

○鈴木座長 考えてはいけないと。

どうやら大体、結論が出てきたようで、確かにいきなり試験を合体して考えるというのは問題があると思いますから、別々の形にしたいと思います。それから、オーバーオールの考え方をして子どもの NOAEL を定めるというような考え方にしたいと思います。

そうしますと、ここでは若干表現を直さなければならないんですが、一番最後のところの NOAEL の設定のところに関係するので、その修文のところは事務局と私に任せていただいてよろしいですか。それで、また皆さんのところにお配りして、意見をいただきたいと思います。

それでは、発生毒性試験を。

○江馬専門委員 発生毒性は、ラットでは 500 mg/kg 体重/日までの投与量で行っていきまして、100 mg/kg 体重/日以上で体重増加抑制等の影響が出ておりますが、胎児では投与の影響は認められないということで、無毒性量が母動物で 10 mg/kg 体重/日、胎児で 500 mg/kg 体重/日で、催奇形性は認められないとなっております。

それから、ウサギでは 200 mg/kg 体重/日までの投与で、母体にも胎児にも影響が認めら

れなかったので、無毒性量が母体、胎児で 200 mg/kg 体重/日で、催奇形性は認められないという結果です。

○鈴木座長 ありがとうございます。

催奇形性の方は問題がないようでございますから、これで発生毒性の方はよしにしまして、遺伝毒性の方をお願いいたします。

○林専門委員 遺伝毒性の方は、24 ページの表 10 にまとめてありますようにいろんな試験が行われていて、すべて陰性ということで、この親化合物に対しては問題はないものと思います。

あと、代謝物 B と C と書いていますけれども、これは B と D の間違いだと思しますので、訂正して下さい。

代謝物 B と D の試験が行われています。ここの書き方は B と D を一緒に書いてあるんですけれども、ちょっと読みづらいので、これは B と D を分けた形で表現した方がいいと思います。

その結果なんですけれども、次のページの表 11 にありますように、B については Ames 試験の TA98 株で弱い陽性が観察されています。

マウスリンパ球由来細胞の TK 試験では陰性ということですので、これは細菌に特異的な反応であったのかというふうに考えることができます。

更に、*in vivo* の小核試験でも陰性ということで、生体にとってはこのものも問題ないだろうと。量的なことも加味しても、まず、これは問題にならないだろうというふうに思います。

D なんですけれども、D に関しては細菌を用いる復帰突然変異試験だけが行われておりまして、それは陰性です。

その他の書き方等につきましては、メモを事務局の方に渡します。

○鈴木座長 太田委員、付け加えることは。

○太田専門委員 先ほどから問題の B というのはアゾ化合物ですので、これが代謝活性化されたときに変異原性が出るということで、これは予想されることかもしれないです。

実際には、ミリグラム単位の B という化合物を用いて、それを代謝活性化させたときに弱い変異原性が出るというだけですので、その生成量を考えれば問題ないと思います。

○鈴木座長 化合物の毒性からしてあり得ることであるけれども、濃度からすれば問題がないと。

あと、一般薬理試験と、その他の毒性試験で貧血の関係のところがあります。

一般薬理試験はどなたにお願いしましょうか。前は代謝の委員にお願いしたのでしたか。

○木下課長補佐 以前は毒性の委員に資料が行っていたんですけれども、説明を代謝の委員にやってもらうことが多くなってきたので、次回から送りますというふうに。

代謝の委員、これはまだ行っていませんね。

○鈴木座長 ざっと見たところ、中枢神経型と循環器系、自律神経系、消化器系、骨格筋

及び血液系について一般薬理試験が行われておりますけれども、特に問題になるような症状というのはないように思うのですけれども、一応、高木さん。

○高木専門委員 1つだけ表記のことで、一番下の血液試験の溶血で影響なし。これはこれでいいんですけれども、一般毒性試験の方で溶血作用云々というのがありますので、これはたしか投与1日後に測定してあるものなんですが、1日というのをどこかに入れておいた方が読者が間違えなくていいのではないかと思います。

○鈴木座長 投与試験のところで、入れにくいですね。

事務局に一応、出してもらえますか。

○木下課長補佐 それでは、「影響なし」のところに「1日まで測定」とかそういうふうにして、骨格筋のところと線で分けて、血液の溶血のところに説明のある「影響なし」にしましょう。

○鈴木座長 今、別の方から血液のところの凝固系で「明確な影響なし」、「明確な」というのは何なんだという質問があったのですが、どなたかお答えいただけるでしょうか。

○木下課長補佐 VIIIの123ページです。

○鈴木座長 これは5000 mg/kg体重で、プロトロンビン時間がコントロールに対して104%の増加ということで、有意差はあるんだけど、104%何物ぞという意味で明確なというのが付いたんだと思います。

今のその意味でよろしゅうございますね。ですから、5000という。

○江馬専門委員 気になるのでしたら、取ってしまったらいいかと思います。

○鈴木座長 「影響なし」。5000。

○木下課長補佐 「明確な」を取るんですね。

○鈴木座長 「明確な」を取ってしまったって、その方がわかりがいいです。取りましょう。

○木下課長補佐 おかしいですね。投与量が何で違うんでしょうか。

○鈴木座長 5000が抜けているということですか。多分、表をつくるときの間違いです。

○木下課長補佐 正確な数字を入れます。

○鈴木座長 124ページのところでは、溶血と凝固に関しては0、320、800、2000、5000です。800、2000、5000で、0、51.2、128までがないのではないのでしょうか。これは端末のところの話が入っているんだと思います。それで問題ないと思います。

その他の毒性試験で貧血関係の話が、その機序について生体試験としてハインツ小体の確認と貧血の確認試験が行われています。

やはり、これは病理関係で。

○吉田専門委員 ICRマウスを用いまして、0及び500 ppmで溶血性貧血の機序解明のためのハインツ小体の確認試験が行われております。

2週間投与をいたしましたところ、500 ppm投与群の雌雄で赤血球中にハインツ小体が認められ、また、赤血球浸透圧抵抗性の減弱経口および脾臓における鉄の沈着が認められ、雌の1例では赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリットなどが減少し、また、網状赤血球

が増加したなどのことが認められたということで、やはりこの溶血性貧血の機序として赤血球に対する酸化作用があるのではないかなというような考察です。

特に、ハインツ小体については問題ないと思いますけれども。

○鈴木座長 「赤血球に対する酸化作用の関与」というのは、これでいいんですか。ハインツのところは。

○高木専門委員 説明として、ハインツ小体が酸化的なもので誘導されるという一文を入れておけばわかりやすいのではないかと思います。

○鈴木座長 今の入れる入れないの話で、そんなに問題はないということですね。

それから、貧血確認試験については。

○吉田専門委員 貧血の確認試験ですが、これはSDラットを用いまして0及び200 mg/kg 体重/日を強制経口いたしまして1週間観察し、貧血が出たかということを確認しました。そういったところ、やはり投与群では体重が抑制されただけでなく、ハインツ小体及びメトヘモグロビンの増加及び病理組織学的に脾臓の鉄染色で陽性領域が増加した云々ということがありまして、やはり200 mg/kg 体重/日で溶血性貧血が誘発されたという結論です。

○鈴木座長 一応、貧血がこの薬物によって起こるんだということをvivoで確認したということなんですが、代謝の委員方、ここのところは赤血球にたまることとか、脾臓にたまること、その辺のところの話をここで言わなくてもよいですか。全体のどこかで言った方がよければ、要するに、薬物の代謝動態みたいなものとの関係では矛盾しないわけですね。この試験は、代謝のことをしているわけではないのでこのままでいい、またどこかでもう一度考えることにしたいと思うんですが、特に御異議のある方はございますか。いいですか。

ほかの病理の委員方からは、特にコメントは来ていませんね。

○木下課長補佐 特にありません。

○鈴木座長 それでは、認めていただいたんだということで、総合評価に移りたいと思います。

これについては、まず、どういうふうにしましょうか。

動物代謝に関しては、これはこれでいいのでしょうか。28ページ3行目から10行目までのところですが、動物代謝の委員方、これはこの書き方で問題はございませんか。

○平塚専門委員 結構です。

○鈴木座長 そうしますと、植物の方の話、土壌までのところが30行目までなんですけれども、これはどうでしょうか。代謝物としてB、C、Dの話が載っていることと。

22行目から26行目のところは、今日はあまり解説がなかったように思うんですけれども、これはデータが間違いでなければこの形でよいと思うんですけれども。

○石井専門委員 22行目のところの分析対象の表現のことで。

○鈴木座長 ちょっとわかりにくいかもしれませんね。

○木下課長補佐 本文 18 ページのところにもう少し丁寧に書いてあるんですが、もしあれでしたら、そちらの方を再度。13 行目から始まりますけれども、「ピフェナゼート、代謝物 B 又はその含量」。

○鈴木座長 「その含量（以下「トータルピフェナゼート」という。）」という、そこが生きているということですね。

○木下課長補佐 はい。

○石井専門委員 最初に触れたのは、多分、トータルでやった方でしょうか。

○武田専門委員 それの方が分析が楽なんです。還元剤とか入れる必要ないから。

○木下課長補佐 ちょっと解説しますと、今回、作残の表があまりにも多いので後ろに回しました。33 ページから始まるんですが、そこを見ていただくと幾つかの作物があって、2 パターンあって、別々にはかって、かつ、トータルもはかったもの。それで、最近の新しい試験はトータルのみではかっているという状況です。

○鈴木座長 ということですか。それで話が出てこなかったわけですね。

そうすると、ここはピフェナゼート、代謝物 B、それからトータルピフェナゼートという 3 つを書いておくしかないということになるわけですね。

○武田専門委員 彼らはあまり片仮名好きではないから。私も好きではないんです。だから、私もトータルのところで引っかかっているの。ただ、それだけです。

○木下課長補佐 それでは、含量にしますか。

○武田専門委員 何かいい文章はないですか。

○鈴木座長 それは確かにあると思います。トータルを総ピフェナゼートというような形で。

○木下課長補佐 もとのように、または、その含量でも結構ですし。「アゾ体を含む」とか。

○鈴木座長 どうでしょうか。18 ページの括弧以下、13 行目、14 行目に関わっているところを外してしまって、「トータルピフェナゼート」というところを「及びその含量」というふうに全部置き換えて、ただ、28 ページの 27 行目になるとトータルピフェナゼートしか出てこないの、どうでしょうか。

○石井専門委員 簡単に言えば、「ピフェナゼート及び代謝物 B を分析対象化合物として実施された」でわかりますよ。トータルというのは書かなくても。

○木下課長補佐 それは、総合評価も本文もどちらもですね。

○石井専門委員 やり方はとにかく、両方、最終的には含量で表示していますので。

○鈴木座長 そうすると 27 行目は、「トータルピフェナゼート」はもう一度「ピフェナゼート及び代謝物 B」とすればいいということですね。それで、次の「及び」を「並びに」か何かに換えると。

そうすると、急性毒性から以下、毒性の方に移るわけですが、ここは特に急毒のところはこの記載で間違いはないですか。

どうぞ。

○高木専門委員 吉田委員からの指摘で、皮膚感作性、軽度にあった、これは入れた方がいいのではないかと。

○鈴木座長 残留の ADI を出すんでしょう。だから、毒性の試験としては入っているけれどもという話のところで、ADI に関わる試験しか表 13 には載ってこない形になっているんです。だから、皮膚の感作性とかそういったのも ADI の表では入っていないんです。ただ、一応、毒性のことではあるし、関連のあることがあるといけないからそういうものも評価はしますというスタンスでした。今までは。それで納得していただければいいんですけども。

それから、慢性毒性・発がん性試験のところは、イヌ、マウス、ラットで発がん性は認められない。この形でよろしゅうございますか。

問題は 2 世代繁殖試験なんですが、ここをちょっと変えないといけませんね。

○江馬専門委員 NOAEL が 1.1mg/kg 体重/日となっています。

○鈴木座長 子どもとか、それは言わなくていいのか。後ろに表があるから、その話で、ここはこれでよいと。

そうすると、貧血の機序。

今、気がついたんですが、5 行目のところで「ハインツ小体確認試験（14.（1））」という試験のあれが入っているんだけど、これはなくてもいいのではないですか。

○木下課長補佐 取りましょうか。

○鈴木座長 それで溶血性貧血に関連する変化が述べられていて、その後、8～9 行目に催奇形性が出てくるんですけども、これは順番がおかしくないですか。

○木下課長補佐 おかしいですね。

○江馬専門委員 これは上に上げて。

○鈴木座長 念のために、今までの 5 行目のところ、「（14.（1））」という部分だけ取るという意味ですから、全体を削除するという意味ではございません。

遺伝毒性も、これでよろしゅうございますか。順番その他はいいですか。

○林専門委員 ちょっと長いという気がするんですけども、これで結構だと思います。

ただ、「代謝物 B の細菌を用いた」というところの文章の流れだけをちょっと変えたいと思います。

○鈴木座長 そうすると、ここは後ほど変わるということですね。

そうすると、最終的に次のページの表 13 に移っていただいて、結構わかりにくいところが 2 世代繁殖試験①と②のところで、先ほどの議論ですと、親に関しては 2 つ目の試験を取って 1.1 mg/kg 体重/日を NOAEL とすると。児動物に関しては、1 つ目の試験を総合的に勘案して取っていくので、この中だと 15.3 mg/kg 体重/日になるということでしょうか。ADI 設定には関係ないのでですけども、今の話はどこにも出てこなくなってしまうんです。

○木下課長補佐 今の話は、先ほどの 29 ページの第 1 行目ですけれども、そこにオーバーオール NOAEL 方式について書くというふうに理解しておりましたが。

○鈴木座長 やはり、そこは入っていないとおかしいですね。それでいいのかな。

そうしますと、ADI の設定はどちらになるんですか。

○太田専門委員 ここでおっしゃるのが間違っているのか。0.01 ではなくて 1.0。

○鈴木座長 1 年間で ADI と同じになってしまっているから、これは 1.0 mg/kg 体重/日。

○木下課長補佐 1.0 です。

○鈴木座長 これは、ラットの 102 週の慢毒のがやはり混餌で 1.0。

済みません、事務局、どういう意味で 2 つ並べてあるんですか。

○木下課長補佐 どちらも 1.0 の根拠だということです。こういうことはよくありまして、過去の例から同じような書き方にいたしました。

○鈴木座長 どちらも根拠になり得るので、両方示してあるということですね。

繁殖毒性のところは 1.1 で近かったんだけど、その意味では問題ないですね。

今のでよろしゅうございますか。ですから、ADI の設定に関しては 2 つ根拠があって、1 つはイヌの 1 年間の慢性毒性試験、2 つ目はラットの慢性毒性・発がん性試験、104 週例の混餌投与で、ともに 1.0 mg/kg 体重/日が NOAEL であるので、なおかつ発がん性がないから安全係数を 100 として 0.01 と定めると。

○太田専門委員 イヌの亜急性は関係ないんですけれども。

○鈴木座長 ちょっと待ってください。イヌの亜急性で 0.9。

○木下課長補佐 これについて、29 ページの最後の行に、例えばということで説明しています。

○鈴木座長 23 行目以降に書いてあるわけですね。ここを飛ばしてしまったからいけないだったんですね。

13 週間の亜急性毒性でイヌの NOAEL は 0.9 であるけれども、より長期の慢性毒性で 1.0 であることから 1.0 を採用するという内容のト書きがございます。これはデータを見ればわかることではなかったでしょうか。

念のため、亜急性毒性を調べますけれども、イヌの場合、40、400、1000 ですから、實際上、400 で影響が見られたので 40 ppm に来ているんですけれども、これだと 40 以上 400 未満に実際は NOAEL が来ますから、そう問題にはならないですね。

ほかに、何かございますか。

表 13 のところでマウスのところ、8.0 か 24.0 かというのは先ほど決着がつけましたね。基本的には、これは 10.3 に変わるので、ここの雄の方は 24.0、後ろの方になるということですね。

繁殖試験は結局、2 つ並べなければならないんですね。

○江馬専門委員 そうですね。実数を並べることになります。

○鈴木座長 今の時点で特に問題がなければ、ADI を 0.01 と設定するということになりま

した。他に何かございますか。

○高木専門委員 これはいいんですか。ヒドラジン酸化体について。いつもは原体ですけども。

○鈴木座長 測定の暴露対象のところですか。

代謝物 B は表現を変えるということですね。

○木下課長補佐 アゾ体にします。

○鈴木座長 実際は、先ほど石井委員が説明くださったように含量で測定するというような形で暴露評価の対象物質が進んでいるようですから、この表現の中にそれが入っているということでもいいですね。

ほかには、問題はないですね。今日は 2 剤とも ADI が決まりましたが、抄録の訂正はよろしくお願いします。

そうしたら、事務局、その他のことで何か。

○木下課長補佐 特にございません。

○鈴木座長 それでは、今日はこれにて終わりにいたしたいと思います。

どうもありがとうございました。