

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 152 回) 議事録

1. 日時 平成 25 年 5 月 17 日 (金) 13:58~15:30

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (フェンバレレート) に係る食品健康影響評価について

(2) その他

4. 出席者

(専門委員)

石川さと子専門委員、石川整専門委員、小川専門委員、寺本専門委員、天間専門委員、
頭金専門委員、福所専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山手専門委員、
吉田専門委員

(食品安全委員会)

熊谷委員長、三森委員

(事務局)

本郷事務局次長、山本評価第二課長、前田評価調整官、関口課長補佐、福永評価専門官、
渡邊係長、北嶋技術参与

5. 配布資料

資料 1 意見聴取要請 (平成 25 年 5 月 16 日現在)

資料 2 (案) 農薬・動物用医薬品評価書「フェンバレレート」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 皆様そろわれたようですので、少し早いですが、ただ今から第 152 回動物用医薬品専門調査会を開催いたします。

本日は、能美専門委員、山口専門委員、山崎専門委員、渡邊専門委員の 4 名の方が御欠席でございます。11 名の専門委員で進めていきたいと思っております。よろしくお願いいたします。

本日の会議全体のスケジュールにつきましては、お手元に第 152 回動物用医薬品専門調査会議事次第が配布されておりますので、ご覧いただきたいと思います。

それでは、議題に入ります前に、事務局より議事、資料等の確認をよろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 本日でございますが、議事等の確認の前に、事務局に組織の再編がございましたので、御報告させていただきます。

昨日付で評価課が評価第一課、第二課に分かれております。評価第一課は農薬、添加物、化学物質・汚染物質等を担当いたします。評価第二課は動物用医薬品、プリオン、微生物・ウイルス、肥料・飼料等を担当いたします。

また、勧告広報課と情報・緊急時対応課が合併いたしまして、情報・勧告広報課となっております。

この組織改編に伴いまして、勧告広報課長でございました山本が評価第二課長に就任をいたしております。また、評価課長でございました磯部が、評価第一課長となっておりますので、御報告させていただきます。

今お話ししましたとおり、動物用医薬品につきましては、評価第二課の所属となりますので、今後ともよろしくお願いいたします。

また、5 月に入りまして、本年もクールビズということで服装の軽装を励行させていただいておりますので、既に御案内をさせていただいているところでございますが、御協力をよろしくお願いいたします。

それでは、本日の議事、資料の確認等をお願いいたします。

本日の議事でございますが、農薬・動物用医薬品としての用途がございますフェンバレレートという外部寄生虫薬の ADI 等について御審議をいただく予定となっております。

また、議題としてその他がございます。

次に、資料の確認をお願いいたします。

資料といたしましては、先ほど座長から御紹介いただきましたが、本日の議事次第、委員名簿、それから座席表をつづっております 3 枚紙をお配りしております。また、資料といたしまして、資料 1 と 2 をお配りしております。

資料 1 はリスク管理機関からの意見聴取要請の状況とその審議の状況で、昨日現在のものをお配りしております。また、資料 2 としてフェンバレレートの評価書案をお配りしております。

また、平成 25 年 5 月 17 日開催動物用医薬品専門調査会参考資料としてフェンバレレート関係の文献、海外の評価書等をお配りしております。

また、部数が足りなくて申しわけないのですが、お二人に 1 冊、フェンバレレートの農薬抄録をお配りしております。

お配りしている資料につきましては、以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお知らせいただきますようお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、続きまして事務局から、「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成 15 年 10 月 2 日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

○関口課長補佐 それでは、本日の議事に関します専門委員の先生方の調査審議等への参加に関する事項でございますが、本日に議事につきまして、専門委員の先生方から御提出いただいております確認書を確認いたしましたところ、平成 15 年 10 月 2 日の委員会決定に基づきます調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する先生方はいらっしゃらないということでございますので、御報告させていただきます。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

提出いただきました確認書について相違はございませんでしょうか。ありがとうございます。

それでは、本日の議題 1 に入らせていただきます。動物用医薬品（フェンバレレート）に係る食品健康影響評価です。

それでは、事務局から説明、よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、御説明いたします。資料 2 の 6 ページをお願いいたします。

本日御審議をお願いいたしますフェンバレレートにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度の導入に伴い、暫定基準が設定された動物用医薬品の用途があるものでございます。また、このフェンバレレートは農薬の用途もございまして、そちらについても同時に評価依頼要請がなされているところでございます。

今回の審議に当たり、農薬が主な用途であるということで先に農薬専門調査会において審議を行い、本年 4 月 9 日の第 92 回農薬専門調査会幹事会において ADI の案が了承されております。

動物用医薬品専門調査会におきましては、主として動物用医薬品に関する記載、家畜に関する体内動態試験と残留に関する試験について御確認いただきまして、これらが ADI に影響するものでなければ両専門調査会から食品安全委員会に御報告させていただきたいと思っております。

まず、追記した家畜の薬物動態試験と残留試験について説明させていただき、その後、毒性試験、あるいは食品健康影響評価について御説明させていただきたいと思っております。

それでは、8 ページをお願いいたします。

要約に今回追記いたしました試験に関しまして 9、10 行目に色をつけて追記してございます。29 行目から専門委員のコメントとして、石川さと子先生からいただいているところでございます。

エスフェンバレレートという文言についてですが、「化学的純物質のもの、あるいは SS 異性体が主であるもの、そういった両方を指している可能性があるので区別したらいかがでしょうか」といただいております。

「事務局より」と記載しておりますが、毒性試験で明らかに SS 異性体単独を指すということが確認できるものについては記載を修正しておりますので、後ほど御説明させていただきます。

それでは、9 ページをお願いいたします。

フェンバレレートの対象の概要になります。用途としては殺虫剤でございます。

開発の経緯で、動物用医薬品に関する記述としましては、38 行目からになります。国内では承認はないのですが、海外では乳牛を含む牛における外部寄生虫の駆除を目的とした外皮用殺虫剤が用いられ

ているということでございます。

それでは、11 ページをお願いいたします。

安全性に係る試験の概要でございます。先ほどの光学異性体につきまして、11 行目から石川さと子先生からコメントをいただいております。「「典型的な」という文言があったほうがよい」ということですので、7 行目のところに追記させていただいております。

また、SS 異性体単独を指すものについては、先ほど御説明しましたように毒性試験について対応してございます。

異性体につきましてフェンバレレート、こちらが四つの異性体をそれぞれほぼ 1:1:1:1 の割合で含まれているものになってございます。エスフェンバレレートは、動物用医薬品の用途はないのですが、こちらは [2*S*, α*S*] というものが主体になっているものでございます。

25 行目から、標識の位置についてのコメントを石川さと子先生からいただいております。表のとおり、異性体、あるいはフェンバレレートに対する標識の位置の説明と文言の略称が記載されてございますが、通常、このように文言だけにしておりますので、このままとさせていただければと考えております。

次に、文言の追記としましては 15 ページをお願いいたします。全身オートラジオグラフィーについての試験をまとめてございますが、9 行目の後ろ「放射能のほぼ全てが SCN⁻」というところで、「「由来」があったほうがよい」ということで石川さと子先生から修文をいただいております。

それから、19 ページをお願いいたします。24 行目からイヌの試験がございますが、こちら誤記がございましたので、35 行目のとおり修正をさせていただいております。こちらの御指摘は、天間先生からいただきました。

それから、20 ページの 6 行目をお願いいたします。専門委員のコメントとして天間先生からいただいております。今回の実験動物の動態に関しまして「 $T_{1/2}$ 」という用語と、それからほかの部分で「消失半減期」という用語が使われておりまして、こちらの統一、整合性を図ったほうがよいのではないのでしょうかというコメントをいただいたのですが、血液、血漿中の半減期については「 $T_{1/2}$ 」を、動物の組織、植物体における半減期については「消失半減期」を用いるということで用語の使い分けをしてございますので、原文のままとさせていただければと思っております。

それでは、今回追記しました家畜の体内運命試験として、20 ページの 10 行目からになります。

まず、(1) の牛の試験でございます。牛にフェンバレートを単回局所投与した試験でございます。12 行目に「局所」としておりましたが、どこの部分の局所なのかわかりづらいという御指摘が佐藤委員からございまして、「(皮膚)」と追記をさせていただいております。

この試験の結果でございますが、投与 7 日後の血漿中濃度は定量限界未満ということです。

こちらは EMEA の英語を訳しているのですが、18 行目から松尾先生からコメントをいただいております。「投与 7 日後の」という記載については、原文を確認すると、「投与後 7 日間集められた血漿での」という意味ではないのでしょうか」という御指摘でございます。

こちらの原文が参考資料の 145 ページになりますので、お手数でございますが、訳について御確認い

ただけると幸いです。

参考資料 145 ページに 17 というパラグラフがあるのですが、そのすぐ上のパラグラフの下から 4 行目「The fenvalerate levels in plasma samples collected up to 7days after the application were below the limit of quantification」になります。「up to 7days」とあるので、「7 日後まで」という訳し方でいかがかと事務局としては思っているのですが、こちらについて御確認いただきたいと考えております。

14 行目の後半から牛における皮膚透過性について記載をさせていただいており、これは EMEA の原文のと通りの記載でございます。この記載でございますが、ほかの残留試験をみますと経皮投与の場合にある程度の残留が筋肉、肝臓、あるいは乳汁でみられておりますので、14 行目から 16 行目にかけての文言の妥当性はいかがでしょうかと事務局から専門委員の先生に御質問させていただいております。

28 行目から専門委員コメントでございますが、山崎先生、それから頭金先生からいただいております。それに伴いまして、皮膚透過性に係る部分は削除させていただきたいと事務局としては考えております。

次に、21 ページをお願いいたします。

(2) 乳牛①の試験でございます。こちらは混餌投与で行っておりまして、畜産動物における飼料中の農薬の体内運命をみている点で、既に農薬専門調査会で確認された内容でございますが、動物用医薬品専門調査会としては体重、投与期間が必要な情報と考えられましたので、それらについて追記させていただきます。

この混餌投与の結果でございますが、主要な代謝物として腎臓で O と E、肝臓で O、O-抱合体、E-抱合体がみられております。

脂肪中でも代謝物をみているのですが、ほとんどが未変化体フェンバレレートとして検出されております。

それから 15 行目から (3) 乳牛②の試験でございます。こちらは 4 日間混餌投与した試験でございますが、19 行目から 20 行目にかけての 2 行につきましては、乳汁中の残留の記述になってございました。したがって、事務局で原文を確認しまして、動態試験の記載として乳汁中へ「排泄」という記述に修文させていただいております。こちらにつきまして、この修文内容いかがでしょうかと御質問させていただいたのですが、25 行目にありますように頭金先生からコメントをいただいております。

修文した内容としましては、乳汁中の総排泄率は、5、15 mg/kg 混餌投与群のそれぞれで 0.44 及び 0.64%で、乳汁中排泄は少なく、糞中排泄は 25%と多いということでございます。

それから、27 行目から (4) 鶏の混餌投与の試験でございます。内容としましては、体重について追記をさせていただいているところでございます。

結果でございますが、33 行目にありますとおり脂肪、卵黄中の主な成分は未変化体フェンバレレートということでございます。

また、2 種類の標識を使ってこの試験は行われておりますが、いずれも主要な成分はフェンバレレートであること、それから代謝物 O が卵黄中にみられております。肝臓中にも O、それからその抱合体

がみられております。標識体における各残留の放射能濃度は表 7 にお示ししたとおりでございます。

次に、追記させていただきましたのが、残留試験で、37 ページになります。

当初、畜産物残留試験は「作物等残留試験」に記載されておりましたが、今回追記するに当たり、試験が多いということもありましたので項目分けを行って、8.として畜産物残留試験を新たに項目立てさせていただいております。

また、今回追記しました試験の取り扱いについては、「事務局より」と 37 ページの 19 行目から追記をさせていただいております。今回の残留試験については、系統、性別、あるいは用いた動物数が不明な試験がございまして、農薬専門調査会では参考資料として扱っております。したがって、今回、動物用医薬品専門調査会でも同様の扱い方でよろしいかということ動態御担当の先生方に御質問させていただいているところでございます。

28 行目のところに「専門委員コメント」ということで、頭金先生と山崎先生からコメントをいただいております。

②が山崎先生からのコメントですが、「緑部分は残す」というのは、緑部分を残したまま、含めたまま試験として記述していたほうがよいということですので、これを受けまして「＜参考資料＞」と記載して、評価書案にはそのまま残すことにさせていただいております。

まず、35 行目から（１）牛の混餌投与の試験でございます。①として乳牛の試験でございますが、これは 14 日間混餌投与を行って、その後、休薬を 7 日間しているものでございます。乳汁中の残留量をみてございますが、結果は表 20 にお示ししております。休薬である無添加飼料投与期間中でございますが、休薬 1 日で 2 頭に検出されております。しかし、値は検出限界付近であったということでございます。

それから、38 ページの 5 行目から②の乳牛の試験でございます。こちらは 21 日間の混餌投与を行った試験でございます。最終投与 24 時間後における可食部組織中の放射能濃度は 0.01 $\mu\text{g/g}$ 以下、乳汁中の濃度は 0.001～0.002 $\mu\text{g/g}$ という値となっております。

14 行目からは、（２）として牛の単回経皮投与の試験でございます。

①の試験は組織中残留をみている試験でございます。系統、性別、頭数が不明なため、「＜参考資料＞」と追記をさせていただいております。投与 90 日後の肝臓、筋肉、これらを除き、ほかの組織では 5 ng/g 未満ということでございます。

修文につきましては、頭金先生からいただいております。

また、事務局から 23 行目の②にあります、「乳牛」と原文には明確な記載がなかったので、原文の文章の前後の関係から「乳牛」という形で記載しましたと御連絡しているのですが、29 行目からありますとおり、頭金先生からは「乳牛と判断できるのでしょうか」というコメントと、山崎先生からは「了解します」というコメントをいただいております。

確かにどのような趣旨で使われているかというのがこの試験の場合は不明ですので、単に「牛」という記載に修正させていただいております。

それから、33 行目からは乳牛を使った乳汁中の残留をみている試験でございます。こちらは単回の

噴霧投与の試験でございます。残留は乳脂肪のみでみられたということで、表 21 にお示ししているとおりでございます。

表 21 の投与群の溶液の値が JMPR の原文ですと 1%及び 2%ということで、本文と異なっておりまして。そこで、その扱いについて事務局からお問い合わせさせていただきましたが、「0.1、0.2 でよいでしょう」というコメントを頭金先生と山崎先生からいただいております。

それから、18 行目からは③で、同じく乳牛の乳汁中の残留をみた試験でございます。

こちらは泌乳牛に単回噴霧投与を行っている試験でございますが、24 行目でございますように GLP に従い実施されていないこと、それから測定方法が適切に検証されていないということで、EMEA ではこの試験の信頼性保証は低いと報告してございます。そのため、この試験の扱いについてどのようなしたらよいのでしょうかということを 28 行目から「事務局より」とお伺いしておりまして、32 行目から専門委員の先生方からコメントをいただいているところでございます。

頭金先生からは、「参考データ、もしくは削除でよいのではないのでしょうか」というコメントをいただいておりますが、山崎先生からは「このまま残したほうがよいのではないか」というコメントをいただきましたので、参考資料としてこのまま残させていただきたいと考えております。

それから、37 行目から④乳牛における乳汁中残留の試験でございます。こちらは単回塗布投与で行っております。乳汁中濃度は、投与 3 日後以降に最高となっておりますが、投与 24 日後では 0.01 µg/g まで漸減しているということでございます。

40 ページの 6 行目から「事務局より」と記載させていただいていまして、この試験についても原文では何の動物を使ったのかということが明確な記載がされておりました。ただ、原文の前後の文章、あるいはフェンバレレートが乳牛に使用されるということを踏まえまして、「乳牛」と 39 ページの 38 行目のところにありますように追記をさせていただいております。

これにつきまして御確認をお願いしましたところ、13 行目にありますとおり「専門委員コメント」ということでコメントをいただいております。

17 行目からは、(3) 牛の反復経皮投与の試験でございます。

①の試験は乳牛に噴霧投与を 1 回あるいは 2 回行っている試験でございます。脂肪中濃度を表 22 にお示ししているところでございます。それ以外の組織である肝臓、腎臓、筋肉では、いずれの時点においても定量限界未満という結果でございます。

こちらの修文につきましては、天間先生からいただいております。

それから、34 行目から②乳牛の試験ですが、こちらも組織中残留をみた試験でございます。泌乳牛に週 1 回間隔で 3 回噴霧投与してございますが、こちらは系統及び頭数が不明ということで参考資料と追記させていただいております。結果でございますが、腎周囲脂肪中濃度が投与 56 日後でも 120 ng/g で検出されておりますが、ほかの可食組織につきましては検出限界以下ということでございます。

また、③ということで 41 ページの 8 行目から、こちらも組織中残留をみている試験でございます。こちらも同じような方法で噴霧投与を行っておりますが、腎脂肪中濃度が投与 7 日後で 120 ng/g みられておりまして、それ以外の可食組織については検出限界以下という結果でございます。

こちらの試験は最初、上の試験と一つの試験項目として記載していたのですが、上の試験が系統及び頭数が不明で参考資料の扱いとなるため、新たに項目分けをさせていただいております。

19 行目からは、④乳牛の組織及び乳汁中残留の試験でございます。こちらについては、系統及び頭数が不明なため参考資料とさせていただいております。噴霧投与で行われておりますが、筋肉中濃度は 0.01 µg/g 以下であり、皮下脂肪中の最高濃度は 3 回投与 7 日後にみられたという結果でございます。また、乳汁中残留もみておりまして、乳脂肪中では投与数日後に最高濃度に達するという結果でございます。

31 行目からの⑤の試験は、同じく乳牛で組織及び乳汁中残留をみておりまして、同じように週 1 間隔で 3 回噴霧投与を行っております。脂肪中に最大 0.2 µg/g までの残留がみられております。

また、この試験と同じような方法が 42 ページの最初に記載されております。脂肪中濃度は最終投与数日後で最高に達し、その後一次速度論的に消失したということで、半減期は 10.5 日ということでございます。また、乳脂肪中濃度も最終投与 3 日後に最高に達しておりまして、半減期は 4.5 日となっております。こちらの修文につきましては天間先生からいただいております。

14 行目からは、⑥、乳汁中の残留をみた試験でございます。こちらは、泌乳牛に局所投与しておりまして、先ほどと同様に「(皮膚)」を追記させていただいております。全乳中の濃度をみておりますが、5 回投与してその 4 日後においては 0.20 µg/g 以下に低下しております。

24 行目からも⑦、乳牛の試験でございます。同じように 3 回噴霧している試験でございますが、こちらは同じように最終投与 3 日後に最高濃度に達しているという試験でございます。

また、34 行目からも⑧の試験で、乳汁中残留をみております。こちらは 14 日間隔で 3 回噴霧投与した試験でございますが、最終投与 21 日後以降には 0.2 ng/g 未満に低下したということでございます。

43 ページの 6 行目から (4) 羊の試験となります。こちらは混餌投与でございます。腎臓、肝臓、脚筋肉、脂肪での残留をみておりますが、脂肪中の残留が最大であったということ、それから異性体の比率ですが、(2*RαS*, 2*SαR*) 異性体の方が速く代謝されるということが記載されております。

16 行目からは、(5) 羊の経皮投与の試験でございます。ポアオン投与した試験でございますが、筋肉、腎臓、肝臓ではいずれも 0.03 µg/g 未満で、脂肪では残留が記載のとおりみられてございます。

26 行目からは、(6) 鶏の混餌投与の試験でございます。こちらは単回の強制経口投与で行われておりますが、脳を除く各組織中濃度の最高値が 1.0 µg/g 以下、脳中濃度は投与後 7 日間で 4.0 µg/g に上昇し、15 日間持続しております。卵黄、卵白の最高濃度は 4 日から 5 日後にみられておりますが、6 日後までには投与前の濃度に低下したということでございます。

44 ページの頭からも (7) として、鶏に経皮投与をした試験でございます。2 回噴霧投与しておりますが、卵中濃度は 1 回投与で投与 6 日後に、2 回投与では投与 8 日後に最大に達しております。消失半減期が 22 日ということですが、主な薬剤の蓄積組織は皮膚及び脂肪ということでございます。

9 行目からは (8) 豚、肉用鶏、それから産卵鶏における混餌投与の試験でございます。可食部位への移行としましては、表 23 にお示ししております。豚の肝臓、それから肉用鶏の肝臓、筋肉では 10 mg/kg 投与群でも検出されませんが、脂肪においてはある一定以上の濃度を添加すると投与量に相関し

た残留がみられるということでございます。

まず、動物用医薬品に関する残留試験までとなります。御確認お願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

ただ今事務局から、農薬・動物用医薬品「フェンバレレート」評価書案についての説明をいただきました。

このフェンバレレートは農薬としての用途のほか、海外では動物用医薬品としての用途があるということで、農薬としての評価のほか、動物用医薬品として評価が必要となっているものです。フェンバレレートにつきましては、既に農薬専門調査会で審議が終了し、ADI が設定され了承されております。

このような複数の用途を持つ案件につきましては、まず主な用途の調査会で ADI を設定する。そして、もう一方の調査会ではその結果を受けて確認するといういわゆるリレー審議ということになっているということです。動物用医薬品に関する試験データとして、今御説明がありましたが、家畜の体内薬物動態試験及び残留試験が評価書案に追記されているということです。本専門調査会におきましては、主にこれらのデータを中心に確認して審議していきたいと思っております。

ADI の設定に関しましては、農薬専門調査会で詳細に審議が行われておりますので、この調査会では同じ作業を繰り返すということではなく、農薬専門調査会で了承された内容について全体的に確認を進めていきたいと思っています。

それでは、評価書案にお戻りいただきまして、まず最初は、8 ページになるでしょうか。こちらに石川さと子先生の御意見で、「エスフェンバレレート」は SS 異性体のみを表す場合に、それが分かる表現が適切ではないかという御意見ということで、これを受けて事務局で主に毒性試験を中心に SS 異性体のみを示すことが分かるように修正したということです。これから進みます評価書案の該当部分を確認していただければと思います。ありがとうございました。

続きまして、11 ページになるでしょうか。こちらコメントを石川さと子先生からいただいておりますが、構造式を載せたほうがわかりやすいという御意見ですが、通常このような記載をしているということで御了解いただきたいと思います。

続きまして、幾つか修文がありますが、20 ページからが今般の追加試験となります。畜産動物体内運命試験ということで、こちらに関しまして頭金先生、山崎先生を中心に御意見をいただいております。

20 ページのところで検討しないといけないところが一点ありました。松尾先生から、投与 7 日後の血漿中濃度、これは原文の英文にそのまま従えば「投与後 7 日までの」という表現が適切かなという御意見ですが、いかがでしょうか。英語の表現の解釈ですが、御意見をいただきたいと思います。

○松尾専門委員 ネイティブでないのではわからないのですが、多分、集めてきて測った結果ということであろうと思います。その結果として次の文が出てきているのではないかなと思うので、それでみたときにどれだけ検出されるかということで、吸収も悪かったなという答えを出しているのかなと思ったのです。

○山手座長 それでは、事務局から提案していただきました「投与 7 日後までの」という表現でよろしいでしょうか。そういう御提案でしたね。

○福永評価専門官 「投与 7 日後」の後ろに「までの」と追記修正させていただければと思います。

○山手座長 よろしくをお願いします。これに関しまして、よろしいでしょうか。

また、ここの修文に関しまして、山崎先生と頭金先生の御意見をいただいておりますが、これは特に、これで結構ですね。

○頭金専門委員 この部分では EMEA の判断を削除しておりますので簡単に御説明させていただきたいと思います。この実験では、フェンバレレートを経皮投与して血漿中濃度を測定し、フェンバレレート、いわゆる未変化体が検出されなかったということを根拠にして皮膚透過性が極めて低いという判断を EMEA はしております。

ところが、一方におきまして、13 ページの表 2 のほうは薬物動態学的パラメータをみていただきますと、未変化体のフェンバレレートと代謝物のそれぞれの血液中の濃度を測定しています。この表の例えば AUC をみていただきますと、20 倍ぐらい代謝物のほうが高濃度になっておりまして、すなわち血漿中では未変化体よりも代謝物のほうが多く検出されることを示しています。以上の結果を考えますと血漿中ではたとえもしフェンバレレートが吸収されていたとしても、血漿中では未変化体は検出されにくくて代謝物だけになっているというようなことが考えられますので、単に未変化体が検出されないという実験結果からだけでは皮膚透過性が低いという根拠にするには弱いのではないかと考えております。以上の理由でこの部分の EMEA の判断を削除すると判断しました。

以上です。

○山手座長 ありがとうございます。

ただいまの御説明、ほかの専門委員の先生方から御意見等ありますでしょうか。

○小川専門委員 そうすると、血漿中濃度というところにフェンバレレートの未変化体のみで、変化したものは含まれていないということがわかるような記載にしたほうがよろしいですか。この文章だけで十分ということであればよいかと思ったのですが。

○頭金専門委員 具体的にどのようなご指摘でしょうか。

○小川専門委員 「投与 7 日後のフェンバレレートの血漿中濃度は」という言葉がよいのではないのでしょうか。

○頭金専門委員 これは未変化体しか測っておりませんので、小川先生のおっしゃったように「血漿中濃度」は未変化体であるフェンバレレートの血漿中濃度を意味しています。

○小川専門委員 それがわかるような記載をしたほうがよいのかなと少し思ったのですが。

○山手座長 「血漿中」の前に「未変化体の」という言葉を入れるということですか。

○頭金専門委員 未変化体というか、「フェンバレレートの」という言葉を入れるという御意見、それはそのとおりだと思います。

○山手座長 確かに上とはつながりますが、入れておいたほうがわかりやすいと思いますので、お願いいたします。「フェンバレレートの血漿中濃度」ということでお願いします。

ほかにいかがでしょうか。

ないようでしたら、次の 21 ページですが、乳牛の①、②の試験です。特に②で事務局から、動態を

中心に記載がなされたということですが、これについては頭金先生、了解したということでよろしいでしょうか。

○頭金専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして、21 ページの鶏の試験ですが、こちらに関しましても、よろしいでしょうか。

それでは、少し飛びますが、37 ページ以降です。37 ページから先ほど御説明いただいた 44 ページまでになります。18 行目からの畜産物残留試験、こちらに関しましては、事務局から動物の種類、あるいは動物数がわからないもの、あるいは実際、どういう動物を使ったのか不明なもの、これらに関しましてどのような取扱いをしましょうかという御質問でしたが、基本的には系統、性別がわからないという記載を残して参考資料にするという御提案です。

頭金先生、山崎先生からは、削除しても問題ないということと、残してもいいという御意見が来ていますが、これは事務局案としては、参考資料として扱うとのことですが、そのような方向でよろしいでしょうか。

○頭金専門委員 はい、結構です。

○山手座長 ほかにどなたか御意見ないでしょうか。

ないようでしたら事務局案として、性別、系統、数が明確でないものについては参考資料として扱うということとします。

それでは、37、38 ページですが、これに関しましては全体の流れで乳牛ではないかという事務局の判断でしたが、牛とするということで御理解いただきたいと思います。

それでは、全体として畜産物の残留試験、牛、乳牛と続きますが、単回投与あるいは 40 ページからあります反復の投与、この辺のデータ記載方法に関しまして御意見がありましたらお願いしたいと思います。44 ページの豚、肉用鶏、産卵鶏というところになりますが、代謝、臓器での残留性になります。

頭金先生、何か御意見があればいただきたいのですが。

○頭金専門委員 残留試験については、先ほどの参考データも含めまして、多数の試験が実施されております。概要としては、フェンバレレート的主要な残留部位は脂肪になります。脂肪につきましては、最も典型的なデータが 40 ページの表 22 にあります。それから、乳脂肪は 39 ページの表 21 というところに記載されております。この二つがフェンバレレート的主要な残留部位というように考えられるということです。

それから、幾つか事務局から検討事項ということが示されておりますが、先ほど事務局より説明があったとおりの修正でよいと考えております。

以上です。

○山手座長 ありがとうございました。

今、頭金先生のほうからコメントというか全体の説明をいただきましたように、乳牛、羊もそうですが、脂肪での残留が多いということ、また乳汁中にも残留があるという御説明だと思えます。

また、個々、事務局から意見を求められていますが、それについては御了解を得ているというコメントをいただきました。そのほかの先生方で、個々に関しまして御意見等ありましたらお願いいたします。

○三森委員 一点よろしいですか。39 ページの 25 行目のところですが、参考資料になって、GLP に従って実施していないということですね。25 行目の「EMEA では、この試験の信頼性保証は低い」とは少しおかしいと思いませんか。「信頼性は低い」ではないですか。

○山手座長 ありがとうございます。

そうですね、「信頼性保証」ということはないですね。「信頼性は低い」という形で修文させていただきたいと思いますが。ありがとうございます。事務局、修正をお願いいたします。

ほかにいかがでしょうか。

それでは、ないようでしたら、続きまして毒性試験からですね。

既に農薬専門調査会で審議されていますので、要点ということになると思いますが、御説明よろしくをお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、引き続き毒性試験以降について御説明させていただきます。

先ほどの異性体の表記につきましての修正ですが、まず 50 ページをお願いいたします。

50 ページで、②のラットにおける急性神経毒性試験ということでエスフェンバレレートを用いた試験がございます。こちらの試験はエスフェンバレレートの原体を用いて実施しているのですが、そのうちの SS 異性体の純度が不明であることがわかるようにこのような表記に修正をさせていただいております。

それでは、51 ページからが亜急性毒性試験でございます。

①、②としてマウス、イヌを用いました 90 日間の亜急性毒性試験が行われておりまして、それぞれ無毒性量が得られてございます。

③としましては、ラットの 90 日間の亜急性神経毒性試験が行われておりますが、亜急性神経毒性に対する無毒性量として 26 行目から 27 行目にかけて、NOAEL が得られております。

それから、53 ページ、お願いいたします。

53 ページの 13 行目からは、(2) エスフェンバレレートにおける亜急性毒性試験でございます。

ラットを用いた 90 日間の試験が 2 試験、マウスを用いた試験が 1 試験行われておりまして、それぞれ NOAEL が得られております。

54 ページの 11 行目には、先ほどの異性体の関係で表記を修正させていただいております。

また、55 ページからは、ラットを用いました亜急性神経毒性試験が行われておりますが、こちらに関しましては 2 試験行われておりますが、それぞれ無毒性量が得られております。

幾つかの亜急性毒性試験関係では肉芽腫性の変化がみられてございますが、そちらの作用機作等に関しましては、その他のところで検討しておりますので、後ほど御説明させていただきます。

56 ページからは、13. として慢性毒性試験及び発がん性試験が行われてございます。

13 行目から (1) フェンバレレートを用いたイヌの慢性毒性試験が行われておりますが、こちらにつきましても無毒性量が得られております。

27 行目からは、ラットを用いた 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験が行われていまして、これにつきましては NOAEL が得られているとともに、発がん性は認められないという結果でございます。

57 ページの 11 行目から、これが 2 年間の発がん性試験が行われております。皮下の紡錘形細胞肉腫というものがみられておりますが、こちらにつきましては試験に用いた雄のラットの自然発生率が 0～6%認められるということ、対照群の発生がなかったこと、発生部位が異なること、発生型に一貫性がない、このようなことを含めて検体投与の影響ではないという判断がなされております。最終的に、この試験からは発がん性は認められなかったとしております。

また、28 行目から SD ラットを用いた発がん性の総合評価を行っております。②と③の試験を合わせた試験のまとめでございますが、NOAEL がそれぞれ 250 ppm、発がん性は認められないという結論になってございます。

57 ページの 33 行目からは、④として同じくラットを用いた 2 年間の発がん性試験が実施されております。この試験では、ラットに精巣の腫瘍がみられております。頻度につきましては、次の 59 ページの表 41 に記載されてございますが、精巣間細胞腫、こちらは用量相関性はないものの 500 ppm 投与群以上で有意に増加したこと、前がん病変である精巣間細胞過形成の発生頻度は有意に減少したということでございます。

こちらにつきましては、用いられたラットの系統が Fischer344 系と自然発生病変の発生状況が極めて類似していて、精巣間細胞腫の発生も F344 系と同様に 19 か月以上の加齢に伴って急速に増えるということが文献上報告されております。

また、この試験における腫瘍の有意な増加の原因というのは、対照群における発生頻度が低いということ、それから最終死亡率には有意差がないが、500 ppm 投与群以上の死亡率が対照群に比べて低かったということで、こういったことが原因で有意差が出てきてしまったのではないかとということでございます。

このラット精巣腫瘍の発生機作については、またその他の事項のところで検討されておりますので、後程、御説明させていただきます。この試験においては、無毒性量が得られておりまして、最終的に発がん性は認められなかったとしてございます。

59 ページ 4 行目から、こちらでもマウスを用いた 20 か月間の慢性毒性/発がん性併合試験が行われていまして、無毒性量が得られているとともに、発がん性は認められていないという結果となっております。

60 ページから⑥、マウスを用いました 18 か月間の発がん性試験でございます。この試験につきましては、一群当たりの匹数が現行の試験ガイドラインと比べて不足しているということでございますが、5 行目にありますとおり農薬専門調査会では発がん性の評価は可能という判断をしてございます。したがって、赤字で「動物用医薬品専門調査会」とありますように、農薬専門調査会の判断を追認していただく必要がございますので、こちらにつきまして御確認をお願いしたいと思います。

この試験における無毒性量は得られておらず、LOAEL が求められている状況でございます。発がん性は認められなかったという結果になってございます。

61 ページをお願いいたします。こちらは⑦、マウスを用いました 2 年間の発がん性試験でございます。こちらでも腫瘍病変が認められなかったということで、無毒性量は得られております。それから、発がん性も認められないとなっております。

こちらは先ほどの 18 か月間発がん性試験のほかにもマウスを用いた慢性毒性の併合試験等を総合的に勘案した結果ということで、61 ページの 18 行目からまとめを記載してございます。50 ppm 以上投与群でリンパ節等に肉芽腫等が増加したということで、NOAEL を 30 ppm とまとめております。

それから、62 ページの 3 行目から、これはエスフェンバレレートを用いた試験でございます。1 年間のイヌを用いた慢性毒性試験でございますが、NOAEL が得られております。

また、②としましてマウスを用いた 18 か月間発がん性試験がございます。こちらは死亡率について、19 行目から 21 行目ありますとおり、自傷ということで 150 ppm 投与群で生存率が低下してございます。

26 行目に「JMPR では」とございますが、JMPR では発がん性の評価は 150 ppm 投与群では低い生存率のため困難であったが、35 ppm 投与群の発がん性はないと結論してございまして、この結論につきまして農薬専門調査会でその判断を支持してございます。動物用医薬品専門調査会におきましても同様に支持、追認をいただけるかどうか御確認をお願いいたします。なお、NOAEL も得られておりまして、この試験における発がん性は認められないという結果になってございます。

63 ページをお願いいたします。14. 生殖発生毒性試験でございます。(1)としてフェンバレレートを用いた試験でございますが、①の 3 世代繁殖試験(ラット)、こちらが ADI の根拠となっている試験でございます。

混餌で行われておりまして、無毒性量が親で 25 ppm、児動物で最高用量の 250 ppm、繁殖能に対する影響は認められなかったとなっております。

無毒性量の ppm の後ろにあります角括弧に脚注 13 とございます。脚注 13 には、申請者が算出した検体摂取量とございますが、ppm の換算値につきましては、JMPR のガイダンスに基づいた値として算出されております。この算出方法につきましては、既に農薬専門調査会でも議論されて問題ないという判断がなされておりますので、こちらにつきましても御追認いただければと考えております。

また、②としてマウスを用いた発生毒性試験、③としてウサギを用いた発生毒性試験が行われておりますが、マウスでは繁殖能の検査でも問題はないということ、それから両試験で無毒性量が得られておりまして、催奇形性も認められないという結果になってございます。

64 ページの頭から、(2) エスフェンバレレートの生殖毒性関係になります。ラットを用いました 2 世代繁殖試験が行われておりますが、NOAEL が得られております。繁殖能に対する影響は認められておりません。

また、ラット、ウサギをそれぞれ用いた発生毒性試験が行われていますが、同様に NOAEL が得られていること、それから催奇形性は認められなかったという結論になっております。

33 行目からは、15. 遺伝毒性試験でございます。

こちらはフェンバレレート、エスフェンバレレート、それから代謝物を用いた遺伝毒性試験がそれぞ

れ各種行われております。結果につきましては、表 49 から表 51 にまとめてございますが、すべて陰性ということですので、フェンバレレート、それからエスフェンバレレートにつきましては、遺伝毒性はないという判断がなされております。

67 ページをお願いいたします。16 行目から (2) としまして、肉芽腫の発現機作の検討とがなされております。

①では、フェンバレレート異性体の動物体内における動態をみてございまして、マウス及びラットにフェンバレレートの 4 種の光学異性体を投与、あるいはマウスに 3 種の光学異性体を混餌投与してそれぞれの主要臓器及び組織中の放射能濃度をみてございます。

結果は表 52 にお示ししておりますが、ラット、それからマウスの組織中に残存する放射能について、 $[2R, \alpha S]$ 体がほかの異性体に比べて全般的に高い傾向を示したということでございます。また、臓器としまして、副腎、肝臓、腸間膜リンパ節で高いという結果でございました。

マウスに 2 週間混餌投与した場合は $[2R, \alpha S]$ 体の場合ですと、組織中に脂溶性の代謝物が検出されたということでして、こちらは構造推定をしましたら、代謝物 O とコレステロールとのエステル縮合体 (O・コレステロールエステル) とございますが、こちらが同定されております。

また、68 ページの 19 行目から、こちらは異性体の肉芽腫形成に対する影響が調べられてございます。マウスに異性体の混合物、あるいはフェンバレレートを最大 12 か月間混餌投与しているものでございます。

また、マウスには先ほどの O・コレステロールエステルの $[2R]$ を静脈内投与して病理学的検査を行っております。

結果でございますが、69 ページの 6 行目にありますように $[2R, \alpha S]$ 体では、低用量でも肉芽腫が認められております。また、膜結合性の結晶様構造物が肝臓、それからリンパ節の単核食細胞、巨細胞等の細胞質内に認められたということでございます。

また、 $[2R]$ ・O・コレステロールエステルを静脈内投与したマウスの場合には、フェンバレレート由来の肉芽腫とほぼ同様の肉芽腫病巣というものが認められたという結果でございます。

15 行目から「したがって、」とありますが、フェンバレレートの各試験で観察された肉芽腫等の原因物質というものは $[2R, \alpha S]$ 異性体の特異的代謝物である O・コレステロールエステルであることが示唆されたとございます。

修文につきましては、山手先生からいただいております。

19 行目からは、光学異性体の加水分解性をみた試験でございます。マウスに光学異性体の標識体を投与して尿及び糞中における代謝物の分析をしております。また、それぞれの臓器から調製したマイクロゾームの画分あるいは血漿における代謝物といったものも確認をしております。

結果でございますが、尿中の主要代謝物というものは全ていずれの異性体も O、P、このようなものがみられておりますが、 $[2R, \alpha S]$ 体だけが O・コレステロールエステル体が検出されているということでございます。

また、*In vitro* の試験でございますが、立体選択性というものが腎臓、脾臓、脳というところで示さ

れておりまして、[2R, αS] 体のみが加水分解したということでございます。

結論としまして、35 行目からになりますが、肉芽腫の発現機作検討の結果からは、フェンバレレート投与した各試験で認められた肉芽腫は [2R, αS] 体から立体選択的な加水分解により生成した O-コレステロールエステルが腸間膜リンパ節及び肝臓等に比較的高い濃度で存在したことにより誘発されたことが示唆されたとなっております。

70 ページをお願いいたします。

(3) としまして、ラットでみられました精巣腫瘍の発現機作の検討でございます。

まず、こちらの試験でございますが、ラットにフェンバレレート、またはエスフェンバレレートを餌投与しまして、血清中のホルモン濃度をみております。結果としましては、18 行目にありますが、臓器重量、病理組織学的検査における検体投与の影響は認められなかったこと、それから血清中の黄体形成ホルモン、LH、TES 濃度に対する影響も認められていないことから、この 6 か月間の投与では精巣間細胞腫瘍発現の前段階となる内分泌系の生理的恒常性に影響を及ぼさないという結果でございます。

また、(4) として、ヒトのステロイドホルモンレセプターに対する影響をみてございます。

エストロゲンレセプターα、それからアンドロゲンレセプター及びプロゲステロンレセプター、これらに対する影響をみておりますが、結果としまして 71 ページの最初にございますが、結合しないことからホルモン様活性又はホルモン阻害活性というものを示さないことが示唆されてございます。

(5) としましては、アンドロゲンレセプター及びエストロゲンレセプターを介した *in vivo* の評価試験を行っておりますが、精巣を摘出したラット、あるいは卵巣を摘出したラットを用いてそれぞれのアッセイが行われております。

結果でございますが、フェンバレレート及びエスフェンバレレートは、抗アンドロゲン作用、アンドロゲン作用、エストロゲン作用を示さないことが示唆されたと 29 行目から 31 行目にかけてございます。

最終的な精巣腫瘍の発現機作の検討につきましては、33 行目からまとめてございます。500 ppm 投与以上の精巣間腫瘍の増加については、血中 LH の持続的な増加やアンドロゲン作用によるものではなく、対照群における発現頻度が低かったこと、500 ppm 以上投与群において生存率が高かったことが原因ということ、SD ラットを用いたフェンバレレートの発がん性試験では、同じ腫瘍の増加は観察されていないことを踏まえまして、ラット精巣に対する発がん性はフェンバレレートにはないという結論をしております。

73 ページをお願いいたします。食品健康影響評価になります。

黄色の色をつけさせていただいたところが、動物用医薬品の関連として新たに追記した部分でございます。

後ほど、評価に関するところでエスフェンバレレートについてもございますので、少し詳しく説明させていただきます。

まず、6 行目からでございますが、フェンバレレートのラットを用いた動物体内運命試験の結果から尿中の主要代謝物は O、あるいは糞中の主要成分は未変化体のフェンバレレートというような動態が示されております。

同様に、12 行目からエスフェンバレレートの実験動物体内運命試験について述べておりますが、エスフェンバレレートの吸収、それから組織分布、代謝及び排泄パターンはフェンバレレートとほぼ同様という判断でございます。

15 行目からは畜産動物の体内運命試験について記載しておりますが、こちらにつきまして各組織で移行した放射能の主な成分というのは未変化体であること、それから肝臓、腎臓等でみられる代謝物については O、E、K とそれらの抱合体であるということが示されてございます。

また、18 行目の後半から 20 行目にかけて皮膚透過性について追記をしていたのですが、先ほどの審議を踏まえたこともございまして、削除とさせていただきます。また、山崎先生からも削除の御指示をいただいているところでございます。

34 行目をお願いいたします。こちらが畜産物の残留試験の結果をまとめた記載でございます。それぞれ「ブロイラー」とありましたが、「肉用鶏」という文言に修正させていただいているところでございます。また、投与経路についても、経皮投与の結果を追記している箇所もございますので、「混餌投与による」と文言を追加させていただいております。まとめといたしまして、それぞれの試験の残留の最大値を記載させていただいております。

74 ページの 1 行目の後半からが経皮投与における畜産物残留試験の結果として、新たに追記しております。乳牛、それから羊では主に脂肪での残留が認められること、それから最大値は記載したとおりでございます。当初「420 ng/g」ともとの試験の単位で記載しておりましたが、ここでは他の単位が「μg/g」で記載されておりますので、単位を統一させていただいて、「420 ng/g」ではなく「0.420 μg/g」と記載させていただいております。鶏では、卵中には最大残留濃度が記載のとおり認められておりまして、ほかに皮膚、脂肪にも残留がみられたことを記載させていただいております。

74 ページの 6 行目からが毒性試験に関するまとめとなっております。フェンバレレートの投与による影響は記載のとおりでございますが、肉芽腫性病変の発生につきましては、先ほどその他のところで御説明しましたとおり「*2R, αS*」異性体の関与が考えられるとなっております。

10 行目からはエスフェンバレレートの影響でございますが、フェンバレレートと同様の毒性となっております。

12 行目からですが、フェンバレレート、エスフェンバレレートのいずれについても繁殖能に対する影響、催奇形性、遺伝毒性は認められないということでございます。

また、フェンバレレートに発がん性は認められなかったことを記載しております。エスフェンバレレートについては、ラットを用いた慢性毒性/発がん性併合試験は実施されていないのですが、フェンバレレートの毒性、あるいは先ほど御説明しました動態が類似していること、フェンバレレートにも発がん性がないことを踏まえまして、エスフェンバレレートについてもマウスで発がん性がないことから、発がん性はないという判断をしております。

それから、26 行目からになります。26 行目からはマウスの発がん性に関する慢性毒性のデータでございますが、フェンバレレートのマウスを用いた 18 か月間の慢性毒性/発がん性併合試験、無毒性量が設定されておりましたが、こちらは用量設定が高かったということが理由と考えられております。より

投与量の設定よりも低い投与量で 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験が行われておりまして、それを総合的に勘案して無毒性量が 3.41 mg/kg 体重/日とまとめられています。

31 行目からでございますが、フェンバレレートにおける無毒性量、NOAEL のうちの最小値はラットを用いた 3 世代繁殖試験の 1.7 mg/kg 体重/日でございます。エスフェンバレレートでは、ウサギを用いた発生毒性試験の 2 mg/kg 体重/日でございます。

35 行目からでございますが、フェンバレレートはエスフェンバレレートよりも最小の無毒性量が低く、フェンバレレートの ADI をもってエスフェンバレレートを含めたフェンバレレートの ADI とすることが適当であると農薬専門調査会での判断を記載してございますので、動物用医薬品専門調査会としても同様の判断、御追認がいただけるかどうか御確認をいただきたいと思っております。

最終的な結論でございますが、フェンバレレートのラットを用いた 3 世代繁殖試験の 1.7 mg/kg 体重/日を根拠に安全係数 100 を除して 0.017 mg/kg 体重/日を ADI に設定することについて最終的な確認をお願いいたします。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

今、事務局からフェンバレレート、SS 異性体が主体であるエスフェンバレレートの急性毒性試験、一般毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、発がん性試験に加えて生殖発生毒性試験とそのほかの試験、それから最後に食品健康影響評価を説明していただきました。これに関しまして、既に農薬専門調査会で審議が行われ、ラットの 3 世代繁殖試験の NOAEL を用いて 0.017 mg/kg 体重/日の ADI が設定されています。ただ、その前に本専門調査会において確認しておくべき事項が幾つかあるかと思えます。

50 ページのあたりから修文が出ていますが、これは先ほど石川さと子先生の御指摘で SS 異性体ことを表現するということ、それとこのあたりの亜急性毒性試験、慢性毒性試験から判断しますと、フェンバレレートですが、体重の増加抑制とか神経系では振戦、刺激反応性の亢進、そして肝臓、脾臓を中心とした肉芽腫の形成、こういうものが毒性所見として捉えられているという記述になっているかと思えます。

そのあたりを御確認いただきながら進めていきますが、一つは 60 ページの⑥、マウスの 18 か月間発がん性試験に関しまして、発がん性の評価は可能であるかということについて審議しないといけないと思いますが、いかがでしょうか。これはかなり検査匹数が少ないというのが一つ考えるべきことかと思いますが、毒性試験の専門の先生方、いかがでしょうか。農薬専門調査会の発がん性評価可能とすることを追認できるかということになりますが、吉田先生、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 現行のガイドラインでは 50 匹ということを要求されていますので、それからすると半分ということです。ただ、農薬専門調査会が承認しているということなので、半分あれば評価ができるという一つの基準になるのかなと思っています。本当は、何か理由を一言入れられればいいのですが、半分だからよいとかそういうことはなかなか書きづらいところですので、このままでよいかなと思っています。

あと、個別に背景病変、いろいろな腫瘍の背景病変を確認しましたが、適切に病理診断されているようですので、試験としては問題ないように思いました。

○山手座長 ありがとうございます。小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 確かに半分というところは気になるころではありますが、十分詳細な評価がされているという面から、発がん性の評価は可能ということではよろしいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

多分これはかなり古い試験だと私は思いますが、その当時の試験設計の範囲内で行われたと。ただ、現行のガイドラインでは少ないということがこちらに記載されていますので、これをもって農薬専門調査会では発がん性試験として評価できると御判断されたのではないかと思います。私も本専門調査会においても、発がん性試験の評価可能という判断でよいと思いますが、いかがでしょうか。

それでは、こちらは評価できるということで進めさせていただきます。

続きまして、61 ページの下のところですが、フェンバレートのマウスの試験が幾つかありますが、最終的にこのマウスの発がん性試験、慢性毒性発がん性試験、これを総合的に判断したということ、これをもって無毒性量は 30 ppm にしたという記載になっていますが、これに関しましてもいかがでしょうか、コメント等あれば。問題ないかなとは思いますが、よろしいでしょうか。

それではエスフェンバレートの試験ですが、62 ページになりますが、これに関しましても②のマウスの 18 か月間発がん性試験、ここで 150 ppm、この群に関しては、自傷行為で試験を終わらせたということになっています。

26 行目のところですが、JMPR では、これは発がん性の評価 150 ppm では生存率が低いということで評価できないとする一方、35 ppm に関しては試験全体を判断し、発がん性がないとするこの結論は導けるということで、農薬専門調査会ではこれを認めています、これに関しましてもいかがでしょうか。吉田先生、小川先生、何か御意見があれば、よろしくお願いいたします。

○吉田専門委員 その判断で結構かと思います。

○山手座長 小川先生もいいでしょうか。

○小川専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、エスフェンバレートに関しまして、マウスの 18 か月間発がん性試験、この 35 ppm に関しては発がん性がないということで追認したいと思います。

それでは、続きまして 63 ページの生殖発生毒性試験になります。

最初のラットの 3 世代繁殖試験、これが ADI 設定の根拠になっていますが、これを含めまして 64 ページのウサギの発生毒性試験のところまで、何か御意見、コメント等ありましたら。寺本先生、何か。

○寺本専門委員 今朝気がついたのですが、タベですか、松尾先生からこの根拠になる「1.7 mg/kg 体重/日の摂餌量が EMEA と違うが、どうしてか」というコメントがあったとのこと。実はこの 3 世代繁殖試験が ADI 設定の根拠の試験になっておりますが、摂餌量の測定は実施していないのです。通常、混餌投与試験の場合には体重と摂餌量を測って、それから飼料中の混合濃度との関係から検体摂取

量というのを導き出すのですが、その場合の傾向としては若齢の段階、この間は体重の増加というのが非常に強く出ますので比較的検体摂取量は高くなって、その後、徐々に下がっていくという形をとるのですが、一般的には、飼料中の設定濃度の 10 分の 1 ぐらいから 20 分の 1 ぐらいにまで変化していくという形をとるのです。それから判断すると EMEA の判断というのは非常に低い値です。

25 ppm が NOAEL ということですが、EMEA では 20 分の 1 を採用して 1.25 mg/kg 体重/日と換算している。ところが、JMPR は 10 分の 1 から 20 分の 1 ということで、その平均的なところをとって 15 分の 1 を採用して 1.7 mg/kg 体重/日と換算しているということのようです。

EMEA でよくわからないのは、参考資料のファイルの 163 ページの EMEA 資料の 7.のところに 3 世代試験の記述があるのですが、最初に「0、1、5、25 and 250 mg/kg feed」ということで、これは飼料中濃度です。その後、括弧して「(equivalent to 0、0.1、0.5、2.5、25 in mg/kg bw/day)」というように書かれているのにもかかわらず、結論としてはそこから下の 5 行目のところですか、NOAEL が 25 mg/kg feed で equivalent が 1.25 mg/kg bw/day とあり、この意味合いというのはよくわかりません。

私としてはそのように解釈しているのですが、検体摂取量が混餌投与の場合にいろいろ変化していくということについては、吉田専門委員が一般毒性でたくさん経験をお持ちだと思いますので、吉田委員の意見も聞いていただきたいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

今御意見をいただいたのは、お手元の評価書案の 79 ページのところですか。これを見ていただくとわかると思います。こちらの ADI の根拠の NOAEL についてです。JMPR は 1.7 mg/kg 体重/日、EU、EMEA ですが、1.25 mg/kg 体重/日となっています。

少し専門委員の先生方、御確認いただきたいのですが、今、寺本委員から説明いただいたのは、ADI の設定根拠として JMPR がラット 3 世代繁殖試験の NOAEL 1.7 mg/kg 体重/日としています。その横で EU と書いてある、これは EMEA ですが、NOAEL 1.25 mg/kg 体重/日、これが同じくラットの 3 世代繁殖試験となっています。この値の違いが先ほど話したように摂取量を EMEA が 20 分の 1 を採用して換算している一方、JMPR は 15 分の 1 を採用して換算しているということで違いがあるということです。このあたり、吉田専門委員から何か混餌投与の摂取量と検体摂取量の関係で御意見があればよろしく願いいたします。

それともう一点は、EMEA の記載方法が少し疑問の点があるということも御指摘していただいたと思います。163 ページの先ほどの件ですが、御意見があればよろしく願いします。

○吉田専門委員 通常ですと、毒性試験の 1 から 13 週毎週は餌を測って、体重で換算して Test substance intake を出しますし、それから 13 週以降ですと 16 週から 4 週ごとに 1 か月ごとに餌を測って体重で換算して、長期の試験だと 1 から例えば 104 週の値を出します。1 から 13 週、16 週、20 週、24 週、104 週までそれぞれの週で計算値を出して、トータルとして平均値を出してその試験の Test Substance Intake とするのですが、毒性試験では ppm を今言われたような数値で割って議論することが多いです。そのとき我々が使うのはラットの場合は 15 が普通で、今回、SD ラットということ、

発がん性試験だと試験後半かなり体重が伸びますので、15 よりも 20 かなというように思うのですが、繁殖試験の割とまだそんなに大きくなっていない時期の話ですので、15 でもよいかなと思います。

○山手座長 ありがとうございます。そのようなことですので、JMPR が用いた NOAEL1.7 mg/kg 体重/日、こちらが評価としては妥当だということを御支持いただいたと思っています。松尾先生、そういうことでよろしいでしょうか。

○松尾専門委員 結構です、わかりました。

○寺本専門委員 妥当というか、やむを得ないかなというところだと思います。

○山手座長 わかりました。

そのほか生殖発生毒性試験に関しましては、特によろしいでしょうか。

ないようでしたら、遺伝毒性試験に関しましては特にコメント等来ていないようですので、そのほかの試験ということになります。肉芽腫の形成という試験、それとラットの精巣腫瘍が Wister ラットで用量相関性はないが、高い用量群で出たということ、これは最終的にはホルモン系の影響はないということ、そのほかの SD ラットの発がん性試験ではみられなかったということで精巣間細胞腫瘍の増加は被験物質の検体の影響ではないということです。このあたりに関しまして、毒性試験の先生方よろしいでしょうか。詳細に機作検討が行われていますが、小川先生、吉田先生もよろしいでしょうか。

それでは、食品健康影響評価に入りますが、こちらは事務局からも御説明ありましたようにフェンバレレートとエスフェンバレレート、この二つを記載する形で進められています。特に 74 ページの 2 行から 5 行目、こちらが今回追記された畜産動物の残留試験の内容になります。

頭金先生、このような記載で問題ないでしょうか。

ありがとうございます。

それ以降、各臓器に与える毒性試験の結果が 6 行目から書いてあります。エスフェンバレレートはフェンバレレートとほぼ同じ毒性があるということ、また、遺伝毒性はないと判断されていること。続きまして、ずっと下にいきまして発がん性試験、こちらに関しましても発がん性はないという結論になっています。

○福永評価専門官 一点すみません、事務局からですが、先ほど畜産物残留試験について御説明させていただいたのですが、頭数等が分からない試験が参考試験となったために少し記載を修正させていただきたく存じます。

74 ページの 1 行目から 5 行目に乳牛、羊、鶏について記載しているのですが、羊と鶏の試験は全て参考になりましたので、鶏と羊の記述につきましては削除させていただきたいと思います。

それから、乳牛における最大値の値ですが、0.42 µg/g の値の根拠試験も参考試験になったものをもとにしています。参考試験になっていない試験データ、使えるデータのうちの最大のもので 0.4 µg/g という値が得られた試験があるのですが、そちらに修正をさせていただきたいと思います。大変申しわけありません。

○山手座長 ありがとうございます。

今事務局に説明していただきましたが、参考試験に関してはこの食品健康影響評価のところには記載

しないということで、頭金先生、その方向でよろしいでしょうか。あと事務局から修文案が出てきた際に、御確認していただいたほうがよろしいかと思います。

○福永評価専門官 ご確認の際には、どの資料等をもとにしているか、御説明させていただきます。

○山手座長 よろしく願いいたします。

それでは、最終的に食品健康影響評価というところの ADI 設定になりますが、35 行目以降になります。農薬専門調査会で既に ADI が設定・了承されていますが、これを本専門調査会でも追認するといえますか、75 ページになりますが、最終的には 3 世代繁殖試験の 1.7 mg/kg 体重/日を安全係数 100 で除した 0.017 mg/kg 体重/日を ADI と設定するとのことでしょうか。追認するという形になりますが。

加えまして全体的に何かコメント、あるいは御意見等ありましたら。

○舞田専門委員 少し戻って恐縮ですが、20 ページの（１）の牛の体内運命試験で、先ほど事実のみで記述をとどめるということで了承されたかと思うのですが、事実だけを記載した場合にフェンバレートは皮膚の透過性がほとんどないという解釈をされるおそれがないかというのが少し気になったところです。

皮膚の局所投与で乳汁中には残留をするわけですから、多分透過していくのだろうとは思いますが、事実だけの記載で透過性がないというような誤解を受けるのであれば、先ほど議論がありましたように、これは「代謝物の測定を行っていないので皮膚の透過性については明らかではない」というぐらいの記述をしておいたほうがよろしいのではないかと思います。

○山手座長 ありがとうございます。

実際はボアオン投与で残留性をみているかと思いますが、体内には入ってきていると。そういう意味ではこの皮膚透過性に関しましては、代謝物での明確なデータがないという記述を追記してはいかがでしょうかということですが、この辺、頭金先生いかがでしょう。

○頭金専門委員 先程私が説明した内容をまとめて記載したほうがよろしいのではないかと思います。確かにそのほうが唐突感はないと思いますので、なぜここにこういうことが書いてあるのかという説明は加えたほうがよろしいかと思います。

○山手座長 わかりました。全体の評価書を見ている範囲内では、確かに今言われた点は必要かなと思いますので、事務局で文章を検討していただいて修正をお願いいたします。

○関口課長補佐 頭金先生、舞田先生から今いただいたコメントを参考にさせていただいて文章を考えさせていただきます。文章につきましては御確認いただきたいと思いますので、よろしくお願いします。

○山手座長 わかりました。

そのほか、こちらの評価書案に関しまして、ございますか。

○三森委員 すみません、今気がついたので、マイナーな用語の変更です。

71 ページの 33 行目、精巣腫瘍のことが書いてありますが、右端に「Scl:Wister」と書いていますが、これは「Scl」ではなくて「Slc」ですね。

○山手座長 ありがとうございます。

「Scl」となっていますが、「Slc:Wistar」に修正するということです。よろしいでしょうか。

そのほか全体的に、よろしいでしょうか。

ないようでしたら事務局、修文含めて対応していただきたいと思いますのですが、よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 わかりました。それでは、本日御意見をいただきましたところにつきましては事務局で内容を確認しまして修文し、各先生方に御確認をお願いしたいと思いますので、どうぞよろしくお願いいたします。

また、本案につきましては、動物用医薬品専門調査会、それから先ほどの主に審議いただきました農薬専門調査会、こちらから委員会に報告後、意見・情報の募集の手続をさせていただきます。意見・情報の募集で寄せられました意見への対応につきましては、また事務局で内容を取りまとめさせていただきます。必要に応じて改めてお諮りしたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○山手座長 そのほか何か事務局からありますでしょうか。

○関口課長補佐 フェンバレートにつきまして御審議いただきまして、まことにありがとうございます。今回のものにつきましては、農薬専門調査会で既に審議済みの内容につきましても、今回先生方からコメント等いただいた箇所がございましたが、十分に反映できないご意見等もございました。この場をおかりしましておわび申し上げたいと思います。申しわけございませんでした。

それでは、事務局からは特にございませんが、次回の開催日程だけ御報告させていただきます。

次回の本調査会でございますが、6月21日金曜日午後14時から予定をさせていただいております。また議題等固まりましたら改めまして先生方に御連絡させていただきますので、よろしくお願いいたします。

本日はどうもありがとうございました。

○山手座長 それでは、本日の議事は全て終了いたしました。これをもちまして閉会といたします。どうもありがとうございました。

(了)