

食品安全委員会動物用医薬品専門調査会

(第 153 回) 議事録

1. 日時 平成 25 年 6 月 21 日 (金) 14:00~16:11

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 動物用医薬品 (フェノブカルブ、フルバリネート、ブロムフェノホス及びベダプロフェン) 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、小川専門委員、寺本専門委員、頭金専門委員、能美専門委員、舞田専門委員、松尾専門委員、山口専門委員、山手専門委員、吉田専門委員、渡邊専門委員

(食品安全委員会)

三森委員、山添委員

(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 6 月 20 日現在)

資料 2 (案) 農薬・動物用医薬品評価書「フェノブカルブ」

資料 3 (案) 農薬・動物用医薬品評価書「フルバリネート」

資料 4 (案) 動物用医薬品評価書「ブロムフェノホス」

資料 5 (案) 動物用医薬品評価書「ベダプロフェン」

参考資料

6. 議事内容

○山手座長 それでは、おそろいのようなので、ただ今から第 153 回動物用医薬品専門調査会を開催いたしたいと思います。

本日は、石川整専門委員、天間専門委員、福所専門委員、山崎専門委員の 5 名の専門委員

の先生方が御欠席でございます。頭金専門委員は遅れて出席されるとのことですので、11名の専門委員で審議を進めていきたいと思っております。

それでは、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153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、御覧いただきたいと思っております。

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願いいたします。

○関口課長補佐 本日の議事でございますが、農薬・動物用医薬品フェノブカルブほか3品目に係ります食品健康影響評価とその他となっております。

それでは、資料について確認させていただきます。

まず、今御紹介いただきました本日の議事次第、委員名簿、座席表の3枚紙をお配りしております。

また、資料1といたしまして、平成25年6月20日現在のリスク管理機関からの意見聴取要請と審議状況についてお配りしております。

資料2は農薬・動物用医薬品「フェノブカルブ」の評価書(案)、資料3は農薬・動物用医薬品「フルバリネート」の評価書(案)でございます。

資料4は動物用医薬品「ブロムフェノホス」の評価書(案)、資料5は動物用医薬品「ベダプロフェン」の評価書(案)でございます。

また、参考資料といたしまして、こちらの厚いファイルでつづっておりますが、第153回動物用医薬品専門調査会の審議品目に係る参考資料をお配りしております。

それから、お二人に1冊ずつとなりますが、フェノブカルブとフルバリネートの農薬抄録、それからベダプロフェンのメーカー提出資料をお配りしております。

また、左肩に「机上配布資料」と書いてありますが、ベダプロフェンのイヌにおける90日間亜急性毒性試験の所見表の1枚紙をお配りしております。

また、机上配布資料2と手書きで書いてありますが、こちらベダプロフェンにつきまして、本日追加で石川さと子先生、渡邊先生から御修文とコメントをいただきましたので、その内容につきまして資料としてお配りさせていただいているところでございます。

配布させていただいている資料については、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 よろしいでしょうか。

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について御報告させていただきます。

本日の議事につきまして、専門委員の先生方から御提出していただいております確認書を確認いたしましたところ、委員会決定の2の(1)に規定いたします「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。

以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

ただ今御説明いただきました確認書について相違はないでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、まず議題 1 に入らせていただきます。農薬・動物用医薬品「フェノブカルブ」に係る食品健康影響評価です。

事務局から御説明、よろしく願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、お手元の資料 2 をお願いいたします。

4 ページの審議の経緯でございますが、本日御審議をお願いいたしますフェノブカルブにつきましては、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして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、このフェノブカルブ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おります。

今回の審議に当たりまして、農薬の用途が主でございますので、先に農薬専門調査会において審議を行い、本年 5 月 31 日の第 93 回農薬専門調査会幹事会におきまして、このフェノブカルブの 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資料の部分、残留試験になりますが、こちらにつきまし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、両専門調査会から評価結果を食品安全委員会に報告させていただきたいと思っております。

では、まず追記した内容、残留試験等について御説明させていただきまして、その後、毒性試験及び食品健康影響評価まで御説明したいと思います。

それでは、8 ページをお願いいたします。

このフェノブカルブの用途でございますが、農薬としては殺虫剤の用途でございますが、動物用医薬品としましては外部寄生虫の駆除剤という用途を追記してございます。

24 行目から開発の経緯でございますが、このフェノブカルブはカーバメート系の殺虫剤でございまして、コリンエステラーゼを阻害することで殺虫効果を示すものでございます。

動物用医薬品としましては、国内で牛、馬、豚等の家畜の外部寄生虫の駆除を目的とした製剤が承認されてございます。

それでは、残留試験等追記したところに移らせていただきます。18 ページをお願いいたします。

18 ページの 6、作物等残留試験の項目になります。21 行目から (4) として、動物用医薬品の関連として残留試験を追記してございます。

まず (4) として子牛、それから 19 ページになりますが、(5) として馬、(6) として子豚、(7) から (10) までは鶏の試験です。これらの家畜、家きんに噴霧、散布、あるいは薬浴といった用途でフェノブカルブを投与してございます。

各残留試験の結果につきましては、表にお示ししておりますが、噴霧投与では、投与部位の

直下の筋肉での残留はみられておりますが、主な残留は皮膚、脂肪でみられております。

表 6 の牛の場合ですと、投与 7 日後まで皮膚、脂肪への残留が、表 7 の馬ですと、同じく投与 7 日後まで皮膚、表 8 の豚ですと、皮膚、脂肪で投与 7 日後まで残留が確認されてございます。

表の皮膚、脂肪の欄に赤字で「背部」や「腎臓周囲」など、それぞれの採材部位を追記させていただいています。まだ確認の途中で追記されていないところもございますが、こちらについて確認とれるものにつきましては、採材部位を追記させていただきたいと考えております。

こちらの残留試験につきましては、修文を天間先生からいただいております、そのほかの先生からの特段の御意見というものはいただいております。

22 ページに (11) がございますが、こちらは畜産物の残留試験でございます。豚、鶏の混餌投与の試験でございますが、一番高い用量の 125 mg/kg 飼料の投与で脂肪のみの残留がみられたという結果でございます。

以上、残留試験に関しまして追記しましたところはここまでとなります。よろしくお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。ただ今事務局から農薬・動物用医薬品評価書「フェノブカルブ」(案)についての説明がありました。

これは、既に御説明ありましたように、農薬専門調査会で審議は終了し、ADI の設定はなされています。

このフェノブカルブは、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の評価が必要となっております。

このような流れとしてリレー審議ということで、本日この専門調査会で審議しています。

評価に関する追加データとしましては、今御説明がありました畜産物残留試験、これが加わっています。この畜産物残留試験につきまして、何か御意見等あればいただきたいのですが、天間先生からは修文をいただいております。本日御欠席ということですので、そのほかの先生方、御意見があればいただきたいのですが、いかがでしょうか。頭金先生は一本日はまだいらしていませんでしたね。

○福永評価専門官 すみません、頭金先生からは、「この剤につきまして特段の御意見はありません」というコメントをいただいております。

○山手座長 山崎先生からは何かコメントはありますか。

○福永評価専門官 山崎先生からは、御意見は特段いただいております。

○山手座長 いかがでしょうか。

結局のところ、経皮投与では主に皮膚での残留がみられるということです。また、各種動物、牛、馬、豚、鶏で投与部位に残留があるということです。経口投与で行った肉用鶏では脂肪で検出されているということですが、このあたりの追加資料につきまして御意見等、あるいは審議すべきことがあればよろしくお願いいたします。

○吉田専門委員 内容のことではないのですが、22 ページの 1 行目に「20%含有」というよ

うに、「含有」という言葉を追加した方がよろしいかと思えます。他では追加されていますので。

○山手座長 22 ページの 1 行目ですか。

○吉田専門委員 はい。これもそうですかね。ほかのところも全て「含有」という追記がされています。

○福永評価専門官 あわせて「20%含有」に修正させていただきます。

○山手座長 よろしいでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○山手座長 そのほか文言、あるいは評価に関しまして何かございますか。

それでは、この畜産物の残留試験に関しましては、よろしいでしょうか。

ないようでしたら、続きまして一般試験以降を審議したいと思います。事務局から御説明をよろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、急性毒性等一般試験の御説明をさせていただきます。

25 ページから急性毒性試験の結果が記載されております。

この試験ですと、痙攣や挙尾などの神経に係るような症状、振戦といった毒性症状がみられているという結果でございます。

27 ページにはラットを用いました急性神経毒性試験が行われておりますが、こちらでは急性神経毒性に対する無毒性量が得られております。

28 ページの 11 行目から、10. としまして亜急性毒性試験が行われております。ラットを用いた 90 日間、それからマウスを用いた 90 日間、イヌを用いた 28 日間の亜急性毒性試験とラットを用いた 90 日間の亜急性神経毒性の 4 試験が行われております。

このラット、マウスを用いました 90 日間の亜急性毒性試験では、肝臓、それから腎臓、一部脳への毒性の所見がみられておりますが、いずれも無毒性量が得られているという状況でございます。

また、(4) の亜急性神経毒性でございますが、亜急性神経毒性は認められなかったという結果が 23 行目に書いてございます。

30 ページの 25 行目からは、11. としまして慢性毒性試験及び発がん性試験が行われております。

まず 26 行目からはラットを用いました 2 年間の慢性毒性試験、次のページのイヌを用いた 2 年間慢性毒性試験、それからラットを用いました 2 年間の発がん性試験が行われてございます。

(1) のラットの慢性毒性試験では、5 行目にありますが、投与に関連して発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められないということでございまして、無毒性量が得られてございます。

(2) のイヌの慢性毒性試験につきましても無毒性量が得られてございます。

また、(3) のラットの 2 年間発がん性試験でございますが、こちらの試験においては発がん性が認められなかったということでございます。

この発がん性試験の項目でございますが、動物種がラットのみとなっております。マウスの発がん性試験につきましては、37 ページに、亜硝酸ナトリウムと同時経口投与した試験が行われておりますが、こちらの試験につきましては、後の食品健康影響評価にも記載しておりますが、現行のガイドラインを充足していないということで、通常の発がん性試験の扱いにはなってございません。

したがって、発がん性試験につきましては、ラットのみ、動物種が 1 種ということで、安全係数追加の 3 を用いる理由となっておりますので、こちらにつきまして、後ほど御確認をいただければと考えております。

32 ページからは、生殖発生毒性試験でございます。(1) のラットを用いた 3 世代繁殖試験が行われておりますが、無毒性量が得られてございます。また、繁殖能に対する影響というものは認められなかったとのいう結果になってございます。

また、発生毒性試験でございますが、ラットを用いたものが 2 試験、ウサギを用いたものが 1 試験行われております。いずれも無毒性量、(3) の試験では最小毒性量でございますが、得られているところでございます。また、催奇形性はいずれも認められなかったという結果でございます。

それから、34 ページからは遺伝毒性試験でございます。

試験の概要につきましては、表 29 に記載されてございますが、チャイニーズハムスター肺由来細胞で弱陽性という結果が得られてございますが、その他の試験では陰性ということで、34 ページの 11 行目後半にありますように、生体にとって問題となる遺伝毒性はないものという結論をしてございます。

また、35 ページでございますが、このフェノブカルブの代謝物、あるいは混合物につきましても遺伝毒性のデータを載せてございますが、代謝物 [K] の復帰突然変異試験を除きましては、全ては陰性という結果になっております。

また、その他の試験については、36 ページからになります。

まず (1) ラットの血漿、血球、脳中、それぞれのコリンエステラーゼ活性に及ぼす影響を調べてございまして、結果は表 31 にお示ししております。

結果につきまして、12 行目からございますように、20%阻害される投与量を基準としますと、この 69.3 mg/kg 体重が無作用量になるという結論になってございます。

また、16 行目からは (2) のカーバメート農薬のニトロソ化の解明ということで、カーバメート系は、胃酸等により、ニトロソ化、ニトロソ体できて、それが発がん性関係するのではないかとおっしゃってございます。そのため、人工胃液中の反応や、次のページにあります、ウサギを用いたフェノブカルブのニトロソ体の生成について調べてございますが、その生成量についてはほとんど問題ないという結論になってございます。

37 ページの 16 行目から先ほど触れましたが、フェノブカルブ、それから亜硝酸ナトリウムの同時経口投与による発がん性試験が行われてございます。

それぞれの投与量、投与群の設定につきましては表 32、33 にお示ししておりますが、結論

としましては、38 ページの 8 行目になります。最高投与量において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。

次に 39 ページ、食品健康影響評価でございます。

ラットの動物体内運命試験の結果につきましては、4 行目から記載されておりますが、尿中の代謝物として [P] とか [D] とかがみられているという内容がございます。

動物用医薬品関連で追記させていただいた部分は 21 行目からになります。経皮投与におきましては皮膚での残留がみられるということ、それから各動物種における最大残留値をそれぞれ記載させていただいております。

毒性試験の結果につきまして 26 行目からありますが、フェノブカルブの投与による影響とは、主に神経、血液、体重及び肝臓に認められているということ、それから急性神経毒性試験において自発運動量低下が認められておりますが、無毒性量は得られていることを記載しております。

また発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び生体にとって問題となる遺伝毒性は認められないという結果でございます。

36 行目でございますが、発生毒性試験、ラットを用いたもので一つだけ最小毒性量でございましたが、この試験より低い用量で長期間検討された 2 年間の慢性毒性試験で無毒性量が得られているということも触れられております。

ADI の設定になりますが、38 行目から、この各試験で得られた無毒性量のうちの最小値、これはラットを用いた 2 年間慢性毒性試験の 4.1 mg/kg 体重/日でございますが、先ほどのマウスを用いた発がん性試験が通常発がん性ではないということで、ラットしか発がん性試験はないと。動物種が 1 種になってしまったということから追加の係数を 3 という事で適用されておまして、これらの無毒性量、安全係数、追加の 3 を加えた 300 で除して ADI を最終的に 0.013 mg/kg 体重/日という結果となっております。

以上、御審議をお願いいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、一般毒性から食品健康影響評価、ここまで御説明いただきましたが、一般毒性、亜急性試験のところ。小川先生お願いいたします。

○小川専門委員 28 ページのラットの急性神経毒性のところですが、表 17 の中で雄の 100 mg/kg 体重の 3 行目などで「活動数*、立ち上がり回数低下」という記載があるのですが、これは活動数と立ち上がり回数あわせての低下ということか、活動数だけなのかというのがわかりにくいと思います。もう少しわかるような記載にしたほうがよいのではないかと考えたところが一つあります。

○山手座長 表 17 のところですね。

○小川専門委員 そうです。

○山手座長 「活動数」でとまっているので、増えたのか減ったのかわからないという御意見ですね。

○小川専門委員　そういうことです。

○山手座長　確かに。これは確認していただいて。

○小川専門委員　確認していただいて、適切な記載にいただければと思います。

○福永評価専門官　わかるように修正させていただきます。

○山手座長　何か資料に記載されているでしょうか。

○前田評価調整官　お手元の農薬抄録「BPMC」と書いてある資料のここに抄録がございまして、107 ページでございまして。

この 107 ページの第 1 日のアリーナ内観察の結果表の真ん中あたりに活動数というのがございまして、このデータをここに記載されているということで、活動数低下か上昇かということは、100 ppm で下に矢印があるということがございまして、これは低下ということでしょうか。

○山手座長　活動数という数からすれば低下しているということだと思いますが、全体の症状をみると、少し動きが悪くなるのかなと思います。これはリレー審議ということなのですが、どうしたらよろしいのでしょうか。

○福永評価専門官　適切な表現に修正させていただければと考えております。

○山手座長　わかりました。小川先生よろしいでしょうか。

○小川専門委員　はい。

○山手座長　ありがとうございました。

そのほか、亜急性毒性の 30 ページの (4) のラットのところまで御意見等あるでしょうか。主に肝臓、腎臓。一部脳にも変化が出ているという記載がありますが、そのあたりに影響を与えているということのようです。

ないようでしたら、続きまして 30 ページの 1.1. になりますが、慢性毒性・発がん性試験ということですので。ラット、イヌを用いて行われています。

ラットに限って言えば発がん性はなかったということです。事務局から御説明がありましたように、マウスでは、要するにガイドラインに基づいた正規の発がん性試験は行われておらず、少し不規則ですが、亜硝酸ナトリウムとの同時投与の発がん性試験が行われております。ただ、こちらの試験でも発がん性はなかったという結論になっています。

いかがでしょうか。御意見等あれば。

よろしいでしょうか。

それでは、32 ページの 1.2. 生殖発生毒性試験に進みます。(1) から (4) としてラット、ウサギの試験が行われています。

(1) は 3 世代繁殖試験ですが、繁殖能への影響はなかったということ、またラット、ウサギでの発生毒性試験では、一部 LOAEL になっていますが、催奇形性はなかったという結論です。

よろしいでしょうか。

寺本先生、お願いいたします。

○寺本専門委員 細かいことで申しわけないのですが、32 ページの 3 行目のところ、「繁殖試験」と書かれているのですが、その後「一群雄各 15 匹、雌各 30 匹」と書かれて、少しおかしいように思うので、この「各」というのは取ったほうがよろしいのではないのでしょうか。

○山手座長 ありがとうございます。3 行目のところの「繁殖試験：一群雄 15 匹、雌 30 匹」ということですね。「各」の意味が確かに一群でもう包括されていると思いますので、修正になってしまいますが、よろしいでしょうか。これは確かにおかしいですね。事務局よろしくお願いいたします。

発生毒性試験のところまでですが、それ以外いかがでしょうか。

それでは、ないようでしたら、34 ページの 13. の遺伝毒性試験に進みます。*in vitro* 試験で染色体異常試験のチャイニーズハムスターで弱陽性、それ以外は陰性ということです。

35 ページでは代謝物に関して、[K] が復帰突然変異試験で陽性が出ていますが、それ以外は陰性ということですが、このあたり能美先生、何か御意見あればよろしくお願いいたします。

○能美専門委員 私から追加等ございません。このとおりで結構かと思えます。

○山手座長 ありがとうございます。

それでは、36 ページになります。そのほかの試験ということで、コリンエステラーゼの測定を行っています。この阻害効果があるということで検査されているということです。

(2) カーバメート農薬、こちらのニトロソ化の解明の試験です。37 ページにも②としてウサギを用いた NO-BPMC の生成について検討されております。

③が先ほど言いましたような変則的ですが、マウスを用いた発がん性試験が行われているということです。

このあたりにつきまして、また、そのほかの試験につきまして御意見等あるでしょうか。

それでは、ないようでしたら、39 ページの食品健康影響評価ということで、赤字のところは今回、新たに動物用医薬品専門調査会で審議した内容が加えられています。特に 21 から 23 行目のところになりますが、このあたりにつきまして、この書きぶりによろしいでしょうか。

最終的には農薬専門調査会では生殖試験で一部無毒性量が設定できていませんが、より長期のラットの試験で無毒性量を得られているということ。

それと、先ほど事務局からも説明がありましたように、ラットの発がん性試験のみであるということで追加係数 3 を加えたということですが、こちらの ADI の設定について、いかがでしょうか。

ないようでしたら、このフェノブカルブにつきましては、安全係数が 300 になりますが、ラットを用いた 2 年間の慢性毒性試験の無毒性量 4.1 mg/kg 体重/日、これを安全係数 300 で除した 0.013 mg/kg 体重/日、この ADI を追認するということになります。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。

幾つか若干の修正がありましたが、これは座長預かりということで、事務局で修正していた

だいて、私のほうで確認していきたいと思います。

それでは、続きまして次の資料の御説明、よろしくお願いいたします。

○福永評価専門官 それでは、資料 3 をお願いいたします。

こちらフルバリネートでございますが、こちら先ほどのフェノブカルブと同様、いわゆるポジティブリスト制度導入に伴い、暫定基準が設定された動物用医薬品、それから農薬の両方の用途があるものでございます。

審議の経過でございますが、3 ページでございます。

今回の審議に当たりまして、農薬が主な用途ということで、先に農薬専門調査会で審議を行っておりまして、本年の 5 月 31 日の第 93 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資料の部分、こちら畜産物残留試験になりますが、こちら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、両専門調査会から評価結果を食品安全委員会に報告させていただきたいと思っております。

追記した畜産物残留試験、それから毒性試験の概要、食品健康影響評価まで全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、7 ページをお願いいたします。

こちらの 3 行目に 1. として、用途がございます。殺虫剤として農薬では使われているのですが、動物用医薬品の用途としましては、ダニ駆除剤でございます。

開発の経緯のところでございますが、このフルバリネートは合成ピレスロイド系の殺虫剤でございます。作用機構は神経膜のナトリウムチャンネルの開放時間の延長、または 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ことがわかっております。

動物用医薬品としては、8 ページの最初のほうにございますが、国内でも使われておりまして、みつばちに寄生するダニの駆除を目的としております。海外でも同様の目的で使われているということでございます。

まず、後ほどの毒性のところにもかかわりますので、お手数ですが 11 ページの分布のところをお開きいただければと思います。

こちらラットに標識のフルバリネートを投与した結果でございますが、表 3 に分布が記載されてございます。

9 から 10 行目の後半に書かれてございますが、このフルバリネートのフェノキシベンジルアルコール部分のフェニル環のところを標識したものでございますと、皮膚、脂肪、それから消化管で比較的高いという結果が出てございます。こちら後ほど毒性のところ御説明させていただきますが、皮膚で毒性所見が出てくるということで、まず分布につきまして御説明させていただきます。

それでは、追記しました残留試験のところは 26 ページになります。

まず 26 ページの (2) からハチに対する残留試験でございます。

まず、ハチのはちみつに対する残留試験として次のページにまたぎまして、3 試験、追記してございます。(2)は、フルバリネートを含む板を6週間ハチの巣箱に懸垂をして残留試験を実施したものでございます。

こちら結果ですが、17行目でございますように、常用量、それから2倍量を投与しても投与期間中、4週間の休業期間後、いずれもフルバリネート濃度は検出限界以下という結果でございます。

はちみつで検出限界以下だったということで、ミツロウ、それから虫体中の濃度の測定は行われなかったということでございます。

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、27ページに(3)として、もう一つの残留試験でございます。こちらも同様に6週間懸垂して行っておりますが、投与期間中及び投与終了から4週間後までのいずれの時点においても、フルバリネート濃度は検出限界以下という結果でございます。ミツロウ、虫体の濃度測定は行われてございません。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。

12行目から(4)としまして、6~8週間懸垂した残留試験が行われてございます。こちら25蜂群調べているのですが、1蜂群の巣箱から採取されたはちみつの2試料中にフルバリネートが検出されたということで、この検出されたことについての考察が20行目から記載しております。

「原因としては採取時の人為的汚染の可能性が考えられた」ということが記載されてございまして、この試験を参考資料として扱ってはいかがでしょうかということで事務局から問い合わせさせていただいておりますが、24行目の下のボックスにありますとおり、頭金先生から「記載のように採取時の汚染の可能性があるので、参考資料でいいと思います」という御回答をいただいております。

なお、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、26行目からは、その他として記載を行っております。

①がミツロウにおける蓄積ということで、これは EMEA の評価書の記載を引用しているのですが、ミツロウ中のフルバリネートの蓄積がみられ、それが試料を採取する場所に依存しているということでございました。

28ページの最初にあるのですが、ミツロウは数シーズン再利用されるということ、それから親油性ということでフルバリネートを取り込みやすい。こういったような特徴があることで、このような蓄積が起きたのではないかとございまして。

4行目からでございますが、このベルギーでの残留のモニタリングでは、再利用するとミツロウ中の残留というものが急激に増加するということがわかったということで、注意喚起としまして、ミツロウからのはちみつへのフルバリネートの移行というものは無視できるものかもしれないのですが、はちみつにはミツロウというものがどうしても微量含まれるということが考えられますので、ミツロウ中のフルバリネートの高い残留というものは、はちみつの汚染の

観点から注意する必要があるということでございます。

12 行目からの下のボックスに天間先生から「この記載について日本語として少し不自然です」という御指摘をいただきました。事務局で再度英文を確認しまして修正させていただいておりますが、意味が通じやすいかどうか、日本語的などところで申しわけありませんが、御確認いただければと考えております。

14 行目からは、はちみつ及びミツロウ中におけるフルバリネートの分解物ということで、このクロロアニリン酸というものがあるのですが、クロロアニリン酸に分解されるフルバリネートは 1.5%未満という結果でございます。

続きまして、毒性試験の説明もさせていただきます。

まず、33 ページをお願いいたします。33 ページの 5 行目から 10. 亜急性毒性試験が行われております。こちらの毒性試験でございますが、半分割体とラセミ体を用いて行われており、ラセミ体につきましては、全て参考資料の扱いとさせていただきます。

まず、(1)、(2) はラットの 90 日間の亜急性毒性試験でございます。

表 24 にありますとおり、150 ppm 以上で脱毛、痂皮等の皮膚病変がみられております。また、体重増加抑制もみられております。

また、もう一つの試験の表 26 でも 30 mg/kg 体重/日以上のところ皮膚萎縮、皮膚炎と、このような皮膚への毒性影響がみられているということでございます。

いずれも無毒性量が得られているという結果でございます。

(3) はラセミ体を用いているため参考資料となっております。また、毒性所見につきましては表 28 にお示ししております。

35 ページの 6 行目からは (4)、マウスを用いた亜急性毒性試験が行われております。こちらでも皮膚病変がみられておまして、それに基づく無毒性量が得られております。

この表 30 のところでございますが、「100 mg/kg 体重/日」の 36 ページの最初に当たりますが、雌雄ともに「形質細胞腫」という記載がございます。こちらにつきまして、吉田先生から「この「形質細胞腫」という記載は腫瘍を指してしまうので、実際は「形質細胞増殖症」、あるいは「増加症」をあらわす「plasmacytosis」ではないでしょうか」という御指摘をいただきました。

こちらの原文につきまして、関係機関に確認しましたところ、原文でも「plasmacytosis」とあり、誤訳だということが確認されましたので、こちらの「形質細胞腫」という文言につきましては、適切な用語に御修正いただければと思いますので、よろしくをお願いいたします。

続きまして、2 行目からは (5) イヌを用いた 28 日間の亜急性毒性試験ですが、こちらラセミ体ということで参考資料でございます。

(6) も同様にラセミ体ということで参考資料の扱いとしております。

37 ページになりますが、(7) のラットを用いた 90 日間の亜急性神経毒性試験が行われておりますが、こちら一般症状としては体重増加抑制がみられておりますが、亜急性神経毒性は認められなかったという結果になってございます。

また、16 行目からは（8）のウサギの亜急性経皮毒性の試験でございますが、こちらにつきましても無毒性量が得られているという結果でございます。

次に 27 行目から 1 1. 慢性毒性・発がん性に関する試験の項目でございます。

まず（1）として、イヌを用いました 1 年の慢性毒性試験がございますが、こちらについては無毒性量が得られているということでございます。所見につきましても皮膚病変等がみられておりますが、NOAEL はあるということでございます。

また、38 ページの（2）はラットを用いた 2 年間の慢性毒性試験が行われておりますが、最終的に無毒性量が得られていること、それから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。

39 ページをお願いいたします。（3）のマウスを用いた 2 年間の発がん性試験でございます。

こちらの試験につきまして 15 行目に囲みがありますが、この試験におきましては、ウイルス検査を行っていきまして、センダイウイルス等が認められてはいるのですが、この発がん性試験の評価はできるという判断を農薬専門調査会で行っておりますので、こちらにつきまして動物用医薬品専門調査会におきましても御追認できるかどうか御確認をお願いいたします。

結果としましては、22 行目にありますとおり、発がん性は認められなかったとなっております。

それから、40 ページからは 1 2. 生殖発生毒性の試験でございます。

2 世代繁殖試験が 2 試験ございますが、1 試験はラセミ体ということで参考資料となっております。（1）が半分割体ということで記載されております。18 行目に結果がございますが、無毒性量が得られておきまして、親動物の交配能力、それから繁殖能力への影響は認められなかったということでございます。

それから、41 ページ、ラットを用いた発生毒性試験が 2 試験行われておりますが、1 試験はラセミ体ということでございます。

まず、17 行目からの（3）の発生毒性試験でございますが、こちらの結果としまして、催奇形性は認められなかったということでございます。また無毒性量も得られております。

42 ページ、（5）はウサギを用いた発生毒性試験でございますが、こちらについても無毒性量が得られておきまして、催奇形性は認められなかったという結果でございます。

25 行目からは遺伝毒性試験でございますが、結果につきましては表 43 にお示しさせていただいております。

それぞれ各種試験が行われてございますが、いずれも陰性という結果で遺伝毒性はないという判断がされてございます。

また代謝物につきましては表 44 にまとめておりますが、こちらも陰性という結果でございます。

最後に 45 ページの食品健康影響評価になります。動物用医薬品の関連としまして追記しましたのが 17 行目からになります。このセイヨウミツバチを用いた畜産物残留試験の結果と

ということで、「はちみつからはフルバリネートは検出されなかった」という記載をさせていただいております。

後半、網かけをかけた部分を事務局として削除させていただいておりますが、可能性が示唆されたという内容ですので、食品健康影響評価のところに記載する事項ではないのではないかとということで、このように修正させていただいております。

20 行目から、毒性試験の結果のまとめでございます。このフルバリネート投与の影響は、主に体重、血液、皮膚で認められておまして、この皮膚病変はフルバリネートの搔痒感誘発作用によって、動物自らが皮膚を傷つけたことが原因というように考えられております。

この搔痒感につきましては、先ほど御説明させていただきましたが、動物の代謝試験において、フルバリネートの代謝物が皮膚へ比較的高濃度に分布しているということで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いうことで考えられているものでございます。

また神経毒性、発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったということでございます。

最後に、30 行目からでございますが、各試験で得られた無毒性量のうちの最小値がラットを用いました 2 年間慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量の 0.5 mg/kg 体重/日ということでしたので、これを安全係数 100 で除しまして 0.005 mg/kg 体重/日を ADI と設定しております。こちらにつきまして、本専門調査会におきまして御追認できるかどうかの御確認をお願いいたします。

以上、説明を終わります。

○山手座長 ありがとうございます。

フルバリネートの評価書全般について事務局より御説明いただきました。このフルバリネートは合成ピレスロイド系の殺虫剤で、動物用医薬品として国内では、みつばち寄生ダニの駆除を目的に使用されるということで、はちみつの残留試験が追加されています。

このフルバリネートについても、先ほどのフェノブカルブと同様に、既に農薬専門調査会で審議は終了し、ADI の案が了承されているということです。リレー審議ということになります。

畜産物残留試験が追加されていますので、特にそのあたりを中心に御審議をお願いしたいと思います。

それでは、今御説明いただきました 26 ページのところの畜産物残留試験ということで、はちみつの残留試験が行われているということで、このあたりについて、天間先生から修文いただいております。特に 27 ページの(4)に関しては、1 蜂群の 2 試料の測定でかなり高い値が出たと。これに関しまして、多分汚染ではないかということで、頭金先生もその可能性があるという御意見いただいております。

このあたりにつきまして、いかがでしょうか。

また、27 ページの下にありますミツロウの試験ですが、ミツロウというのは数年以上巣箱内で再利用されるということ。そのあたりを意識した記載になっているということです。

EMEA の記載をここに書かれたということで、少しわかりづらいということで、再度事務局で修正がされていますが、御確認いただきまして御意見をいただきたいと思います。

いかがでしょうか。このような書きぶりでもよろしいでしょうか。

特に御意見がないようでしたら、続けて審議させていただきたいと思います。

28 ページ以降、一般薬理、急性毒性、皮膚の感作性とあります。33 ページから亜急性毒性試験ということです。皮膚に検体が分布し、搔痒感で皮膚の病変が出るというのが特異的な毒性かとは思いますが。

この中でかなり飛びますが、35 ページの(4) マウスの 90 日間亜急性毒性試験の表 30 で、吉田先生から御指摘いただいた箇所は 36 ページの上になりますが、「形質細胞腫」というのが書かれています。これは腫瘍であり、表現の誤りはないかという御指摘を今朝方いただきまして、原文は「plasmacytosis」になっているということです。吉田先生、これどうしましょうか。「形質細胞増多症」という表現でもよろしいでしょうか。

○吉田専門委員 そうですね。「増殖」、「増加」、何でも結構なのですが、今はどうなのがスタンダードなのか判断しかねるところです。

○山手座長 小川先生、どうでしょうか。「plasmacytosis」ですが。

○小川専門委員 「増殖」というよりは「増多」がよいと思ったのですが、一般的に使う言葉が決まっていればそちらですが。

○山手座長 「plasmacytosis」ということなので形質細胞が増えているということだと思えます。それでしたら、「形質細胞増多症」という表現としたいと思うのですが、よろしいでしょうか。

これは農薬専門調査会にも連絡して修正ということになるのですね。

○福永評価専門官 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして亜急性毒性試験、37 ページのところから慢性毒性・発がん性試験になりますが、これが 40 ページの上のあたりまであります。

特に、この中で 39 ページのところですが、(3) のマウスの 2 年間発がん性試験、ここでウイルス検査を実施したところ、このようなウイルスが認められたということです。しかしながら、試験としては成立しているので、結果として発がん性はなかったという記述になっています。農薬専門調査会では、これは試験として成立すると判断されていますが、この点いかがでしょうか。毒性の先生方で御意見があればお願いいたします。

これは、1980 年代の試験ということでお聞きしているのですが、ちょうど GLP が始まった頃で多分ウイルス検査をやってみたら、その抗体価が上がったのかなというような印象です。特に、このウイルスによって死亡例が出たということではないと思うのですが、いかがでしょうか。

お願いします。

○吉田専門委員 肺炎とか肝炎とかに関連するウイルスですので、参照の表にさかのぼって確

認したのですが、フルバリネートの抄録の 238 ページになります。非腫瘍性病変のまとめ表がありまして、肺のところを見ていただきますと、例えば間質性肺炎がこのような頻度、気管支肺炎がこのような頻度、若干低いですね。出ています。それから、肝臓ですと、慢性肝炎が数例です。どうでしょうか。許容範囲という感じはします。

○山手座長 そうですね。数からすると、思ったより出ていないというような印象ですが、これが何らかの形で影響があつて、それで検査したという可能性も否定はできないと思うのですが。

○吉田専門委員 若干投与群で高いのが気になるのですが、それもわずかですが。

○山手座長 投与量が上がるごとに肝炎、あるいは雌の間質性肺炎が出ているということですが、これによって発がん性が評価できないかというのも難しいところあると思いますが、小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 古い試験で非常に悩ましいところだとは思いますが、これによって評価できないとするほどではないと思います。

実は、ほかの試験も同じ施設で行われた試験があるようです。90 日間の亜急性毒性試験の参考試験でもウイルスが少し出ているというようなところがあります。こちらも 1980 年代に行われている試験で、その時期のものというのは、ある程度は許容範囲としてやむを得ないというところがあると思っております。少し難しいところだとは思いますが。

○山手座長 確かにいろいろ議論しておかないといけないと思うのですが、時代的なこと、実施された施設のこと。あとは毒性のターゲットとなるのが貧血、あるいは皮膚ということを見れば、抄録の 240 ページになりますが、これは慢性毒性・発がん性試験でみられた皮膚病変はきっちり捉えられているということも含めば、通常毒性の影響はみれると。そういう状況で発がん性がなかったという評価を私はできるかなとは思っているのですが。このあたり吉田先生どうでしょうか。

○吉田専門委員 それで結構だと思います。

○山手座長 三森先生、何か御意見があれば。

○三森委員 この当時の毒性試験ですので、海外の施設ですから、このような感染症はあつて当たり前で、感染症があつた形で毒性評価をしているものが多いです。したがって、この試験だけだめということになると、ほかにもかなり波及してきますね。明らかに死亡率が増えて評価ができないということであれば、そのようにとらなければならないと思うのですが、農薬専門調査会においてもその点については議論してきておりますので、同じような方向であったと理解しております。

○山手座長 ありがとうございます。御説明ありましたように、小川先生、吉田先生からも御意見いただきましたように、時代的なもの、施設のなもの、死亡率も発がん試験を行う上で、ばたばたと死亡が高くなったというわけではないと。

あと私からコメントさせていただきましたが、ターゲットとなる毒性試験は一応捉えられて、その範囲内で発がん性がなかったということは評価できるということで、この専門調査会でも

判断したいと思います。よろしいでしょうか。そのほかに先生方で何かございますか。

では、そのような形で評価できるということで進めさせていただきます。

それでは、40 ページからの生殖発生毒性試験になります。2 世代繁殖能への影響はないということ。(2) から (4) まで、(4) はラセミ体ということで参考資料になりますが、

(5) の試験まで、このあたりいかがでしょうか。寺本先生、渡邊先生から何かあればお願いいたします。

○寺本専門委員 特にございません。

○渡邊専門委員 特にないです。

○山手座長 よろしいですか。それでは、このあたりは特に御意見ないということで、続いて遺伝毒性試験です。

実施された内容から陰性ということですが、能美先生、何かあればお願いいたします。

○能美専門委員 これで結構だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。それでは、食品健康影響評価のところですが、45 ページになります。追加されたのが畜産物残留試験関係の追記ということで 17 から 19 行目です。特にミツロウのところの記載では、可能性が示唆されたということではっきりしないということも含めて削除したほうがよいのではないかという事務局の御意見ですが、こちらでよろしいでしょうか。

毒性試験から体重増加抑制、貧血、皮膚、これは搔痒感に基づくものということのようです。こちら辺がターゲットになるということです。

また、神経毒性、発がん性、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す。

安全係数は 100 ということで、ラットの 2 年間の慢性毒性/発がん性併合試験の無毒性量 0.5 mg/kg 体重/日を 100 で除した 0.005 mg/kg 体重/日を ADI と設定するというので、特に御異論はないでしょうか。

なければ、この ADI を追認するという形で進めたいと思います。

評価書案に記載の「plasmacytosis」などの若干修文がありました。そこら辺は座長預かりということで修正していきたいと思いますので、事務局よろしくお願ひいたします。

○福永評価専門官 わかりました。先ほどのフェノブカルブ、それからこのフルバリネート、あわせて座長の御意見を受けながら修文等対応させていただきたいと思います。

また、本 2 案につきましては、委員会に報告後、意見・情報の募集の手続に入らせていただきますが、意見募集で寄せられました意見の対応につきましては、事務局で内容を取りまとめさせていただいて、必要に応じて改めて調査会にお諮りしたいと思いますので、どうぞよろしくお願ひいたします。

○山手座長 ありがとうございます。

○吉田専門委員 すみません、些細な修正なのですが、32 ページの表の真ん中の「原体混在物-1」のところなのですが、病理の所見で「局所性膿瘍死亡動物」とつながっているので、

改行するか、「。」を入れるか、修正が必要かと思えます。

また、これはどちらでもいいのですが、その後の「出血肺及び出血胸腺」なのですが、「肺の出血」という表現が被験物質 D のところにもありますので、臓器名を先に出すほうがよいかなと思えます。

○山手座長 おっしゃるとおりだと思います。確かに、これは所見が連なっているし、わかりづらいところもあるので、「肺気腫、うっ血、小結節、局所性膿瘍」、これで一遍区切っていただいて、改行して「死亡動物に肺出血及び胸腺の出血」、あるいは「肺及び胸腺の出血」でもよいかと思えます。事務局、おわかりになりましたか。

○福永評価専門官 はい、修正させていただきます。

○山手座長 よろしく申し上げます。どうもありがとうございました。

○能美専門委員 すみません。評価書ではないのですが、こちらの農薬抄録の 277 ページに表 2 というのがありまして、これはフルバリネートの遺伝子突然変異の結果なのですが、右から四つ目のカラムの突然変異の頻度、*が二つついておりますが、その一番上が 0.5、その下が 0.5、0.3、その次の上から四つ目ですが「4.8」となっておりますのですが、その値「0.8」ではないでしょうか。その右側欄の誘発突然変異頻度は「0.3」となっております。誘発突然変異頻度というのは、溶媒対照の「0.5」という値を引き算した場合の値が出てくるものですから、例えば、突然変異頻度の「0.3」というのですと、「0.5」を引きますと「-0.2」になる。突然変異頻度が「4.8」であれば、これは誘発突然変異頻度は「4.3」になってしまうのですが、こちらは計算してみますと、こちらは「0.8」になるものですから、そうすると、右側は「0.3」で正しいということですから、こちらは「4.8」ではなくて「0.8」ということで誤植だと思うのです。今回の審議とは直接関係ありませんが、何かの折には修正しておいていただければと思えます。

○福永評価専門官 わかりました。関係者に伝えておきます。

○山手座長 ありがとうございます。

そのほかよろしいでしょうか。

それでは、ないようでしたら、続きまして次の資料の説明、事務局、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、資料 4 を御用意いただきたいと思えます。動物用医薬品「ブロムフェノホス」の評価書（案）でございます。

こちらの資料の 3 ページを御覧いただきたいと思えます。

3 ページに審議の経緯がございます。このものは、ポジティブリスト制度の導入に伴いまして設定された暫定の残留基準値の見直しにつきまして厚生労働省から評価要請をされたものでございます。

続きまして、5 ページを御覧いただきたいと思えます。5 ページの下に 7. の使用目的及び使用状況がございます。ブロムフェノホスにつきましては、リン酸エステル系の寄生虫駆除剤でございます。我が国では搾乳牛を除く牛の肝蛭の駆除を目的とした動物用医薬品が承認、

使用されている状況でございます。

29 行目に、こちらの製剤の「用法・用量」について事務局で追記させていただいております。

また、ヒト用医薬品としては、承認、使用されていないものでございます。

次の 6 ページをお願いします。Ⅱの安全性に関する知見の概要でございます。

本剤につきましては、海外で動物用医薬品としての使用はないということで、国際機関などの海外での評価はないことから、動物用医薬品の承認申請時の資料等の薬事関係の資料等をもとに安全性に係る知見について整理させていただいたものでございます。

8 行目から薬物動態試験の記載がされております。

まず、10 行目の (1)、ラットにブロムフェノホスの無水物を単回経口投与した試験でございます。こちらの試験では、血漿中に親化合物のブロムフェノホスは検出されておらず、代謝物の脱リン酸ブロムフェノホスが検出されております。この代謝物は投与 9 時間後に C_{max} に達しまして、半減期は約 24 時間でございました。

次に、7 ページをお願いいたします。

7 ページ、(2)で、妊娠ラットにブロムフェノホスの無水和物を強制経口投与しました試験を記載しております。こちらにも投与しました母体の血漿からは親化合物のブロムフェノホスは検出されませんで、代謝物の脱リン酸ブロムフェノホスが血漿、胎盤、それから胎児等から検出されております。この代謝物につきましては、母胎の血漿中の濃度がこれらの中で最も高かったという成績でございました。

(3)にめん羊に単回経口投与した薬物動態試験を記載しております。結果を次のページの表 2 と表 3 にまとめておりますが、こちらの表 2 にございますとおり、投与後 7 日間の放射活性物質の排泄率につきましては、糞中で約 78%、尿中で約 18%でございまして、乳汁中にも投与 3 日後までをピークといたしまして、わずかの排泄が認められておりました。

また、組織中からは、投与 7 日後において肝臓から最も高く放射性物質が検出されたとなっております。

また、こちらの放射活性物質につきましては、主として代謝物の脱リン酸ブロムフェノホスであるということが確認されております。

次の 8 ページから 10 ページの最初にかけて、牛に単回経口投与した場合の薬物動態試験が記載されております。牛におきましても血漿中からは代謝物の脱リン酸ブロムフェノホスが検出されております。排泄につきましても、先ほどのめん羊と同様に糞中の排泄が尿中の排泄より多いことが確認されております。

また、こちら 10 ページの表 6 にございますとおり、牛の血中の脱リン酸ブロムフェノホスにつきましては、投与 14 日後まで検出されておりますが、投与 21 日後には検出されなかったという成績になっております。

10 ページでございます。(7)のその他に記載しておりますが、この代謝物の脱リン酸ブロムフェノホス及び親化合物のブロムフェノホスは酸化的リン酸化の共役剤というアンカプラ

一としての作用を有するということが報告されていることから、このブロムフェノホスにつきましては、肝蛭におきましてもコリンエステラーゼ阻害剤というよりも、むしろ酸化的リン酸化の共役剤として作用している可能性があるということです。

こちらの薬物動態につきましては、本日御欠席でございます山崎先生からコメントをいただいております。

ページ戻っていただいて恐縮でございますが、6 ページでございます。6 ページの 8 行目の下に専門委員コメントというボックスを記載させていただいておりますが、こちらが山崎先生の御意見でございます。ブロムフェノホスの薬物動態試験ですが、いずれも単回投与の試験ということで、反復投与での体内運命が調べられていないということです。

また、この 13 ページの 5. 亜急性毒性試験ですが、ブロムフェノホスを牛に投与いたしまして、投与牛由来の乳をマウスに投与した試験を記載しております。こちらは今のところ、事務局案として参考資料という取り扱いをさせていただいておりますが、これについてランクを上げたほうがよいのではないかと御意見をいただいております。

こちらの反復投与の薬物動態試験のデータでございますが、農薬での動物体内運命試験のデータセットとしては、複数回投与の動物体内運命試験を必ず求めているということでございます。

しかしながら、動物用医薬品としては、本剤が単回投与の用法のみでございますので、動物用医薬品としてのデータセットとしては、この当時、必ずしも反復投与の実験動物を用いた薬物動態の試験については要求していないという状況かと思えます。

このことにつきましては、山崎先生には事務局よりその旨を御連絡させていただいておりますが、本件につきまして御意見等ございましたら、後ほど御審議いただきたいと考えております。

また、牛乳を投与したマウスの亜急性毒性試験の取り扱いでございますが、こちらにつきましては、後ほど亜急性毒性試験のところで御審議いただければと考えております。

また、こちらの薬物動態の部分につきましては、本日御欠席の頭金先生から特段の御意見はないということでございます。

10 ページに戻っていただきたいと思えます。

10 ページの 16 行目から 2. の残留試験を記載しております。残留試験につきましては、牛を用いた単回の経口投与での試験を、次の 11 ページの (3) まで記載しております。その中でも組織中の残留を確認した試験というのは、こちらの 10 ページの (1) の試験のみということになっております。

組織中残留につきましては、こちらの表 7 にございますとおり、投与 14 日後におきまして、肝臓に脱リン酸ブロムフェノホスが最も高く検出されたという結果になっております。こちらの残留につきましては、投与 21 日後には検出されなかったという結果になっております。

また、乳汁中の代謝物残留につきましては、こちらの (1) の試験では投与 2 日後をピークとして投与 14 日後には 0.01 mg/L 未満となっております。

次の 11 ページの (2) 残留試験でございますが、こちらでも乳汁中の代謝物の残留をみております。

こちらについては、表 8 にございますとおり、こちらでも投与 2 日後をピークといたしましてその後残留量は減少いたしまして、投与 4 日後には 0.01 mg/L となっております。

こちらの表 8 でございますが、「午前」と「午後」の記載が恐らく逆かと思われるので、こちらについては、再度事務局で確認させていただきまして必要があれば適切に修正させていただきたいと思っております。

また、こちらの投与 10 日後の午後、あるいは投与 11 日後の午前及び午後に「-」がありますが、こちらについて、測定を行わなかったのかどうか等、この「-」の意味について現在確認しているところでございます。恐らく測定を行っていないということではないかと思っておりますが、確認次第、こちらの「-」の内容についても表の脚注として追記させていただきたいと考えております。

また、14 行目から (3) の牛の残留試験として、牛の血漿中及び乳汁中の代謝物濃度を測定した試験を記載しております。血漿中濃度につきましては、投与 24 時間後で最大となりまして、投与 15 日後には検出されなくなっております。

また、乳汁中におきましては、投与 5 日後に 1 例から検出されましたが、投与 6 日後以降には検出されなくなったという成績でございました。

残留試験まで、以上でございます。

○山手座長 ありがとうございます。

ブロムフェノホスですが、ポジティブリスト制度導入に伴い暫定基準が設定されています。

5 ページに書いてありますように、牛では非常にポピュラーな寄生虫感染症の原因である肝蛭の駆虫剤として用いられているということのようです。

甚だデータが不足しているような剤なのですが、それも含めて審議を進めていきたいと思っております。

まず、6 ページから薬物動態試験ということで、ラット、あるいは妊娠ラット、めん羊、子牛の試験が実施されています。

6 ページの最初のところですが、山崎先生から単回投与の試験のみなので、反復投与の試験も必要ではないでしょうかということのようです。

その反復投与試験を評価するという意味で、先ほど事務局から説明がありました 13 ページの 30 日間のマウスの亜急性毒性試験ですが、これはブロムフェノホスを投与した牛の乳を被験物質として投与した少し変則的な試験ですが、これを評価に入れたらどうでしょうかという御意見でした。ただ、動物用医薬品では反復投与の薬物動態試験は必ずしもデータセットとしては必要ないということです。ですから、こちらの試験の範囲内で評価できるのかなと思えます。このあたり、まず 6 ページの上の山崎先生の御意見に関しまして、何か専門委員の先生方から御意見等あれば、よろしくお願ひいたします。

特にないようでしたら、単回投与試験の範囲内で評価するというところでよろしいでしょうか。

○関口課長補佐 本日、山崎先生は御欠席でございますので、またこの取り扱いを再度山崎先生にも確認させていただきまして、検討させていただきたいと思っております。

○山手座長 薬物動態試験ということで、基本的に、ブロムフェノホスよりも、代謝物の脱リン酸ブロムフェノホスが重要であるということだと思っております。ラットの試験が 6 ページ、7 ページに、それからめん羊の試験もありますが、一つは代謝物が糞中に排泄されること。それから尿中や乳汁中にも排泄されるということです。また、(2)の妊娠ラットでは胎児にも脱リン酸ブロムフェノホスが検出されるということです。

このあたりにつきまして、何か御意見があればお願いいたします。この剤の特異性とか、あるいは毒性を考える上で御意見等あれば。このような記載ぶりでもよろしいでしょうか。

それでは、8 ページの(4)の牛の薬物動態試験、9 ページにも(5)、(6)と牛の試験が続きます。また、10 ページの牛の残留試験ですが、肝臓に残ってくるということ。

また、11 ページにも牛の残留試験が行われていますが、(2)の牛の残留試験の乳汁中濃度の表 8 に関しましては、投与 10 日後、投与 11 日後のところの「-」の意味がよくわからないということで、これも問い合わせさせていただけるということです。

また、こちらの表は「午前」、「午後」が逆になっているのではないかとということですが、薬物動態試験、そして残留試験について、何か御意見があればよろしくお願いいたします。

山添先生、お願いします。

○山添委員 この薬物は、多分リン酸の形ではほとんど吸収されなくて、リン酸が切れて初めて吸収されるので、結局、吸収律速になっているのだと思うのです。一番遅い。だから、先ほど単回と複数回の投与の問題がありましたが、結局単回でも吸収場所は広い部分で吸収されるのだが、リン酸エステルが切れたものになって初めて吸収されるので、非常に遅い時点で切れた脱リン酸化体の血中濃度が上がっていると思うのです。

結局連続投与しても同じようなパターンの繰り返しになるので、持続がずっと続いているというように予想はされます。したがって、持続投与の試験がなくても、ほぼ単回のものと同じようなパターンになるのではないかとというように想像はされます。

それともう一つ、8 ページの 13 行目のところの真ん中辺に「夜間の腸管循環における吸収は低いと考えられた。」とあるのですが、これで間違いではないのですが、多分 1 回投与されたものが排泄されて、再度吸収されるということで間違いのないように、ここは「再吸収」にしておいたほうがよいと思っております。

それと同じようなことで、10 ページのところの 7 行目で「経口投与後胃腸管内で速やかに加水分解されると考えられており」とされておりますが、こちらは最高血中濃度が 10 時間ぐらいになっているので、「速やかに」というのは少し言い過ぎかなと思うので、「速やかに」を取ってしまったらよいと思うのですが。

以上です。

○山手座長 どうもありがとうございました。単回でも反復投与と同じような体内動態、代謝になるだろうということ、反復投与の試験は必ずしも必要ではないということ、あとは若干の

修文をいただきました。事務局、よろしいでしょうか。

○関口課長補佐 はい、わかりました。

それでは、反復投与の件につきましては、山崎先生に今いただいた御意見を含めて御連絡させていただきます。

また、修文につきましては、8 ページの 13 行目のところですが、「再吸収」と修正させていただきます。また、この「夜間の腸管循環」の「管」の字が誤っておりますので、こちら肝臓の「肝」ですので、こちらも修正させていただきます。

○山手座長 そうですね。違ってきますね。

○山添委員 「管」のほうではなくて、「肝臓」の「肝」ですね。

○山手座長 肝臓の「肝」ですね。

○関口課長補佐 あと 10 ページの 7 行目の「速やかに」については削除させていただければと思います。ありがとうございます。

○山手座長 それでは、そのほか審議すべきことはないでしょうか。

それでは、続きまして遺伝毒性試験から御説明、よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 引き続きまして、11 ページの 24 行目からの 3. 遺伝毒性試験でございます。

遺伝毒性につきましては、こちらの 12 ページの表 9、あるいは 10 に取りまとめさせていただいておりますが、ブロムフェノホスにつきましては、表 9 の *in vitro* の試験、それから表 10 の *in vivo* の試験、いずれでも陰性であったということから、こちらの 13 行目からございますとおり、「生体にとって問題となる遺伝毒性は示さないと考えられた」という取りまとめをさせていただいております。

それから、次の 13 ページでございますが、4. 急性毒性試験について記載しております。

結果については、表 11 に取りまとめておりますが、マウス及びラットにおける経口投与の LD₅₀につきましては、それぞれ 171.6～181 mg/kg 体重、137.8～142 mg/kg 体重とされております。

次に、9 行目から 5. 亜急性毒性試験を記載しております。

最初に、(1) のマウスを用いた 30 日間の試験ですが、こちらにつきましては、先ほど山崎先生から「資料のランクを上げるべき」との御意見をいただいておりますが、事務局案では参考資料とさせていただいているものでございます。

ブロムフェノホスを投与した牛由来の乳をマウスに給与した試験でございます。こちらの試験につきましては、乳を給与したマウスには異常はみられなかったということですが、後ほど出てまいります(4) のラットを用いた 6 か月の試験でみられた NOAEL よりもこの乳に含まれているブロムフェノホスの濃度がかなり低かったためではないかという考察がされております。

こちらの試験につきましては、この下の 23 行目以降のボックスに専門委員コメントを記載させていただいておりますが、最初の「・P13 の～」につきましては、先ほど御紹介いたしました山崎先生からの御意見でございます。

その下の 2 番目の「・この試験からは、あまりものが言えないので、不要なのではないか」という御意見は小川先生からいただいております。こちらの試験の取り扱いにつきましては、後ほど御審議いただければと考えております。

また、こちらの 19 行目から 20 行目に 6 か月間の試験を引用した数字の番号 [II.6. (3)] ですが、こちらについては誤記を修正しております。

それから、次のページの (2) のラットを用いた 1 か月間の経口投与試験でございます。こちらの内容につきましては、小川先生、天間先生、吉田先生より御修文いただいております。ありがとうございました。こちらの試験では、24 mg/kg 体重/日投与群で ALP の上昇、あるいは精巢の異常というものが認められております。NOAEL につきましては、12 mg/kg 体重/日以上投与群で体重の減少が認められたということから、6 mg/kg 体重/日とされております。

次に、18 行目から (3) のラットを用いた 22 週間の経口試験でございます。こちらにつきましても、小川先生、天間先生より御修文いただいております。こちらの試験でも、この病理学的な所見といたしまして、12 mg/kg 体重/日以上投与群で精巢の異常、あるいは腎臓の異常が認められております。

こちらの試験におきましては、最小投与量の 8.4 mg/kg 体重/日投与群におきまして ALP の上昇が認められているということから、この値を LOAEL としております。

次のページをお願いいたします。

(4) のラットを用いた 6 か月間の経口投与試験でございます。こちらの内容につきましても、小川先生より御修文いただいております。こちらでは、12 mg/kg 体重/日投与群で体重増加の抑制、ALP の上昇、精巢の相対重量の増加、あるいは病理学的所見がみられたということから、NOAEL を 6 mg/kg 体重/日としております。

本試験につきましては、こちらの専門委員のコメントにございますとおり、小川先生から、「6 か月の試験データとしては、十分とは言えないものの、ぎりぎりのところと考えます」という御意見をいただいております。こちらの試験につきましても、この評価の可否について、また後ほど御審議いただければと考えております。

次に、6. 慢性毒性・発がん性試験ですが、こちらにつきましては、この剤では実施されていないということでございますので、その旨を記載させていただいております。

○山手座長 ここまでで、一度審議してよろしいですか。

○関口課長補佐 わかりました。

○山手座長 それでは、毒性試験ということで、急性・亜急性毒性試験までを審議していきたいと思っております。

正直なところ、なかなかデータがそろっていないので評価しにくい面もあると思うのですが、まず 13 ページのところの急性毒性試験、続きまして亜急性毒性試験について、審議をお願いいたします。

これは先ほども説明ありましたように (1) のマウスを用いた試験ですが、ブロムフェノホ

スを投与した牛の乳を被験物質として使っているということです。

そういう意味で参考資料という扱いになっていますが、こちらについて、小川先生のほうから余りきちんとした試験ではないという御意見かと思うのですが、コメントを頂いております。小川先生、お願いいたします。

○小川専門委員 亜急性毒性試験としては、情報量は少ないと思ったのですが、ほかの意味合いも含めて参考資料にするということであれば記載しておくことに特に異論はございません。

○山手座長 吉田先生、どうですか。参考資料ということでは残しておくということでもいいでしょうか。

○吉田専門委員 はい。

○山手座長 ありがとうございます。

続きまして、(2) ラットの 1 か月間の試験ですが、このあたりは修文をいただいています。ALP の上昇、それと精細管、精巣毒性があるということです。このあたりの修文いただいた小川先生、吉田先生で何か追加のコメントがあればお願いいたします。吉田先生どうでしょうか。

○吉田専門委員 かなり激しい精巣毒性がありまして、この後、議論になるとは思うのですが、アロマターゼという酵素、アンドロジェンからエストロジェンに変換する酵素ですが、その抑制があるからということなのですが、一つ解せないのが雌の卵巣でも変化があるだろうと思うのですが、そういう記載がないのが気になります。あと精巣毒性が少し激しいなという感じでした。

○山手座長 そういうことを含めて、この(2)については 15 行目のところに雄のみの限定的な試験ということで追記していただいたということですね。

○吉田専門委員 こちらは、多分小川先生の修文です。

○山手座長 すみませんでした。小川先生もそういうことで。

○小川専門委員 やはり雄しか実施していない試験であるなど、何が足りないのかということのを少し明記しておいたほうがよいと思います。(4) の 6 か月試験のところコメントの「6 か月試験のデータとしては」という書き方になってしまっているのですが、6 か月の試験はよいのですが、それ以上の長期試験がないという意味合いで書いた文章だったので、わかりにくくなってしまって申しわけありません。

○山手座長 わかりました。このような亜急性毒性試験をみる限りでは精巣毒性があるようです。それはアロマターゼの活性阻害に影響を受けている可能性があるだろうということです。ただ、アロマターゼの活性阻害であれば、雄の精巣に限らず卵巣にも何か変化があるのではないかという議論が上がっていますが、その辺りの所見がないというのが本専門調査会としては気になるということだと思います。

それ以外、14 ページ、15 ページの 22 週間と 6 か月間のラットの試験に関しまして修文を含めて御意見があればお願いいたします。

三森先生、お願いします。

○三森委員 14 ページの 32 行目の「正常にあるタンパク様小粒子」は何を表現しているのかわかりにくいのですがいかがでしょうか。

それと、15 ページの 10 行目のところに「精細管の変性」はよいのですが、「組織崩壊の像が」とありますが、精細管が壊れて組織も壊れるのかなと思います。恐らく精細管の中だけと思うのですが、こちらの訳し方が違うのではというような気がしますので、お調べいただきたいと思います。

それと、11 ページの遺伝毒性試験を飛ばしているのではないかと思います。

○山手座長 大変失礼しました。今、三森先生から言われた所見を議論した後に遺伝毒性試験に戻りたいと思います。

まず、14 ページの 32 行の腎臓の所見のところで、「正常にあるタンパク様小粒子の減少」という、これは原文にどのように記載されているのでしょうか。

○福永評価専門官 第 153 回の参考資料のファイルの青いタグのついている参考資料 4 の 83 ページの記載をもとにしてございます。

○三森委員 「タンパク様小粒子」というのは「刷子縁」と書いてありますね。「刷子縁」のほうがわかりやすいのではないですか。

○山手座長 そうですね。どういたしましょうか。「タンパク様小粒子（刷子縁）」にしますか。

○三森委員 むしろ、「刷子縁」だけがよいのではないですか。

○山手座長 「刷子縁」だけ。

○三森委員 「タンパク様小粒子」というのがわかりにくいです。

○山手座長 尿細管の刷子縁が減少したということですね。若干変性を受けているという所見かと思います。

○関口課長補佐 「正常にある刷子縁が減少し」というような記載に改めさせていただきます。

○三森委員 そうですね。

○山手座長 「正常にある刷子縁が減少」、余り使わない所見なのですが、古い試験のようなので、そのような記載でよろしいでしょうか。

もう一か所、次ページの 15 ページの「精細管の変性、組織崩壊の像が～」とありますが、「組織崩壊の像」というのは、「精細管の変性、崩壊」というような所見だと思うのですが、いかがでしょうか。

○吉田専門委員 すみません。この「組織崩壊」という言葉がいろいろなところに出てきまして、確かにひっかかる場所だったので。14 ページの 11 行目にもありますし、それから 14 ページ 30 行目、これは「組織崩壊」ではなくて、「胚上皮細胞の減数及び崩壊」なので、恐らく「胚上皮細胞の崩壊」というのを「組織崩壊」と使っているのだと思います。

○山手座長 となりますと、「精細管の変性・崩壊」という組織像のイメージではないかと思うのですが、どういたしましょうか。この専門調査会である程度所見が読めれば修正しても構わないと思いますが。

○三森委員 参考資料 4 の 99 ページに写真が載っています。間質まで壊れているのであれば組織崩壊かもしれないのですが、そこまでの変化ではないと思います。尿細管腔だけなので、やはり胚細胞が崩壊しているのでしょうか。

○山手座長 となりますと、「精細管の変性」、「胚細胞」とまでは書けないですよ。ですから、「精細管の変性と崩壊」ということでよろしいでしょうか。確かに写真がありますので資料から読めると思います。それでは、事務局、修正をお願いいたします。

○関口課長補佐 わかりました。「精細管の変性・崩壊」に修正いたします。

○山手座長 いや、「精細管の変性と」。

○関口課長補佐 「変性及び崩壊」。

○山手座長 「及び崩壊」ですね。

○関口課長補佐 わかりました。

○山手座長 精細管の中の構成細胞が変性し、障害を受けているということで、そのような理解をしたいと思います。

○関口課長補佐 わかりました。ありがとうございます。

○山手座長 そのほか毒性試験に関しまして御意見ないでしょうか。

お願いいたします。

○前田評価調整官 14 ページの 36 行目でございますが、この 22 週間の亜急性毒性のラットの「ALP 増加」については、25 行目に「全投与群で ALP 上昇」とございますので、こちらは 8.4 mg/kg 体重/日投与群のみというように読まれますので、ここは「全投与群で ALP の増加」というように上の 25 行目と合わせたほうがよろしいかと思いますが、いかがでしょうか。

○山手座長 その表現でよいかと思います。全投与群でみられていますので、「全投与群で」という形で修正をお願いいたします。

○関口課長補佐 わかりました。修正させていただきます。

○山手座長 そのほか、何かありますでしょうか。

○三森委員 すみません、15 ページの 19 行目の慢性毒性までの議論でよいのですね。

○山手座長 そうです。

○三森委員 慢性毒性・発がん性試験が実施されていないということについて御議論いただきたいと思います。

○山手座長 結局のところ、慢性毒性・発がん性試験は実施されていません。これをどう扱うかということになるのですが、このことを考える上で、11 ページの遺伝毒性を先に、議論させていただきます。

11、12 ページの遺伝毒性の評価に関しまして能美先生いかがでしょうか。

○能美専門委員 結論としては陰性ということではよろしいと思います。

細かい点ですが、12 ページの表 10 というのがありまして、そこに「C57BL/5」と書いてあるのですが、これ「6」ですので修正をお願いいたします。以上です。

○山手座長 「C57BL/6」ということですね。

○能美専門委員 はい。

○山手座長 事務局、よろしいでしょうか。

○関口課長補佐 申しわけございません。修正させていただきます。ありがとうございます。

○能美専門委員 結論としては、陰性で。

○山手座長 陰性、わかりました。

山添委員、お願いします。

○山添委員 この物質ですが、確かにもとの物質については変異原性なしでよいと思うのですが、実際体内に入るのは脱リン酸化体ですよね。脱リン酸化体の遺伝毒性のデータがないというのは、どのように考えたらよいか御議論いただきたいと思います。

○山手座長 いかがでしょうか。確かに、代謝物の脱リン酸ブロムフェノホスが重要だという御意見なのですが。これは代謝物としては、かなりの量が生体内に残るということを考えると、この試験も必要だという方向になるのでしょうか。

○能美専門委員 どうでしょうか。量的には非常に多く出てくるということで、脱リン酸ブロムフェノホスの試験があればよりよいと思うのですが、遺伝毒性という観点からいって、これは石川さと子先生が御専門と思いますが、脱リン酸化体と DNA との反応性が出てくるのかなという気はするのですが。もちろん、データがあれば、そのほうがよりよいと思うのですが、どうでしょうか。構造は評価書の 6 ページにあります。

○山手座長 石川さと子先生、この脱リン酸ブロムフェノホスの構造をみて、遺伝毒性はいかがでしょうか。

○石川さと子専門委員 構造式を見る限りは、すぐに DNA と反応するような構造ではないと思います。臭素はベンゼン環に直接結合しているので、生体内の条件では DNA へ結合しないとは思っています。ただ、リン酸エステルとなるようなフェノール性の置換基があるということは、再度抱合などの反応が可能であるということです。多分タンパクとの反応で、生育阻害が出ているのは、その影響だと思います。

確かに復帰突然変異試験としては陰性ではあるのですが、かなりの生育阻害が出ています。遺伝毒性という意味では、DNA への直接的な結合はしていないということになりますが、全く活性がないという言い方はできないのかとは思っています。S9 を入れた場合と入れない場合で生育阻害の出方が変わるということなので、代謝酵素との関係をもう少しみられるデータがあるとよいのかとは思ってはいますが。

○山手座長 今の御意見は、脱リン酸ブロムフェノホス自身の DNA への直接結合するといった遺伝毒性はないものの、生育に対する影響阻害があるのではないかと。このあたりのデータがあったほうが石川さと子先生はよりよいのではないかという御意見でしょうか。

○石川さと子専門委員 先ほど山添先生がおっしゃったように、脱リン酸化体の結果があるのであれば、それがよいと思うのです。リン酸化体より細胞内へ吸収されやすいということなので、ブロムフェノホスが陰性なのは、取り込まれないから陰性なのか、そういうような観点も必要になるかもしれないのです。

ここだけでは、リン酸化体の安定性、半減期を私がまだ確認できていないのですが、反応させている間にすぐに分解されて陰性なのか、あるいは、そのままでは全く菌体内に取り込まれないで陰性なのかというところも気になります。データがあるかどうかを確認していただければと思います。

○山手座長 ほかの試験の実施状況とも絡むのですが、資料としては、その辺もあれば集めておいたほうがよいという御意見と受けとめていいでしょうか。

能美先生、何かございますか。

○能美専門委員 そうですね。資料があればもちろんそれにこしたことはないというところですが、石川さんと子先生おっしゃったように、DNA との反応性というのはいま一つ考えにくいかなというところはあると思います。ですので、いわゆる閾値云々というような議論をしていく場合ですと、それには閾値ありのほうに傾いていく可能性というの大きいのではないかと思います。発がんのデータないですから、そこら辺が少し。

○山手座長 そうですね。

お願いいたします。

○山添委員 確かに今能美先生、それから石川先生が言ってくれたように、僕も DNA と直接結合することはないと思うのは、この化合物は平面ではなくて、実は回転していますので、平面性がないので、DNA と直接結合することないと思っています。

ただし、精巢毒性とかがいっぱい出てくるということは、過酸化を促進している可能性が非常に高いので、生体の中で脱リン酸化体が活性酸素などを出している可能性があると思うのです。しかも、脂溶性がある。

そうすると、能美先生に聞きたいのですが、実際、このものとしては生体内の中で、DNA のリアクティブではないが、クラストジェンのような形でタンパクーオキサイドになる可能性はあるのですよね。何らかの形で遺伝毒性を生じるような可能性というのを否定できれば、発がん性のデータがないので、何らかの担保をするときにもう少しクリアになるのだが、その辺のところは助けになるかならないか。助けになるのだったら、実施してもらったほうがよいし、その辺のところを含めて先生に御判断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。

能美専門委員、お願いいたします。

○能美専門委員 そうですね。脱リン酸化が例えば普通の S9 では起きにくい。

○山添委員 この化合物は多分起きていないと思う。

○能美専門委員 起きていないですか。そうすると、やはり合成した脱リン酸化体を試験しないと、影響はみえないだろうということですね。

ですから、もしやるとすると、復帰突然変異試験はネガティブデータになる可能性は高いと思うのですが、*in vitro* の染色体に対する影響をみるという形かなと思うのですが。それで、いわゆるクラストジェネシティをみるという、染色体異常が起きるかどうかをみるという形になると思うのです。

ただ、その場合ですと、解釈としては DNA に対する反応性ではなくて、先生が言われるような、いわゆる間接効果のようなものをみているというような形になりますから、作用機序としては DNA に対する直接的なダメージではなくて、間接作用による遺伝毒性というような解釈になるかと思います。

ただ、発がん性試験が実施されていないということですから、その辺はもし可能であれば、ネガティブデータになる可能性もあるとは思いますが、より安全性を確保するという意味では、そういう 1 つの選択肢だと思います。

○山手座長 ありがとうございます。脱リン酸化体による過酸化物の産生によるクラストジェネシスの可能性も含めて確認したほうがよいとのことかと思いますが。

これは、資料として要求はできるのですか。あるいは脱リン酸化体の類似物質について、それらに関連する文献等を調べて、本専門調査会の資料とするということは可能なのでしょうか。そのような資料はありますか。

○能美専門委員 現時点で「あります」と言えるような状態ではないのですが、それは検索をかけられたほうがよいと思います。それは、試験すること自体に比べれば、費用ですとか時間はずっと早いですから。

○山手座長 多分この剤については、本日は審議し尽くせないと思いますので、必要な資料を最後にまとめて、もう一度資料を収集して、その情報を評価書に入れていきたいなどは思っているのですが、そういう観点で審議進めさせていただきます。よろしいでしょうか。

また、最後にどういう資料が実際必要かというのは、また御意見ください。

とりあえずは、この遺伝毒性試験に関しては DNA に対する直接障害ないだろうということと言えるということのようです。

それ以外、遺伝毒性に関しまして何かコメント等あるでしょうか。

ないようでしたら、15 ページの 6. 慢性毒性及び発がん性試験ですが、実施されていないということです。これに関しまして、いかがでしょうか。実施をお願いするのは難しいのですが、吉田先生、どうでしょうか。

○吉田専門委員 なかなか難しいところです。毒性試験としても古いし、6 か月間までの試験なのですが、本当だったら、今のクライテリアで精巣毒性もみたいところであろうし、先ほど言ったように卵巣の影響がなぜ記載がないのかなというところなので、なかなか今の段階でも説明しづらいです。長期の試験がないことをここで容認できるのか判断しかねます。

○山手座長 小川先生、いかがですか。

○小川専門委員 試験が限られていて、そのデータというか、評価している内容自体も不十分な部分があるという中で、6 か月間までしか実施されていない。精巣に対する変化があるにもかかわらず、生殖発生毒性等も余りデータがないというような状況だと、安全係数で対応できるのかというところは、このままでは不十分ではないかというところはあります。

○山手座長 私も毒性・病理を専門にしていますが、慢性毒性・発がん性試験がない。しかも、この剤はアロマトラーゼの活性阻害があるということを見ると、何らかのプロモーターのよう

な働きで自然発生腫瘍にも影響は出る可能性があるのではないかなという気はいたします。もちろん、遺伝毒性がないという前提で判断しないといけないことにはなりますが、その意味では、この剤に関しては同じような薬理作用、あるいは同じような機能を持ったほかの剤の発がん性・慢性毒性試験があれば、そういうものを資料として追加して、その上でこれを評価していく必要があるのかなという気がするのですが、三森先生、御意見あればお願いいたします。

○三森委員 親化合物に関しては、遺伝毒性はないであろうということですが、脱リン酸化体についてはほとんど情報がない状況です。脱リン酸化体の遺伝毒性が陰性ということであれば、先に進めるのかもしれないのですが、そこがない時点では議論できないです。

それと、気になるのは、その他のところで、脱リン酸化体ではアロマトーゼ活性阻害が起こると書いてありますが、2年間の慢性毒性・発がん性試験、あるいは生殖発生毒性のデータもないわけですので、その辺のところでもいろいろなことが起こる可能性は否定できないと思うのです。それをみない状態で食品健康影響評価は難しいと思います。

○山手座長 ありがとうございます。ただ、この剤を用いた再度のフルセットの試験の資料要求ということもまた難しいのですよね。

そういう意味では、最後に議論させていただきますが、どういう資料があれば食品健康影響評価ができるかというところで追加資料、あるいは参考資料をどう集めるかというところをもう一度最後議論させていただきたいと思います。

そういう点を踏まえまして、発生毒性試験を少し御説明いただきたいのですが、こちらも全て試験がそろっているというわけではないのですが、事務局、よろしく願いいたします。

○関口課長補佐 それでは、15ページの22行目から生殖発生毒性試験でございます。こちらにつきましては、全体といたしまして御担当の寺本先生、渡邊先生から御修文等をいただいております。ありがとうございます。

まず、本剤につきまして2世代の繁殖毒性試験、あるいは非げっ歯類を用いた発生毒性試験が実施されていないということで、その旨を記載させていただいております。

また、山手先生から、2世代の繁殖毒性試験がないことにつきまして、こちらにございますとおり、今御発言された内容かと思いますが、コメントをいただいております。

このことを踏まえまして、こちらについて御審議いただきたいと思います。それでは(1)のラットの発生毒性試験でございます。こちらにつきましては、御担当の寺本先生、渡邊先生、また小川先生から御修文をいただいております。妊娠ラットにブロムフェノホスの無水和物を強制経口投与した試験でございます。こちらの試験につきましては、次の16ページにございますとおり、全投与群の母動物及び胎児に体重の増加の減少がみられているということ。また、外表奇形はみられませんでした、20 mg/kg 体重/日投与群で骨格の変異、あるいは内臓の奇形の増加が認められております。

こちらの試験につきましては、この母動物及び胎児の体重減少が全投与群でみられたということから、LOAELとして「2.5 mg/kg 体重/日」とする御修文をいただいております。

また、催奇形性は認められなかったとしております。

こちらにつきましては、下のボックスのところに渡邊先生からいただいたコメントを記載させていただいております。こちらにつきましては、「20 mg/kg 体重/日投与群において内臓奇形などがみられていますので投与期間が通常より短いですが、器官形成期はほぼ入っていると考えられます。2.5 mg/kg 体重/日投与群では、「催奇形性は認められなかった」と判断してよいと思います。基本的には寺本先生と同じ考えです」とのコメントでございます。

それから、次の（２）から 18 ページの（４）のラットを用いた発生毒性試験ですが、こちらはいずれも外表、骨格、あるいは内臓奇形が発生した群がみられたという成績でございます。これらの試験につきましては、投与が単回、あるいは 1 用量の試験であることから、こちらの取り扱いにつきまして御担当の先生方に確認させていただきましたところ、渡邊先生より、こちらいずれの試験につきましても参考資料の扱いでよいという御意見をいただいておりますので、参考資料として取り扱わせていただきたいと思いますと思っております。

こちらの修文につきましては、寺本先生、渡邊先生より御修文をいただいたものでございます。

次に、19 ページでございます。（５）の牛の発生毒性試験を記載しておりますが、こちらについては基本的に異常はなかったという成績でございます。こちらは家畜を用いた試験ということで参考資料の扱いとさせていただいております。内容につきましては、寺本先生、渡邊先生より御修文をいただいております。

次に、8. その他の知見です。こちらについてはブロムフェノホスの代謝物でございます。脱リン酸ブロムフェノホスは、ポリブロムビフェニル誘導体の一つであり、ヒトの胎盤マイクロソームを用いてアロマターゼ活性阻害を調べた試験では、脱リン酸ブロムフェノホスは、高濃度下で最大 50% のアロマターゼ活性阻害を示すということを記載しております。

また、脱リン酸ブロムフェノホスは、*Pseudoalteromonas* 属菌等の海中の微生物により天然に産生されることが報告されていることを記載しております。

Ⅲ. 食品健康影響評価ですが、こちら先ほどの御審議の中で追加の資料等を要求という御判断をいただいておりますので、どのような資料を要求するかについて御審議いただければと思いますので、よろしく願いいたします。

○山手座長 それでは、生殖発生毒性試験です。こちらの修文いただいておりますが、何か追加のコメント等あれば渡邊先生、寺本先生からいただきたいのですが、いかがでしょうか。

お願いいたします。

○寺本専門委員 補足させていただきますと、ラットの試験が（１）から（４）までですか、4 本の試験があるのですが、これはいずれも同じ著者の投稿論文です。なので、そのうちの（１）の試験がいわゆる器官形成期に投与した催奇形性試験ということになります。

投与期間が 8~15 日で、通常ですと 6~15 日という器官形成期を投与するのですが、少し不足しているという感じはするのですが、ほぼ器官形成期はカバーしているだろうというように思われますので、このデータを評価できると、そういうように扱ってよろしいかと思っております。

その上でこの試験が結局 ADI 設定の根拠になるデータだということのようですが、論文の

中身をよくよくみますと、結局一番下の投与群から母動物に体重増加抑制が出ている。これは事務局案では投与 8~21 日の数字だけを取り上げて 10 mg/kg 体重/日以上で影響があったというように書かれていますが、投与 8~15 日のいわゆる投与期間中、この体重増加をみた場合には、全て有意差がついているのです。ですから、これは影響としてとらざるを得ないかというように思います。

それから、胎児についても、この事務局案では 10 mg/kg 体重/日の最高用量だけで影響があったという解釈で、胎児体重の減少をみた場合に、全投与群で低下があったということなのですが、用量相関性がないということで、これは影響としないという判断がされたようです。しかしながら、実はこれも全投与群で有意差がついていますので、これも影響としてとらざるを得ないかということで、一番下の 2.5 mg/kg 体重/日が LOAEL だろうというように考えます。

それから、あとの(2)から(4)までの試験データについては、通常の催奇形性試験のようなまとめ方をしているのですが、それぞれの試験の試験目的がはっきりと論文の中に書かれているのです。例えば、(2)の試験ですと、胚致死作用及び奇形発現の感受期を明らかにしようということ、器官形成期の中に 1 回だけ投与して、どの妊娠日に発現が高まるかということ、をみようとしているのです。ですから、その目的に沿うような形で書いていかないとわかりにくいかなということ、(2)から(4)までの試験については、それぞれの試験目的に沿った表現にしたいということ、大幅な修文をさせていただきました。

以上です。

○山手座長 渡邊先生から何か追加のコメントとかありましたらお願いいたします。

○渡邊専門委員 修文に関しましては事前にお送りしましたので、特に追加のコメントはございません。

○山手座長 わかりました。今のお二方のお話ですと、発生毒性試験は(1)ですが、こちらは LOAEL しか求めることができないという御意見、御判断だと思います。

また、(2)から(4)、これは参考資料の扱いということで、目的は本来の意味の発生毒性試験とは違うという理解でいいわけですね。そういう意味では、そのほかの試験というところに入れるべきものかなというような気もしますが、そういう点も含めまして、2 世代繁殖試験がないということ、非げっ歯類の発生毒性試験がないということ、このあたりについて、寺本先生、渡邊先生いかがでしょうか。

○渡邊専門委員 15 ページの 24 行目からコメントがありますように、私も、他の毒性試験と同じようにアロマトラーゼ活性を抑制する類似物質のデータがあれば、もう少し考える参考になると思います。そのような資料を少し探して、提出していただければと思います。

○山手座長 寺本先生、いかがでしょうか。

○寺本専門委員 単純にアロマトラーゼ活性阻害剤ということでは、そのまま置きかえるわけには難しいかと思うのですが、まずブロムフェノホスの文献がほかにあるかどうかを探していただくというのが最初だろうと思います。その上でどうしてもないということであれば、特に生

殖毒性の部分について、もう少しデータが欲しいかなという気はします。

○山手座長 ありがとうございます。お願いいたします。

○三森委員 寺本先生にお聞きします。この脱リン酸化体ですが、19ページの21行目にあるように難分解性のポリブROMビフェニルの誘導体ですよね。これは環境汚染物質です。よって、かなり文献があるのではないかと思います。脱リン酸化体は、これの誘導体ですので、その辺から類推はできるのかもしれませんが。

○山手座長 ありがとうございます。

食品健康影響評価は今の資料ではできないということに関しましては同意していただけたと思います。

最後の議論になりますが、この剤を評価する上で、本専門調査会としては、どのような資料をさらに集めて、それを評価に使うかということになるとと思いますが、一つは、ブROMフェノホスに関して可能な限りもう一度調査して資料を集めるということかと思いますが、もう一つは、三森先生から言われました脱リン酸ブROMフェノホス、これが毒性をあらわす本体だと思えますが、アロマトーゼ活性阻害があるということで、ポリブROMビフェニル誘導体に関するフルセットの資料でもあれば、またさらに参考になるかと思いますが。

また、加えてアロマトーゼ活性を持った化学物質の毒性評価もあれば評価できるかなという気がいたします。

その上で初めて安全係数が考えられるのではないかと思います。こういう資料を集めるということ以外にもいかがでしょうか。ほかに必要な資料ということで、遺伝毒性に関しましては先ほど言われたようなデータでしょうか。

○能美専門委員 そうですね。

○福永評価専門官 すみません、事務局から1点確認ですが、現在、ADIの設定根拠として(1)ラットの発生毒性試験を挙げさせていただいていたのですが、今回の御審議によりLOAELになってございます。ADIが設定できるというお話になったときに、結局最終的にはNOAELがとれていない状況下で安全係数の追加で対応することは大丈夫でしょうか。あるいはきちんとNOAELがとれるような試験を何か求めるという必要はございませんでしょうか。

○山手座長 それは、もしできるのであれば求めていけばよいと思うのですが、試験実施を求めることはできるのでしょうか。もちろん、本専門調査会としては、もう一度フルセットの試験を提出いただければ、それにこしたことはないですが。

先ほど寺本専門委員のお話がありましたように、この試験ではLOAELしか出ないということですので、その上でのさらに安全係数をどう考えるかということです。過去にこのような剤があった場合にどういう評価をしてきているかということも含めて検討しないといけないと思うのですが、本日はそこまでは議論できないと思うのです。とりあえずは資料を集めて、かなりの資料になるかもしれませんが、もう一度審議にかけるという方向で行きたいと思うのです。

お願いいたします。

○三森委員 どうしても脱リン酸化体の遺伝毒性がひっかかるのですが、遺伝毒性試験を実施してくださいということは言えないのですか。

○関口課長補佐 そこは、リスク管理機関との調整は必要になると思います。とりあえず必要な文献を探すという形でいかがかとは思いますが。

○三森委員 石川先生、やはりあったほうがよいのでしょうか。

○石川さと子専門委員 データがあれば、今ここで審議していることがいろいろクリアになるのは確かだと思います。

○山手座長 ありがとうございます。遺伝毒性に関して、1度メーカーに聞いてみるということもできないのですか。それも難しいということでしょうか。

○関口課長補佐 そうですね。それについてもリスク管理機関の農林水産省もしくは厚生労働省経由で確認させていただくこととなると思います。

○山手座長 わかりました。1度そのあたりも確認させていただいてよろしいですか。

○関口課長補佐 わかりました。

○山手座長 先ほどのような資料を集めて、もう一度審議するというので、本日はそういう方向でよろしいでしょうか。

今言いましたような資料を集めるというのが基本になりますが、それ以外で、何かこのブROMフェノホスについて、何か議論しておくことはあるでしょうか。

ないようでしたら、先ほどのような方向で進めさせていただきたいと思いますので、よろしくお願いいたします。

○関口課長補佐 ありがとうございます。

それでは、脱リン酸化体関係の遺伝毒性等のデータであるとか、ブROMフェノホスあるいは関連する類似の物質、ポリブROMビフェニル誘導体関係の生殖毒性、発がん性等のデータを文献含めて探すということでもよろしいでしょうか。

あと実際に試験ができるかについては、事務局で確認させていただきたいと思います。ありがとうございます。

○山手座長 第 153 回の審議剤としては「ベダプロフェン」というものがあるのですが、これに関しまして先生方からいろいろ意見をいただいている、本来なら審議に入らないといけなとは思いますが、第 154 回の剤について先に審議したいという事務局の希望があります。

ですから、第 153 回としましては、「ベダプロフェン」に関しましては次回以降に審議させていただくということで御了解いただきたいと思います。大変申しわけありません。

それでは、次の第 154 回は非公開審議ということになりますので、10 分ぐらい休憩した後始めたいと思います。

○関口課長補佐 こちらの時計で 16 時 20 分ぐらいまで休憩としていただき、審議を再開していただければと思います。

○山手座長 休憩の後、続いて審議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。

(丁)