

食 品 安 全 委 員 会 農 薬 専 門 調 査 会 評 価 第 四 部 会 第 9 回 会 合 議 事 録

1. 日時 平成23年 7 月 5 日（火） 14：00～16：52

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- （1）農薬（フルバリネット）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）

西川座長、太田専門委員、川口専門委員、代田専門委員、玉井専門委員、
根本専門委員、山手専門委員

（専門参考人）

長野専門参考人

（食品安全委員会委員）

小泉委員長、熊谷委員、長尾委員、廣瀬委員

（事務局）

栗本事務局長、中島事務局次長、坂本評価課長、前田評価調整官、堀部課長補佐、
高橋評価専門官、河野技術参与、工藤係長、南係長

5. 配布資料

- 資料 1 農薬専門調査会での審議状況一覧
- 資料 2 フルバリネット農薬評価書（案）（非公表）
- 資料 3 フルバリネット論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○ 堀部課長補佐

定刻となりましたので、ただいまから第 9 回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。

本日は評価第四部会の先生方 7 名に御出席をいただいております。また、専門参考人として長野先生にもお越しいただいているところでございます。どうぞよろしくお願いいたします。食品安全委員会からは 4 名の委員が出席をされております。

まず、議事に先立ちまして、7 月 1 日付で事務局のほうに人事異動がございましたので、

簡単に御紹介をさせていただきます。昨年よりお世話になっておりました藤井係長でございますが、7月1日付で厚生労働省のほうに異動いたしました。後任といたしまして南係長が着任をしております。後ろに座っておりますので、御紹介いたします。

○南係長

7月1日より藤井の後任で参りました南と申します。前職は、厚生労働省医薬食品局の審査管理課のほうで医薬品に携わる仕事をしておりました。農薬の世界は初めてですが、これからよろしくお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、今後の進行を西川先生にお願いしたいと思います。

○西川座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は、農薬（フルバリネット）の食品健康影響評価についてでございます。本剤は、幹事会専門委員において事前に調整した結果、この評価第四部会で審議を行うこととされました。本日御出席の親委員の先生方におかれましても、御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。よろしくお願いいたします。

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

それでは、事務局より資料確認をお願いいたします。

○堀部課長補佐

それでは、まず資料確認させていただきます。

お手元でございますけれども、まず議事次第、それから本日の座席表、評価第四部会の専門委員の先生方の名簿に続きまして、資料1といたしまして、農薬専門調査会での審議状況一覧。昨日現在のものでございます。それから、資料2でございますが、本日御審議いただきますフルバリネットの評価書（案）のたたき台。資料3といたしましてフルバリネットの論点整理ペーパー。

それから、机上配付資料と肩に書いてございますが、緩衝液中光分解試験等々、評価書の記載に類似したようなものをつけたペーパーがあると思います。古い試験だったりという理由であえて評価書に記載しなかったものではございますけれども、抄録中に含まれていたデータを評価書の形に取りまとめております。これらにつきまして、もし評価書のほうに入れたほうが良いというような御指示がございましたら、そこは編集の段階で対応させていただきたいと存じますので、御指示をいただければと思っております。

まず、資料、過不足はございませんでしょうか。よろしいでしょうか。

なお、今回の審議につきまして、私ども事務局のほうの不手際によりまして、評価書の送付等々が若干おくれしてしまったことがございまして、先生方には確認、資料のコメントをいただくのに非常に短期間で御対応いただきました。大変ありがとうございました。事

務局といたしまして、今後このようなことのないように留意してまいりたいと思いますので、引き続き御指導よろしくお願いいたします。

資料確認は以上でございます。

○ 西川座長

それでは、農薬（フルバリネート）の食品健康影響評価について始めたいと思います。

経緯も含めて事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、資料 2 になります。

経緯でございますが、資料 2 のページ、3 ページでございます。本剤、1987 年に初回農薬登録されております。暫定基準の設定された剤でございます。2010 年の 9 月に加えて適用拡大の申請がございました。それを受けまして、12 月に厚生労働大臣から食品健康影響評価についての要請がございました。それから、2011 年の 5 月、それに追っかける形でインポートトレランスの申請、大豆、えんどう、カリフラワー等の設定要請がございまして、あわせての御審議いただくことになります。

それから、5 ページ、要約のところでございます。コメントをいただいているんですけども、最終的に、食品健康影響評価を御審議いただいた後、そちらと並べて修文等をまた対応させていただきたいと思います。

それでは、剤の概要等でございます。6 ページからです。

本剤は用途、殺虫剤となっておりますが、抄録の中に一部「殺虫殺菌剤」というふうな記載がございまして、これは恐らく抄録、間違っておりますので、そちらのほうは申請者のほうに訂正させたいと思っております。

本剤の構造式、この 6 にございますような構造をしております。合成ピレスロイドの殺虫剤でございます。GABA 受容体に γ -アミノ酪酸の拮抗剤として作用して神経伝達を抑制する形で殺虫効果を示すものでございます。海外では、ヨーロッパ、東南アジア、それから南米、アメリカ等で登録がされております。こういった剤でございます。

それでは、具体的な試験の御説明に入ります。8 ページからでございます。

今回、いろいろと標識体がございまして、アニリノ酸部分の CF_3 基の炭素を標識したもの、それからフェニル基の炭素を標識したもの、それからフェノキシベンジルアルコール部分の炭素を標識したもの、3 種類でございます。そのうち、アニリノ酸部分のところの標識体と、それからこの tri フルバリネートというものはラセミ体でございます。それから、ani フルバリネート、それから ben フルバリネートについては、半分割体を使った試験でございます。その関係のコメントを與語先生のほうから手短かにまとめていただいておりますので、読み上げたいと思います。

フルバリネートは立体異性体があり、原体は半分割体（ラセミ体の持つ 2 つの光学異性の片方のみ）である。申請者は、動物、植物、土壌において立体異性化反応を調べているが、いずれにおいても選択的な異性化反応は見られないため、以後、ラセミ体と半分割体

のいずれかで試験しているものは同様に考察できる。

活性成分 R 体であると記載されています。これは抄録中にあるんですが、そのうちの DL のいずれかであるかが記載されていないんですけれども、半分割体が D 体ということなので、D 体が活性成分であるというふうに想定されるというコメントでございます。

それでは、16 行目から動物体内運命試験でございます。

まず、この全体の総括的なコメントとしまして、根本先生からコメントをいただいております。本剤、このエステル部分の加水分解を受けて開裂して代謝を受けるということ。それから、血液中に親化合物が検出されないということから、腸内細菌の関与の可能性が示唆されるというもの。それから、加水分解の吸収に違いがあることで、 T_{max} に標識体で差があるといったようなこと。それから、加水分解反応に係るエステラーゼの関係、これが血液中にもあり、脂肪組織に親化合物が検出されたと。後段、この脂肪中に 69 % 検出されたというふうな記載が出てまいります。そういったようなコメントをいただいております。

それでは、9 ページから、まずラットの単回投与試験でございます。

まず、血中濃度推移でございますが、薬物動態学的パラメータは表 1 のほうにまとめてございます。標識体で少し、先ほどのコメントにございましたとおり、 T_{max} に差が認められております。

それから、根本先生からのコメントでございますが、こちらの ben フルバリネートのほうは、最初のところにもございますとおり、動物 1 匹の試験でございます。それで、参考とすべきであるというコメントをいただきました。ただ、この標識体に関連したコメント、ちょっとページが移動してしまって、評価書の 13 ページのこちらの 10 行目からのところに、少し標識体での半減期に関する考察が入っていると。少しこの標識体についても本文中で触れているというふうなことがございますので、また参照にするかどうかは御議論をいただければと思います。

続きまして、10 ページの吸収率でございます。こちらの尿及び胆汁排泄率、それから組織内残留率から約 45% と推定されております。それで、引用しております排泄試験の中に、今回この吸収率が出てくる数字を、すみません、落としておりました。それで、ちょっと前後するんですけれども、14 ページの表 5 の tri フルバリネートの 1 mg の投与群のところにこの雄の*印つけたものを追記させていただきました。これが玉井先生から御指摘いただいた F344 を使った飼料を添加で行っている試験なんですけれども、こちらの試験の排泄率でございます。こちらから吸収率を算出いたしました。

続きまして、8 行目から分布でございます。標識体、tri フルバリネートを使って実施しております。放射能の多くは消化管内に局在して、特に放射能が高濃度に分布する組織は認められなかったという結果でございます。また、顕著な残留性も認められておりません。

それから、この tri フルバリネートでは、皮膚、脂肪等にも少し分布が認められており

ます。

それから、雌のラットで卵巣、卵管、子宮等に比較的高い分布が、この投与 8 時間ぐらいでは認められておりますが、168 時間では肝臓、脂肪等と同等のレベルまで低下しております。

11 ページ、それらを総括しまして——それから、すみません、排泄試験のほうの動物を用いた組織分布を見た試験が 12 ページの表 3 のほうにまとめてございます。こちらでも肝臓、消化管等に分布している、それから皮膚、脂肪等に分布が認められたということで、特に大きな違いはないんですけれども、こちらの tri フルバリネート、それから ben フルバリネート、両方で分布を見ております。

続きまして、12 ページ、代謝でございます。排泄試験の糞尿中、それから胆汁、血漿等の試料を使って代謝物の同定・定量をしております。

結果は 13 ページの表 4 でございます。tri フルバリネートのほうで、尿中は主な代謝物として F、H、D、それから I の硫酸抱合体といったもの、それから糞中ではフルバリネートが多く出ております。それから、糞中に排泄されたフルバリネートの立体異性体比を分析しております、特に比率は変化しておらず、選択的代謝は見られなかったという結果でございます。

それから、ben フルバリネートのほうでは尿中主要代謝物として S の硫酸抱合体が出ております。糞中フルバリネートが主要というのは tri フルバリネートの標識体のものと同じような結果でございました。

それから、13 ページの 2 行目のところ、先ほど根本先生から御指摘のございました脂肪中にフルバリネートが 69 %TRR が検出されたという記述をしております。

それから、8 行目からのところ、こちらは玉井先生、もともとの 8 行目以下の下線部のところを排泄の項の後ろに書いていたんですけれども、代謝関連ということで、場所を移動するほうがいいというコメントをいただきましたので、こちらに移動しております。代謝の標識体の違いを比較したようなコメントでございます。血液中での両者とも未変化体はわずかで、エステル部分の加水分解後の生成物が大部分を占めたというようなこと、それから、14 行目のところから他のピレスロイドと少し比較をしたことが書いてございまして、代謝パターンは類似していたという点がございます。ただ、フルバリネートでは、それら他のピレスロイドで見られた親化合物のヒドロキシ体が検出されず、代謝物 S が主要であったことから、主としてフェノキシ環が水酸化される前にエステル部分の開裂が起こっていることが示唆されたというような総合考察でございます。

それから、14 ページから排泄の試験、まず糞尿中の排泄試験の結果でございます。こちらの下線部 F344 ラットの結果を追加いたしました。tri フルバリネートのほうでございますと、主要排泄経路が糞中ではございました。それから、ben フルバリネートになりますと、雄ではやや尿が優位ですが、雌ではほぼ尿糞中、差がないというような結果でございました。

それから、14 ページの 20 行目から胆汁中排泄試験でございます。こちら、あんまり古い試験で詳細がございませんでした。実際にどれだけ胆汁排泄があったというふうな記載がわからないんですけれども、尿中への排泄が少し減少したというふうな結果でございました。

それから、混餌でやった場合のほうが経口投与よりも胆汁中への放射能排泄率が高くなったというような結果でございました。

それから、15 ページの 15 行目からラットの長期反復混餌投与をした試験で代謝を見たものでございます。こちら、16 行目からございまして、15 か月間混餌した後に皮膚疾患のある——後ほど毒性のほうでこの剤の特徴的な皮膚にいろいろ疾患が出てくるんですけれども、そういった観点から、皮膚に疾患のあるものとなないもの、それからこの 15 か月間の前処理をしない群、3 つに分けて、その後 tri フルバリネートを単回投与した動物体内運命試験でございます。

血漿中の放射能濃度が皮膚疾患のない群では、投与約 10 時間後、それから皮膚疾患のある群では 12 時間後に C_{max} に達しております。体内に広く分布して、最終投与 4 日後に肝臓、脂肪、消化管に比較的多く分布しました。分布については、特に皮膚疾患の有無に体内分布との差はなかったという結果でございます。

それから、排泄に関しては、尿中にフルバリネートが認められなかった、それから糞中の主要成分は親化合物であったというような、これまでの単回投与とほぼ同じような結果でございました。皮膚疾患のない群 A とある群 B では、対照区に比べ糞中への排泄率が高く、体内残留が少なかったが、処理区間で排泄パターンに差がなかったということでございます。本文中、玉井先生、根本先生からの修文を反映させていただきました。

続きまして、16 ページ、4 行目からマウスの試験でございます。6 日間の連続投与で行った試験でございまして、tri フルバリネートを 7 日目に投与しております。排泄率、表 7 のほうにございまして、糞中が主要な排泄経路でございました。

まとめとしまして、マウスにおいて排泄量及び組織分布はラットに類似したが、糞中の親化合物の割合はラットより低く、代謝が早いと考えられたというものでございます。

それから、21 行目からサルの試験でございます。単回カプセル経口投与をしております。

C_{max} が投与 2 から 3 時間後でございました。尿中にフルバリネートは検出されず、主要代謝物は D のグルクロナイドでございました。

それから、糞中の主要成分はフルバリネートで、代謝物として D が認められたというものでございます。

17 ページの上のところ、サルにおけるフルバリネートの代謝はラットに類似したが、ラットで多く認められた胆汁酸抱合体がほとんど認められないという特徴が見られたというふうにまとめております。

この今の記載に関して玉井先生のほうからコメントをいただいております。ラットで胆

汁酸抱合体が多いというデータがどこにあるのかというコメントでございます。抄録中、恐らく推定なのでございますが、D のタウロコール酸抱合体、それからタウロケノデオキシコール酸抱合体が認められたというふうなことから推定かというふうに判断いたしております。

それから、6 行目からラットの経皮投与による動物体内運命試験でございます。でも、体内運命というよりは、経皮吸収率を見たのがメインでございまして、経皮吸収はわずかで、糞尿中に 0.7、0.8 % 排出されて、ほとんどが親化合物の形で塗布部位に残存したという結果でございます。フルバリネート、代謝物 D 等が認められました。

動物体内運命試験は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 6 ページからですね。與語先生のほうから「殺虫殺菌剤」という記載になっている、その記載が間違っているのではないかということです、これは申請者に確認していただいたと思います。

それから、次に 8 ページに、動物体内運命試験に入る前に、與語先生のほうからコメントをいただいております。これは、特に評価書に盛り込んでほしいというわけではないんですね。わかりました。

それから、8 ページの下の方に動物体内運命試験がありまして、根本先生から幾つかコメントが出ております。根本先生、補足がございましたらお願いいたします。

○ 根本専門委員

これでいいです。

○ 西川座長

よろしいですか。

○ 根本専門委員

はい。

○ 西川座長

じゃあ、先ほどの事務局の説明のとおりとさせていただきたいと思います。

それから、9 ページ、ラットの単回投与についてです。根本先生から、表 1 のデータは 1 匹のラットの雌についての結果であるので、参考データとしてはいかがかというコメントが出ておりますけれども、先ほどの事務局の説明では、これに関連した記載が 13 ページにあることと、それから過去にも 1 匹のみのデータは参考とせずに扱ったという、そういう事例もあったようです。根本先生、そのあたりについて御意見ございますか。

○ 根本専門委員

事務局から説明がありましたように、この ben フルバリネートを使った実験は、投与量も異なっているのですけれども、雌でそれぞれ 1 匹ずつのデータなのですね。tri のほうは 3 匹の平均値ということであるので、1 匹のデータで、しかも投与量が違って、T_{max}

もほんの少しの投与量の違いで、2 時間違っているとか、そういうようなことがあるものですから、参考データとしてはどうかというようなことなのではけれども、過去にそういう事例があったということでしたら、後のほうでもこのデータでディスカッションをされておりますので、これはそのまま残しておいてもよろしいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

では、このままの形とさせていただきたいと思います。

続きまして、10 ページに、吸収率についてですが、玉井先生から——(1)の④というのは排泄ですね。排泄のところに該当する数値がないということで、事務局の説明では、14 ページに米印としてデータを追記したということです。玉井先生、よろしいでしょうか。

○ 玉井専門委員

この 14 ページの修正はあわせてこれで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

続きまして、少し飛びますけれども、代謝について、13 ページですけれども、事務局から説明がありましたように、玉井先生の御指摘を受けて、排泄のところにあった記載をここの代謝の最後のほうに移動したということです。これは玉井先生の御指摘のとおりですので、ほかに御意見ございませんようでしたら、このような形とさせていただきたいと思います。よろしいでしょうか。

続きまして、排泄のところは終わりまして、14 ページ、玉井先生のほうから……

○ 玉井専門委員

これもさっきの。

○ 西川座長

ああ、同じですね。失礼しました。じゃ、これは済んだことにして次に移りたいと思います。

15 ページ。

○ 玉井専門委員

これもさっきのと。

○ 西川座長

そうですね。これも済んだところですね。ありがとうございます。

それから、15 ページ、ラットの反復投与についての記載がありますけれども、これは玉井先生、根本先生から細かい御指摘を受けまして、そのとおりに修文されていると思います。

それから、表の 6、それからマウスの表の 7 について根本先生から、これも字句に対する修正が既になされてあります。

それから、サルについて、これはよろしいですね。

それから、17 ページ、玉井先生のほうから、今、サルのところですけども、サルとの比較においてラットで胆汁酸抱合体が多いというデータがどこにありますかという質問が出ておりまして、事務局から、ラットの糞中代謝物において D のタウロコール酸抱合体やタウロケノデオキシコール酸抱合体、これらが認められたことを示したものと思われるという回答が出ておりますけれども、玉井先生、いかがでしょうか。

○ 玉井専門委員

胆汁酸抱合体っていうとあんまりなじみがなかったんで、ちょっと質問したんです。そこにあったのがわかりました。それで結構だと思います。

○ 西川座長

そうですか。ありがとうございます。

それでは、以上で動物体内運命試験を終わりにして、続きまして植物体内運命試験について説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

17 ページの 15 行目から、まず tri フルバリネートを使った植物体内運命試験でございます。植物、それから環境中、與語先生から修文、それから申請者に聞いてほしいというようなことを承っております。それで、修文等につきまして、事務局の取りまとめが遅かった関係で、まだ與語先生のほうを確認いただく時間がございましたので、この審議後の評価書の確認の際に與語先生のほうに事務局が修文をかけた点等も含めて御確認いただきたいというふうに思っております。

ではまず、わた、たばこ、レタス、トマトの代謝試験でございます。わたの葉っぱ、それからつぼみ、それからいわゆる丸莢、コットンボールというものですが、そういったもの、それからレタス、たばこ、トマト、キャベツの葉を用いた試験を実施しております。これら品種名が抜けておりました。先生の御指摘どおり追記させていただきました。

それで、結果でございますが、少し間にコメントを挟んでしまった関係で、18 ページの 13 行目から表 8 にまとめてございます。フルバリネート、それから代謝物 D 等の分布、代謝物の割合を示した表でございます。いずれの飼料でも主要残留成分はフルバリネートでございました。主要代謝成分は D であったが、処理量の 5 %TAR 以下と、わずかでございました。

それで、この「主要残留成分はフルバリネートで」という記載、18 ページの一番上の與語先生のコメントでございますが、かなり親化合物は残っているという記載であったんですけども、例えば 20 ページの 3 行目から、もともとの文章は、植物体内で容易に代謝されたが云々というような記載がございまして、ちょっと主要代謝物がフルバリネートであったということと矛盾するという結果で、表現は統一してくださいということで、全体を統一いたしました。それで、その修正文は、フルバリネートであったということと、処理部位以外に余りフルバリネート代謝物が移行しなかったというような記載で全体を統

一いたしました。

それから、この試験でございますが、TLC の原点域に結構物が残っておりまして、それを分析したところ、代謝物 D というものが検出されております。

それから、そのほかに揮発成分として H というものが検出されております。この H に関しまして與語先生のほうから、抄録がこの H が D ということで間違っているという御指摘を受けましたので、こちら申請者のほうに抄録修正の依頼をかけたいと思います。

続きまして、19 ページ、同じくわた、キャベツ、トマトを使ってほぼ同じような分析部位で行われた試験でございます。ちょっと処理部位、わた、その葉っぱ、スクエア、それから丸莢ということで追記いたしました。

結果は表 9 のほうに、これは主に移行量を見た表になります。いずれの試料においてもフルバリネート及びその代謝物は処理部位から顕著な移行性は見られなかったという考察でございます。

それで、ここが先ほどの修文の箇所でございますが、以上より、tri フルバリネートの植物体内における主要成分はフルバリネートであり、いずれの植物においてもフルバリネート及び代謝物の施用部以外への移行はわずかであったということで、この関係の記載は全部この表現で統一いたしました。

それから、これまでの結果と同じく、主要成分は D、それから揮発成分として H というものが認められました。「この主要代謝経路は」という 8 行目からの記載でございますが、これは全体にかかわるまとめということで、少し間をあけて段落を区切ってということで指示を受けましたので、ちょっと今コメントが間に入っちゃってわかりにくいんですけれども、そういった形で修正をかけさせていただきました。

それから、11 行目から、この非標識体で立体異性比を見た試験を、わたを使って実施した結果をまとめてございます。アルコール部分の不斉中心は部分的に異性化する傾向が見られたが、アニリノ酸部分の不斉中心は比較的安定であり、異性体間の選択的消失は起こらなかったという結果でございました。

続きまして、21 ページから ben フルバリネートを用いた植物体内運命試験でございます。

結果は表 10 にまとめてございますが、わたでの主要代謝物は Q というもの、それから S といったものがこちらの標識体では認められております。全体としましては、フルバリネートの半減期がわたといんげんの葉では 2 週間、それからわたの丸莢、それからいんげんの莢等に処理した場合は約 4 週間以上の半減期という結果でございました。

それで、22 ページに、與語先生からわたの丸莢の 28 と 36 という表 10 の下から 2 つ目の作物のところの記載に関するコメントをいただいております。ちょっとこちら、事前に與語先生に確認すればよかったんですけれども、抄録の詳細が記載されていないというところの詳細がちょっとわかりませんでしたので、この辺の確認を含め、申請者に出すコメントの文言等を與語先生のほうと相談させていただきたいと思います。

それから、22 ページの 4 行目から、同じくわた、いんげんの移行性を **ben** フルバリネートで見たものでございます。先ほどの標識体と同じくフルバリネート、それから代謝物の顕著な移行性は認められなかったという結果でございました。

全体的なこの標識体のまとめでございます。**ben** フルバリネートは、**tri** フルバリネート同様、植物体内における主要残留成分はフルバリネートであり、いずれの植物においても移行はわずかであったということと、**ben** フルバリネートの修正文としては、**Q** の生成とその後の水酸化による **S** の生成、それから抱合体を生成する経路ということでまとめてございます。

それから、すみません、最後の與語先生のコメントですけれども、これもまとめということがわかるようにという御指摘でありましたので、この 14 行目のところ、「以上」ということから始まるように記載を変更いたしました。

続きまして、23 ページ、土壤中運命試験でございます。

まず、**tri** フルバリネートを用いた好氣的土壤中運命試験でございます。主要代謝物 **D**、**H** といったものが認められました。それから、フルバリネートの半減期は約 6 から 8 日、それから立体異性体比を検討しておりまして、異性体の選択的な分解は認められなかったという結果でございます。今のようなことを土壤別に表 12 のほうに結果をまとめてございます。

それから、25 行目から嫌氣的土壤中運命試験でございます。一部、與語先生のほうから、この嫌氣的に加えて、好氣的・嫌氣的土壤中運命試験の結果も実施されているというコメントを受けまして、28 行目から、また、好氣的条件でインキュベートした後に湛水した条件もあわせて実施されたということで、追記いたしました。

結果は表 13 のほうにまとめてございます。嫌氣的条件下では、好氣的条件下よりもフルバリネートの分解が緩慢でございましたが、顕著な差はなく、主要代謝物も同様でございました。同じく、立体異性体比を検討しておりまして、選択的な分解は認められなかったという結果でございます。

それから、13 行目から土壤吸着性試験の結果でございます。有機炭素で補正した土壤吸着係数は、見ていただくとおり、大きなもので吸着性がよいというものでございます。

それから、ここだけ、すみません、標識体のところにラセミ体と書いているんですが、一番最初の 8 ページのところに定義しておりますので、ここでは削除いたしました。

それから、25 ページから **ben** フルバリネートを用いた好氣的土壤中運命試験でございます。こちらはフルバリネートを速やかに分解いたしました。半減期は約 3 日でございます。主要代謝成分が **Q** とか **C** といったものが認められております。表 14 のほうに結果をまとめております。

それから、17 行目から水中運命試験の結果でございます。加水分解試験でございますが、半減期、表 15、それから分解物について表 16 のほうにまとめております。全体としましては、フルバリネートは緩衝液中で **pH** に依存した加水分解性を示した、半減期は

0.5 から 32 日であり、塩基性条件下で分解が早い傾向が認められたというものでございます。それから、ben フルバリネートの主要分解物としまして O、それから ani フルバリネートでは D、L といったものが認められました。

それから、26 ページ、10 行目から水中光分解試験でございます。フルバリネートは、人工太陽光下の照射で緩やかに減衰し、6 日後では 1.6 から 3.4%まで減衰したということ、それから主要分解物として Q、Z、H 等の生成が認められました。それから、遮光区でも分解は緩やかでございました。こちらの遮光区で 6 日後に最大 83.6%がフルバリネートとして回収されたことから、フルバリネートの分解には光が大きく関与していると考えられたという考察でございます。

それから、表 17 のほうは、與語先生の 9 行目からのコメント等を受けて、修正をいたしました。

それから、この試験は自然水を使っているんですけども、緩衝液を使ったものが並行して実施されております。それで、緩衝液の試験、先ほど説明いたしました机上配付資料というものの、この 3 枚を片側クリップでとめたものでございますが、こちらの緩衝液中の光分解試験ということで、通常の評価書の形で新たに起こしましたので、また與語先生のほうと相談して、必要というふうに判断いただけたら、こちらの項目にわかりやすく追加したいと思います。

それから、28 ページの 2 行目から土壌残留試験の結果でございます。結果は表 18 にまとめてございます。フルバリネートと代謝物 D を分析対象としておりますが、圃場で最大 98 日程度の半減期でございました。

それから、12 行目から作物等残留試験の結果でございます。今回、国内で実施された試験とインポートトレランスに伴って海外の試験等が実施されております。国内の最大値は温州みかんの果皮で認められた 8.88 mg/kg、それから海外はなたねの種子でございますが、0.1 mg/kg というのが最大値でございました。

それから、與語先生のコメント、まず 1) 番でございます。サラダ菜とか荒茶で一部拾い上げてないデータがあるということでコメントをいただいているんですけども、農薬の登録上で規定されている使用時期に合致しないものは残留試験では拾わないというルールで記載しておりますので、これまでのルールどおりの拾い方をしたということで、すみません、29 ページのところをそれぞれ與語先生の御質問、御指摘に回答する形で、事務局からの回答を書かせていただいております。

それから、2 つ目の海外試験のどのものかというお問い合わせでございますが、参照 6（フルバリネート残留基準値改正の要請に関する資料）の記載からということで御説明させていただきました。

それから BCF、魚類濃縮性に関連した項目の記載が不要かということで、これまで初回の評価書の中では魚介類の残留基準値設定の要請があった場合のみ BCF の記載しておりますので、今回もそれにならった形で記載しております。この形で與語先生に回答し

たものを評価書の確認の際に見ていただくような形にしたいと思います。

植物、環境は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。2 の植物体内運命試験から 6 の作物等残留試験まで説明いただきました。

それで、與語先生から幾つかコメントが出ておりますけれども、基本的にそのコメントに対応する形で事務局の修正案が評価案に既に記載されております。

幾つか申請者に確認すべきことがあったと思います。1 つは、18 ページにあります代謝物の表記が間違っているのではないかとということで、これは確認の上、修正をしていただきたいと思います。

それから、2 つ目が、22 ページに、これはわたの丸莢についてのことで、與語先生のコメントには、詳細が記載されていないということなんですけれども、その詳細の中身が事務局では十分把握できないということです。與語先生にその点を確認の上、必要であれば申請者に確認していただくことにしたいと思います。

それから、もう一点が、27 ページに、先ほど机上配付資料として説明のあった箇所ですけれども、この部分を抄録に盛り込むかどうかについて與語先生に確認した上で、必要とあれば追加するというようにしていきたいと思います。

ほかに御意見ございますでしょうか。

ないようですので、次に一般薬理試験から説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、29 ページから一般薬理試験でございます。

表 19 が、29、30 にわたって結果を記載してございます。

津田先生からのコメントを受けまして、結果の概要のところに影響の見られた用量を記載しておりましたが、こちらの最小作用量と比べていけば用量等の関係はわかりますので、削除というコメントを受けまして、削除いたしました。

それから、31 ページに川口先生からコメントをいただいております。30 ページの中段のところにある循環器系の血圧、ネコを使った試験に関するものでございます。この使う理由等、もう少し必要なのではないかといったようなコメント、それから現在の農薬評価ガイドラインではどうなっていますかというコメントでございます。こちら、緑のファイル、農薬テストガイドラインの局長通知の 65 ページに、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ等ということで、現在のガイドラインはなっております。

それから、急性毒性試験でございます。

原体の試験が表 20 にまとめてございます。こちら、SD ラットの経口投与、コーンオイルの試験等の成績から、医薬用外劇物に指定されている原体でございます。

それから、原体混在物、それから代謝物、分解物の試験結果を 33 ページから表 21 にまとめてございます。一部表中の修正等をいただきました。

それで、34 ページに津田先生からのコメントをいただいております。33 ページ、一番下のカラム、原体混在物 1 の観察された症状の中に、肺の小結節というものがございまして、この原因がわからないというコメント、それからその並びの下のところから、巣状膿腫というものが、これは薬物の影響ではないと思いますというコメントをいただきました。わかる方に御確認くださいというコメントです。

それから、川口先生からいただきましたコメントでございますが、抄録で使われている混在物等の略語と評価書中の略語が異なることから、ちょっとわかりにくいというコメントをいただきました。こういったことを評価書の 56 ページのところにまとめさせていただいております。ちょっと一部わからなかったのは、この略称とだけ書いておりますので、ここは何か最初、幾つの略称なり、追記するともう少しわかりやすいのかなということで、工夫させていただきたいと思います。

それから、刺激、皮膚感作性に関する試験が 34 ページの下からでございます。皮膚刺激は認められなかったという結果でございます。それから、すみません、目の刺激性は今回提出されておられません。

それから、皮膚感作性でございますが、すみません、この長野先生、それから津田先生から修文を併記してしまったんですけれども、同じような意味での修文をいただいております。結果としましては、皮膚感作性は陽性で、中程度の感作性であったというような形で、程度を加えた形の修文をいただいております。

短期試験は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、一般薬理試験からいきたいと思います。まず、津田先生から表 19 について、投与量の記載は明確であるので必要ないのではないかとということで、そのとおり修正してあります。

それから、川口先生からネコをつかった試験——これは血圧ですか——があるので、ネコを使う理由を明記しないとイケないのではないかとということですけれども、先ほど農薬評価ガイドラインを見ていただいたのですが、川口先生、御意見ございますか。

○ 川口専門委員

まず、この試験が行われたのは結構古い時期なので、その当時はそこまで要求されていなかったのではないかと思います。ネコを使う理由を明記しなさいということは、現段階では多分どの大学等でも、ネコを使う場合にはその理由を明記しないと審査は通らないという現状がありますので、時代の差というか、その必要があれば何か一言つけ加えてもらうとか、あったほうがいいのかとちょっと思った程度です。

○ 西川座長

古い試験であるのでいたし方ないという取り扱いをしたいと思います。新しい試験については、この辺を考慮しながら評価していきたいと思っております。

よろしいですか。

○ 川口専門委員

はい。

○ 西川座長

続きまして、急性毒性試験について、山手先生のほうから幾つか語句の修正が出されておりました、そのとおりに直っておりますでしょうか。山手先生、御確認ください。

○ 山手専門委員

大した修文じゃないんです。沈静と沈静状態という言葉があったので、どちらか統一した方がいいんじゃないかということと、あと、「身づくろい」という表現よりも「毛づくろい」のほうが私としてはなじみが深いので、「毛」のほうがいいんじゃないかなと思って。2点だけです。

○ 西川座長

ありがとうございます。これは前にもあったんですよね。身づくろいは人しかしないことだと僕は理解していますけれども。恐らく、これは「毛づくろい」の間違いだと思います。

それでは次に、代謝物等の急性毒性試験について、長野先生から幾つか字句の修正についての指摘が出ております。長野先生、よろしいですね。

○長野専門参考人

はい。

○ 西川座長

それから、津田先生のほうから肺の小結節と巣状膿腫について、これは被験物質の影響ではないと思うけれども、確認してほしいというコメントが出ております。御意見ございますか。

小結節についてはいろんな原因があり得ると思います。例えば、うっ血が続いた場合にそのように見える場合もありますし、マクロ的な所見ですので、それほど原因にこだわる必要はないと思いますけれども。

巣状膿腫についてはいかがでしょうか。これは恐らくアブセス、膿瘍のことだと思いますけれども、御意見ございますか。

○ 山手専門委員

すみません。これはちょっと農薬の抄録のどこかに記載されていたんでしたかね。いや、ちょっと発生率とか書いてあればあれですけども、多分、これ経口投与なので、ちょっとした気管内に少し入り込んだのかなという気もいたします。

○ 高橋評価専門官

抄録の 312 ページの記載なんですけれども、ここに文章で書いてあるだけでございます。1例、肺の出血、うっ血、巣状膿腫ということです。

○ 山手専門委員

間違いなくこれは 1 例ですね。余りいい表現ではないと思うんですけども。削除してもいいような気がしますけれども。

○ 西川座長

これはもともと 5 匹の試験でしたか。5 匹ですね。1 匹の所見であるので削除という御意見……

○ 山手専門委員

ただ、ほかの所見も、1 例ぐらいしか出ていない所見ですけどもこの評価書には記載されているので。

○ 西川座長

このままでよろしいですか。

○ 山手専門委員

はい、結構です。

○ 西川座長

僕は余りこだわる必要はないと思いますけれども。長野先生、御意見ありますか。

○長野専門参考人

1978 年の試験ですよ。そういう意味で、感染があったのか、あるいはそれこそ今、山手先生がおっしゃったように誤嚥性の肺炎なのか、わからないところだと思います。

○ 西川座長

じゃ、とりあえず残すという御意見と承って……

○ 長野専門参考人

あってもなくてもどちらでもいいと思います。

○ 西川座長

では、残すということにしたいと思います。

続きまして、川口先生から検体名がチェックできないのでということで、事務局から別紙 1 として一覧表が出ているので参照してくださいということですけども、川口先生、いかがでしょう。

○ 川口専門委員

これで結構です。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、35 ページ、皮膚感作性試験の結果の書き方ですけども、二通りの御提案がありまして、要するに中等度の皮膚感作性があったということなので、私的にはより短い文章で、もう一方の津田先生が今回御出席していただけないということなので、できれば津田先生のほうをとりたいと思いますけれども、よろしいでしょうか。

○ 長野専門参考人

承知しました。

○ 西川座長

ありがとうございます。じゃあ、津田先生の修文を採用したいと思います。

続きまして、亜急性毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、35 ページの 7 行目から、まずラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。

結果は表 22 のほうに記載してございます。すみません、こちらは半分分割体を用いた試験でございます。表 22 に結果がまとめてございますが、血液、赤血球系の指標の減少、それから皮膚の所見等が認められております。

それで、まず 35 ページの川口先生からのコメントでございます。これは、全体、この後にも少し関連してくるんですけども、一般状態での、今回は皮膚が多いんですけども、皮膚の所見、それからこちらは肉眼的病理所見と組織所見とで皮膚にいろいろ影響が出ているんですけども、どれを取り上げるのかというふうなコメントでございます。それで、これまでちょっとあんまりこの皮膚というのは珍しいものでして、あれなんですけれども、なかなか一般状態ですと下痢とか嘔吐とか病理で押さえられないようなものを拾って、それ以外、病理のほうで拾っていくというのがこれまでのやり方だったんですが、今回少し、まず、ページは 125 ページのところに——抄録の 125 ページでございます。こちらが一般状態観察の話で、その結果が 126 ページのところに表がまとめてございます。発生率が少し観察期間を区切ってまとめられたものでございます。それと、病理所見のほうとしまして 130 ページのほうに、肉眼的病理所見がこの脱毛と痂皮の形成ということで有意差検定までやった結果が書かれています。

それで、組織の結果は、表の形にはなっていないんですけども、肉眼的に認められた痂皮がということで、この辺、下から 2 つ目のパラグラフのところに皮膚の所見が認められております。それで、病理等のほうを中心に書きましたので、抄録のほうで影響としておりましたそれぞれの用量、450 ppm のところで評価書案は作成、それも雄のほうだけを抄録がとっておりましたので、その形で評価書案のほうは作成いたしました。

それで、実際、川口先生の御指摘ですと、一般状態観察のほうでは雄のほうの 50 ppm のところから脱毛等が見られているということで、この辺の一般状態観察と病理のどこをどういうふうにとっていくかというふうなことをまた御議論いただいて、整理いただければというふうに考えております。

それから、同様の御指摘で、36 ページの長野先生からのコメントで、やはり一般状態の皮膚病変の発生状況を拾っていただきまして、表中のほうの修文をいただきました。150 ppm の雄、それから雌のほうは 450 ppm ということで追記をいただいた形になっております。

それから、山手先生の御指摘でございます。ちょっとこちら事務局の整理が不十分でございまして、臓器重量の関係、抄録の 129 ページにございます。ほとんど体重比重量が

動いたということで、それを少し拾い上げてしまっているんですけども、抄録のほうの結論としまして、体重減少に関連した変動というふうに書かれております。そういったこともございますので、毒性ととる、とらないのことをまた御検討いただければというふうに思います。

それから、36 ページの 2 行目からラットの 90 日間亜急性毒性試験でございます。こちら半分割体を使って試験が実施されております。

長野先生からのコメントでございますが、6 行目からの LOAEL の所見としまして、現在、ヘモグロビンとヘマトクリットの減少というふうに記載しておりましたが、こちら皮膚病変に付随した変化の可能性があるということで、皮膚病変をエンドポイントというふうにしたほうが良いということでコメントをいただいて、修正をしております。

それから、全体的な結果は表 23 のほうでございます。同じく赤血球系の指標の変動ですとか、白血球等の指標が動いております。それから、病理的にも皮膚の萎縮、皮膚炎と、皮膚の所見が 30 mg/kg 以上で認められました。無毒性量としましては 3 mg/kg というふうにしております。

川口先生からのコメントでございます。37 ページでございますが、今回こちらの試験は 6 週と 13 週でいろいろな検査、それから皮膚のほうはもう少し細かく 1 週から 3 週、4 週から 9 週といった形で検査が実施されているんですけども、中間検査での変化を毒性ととるのかどうかということ、それから中間用量等で動いたものについてどういうふうに取り扱うのかということ、それから全体に抄録の考察が少し不十分だというコメント、それを 1) とさせていただきます。

関連しまして 2) 番のところ、PLT、こちらの抄録のほうで一応 30 の雌雄をとっていたという関係で、評価書のほうは 30 mg/kg のところに PLT の増加を毒性所見というふうに記載させていただいております。そういった面で見ると、一般状態の皮膚の変化の 1 から 3 週のところの所見も、これが 1 から 3 週だけでその後は出ていないんですけども、こういったものもとるんじゃないかというようなコメントでございます。

それから、3) 番のリンパ球の減少、こちら 13 週では 30 mg/kg だけで見られているということで御指摘を受けまして、雌の 30 mg/kg のところのリンパ球減少につきまして、これのみで認められたということで脚注を追加いたしました。

それから、4) 番、皮膚の病理所見に関するコメントをいただき、それから本文中のほうも追記いただいております。

それから、用量依存性のないものも毒性としていて、少しこれ、全般的に川口先生からかなり抄録の記載が不親切というかわかりにくいというコメントをいただいている、その一連のコメントということでいただきました。

それから、37 ページの 4 行目からマウスの 90 日間の亜急性毒性試験でございます。こちらの川口先生からのコメントに対応して、表中のほうも修正しております。

結果としましては、追加いただいた角膜、脾臓等の病理所見、それから血液、ヘマトク

リット、赤血球の減少等が認められました。それから、雌雄とも皮膚病変が認められました。無毒性量としましては雄が 1 mg/kg、雌が 3 mg/kg ということでございました。

それで、こちらはちょっと先ほどとばらついているんですけども、比重量の扱いに関して、50 mg/kg の肝比重量増加のところは病理所見がないので毒性としなかったということで事務局からコメントをさせていただきまして、山手先生のほうからこれよいということでコメントをいただきました。

それから、こちらでも川口先生、少し抄録の記載がわかりにくいというコメントをいただいております。

続きまして、38 ページの 3 行目から 28 日間の亜急性毒性試験でございます。

こちら、評価書の 40 ページでございます 1 年間のイヌ慢性毒性試験の予備試験で実施されたものかと思うんですけども、どうやら半分割体で実施したイヌの亜急性に相当する試験がなくて、イヌの 6 か月の試験がラセミ体だったということから、申請者のほうが一応この試験は亜急性として読んでほしいというふうなこともあり、抄録に記載されているという整理で、一応、通常は 28 日間をあまり評価書に入れないんですけども、そういった整理の関係から今回は記載しております。

ただ、山手先生のほうから、使用数が少ないので評価できるかというコメントをいただいております。

結果としましては、嘔吐、体重抑制等認められまして、1 mg/kg が無毒性量でございました。

それから、肝臓の重量に関しまして、抄録の 158 ページでございますが、高値傾向ということで、それを受けた修文を表中のほうにも反映した形にしております。158 ページの中段ぐらいですか、器官重量——何か字がちょっと違いますが、器官重量というところの下から 3 行目のところに、「肝臓の重量の高値傾向が認められ」というような記載でございます。

すみません。続きまして、39 ページ、6 か月の亜急性毒性試験、イヌでございます。こちらでも下痢、嘔吐等が認められまして、無毒性量としましては 2 mg/kg でございました。

それから、抄録 160 ページの記載かと思うんですけども、こちらの上のほうの表、一般症状発生数の嘔吐と下痢の部分に関しまして、下痢が 15 mg/kg から認められたというふうに……。すみません。川口先生の御指摘は 168 ページのところの記載に関する御指摘で、「以上の結果から」というところでございます。こちらは、下痢が検体投与に直接起因する影響として、15 mg/kg 以上の投与群の嘔吐、下痢の高頻度発生というふうに書いてございます。すみません。今説明しかけました 160 ページのほうを見ますと、「対照群を含めて全群で下痢、嘔吐が観察され」とはなっているんですけども、対照群と 2 mg、5 mg には差が認められなかったが、嘔吐は 15 mg 以上、それから下痢は 50 mg 以上でその頻度が高かったと、やはり御指摘どおりちょっと矛盾があるみたいです。

こういうふうな記載で、抄録のほう、少し丁寧に直してもらわないといけないんじゃないかというふうに考えております。

すみません。続きまして 39 ページ、14 行目から 90 日間の亜急性神経毒性試験の結果でございます。ラットでございますが、神経系の関係、神経行動学的試験並びに中枢神経系、抹消神経系の病理学的検査では検体投与による影響は認められなかったということで、神経毒性は認められないという結果でございます。一般毒性としまして、体重増加抑制等認められましたので、無毒性量は 100 ppm でございました。

それから、25 行目から 21 日間亜急性経皮毒性試験でございます。こちらは 2,000 mg/kg の雄で体重増加抑制、それから 500 mg/kg 以上の雄と 2,000 mg/kg の雌で摂餌量減少が認められました。それから、甲状腺対脳重量比の減少、それから心臓の重量変化等が認められました。無毒性量としましては、雄で 100 mg/kg、雌で 500 mg/kg であるというふうに考えられました。

それから、172 ページのところに、やはりこれも皮膚の組織検査の結果として、病理組織学的検査の皮膚病変のあたりだと思えるんですけども、このあたり、それから肉眼のほうも含めていろいろ症状があったということは書かれているんですけども、173 ページの結論を見ますと、エンドポイントとして皮膚のことをどういうふうに取り扱ったかが全く触れられていないということで、こちらに関しても少し抄録のほうの記載が不適切の可能性があるということで、こちらにも修文の必要等を求めたいというふうに思います。

亜急性毒性試験は以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございました。

そうしますと、まず 35 ページの (1) ラットの 90 日試験についてです。

長野先生から表 22 について幾つか修正案が出ております。長野先生、適切に修正されていきますでしょうか。

○ 長野専門参考人

はい、そう思います。脱毛はその下、50 ppm でも少し出ていますが、やはりはっきりした変化としては雄の 150 ppm 以上、それから雌の 450 ppm というところかなというふうに思います。

○ 西川座長

それに関連して、川口先生からも皮膚の病変についてコメントが出ておりますけれども、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

最もシビアにとるとしたら、一般状態のところから所見をとらないといけなくなってくるかと思うんですが、果たしてそれがいいのか。今回、たまたま説明があったとおり、一般状態と病理でかなりかぶっている所見が出ているので、どう取り扱っていいかちょっと正直わかりません。

○ 西川座長

長野先生、いかがですか、今の点について。

○ 長野専門参考人

やはり今、肉眼所見でとってあるところだと、一番最後のところでは発生率がかなり減ってきますので、今の雄だけの 450 ppm という結果になってしまうと思うんです。それで、今回やはりこの皮膚の病変が本当に毒性なのかどうかというのは、先生おっしゃるように、私もどちらなのかなという疑問を持ったまま、できるだけ抄録の結果を尊重しようということで、こういうふうな修正をしました。

○ 西川座長

肉眼的な病理所見としての皮膚病変と、それから一般状態の観察時に見られた皮膚病変をどうとらえるかについてですけれども、できれば病理所見といいますか、肉眼的な病理所見を重視する形にしたいと思うのですが、川口先生、いかがでしょう。

○ 川口専門委員

その判断でいいと思うんですが、もしよろしければなんですけれども、抄録の 130 ページのところに申請者のほうが「以上の結果から」ということでまとめを述べようとしているんですが、ここをもうちょっと申請者のほうで細かく、例えば今回の評価書 35 ページのほうでは、雄は 150 ppm、雌は 450 ppm というふうにドーズも違ってきていますので、その辺をもうちょっと細かく丁寧に、申請者はどう考えているのかというのを明記していただけるといいかと思うんですが。

○ 西川座長

じゃあ、全般に考察が不適切な箇所が見受けられますので、その一つとして、今問題にしていたところについても確認を求めたいと思います。よろしいでしょうか。

それから、表 22 に関して山手先生から比重量増加のみで評価できるのかというコメントが出ておりますけれども、確かに、体重増加抑制に伴って比重量、相対重量がふえている可能性が十分高いし、そういう意味でこれは削除してもいいんじゃないかと思っておりますけれども、御意見ございますか。

○ 山手専門委員

たしか比重量だけでは毒性評価としてはとりづらいということがあると思います。基本的には、組織変化を伴っていれば考慮すべきだと思うんですけれども、これは申請者がピックアップしていた所見というよりも、事務局のほうで拾われたんですね。それでしたら、申請者も実際は検体による体重減少に伴う変化と書いてありますので、削除していただいたほうがいいんじゃないかなと思いますけれども。

○ 西川座長

そうしますと、表 22 に記載されている幾つかの臓器の比重量増加については、一括して削除ということにしたいと思います。

それから、続きまして (2) のラットの亜急性毒性試験。これは (1) と (2) は同じタ

イトルなので、これは分けなくて大丈夫ですか。①とか。

○ 高橋評価専門官

そうしたら①、②を。

○ 西川座長

そうですね。つけたほうがいいのかもかもしれませんね。

この試験でも幾つかコメントが出ておりまして、長野先生から、無毒性量のエンドポイントとして、ヘモグロビン等ではなくて皮膚病変を書いたほうが良いということで、このように修正がなされております。長野先生、補足ございますか。

○ 長野専門参考人

今回の場合、この物の毒性の本体がよく見えないところがあるんですね。それで、変化は、皮膚が一番いろいろな試験を通じて一貫性があるって見られる。時たま血液の変化が出てくる。それも、この赤血球系の減少とそれからあとは炎症に伴うような変化が出てくる。そのほかを探しましても、肝臓が大きくなるのが多少ある。でも、それも余りはっきりした変化ではない。それと、今、この血液の変化と皮膚の変化をどちらかを採るということになりますと、やはり血液に変化があったからといって皮膚の変化が出るわけじゃありませんから、そういう意味では、皮膚の変化があって、それに伴う貧血があるいは血液系の変化があったと理解したほうが良いのかなというふうに思いました。そういう意味では、やはり皮膚病変をエンドポイントにしたほうが安全だと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。ほかに御意見ございますか。

ないようでしたら、長野先生の修正どおりとさせていただきたいと思います。

それから、表 23 については山手先生から幾つか指摘が出ておりますけれども、これについては適切に直っていますでしょうか。

○ 山手専門委員

私というよりむしろ長野先生のほうが多分修文されているんじゃないかと思うんですけども。私はマイナーなところだけです。そうですね。

○ 西川座長

マイナーにしる……

○ 山手専門委員

ええ。私のほうは大丈夫です。

○ 西川座長

そうですね。ありがとうございます。

それから、川口先生からもまた幾つかコメントが出ておりまして、一番のポイントは、この 90 日というか 13 週試験では 6 週の時点でも所見をとっているということで、その 6 週の時点での所見の扱いをどうするかということについての指摘です。事務局から説明がありましたけれども、川口先生、補足がございましたらお願いいたします。

○ 川口専門委員

自分が疑問に思った点は 2 つでして、今言った 6 週の取り扱いをどうするかということと、用量依存性がないのに毒性、検体の影響ととっているのが幾つかあるんですが、その根拠が明確でないというのが幾つかあります。先ほどの試験もそうなんですけれども、やっぱり考察が非常に不十分だと思われるので、一度整理していただいて、その辺を加味して申請者に修文をいただいたほうがいいような気がします。

○ 西川座長

その考察が不適切というか不十分である 2 つ目の点として、この点を挙げたいと思います。用量依存性がないのに毒性ととったりとらなかったりとか。

それから、6 週の時点での所見をどうするかについては、13 週の時点でなくなっていれば一過性と判断することもなきにしもあらずなのですが、所見の重篤性にもかかわることだと思いますので、あわせて申請者に確認するというにしたいと思います。

ほかにございますか。

ないようでしたら、(3) のマウスの 90 日試験についてです。これについて事務局から、体重増加抑制に伴う臓器の変動については毒性ととらなかったということです。それに対して山手先生は、その判断でよいということです。川口先生からは、ちょっと補足していただけますか。

○ 川口専門委員

まず、抄録の 154 ページのところに病理組織学的検査のまとめが、これでいいますとちょうど中ほどの段落に 10 行程度で書いてあるんですけれども、ここのところはあんまり反映されてなかったのかなということで、加筆しました。

あと、同じページなんですけど、この病理所見について、上の説明の病理組織検査の説明では 100 mg/kg の投与でどうのこうのとうたっているんですけれども、最後の「以上の結果から」というまとめになると、今度 30 mg/kg になっているんですね。なので、ちょっと申請者に間違いがあったのかちょっとわからないんですが、その辺確認いただけるといいかと思います。

○ 西川座長

じゃあ、考察の不十分な点の 3 つ目として確認するというにしたいと思います。

それから、(4) のイヌの 28 日間試験、これは先ほどの事務局の説明にありましたように、1 年間の試験の予備試験として実施されたもので、雌雄各 1 匹の試験であって、山手先生のほうからは、動物数が少な過ぎるのではないかということをコメントいただいております。

ちなみに、1 匹の試験を参考データとせずにそのまま評価書に掲載したという、そういうことは過去にあったんでしょうか。

○ 高橋評価専門官

過去の情報量が少ないときにはそのまま載せていた事例もありますし、やはり動物少な

いということで参考にした場合は……。ケース・バイ・ケースだと思います。

○ 西川座長

でしたら、特に亜急性毒性試験、イヌの試験がないとまずいということになるんでしょうか。

○ 高橋評価専門官

評価としては特に、最終的にイヌの短期……

○ 西川座長

1 年間があればいいということですね。

○ 高橋評価専門官

はい。そこで判断いただければと。

○ 山手専門委員

ただ、これは半分割体の試験としてはこれしかなかったということで、申請者は亜急性試験として使いたいということですよ。ただ、この委員会としては、やはり 1 匹ということで評価は正直難しいと思うので、参考にしていただくほうがいいと思うんですけども。

○ 西川座長

同意します。ほかに御意見ございますか。

ないようでしたら、この 28 日間のイヌの試験については参考データということにしたいと思います。

そのほか、川口先生から、肝臓の重量について高値傾向という記載があるので、それを追記するということですが、川口先生、補足ございますか。

○ 川口専門委員

いえ、抄録の用語を使えばこのとおりになりますよということで、修文、これでいいと思います。

○ 西川座長

御意見ございますか。

高値傾向、これは重量の増加じゃだめなんですかね。というか、これは 1 匹だから有意差も何もないんですよ。これはしょうがないですか、1 匹だから。参考データですし、高値傾向ということにしたいと思います。

続きまして、39 ページの (5) イヌの 6 か月試験について、川口先生のほうからコメントが出ておりますけれども、これは抄録の記載では下痢が 15 mg/kg 以上で認められたということになっているんだけど、実際はそうではなかったという判断ですか。ちょっとコメントをお願いします。

○ 川口専門委員

これも抄録の矛盾が生じているところなんですけど、抄録 168 ページの最後のまとめでは 15 mg/kg から下痢が見られたとうたってはいるんですけども、途中のところでは

50 mg/kg からとうたっているというところ、その辺また申請者に確認いただければと思いますが。

○ 西川座長

じゃ、これについても確認するということにしたいと思います。ちょっと抄録に不備が多いということですね。

続きまして、(6) のラットの 90 日亜急性神経毒性試験については特にコメントはありません。

それから、ウサギの 21 日間試験、経皮毒性試験ですけれども、川口先生のほうからコメントが出ておりますけれども、これも考察が不十分ということなんでしょうか。これ、補足をお願いします。

○ 川口専門委員

これも抄録の 172 ページを見ていただけると、病理組織学的検査というものが一番下に書いてあるんですが、単に所見の羅列をしているだけで、これが検体への影響なのかどうなのかは一切触れていないということで、ちょっと判断できなかったというものです。申請者に確認いただければと思います。

○ 西川座長

この所見について、観察された所見が検体の影響であるかどうかの判断について確認を求めたいと思います。事務局、よろしいでしょうか。

それでは、続きまして……

○ 代田専門委員

すみません。マウスの 90 日間の亜急性毒性試験のところ、私、コメントを出していないんですが、ちょっと気づいた点があるのでよろしいでしょうか。

○ 西川座長

もちろん結構です。

○ 代田専門委員

100 mg/kg 投与群の雌で卵巣重量の低下というのが認められております。大体半分、対照群の 50%程度に落ちているので、かなり小さくなっている模様なんですが、その所見として卵巣形成不全というのがございます。形成不全というと、もともと形成されていないということになりますので、先天的な異常というようにもとれるんですが、5 例ほど膿腫が出ているということで、もう一度この所見を確認してもらうようにお願いいたします。

○ 西川座長

適切なのは恐らく萎縮なんだろうね。

○ 代田専門委員

だと思います。

○ 西川座長

だから、言葉の問題ですけれども、今の点についても確認をいただくということにしたいと思います。ありがとうございました。

○ 代田専門委員

お願いします。

○ 西川座長

それでは、慢性毒性試験及び発がん性試験について説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、40 ページの 12 行目からイヌの 1 年間慢性毒性試験でございます。

結果、最初これ、文章だけでまとめておりました。それぞれ先生方から所見の追加をいただきまして少しわかりにくくなったものですから、表にしたほうがいいかと思ひまして、表を、まだちょっと番号入っていないんですけれども、作成しております。それで、一応文章のほうにも追加して、それを転記した形でございます。最高用量で下痢とか体重増加抑制、それから下のほうでは皮膚の病変等が認められました。無毒性量としましては、雄が 1 mg/kg、雌が 5 mg/kg という結果でございます。

また、これはちょっと抄録がわかりにくかった関係もあって、41 ページのほうに川口先生からコメントをいただいております。これは抄録の 189 ページに川口先生が引用されました文章が出ております。これを見ますと、皮膚炎がどの用量で出たかがちょっと余りよくわからない書きぶりになっております。一方で、188 ページの表 8 を見ていって、病理検査の結果、下から 3 つ目のカラムが皮膚の結果でございますが、こちらを見ていくと、雄は 5 mg/kg と 25 mg/kg のところにある程度数字が入っております。雌のほうは 25 mg/kg のみというふうになっていて、またこれも少しよくわからない結果でございます。

すみません、こちらから見ますと、皮膚炎というものが追加した表のところから抜けておりますので、追加すべきかどうかも含め、すみませんが御議論いただければと思います。抄録の 188 ページを見ますと、皮膚炎が雄の 5 mg/kg で 1 例、それから 25 mg/kg で 2 例、それから雌で 1 例出ておまして、対照群はゼロということで御判断を少しいただければというふうに思います。

それから、続きまして次の試験でございます。41 ページの 5 行目からラットの 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験でございます。結果は表 27 のほうにまとめてございますが、それぞれ修文をいただいたものを反映した形になっております。

順番に説明いたしますと、42 ページのところ、山手先生からまずコメントをいただきまして、雄の 1 mg/kg の体重増加抑制をどのようにとるかというふうにコメントをいただきました。その記載自体は抄録の 194 ページのところに、前のページからまたがって、この体重の表なんでございますが、雄の 1 mg/kg の 77 週と 104 週のところで下向き矢印がついております。一応抄録に沿って評価書をつくったものですからここから入れておりますが、こちらの所見のとり方についての御検討をいただければというふうに思います。

それから、雌の 2.5 mg/kg で出た乳腺の繊維腺腫の結果について追記をとということをしていただきましたので、評価書 41 ページの 12 行目から記載いたしました。すみません、これはちょっと発生数等を入れませんでした、有意な増加、65 分の 20 での、パーセントしましては 31 %でございました。背景データのほうが 32 %ということでもございましたので、ここも含めて少しもう一回、背景データ等、範囲を入れておりますので、そういうのを追記した形でまた修文をできればと思っております。

それから、川口先生からのコメントでございます。抄録の 201 ページでございます。ここの上の臓器重量のところの記載でございますが、一般的に体重増加抑制が著しかったために、間接的な影響というような形で否定されている部分についてのコメントでございます。それらを受けまして、表中のほうにも少し臓器重量の変化、追記いただいたところでございます。

それから、2) 番の体重に関しましては、山手先生と同じコメントでございます。

それから、3) 番の抄録の 202 ページの記載でございますが、202 ページの一番下のところにある記載の「生物学的変動範囲内」というような言葉、よくわからないということでコメントをいただきました。

それから、先ほど西川先生との座長の打ち合わせの際に、この剤、抄録の 198 ページでございますが、ウイルス検査をしております、後から出てくるマウスの試験もそうなんですけれども、同じラボでやられた試験で、ウイルスの感染が見られる試験になるというようなことを先ほど座長のほうともお話ししておりました。

続きまして、マウスの試験でございます。

最初に川口先生からの御指摘でございます。この辺の記載は最終的な評価書からはなくなると。評価書のほうは非公開でございますので、そういった形なので、審議の都合上、ここに記載いたしました。

この試験でございますが、抄録の 219 ページのところにございます真ん中のカラムの中段、「しかしながら」というところから始まる文章ですが、19 週以降に皮膚病変を持つ動物、それだけの動物に限っているようなんですけれども、後肢末端骨を切除したということが記載されております。それにいろいろ付随して所見が起こったというふうなことが後段書かれているんですけれども、そういった取り扱いに関するコメント、それから同じくウイルス感染をしているということで、このデータ全体に対する取り扱いに関するコメントをまず最初にいただきました。

この試験の結果でございますが、43 ページの表 28 でございます。骨髓細胞過形成、それから髄外造血亢進等、長野先生、それから津田先生、山手先生からコメントをいただきまして、二次的影響ということを取り上げるかどうかも含め、こういった所見、脾臓の髄外造血亢進を含めて書いておけばわかりやすいということでコメントをいただきまして、表のほうも修正いたしました。

こういった所見、それから皮膚病変等が認められまして、本剤、無毒性量としましては

2 mg/kg ということでございました。

すみません、ラットのほうも申し上げるのを忘れてしまったんですけれども、ラット、マウスとも発がん性は認められなかったという結果でございます。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 40 ページの (1) イヌの 1 年間試験についてでございます。ここでも幾つか修正の指摘が出ておりまして、事務局でその指摘に従って修正が適切に行われていると思いますけれども、1 つ事務局から議論してほしいというのが皮膚炎についてであります。皮膚病変（びらん及び脱毛）という所見はあるのですが、組織学的所見としての皮膚炎を追記する必要があるかどうかについて御意見をお願いいたします。

よろしいですか。川口先生、どうぞ。

○ 川口専門委員

やはり追記したほうがいいと私は考えます。またちょっと不親切なところがあって、どのドーズから検体の影響としているのかが明確でないので、そこを確認してからになると思いますが、たまたま今のところでいくと、皮膚病変と皮膚炎のところが雄も雌も同じドーズに記載できる可能性がありますので、ぜひ記載したほうがいいと思います。

○ 西川座長

追記すべきという御意見をいただきました。

ほかに御意見ございますか。よろしいですか。

○ 山手専門委員

追記したほうがいいと思います。

○ 西川座長

じゃあ、皮膚炎も追記すると。

それに関連して、41 ページに川口先生からコメントが寄せられているように、検体投与に関連した変化であるということについて、その理由を確認することなんじゃないか。ちょっとすみません、もう一度御意見をお願いいたします。

この点について、事務局、何かありますか。

○ 高橋評価専門官

41 ページの一番上のボックスですか。

○ 西川座長

ええ、そうです。

○ 高橋評価専門官

そちらも、恐らく先ほど川口先生からコメントをいただいたとおり、抄録の記載がよくわからないということで、こちらも抄録の矛盾というか記載の不備ということで指摘の一つになるかと思います。

○ 西川座長

よろしいですか。じゃあ、これも確認するということにしたいと思います。

ほかにございますか。

ないようでしたら、(2)のラットの2年間慢性毒性／発がん性併合試験について御議論をお願いいたします。

これは7用量で開始した試験ですけれども、上の2つの用量で毒性が強く発現したので、120日目に上の2つの分だけを中止したということです。表27に上の2つの用量も記載されていますけれども、これはやっぱり削除しないといけないと思いますけれどもね。

そのほかに山手先生から、体重減少をどのように評価するのかということについてコメントが出ております。補足、お願いいたします。

○ 山手専門委員

私のほうですね。これは抄録の194ページを、先ほど事務局の方も言われましたけれども、194ページを見ていただくと、雄の1 mg/kgで77・104週に有意な減少が起きています。これは川口先生も指摘されているポイントで、実際、海外の評価書ではこれがADIになっているんですね。私は下がっていると思うんですけれども。本当はこれを含めてもう少し申請者のほうでこのことをディスカッションしてほしいなと思いますけれども。

○ 西川座長

確かに、EUとか米国ではこの体重増加抑制を根拠にADIを設定しているということがありますので、これはやはり当然とるべきものだと思いますので、これをなぜとらなかったかについて申請者に確認をするということでよろしいでしょうか、山手先生。

○ 山手専門委員

はいそうです。

○ 西川座長

じゃあ、そのようにお願いします。

それから、乳腺の繊維腺腫について41ページの12から14行目に追記されておりますけれども、これで適切でしょうか、山手先生。

○ 川口専門委員

正直、検体の影響とは私も判断する必要はないと思うんですけれども、やはり対照群に比べて有意に増加した指標ですので、一応記載して、背景データの範囲内という考察でいいのかなと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。じゃあ、これは事務局案どおりとさせていただきたいと思います。

それから、川口先生から42ページに幾つかコメントが出ております。これについても補足をお願いいたします。

○ 川口専門委員

まず最初に、臓器重量のところなんですけど、抄録は 201 ページになります。先ほど西川先生のほうからあった、表の 27 にある 20 mg/kg と 10 mg/kg は、もう記載しなくてカットするということになるんですかね。であれば、どこまで記載をするのかはちょっとわからないんですが、自分が思ったのは、器官重量の説明のところに、上から 7 行目ですが、体重増加抑制が著しかったための間接的影響と考えられるということで、投与の影響を否定しているんですが、ちょっと理屈は通らないんじゃないかなと思って。

○ 西川座長

どうでしょう。これは記載方法にもよるんですけども、途中で中断した群についての記載なのですが、これは 2 年間を最終的な試験期間として開始した試験ですけども、それが 120 日ということは 4 カ月ですか。余りにも短いので、これは 1 つの表にするのは適切じゃないと思いますけれども、過去の事例ではこれを注釈つきで加えたということがあったんでしょうか。

○ 高橋評価専門官

上のところ、例えば今回ですと、10 mg/kg と 2.5 mg/kg の間を二重線にしまして、20 mg/kg と 10 mg/kg のところの脚注として、この群のみで認められた所見ということに限定して、判断に必要であれば入れる。そして、前例、切迫と殺程度の情報でよろしければ、そのぐらいの記載にすると。その辺また御判断いただければその形で。過去、簡単に切迫と殺とした場合、それから少し情報を入れておいたほうが良いような場合には、特徴的な所見なんかだけ拾い出した事例もございます。

○ 西川座長

どうでしょう。御意見ございますか。

○ 山手専門委員

確かに、試験の観察期間が違うという点はあるんですけども、ほかの 1 mg/kg あるいは 2.5 mg/kg であっても、その途中経過の所見も有意差があれば載せたりしますので、今、事務局の方も言われましたけれども、10 mg/kg と 20 mg/kg に関しては脚注をつけて、100 日目に試験を中止したかなんか入れて。そうすればこの所見も生きてくると思うんですけども。表の形として、一覧として見ることができ、生きてくると思うんですけども、脚注を入れるというのはどうでしょうか。注釈を。

○ 西川座長

ありがとうございます。所見としては十分参考になるという御判断ですね。

じゃあ、先ほど事務局から提案がありましたように、二重線等で明記した上で脚注にその旨を記載するというにしたいと思います。そうすると、川口先生のコメントはどのようになりますか。

○ 川口専門委員

であれば、臓器重量をちょっと納得のいかない理由で否定しているので、コメントをい

ただければ。投与として考えるのであれば、その旨、表のように記載してもらえればと思います。

○ 西川座長

じゃあ、それについても確認するということですね。そのようにしたいと思います。

それからあと、もう二つほどコメントがありますけれども、これは 2 番目については体重増加抑制についてのところですが。

○ 川口専門委員

はい、同じです。

○ 西川座長

ですね。それから、3 番目については生物学的変動範囲内ということが問題だということなのですが。

○ 川口専門委員

抄録は次のページの 202 ページになりまして、そういう病理組織学的検査の非腫瘍性病変についてコメントがあるんですが、最後の一、二行のところに、「生物学的変動範囲内に含まれ、検体投与に直接起因するものとは考えられない」と書いてあるんですが、この生物学的変動範囲という表現を初めて見まして、何のことだろうと、バックグラウンドデータなのかちょっとよくわからなかったので、コメントをいただければと思いました。

○ 西川座長

そうですね。背景データと同じものかどうか。もし同じであれば、可能な範囲で背景データを示していただくと。そのような確認になると思います。ありがとうございました。

それで、この試験でウイルス感染があったということで——何ページでしたかね。

○ 高橋評価専門官

198 ページです。

○ 西川座長

ですね。マウスに感染したウイルスとは違うのですが、やはり古い試験とはいえ、こういう複数のウイルスが感染しているということ自体、試験の信頼性にかかわることでもありますので、その辺を御議論いただきたいと思いますけれども、よろしくお願いします。

○ 山手専門委員

いいでしょうか。

○ 西川座長

どうぞ、山手先生。

○ 山手専門委員

シンプルに言えば、もう一度やり直せというのが一番いいんでしょうけれども。ただ、1985 年、ちょうど GLP 施行が始まったころで、そういう中でも SPF 動物はもう既に確立されている時代だと思うんですが、逆に言えば、こういうウイルスの感染がゼロではないので、心配なので一応見ておいたということかなというような気がするんです、

その当時のことを考えれば。そういう意味では、こういう条件下で結果としてこうであったというのをこの資料としては評価せざるを得ないのかなと思います。そういう意味では、このデータでこの委員会では、こういうウイルスが感染したということも含めて議論して、最終的にはこのデータを評価しましょうという方向へ持っていくしかないのかなと思っています。

○ 西川座長

ありがとうございます。198 ページを見ますと、一番最後のほうに、「これらのウイルスはいずれも潜伏性無症候感染であり、試験結果に影響を与えるものではなかった」というふうに考察しているのですが、したがって、こういうウイルス感染が試験に悪い影響、信頼性を損ねかねないような影響を与えたかどうかについて確認しても、恐らくこのような返事しか返ってこないと思います。山手先生は、にもかかわらず、一応評価は可能じゃないかという御意見ですけれども、ほかに御意見ございますか。

○ 川口専門委員

次の試験にもかかわってくるかと思うんですけれども、次のマウスの試験では、223 ページの抄録なんですけれども、このときはかなり発生している数が多いんですね。そこと比較するのがいいかどうかかわからないんですが、ラットの 2 年間のほうであれば、非常に少数の発生であったということで、先ほど山手先生が言われた、年代も考えて許される範囲なのかなと思われれます。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、ラットの試験については、一応評価可能という判断のもとに進みたいと思います。

ただ、問題は、次のマウスの試験と同じ年代で同じ施設の試験であるという点がちょっと気になりますけれども。したがって、マウスの試験について議論を進めたいと思います。

それで、川口先生のほうから幾つか事前にコメントをいただいております、1 つは今のウイルス感染、センダイウイルス、マウス肝炎ウイルス等の感染症が発生しているということ、その環境が非常に劣悪ではなかったのかという御指摘です。

それから、それとは別に、試験の途中でマウスの肢の末節骨というか、肢の先のところだと思ってしまうんですけれども、それを切断したということで、それが現在では当然動物愛護の観点から看過できないことだと思ってしまうんですけれども、試験が実施されたのが古い時期であるということであるので、専門委員会では試験が評価に耐え得るものであるかどうかを優先的に考えたいと思いますので、川口先生の当初の御要望にはちょっとこたえられなかったのですが、その点は申しわけないと思っています。コメントとしては承りますので、川口先生、よろしくお願いいたします。

○ 川口専門委員

今言われたとおり、後肢末節骨、これ切断は以前することもあったかと思うんですが、

問題はその後でして、肢の指から骨が突出してもまだなお続けているというのは、これは絶対に許されないことじゃないかなと思ひ、そういう試験自体はもう評価に値しないと私は判断しました。

○ 西川座長

評価に値しないとおっしゃるのは、動物愛護の観点からでしょうか。

○ 川口専門委員

はい、そうです。

○ 西川座長

先ほど申し上げましたように、それを度外視して、それを除いた限りにおいて安全性評価といいますかリスク評価ができるかどうかについては、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

これも今、肢の処置が不十分だったということからも想像できるんですけども、次のウイルス感染でかなり広範にウイルスが検出されていますので、決して試験の経過はよくなかった、農薬のリスク評価としては適切な実験ではなかったということが判断されます。

○ 西川座長

ですから、むしろウイルス感染が発生したということのほうが試験の信頼性における判断としては重要だということですよ。もっともな御意見だと思います。

ほかにありますでしょうか。この試験をリスク評価として使用するかどうかにもかかわることですので、ぜひ御意見をいただきたいと思ひます。

山手先生、どうぞ。

○ 山手専門委員

確かに、川口先生言われることは今のこの法律の上からではもっともなことで、動物愛護、何らかのこれは感染ウイルスというのは試験が成立しないというのが今の時代の考え方だと思います。先ほど言いましたけれども、1984 年ということを含めて、百歩譲るといふか、かなり考慮すると、この試験をもし抜くとなるとこの評価書全体がもう成り立ちませんので、私としては、川口先生の御意見はきちっと議事録としてこの委員会としては残しておいて、データとしては評価してもいいかと思ひます。

○ 西川座長

長野先生、いかがですか、今の点についてですが。

○ 長野専門参考人

やはり山手先生の意見に賛成です。やはり使わざるを得ないのかなと思ひます。ただし、僕もこの結果を見て、こんなことをする施設があるんだというふうにびっくりいたしました。そういう意味では、余りやっちゃいけないことかなと思ひます。ただし、ヨーロッパで逆に過剰に反応する例があつて、ひっかいて傷をつけるならば、その傷による障害をなくすために切ったという、治療行為としてやったということも考えられるのかなという気がしました。山手先生の意見に賛成です。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 川口専門委員

あともう一点注目していただきたいのが、223 ページの検出されたウイルスの種類が問題でありまして、センダイウイルスとマウス肝炎ウイルス、特にマウス肝炎ウイルスが出た場合は、その施設のマウスは全部淘汰になるぐらいの勢いのウイルスなんですね。過去の 1980 年代ぐらいだったかは忘れましたが、過去にもいろんな大学等でも問題になって、かなり厳しい選択を迫られたところもありましたので、それをちょっと認めるのはどうかと思います。

○ 西川座長

意見が真っ向から対立しているような状況ですけれども。ただし、この試験に基づいて EU では最近評価がなされたようだけれども、そのあたり何かその評価書の中で記載があったのでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先ほど、座長の打ち合わせのときにその御指摘をいただきまして、私、目を皿のように必死に読んでいたんですけれども、EU の評価書、アブストラクトな性質もありまして、詳細に関して全く見受けられないものですから、このところを何か特別な記載があったわけではございません。ただ、後ろのほうのこの試験に関しての評価の結果をまとめているところが、各国の評価結果が 52 ページから後ろにまとめてございますけれども、この中でマウスの発がん性試験に関しては 54 ページのところにあるんですが、EU のほうではここに 20 mg/kg 以上という記載があって、発がん性は認められないという記載がございますので、EU は恐らくこれは評価に使った、淡々と評価に使ったということは見受けられるんですけれども、それ以上の詳細な情報は今私が読む限りでは得ることができませんでした。すみません。

○ 西川座長

そうすると、EU では大事なところを議論せずに評価してしまったという可能性があるんじゃないかな。

この試験がないともうこの評価書が成立しないということになりますので、非常に重要なところだと思いますけれども、ほかに御意見ございますか。

○ 山手専門委員

川口先生が言われることは本当に私も同じ意見で、その時代背景が古いといいながらも、本当にこういうウイルス感染があるということも含めて問題はあります。もし、川口先生がどこまで許容してもらえるかはあれですけれども、この委員会としては、議事録に残すということと、もしかしたらこの評価書の中にそういう旨を数行入れておくというのはどうでしょうか。例えば、この試験においてはこういうウイルス感染が観察され、委員会としてはいろいろ議論したというようなことも含めて、そういうことも勘案して評価

せざるを得なかったというような、それで持っていくしかないのかなと思いますけれども。

○ 西川座長

川口先生、いかがでしょうか。

○ 川口専門委員

譲歩せざるを得ないかなとは思いますが。223 ページのウイルス検査の続き、224 ページとあって、一応、申請者のほうは最後の二、三行で試験結果に影響を与えるものではなかったとはうたってはいるんですけども、これをそのままとらえるのであれば、これを譲歩するネタにはできるかなとは思いますが。

○ 西川座長

過去の事例でこういうウイルス感染があった事例があったようにも記憶しているんですけども、そのときにどういうふうに扱ったかというのは事務局で何か記憶がありますか。

○ 山手専門委員

ウイルスというよりか、線虫の感染のやつがありましたね。

○ 西川座長

線虫ですか。

○ 山手専門委員

ええ。僕の記憶では。

○ 川口専門委員

であれば、山手先生の言われた一つの案で、最終的な報告書にもちょっと何かコメントを、そういうことがあったということを記載しておさめるところが妥当なんでしょうか。

○ 西川座長

じゃあ、少なくとも評価書にその旨を略述するということで御了解いただいたものと理解していますけれども、よろしいでしょうか。ありがとうございました。

じゃ、今のウイルス感染と動物愛護の点については御了解いただいということで、次に、この 2 年間の試験に関連して、骨髓細胞過形成ということについて長野先生、津田先生、山手先生から御意見をいただいております。長野先生、御意見をお願いいたします。

○ 長野専門参考人

この骨髓細胞過形成が赤芽球系なのか、あるいは顆粒球系なのかが書いていないんですけども、ほかの炎症から考えると赤芽球系あるいは顆粒球系での骨髓での造血細胞過形成があったということで、やはり皮膚の病変に伴う変化というふうに見たほうがいいと思います。そうしますと、脾臓での髄外造血についても、これもやはり同じような機序ということで、二次的な影響を採るならば、両方書いたほうがいいし、二次的な影響を外す場合であれば、記載しなくていいという、そういう選択と思いました。

○ 西川座長

ありがとうございます。山手先生も同じ意見ということで。

○ 山手専門委員

はい、そうですね。もし、骨髓細胞過形成、これは雌のほうでは有意差がない所見で、一応表に載っていますけれども、これに関連して、表を見ると、脾臓の髄外造血、これは雌雄とも有意差がついていたんですね。抄録の 240 ページに載っているんですけども。これと合わせれば、皮膚病変に伴う貧血、それに対する造血亢進かなど。そういう意味では、脾臓にむしろ髄外造血をあわせて載せておけばいいと思いますけれども。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、長野先生、山手先生の御意見を採用して、表 28 の修正案のとおりとしたいと思います。ありがとうございました。

もう少しですので、休憩なしでいきたいと思います。

続きまして、生殖発生毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、44 ページからになります。2 世代の繁殖試験でございます。

表 29 に結果をまとめてございますが、代田先生から多数修文をいただきましたので、まずそちらの御紹介をいたします。

すみません、44 ページのところでございます。体重のほうにつきましては、事務局から体重増加傾向、抄録でとった部分を書いたことに関するものなんですけれども、この辺の記載は抄録の 254 ページにございます。親の体重に関しては特に数値がなく、「軽度な増加抑制」、「ごく軽度な増加抑制」と、この代田先生のコメントにあるような文言だけでの結果の記載になっております。代田先生のほうから、数値データを示していただけないでしょうかというコメントをいただきました。

それから、皮膚病変に関してでございます。とり方についてコメントをいただいております。45 ページのボックスの中の丸のところなんですけれども、同じく 254 ページのところに一般状態ということで書いてあって、皮膚の潰瘍と脱毛、痂皮、のう胞という 3 種類が、わかりにくいので、これは雌雄をスラッシュで区切ったものが記載されております。これを見ていただきまして、痂皮及び脱毛については対照群と特に一番上の用量まで含めて差がないということ、それから用量相関は乏しいということで、表のほうから削除になっております。そのため、25 ppm の皮膚病変はすべてなくなったという結果になりました。一方で、この表にございます皮膚の潰瘍というものが、対照群はゼロに対して、P 親では雄 3、雌 1、それから F₁ 親では雄 2 例ということでありまして、こちらは 125 ppm の所見として追記いただいたものを表中のほうにも反映しました。

それから、確認事項等のコメントを 1) 番から 5) 番までいただいております。児動物の振戦に関するもの、それから眼の乾燥、痂皮という所見に関して、それから発情周期の観察が行われていないので、その関係に関する考察、それから肉眼病理所見であった骨髓性白血病の所見の確認、それから観察の腹数は出生率を考慮すると 19 と 20 になるということで、その数字等の確認のコメント、それから抄録の 256 ページの誤記と思われる

点での御指摘をいただいております。

以上を反映しまして、2 世代繁殖試験の無毒性量、当初と変わりました、親動物、それから児動物とも 25 ppm ということで、当初これが ADI 根拠ということで 0.69 mg/kg をとっていたんですけれども、それより 1 段上がったというところに無毒性量が設定されたというふうに変更になっております。

それから、45 ページの 2 行目からラットの発生毒性試験でございます。

結果は表 30 のほうに出ておりますが、母動物のほうでは流涎、それから飲水量の増加、それから児動物のほうでは骨格変異（腰肋骨）等が認められたということで、無毒性量としましては 1 mg/kg を母動物、胎児とも無毒性量としております。

46 ページのところに、まず流涎に関するコメント、こちらは毒性影響と判断したというコメントをいただきました。それから、飲水量については、投与期間に必ずしも一致していないということで、毒性とは判断されませんで、すみません、これは消さなきゃいけないと思うんですが、そういうコメントをいただいております。

それから、46 ページのウサギの発生毒性試験でございます。

ちょっと表 30 とこちらと表にするのと文章で、またそのところを整理したいと思えますけれども、125 mg/kg の母動物で食欲不振、それから体重減少等が認められたと。それから、着床数、生存胎児数の低下、吸収胚の増加が認められたという結果でございます。胎児のほうでは有意差がないということですが、肋骨の短小等の所見が認められました。これらを受けまして、無毒性量は母動物、胎児とも 25 mg/kg 体重/日ということでございました。

代田先生からのコメント、11 行目からのボックスでございます。骨格、内臓の検査数が少ないのではないかと御指摘でございます。それから、2) 番は、本文の 7 行目からの所見についての統計解析の必要性に関するコメント、それから、最後の 3) は、抄録の単純なミスだと思われそうですが、この修正要求でございます。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず 44 ページの (1) ラットの 2 世代繁殖試験について、代田先生から幾つかコメントをいただいております。補足説明をお願いいたします。

○ 代田専門委員

御説明させていただきます。当初、これは ADI の根拠になっていたデータですので、ちょっとそのところをまず御説明したいと思います。

今、事務局から御説明がありましたように、25 ppm 以上のところで皮膚病変として痂皮、脱毛などという所見がとられております。これは有意差はないけれども毒性所見ということだったので、実際に先ほど御紹介がありました抄録 254 ページのデータを分母と分子を入れてみますと、必ずしも用量相関性があるわけではない、対照群と一番高い用量

との間で差がある頻度がむしろ低くなっている所見もあったりして、これを毒性と、しかも有意差がないのに毒性と言うのはちょっと難しいのではないかと、そのように判断いたしました。それで、**25 ppm** 以上で認められていました皮膚病変は削除いたしました。

それから、皮膚の潰瘍なんですけど、私、ここのコメントのところで、病理組織学的には所見がないと書きましたが、実は病理学的な検査がどうも行われていないようです。検査項目の対象のところに皮膚が入っていませんし、それから病変部も組織検査の対象には印がついていないので、組織学的にどうだったかということは検査されていないようです。マクロでこういう例があったという。ただ、対照群には認められていないので、マクロの所見ではありますけれども、高用量群での影響としてこれを採用いたしました。

体重についてははっきりとわからないので、ごく軽度というのがどの程度ごく軽度で、軽度な増加抑制というのも毒性とみなすようなレベルなのかどうか、判断の根拠がなくて、申しわけないんですが、表のところは括弧書きをさせていただきました。

○ 西川座長

ありがとうございます。事務局からの 2 つの質問に対して、皮膚病変について有意差がないということから、これは毒性ととるまでもないという御判断です。

それから、体重増加抑制についても有意差はないのですが、ただ、これは数値が明記されていないので判断できないという御意見です。そうしますと、これを申請者に確認して数値が出てくるものなのでしょうか。

○ 高橋評価専門官

恐らく、一応報告書というものは存在するはずなので、ある程度は確認できるかと思います。

○ 西川座長

じゃあ、確認するということによろしいでしょうか。そうしたいと思います。

それから、45 ページに代田先生から幾つかコメントが出ておりまして、これはいずれも確認すべきことでしょうか。説明をお願いいたします。

○ 代田専門委員

1 番の児の一般状態、振戦ですとか目の乾燥、痂皮状態という所見がとられているんですけども、それについて何もコメントがございません。やはり投与の影響との関係について申請者の方にきっちりと書いていただいたほうがよろしいかと思います。

○ 西川座長

すべて申請者に確認するということにしたいと思います。ありがとうございます。

○ 代田専門委員

あと、性周期のところなんですけど、先ほどマウスの試験でちょっと卵巢の所見がありまして、卵巢への影響ということも考えますと、発情周期が観察されていないというところが少し気になりますが、恐らく交尾から同居期間が出ていればある程度推測ができるのではないかと思いますので、そのぐらいのデータはきっと出していただけるんじゃないかと

思いますので、よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

わかりました。じゃ、念のためにそれについても確認することにしたと思います。

○ 代田専門委員

あと 3 番は、これはもう先生方、御専門の先生、こういう骨髓性白血病の所見がマクロの中に入っているんですが、これはマクロの所見でとっていいものなのかどうか、ちょっと私もわからなかったのです。

○ 西川座長

それは恐らく不可能だと思うんですよね、想像はできるとしても。したがって、これは適切じゃないですよね。どうしましょう。確認するにしても、ここ……

○ 代田専門委員

抄録も問題になっていまして、1 例のケースになっています。125 ppm の親世代に 1 例、雄動物に認められているということで、評価にそれほど大きな影響があるようなものではないと思うので、抄録を確認していただくということじゃないかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。ちょっと用語として不適切と見受けられるので、確認することにしたと思います。ありがとうございます。

○ 代田専門委員

あと 4 番と 5 番は確認していただければよろしいんじゃないかと思いますので。

○ 西川座長

数値とそれから字句の……

○ 代田専門委員

はい。字句のところで。

○ 西川座長

修正ですね。ありがとうございました。

それでは、次に (2) のラットの発生毒性試験について、これも流涎と飲水量増加について有意差はなしということで事務局から指摘いただいたことですが、代田先生から、流涎は毒性ととると、一方、飲水量増加はとらないという御意見です。

○ 代田専門委員

これは全く投与期間に出ていた所見かどうかということで判断をいたしました。流涎は、ラットの 90 日反復投与毒性試験ですとか急性毒性試験のところでも、投与後、一過性の流涎というのが認められているようですので、何かそういう刺激性があるのかどうかはちょっとよくわからないんですが、そういう影響だというふうに判断いたしました。

○ 西川座長

どうぞ。

○ 代田専門委員

あと、ここにありますように、発生毒性試験のところでは骨格変異が腰肋骨の発生率の増加が認められています。これについてはこの書き方でよろしいと思います。

○ 西川座長

そうしますと、ほかに御意見ないようでしたら、(3)のウサギの発生毒性試験についてです。これについても代田先生のほうから、観察胎児数が少ないという御指摘、それから2つ目は、統計解析が必要ではないかと、それから3つ目は、ラットとマウスを間違えて記載しているのではないかと、そういう指摘があったんですけども、これについてもいずれも確認すべきことと理解しておりますけれども、それでよろしいでしょうか。

○ 代田専門委員

そうですね。観察数が少ないといいますのは、通常、ウサギの場合は胎児は全部骨格検査をすることになっているんですが、この試験では3分の2について骨格検査をして、3分の1を内臓検査に回していますので、もともと1腹の胎児の数が少ないので、対象胎児数が減っているのではないかと。そういう中で少し集中して異常が出てきたものについて、全体の割合を引っ張っているようなふうにも見えますので、そこはよく数等をもう一度確認していただくのがよいかと思います。

○ 西川座長

どうして観察胎児数が少ないかを確認するということですね。

○ 代田専門委員

そうですね。それから、観察胎児数が少ない上でこの変化が認められているということについて、どう思うように考えるかということを確認していただきたいと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それから、2点目の統計解析が必要ではないかという点についてはいかがでしょうか。

○ 代田専門委員

統計解析というよりも、通常はインデックス、割合で生殖発生毒性は評価することが多くなっております。腹ごとに着床数も違ってきますし生存胎児数も違ってきますので、何分の何という形で評価をしているんですが、この結果、抄録を見ますと、数字で見ておられるような、そういう書き方ですので、割合で評価をしていただいて解析をしていただくということを、確認です。

○ 西川座長

そうすると、インデックスを算出して、その統計解析をやってほしいという要求ですけども、これは要求できることですか。じゃあ、そのようにしたいと思います。ありがとうございました。

13番の遺伝毒性試験について説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

46 ページから遺伝毒性試験でございます。

まず、原体（半分割体）の試験結果が 47 ページの表 31 でございます。*in vitro*、復帰突然変異からここに書いてあるような試験、実施されております。それから、*in vivo* は、染色体異常試験でございます。結果はすべて陰性でございました。ちょっと今、すみません、この段階になって気がついたんですけれども、通常ですと、この *in vivo*、小核試験が通常かと思うんですけれども、これで十分判断できるかどうか、すみませんがコメントをいただければと思います。すべて陰性であったということで、フルバリネートに遺伝毒性はないものと考えられたと、ここまで書いていいかどうかまでコメントをいただければと思います。

それから、その次、47 の下から 48 ページにかけまして、代謝物と原体混在物の Ames 試験の結果でございます。結果はすべて陰性でございました。それで、すみません、これは事務局のミスでございますが、通常、こういった標準バッテリーをやっていないものについては、遺伝毒性はないものと考えられたまでの結論を書いておりませんでしたので、先生のほう、御了解をいただければ、すべて陰性であったというあたりでとめたいと思います。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、遺伝毒性試験について太田先生から御意見をお願いいたします。

○太田専門委員

この遺伝毒性も 1980 年代の古いものばかりですが、内容的には問題ございません。それから、今質問にありました *in vivo* の試験で染色体異常を見る試験をやっておりますけれども、これは今通常行われている小核試験と同等ですので、全く問題がございません。ですから、標準バッテリーがこれは行われていると考えて問題ないと思いますので、その上に立って、すべて陰性ですので、遺伝毒性はないという判断でよろしいかと思います。ほかには原体混在物等も問題ありませんので、遺伝毒性に関しては特段コメントありません。

○ 西川座長

ありがとうございます。染色体異常試験が *in vivo* の試験でマウスの小核がなされていないということですのでけれども、これはガイドライン上も問題ないということなんでしょうか。

○太田専門委員

はい。指標が小核試験のほうは染色体異常を見るという試験ですので、小核として骨髓の細胞で見るか、あるいはそれを染色体標本をつくって見るかの違いだけですので、内容的には同じものを全く見ておりますので、これでよろしいかと思います。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、遺伝毒性試験については問題ないということにしたいと思います。

それで、あと食品健康影響評価についてですが、説明をお願いできますか。

○ 高橋評価専門官

先生、すみません、その前にちょっと、机上配付資料の中に、先ほど緩衝液の試験を加えたんですけれども、そのほか、申しわけございません、評価書に入れなかったものがございまして、それを評価書に加えるかどうかちょっとだけ御検討をいただければと思います。まず、薬理の試験の項目としまして、コリンエステラーゼ活性阻害をはかっておりまして、影響が全くなかったことからちょっと割愛してしまったんですけれども、この紙の 2 枚めくっていただいたところの薬理の一番下に結果としてだけ加えるということがどうかということ、それから最後の 1 枚、裏表になるんですけれども、ラセミ体を使った試験がございまして、もともと抄録中、参考データとなっていたこと、それから無毒性量に関して半分割体換算等がされていることもあって特に記載していなかったんですけれども、一部の試験がラセミ体で半分割体がないものは評価書にも記載しているということから、参考として載せるべきかどうか、すみませんが御確認いただければと思います。すみません、よろしくお願いします。

○ 西川座長

ありがとうございます。それでは、今の 2 つの試験データについて、これを評価書に盛り込むかどうかについて御意見をお願いいたします。要は、これが意味のあるものであるかどうかということになると思いますけれども、いかがですか、追加しても問題ないですか。

○ 代田専門委員

すみません、よろしいでしょうか。生殖発生毒性試験はラセミ体の試験が 2 つほど入っております。もともと、ラセミ体と半分割体と、與語先生のコメントによりますと、基本的には同じ試験であるというふうに読み取ったんですが、そういうことでよろしいでしょうか。

○ 高橋評価専門官

基本的に、まず農薬のガイドライン上、農薬の原料とする原体で試験を行うというのがあって、今回この原体が半分割体ということなので、原則として恐らく半分割体でやらなきゃいけない。それから、活性のある部分が片方だけなので、ラセミでやると恐らく結果が半分になるということ、そこだけがちょっと留意点かと思います。

○ 代田専門委員

よろしいでしょうか。そうしますと、例えばここの評価書の参考資料で出ているように、無毒性量を半分の量にするのが推定は無毒性量というふうな考え方でもよろしいかと思うんですが。それで、その上でこの 2 つの試験を見てみますと、初めの 2 世代繁殖試験、ラットを用いた試験のほうなんですけど、こちらは若干問題があります。問題点と申します

のは、雄動物、雌動物を交配させているのですが、交配の確認が上手にどうもうまくいってなくて、対照群を含めてすべての投与群で交尾が確認されていない動物が出産をどんどんしていったという事実がございます。そうしますと、交尾ができたという交尾率はわかるわけですが、妊娠期間中の体重推移ははかられていないということで、データとしてはちょっと使えないんじゃないかなと。このデータよりも低いところでこちらの半分割体が行われていますが、半分割体の最高用量で影響が認められていますので、これを使わなくても評価ができるんじゃないかというふうに考えております。

それから、もう一つの発生毒性試験のほうなんですけど、こちらと同じ考え方でいくと、こちらはそれほど問題ないと思います。それから、用量的にはこちらの半分割体よりもやはり高い用量で行われた試験になっております。結果としては、半分割体で認められている影響がそのまま少し高い用量でも出てきているということなので、これを入れても入れなくても評価全体には大きい影響はないんじゃないかというふうに読みました。

以上です。

○ 西川座長

ありがとうございます。どっちでもいいなら、どうすればいいんでしょうかね。ほかに御意見ございますか。

これはあくまでも参考データとして入れるということでしょうか。

○ 高橋評価専門官

入れるとすれば、参考かと思います。

○ 西川座長

ですよね。でしたら、加える方向でいったらいかがでしょうか。反対の意見がないようでしたら、一応そのように進めたいと思います。ありがとうございます。

それでは、最後に食品健康影響評価について説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、49 ページでございます。

食品健康影響評価ということで、まずラットの体内運命試験の結果をまとめております。吸収率——すみません、5 行目、前の消し忘れの検体名が入っております。フルバリネートの吸収率は約 45% でございました。それから、排泄としましては、糞尿中から排泄されたということ。それから、根本先生からの主要排泄経路等、修文いただきまして、その理由としまして、13 行目のところから、この書きぶりがあると標識部位での違いで体内運命に差が生じるような印象を抱かせますという、詳細は個々のページで書いてあるので、食品健康影響評価はそこまで記述しなくてもよいと思いますというコメントを受けまして、削除をいたしております。それから、尿中は親化合物が認められず、主要代謝物としましては、tri の標識体では F、H、D、それから I の硫酸抱合体、それから ben の標識体のほうでは S の硫酸抱合体、それから Q、S 等が認められました。それから、糞中では親化合物が多くを占めております。

それから、15 行目から植物体内運命試験の結果でございます。いずれの植物においても、残留放射能の大部分は親化合物であり、可食部において 10% TRR を超える代謝物は認められなかったという結果でございました。

それから、残留試験の結果、最大値をまとめております。

それから、21 行目から毒性関係のまとめでございます。フルバリネート投与による影響は、主に体重増加抑制及び皮膚病変、脱毛、痂皮等に認められた。皮膚病変、通常ですと、余り食品健康影響評価の指標としないものなので、その理由を書いております。原因としては、このフルバリネートの搔痒感誘発作用によって、動物みずからが皮膚を傷つけたことが原因と考えられた。この搔痒感は動物代謝試験においてフルバリネート、ここは根本先生の後ほど 50 ページのコメントと関連するんですけれども、親ではなくて代謝物が皮膚へ比較的高濃度に分布したことから、経口的に吸収されたフルバリネートの関与が否定できないと判断したというふうに判断を書いております。それから、神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響及び遺伝毒性は認められなかった。それから、発生毒性試験、少し再考察を求めている部分もございますが、ラットの発生毒性試験で腰肋骨の発生、それからウサギでは骨格・内臓異常の発生が認められたが、いずれも母体毒性の見られる用量であり、無毒性量が設定されたと記載いたしました。

それから、以上の結果より、農産物中の暴露評価対象物質をフルバリネートと設定いたしました。

それで、すみません、ちょっとこの辺、全部修正できていないんですけれども、一番小さいもの、先ほどの審議の結果を受けますと、ラット 2 年間慢性毒性・発がん性併合試験の NOAEL 0.5 が最小値となると思います。それを 100 で除した 0.005 を ADI と設定したというふうにしております。

それで、代田先生からのコメント、もともと繁殖の NOAEL でしたのでこういうコメントをいただきましたが、少しこの辺含めて修文させていただきたいと思います。

それから、搔痒性に関して根本先生のほうからコメントをいただいております。搔痒感を誘起したためのひっかき傷と考えてよろしいのではないのでしょうかということで、その記述が必要だと思いますと。先ほど修文を反映しましたとおり、その原因としては本剤の代謝物ではないかということコメントいただきました。

それから、山手先生からのコメントでございますが、薬効としてかゆみを誘発する薬物なのか否かを含め、薬物の毒性作用に関する壊死性の皮膚炎等について検討する必要があるということで、コメントをいただきました。

ちょっとこの合成ピレスロイド一般がこういうものかというのが調べ切れなかったんですけれども、この剤はかなり農業場面で使用する際に搔痒性があるということで、かなりその防護装備をどうするかとか、そういった検討を過去してきているということだけはちょっと記憶しております。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、まず根本先生から動物体内運命試験について、主要代謝物経路は云々というところは不要ではないかということで、何か補足ございますか。

○ 根本専門委員

これについては別に、この文章を単純に読んだらそのように感じちゃうものですから、それよりはもうちょっとまとめて、尿及び糞中というふうにしたほうがいいんじゃないかということであります。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、続きまして……

○ 根本専門委員

その次は、代謝物という言葉を入れたのですけれども、原文はフルバリネートそのものなのですね。掻痒感を引き起こすものが何であるかというのがわからないので、代謝物というのを入れても、ちょっとこれも強過ぎると。何かわからないものですから。フルバリネートでも、親化合物そのものが掻痒感を起こすかどうかというのもわからない。ただいまの事務局の説明でいきますと、一般的に使っている人が掻痒感を起こすというふうに言う、共通する骨格としてはフェノキシベンジルアルコール部分が大体構造的に持っているのですよね。だから、多分代謝物ではないかなとは思いますが、まだ本体はわかりませんので、ここら辺をちょっとぼやかして書いたほうがよろしいのではないかと思います。

それで、掻痒感を引き起こしてひっかき傷をつくるというふうに最後に私コメントしましたが、これはどうしてかという、いろいろこれまでのデータを見まして、一番低かったのは、2年間のラットの発がん実験で、これ、41ページの表27になるのですけれども、ここで皮膚の病変というのは出てこないというか、雌で1カ所、2.5 mg/kgで、雄では書いてないのですね。どうしてかということ抄録のほうを見てみますと、191ページにそれが書かれておりまして、191ページにつめを切るという、そういうことを1週間に1回やったというのですね。そうすると、その次のページにあるように、13週までは皮膚の病変がずっとあらわれた。13週、90日間ですね。それ以降、皮膚の病変とはぐ一と減ってきちゃったという。そういうことがあるものですから、掻痒感を引き起こして、その結果、ひっかき傷による皮膚の病変じゃないかというふうなことで、最初のほうの要約ですか、そこら辺にもそういうことを、皮膚の病変はあらわれるのだけれども、そういうことで、原因としては掻痒感を誘起するものじゃないかなというふうに断っておいたほうがいいのではないかとということでコメントしました。

○ 西川座長

ありがとうございます。そうすると、代謝物ではなくて、どのように修正すればよろし

いでしょうか。

○ 根本専門委員

それはわからないのですけれども。原文で代謝物をつけないというのもあれなので……。

○ 西川座長

それともう一つ、山手先生から、アレルギーといいますが、これは皮膚感作性試験でも中等度の陽性反応が出ているということで、ちょっとそのあたり含めて、山手先生、御意見いただけますか。

○ 山手専門委員

そうですね。事務局のほうでこの剤に近いものが、人が使うときにそういうかゆみを覚えることがあるので気をつけなさいという注意があるということと、今、根本委員のほうからもありましたように、つめを切るとこの皮膚病変が減ったということを考えると、確にかゆみがあったのかなという気がいたします。その一方で、かゆみというのは、末梢神経に何か刺激が起きてかゆみが起きると同時に、逆に皮膚に軽い病変があつてそこにかゆみが出るということも否定はできないと思うんですよね。となると、その初期の皮膚病変というのは、ひょっとするとこの剤による何か皮膚毒性かあるいはアレルギー性の皮膚炎。

アレルギー性皮膚炎の可能性があったのは、皮膚の感作性試験で、普通、初期の惹起をしたぐらいではあるんですけれども、これをもう一度やっているんですね、再惹起を。それによってやはり皮膚の感作性が強く出たということも書いてありますので、そうになると、体内において何らかのこういう抗体反応物というようなものが皮膚に蓄積して皮膚病変を起こしているという可能性も、否定できないんじゃないかなという気がします。

これに関しては、もし可能でしたら、川口先生もずっと言われているんですけれども、各試験において皮膚の病変に関する考察が非常にわかりづらいというのを私自身も思っています、申請者もかゆみによるということを強調して、皮膚病変を二次的な変化ととらえようとしているんでしょうけれども、その一方で、そうでないような何かイメージを持っているんじゃないかなと。特にこの感作性の試験との関連ですね。そこら辺がはっきりしないということです、できれば本当にこれにかゆみがあるというデータ、先ほど言われた類似の剤を含めて調査してもらって、しっかりとしたかゆみの裏づけがあるのかということと、先ほど言ったアレルギー性という意味では、感作性試験と各急性、亜急性、慢性、発がん性の試験の皮膚病変との関連、それによる二次的な貧血による髄外造血とか、そういうものの関連、そこら辺をきちっと 1 つ農薬抄録の中に入れるべきじゃないかなと私は思うんですけれども。もし、それが申請者にいうことができるのであれば、そうしていただきたいと思うんですけれども。先ほど川口先生のほうから言われた考察が不十分ということも含めてですね。特に皮膚病変に関して。この皮膚病変を除けば、この剤というのはほとんど毒性がないんですよ、体重が減っているという意味で。そういう意味では、逆に言えば、この皮膚病変というのはもう少し病理発生を含めて、発生機序を含

めてきちっとしていただきたいというのが私の意見です。

○ 西川座長

ありがとうございます。合成ピレスロイド系の剤では皮膚病変が起こりやすいという、先ほど事務局からの説明があったと思うんですが、共通するメカニズムなんていうのはわかっているんですか。

○ 高橋評価専門官

一般的に、使用場面でむずむずするというような、いわゆる搔痒性と言っているものがあるというのは……

○ 西川座長

それは現象ですよ。そのメカニズムは。

○ 高橋評価専門官

までは……。

○ 西川座長

ということは、確かに皮膚病変が主たる毒性所見ということでありますので、そういう意味から考察をしていただくということによろしいですね、山手先生。

○ 山手専門委員

そうですね。それが ADI の設定根拠のラットの 2 年間の 1 mg/kg でしたかね、それをなぜとらないかということも非常に大事なポイントなので、聞いていただければと思うんですけども。

○ 西川座長

はい。じゃ、それは申請者に確認するということにしたいと思います。

以上で——はいどうぞ、廣瀬先生。

○ 廣瀬委員

神経毒性について、抄録を見ているとちょっと気になることが書いてあるので。

○ 西川座長

何ページでしょう。

○ 廣瀬委員

抄録 159 ページの用量設定の根拠というところがあるんですけども、これはかなり高用量で用量設定しているんですけども、その 4 行目ぐらいのところに「50 mg/kg の雄と 250 mg/kg の雌が重篤な中枢神経系の症状を示したため」というような所見が書いてあるのと、もう一つは、抄録 189 ページの「以上の結果から」の上のところに、「さきに実施された本剤のラセミ体によるイヌの慢性毒性試験において検討された神経系に対する障害あるいはそれを示唆する異常は、今回の試験において特に認められなかった」ということで、イヌの以前の試験というのが、さきに実施された試験というのを見てみても余りはっきりと神経毒性があるかないかということが書いてないので、この剤がイヌに対して神経毒性があるのかないのか、その辺を確認していただきたいということなんです。

○ 西川座長

ありがとうございます。確かにこれ、矛盾するような記載になっていますので、神経毒性があるかどうかについて申請者に確認するということにしたいと思います。ありがとうございました。

そうしますと、幾つか申請者に対する確認事項はありますけれども、特に ADI に影響するようなコメントはなかったように記憶しておりますけれども、それでよろしかったでしょうか、事務局。

○ 高橋評価専門官

ラット併合試験の 1 mg/kg の体重を、こちらでは影響としてとったので評価書としては問題ないかと思うんですけれども、申請者の考え方を確認するというのが 1 点あるかと思います。

○ 西川座長

にもかかわらず、EU とか米国でも同様に所見としてとっていますので、きょうの専門調査会ではそういう方針でいくと決定しましたので、その点について申請者が反論したとしてもそれは変わらないと思いますので、ADI が決定できるというふうに判断したいと思います。

本日の審議を踏まえて、フルバリネートの一日摂取許容量につきましては、ラットを用いた 2 年間の慢性毒性／発がん性併合試験における無毒性量である 0.5 mg/kg 体重/日を安全係数として 100 で除して 0.005 mg/kg 体重/日と設定することを、農薬専門調査会の審議結果案としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○前田評価調整官

確認をよろしいでしょうか。

○ 西川座長

どうぞ。

○前田評価調整官

先ほど廣瀬委員より神経毒性の件で御指摘があったんですが、それにつきましても、追加の件は、特に今回の件については安全係数 100 にプラス、追加するということは検討はされなくてもよろしいということで確認してよろしいでしょうか。

○ 西川座長

はるかに高い用量での神経毒性があるかないかのことで、追加の安全係数を考慮することは恐らくないと思いますので、神経毒性があるかどうかについてだけ確認したいと思います。

それでは、どうもありがとうございました。ADI は決定しましたが、本日の審議を踏まえ、幾つか抄録修正要求事項を出したいと思います。内容については事務局での整理後に確認したいと思います。

それでは、今後の進め方について事務局より説明をお願いいたします。

○ 高橋評価専門官

そうしましたら、すみません、こちらのちょっと評価書の不備等もございまして、修正箇所が多くなるかと思いますが、それらを盛り込みましたものをお送りさせていただきたいと思います。よろしくお願いいたします。

○ 西川座長

それでは、そのようにお願いいたします

以上でよろしいでしょうか。

その他事務局から何かございますでしょうか。

○ 堀部課長補佐

先生、本剤の取り扱いについて1点だけ確認をさせてください。

○ 西川座長

はい。

○ 堀部課長補佐

大分、抄録の修正等々、指摘事項があろうかと思いますが、先ほど ADI のほうは決定いただいたという状況になっております。今後の審議につきまして、フィジカルな会議を持つべきなのか、あるいはメールでの確認作業を経て幹事会にそのまま持ち込んでよいものなのかという点について確認をさせてください。

○ 西川座長

迅速に審議するという観点から見れば、個々の指摘事項に対してはメール等の対応でいけるかと思いますが、御意見ございますか。

○ 山手専門委員

私もそれでいいと思います。ADI はこういうふうに決まりましたので、幹事会へ上げていただいて。そのかわり、申請者とのやりとりの内容はメールで結構だと思います。

○ 西川座長

御意見ございますか。

ほかにないようでしたら、そのように対応はしたいと思います。

それでは、その他ございますか。

○ 堀部課長補佐

それでは、本日の剤に関しましてはそのように対応させていただきます。

あと、次回、今後の開催日程のお知らせのみさせていただきたいと思います。本評価第四部会につきましては、8月はお休みでございます。次回は9月5日月曜日、また月曜日開催で恐縮でございますが、9月5日月曜日を予定しております。お盆休み等々を挟みますので、評価書に関しては先生方になるだけ御迷惑をおかけしないように準備をさせていただければと思っておりますので、よろしくお願いいたします。

なお、それまでの間の幹事会でございますが、7月20日水曜日並びに8月10日水曜日の開催を予定しておりますので、西川先生、どうぞよろしくお願いいたします。

以上でございます。

○ 西川座長

ありがとうございます。

それでは、ほかにごいませんようでしたら、本日の会議を終了させていただきます。
どうもありがとうございました。