

食品安全委員会農薬専門調査会

確認評価第二部会 第 8 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成 19 年 10 月 29 日（月） 13:59～17:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

（１）農薬（エトキサゾール及びフェンアミドン）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）

山手座長、泉専門委員、納屋専門委員、布柴専門委員、根岸専門委員

（他部会からの専門委員）

鈴木調査会座長、石井専門委員、吉田専門委員

（食品安全委員会委員）

見上委員長、長尾委員、廣瀬委員、本間委員

（事務局）

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

5. 配布資料

資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧

資料 2 エトキサゾール農薬評価書（案）（非公表）

資料 3 フェンアミドン農薬評価書（案）（非公表）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

ただいまから、第 8 回「食品安全委員会農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

本日は、確認評価第二部会 7 名中 5 名の専門委員に御出席いただいております。

また、親委員会から 4 名の先生に、総合評価第一部会から鈴木座長、総合評価第二部会から石井専門委員、吉田専門委員に御出席いただいております。

○ 山手座長

それでは、本日の議事を始めたいと思います。本日の議題は、農薬エトキサゾール及びフェンアミドンの食品健康影響評価についてです。

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

それでは、事務局より、資料の確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

お手元に議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿のほか、資料 1 として「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2 として「エトキサゾール農薬評価書（案）」。

資料 3 として「フェンアミドン農薬評価書（案）」を配布しておりますので、御確認願います。

○ 山手座長

それでは、審議に入りたいと思います。

本日は、総合評価第一部会より鈴木座長、総合評価第二部会より石井専門委員、吉田専門委員が御出席されております。

また、親委員会の委員にも御出席いただいております。皆様におかれましても、審議に御参加いただき、それぞれの御専門の立場から御意見をいただきたいと思います。

まず最初に、エトキサゾールについて、経緯も含め、事務局より御説明をよろしくお願いします。

なお、説明へのコメントは簡潔をお願いいたします。迅速な審議に御協力よろしくお願いします。

それでは、お願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、エトキサゾールの説明をさせていただきます。

エトキサゾールは、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴いまして、平成 18 年 5

月 29 日に暫定基準値が施行されました。

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

また、本剤は、動物用医薬品専門調査会で過去に食品健康影響評価が済んでおりますが、今回、代謝や毒性試験の追加の提出がありましたので、農薬専門調査会での審議終了後、動物用医薬品専門調査会におきましても、確認のため審議いたします。

評価資料につきましては、事前に送付しておりまして、担当の分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書（案）につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいております、これを見え消しにして作成しております。

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

それでは、お手元の資料 2「エトキサゾール」の評価書を用いまして、説明をさせていただきます。

6 ページを御覧ください。

エトキサゾールの用途は、殺虫剤、殺ダニ剤でございます。

構造式は、6. に示されてございます。

開発の経緯でございますが、エトキサゾールは、八洲化学工業株式会社（現：協友アグリ株式会社）により開発されましたオキサゾリン環を有する殺虫剤（ダニ駆除剤）でございます。作用機構はキチン生合成の阻害であり、ハダニ類の卵に対するふ化阻止作用及び幼若虫に対する脱皮阻害作用を有しております。我が国におきましては、1998 年 4 月に初回農薬登録がなされまして、2006 年現在、米国、EU、アジア等の多くの国で登録がなされております。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

7 ページでございます。

農薬抄録（2006 年）、米国 EPA Federal Register（2003、2005 年）、米国 EPA 評価書（HED Risk Assessment）（2003、2005 年）及び豪州 APVMA 評価書（2003 年）を基に、毒性に関する主な科学的知見を整理いたしました。

各種運命試験は、エトキサゾールのフェネトール骨格のフェニル環の炭素を均一に ^{14}C で標識したもの（phe- ^{14}C -エトキサゾール）、4,5-ジヒドロオキサゾール環の 2 位の炭素を ^{14}C で標識したもの（oxa- ^{14}C -エトキサゾール）を用いて実施しております。

まず「1. 動物体内運命試験」でございます。

「(1) 薬物動態」でございます。

試験は、SD ラットを用いまして、phe と oxa の標識体を 5 及び 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、また SD ラットに 2 つの標識体の投与混合物を低用量で反復経口投与して試験が実施されております。

結果につきましては、表 1 に示されております。

低用量の単回及び反復経口投与群におきましては、2～4 時間で C_{max} に達しております、一方で高用量の単回投与群では 4～6 時間でそれぞれ C_{max} に達しております。

消失半減期 ($T_{1/2}$) につきましては、雄雌間、用量間で明確な差はございませんでした。

「(2) 排泄」でございます。

こちらは、SD ラットを用いまして、phe と oxa の標識体を 5 及び 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して試験が実施されております。

排泄は速やかでございます、投与後 48 時間で 87～94 % が糞尿中に排泄されております。

主要排泄経路は糞中でございます、8～9 割の放射能が糞を介して排泄されております。

両標識体とも、高用量では尿中に排泄される割合が低下しております。

「(3) 胆汁排泄」でございます。

胆管カニューレを挿入した SD ラットに、phe と oxa の標識体を 5 及び 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与して試験が実施されております。

結果につきましては、表 3 に示されているとおりでございます。

胆汁への排泄率は、oxa の標識体よりも phe の標識体の方が、また高用量よりも低用量の方が高い傾向にございました。

消化管吸収率は、低用量投与群の雄で 50 %、雌で 64 %、高用量の投与群の雄で 16 %、雌で 19 % でございました。

9 ページ「(4) 体内分布」でございます。

SD ラットに、phe の標識体及び oxa の標識体を 5 及び 500 mg/kg 体重の用量で単回経口投与、また SD ラットに、両標識体の等量混合物を低用量で反復経口投与して試験が実施されております。

結果でございますが、まず単回投与群では、 T_{max} 付近で血漿中の放射能濃度を有意に上回る濃度で分布したのは、内容物を含む消化管と肝臓でございました。

一方、反復投与群では、最終投与 2 時間後において 90 % TAR 以上が排泄されておまして、168 時間後の体内の総残留放射能は 0.1～0.4 % TAR でございました。体内分布パ

ターンは単回投与後と同様でございました。

「(5) 代謝物同定・定量」でございます。

排泄試験及び体内分布試験で得られましたラットの尿、糞、胆汁、血漿及び肝臓を試料として試験が実施されております。

尿中の主要代謝物でございますが、phe の標識体投与群の雄におきましては Met1、雌におきましては R24 でございまして、oxa の標識体投与群では、雌雄とも R11 といったものがそれぞれ同定されております。

一方、糞中の主要残留成分は親化合物でございました。また、微量ではございますが、R3、R7、R13 といったものが同定されております。

胆汁中の主要代謝物は、Met4 及び Met4 のジヒドロオキサゾール環の水酸化体の位置異性体でございました。そのほかに、微量ではございますが、R2 が同定されております。

血漿と肝臓中におきましては、親化合物は T_{max} 付近時点におきましても、2～9 %を占めたのみでございまして、主要代謝物としては、血漿中では R2、肝臓中では R2、R4、R6、R16、R24 及び Met1 といったものがそれぞれ検出されております。

ラット体内における主要代謝経路としては、エトキサゾールの 4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解、同じ環の水酸化、また *tert*-ブチル側鎖の水酸化によるものと考えられております。

動物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。今、エトキサゾールの開発の経緯と動物体内運命試験について御説明いただきました。それぞれの専門の先生方に評価していただいていると思いますけれども、細川先生の方から、7 ページに修文をいただいています。これは事務局の方で確認していただいていると思いますけれども、この形でよろしく願いいたします。

それ以外、特に審議すべきことは提示されていないんですけれども、どなたか専門委員の先生方で、特に動物体内運命試験につきまして、何かあればよろしく願いします。

ないようですので、植物体内運命試験について、御説明をよろしく願いします。

○ 渡邊評価専門官

10 ページ「2. 植物体内運命試験」でございます。

まず「(1) ナス」でございます。

こちらは、phe の標識体と oxa の標識体を使いまして、スプレーガンを使って全面処理し、葉から果実への移行性を調査するために、果実をポリエチレン袋で覆って、被覆処理

する 2 つの試験区を設けまして、試験が実施されてございます。

結果につきましては、下の表 4 に示されてございます。

放射能の果実及び葉内部への浸透性は低いものでございました。また、果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまりまして、果肉中の放射能はわずかでございました。

被覆散布区における果実の TRR は、散布 27 日後におきましても 0.002 mg/kg にすぎませんで、処理部から非処理部への放射能の移行性は低いものでございました。

果実と葉のいずれにおきましても、主要残留成分は親化合物でございまして、ごく微量ではございましたが、代謝物としては R2、R3、R7、R13 といったものがそれぞれ検出されてございます。

ナスの体内における主要代謝経路としては、*tert*-ブチル側鎖の水酸化、ジヒドロオキサゾール環の酸化とそれに続く開環、また、ジヒドロオキサゾール環の加水分解といったものがそれぞれ推定されております。

「(2) りんご」でございます。

こちらにも phe の標識体と oxa の標識体を用いまして、スプレーガンで全面散布する区と、葉から果実への移行性を調査するための被覆散布区の 2 つの区を設けて試験が実施されております。

試験結果につきましては、表 5 に示されているとおりでございます。

放射能の果実及び葉内部への移行性は低いものでございました。果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまりまして、果肉中の放射能はわずかでございました。

また、処理部から非処理部への放射能の移行性は低いものでございました。

先ほどのナスと同様に、主要残留成分は親化合物でございまして、また、主な代謝物としましては、R7 が検出されてございます。

リンゴ体内における主要代謝経路としては、ジヒドロオキサゾール環の加水分解やジヒドロオキサゾール環の酸化といったものがそれぞれ推定されております。

「(3) オレンジ」でございます。

こちらにも phe の標識体と oxa の標識体を用いまして、全面散布する区と被覆散布した 2 つの区を設けまして試験が実施されておきまして、その結果につきましては、13 ページの表 6 に示されてございます。

放射能の果実及び葉内部への移行性は低いものでございました。また、果実表面から浸透した放射能の多くは果皮部にとどまりまして、果肉中の放射能はわずかでございました。

また、処理部から非処理部への放射能の移行性は低いものでございました。

オレンジにつきましても、先の 2 つの作物と同様に、主要残留成分は親化合物でございます、主な代謝物としては、R7 がそれぞれ検出されてございます。

主要代謝経路としては、ジヒドロオキサゾール環の酸化とそれに続く開環、また、ジヒドロオキサゾール環の加水分解でございました。

植物体内運命試験につきましては、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。本剤の phe、oxa に標識をしまして、果実、果肉への移行を見た試験ですけれども、石井先生の方からアンダーラインのところで幾つか修文をいただいていますけれども、これに関しまして、石井先生の方から何か追加したいことがあればお願いいたします。

○ 石井専門委員

原案が別に間違っていたというわけではないんですが、何%残っているという言い方をするときに、一番最初の濃度がわかった方がいいだろうと思って、一番最初の基準になるところの濃度を全部書き加えたということと、代謝物の検出状況なんですが、「nd」という言い方と「以下」という言い方といろいろされているものですから、一体それがどういう意味か。恐らく「nd」があって「以下」があるということは、「以下」と「nd」の間があったんだろうと思って、そういうものは一応検出されたとみなして書き加えたのが下線部分になっているんです。

代謝マップを見ると、一応こういう微量に検出されたものは検出されたとしてマップが描いてあるので、いいかなと思って書き加えたわけなんです。そんなに大きなことではないんですけれどもね。

○ 山手座長

わかりました。どうもありがとうございました。

それ以外で、田村先生は今日、御欠席なんですけれども、13 ページの田村先生の御意見に関しまして、事務局の方から御説明があればよろしく申し上げます。

○ 渡邊評価専門官

田村先生から、抄録の方の代謝分解経路図についてコメントをいただいております、事務局の方でも再度確認させていただきました。

リンゴにおける主要代謝経路が抄録の 342 ページにございます。田村先生のコメントとこのリンゴ中における主要代謝経路を照合してみますと、田村先生のコメントには、「従って経路図に R14 から R8」といったコメントが書かれておりまして、この R14 というの

が、このリングにおける代謝マップのどこにも出ていないのと、その前のリングの各結果を見ましても、R14 というものが出ておりません。R8 というものは R7 の加水分解によって生じるものでございますので、もしかすると田村先生が R14 というのを R7 と取り間違えてしまったのかどうか、その辺がわからないので、再度田村先生に確認をしてから、もし必要であれば、この辺の修正を申請者の方に要請したいと考えております。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、田村先生の方に確認していただきまして、対応をよろしくお願いいたします。

それ以外、植物体内運命試験につきまして、いかがでしょうか。審議すべきことがあれば、専門委員の先生方から御意見をいただければと思います。

ないようですので、土壌中運命試験、水中運命試験、土壌残留試験、作物残留試験まで、御説明よろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

13 ページ「3. 土壌中運命試験」でございます。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」でございます。

こちらは、phe の標識体と oxa の標識体を用いまして、非滅菌及び滅菌した埴壤土を使って試験が実施されてございます。

結果でございますが、まず非滅菌土壌中におきましては、エトキサゾールは急速に代謝されてございます。処理 359 日後の残留量は 2 %TAR 以下でございました。

推定半減期は 18.6 日と算出されてございます。

主要分解物としては、R7、R8、R13 といったものがそれぞれ検出されております。

また、二酸化炭素が処理後 359 日で 19.8～61 %TAR 生成しております。

主要分解経路としては、4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解による開環と同環の酸化が考えられております。

一方、滅菌土壌を使った試験は、試験途中で滅菌が破れて、エトキサゾールは 35～37 日の半減期で分解するという結論に至ってございます。

また、二酸化炭素の発生量は、処理後 90 日で最大 2.9 %TAR と非滅菌土壌に比べて顕著に低いものでございました。

「(2) ガラス表面光分解試験」でございます。

こちらは、phe の標識体と oxa の標識体を使いまして、それぞれ試験が実施されております。ガラス表面上の固体状態のエトキサゾールは、自然太陽光処理開始 48 時間後では 7

4.9～77.5 %TAR に、その後の人工光間欠照射 40 日後では 1.3～1.6 %TAR にまで減少しております。

照射区の非揮発性の主要成分は R3 でございました。

エトキサゾールはガラス表面では、まず R13 に酸化されまして、次いで光酸化によって R3 に光分解され、更に R11 に分解され则认为られております。

「4. 水中運命試験」でございます。

まず「(1) 加水分解試験」でございます。

こちらは、phe の標識体を用いまして、pH1.2 の希塩酸、pH5、pH7、pH9 の各種緩衝液を用いまして試験が実施されております。

推定半減期につきましては、下の表 7 に示されているとおりでございます。

20℃でエトキサゾールは中性及び弱アルカリ性条件下では安定でございましたが、弱酸性条件下では比較的加水分解されやすいものでございました。

主要分解物として、中性及び弱アルカリ性条件下では R4、弱酸性条件下では R7 がそれぞれ検出されております。

「(2) 水中光分解試験①」でございます。

phe の標識体と oxa の標識体を使いまして、pH9 の滅菌ホウ酸緩衝液と自然水を使って試験が実施されております。

水中におけるエトキサゾールは、直接的な光分解によって速やかに分解されております。

推定半減期としては、河川水で 28.6～59.7 日、緩衝液で 15.9～17.4 日でございました。

主要分解物としては、DFB、R3、R11、R12、R15 が同定されております。

エトキサゾールは、直接的な光分解による酸化反応によって、オキサゾリン環が開裂して R3 となり、次いで加水分解反応によって極性の高いカルボン酸及びベンズアミドに分解され则认为られております。

「(3) 水中光分解試験」でございます。

こちらは非標識のエトキサゾールを使いまして、滅菌リン酸緩衝液と滅菌自然水中で試験が実施されております。

pH7 の滅菌緩衝液での直接的な光分解に対しては安定でございまして、推定半減期は 9 4.5 日でございました。

また、河川水中では、環境水中の光増感成分による光増感効果を受け分解が促進されまして、推定半減期は 66.3 日と算出されております。

「5. 土壌残留試験」でございます。

試験は火山灰・砂壤土及び洪積・埴壤土を使って、エトキサゾール、分解物 R3、R7、R8、R13 を分析対象化合物として試験が実施されておりまして、その結果は、表 8 に示されております。

半減期でございますが、エトキサゾールのみの半減期は 4.4～25.8 日と算出されておりまして、エトキサゾールに各種分解物を加えた推定半減期といたしましては、19.5～54.2 日とそれぞれ算出されております。

「6. 作物残留試験」でございます。

エトキサゾールと R3 及び R7 を分析対象化合物として試験が実施されておりまして、結果につきましては、別紙 3 に示されてございます。

エトキサゾール、R3 及び R7 の最高値は、いずれも最終散布 8 日後に収穫しましたホップで認められまして、それぞれ 6.68、0.25 及び 2.19 mg/kg でございました。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございました。今、13 ページの「3. 土壤中運命試験」から 15 ページの「6. 作物残留試験」まで説明いただきましたけれども、見たところ、特に修文とか審議すべき事項は事前には来ていないようですけれども、本日参加されている専門委員の先生方から、何か御意見があればよろしく願います。

いいでしょうか。特にないようですので、審議を進めさせていただきます。

「7. 一般薬理試験」「8. 急性毒性試験」「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」のところまで、よろしく願います。

○ 渡邊評価専門官

16 ページ「7. 一般薬理試験」でございます。

エトキサゾールのマウス及びウサギを用いた試験が実施されておりまして、結果につきましては、表 9 に示されております。

ヘキソバルビタール睡眠延長や炭末輸送能の抑制などが見られたほかは、特段問題となるような結果は得られておりません。

「8. 急性毒性試験」でございます。

エトキサゾールのラット及びマウスを用いた経口投与による急性毒性試験、そのほかに経皮、吸入投与による急性毒性試験が行われております。また、原体混在物及び代謝物を用いて、ラットの急性経口毒性試験も並行して行われておりまして、それぞれ結果は表 10 に示されてございます。

まず、原体につきましては、ラット、マウスを用いました急性経口の LD₅₀ は、いずれも 5,000 mg/kg 体重超でございました。

一方、ラットを使った経皮急性毒性試験では 2,000 mg/kg 体重超でございました。

吸入では、LC₅₀ は 1.09 mg/L でございました。

また、原体混在物及び代謝物につきましても、特段問題となるような結果は得られておりません。

18 ページ「9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございます。

ニュージーランドの白ウサギを用いた眼刺激性試験及び皮膚刺激性試験並びにモルモットを用いた皮膚感作性試験が実施されておりまして、眼及び皮膚刺激性並びに皮膚感作性は、いずれも陰性でございました。

また、豪州の評価では、ニュージーランドの白ウサギを用いた眼刺激性試験において、ウサギの眼に対しては軽度の刺激性があるという結論となっておりまして、吉田先生と山手先生より、それぞれコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。「7. 一般薬理試験」「8. 急性毒性試験」に関しまして、何か審議すべき特別な臨床症状とか、あるいは投与量に関連した変化とかはいかがでしょうか。特に私は問題ないと思います。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

1 つだけ教えてください。

急性毒性の症状のところで「アヒル歩行」というのがあります。抄録の 111 ページ等々にも出てくるんですけども、あまり見たことがありません。これはどういう症状なんですか。

○ 山手座長

どなたか御経験された方というか、イメージとしては、つま先立ち歩行ではないかなと思っているんですけどもね。4 足でぴよこぴよこと歩いたのかなと思ったんですけども、いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

そう思って外国の評価書も見ているんですけども、オーストラリアの急性のところでは、アブノーマル・ゲイトとしか書いていなくて、歩き方がおかしい、異常だという表現

しか書いていないので、よくわからないんです。抄録にはそう書いてあるのであれなんだけれども、わからなくて気味が悪いと思っているだけのことから、別にいいですけどもね。

○ 山手座長

吉田先生、何か御経験ないでしょうか。

○ 吉田専門委員

ないです。

○ 見上委員長

アヒルは水かきを持っているからこうは行かないね。

○ 山手座長

つま先ではなくて、全体をつけた形で足を開いたような状態で歩いているという感じがすね。そう言われるとイメージできますね。

○ 鈴木調査会座長

ちょっと判断しにくいですね。

○ 山手座長

どうでしょうか。これは抄録の方にはアヒル歩行と書いてあるんですね。

○ 都築課長補佐

報告書の英語の原文を見て、また結果を先生に御相談させていただきたいと思います。

○ 山手座長

オーストラリアの評価書には、アブノーマル・ゲイトと書いてあるようですので、そこから辺、どういう症状をそういう表現にしているかということも含めて、よろしく願いいたします。どうもありがとうございました。

9. のところなんですけれども、特に眼に対する刺激性ですね。これは本評価書では陰性と書いてあるんですけれども、吉田先生の方からは刺激性なしでよいとのこと。

一方、私の意見なのですが豪州の報告書と農薬抄録の 117 ページを見ていただきたいと思います。1 時間後に全例に浮腫、発赤、分泌物が出たと書いてありまして、この状態で私は陰性と表現していいのかなというのが疑問でしたので、それでしたら 1 時間後に一過性にこういう症状が出たけれども、刺激性はないものと判断したとか、そういう表現の方がいいんじゃないかなと思い、それでコメントを書きました。吉田先生、何か御意見があればお願いいたします。

○ 吉田専門委員

私としては、今までずっと農薬を評価してきた中で、これはたしか入れていなかったような気がしたものですから、ほかのものと統一性をとるためになしでいいのではないかと記載したつもりなのですが、鈴木先生、それでよろしいでしょうか。

○ 山手座長

1 時間後のそういう所見というのは、どうなんでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

私も記憶があまり定かではないんだけど、初期のころのこういう反応というのは、よく見られることがあるので、全体として見た場合に刺激性なしという表現をしているんです。

座長がこだわっておられるのは、言葉上陰性だとは言えないんじゃないのかということですね。

○ 山手座長

そうなんです。陰性という表現が非常にひっかかるんです。

○ 鈴木調査会座長

ですので、これはどうしましょうか。ちょっと事務局で 2、3 剤を調べてもらって、それに合わせていただこうかなと思います。

それで、今の陰性というのを山手先生の御意見だと、より厳密に見るべきであると言われていたと思いますので、その辺のところ、もし陰性と書いてしまっているんだったら、今後変えるべきは変えるような方向で検討した方がいいと思います。

○ 山手座長

117 ページには、刺激性はないものと判断されると書いてあり、陰性という言葉は使っていないので、私は陰性といったら全くないというイメージしかありませんので、1 時間後であってもこういう症状が出ているということを含めて、一過性という表現にね。

○ 鈴木調査会座長

その意味で、正確を期すということで、調べた上の方がいいと思います。

○ 山手座長

そうですね。それでは、事務局の方で一度、他の剤の記述方法も含めて調べていただきまして、よろしくお願いいたします。

今の議論につきまして、どなたか何かございますか。泉先生、何かございますか。

○ 泉専門委員

今の鈴木先生の御意見で結構だと思います。

○ 山手座長

わかりました。

続きまして「10. 亜急性毒性試験」につきまして、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

18 ページ「10. 亜急性毒性試験」でございます。

まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」でございます。

こちらは、SD ラットを用いて混餌投与によって試験が実施されております。各投与群で認められました毒性所見につきましては、19 ページの表 11 に示されてございます。

結果でございますが、本試験におきましては、300 ppm 以上投与群の雄に肝臓の絶対重量及び比重量の増加が、また 1,000 ppm 以上投与群の雌におきましては、肝臓の比重量の増加等が認められましたので、無毒性量としては、雄で 100 ppm、雌で 300 ppm であると考えられております。

こちらは、米国におきましても評価結果が出されておまして、まず①でございますが、こちらは 1,000 ppm と 3,000 ppm 投与群において、肝細胞肥大の発生頻度が増加したことに基づきまして、無毒性量としては、雄で 100 ppm、雌で 300 ppm としておりますが、雄で 100 というのは恐らく間違いではないかと思うんですが、一応確認していただきたいと思っております。

また②でございますが、こちらは 3,000 ppm 投与群で、雌雄に肝酵素活性の上昇や肝重量増加及び小葉中心性肝細胞肥大が認められておまして、雌には肝腫大が認められたことに基づきまして、無毒性量としては、雌雄とも 1,000 ppm としております。

この項目につきましては、吉田先生と山手先生より、それぞれコメントをいただいております。

「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」でございます。

こちらは、最大耐量を求めるために、SD ラットを使った混餌投与によって試験が実施されております。

結果につきましては、下の表 12 に示されているとおりでございます。

本試験は、最小用量にも毒性が認められたため、無毒性量は雌雄とも求められませんでした。この点は、吉田先生より修文をいただいております。

また、この項目につきましては、吉田先生と山手先生より、それぞれコメントをいただいております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございます。

こちらは ICR マウスを用いて混餌投与によって試験が実施されておりまして、毒性所見についての結果は、表 13 に示されてございます。

本試験におきましては、1,600 ppm 以上の投与群の雄及び 6,400 ppm 投与群の雌に肝絶対重量及び比重量の増加等が認められましたので、無毒性量は雄で 400 ppm、雌で 1,600 ppm であると考えられております。

こちらにも 21 ページになりますが、米国での評価が記載されておりますして、こちらは 6,400 ppm 投与群で雌雄に肝比重量の増加、肝腫大、小葉中心性の肝細胞肥大に伴う小葉周辺性肝細胞壊死及び ALP 増加が認められたことに基づきまして、無毒性量を雌雄とも 1,600 ppm としております。

この点につきましても、吉田先生と山手先生より、それぞれコメントをいただいております。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」でございます。

ビーグル犬を用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、毒性所見につきましては、22 ページの表 14 に示されております。

10,000 ppm 投与群では、雄 1 匹に中等度の大腸炎が認められております。

また、2,000 ppm 投与群では、雌雄に ALP の増加傾向が見られまして、雄では粘液便、肝細胞肥大に伴う小葉中心部への炎症性細胞浸潤等がそれぞれ認められております。

本試験におきましては、2,000 ppm 以上投与群の雌雄に肝臓の絶対重量及び比重量の増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 200 ppm と考えられております。

なお、14 行目にございます大腸炎につきましては、この毒性発生メカニズムについて、21 行目にございます炎症性細胞浸潤につきましても、そのメカニズムとこの所見を毒性ととるか否かについて、山手先生よりそれぞれコメントをいただいております。

そのほかに、吉田先生からもコメントをいただいております。

「(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」でございます。

SD ラットを用いた経皮投与によって試験が実施されておりまして、最高用量群の雄で肝比重量の軽度の増加が認められております。

また、米国の評価におきましては、いずれの投与群にも検体投与に関連した変化は認められていませんでしたので、無毒性量としては 1,000 mg/kg 体重/日であると考えられております。

事務局注に対しまして、山手先生と吉田先生より、それぞれコメントをいただいておりますので、御議論いただけたらと思います。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございました。18 ページ「10. 亜急性毒性試験」の、まず「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」ですけれども、アメリカの報告書の記載は、どうも間違っ
て記載しているのではないかと思いますけれども、これとオーストラリアの報告書に基づい
た吉田先生の意見がありますけれども、基本的には今回つくっていただきました評価書で
いいのではないかと思います。

吉田先生、何かこれに関してございますか。

○ 吉田専門委員

特にございません。

○ 山手座長

ありがとうございます。

続きまして「(2) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ②」ですけれども、これは農薬抄
録の方には載っていないデータです。この扱いをどうするかというのが 1 つ大きな問題に
なりますけれども、これはこの試験に限らず、この後、幾つかの試験においても農薬抄録
に載っていない試験があります。これはどうしましょうか。基本的には、申請者に新しい
データを付けさせるということでもいいわけですね。

私は、あまり大した試験ではなかったんで、申請者がわざと載せなかったのかなと思っ
て、削除してもいいのかなと思ったんですけれども、そういうことではないんですね。

○ 吉田専門委員

そういうことではないです。

○ 山手座長

わかりました。では、後から見ると大事な試験が書かれていないんで、随分この農薬抄
録はずさんだなと思ったんですけれども、そういうことで事務局の方では対応をお願い
いたします。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

あと (2) に関して、吉田先生より加筆がありますけれども、これはこれでいいと思
います。これに関しては、吉田先生の方から何かございますか。

○ 吉田専門委員

私の中でも考えが決まっていなかったのかもしれませんが、イヌで認められました毒性について、有意差のなかったものについて、今まで毒性ととったものは文章にしていたと思います。

○ 山手座長

そうしたら、それも後でまとめてやりましょう。ちょっと待っていただけますか。すみません、ありがとうございます。

それでは「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」ですけれども、これに関しても肝臓毒性は、私と吉田先生も含めて抄録の方でいいだろうと思いますが、これはこれで結構でしょうか。

「(4) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ)」ですけれども、幾つか審議すべきことがあります。

まず、吉田先生の方から、イヌの試験について、先ほどのお話の続きをよろしく願います。

○ 吉田専門委員

ちょっと先走ってしまったんですが、イヌの試験なのですが、今までこの専門調査会では、有意差は認められたけれども毒性としなかったものは表外に書く、有意差が認められなかったけれども、やはり毒性だと思うものも表外に書くということで統一してきましたのですが、どうもラットは恐らくそれで十分 n 数が多いので対応可能なのですが、イヌは例数が少ないので、例えば 4 匹中 2 匹でもやはり毒性とすべきものというのは非常に多くなってしまいます。

そういたしますと、せっかく見やすくするためにつくった表なのに、表外が多くなってしまって見にくくなるということが出てきてしまうのではないかなと思いました。先生方の御意見を伺いまして、やはりそれはラットとそろえるならば、これからも見にくくても欄外に書くなり、コメントを出すということになります。

○ 山手座長

今、先生が言われたのは、イヌの場合、統計学的に有意差云々がなくても、重要な所見は記載していくべきだということですね。

書き方の問題ですか。

○ 吉田専門委員

書き方の問題なんです。

○ 山手座長

私は、表に括弧付けで入れていただくという形でいいのではないかと思うんですけどもね。従来もこういう形でやっていただいたような気がするんですけども、従来はこういう形ではなかったでしたか。

○ 吉田専門委員

違いました。

○ 山手座長

全く違いましたか。

○ 吉田専門委員

たしか従来は、有意差のあるものだけをこの表に載せる。それ以外は文章中に書き込むという形だったと思います。

○ 山手座長

そういうことですね。わかりました。

鈴木先生、これはどういう扱いにしたらいいんでしょうか。ほかの剤にも関わってくるわけですね。

○ 鈴木調査会座長

ですから、イヌの試験の扱いのところをどうするか。ケース・バイ・ケースで扱うと、また繁雑になるし、一応評価書の文体として、今、言われたように、表に有意差のある毒性所見を書いて、有意差があっても毒性所見とは認められないもの、あるいは有意差はないのだけでも毒性と認められるものは、文章表現として書こうというこれまでのスタイルをラット、マウス、イヌ全てについて当てはめるという形で、これまでどおり行くのか、それともイヌの場合、何か別のもうちょっといい方法があれば改めるのかということなんだけども、どちらの事例が多いかということにもよるし、最終的には読みやすければよいという話なんだけどもね。

○ 山手座長

行き着くところは、わかりやすければいいということだと思うんですけどもね。

どうしましょうか。これは幹事会の方で、もしそういう基準をつくられるんでしたら話し合ってもらえばいいと思うんですけども、本日は、この表 14 のような形で進めさせていただいてもいいと思います。

○ 吉田専門委員

幹事会ですね。

○ 鈴木調査会座長

やはり統一はとらないとまずいと思うから、幹事会ですかね。

○ 山手座長

それは事務局の御経験もあると思いますので、今日は表 14 のような形で記載しておいていただければと思います。

イヌの毒性試験に関しまして、その記載方法はこの方がわかりやすいと思いますけれども、どなたか御意見があればお願いいたします。

それでは、今、記載方法の話があったんですけども、これ以外で、イヌの 90 日間亜急性毒性試験は 10,000 ppm で大腸炎があったという記載があるんですけども、これはどのような毒性発生機序が考えられるのかというのが、この農薬抄録を見てわからなかったんですけども、どなたか先生方でこれはこういう発生の可能性があるということがあれば、お願いいたします。

確かに粘液便がよく出ているということのようなので、それに関連しているのかなという気がしないでもないんですけども、発生機序についてはおわかりにならないでしょうか。

特になければ、このまま残していただくという形でよろしいかと思います。

それともう一点、肝細胞肥大に伴う小葉中心部への炎症性細胞浸潤のところですね。この炎症性細胞浸潤というのは、農薬抄録の 128 ページを見ていただきたいと思います。ここにあります表なんですけれども、肝臓の小葉中心部炎症性細胞浸潤というのが、雄の 2,000 に 4 分の 1 例、雌の 10,000 に 4 分の 2 例あります。これはこれでいいと思うんですけども、同じように雄の対照群にも 1 例ある。

この文章からいくと、肝細胞肥大に伴うということになっていますと、なぜ雄の 10,000 ppm の肝細胞肥大が 4 分の 4 ありながら、炎症性細胞浸潤が 0 なのか。そういう問題もありますし、雌の 2,000 も 4 分の 4 なのに 4 分の 0。

私自身、炎症性細胞浸潤というのが実際、肝細胞肥大に伴って出るというほどのものではないと思っているんですけども、毒性所見としてどう考えるかという疑問がありましたので、審議していただきたいと思いました。

吉田先生、お願いします。

○ 吉田専門委員

まさしく山手先生がおっしゃるとおりで、肝細胞肥大とは別に炎症性細胞浸潤は関係しているかどうかは、抄録にはそう書いてありますけれども、そうかどうかというのはわかりませんし、肥大に壊死等がなければ、炎症細胞を引き込むものはないものですから、少

なくとも雄の炎症性細胞浸潤はコントロールにも出ているので消すということです。

表については、2,000 ppm の炎症性細胞浸潤を取るということで、もし投与に影響する可能性があるとするれば、雌だけということではよろしいのではないのでしょうか。抄録はそういうふうに書いてありますけれども、ここの評価としてはそう考えなくても、山手先生が今おっしゃったようなことでよろしいのではないかと思います。雄は取る、雌だけもし2例ということで挙がっているならば、有意差はないけれどもということで、変化として取るということでいかがでしょうか。

○ 山手座長

わかりました。今の吉田先生の御意見は、雄の方では毒性としてとらえるべきではないだろう。ただし、雌の10,000では肝小葉中心性の炎症性細胞浸潤をとらえたらどうかということなんですけれども、いかがでしょうか。

○ 都築課長補佐

先生「肝細胞肥大に伴う」という、連携しているかのようにとれるところも疑問だということですね。この点についてはどうでしょうか。

○ 吉田専門委員

ないですね。

○ 山手座長

ないと思います。ですから、私は壊死ではないかと思ったんです。

鈴木先生、お願いします。

○ 鈴木調査会座長

今、議論になっているとおりのことで、肝細胞肥大だけであれば、炎症というのは起こらないです。肝細胞が壊れて、細胞の中のものが細胞の外に出てきた場合に、炎症性の免疫担当細胞が認識して細胞が集まるというのが普通の機序です。

ですから、肝細胞肥大に伴うという書きぶりはおかしいですね。

○ 山手座長

ありがとうございます。

廣瀬先生、泉先生、何か御意見があれば、いただければと思うんですけれども、どうでしょうか。小葉中心性の炎症性細胞浸潤は、毒性として雌も含めてとらなくてもいいのではないかというのが私の率直な意見です。

○ 泉専門委員

私も雌も全部省いていいのではないかなと思います。根拠はないんですけれども、雄は

非常にあいまいだし、雌に高濃度にあるからといって特に入れなくてもいいんじゃないか
と思います。

○ 山手座長

廣瀬先生、どういうお考えでしょうか。

○ 廣瀬委員

少なくとも、肝細胞肥大と炎症性細胞浸潤は別々にとる。これさえ守っていただければ
と思います。

○ 山手座長

それでは、座長の意見になりますけれども、この小葉中心性の炎症性細胞浸潤は、雄雌
とも削除という形で進めていただきたいと思うんですけれども、いかがでしょうか。

肝細胞肥大は当然評価すべきもののなので。

○ 鈴木調査会座長

今の 125、126 ページの生化学的検査の表を見ていただきたいんですけれども、アルホ
スが一番上のところに出てきています。10,000 ppm では、雄も雌も有意差はあるんです
けれども、上昇しています。上昇の仕方は 10,000 ppm で非常に著しいものがあって、投
与後 17 週から出てくるんですけれども、955 倍というアルホスが血中で上がるんです。こ
れは何らかの細胞破壊があったと見ても悪くはないかなと思います。

その意味では、雌について最高用量の話を本当に消してしまっているのかという疑問は
残ります。

○ 山手座長

ありがとうございます。雌の炎症性細胞浸潤について議論が絞られると思うんですけれ
ども、どうでしょうか。

ただ、炎症性細胞浸潤があるなしに関わらず、小葉中心性の肝細胞肥大ということで、
毒性変化としてはとらえられますし、先ほどから私が言っています対照群にもある。

それを含めると、雌の 4 例中のたまたまの 2 例を毒性ととらえるのには、やはり私はか
なり抵抗があるなという気がするんです。確かにアルホスが上がっているという意味では、
肝細胞の障害はあったと思うんですけれども、それを含めると本当にこれが肝細胞肥大な
のかなという気がしないでもないんですけれどもね。

○ 吉田専門委員

確かに可能性としては否定できないかもしれませんが、12 ヶ月のデータを見ますと、や
はりこれも見事にアルホスが上がっていきまして、52 週では 1,055。

○ 山手座長

すみません、何ページですか。

○ 吉田専門委員

抄録の 147 ページです。雄雌で 12 ヶ月のこの先のデータですけれども、血液生化学のデータでアルホス非常に上がっていて、やはり雌の方が上がり方が激しいというのは 13 週と同じですが、これは特に炎症性細胞は出ていないので、これがもし 4 分の 4 でしたら拾わざるを得ないのかもしれないのですが、確かに有意差がないものをあえてと思いますので、ちょっと前言を翻すようで恐縮ですが、今回は除いてもいいのかなという気がします。

○ 山手座長

それでは、今、言いましたように、毒性所見をどう拾うかというときに、肝細胞肥大という形で拾えますので、この炎症性細胞浸潤は非常に疑い深い所見であるということを含めて、今回はこれを除くという形で進めさせていただきます。いいでしょうか。よろしくお願いいたします。

続きまして「(5) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ラット)」ですけれども、ここでなぜ私は経皮投与試験を行ったのかというのがよくわからなかったんです。本来ならば、急性毒性の経皮でかなりの毒性が出ていればやるんでしょうけれども、それほどの変化は出ていません。それをお聞きしようかと思いました。特に記載はないんですね。

事務局で何か把握されていれば、お願いいたします。

○ 都築課長補佐

特に把握はしていないんですけれども、日本に比べるとアメリカ、オーストラリアは農業者への経皮暴露というのを重要視していますので、そういったことがあるのかもしれない。

ただ、これは外国で出されているデータであれば、抄録に載せていただくようにというのはお願いしようと思います。

○ 山手座長

そうですね。この試験に関しても、農薬抄録に記載がないので、きちっとそれを書かせるということで、よろしくお願いします。

あとは吉田先生の方からは、誤記の確認等ですのでいいですね。

それ以外、亜急性毒性試験につきまして、審議すべきことがあればお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

1点だけよろしいでしょうか。たたき台の21ページの14行目の山手先生からいただいた大腸炎について、この毒性発生機序についてはどのように対応いたしましょうか。

○ 山手座長

これは私が個人的に、今日参加された先生方の中で、これはこう考えられるという御意見があればお聞きしたいと思った項目です。今、私の方から問題を投げかけたんですけれども、正直わからないんじゃないかと思いますので、これはこのままでいいです。大腸炎があったという記載だけでいいと思います。

○ 廣瀬委員

これは申請者の方は、この薬剤投与の影響だということにしているんですか。

○ 山手座長

しています。

○ 廣瀬委員

1例ですか。

○ 山手座長

1例ですけれども、しています。

○ 廣瀬委員

自然発生では、こういう病変はめったに見られないということでしょうか。

○ 山手座長

イヌでは若齢ではないと思いますね。思い切ってスペキュレーションというか推測すれば、粘液便が10,000で出ているので、それに関連してリンパ球でもちょっと集まっていたかなという印象を受けますけれども、ちょっとわかりません。

これはもう議論するデータがないので、これでとどめておいてください。

他にないようでしたら、次の「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

先生、それともう一点。(5)の経皮毒性の方なんですけれども、豪州の評価と米国の評価の2つが出ておるんですが、どちらにいたしますか。上の方がオーストラリアの評価でございます。

○ 山手座長

米国の方は違っていたんですしたか。米国では1,000で無毒性量にしているんですね。

○ 都築課長補佐

オーストラリアは 1,000 で肝比重量が軽度増加したところをとっているんですけれども、この間オーストラリアの APVMA という、こういった農薬の評価をやっているところの所長さんが来て講演してくださったんですが、NOAEL ではなくて NOEL をいつもとっているんですとおっしゃっていたんで、我が国ではオーストラリアのとり方をしなくてもいいのかなと思います。

○ 山手座長

わかりました。それでしたら、今の事務局の御意見を踏まえますと、米国の方をとるという方向でいいでしょうか。私はその講演をお聞きしていないんですけれども、鈴木先生いかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

それは確かにそういうふうにジェンキンスさんはおっしゃっておられるので、それは間違いないんですが、この肝比重量の軽度の増加だけですから、絶対重量と比重量と 2 つとも動いているということでもあれば、我々の側でも従来毒性ととることが多かったんですけれども、1 つだけのようなので、NOEL と解釈しても悪くはなかろうという印象ですね。実際は、データを見たいですけれどもね。

○ 山手座長

そうですね。これは抄録の記載がないので、申請者の意見としてはわかりません。

それでは、米国の方の形で進めておいていただきたいということと、これに関しては、申請者にきちっと載せさせる。それに対してのコメントも付けさせるということで、よろしく願いいたします。

それでは「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

23 ページ「11. 慢性毒性試験及び発がん性試験」でございます。

まず「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちらはビーグル犬を用いた混餌投与によって試験が実施されておりまして、毒性所見につきましては、下の表 15 に示されております。

結果でございますが、本試験におきましては、1,000ppm 以上の投与群の雌雄に肝臓の絶対重量及び比重量の増加等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 200ppm と考えられております。

この項目につきまして、吉田先生と山手先生よりそれぞれコメントをいただいております。

「(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。

こちら、SDラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておりました、毒性所見、非腫瘍性病変は表16。また、精巣間細胞腫、ラ氏島の細胞腺腫等につきます発生頻度は表17に示されております。

結果でございますが、精細管萎縮の発生頻度といったものが、最高用量群と16mg/kg体重/日の雄で有意に増加しておりますが、この所見につきましては、偶発的に生じたものであると考えられております。

また、腫瘍性病変といたしまして、全投与群の雄で精巣間細胞腫の発生頻度の増加が認められております。

しかしながら、各投与群に認められました同腫瘍の組織像及び発生時期は自然発生のもものと差がございませんで、両側性に同腫瘍を発生した動物の数も各群で差がございませんでした。

また、間細胞腫の発生頻度に伴う間細胞過形成の増加も観察されなかったということから、こちらの所見につきましても、偶発的に生じたものであると考えられております。

更に、64mg/kg体重/日投与群の雌では、睪臓のラ氏島細胞腺腫の発生頻度が有意に増加しておりましたが、この腺腫のみの増加には毒性学的意義はないと結論づけられております。

結果でございますが、本試験におきましては、16mg/kg体重/日以上投与群の雄に肝臓の絶対及び比重量の増加等が、また64mg/kg体重/日投与群の雌では乳酸脱水素酵素の増加が認められましたので、無毒性量は雄で4.01、雌で16.1mg/kg体重/日と考えられております。発がん性は認められませんでした。

米国の評価でございますが、こちらでは無毒性量を雌雄とも64mg/kg体重/日としておりました、発がん性についてはあいまいであるとしております。

この点につきましては、山手先生と吉田先生よりそれぞれコメントをいただいております。

25 ページ、腫瘍の発生につきましても、吉田先生よりコメントをいただいております。

「(3) 2年間慢性毒性／発がん性併合試験(ラット)」でございます。こちらは最大耐量を求めるために、SDラットを用いた混餌投与によって試験が実施されておりました、結果につきましては、表18に示されてございます。

結果でございますが、本試験におきましては、5,000ppm以上の投与群の雌雄に肝臓の絶対及び比重量の増加等が認められましたので、無毒性量としては、雌雄とも50ppmと

考えられております。発がん性は認められておりません。

この項目につきましても、吉田先生と山手先生よりそれぞれコメントをいただいております。

続きまして「(4) 18ヵ月間発がん性試験（マウス）①」でございます。試験は ICR マウスを用いて混餌投与によって実施されております。

結果でございますが、240mg/kg 体重/日投与群で雄に体重増加抑制や小葉中心性の肝細胞脂肪化が、また雌では体重増加抑制傾向や肝臓の比重量の増加が認められております。また、検体投与に関連する腫瘍性病変の増加は認められておりません。

以上の結果を踏まえまして、無毒性量は雄で 60.1mg/kg 体重/日、雌では 60.5mg/kg 体重/日と考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

米国におきましては、無毒性量を雌雄とも 240mg/kg 体重/日としております。

続きまして「(5) 18ヵ月間発がん性試験（マウス）②」でございます。こちら最大耐量を求めるために、ICR マウスを用いまして、混餌投与によって試験が実施されております。最高用量群での雄で小葉中心性の肝細胞の脂肪化が認められておりまして、雌では肝臓の比重量の増加が認められておりましたので、無毒性量としては、雌雄とも 2,250ppm と考えられております。なお、発がん性は認められておりません。

この項目につきましても、吉田先生と山手先生よりそれぞれコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、23 ページの「11.慢性毒性試験及び発がん性試験」について審議していきたいと思っております。

まず「(1) 1年間慢性毒性試験（イヌ）」ですけれども、これに関しましても、先ほどと同じように、吉田先生の方からいただいているのは、文中の 6～9 行目は削除して、それを表中に括弧で入れるということでもいいんですね。

○ 吉田専門委員

はい。

○ 山手座長

あと、所見として小葉中心性肝細胞腫大、これを肥大という表現でいいだろうということです。何か追加していただくことがあれば、どうぞ。

○ 吉田専門委員

この評価書たたき台（案）の表 15 の 1,000ppm 以上の雌雄ともでアルホスの増加の括弧を私は入れさせていただきました。

これにつきましては、先ほどと同じ抄録の 147 ページを御覧いただいて御確認いただきたいのですが、雄、雌ともに 13、26 週、52 週と検査をしております。有意差はないのですが、13 週より雌雄ともに上がっておりますので、私はこれは投与の影響と取るべきではないかと思えます。従って、1,000 に入れた次第です。御了承いただければと思います。

○ 廣瀬委員

今のアルホスですけれども、よくイヌでこういうように強く上がるということが見られるんですが、その多くの場合、肝臓に何も所見がないことが多いんです。この場合にもアルホスが上がっていますけれども、GOT、GPT のような肝細胞の障害を示唆するようなマーカーも上がっていませんし、病理組織学的な観察でも肝細胞の肥大程度の変化しかない。

それから、一般的にアルホスだと肝臓としては、胆管由来の場合が多いのですが、胆管系統にも何も影響がないとなると、投与の影響だということはわかるんですが、毒性的にどういう意味があるのか、どうもよくわからないんですが、その辺はどうなのでしょう。

○ 鈴木調査会座長

恐らく使っている動物が若いんです。そのために、まだ血中でアルホスが高い状況が続いていて、例えば血中で 2 倍、3 倍ぐらいまで平均値が上がっているにもかかわらず、有意差が付かないというのは、コントロールでも相当高いのと低いのが混在している。そういうような話のところがあって、ですからその意味では骨だとか、そういうようなところからのアルホスに関与している可能性が非常にこの状況ではあると読んだ方がいいのかもしれない。

全体の傾向を見れば、恐らく薬物投与に起因するんでしょうけれども、単純に肝臓ではないのかもしれないという指摘は非常に重要なものだと思います。

○ 山手座長

それに、今のアルホスのイヌの場合の高値ですけれども、それ以外に何か御意見があればどうぞ。これに関しては上がっているということは事実ですので、残しておくということでもいいと思うんですが、そういう意味ではアルカリホスファターゼ肝臓由来か、骨由来か、そういう細かい検査まで必要になるのかもしれない。

○ 鈴木調査会座長

特に高用量で体重増加抑制がかなり激しくてというところからすると、発育の遅延みたいなことがあると、こういうことがあるのかもしれないと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。アルホスの値についてどう読むかということ、これから参考にしなければいけない御意見かと思えますけれども、本剤に関しては、上がっているという形で進めたいと思います。

それでは、ラットの2年間の慢性毒性／発がん性併合試験につきまして、御意見があれば、どうぞ。

これは、1つは私の方から修文を出させていただいたのがあります。これは精巣の間細胞の腫瘍についてです。気になったのは、24ページの14行ですけれども「決して異常とは言えず」というところの「決して」という言葉を、こういうときに使っていないのかなというのが疑問でしたので、少しやわらげる表現で修文を出させていただきました。

あと、米国の方で、確かにイクイボータルという表現で、あいまいと訳していいのかなどうかわかりませんが、この根拠がよくわからなかったので、どなたかわかればということでお聞きしました。

あと、吉田先生の方は精巣間細胞腫の増加に関しての記述というのは問題ないということですね。

脾臓のラ氏島に関しては吉田先生の方から過形成も含めて評価してくださいということでしょうか。

○ 吉田専門委員

これは、表17に最終と殺と全動物を載せてくださっているのですが、できれば、これらの内分泌系の腫瘍で、かつ過形成、腺腫、腺がんと進むようなもの。できれば過形成の頻度も載せていただけますと、評価の際はありがたいなと思ったので記載したまでです。

恐らく、私の想像ですが、明らかな発がん機序がなく上がっているものについては、米国はこのような表現をすることが多いのではないかと思いますので。

○ 山手座長

あるいはひょっとして、次の(3)の2年間の慢性毒性発がん性試験では、精巣の腫瘍が上がっていないので、そういう意味では試験間で非常に一定していないデータですという意味かなと理解したんですけれども、取り立てて問題にすることはないということではないでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

イクイボーカルという言葉なのですが、こういう科学的な世界であいまいなのというのは、あまりふさわしい訳語ではなくて、起きたり、起きなかったりするというふうに解釈するのが、恐らく一番正しいんだろうと思います。

これは、前に高木委員と議論をしたときに、私と彼の間では、そういう合意が成り立っているんですけども、今回の話のが、アメリカで2つの実験を同時に評価しているのであれば、イクイボーカル、最初の試験ではあるけれども、後の試験では再現性がないという意味に使っているんだろうというのがいいのかなと思うんです。そのほか、吉田先生が言うように、根拠があつてのことがないのでというようなことが、どこら辺まであるのか、そういうこともないわけではなかろうとは思いますが、実際どうだったんですかね。2つとも試験を見た上で、イクイボーカルといっているんですかね。

○ 山手座長

ありがとうございます。基本的にはラットの(2)の精巣の間細胞腫が投与に関連して上がったというところは、ここに書いてあるように、背景データの範囲内であるということも含めて問題ないだろうというところでいいのだろうと思います。

吉田先生の方からは、16mg/kgの雄の肝臓の変化を毒性変化としてとらえるべきだという御意見ですね。これに関しては問題ないと思います。

それと先ほど吉田先生の方からラ氏島の腫瘍について、過形成から腺腫、腺がんの表をと言われたんですけども、この試験を見ると、過形成という所見がないんですね。ですから、今回はこのままで。

○ 吉田専門委員

入れようがないんですけどもね。

○ 山手座長

できれば、私もそう思います。脾臓の腫瘍に関しては過形成、ちょっと疑った見方をすれば、過形成はちゃんと取っているのかなという気がしないでもない。2年間もやるとラットではないことはないですからね。私も気にはなります。

ですからこの表は、今回はこの形で進めてもらっていいと思います。

25ページのところなのですが、雌の累積体重増加の低下と記載されてあるんですけども、抄録を私が見た限り、雌雄ともあるような印象なんですけれども、152ページの一番下の表なんですけれども、これでいくと、雌の104週時の累積体重増加の低下というのは、92%になるわけですね。事務局、このことですね。

その上の雄を見ても80週時が93、104週時は94なんですけれども、これは私は雄も下

がっているような印象を受けたんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

その試験でいいのかな。今、説明されているのは、1996年の残研の試験ですね。これが2001年に終了した試験と書いてある。

○ 吉田専門委員

いいようです、これで。

○ 鈴木調査会座長

ですけれども、体重抑制の話でしょう。私が違っているのでしょうか。

○ 山手座長

152 ページの一番下の累積体重だと思うんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

失礼しました。私が間違えていたようです。

○ 山手座長

104 週時の投与量 64 の雌雄、94、92 という値なんですけれども、どういたしましょうか。私は雌雄とも低下しているという見方をしたんですけれども、御意見があれば、どうぞ。

○ 納屋専門委員

90%よりも変化が少ないので、大した変化ではないと思うんです。ただし、最高用量で最大耐量であること、あるいは何らかの毒性が出てほしいということがあるので、こういう記載をしたんだろうと思うんです。それがあったので、次にもう一回しつこいような試験をやっているわけですね。最大耐量を求めるための試験というのを2年間やっているわけですね。ですから最高用量の妥当性といいますか、何らかの毒性影響が出ているんだということを申請者としては言いたかったということが、153 ページの記載だろうと理解したんですけれども、この程度の毒性だねというのが、本当は正しいんだろうと思います。

○ 鈴木調査会座長

まさしくそのとおりで、全体の流れを見ると、90 日のところでも用量設定のために 10,000 とか 5,000 のをやっているんですね。それを更に最大耐量を見るための実験として、次にまたやっている。これはまた別の意味で何かあったんだろう。

實際上、ここに記載されているところの体重増加抑制というのは、10%未満なので、普通は毒性と取らないと思います。

○ 山手座長

ということは、これは雌雄とも取らないということではないでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

はい。

○ 山手座長

では、事務局の方、そういう形で削除していただいていいと思います。

どうもありがとうございました。

それでは、次に（3）のラットの発がん性併合試験ですけれども、この中では私の方からエナメル形成異常、これを毒性所見としてどのような意義としてとらえるかというのが、もしどなたか先生方で御意見があれば、教えていただければと思うんですけれども。

○ 鈴木調査会座長

ここのところと、前の方に戻っていただきたいんですけれども、評価書案の 20 ページ、90 日亜急性毒性試験のラット、その 10,000ppm 群で雌雄とも切歯が伸長するという記載があります。それで、26 ページの表 18 のところは、5,000ppm 以上で、ここはエナメル形成異常だけ言われましたが、実は切歯のところの表現でございまして、切歯が白色化する、ホワイトニングである、エロンゲーションがあつて、アベレーションがあつて、更にアミロジェネシス、アブノーマル、アブノーマルアミロジェネシスというので書いてある一連の変化でございます。

ラットの切歯というのは、ずっと伸び続けるという特徴が 1 つあります。もう一つは、通常我々の歯というのは、象牙質の上にエナメル質が全方向でかぶさっているという形の歯なんです。ラットの切歯は表面と側面だけ、裏側は象牙質がむき出しになっております。これはずっと伸びだしてきて、なおかつそういう状況になってということは、硬いもののかじって、そこのところでとがれていく状況になるんです。刃ができる形になるんです。通常ラットの場合、1 日に 0.4mm 伸びると言われています。もし、ここのところで、かじるのをサボってしまうと、ずっと伸びていって、ガチッとかんでしまうというような話も起こることがあります。

これは、私が経験したのは、フェノバルビタールを餌に混ぜて投与しますと、寝てしまうんです。そうすると、寝ている間に歯が伸びましてかじり切れないということが起こります。

今回の話が、本当に何か問題になるのかなということで、非常にわけがわかりにくいんですけれども、非常に高用量の場合ということで、一つは、16 ページの薬理試験の中の中樞神経系、これも悩ましいんですけれども、マウスでヘキシバルビタールの睡眠時間が、こ

の薬物によってどうなるかというのを見ていきますと、1,250mg という高用量で、初期に嗜眠というか、睡眠時間が延長する。ただ、これは2、3日後になってくると、かえって短縮するという話があって、これはワンショットですからね。長期間続けているわけではありません。初期にそういう嗜眠傾向が出てきます。

17 ページ以降の急性毒性試験のところを見ていっても、原体のSD ラットの経口で5,000 というところで、嗜眠というような話で、とろとろ眠ってしまうという話があります。

こういったところの話からすると、10,000ppm 投与で、もしかしたら類似の睡眠に似た状況が起きているのではないかな、行動が非常に抑制されてきているようなことがあるんではないか。

それから、これは見ていますと、摂食抑制を伴っていますし、体重も落ちてくるというんだけど、何で飯を食わないのというのが、そういったような話とつながるのかなと。観察として、よく眠れるとか、そういう話はどこにも出てこないのかわからないんですけども、1 つ可能性があるのは、そんな感じだろう。

そうすると、これを毒性と取るんですかねという話が悩ましい話になりますけれども、ネズミにとってはやはり有害影響でしょうね。ただ、我々にとっては恐らく問題はないでしょうという話ではないかと思っております。

○ 山手座長

わかりやすい話をありがとうございます。可能性としては、確かにネズミですから、固形飼料を与えると切歯が伸びにくい、一方、粉末飼料を与えると、やたらと切歯が伸びるという話はよく聞きますけれども、それを根拠にすれば、嗜眠とか、食べるという状況がなかったのではないかというお話だと思うんですけども、ただ、そういう記載があるということで、ここではそういう記述にとどめておきたいということでもいいでしょうか。

○ 廣瀬委員

これは、そういうこともあるのかもしれないですけども、6 ページの構造式を見ると、フッ素が入っていますね。そういう影響も何かあるのではないかと、今、思っていたんですけども、フッ化物というのは、往々にして歯の形成異常を起こすということがよく知られていますので、そういう可能性も否定できないのではと思っています。

○ 山手座長

ありがとうございます。構造式の方でフッ素化合物の状態だということですので、確かに歯に影響があるのかもしれない。

○ 石井専門委員

C-F 結合というのは、なかなか切れませんからね。歯みがきに入っているのは、多分無機のフッ素が入っているんだと思うんです。それから水道水に添加するのもそうだと思うんですけども、そうしたら割合取り込みやすいんですけども、有機の C-F 結合は、これを切るものというのは、なかなかないんじゃないかと思うんです。私もそこはよくわかりません。

○ 山手座長

ありがとうございます。所見は所見としてとどめて、この評価書にはこれ以上のことは書きようがないんですけども、こういうのを申請者の方に聞くことはできるんでしょうか。どのように考えているか。もし、聞いていただけるものだったら、向学のためにお願いします。

それと、この試験に関しましては、抄録に載っていないのできちんと記載させるということですね。これは質問した先生もそういう意見です。

続きまして、(4) の 18 ヶ月の発がん性試験です。これに関しましては、米国の記述の誤りの確認。これも抄録に載っていないので、記述させるということで、これでいいでしょうか。発がん性試験に関しまして、更に審議すべきことがあれば、どなたか委員の先生からよろしくお願いします。

どうぞ。

○ 泉専門委員

どういう意味があるのかわからないんですけども、2005 年の HED のデータで 8 ページなんですが、3-1 のハザードプロファイルというところに、高濃度なんですけれども、軽度の甲状腺の重量増加というのが一言出てくるんですけども、それはどういう意味があるのか、データがどこにあるのかもわからなかったんで、教えてください。

○ 山手座長

これは、2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験のラットのところの 5,000ppm 以上のところに、一応、甲状腺比重量というのがあるんです。

○ 泉専門委員

わかりました。

○ 山手座長

これが組織で何を反映するかというのは、わからないんですけども、一応、重量の増加、比重量の増加はあるみたいです。ありがとうございます。

それ以外にないようでしたら、続きまして、発生毒性試験の方の御説明をよろしくお願いします。

いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、27 ページでございます。「12.生殖発生毒性試験」でございます。

まず「(1) 2 世代繁殖試験 (ラット)」です。

SD ラットを用いた混餌投与によって試験が実施されております。

結果の方でございますが、28 ページの 2 行目でございます。本試験におきまして、2,000ppm 投与群で、親動物の雄に肝臓の比重量の増加が、また、児動物に生存率の低下等が認められましたので、無毒性量は親動物の雄で 400ppm、雌で 2,000ppm、児動物で 400ppm と考えられました。なお、繁殖能に対する影響は認められておりません。

27 ページの 31 行目付近の下線部につきましては、納屋先生より修文をいただいております。

また、米国での評価でございますが、まず①でございますが、こちらは 2,000ppm 投与群で親動物の雄に肝臓の比重量増加が、また、児動物に生存率の低下及び低体重が認められたことに基づきまして、無毒性量としては、親動物及び児動物とも、400ppm としております。

②でございますが、こちらは 2,000ppm 投与群で親動物の雄に肝臓の重量増加、また雌に副腎重量の増加が、また児動物では生存率の低下が認められたことに基づきまして、無毒性量として親動物及び児動物を 400ppm としております。

豪州の結果でございますが、こちらでは 2,000ppm 投与群の親動物に肝臓の重量増加が、また児動物に生存率の低下及び低体重が認められたことから、無毒性量としては、ともに 20mg/kg 体重/日としております。

続きまして「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。

こちらは SD ラットに強制経口投与して試験が実施されております。

本試験におきましては、1,000mg/kg 体重/日投与群の母動物に摂餌量の減少が認められましたが、胎児にはいずれの投与群でも投与の影響は認められておりません。したがって、無毒性量としては、母動物で 200、胎児では 1,000mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

また、米国の評価でございますが、こちらは母動物の最高用量群に認められました摂餌量の減少を毒性としては取っておりませんので、母動物と胎児の無毒性量はともに 1,000 というふうに結論づけられております。

この米国の判断に対して、納屋先生からコメントをそれぞれいただいております。

続きまして「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらは日本白色種のウサギを用いて、強制経口投与によって試験が実施されております。

まず、母動物でございますが、母動物の最高用量群では体重増加抑制と摂餌量の減少が認められておりまして、そのほかに肝臓の腫大が認められております。

一方、胎児におきましては、同じく最高用量群におきまして、13 肋骨を伴う仙椎前椎骨数の出現頻度が増加したということから、無毒性量は母動物及び胎児ともに 200mg/kg 体重/日と考えられております。催奇形性は認められておりません。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、生殖発生毒性試験、(1) 2 世代の繁殖試験、ラットにつきまして、納屋先生の方から修文をいただいています。

納屋先生、これは米国、豪州の評価も含めて、何かコメントがあれば、よろしくお願いします。

○ 納屋専門委員

特にございませぬ。臓器重量のところの記載がちょっと混乱しているかなと思ったので、指摘しただけでして、特にそれ以外についてはございませぬ。

○ 山手座長

ありがとうございます。この評価書の形でいくということですね。

続きまして、発生毒性試験に関しまして、これは納屋先生の方から米国の判断に対するコメントをいただいていますけれども、何か追加していただくコメントがあれば、読めばわかるんですけれども。

○ 納屋専門委員

どっちでも取れる。どっちにとってもどちらも適切と考えられるような、非常に微妙なところですよ。どちらでもいいんですけどもということなので。

○ 山手座長

ありがとうございます。基本的には、本評価書の 1,000 で問題ないということで進めさせていただいていいんですね。何か審議した方がいいんでしょうか。

○ 納屋専門委員

1,000 でいいとは言っていないです。

○ 都築課長補佐

すみません、山手先生が言われた 1,000 でいいというのは、NOAEL が 1,000 というこ

とですか。

○ 山手座長

NOAEL が 1,000 ということでいいですね。

○ 納屋専門委員

いや、毒性発現量を 1,000 としたということです。

○ 都築課長補佐

母動物のですね。

○ 納屋専門委員

はい。その判断はそれでいい。ですから、NOAEL はその下の 200 になる。この判断は妥当であると考えております。

○ 山手座長

ありがとうございます。いいでしょうか。

続きまして、ウサギに関しましては、特にコメントをいただいていませんけれども、どなたかほかの先生方から。

それでは、ないようでしたら、遺伝毒性試験の方の説明をよろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

先生、再度確認させていただきたいんですけれども、(1) の 2 世代繁殖試験につきましては、こちらは抄録の判断でよろしいのでしょうか。

○ 納屋専門委員

はい。親世代につきましては、雄と雌に分けられて記載をされているということは、これまでのやり方ですので、そのやり方で構わないと思います。

○ 渡邊評価専門官

了解しました。

○ 山手座長

いいでしょうか。

○ 納屋専門委員

その変化につきましては副腎の重量だけですね。脳の重量もという書き方が最初の原案のときに書いてございましたけれども、そこは違いますよということを指摘しただけです。

○ 鈴木調査会座長

これは、結局取らないね。

○ 山手座長

ありがとうございます。生殖発生毒性試験はいいでしょうか。

それでは、遺伝毒性試験の説明をよろしくお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、29 ページの「13.遺伝毒性試験」でございます。

エトキサゾールの細菌を用いた DNA 修復試験、復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験がそれぞれ実施されておりまして、試験結果につきましては、表 19 に示されているとおりでございます。結果は、すべて陰性でございましたことから、エトキサゾールに遺伝毒性はないものと考えられております。

また、原体混在物と数種類の代謝物につきましても、復帰突然変異試験が実施されております。代謝物 R8 におきましては、純度 95.6% の検体では TA100 株のみが代謝活性化系存在下で陽性を示しましたが、純度 100% の検体では陰性でございました。また、それ以外の試験結果は、すべて陰性でございました。

米国の評価でございますが、エトキサゾールの細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験、チャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験とマウスを用いた小核試験、そしてラットの初代培養肝細胞を用いた不定期 DNA 合成試験がそれぞれ実施されております。

結果でございますが、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験におきましては、代謝活性化系存在下において陽性、非存在下ではあいまいな結果が得られたということになっていまして、それ以外の試験結果につきましては、すべて陰性でございました。

また、原体混在物と 2 種類の代謝物についての試験結果につきましては、すべて陰性でございました。

続いて豪州でございますが、こちらでもエトキサゾールの細菌及び TA102 を用いました復帰突然変異試験、マウスリンパ腫細胞を用いた遺伝子突然変異試験とチャイニーズハムスター肺由来培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験と不定期 DNA 合成試験が実施されておりまして、試験結果はすべて陰性でございました。

また、先の米国と同様に、原体混在物と 2 種類の代謝物についても復帰突然変異試験が実施されておりますが、試験結果はすべて陰性でございました。

遺伝毒性試験につきましては、根岸先生と布柴先生よりそれぞれコメントをいただいております。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。遺伝毒性試験を、今、説明いただきましたけれども、根岸先生と布柴先生から幾つかコメントをいただいております。根岸先生の方から何か追加していただくことがあれば、お願いいたします。

○ 根岸専門委員

最終的な総合評価のところに、私は修文で入れたんですけれども、エトキサゾールに遺伝毒性はないと言い切ってしまうのがどうかと思います。米国の評価書にアクセプタブルな実験として陽性という結果がありましたし、今日いただいたものにあって、私も少し調べてみたんですけれども、染色体異常の試験をやった結果があります。これは私も中がちゃんと読めなかったもので、はっきり評価できなかったんですけれども、事務局の方で調べていただいて、検体が10%の製剤で原体でないということなので、それを評価していいかどうかわかりませんが、やはり遺伝毒性の陽性結果が出ていますので、ここで言い切らないで、いつものように生体に対する特別な遺伝毒性はなかったという表現にしていた方がいいんじゃないかと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。それは、先生、修文をどこかに書いていただいているんですか。

○ 根岸専門委員

エトキサゾールに対して生体において特に問題となるようなということを入れていただいた方がいいと思います。

○ 山手座長

事務局は、それでいいでしょうか。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

ありがとうございます。布柴先生の方もお願いします。

○ 布柴専門委員

今に関しては、それでいいと思います。

細かいことなのかもしれませんが、ICR マウス、31 ページのところに少し書いていたんですけれども、抄録には CD1 系マウスと書いているんです。後でやるもう一つの剤の方でも CD1 系マウスと書いてあるんですけども、評価書案の方は全部 ICR に置き換

わっているんですけども、これは何か。

○ 山手座長

お願いします。

○ 鈴木調査会座長

これは、一応、CD1 というのは、正式な系統とは考えていないので、ICR という生物学的な意味での系統の名前で全部書いてあります。これまでも全部その形にしてきました。

○ 布柴専門委員

わかりました。その1つ前の、これは豪州の分ですけども、ここをSD と書いてあるんですけども、豪州の評価書の方は、これはCD と書いてあるんですが、これも同じですか。

○ 鈴木調査会座長

同じです。チャールズリバー社の商標であるということです。

○ 布柴専門委員

わかりました。ありがとうございました。

○ 山手座長

どうぞ。

○ 根岸専門委員

直接評価には関係ないと思うんですけども、よく方法的にわからなかったことがあります。表でいくと、チャイニーズハムスター肺由来細胞を用いた染色体異常試験なんですけど、+S9 のときに、6～18 時間あるいは 6～24 時間処理というのがあるんですね。これは、抄録だと 217 ページなんですけど、その前に 24 時間処理という方法と、48 時間処理という -S9 があるんです。+S9 のときに、6～18 とか 6～24 というのが、どういうふうな処理をしてやったのかというのが読んでもわからなくて、確かめていただけたらと思います。

○ 山手座長

これは、申請者の方に聞いていただいて、わかれば根岸先生にお願いします。確かに、これはどういう処置なんだろうね。

○ 根岸専門委員

方法が具体的にわからなくて、こういう試験の仕方が普通なのか、初めて見たような気がするんですけど、6 時間までは何かしないで、6～24 時間をやったということなのかと思うんですけども、よくわかりません。

○ 山手座長

今のチャイニーズハムスターの染色体異常試験に関しての方法論について、評価書はこのまま進めさせていただいていいんですか。

○ 根岸専門委員

はい。別にほかにはないと思うんです。

○ 山手座長

わかれば、また教えていただければと思います。

○ 根岸専門委員

細かいことなんですけれども、代謝物と混在物の試験の最初の3つというのは、普通に Ames テストでやる時間ではなくて、方法が違うんです。GLP とは書いてあったんですけれども、抄録で 249 ページになるんですが、ここでは 60 分のプレインキュベーションに、37℃で 3 日間培養と書いてあるんです。普通は 20 分のプレインキュベーションで 2 日間の培養なので、この方法が一般的に対応した方法なのか、私には判断できなかったんですけれども、これも確かめていただければと思います。

○ 山手座長

今のは、おわかりになりましたかね。通常の GLP には準拠していないということですね。

○ 根岸専門委員

はっきりはわかりませんが、これは普通の方法とは違うと思います。

○ 山手座長

私もあまりわからないんですけれども。

○ 根岸専門委員

前の方の原体についてやってあるのは、ちゃんと 20 分のプレインキュベーションで使っているのがありましたので、この 3 つだけなんです。何か特別な理由があったのか、そういうのが少し気になりましたので、陰性そのものは問題ないと思うんですけれども。

○ 渡邊評価専門官

プレインキュベーションと培養の期間に、前の試験と少し違いがあるということで、何でこういう条件でやったのかということを申請者の方に確認するということで、了解いたしました。

○ 山手座長

よろしくお願いします。それ以外ないようでしたら、そのほかの試験の説明をよろしくお願いいたします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、32 ページでございます。「14.その他の試験」でございます。

まず「(1) ラット精巣間細胞の増殖活性に及ぼす影響に関する試験」でございます。

この試験は、SD ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験におきまして、精巣間細胞腫及び精細管萎縮の発生頻度が増加したために、これらの病変が検体投与によるものか、否かを検討する目的で実施されております。

まず「① PCNA 抗原を指標とした精巣間細胞の増殖活性の測定」でございます。

SD ラットを用いた 90 日間亜急性毒性試験における 0 及び 3,000ppm 投与群の最終計画殺時の精巣から薄切標本を作製いたしまして、PCNA に対する免疫染色が実施されました。

結果でございますが、PCNA 標識率には検体投与に関連した影響は認められませんが、ラットの精巣間細胞の細胞増殖活性に影響は認められませんでした。

続きまして「② ラットを用いた混餌投与による 4 週間追加試験」でございます。

SD ラットに原体を 0、4、16 及び 64mg/kg 体重/日の用量で 4 週間混餌投与いたしまして、投与終了後に、血清中のホルモン濃度と、精細管の生殖細胞指数の算出、また、精巣間細胞の BrdU 標識率の算出がそれぞれ行われております。

結果でございますが、精巣と精巣上体に組織学的病変は認められませんが、血清中の各ホルモン濃度や StageVII の精細管の生殖細胞指数及び精巣間細胞の BrdU の標識率にも検体投与に関連する影響は認められませんでした。

したがって、ラットの精巣機能に関連するホルモンの血中濃度、精巣間細胞の BrdU の標識率を指標とした、細胞増殖活性及び精子形成能に影響はないと考えられております。

続きまして「(2) ラットを用いました肝薬物代謝酵素活性に及ぼす影響に関する試験」でございます。

試験は SD ラットに原体を 0、1,000 及び 2,000ppm の用量で、4 週間または 13 週間混餌投与して、投与終了後に肝ミクロソームのタンパク量、チトクローム P-450 の量、ECOD 及び PROD の活性がそれぞれ測定されております。

結果でございますが、いずれの投与群におきましても、チトクローム P-450 量及び肝薬物代謝酵素の活性には検体投与による影響は認められておりません。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。そのほかの試験に関しまして、ラットの精巣、発がん性試験で、精巣の肝細胞腫が出たということも含めて、3つほど試験がされています。

これに関しまして、何か御意見があれば、結局、増殖活性が明確ではないという結論かと思えます。

ないようでしたら（2）の肝臓の薬物代謝酵素活性に及ぼす影響ですけれども、結局のところ、チトクローム P-450、代謝酵素に影響はなかったという結論なんですけれども、いかがでしょうか。これだけ肝臓に変化があってないというのは、非常に私は疑問だったんですけれども、お願いいたします。

○ 吉田専門委員

多分、この報告書での内容はそれなんだろうけれども、やはり最高用量が 2,000ppm ですし、投与期間が 13 週ということなので、これだけでは一概に言えませんが、一応、この結果は結果として受け入れざるを得ないと思います。

ただ、抄録に記載がないというので調べようありませんから、やはり私たちが評価できるような内容は抄録には記載していただきたいと、ほかの試験についてと同様に思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。確かに、抄録に記載がないものについては、きちんと書いていただくということで、申請者の方をお願いしたいと思いますけれども、どうなのでしょう。これだけ肝毒性がありながら、肝臓に対する毒性発現機序についての試験をさせると言わないまでも検討したらどうかというのは、言っておく必要はないのでしょうか。私はちょっと物足りないような気がしているんですけれども、どなたか御意見があれば、どうぞ。

いいでしょうか。ないようでしたら、このまま進めさせていただきますけれども、どうぞ。

○ 吉田専門委員

2 年間かなり高用量までやりましたが、腫瘍に至るということはありませんので、肝肥大が腫瘍、肝がんへ結び付くものではないと思います。

個人的には、どちらかというと、歯がどうしてこうなるのかなという方が興味としてはありますけれども、これ以上のコメントを求めるのは難しいだろうなと思います。

○ 山手座長

わかりました。この委員会からは、特にそういうことを進言はしないということで。

ないようでしたら、34 ページの食品健康影響評価につきまして、説明をお願いします。

○ 鈴木調査会座長

そこに行く前に、さっき経皮毒性のところ、28 日間亜急性経皮の話で、私が話した分を、もしかしたら誤解されたのかもしれない。これは NOEL だから毒性と取らなくていいというのが、私の趣旨でした。

その根拠は、豪州の評価書 26 ページのところに、これは肝比重量の軽度の増加、6%というのが書いてあって、雄の 1,000mg/kg 群である。更に引き続いて、関連する有意な顕微鏡病変はいずれの群でも観察されなかったと書いてあるので、これはとりあえず、相対重量については NOEL であると理解した方がいいんだろうと思います。

データを見ないとわからないよという話は勿論あるんですけども、ここに顕微鏡病変の話が書いてあるので、これはないという話なので、NOEL でいいんじゃないか。つまり、このところでは、1,000mg は NOEL であるという解釈でいいんじゃないのというふうに思います。

○ 山手座長

わかりました。それでは、そういう形の記述をお願いいたします。それと組織学的に異常がなかったという豪州の所見も含めて、NOEL であるという形で記載をお願いしたいと思います。

それ以外にどうでしょうか。各種試験において何か審議すべきことがあれば、ないようでしたら、食品健康影響評価のところの御説明をよろしくをお願いします。

○ 渡邊評価専門官

それでは、34 ページでございます。「Ⅲ 食品健康影響評価」でございます。

参照に挙げました資料を用いて、農薬「エトキサゾール」の食品健康影響評価を実施いたしました。

まず、ラットを用いた動物体内運命試験におきましては、経口投与されたエトキサゾールの吸収、排泄は速やかでございました。主要排泄経路は糞中で、一部ではございますが、尿中に排泄されております。臓器・組織への蓄積性は認められておりません。糞中の主要残留成分は親化合物でありまして、尿中では主要代謝物としては、Met1 などが認められております。胆汁中では Met4 といったものが、それぞれ同定されております。

主要代謝経路は、エトキサゾールの 4,5-ジヒドロオキサゾール環の加水分解による環の開裂や、4,5-ジヒドロオキサゾール環の水酸化などが考えられております。

ナス、りんご及びオレンジを用いた植物体内運命試験では、いずれの作物においても、

エトキサゾールの果実及び葉への浸透移行性は低いものでございまして、果実内部に移行した放射能も大部分が果皮部に分布しておりました。主要残留成分は、親化合物でございました。主要代謝物としては、R3、R7といったものがそれぞれ検出されております。

主要代謝経路としては、*tert*-ブチル側鎖の水酸化や、チヒドロオキサゾール環の加水分解や、酸化といったものが、それぞれ考えられております。

これは、田村先生より加筆をいただいておりますが、動物体内運命試験では確認されず、オレンジのみから検出された代謝物 R14 は、オレンジ果実で 0.005mg/kg の微量でございました。

エトキサゾール、代謝物 R3 及び R7 を分析対象化合物とした作物残留試験の結果、いずれの化合物におきましても、最高値は、最終散布 8 日後に収穫しましたホップで認められまして、エトキサゾールで 6.68、R3 で 0.25、R7 で 2.19mg/kg でございました。

各種毒性試験の結果から、エトキサゾール投与による影響は主に肝臓に認められました。発がん性、繁殖能に対する影響及び催奇形性は認められませんでした。

また、遺伝毒性は認められませんでした。先の根岸先生のコメントを反映した形に書き直させていただきたいと思っております。

各種試験結果から農産物の暴露評価対象物質を親化合物のみと設定いたしました。評価に用いました各試験の無毒性量等につきましては、表 21 に示されております。

食品安全委員会農薬専門調査会は、各試験で得られた無毒性量の最小値がラットを用いました 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験の 4.01mg/kg 体重/日であったことから、これを根拠といたしまして、安全係数 100 で除した 0.04mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定いたしました。

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

また、残留農薬安全性評価委員会の 1997 年 9 月 17 日の審議におきまして、ADI は 0.040mg/kg 体重/日と定められております。

一方で米国における評価結果でございますが、米国ではイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験の無毒性量に基づきまして、不確実係数 100 で除した、0.046mg/kg 体重/日を慢性参照用量と設定しております。

一方、豪州の結果でございますが、豪州におきましては、ラットを用いた 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験及びイヌを用いた 1 年間慢性毒性試験における無毒性量が約 4mg/kg 体重/日でありましたことから、これを根拠として安全係数 100 で除した 0.04mg/kg 体重

/日を一日摂取許容量と設定いたしております。

最後にですが「事務局より」ということで書かせていただきましたとおり、食品健康影響評価、先ほど説明させていただきましたⅢ番の評価につきまして、今後、以下のような表現に変更する可能性が出てまいりました。

これまでは、各論で得られました結果につきまして、ほぼコピーといえますか、内容そのものを記載するような書きぶりにしてきたのですが、今後は代謝試験から始まって毒性試験に至るまでの各試験で得られた結果を総合的に考察して、その農薬のプロファイルがわかるような形で書いていこうというような方針となりましたので、案といたしまして、四角の中に書かせていただいたような書きぶりで先生方に提案させていただきました。

この書きぶりにつきまして、御意見等がございましたら、御議論いただきたいと思います。

以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございました。それでは、まず、食品健康影響評価ということで、この評価書に書かれている ADI 設定の前のところの文言に関しまして、御議論をよろしく願います。遺伝毒性に関しては、根岸先生の御提案の文言にするということですね。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 山手座長

ありがとうございます。あと、田村先生からの加筆はこういう形で書いていただくということで、どうでしょうか。

それでは、ADI の設定ですけれども、今回はラットの 2 年間の発がん性試験が基準になっています。

一方、米国ではイヌの慢性毒性試験、豪州はイヌとラットそれぞれが約 4 なので、こういう形にしたということになっていますけれども、この委員会では、ラットの慢性毒性／発がん性併合試験、これの NOAEL4.01 に基づいて決めようと思いますけれども、いかがでしょうか。

ないようでしたら、ADI ですけれども、ラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験の NOAEL4.01mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.04mg/kg 体重/日を ADI としたいと思います。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

もし、資料がいろいろ出てきた場合に、オーストラリアがやっているように、あるいは EPA もそれを評価しているんだけど、2 年間の発がん試験（ラット）で②というのが出ているんです。

そのときに、ADI としては、NOAEL としては、一番低い 2 前後の値が出てくる可能性があるんです。これを取らないなら取らないという話を一応しておいた方が世話ないですね。一応、オーストラリアでは、要するにドーズの設定があまりにも間が空き過ぎているので、2 というのは、上が 200 ですから取れないだろう。より公比の低い方を取っているようにしていますが、ここでもそれでいいというのであればね。

○ 山手座長

そうですね。これは議論しておかないといけないのと同時に、この豪州の文章も、こちらの我々の評価書にも加える必要があるという気がします。

どうぞ。

○ 吉田専門委員

私もそう思いました。ppm でいくと、50 の次が 5,000 ということですから、この間にきっとあるのに違いがないのに、50 ということになってしまうのは、やはり確かではないと思いますので、なぜ、今回、①から選んだかということについては、評価書にもきちんと記載しておくべきだと思います。

○ 山手座長

おっしゃるとおりだと思います。

それでは、今の点の加筆をよろしくお願いします。

それと、事務局から提案された、今後、検討すべき文案ですけれども、これに関しては、今後、こういう形で進めていくということで、今回は、こういうように変わるということですか。今後の予定を事務局の方から、どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

今回は、できれば、やはり事務局より提案させていただいた案の形の方で、最後のⅢの食品健康影響評価については、書き上げていきたいと考えている次第でございます。

○ 山手座長

ということは、案の方を審議しないといけないということになると思いますけれども、先ほど事務局から出ましたように、得られた結果をそのまま書くのではなくて、それを総合的あるいは考察的な記述にし、その薬剤のプロファイルが明確にわかるような形の記述

にするということのようですけれども、それに関しまして、いかがでしょうか。

これは、確認評価第二部会以外の部会もそういう形で進めているということですね。

○ 渡邊評価専門官

そうです。

○ 山手座長

これは、幹事会の方もこういう形で進めていくということでいいんですね。

○ 渡邊評価専門官

はい。

○ 山手座長

よろしいでしょうか。非常に簡潔でわかりやすいのではないかと、私は思ったので、こっちの方がいいような気がします。

ないようでしたら、今回、エトキサゾール、今、ADIを設定していただきました。それ以外、申請者に対しては、農薬抄録の追加とか、あるいは幾つかコメント、質問事項がありましたので、事務局の方で整理していただいて対応していただければと思います。

それでは、ないようでしたら、エトキサゾールに関しましての審議は、これで終わりたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

どうぞ。

○ 渡邊評価専門官

今後の進め方だけ説明させていただきます。

本日、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会に報告させていただきます。農薬評価書案につきましては、本日、御指摘があった事項を踏まえまして修正させていただきます。

○ 山手座長

それでは、そのようをお願いいたします。

次の剤に入りたいと思うんですけれども、少し短いんですけれども、5分間休憩しまして、4時10分から審議を始めたいと思いますので、よろしくお願いします。

(休 憩)

○ 山手座長

それでは、4時10分になりましたので、次の審議剤フェンアミドンについて審議を進めたいと思います。

それでは、事務局の方から御説明をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、説明いたします。フェンアミドンは、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴い、平成 18 年 5 月 29 日に暫定基準値が施行されております。

施行に伴い、平成 19 年 6 月 25 日に厚生労働省より意見聴取をされたものでございます。

なお、本剤は、過去に一度食品安全委員会において食品健康影響評価が済んでおりまして、3 年前、2004 年 12 月 16 日に厚生労働省に評価結果を通知しております。

今回、主に代謝物が中心ではございますが、新たに毒性試験成績の提出がございましたので、評価書にはその点を追記しております。

評価資料につきましては、事前に送付しております。担当分野ごとに御確認いただいているところでございます。

農薬評価書案につきましては、各専門委員の方からさまざまな御意見を事前にいただいておりますので、これを見え消しにて作成しております。

それでは、第 1 版との相違点を中心に説明させていただきます。

まず、評価対象農薬の概要を簡単に触れますが、フェンアミドンは、1992 年に開発されました、イミダゾリノン系の殺菌剤です。諸外国では米国等で登録がございます。

我が国では、バイエルクロップサンエンス株式会社により登録申請がなされ、2005 年 10 月に新規農薬登録されてございます。ポジティブリスト制度導入に伴う残留基準値が設定されております。

評価書案たたき台の 8 ページの方に移ります。「Ⅱ.安全性に係る試験の概要」ですが、こちらで記載しております各種運命試験は、フェンアミドンの A-フェニル環、7 ページの構造式を御覧いただければわかると思いますが、フェニル環が A と B と 2 つございますので、それで書き分けてございます。

A-フェニル環部分を ^{14}C で標識したもの、B-フェニル環を ^{14}C で標識したものをを用いております。

「1.動物体内運命試験」ですが、こちらでは、各種標識体を用いて、投与方法も単回だとか、反復経口投与などで行われております。

まず (1)、薬物動態試験について説明させていただきます。

第 1 版では、血中放射能のプロファイルについてあまり詳しく書いてございませんでしたので、その点、細川先生から追記をいただいております。

ちなみになんですが、9 ページの表 1 を見ていただければと思います。A-フェニル環を標識したフェンアミドンを投与している高用量の欄ですが、雄と雌を見ていただくとわか

りますが、 $T_{\max}$ も $C_{\max}$ も $T_{1/2}$ も雌の方が数値が大きくなっております。

このことからわかりますが、AUC の値が雄と雌でかなり違うのかなということが考えられますので、その関係で細川先生から追記いただいております。

あと、排泄の関係ですが、これは糞中の方に主に出てくるという結果になっております。しかしながら、胆汁排泄でかなり胆汁中に排泄されている量が多いものですから、糞から検出された放射能の大部分は、胆汁排泄によるものだと考えられております。

体内分布では、A-フェニル環を標識したフェンアミドンの方では甲状腺で高い組織内濃度が認められておりますが、B-フェニル環を標識したものでは、 $0.11 \mu\text{g/g}$ 以下となっております。

そのことも関係しますが、A-フェニル環のフェンアミドンのみが高い甲状腺組織濃度を示したことから、A-フェニル環部分を有し、B-フェニル環部分を有さない代謝物 C と D というものが、甲状腺に特異的に分布したと考えられております。

代謝物の同定、定量ですけれども、こちらの結果につきましては、表 3 に示しております。糞中では、フェンアミドン、親化合物ですが、これがかなりの量で検出されております。

そのほか、尿中または胆汁中で C や D といったものも出てきております。動物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。どうぞ。

○ 都築課長補佐

今回、追加のデータが出されておりました、代謝物 C と代謝物 D に関する毒性データが出ていますので、この動物代謝のところでも、代謝物 C と D のところについて、少し記憶にとどめておいていただければと思います。

○ 山手座長

私も言い忘れたんですけれども、以前、食品安全委員会で審議されている剤ですので、その当時の審議の中で問題となった点、あるいは今回新たに提出されたデータ、そこを中心に事務局で説明いただいて、この委員会でもそこら辺を中心に審議したいと思います。

時間が時間ですので、要領よく進めていきたいと思っております。

どうぞ。

○ 鈴木調査会座長

今の細川先生からの修文に関連して、表 1 のところに AUC の数値を 1 行加えた方がよ

と思います。

代謝運命の 32 ページのところにデータが出ておりますから、そうしますと、例えば高用量のところで、単回投与、168 時間の値を使えばいいと思うんですが、雄が 775 に対して、雌が 1,670 になると思いますけれども、明らかに違いがあるというのは出てきますから、この数値を入れておいた方がよいと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。細川先生の指摘、性差があるというところですけども、今、鈴木先生の方からありましたように、表 1 のところに、AUC を入れるということで、よろしく願います。

それ以外に、動物体内運命試験につきまして、審議すべきことがあれば、どうぞ。

ないようでしたら、植物体内運命試験の御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「2.植物体内運命試験」について説明いたします。

こちらでは、ぶどうとトマトとレタス、ばれいしょを用いて試験が行われております。いずれも回数が異なったりはするんですが、散布処理で行われております。

総括しますと、親化合物というものが主要な残留成分として検出されております。

代謝物としては、C や D といったものが出てくるんですが、動物では見られない、代謝物 G というものが、10% TRR を超えて検出するという結果になっております。

果実の表面からだけではなく、果実の内部からも G というものが出てくるという結果がございます。そういった点などを石井先生から修文いただいております。

植物体内運命試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。植物体内運命試験、ぶどう、トマトとありますけれども、この中で特に代謝物 G が非常に高い割合で果実内からも検出されるということで、これに関しまして毒性試験も幾つか追加されているといういきさつかと思います。

この辺に関しまして、先生の方から何か追加していただくことがあれば、どうぞ。

○ 石井専門委員

G そのものは、いわゆる普通の残留試験、圃場別にまいた試験では、わずかに検出されている例もあるのですが、放射能の試験では、やはり 10% を超えたということをちょっと付け加えた。トマトの場合も、実は一番最後の収穫したものについては、大したことはなかったんですが、途中の散布のところで、G がやはり 13.5%、実はトマトのようなものと

いうのは、収穫が始まりますと、収穫と収穫の間にも農薬をまくということがあります。

そうすると、この場合、G というものは、そういう使い方をしたときに、G がある程度出てくるかもしれないということを含みにしまして、ちょっと追加をトマトの場合はしました。

ただ、規制対象物として、最終的に G を入れるか、入れないかという点では、実際の分析ではあまり高い濃度ではない。ほとんど検出限界以下になっていますので、実際はそういうことなんですけど、試験としては、G というものは植物では、やはり主要な代謝物であろうということで、書き加えたわけです。

○ 山手座長

ありがとうございました。それ以外、レタス、ばれいしょについては、特に修文とかコメントがないようですので、それでは土壌中運命試験につきまして、土壌中運命試験から水中運命試験、それから 7 の作物残留試験につきまして、御説明をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは、まず「3.土壌中運命試験」について説明します。

まず「(1) 好氣的土壌中運命試験」が行われております。英国土壌を用いております。分解物としては、C や D といったものが出ております。

推定半減期は、フェンアミドンで 7.1～9.6 日となっております。

土壌吸着試験が行われておりますが、有機炭素含有率で補正した吸着係数ですと、軽埴土では 808、それ以外では 279～294 ということで、特に強い吸着ではなかろうと思われ

ます。

分解物 D を用いた試験も行われております。これは、土壌中で浸透移行する性質があることが懸念されたということから行われております。

結果ですけれども、分解物 D の土壌中での移行性は、処理後の経過時間とともに低下するものと考えられるということになっております。

(4) につきましては、フェンアミドン及びその分解物の土壌中消失試験が行われておりまして、分解物としては、C、D、K、L といったものを見ております。

特に内容としての変更はないんですけれども、石井先生から修文をいただいております。

「(5) 土壌表面光分解試験」ですけれども、主な成分としてはフェンアミドンと分解物 C と D というものが検出されております。光照射区と非照射区での分解物の生成には大きな差はなかったとなっております。

「4.水中運命試験」ですが、まず「(1) 加水分解試験」について説明いたします。

結果としては、pH5、7ではほとんど分解は見られませんでした。

代謝物としては、Gといったものが出てきております。

「(2) 水中光分解試験」ですが、まず、こちらはA環フェニルラベルの化合物を使って試験が行われております。

分解物は、CやGといったものが出てきております。推定半減期は25.7時間となっております。

(3) では、B環フェニルラベルのものを用いて試験が行われております。こちらでは、分解物Nといったものが出ておりますが、そのほか、多数の成分も確認されております。推定半減期は29.5時間となっております。

「(4) 水中光分解試験」ですが、こちらは自然水を用いて行われております。分解物Cやアセトフェノンといったものが検出されております。推定半減期は3.71日となっております。

「5.代謝分解物のキラリティーの検討」でございます。

フェンアミドンは、S体であることから、各種運命試験でS体からR体へのキラル変換が起きるかどうかが検討されております。

各代謝物について、R体を含むと示されたものはございませんでした。

「6.土壌残留試験」ですが、こちらはフェンアミドンと分解物、これはCとDですけれども、これを分析対象化合物として試験が行われております。推定半減期は、フェンアミドンとして1～3日、分解物との含量として1～4日となっております。

作物残留試験ですが、今回は、特に追加のデータはございません。結果としては、フェンアミドンの最高値はブドウでの1.41mg/kg。代謝物Gの最高値は、ブドウの0.17mg/kgというものでした。

作物残留試験のデータを踏まえて19ページに移りますが、推定摂取量の計算がなされております。

しかしながら、作物残留試験の追加の提出はございませんので、第1版のデータと同じものが、そのまま掲載されております。

作物残留試験までは以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。14ページの「3.土壌中運命試験」から、今、19ページの「7.作物残留試験」まで御説明いただきましたけれども、これに関しまして、最初の報告書と大きくは変わっていないと思うんですけれども、ただ、石井先生の方から幾つか修文をい

ただいていますけれども、これに関しまして、追加御意見があれば、お願いします。

○ 石井専門委員

本質的には何も変わっていないんですけれども、ただ、もう少し、例えば 15 ページの (4) のところなんか随分あっさり書いてあるから、もう少し書いておいた方が、ADI にはあまり関係ない話ではありますけれども、書き足したわけです。

もう一つは、一つ上の (3) の分解物 D が水溶性が高いので、浸透して地下水汚染の心配をして申請者は追加の試験をやっております。時間が経つと、だんだん土に吸着されて動かなくなるということを言いたかったんでしょうけれども、それでも吸着係数が 1 以下、1 以下ということは、水と土の比が水の方に多く溶けているということを言っていますので、要するに地下に動きやすいということには変わりはない。ただ、時間が経てば動きにくくはなりますけれどもね。

あとは、特に変更は何もございません。

○ 山手座長

ありがとうございます。ここまに関しまして、何か審議すべきことがあれば、委員の先生方から提案していただければと思うんですけれども、ないようですので、一般薬理試験から急性毒性試験のところまで御説明をよろしくお願いいたします。

あとは、10 の刺激性試験までお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「8.一般薬理試験」について説明いたします。

マウス、ラット、モルモットを用いて試験が行われておりまして、結果は表 7 のとおりでございます。

追加された試験はございませんで、主に高用量を投与したもので影響が出てきているという結果になってございます。

「9.急性毒性試験」について説明いたします。

こちらでは、代謝物 C と D について、急性経口の特定の試験が追加されております。

そちらを説明いたしますと、代謝物 C につきましては、LD₅₀ は 176mg/kg 体重という結果でした。代謝物 D では 1,520mg/kg 体重となっております。

代謝物 C については、原体と比較しましても、ほかの代謝物と比較しましても、比較的強い毒性となる数値となっております。

「(2) 急性神経毒性試験 (ラット)」ですが、こちらは SD ラットを用いて行われております。結果としては、無毒性量は雄で 500、雌で 125mg/kg 体重ということで、神経毒

性については認められておりません。

「10.眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」ですが、結論としましては、眼及び皮膚に対する刺激性も皮膚感作性も認められておりません。眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験までは以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。一般薬理試験に関しましては、従来 of 報告書と変わらないということで、急性毒性試験に関しては、代謝物 C、D、G というものが追加されているということですので。

○ 都築課長補佐

G は従来からあります。

○ 山手座長

すみません、G は従来からあります。

C、D に関しては、動物体内で甲状腺に分布するということを含めて追加されているのかなと思うんですけども、何か御意見があれば、どうぞ。

あと、急性神経毒性試験、感作性試験、この辺は従来と変わっていないと思います。

代謝物 C、D の急性毒性試験の結果につきまして、よろしいでしょうか。

御意見がないようでしたら、亜急性毒性試験の説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「11.亜急性毒性試験」について説明いたします。

まず(1)ですけれども、SD ラットを用いて 90 日間の亜急性毒性試験が実施されております。

こちらの結果は、無毒性量は雌雄とも 500ppm となっております。

(2) ですが、こちらでも SD ラットを用いて、若干用量設定が異なりますけれども、90 日間亜急性毒性試験が実施されております。

結果としましては、無毒性量は雄で 150ppm、雌で 1,000ppm となっております。

(3) では、マウスを用いて、90 日間亜急性毒性試験が実施されております。

結果ですが、無毒性量は雄で 1,000ppm、雌で 200ppm となっております。

(4) では、ビーグル犬を用いて 90 日間亜急性毒性試験が実施されております。

結果ですが、無毒性量は雌雄とも 100mg/kg 体重/日と考えられております。一部、舌の赤色化について、山手先生からコメントをいただいております。

(5) ですが、SD ラットを用いて、90 日間亜急性神経毒性試験が実施されております。

結論ですが、無毒性量は雌雄ともに 1,000ppm であり、神経毒性については認められておりません。

こちらの 6～8 が今回、追加されている毒性試験でございます。

まず（6）では、この検体を用いて、28 日間亜急性経皮毒性試験が行われております。

動物は、SD ラットを用いております。

結果ですが、1,000mg/kg 体重/日投与群の雄で、低体重等が認められております。雌では投与に関連した毒性所見は見られませんでした。無毒性量は雄で 1,000mg/kg 体重/日未満、雌で 1,000mg/kg 体重/日と考えられました。

（7）ですが、こちらは代謝物 D を用いて、90 日間亜急性毒性試験（ラット）が行われております。

本試験におきまして、500ppm 以上投与群の雌雄で、肝絶対及び比重量増加、また小葉中心性肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 100ppm と考えられました。

（8）ですが、こちらでは代謝物 G を用いて 90 日間亜急性毒性試験（ラット）が行われております。

結果ですが、1,500ppm 以上投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 150ppm と考えられました。

26 ページの中ほどに、山手先生からコメントをいただいておりますが、この指摘につきましては、事務局の記載の誤りでありましたことを連絡いたします。

亜急性毒性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、11 の亜急性毒性試験の、まず、原体のラット、マウス、（1）、（2）、（3）については、特にコメント等はないようですけれども、よろしいでしょうか。

それで、イヌの 90 日のところで、私が舌の赤色化というのをどういう病変の意義があるのかと疑問でしたので書いたんですけれども、結局のところ、毒性学的に意義はなくて偶発的であるのであれば、取ってもいいかなと思いますけれども、何か所見を取る限りにおいては、その裏に隠された意識すべき所見があるのかなと思ったんですけれども、いかがでしょうか。よろしくお願いします。

○ 吉田専門委員

前回ですが、やはり偶発的に増加したものについては、なぜこれを否定したかというの

は書くということになっておりましたので、記載したまでだということです。特にこれについて、毒性学的な意義というのはね。

○ 山手座長

前回の審議においても、特にどういう場合かというところの関連づけをしていないけれども、出たということですね。わかりました。このままで残しておいてください。

90 日間の神経毒性試験、ラット、(5) ですけども、これも特にコメントはないようです。

追加されましたのが、(6) (7) (8) です。これに関しては、最初、経皮と書いてあったのでどうかと思ったんですけども、これは違うんですね。これは混餌投与ということのようです。

これに関しても、特にコメントはないようですけれども、どなたか委員の先生方で御意見があれば、代謝物 D、G ですね。特に大きな問題は、私もないと思います。

ないようですので「12.慢性毒性試験及び発がん性試験」の方の説明をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

それでは「12.慢性毒性試験及び発がん性試験」について説明いたします。

こちらでは、特に追加の毒性試験データというものはございません。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」ですが、こちらはビーグル犬を用いて試験が行われております。

結果としましては、無毒性量は雌雄とも 100mg/kg 体重/日と考えられました。

「(2) 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験 (ラット)」ですが、こちらでは Fisher ラットを用いて混餌投与により行われております。

結果としましては、150ppm 以上投与群の雌雄で腎絶対及び比重量増加が認められたので、無毒性量は雌雄とも 60ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

この試験につきまして、山手先生からコメントをいただいております。

「(3) 80 週間発がん性試験 (マウス)」ですが、こちらは混餌投与により行われています。

腫瘍性病変としては、3,500ppm 投与群の雄で肝細胞癌が背景データを超えて発生しましたが、統計学的に有意ではなく、7,000ppm 投与群の雌雄では背景データを超えた肝腫瘍の発生が認められませんでしたので、投与による影響ではないと考えられております。

結論ですが、350ppm 以上投与群の雌雄で、肝絶対及び比重量の増加が認められましたので、無毒性量は雌雄とも 70ppm と考えられました。発がん性は認められておりません。

ここの 28 ページの下の方に書いてありますが、山手先生からコメントをいただいております。

29 ページに移りますが、腫瘍関係の発生頻度について、表を追記しようかと考えております。慢性毒性試験及び発がん性試験につきましては以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。特に追加されたデータはないようですが、以前審議されたこともあるのかと思うんですけれども、私の方からラットの発がん性の併合試験で、甲状腺の上皮のびまん性あるいは肥大とか過形成、これに関しての考察が少し不十分ではないかと思いました。

あと、これに関しては、もう少し先にそのほかの試験の肝の薬物代謝酵素とか食品健康影響評価のところの記述の UDPGT という記載があるので、そのときにもう一度話をさせてもらえればと思うんですけれども、今回は、すぐに審議は結構です。

イヌの 1 年間慢性毒性と、ラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験に関しまして、これ以外何か審議すべきことがあれば、よろしいでしょうか。

あと (3) のマウスの 80 週間の発がん性試験ですけれども、ここも私の方から肝細胞癌が背景データを超えて発生したという記載があるんですけれども、従来の剤の場合、こういう所見があったときに、肝細胞癌あるいは腺腫、そういうものの表とか、背景データはこの範囲にありますよという記述が、わかりやすく書いてあったような気がします。

同時に、肝細胞癌ですけれども、その前段階として変異肝細胞巣というものも関連しているということで、そういうものも含めた表というのが過去幾つかの剤においてあったような気がします。

そこで、ちょっと見ていただきたいんですけれども、94 ページになるんですけれども、大変気になるのが、全動物を見てももらえればよいと思うんですけれども、核の大小不同／好酸性化／巨細胞／好酸性小球とか書いてありまして、これが 3,500、7,000 で非常に高く出ている。要するに細胞異型のようなイメージを与えるような所見があるということ。そういうものも含めて肝細胞癌、あるいは肝細胞腺腫の発生をもって考察すべきではないかなという印象を受けました。

それで、これに関しても申請者の方に肝毒性との関連で考察してほしいというのを付け加えたんですけれども。

まず、1点ですけれども、表として肝細胞癌と、できれば肝細胞腺腫も含めて表につけてほしいというのが、少なくとも私の意見なんですけれども、これに関して、以前に審議された先生がおられれば、どのような考え方があったか、どのような御意見があったか、御紹介していただければと思います。

吉田先生、どうぞ。

○ 吉田専門委員

以前の審議の際に出ておりました。まず、肝細胞ですけれども、一言、94ページの所見ですが、これは必ずしも肝細胞癌には関係しない。つまり、カリオメガリ、すなわち核の肥大につきましては、直接がんの前がん状態ではないというのは、今、言われていることです。これをもって、これが出たから肝細胞癌に結び付けるというようなことはしない評価をいたしました。

これについては特に申請者に聞く必要はないと私は考えます。

○ 山手座長

大小不同についてはいいんですけれども、この好酸性化とか、好酸性小球というのは、当時どのような理解をされたのでしょうか。

○ 吉田専門委員

そのときの記憶が、たしかこれは2回にわたって審議をしております。これについても話し合ったと思います。これが特に腫瘍に結び付くというような変化、核の中の好酸性化については、そのときの議事録を私は見てこなかったんですけれども、細胞質の何か、そう昔の話ではなかったと思いますので、これについて、その当時の議事録を御覧になれば、その当時のことについては確かに記載されていたように思います。不明な所見については、全部討議したと思います。ですから、特にこれについて直接肝細胞癌に結び付くような所見としては、そのときは評価をしていなかったと思います。

○ 山手座長

結び付かなくてもいいと思うんですけれども、これは本来なら個々別々な所見として取った方がいいと思うんです。そのときには、そういう議論はなかったということですか。

○ 吉田専門委員

議論はなかったと思います。

○ 山手座長

その審議は、私も議事録を見ていないのでわからないんですけれども、どのような像なのかというのは、そのときにチェックされて。

○ 吉田専門委員

議事録を御覧になればわかると思うので、もし必要ならば議事録を御覧いただきたいと思います。生データを見ているからです。

○ 山手座長

泉先生、この辺、どうでしょうか。

○ 泉専門委員

前がん性病変としての細胞巣等々のことを、先生の言うように表にした方がいいんじゃないかとは思いますが。

○ 吉田専門委員

でも、これは細胞巣ではないですね。

○ 山手座長

ですから、気になったのは、好酸性化というのは、細胞巣としてとらえているのではありませんか。それはないですか。

○ 吉田専門委員

それは違います。

○ 山手座長

というのは、次に明細胞巣と好塩基巣というのがあるんですけども、好酸性というのも、普通はマウスもよく出てくるのでね。

○ 吉田専門委員

それについては、もし、そうならば、これは好酸性巣と書いてあったと思いますので、これはその所見ではないと思います。それは確かです。

○ 山手座長

以前の毒性病理の専門家の方が確認されているということですので、私は、これ以上議論する必要はないと思います。

それでは、表を付けるということについてはいかがでしょうか。以前、背景データも含めて、あればそういう表を付けていただいていたと思うんですけども、ですから、ページでいけば、ここに書いてもらっていますね。抄録の 91 ページの表をここに載せていただいておりますけれども。

○ 吉田専門委員

表をつくってくださったんですが、ここに肝細胞腺腫とその前の病変が出ていないのかわからないのですが、この表を拝見する限りにおいて、まず、雄で上がっているのは、最

高用量群ではなくて、3,500ppmのみであるということから、用量相関性が明らかでないこと。

雌においては、ずっとゼロで、確かに見られるのは最高用量群なんですが、1例であるということから有意差がないので、この表を付ける意義というのは、あまり私は思わないのですけれども。確かに、もしこの4例が7,000ppmであれば、何らかの影響というのはあるんですが、サブドーズなのですが、やはり必要でしょうか。

○ 山手座長

もう一つ、私が疑問点として挙げたのが、7,000ppmがかなり体重が落ちているということと、その前の27ページのところを見ていただくと、上から2行のところにラットの試験のPartAで8,000ppmでかなり低体重があったということで、試験を中止したといういきさつがあるんです。これはラットですけれどもね。それでいうと、マウスの7,000というのは、あまりにも体重が低下して、その発がん性みたいなものがマスクされていないかなという危惧があったものでね。

○ 吉田専門委員

どのぐらい体重が落ちているんですか。

○ 都築課長補佐

86ページに載っております、7,000ppmで89.6、89.9。

○ 吉田専門委員

それではあれば、やはりマウスとラットですから。

○ 山手座長

そのときに議論があったかということの一つをお聞きしたいんです。

○ 吉田専門委員

確かにラットは、そうであってもマウスは違うわけですから、それを一緒に同じような用量だからといって議論する必要はないと思いますね。

○ 山手座長

ですから、ラットでこういう現象が起きているので、マウスでも、もしあればマスクされている可能性があるということで、そのときに1つ疑問になった。

○ 吉田専門委員

でも、マウスは落ちていないんですね。

○ 山手座長

過去でそういうような審議はされていないんですね。

○ 吉田専門委員

マウスは落ちていないわけですから、審議する必要はないので、それがもし、ものすごく落ちているのであれば、ガイドラインから外れてしまうので、それは話し合わなければいけないんですが、恐らくこの程度の体重増加抑制であれば、十分ガイドラインは入っているんで、特にそれとして話題にする必要はないと思います。

○ 廣瀬委員

すみません、ちょっと追加しますけれども、体重が落ちて腫瘍の発生が抑えられるのは、主に自然発生の場合で、インデュースした場合には、体重はかなり落ちてでも、毒性もそれなりに強く出ますから、腫瘍の発生頻度は下がるということは、まず、今までの経験ではなかったと思います。

○ 山手座長

ありがとうございます。以前に関しても審議されていると思うんですけども、わかりました。私が懸念したのは、3,500 といえども、肝細胞癌が出るというのは少しは審議しないといけないかなということです。

ただ、ここに書いてあるものだけでは、ぱっと頭に入ってこないんで、親切に書いてもらうという意味では、私はこの表は付けておいてほしいと思うんですけども。

○ 鈴木調査会座長

あまり表を付けても、ゼロ、ゼロというのがずらっと並んで、3,500 の 4 と雌の 7,000 の 1 というのが出るだけの話だと、ちょっと煩雑かなと思います。

○ 山手座長

ですから、背景データだけでも書いておいていただきたいんですけども、ほかの剤では、そういうような記述があるんです。

○ 鈴木調査会座長

ここら辺を書けというのなら書いてもいいんですけども、先ほどの議論の中でもう一つ加えるとすれば、この試験では、動物もそんなにたくさん死んでいないんです。ですから、がんの発生率というのが著しくゆがんでしまうということもないでしょうと考えていいと思います。

○ 山手座長

それでしたら、肝細胞癌、できれば 4 例が 6.2%であるということと、それと背景データが 0~2.0%、これを文章中に入れておいていただければと思うんです。それと用量相関性がなかったということですね。

○ 宇木評価専門官

本文中に、今、雌になっていますけれども、雄の後ろに括弧書きで数値を書き込むのと、あと背景データの後ろにその数値も書き込むということによろしいんですね。

○ 山手座長

はい。

○ 宇木評価専門官

わかりました。

○ 山手座長

私自身、今回この評価は初めてやるんですけれども、印象としてそれが少しあればわかりやすいかなと思いました。どうぞ。

○ 吉田専門委員

もし、それならば、今までサブドーズについての評価というのは記載してこないの、私は大変恐縮ながら、ここは全部要らないのではないかというように思うのですけれども、28ページの14行～18行目です。

と申しますのは、やはり、用量相関性がない変化までは、影響ではないので、前回何でこれを入れてしまったのかが、すみません、ちょっと記憶がないのですけれども、必要でしょうか。

もし、必要でないのならば、用量相関性のない変化なのですから、必要でないならば、全部削ってしまった方が、むしろ誤解を招かないのではないかと思うんですけれども。

○ 山手座長

それは、その方が私も誤解を招かないですっきりすると思いますけれども、あえてこれがある限りにおいては、それは求めるというのは、読んでいる人はそう思うんです。

いかがでしょうか。今、削除するか、あるいは3,500だけでも、肝細胞癌、ただし、ここに数値を入れておいていただきたいということで、そういう記載方法をどうするかということなんです。

○ 泉専門委員

前がん性病変は、有意差はないにしても、少し増えているのは傾向はあるわけですね。

○ 吉田専門委員

でも最高用量ではないですね。

○ 山手座長

明細胞性細胞巣と好塩基性細胞巣に関しては、雌では増えていますね。有意差はないか

もしれませんけれどもね。

どちらも変異細胞巢に統計学的に有意差がないですので、これ以上議論していても難しいと思います。このところは、一応、農薬抄録の方にも肝細胞癌の3,500については若干の議論がされていますので、先ほど私が言いましたように、肝細胞癌、括弧して背景データ何%以内であったということで、それでいいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、次に生殖発生試験に関して、御説明をよろしくお願いします。

○ 宇木評価専門官

「13.生殖発生毒性試験」ですが、こちらは追加の毒性試験成績はございません。

まず「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」ですが、SDラットを用いて混餌投与により行われております。

結果ですが、親動物では1,000ppm以上投与群で摂餌量の減少、食餌効率の低下等が見られております。

児動物では1,000ppm以上投与群で低体重が認められております。無毒性量は親動物及び児動物で60ppmと考えられております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

発生毒性試験については、ラットとウサギを用いて行われております。

まず(2)ですが、SDラットを用いて行われております。

結果ですが、母動物では1,000mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制等が、胎児では1,000mg/kg体重/日投与群の雌雄で低体重が認められておりますので、無毒性量は、母動物及び胎児とも150mg/kg体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

(3)ですが、こちらはNZWウサギを用いて行われております。

結果ですが、30mg/kg体重/日以上投与群の母動物で、肝絶対重量増加、胎児では投与に関連した毒性所見は見られませんでしたので、無毒性量は母動物で10mg/kg体重/日、胎児で100mg/kg体重/日と考えられました。催奇形性は認められておりません。

生殖発生毒性試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。これに関しても、前回の評価書から大きく変わっていませんし、コメントがないようですけれども、納屋先生、何か。

○ 納屋専門委員

いえ、ございません。

○ 山手座長

生殖発生毒性試験につきましては、この形で進めていきます。

それでは、遺伝毒性試験について、御説明をよろしくお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「14.遺伝毒性試験」について説明いたします。

フェンアミドン原体につきましては、追加の毒性試験はございません。結論としまして、一部の試験で *in vitro* で染色体異常誘発性を有するという結果が出ておりますが、*in vivo* での小核試験、また、不定期 DNA 合成試験で陰性でございましたので、生体においては、特に問題となるような遺伝毒性はないと考えられております。

代謝物につきましては、C と D の遺伝毒性試験が追加されております。

しかしながら、G も含めて、すべて試験結果は陰性となっておりますので、代謝物に遺伝毒性はないものと考えられました。

布柴先生からのコメントで、これは 33 ページの方に移りますが、農薬抄録の方に表記の誤りがあるということです。これは抄録の修正要求を出させていただこうと思います。

遺伝毒性試験については、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。それでは、遺伝毒性試験に関しまして、幾つかの修文を含めて、布柴先生、根岸先生からコメントをいただいておりますけれども、何か追加していただくことがあれば、根岸先生、よろしくお願いします。

○ 根岸専門委員

表の 21 の中の動物の数が、C と D の小核試験のところで雄各 8 匹とか書いてあるんです。この各は要らないんじゃないかと思って、修文したつもりだったんですけれども、外していただければいいと思います。

○ 山手座長

匹数は特に要らないということですね。

○ 根岸専門委員

雄 8 匹でいいと思います。各 8 匹というのは、雌雄のときの記載だと思いますので、細かいことなんですがね。

○ 山手座長

修正をよろしくお願いいたします。

布柴先生、どうぞ。

○ 布柴専門委員

あと、先ほどの件があるので、ICRに戻していただいて結構です。

○ 山手座長

それ以外、審議をしていただくことがあれば、どうぞ。

ないようですので、その他の試験の御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

「15.その他の試験」について説明いたします。

肝薬物代謝酵素誘導能及び細胞周期への影響評価が行われております。

SD ラットを用いて、14 日間投与により行われております。

結果としましては、1,000mg/kg 体重で小葉中心性肝細胞肥大や、また 300mg/kg 体重/日以上投与群の雄でアルホスの減少などが見られております。

また、100mg/kg 体重/日の雌では、甲状腺濾胞上皮細胞過形成が認められております。

肝酵素誘導の確認のために、CYP 分子種の酵素活性が測定されております。投与により CYP2B1/2 が用量に関連して誘導されました。EROD、PROD、BROD の酵素活性が測定されておまして、PROD と BROD については用量に関連した誘導が認められました。

肝細胞増生活性を PCNA 陽性肝細胞数として測定しました。中間と殺時には陽性細胞の増加が認められましたが、最終と殺時には対照群と同等の水準まで減少します。

こちらについて、細川先生からコメントをいただいております。PROD と BROD の活性の誘導について性差が認められるが、これに関して記述する必要はないでしょうかというコメントですけれども、それについては、後ほど細川先生と相談して対応したいと思えます。

また、そのほか、山手先生からコメントをいただいております。

その他の試験につきましては、以上です。

○ 山手座長

ありがとうございます。そのほかの試験は 1 つだけですけれども、肝薬物代謝酵素、肝毒性があるということで実施されていると思うんですけれども、これに関しまして、何か御意見があればどうぞ。

私の方で記述した理由なんですけれども、肝毒性の代謝酵素誘導のその他の試験というのは、結果しか書いていないんです。これが、どのように肝毒性と結び付くかというのが、全く記載されていなかったの、本来ならば、申請者にもう少し考察してほしいというのが 1 点。

もう一点、先ほど甲状腺の濾胞上皮の過形成あるいは肥大という所見が幾つか出てきて

いると思うんですけれども、例えばラットの 90 日間の亜急性毒性試験とか、所見があるんですけれども、ああいうラットの 2 年間の発がん性併合試験ですが、それに関して、考察をやはりすべきではないかというのが 1 つありました。

それで、ちょっと気になったので、先に言ってしまいますけれども、食品健康影響評価の 35 ページのところなんですけれども、22~25 行のところに、甲状腺への残留性による直接の影響云々というのがあって、やはり気になっていた UDPGT 活性亢進というのがあるんです。この UDPGT を測ったという記録はどこにもないんですけれども、それがこの健康影響評価のところに出ている。そういうことも含めて、15 のところの肝臓薬物代謝酵素の誘導に関して、もう少し申請者の意見がほしいと思いました。

それに関して、いかがでしょうか。

○ 吉田専門委員

すみません、これらに関しては、前回どのような審議をしたかをもう一回おさらいをしまして、山手先生に、皆さんに 1 回メールでお配りしたいと思います。

恐らく、先ほどの所見も含めまして、やったという記憶はあるのですが、議事録をちゃんと見ていないので、いいかげんなことを申し上げても困りますし、これが記載されている以上、これに関しても何らか言及したというように思いますので、それにつきましては、恐らく、本当に抄録が前回出たものと全く同じかどうかというのも、今回、私はわかりませんし、議事録を見れば、かなり詳細にどのようなことを話し合ったかは、ホームページ上見るができますので、それを基にもう一度お返事をするということにしたいと思います。

それについては、今回、UDPGT のことが、ここまで言及した経緯というのが、多分その議事録を見れば、たどれると思いますので、それから申請者に、もしそこであれば聞いて十分間に合うのではないかと思いますし、それでことが済めば、あえて申請者の方に聞く必要がないように思うのですけれども、いかがでしょうか。

○ 山手座長

今回の ADI 設定とか、この審議には直接影響はないし、そこまでのことは、申請者には要求していないんですけれども、せっかく肝臓薬物代謝酵素をやっているんで、その甲状腺の濾胞の細胞の過形成とか、肝毒性、そこら辺をもう少し詰めた考察をしていただいて、それを農薬抄録に反映されたらどうでしょうかと、そういうことで書いたんです。その一方で、今、言われたように、35 ページに UDPGT が突然出てくるので、これは一体どういうものかなというのが、ちょっと疑問でしたので、ここら辺のいきさつが、過去の審議で

わかるようでしたら、一度教えていただければと思うんですけれども。

それ以外にいかがでしょうか。細川先生の意見に関しては、事務局の方から聞いていただけるということですね。

○ 宇木評価専門官

はい。

○ 山手座長

食品健康影響評価に入る前、これまでのいろいろな試験で、更に何か審議すべきことがあれば、いかがでしょうか。

ないようでしたら、食品健康影響評価のところの御説明をよろしく願いいたします。

○ 宇木評価専門官

それでは「Ⅲ.食品健康影響評価」について説明いたします。

まとめますと、動物体内運命試験では、主要排泄経路は糞中であり、主に胆汁を経由して排泄されるとなっております。代謝物としては、B、C、D、Fなどが認められております。

植物体内運命試験の方では親化合物が主な主要残留成分ではあるんですけれども、それ以外にも C、D または G といったものが出てきております。

作残以降に移りますけれども、田村先生より、代謝物 G について若干補足の記述をいただいております。フェンアミドン及び代謝物 G を分析対象化合物としてという箇所について、植物のみに存在する代謝経路の生成物であるという記述を追加でいただいております。

また、今回、代謝物 C または D について、急性毒性と遺伝毒性の試験成績が追加提出していただいておりますので、それについて、田村先生からの指摘を受けまして、この評価のところには、書き加えております。

結果としましては、37 ページの表 22 に示しておりますが、発がん性も、また神経毒性も繁殖能に対する影響も催奇形性も認められておりません。

結論としましては、2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験での NOAEL2.83mg/kg 体重/日を根拠に、安全係数 100 で除した 0.028mg/kg 体重/日を一日摂取許容量と設定しております。

食品健康影響評価につきましては、以上でございます。

○ 山手座長

ありがとうございます。まず、ADI の設定の前に、その前の文章ですけれども、これに関する文章ですけれども、これも先ほどのエトキサゾールで提案されたような形の記載

になるのでしょうか。

○ 宇木評価専門官

今のところ、これは第1版で評価済みなので、これをベースにというふうに考えております。

○ 山手座長

わかりました。ということだそうです。この形で行くということです。エトキサゾールのような形の全体を統合したような考察したような形の記載はしないということのようですね。

田村先生からの修文は、この形で進めていただけるということでいいわけですね。代謝物 G、それと先ほどの話でちょっと気になるのは、35 ページの 19~25 行目の記載、特にこのところの考察が直接的な影響は否定できない云々とか、UDPGT、それがどこから出てきたのか。

○ 吉田専門委員

それにつきましては、追加資料で UDPGT を測っていたそうです。ですから、追加資料の内容を抄録に追加してくれなかった。追加資料というのをそのときに出しまして、その中で UDPGT を申請者の方が測ってくれていまして、UDPGT の活性亢進が。

○ 山手座長

そのときの審議で、それをやりなさいと、その後、追加したデータがあるんですね。

○ 鈴木調査会座長

2 回審議しているんです。1 回目のときにコメントを出して、UDPGT を測れという話のところで、それがコメント対応で出てきて、それでこういう形の評価書、最初の初版ができています。

申請者の方が、UDPGT のデータを今回出してきた抄録に出し損ねている。これを追加するということだけのことです。

○ 山手座長

追加資料と言え、それまでですけれども、それを反映した形のものにしないといけないということですね。少なくとも、ここのそのほかの試験のところには、それを入れていただかないと、今回、私のように初めて審議する場合、非常に違和感があるというか。

○ 鈴木調査会座長

一応、代謝試験のところの百五十何ページのところを見てもらおうと、それぞれ結構代表的な薬物を使って、実験をしているんです。それで、代謝酵素の誘導のプロフィール等々

を比較しているんです。その結果、極めてフェノバルビタールに近いプロフィールであるというところから、一応、UDPGTの絡む話で、測定していないけれども、恐らくそうだろうという推測はできた。ですけれども、データを出せという形の対応が實際上、あったんです。その辺のところが落ちてしまっているものだから、ちょっと混乱した議論になりましたというだけです。

ですから、これはやはり抄録の方にちゃんと足してもらえば、今まで議論した疑問点というのは消えますね。

○ 山手座長

それに関しては、肝毒性についても若干の考察はなされているんでしょうかね。追加依頼された、その返ってきた返答の中には、甲状腺以外にもね。

○ 吉田専門委員

さっきのですね。

○ 山手座長

違うんです。先ほどいった、いろんな肝臓の代謝酵素が上がっているんだけど、それと形態学的な肝毒性との考察みたいなものも。

○ 吉田専門委員

申し上げます。追加資料の要求ということで、2点要求しております。

ラットを用いた各種試験で用いられた甲状腺への影響について、甲状腺ホルモン代謝のメカニズムを含みつつ、総合的に考察した資料を提出すること。なお、考察に当たっては次の点を踏まえること。

①、ラットを用いた動物体内運命試験において、甲状腺への蓄積性が認められることから、甲状腺への直接的な影響が考えられること。

②、ラットを用いた14日間毒性試験において、UDPGTの活性は測定されていないが、UDPGTの活性亢進が認められた可能性があること。

そういうことを踏まえて、考察してくださいということで、回答が出されています。今、その内容は。

○ 山手座長

結構です。状況はわかりました。少なくとも評価書の中には追加試験の成績をそのほかの試験の中に簡潔に入れていただいて、それを踏まえると、35ページの文章は生きてくるということですね。わかりました。是非ともそこら辺は、そのほかの試験のところで、また、もし具体的なことがわかれば、教えていただければ、非常に助かると思うんです。

それでは、状況はわかってきましたので、割と私自身も少しすっきりしてきました。

最後の ADI の設定のところですけども、これはラットを用いた 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験、これに基づいて ADI の設定が提示されています。

これに関しまして、何か御意見があれば、どうぞ。

ないようでしたら、それでは、本日の審議を踏まえまして、フェンアミドンですけども、ラットの 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験、この無毒性量 2.83mg/kg 体重/日、これを 100 で除した 0.028mg/kg 体重/日、これを ADI として設定したいと思います。

いいでしょうか。

○ 納屋専門委員

すみません、全然本質的なことではないんですが、37 ページに誤字があったので、お知らせだけしたいと思います。

ラットの発生毒性試験の最小毒性量が、母動物、胎児ともに 25 となっていますけれども、無毒性量 150 であって、こういうことはあり得ない。ここは 1,000 の間違いですので、訂正をお願いいたします。

以上です。

○ 山手座長

どうもありがとうございます。大事な点だと思いますので、修正の方、よろしく願います。

それでは、ADI の設定は先ほどの形で進めたいと思います。

それでは、今後の進め方につきまして、事務局より御説明をお願いいたします。

○ 宇木評価専門官

本日、ADI の評価をいただきましたので、これを審議結果案といたしまして、農薬専門調査会幹事会と食品安全委員会の方に報告したいと思います。

なお、本日、抄録の修正要求事項などもありましたので、その点は、後ほど確認をさせていただきますと思います。

以上です。

○ 山手座長

では、そのようによろしく願います。

それでは、今日は 2 剤の審議をしましたけれども、これで本日の会議を終了したいと思います。

どうもありがとうございました。

