

# 食品安全委員会 農薬専門調査会 評価第三部会 第35回会合議事録

1. 日時 平成26年6月11日(水) 14:00~17:15

2. 場所 食品安全委員会中会議室(赤坂パークビル22階)

3. 議事

- (1) 農薬(フルピラジフロンの食品健康影響評価について
- (2) その他

4. 出席者

(専門委員)

三枝座長、納屋副座長、高木専門委員、中島専門委員、永田専門委員、中山専門委員、  
増村専門委員、義澤専門委員

(食品安全委員会)

山添委員、三森委員、佐藤委員

(事務局)

姫田事務局長、磯部評価第一課長、前田上席評価調整官、堀部課長補佐、  
横山課長補佐、丸野専門官、吉田技術参与、賀登係長、木村専門職、齊藤係長、  
小牟田専門職

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 フルピラジフロンの農薬評価書(案)(非公表)

資料3 論点整理ペーパー(非公表)

机上配布資料1 フルピラジフロンの参考資料(28日間亜急性毒性  
試験(ラット))(非公表)

机上配布資料2 フルピラジフロンの参考資料(病理所見の写  
真)(非公表)

6. 議事内容

○横山課長補佐

それでは、定刻となりましたので、ただいまから第35回農薬専門調査会評価第三部会  
を開催いたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生 8 名に御出席いただいております。

4 月に改選がございまして、中島先生、中山先生に新たにお加わりいただきました。本年度から義澤先生には当部会にお加わりいただくことになりました。また、今日は御欠席ですが、遺伝毒性の御担当の太田先生にも第三部会に加わっていただくことになりました。どうぞよろしくお願いいたします。

また、食品安全委員会からは 3 名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を三枝座長にお願いしたいと思います。

○三枝座長

それでは、本日の審議に入りたいと思います。4 月にクラス替えがありまして、新しいメンバーでの最初の会ですので、御協力をよろしくお願いいたします。

それでは、開催通知でも御連絡しましたが、今日の会議は非公開で行いますので、よろしくお願いいたします。

では、事務局から資料の確認をお願いします。

○横山課長補佐

お手元に、議事次第、座席表、農薬専門調査会専門委員名簿。

資料 1「農薬専門調査会での審議状況一覧」。

資料 2「フルピラジフロン農薬評価書（案）」。

資料 3「論点整理ペーパー」。

机上配布資料といたしまして、机上配布資料 1 が 28 日間亜急性毒性試験、評価書（案）に記載していない資料がございましたので、今日御用意させていただきました。肝酵素や甲状腺ホルモンを測定されている試験でございましたので、この試験の扱いについても後ほど御議論をいただければと思います。

机上配布資料 2 といたしまして、ラットの試験で認められた甲状腺コロイド変化の写真の 1 例を取り寄せました。残念ながら、この写真がグレードの何に相当するのか、情報がまだ得られてございません。申しわけございませんが、今、得られた情報として配布させていただきました。

資料については以上でございます。不足等がございましたら、お申し付けいただければと思います。

○三枝座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

よろしいようです。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」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、報告をお願いいたします。

○横山課長補佐

それでは、本日の議事に関する専門委員等の調査審議等への参加に関する事項について

御報告します。本日の議事について、専門委員の先生方から御提出いただいた確認書を確認しましたところ、平成 15 年 10 月 2 日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。先生方、御相違ないでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、本日はフルピラジフロンの食品健康影響評価について審議したいと思います。経緯を含めて、事務局のほうから御説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

すみません、本剤についてですけれども、平成 25 年 11 月の農薬専門調査会幹事会での決定事項に基づきまして、座長の御指示により、企業関係者を今日招致してございまして、質疑応答等の時間を設けることとしております。質疑応答は 16 時ごろから開始できればと考えておりますので、議事の進行など、どうぞ御理解、御協力のほど、よろしくお願ひしたいと思います。

○丸野専門官

それでは、4 ページをお願いいたします。4 ページに審議の経緯が記載されています。

本剤フルピラジフロンは、バイエルクロップサイエンス社より開発された殺虫剤で、吸汁性害虫及び甲虫目のそしゃく性害虫のニコチン性アセチルコリン受容体へのアゴニストとして殺虫効果を示すと考えられております。2013 年 8 月にインポートトレンス設定の要請ということで、小麦、トマト等への基準値設定要請がなされてございまして、厚生労働省より意見聴取がなされております。

それでは、以下、内容を御説明させていただきます。

8 ページ 1. 動物体内運命試験でございます。

(1) ラット①でございます。血中濃度推移ということで、26 行目、永田先生からいただいているコメントです。表 1、血漿中薬物動態学的パラメータで AUC が記載されておりますが、投与量が 100 倍も違うのに AUC が変わらないのはおかしいということです。

9 ページに続きでボックスがあります。【事務局より】ですが、抄録に記載されている AUC は投与量で相対化した血漿中放射能濃度に基づく値となっております。

8 ページにお戻りいただきたいのですが、表 1 の下に永田先生のコメントに基づき、事務局修正という形にしておりますが、投与量に相対化した値ということで脚注を案として入れております。

9 ページ②分布です。10 行目、本剤につきましては、赤血球、消化管及び眼球で比較的高い放射能濃度が認められたということで、10 ページの一番上に永田先生からのコメントをボックスで記載しております。2 mg/kg 体重群の残留放射能濃度の値が小数点 4 位までの記載になっているということで、表 16 では小数点 3 位までになっているということでございます。

恐縮ですが、下の【事務局より】で記載しておりますが、数値につきましては、有効数字 3 桁でまとめているところでございます。

③代謝が 2 行目以降になります。本剤につきましては、主な代謝物として M03、M25、M23 等が認められたということです。

15 行目ですが、永田先生からの修正案をいただいております。未変化のフルピラジフロンの排泄が雌に多いことから、フルピラジフロンの体内動態に性差が認められたということでございます。

11 ページ、永田先生からのコメントが表のすぐ下の 1 行目からですが、括弧の前にスペースが入ったものとそうでないものが混在していますということで、事務局の不手際で大変失礼いたしました。統一して整理するようにいたします。

④排泄ですが、投与後 48 時間以内に速やかに排泄されて、主に尿中に排泄されたということでございます。

(2) 以降もラットの試験が続きますが、先生方からコメントをいただいたところを中心に御説明させていただければと思っております。

18 ページの(6)ラット⑥の① 吸収につきましては、永田先生からのコメントでございます。19 ページの一番上ですが、18 ページの表 15 の値が 8 ページの表 1、あるいは 13 ページの表 7 の値と大きく異なっている理由の考察をメーカーに求めますということでコメントをいただいております。

19 ページの 15 行目以降、永田先生から、9 ページの表 2 と 19 ページの表 16 の値について、10 倍も違う理由の説明をメーカーに求めますということでございます。

中島先生から 168 時間ではないでしょうかというコメントをいただいております。

その下の【事務局より】に記載していますけれども、72 時間が正しいということでございます。

ラット以外の動物につきましては、22 ページの(8)以降です。畜産動物のヤギ及びニワトリについても試験をされております。

ヤギにつきましては、23 ページの 1 行目からでございます。乳汁並びに主要臓器及び組織の主要成分としましては、未変化のフルピラジフロンの認められております。また、10%TRR を超える代謝物としましては、腎臓で代謝物 M03 が認められております。

(9) 畜産動物(ヤギ)②でございます。こちらでは 29 行目から、乳汁中で M35 が認められております。

24 ページ(10)畜産動物(ニワトリ)①でございます。こちらも 17 行目から鶏卵にお

ける主要成分ということで、フルピラジフロン並びに M32、M03、19 行目の筋肉では M32、脂肪では M32、M09、22 行目の肝臓では M09、M28 が認められているということでございます。

23 行目に永田先生からの修文をいただいております。未変化のフルピラジフロンは 0.9%TRR であったといただいております。

(11) 畜産動物（ニワトリ）②でございます。こちらにつきましては、9 行目、永田先生から修文をいただいております。鶏卵、脂肪及び肝臓における主要放射性成分は n-ヘプタン相に抽出された未同定の脂肪酸であり、50%TRR 以上が認められた。筋肉における主要成分は未同定の極性成分であったと永田先生から修文をいただいております。

動物につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございました。

ボリュームは多いのですが、コメントとしては永田先生から量的に大きな差ということが御指摘されていますが、それも含めて、永田先生はいかがでしょう。

○永田専門委員

まず、8 ページの表 1 です。これは欄外に「投与量で相対化した値」と確かに書いてあって、私もそういうことかなと思ったのですが、普通はそのまま書かないと、ぱっと見たときにこのまま、うのみにされるとまずいかなと。むしろ、この値は値として残してもいいけれども、本来の血中濃度をここに書くべきだろうというのが私の意見です。できれば、それをメーカーに訂正していただくというのが私の要望です。それが 1 点です。

細かいことに気がついたので、ついつい書いてしまいましたけれども、小数点 4 位、3 位、これも実は理解できたのですが、後々に 2 mg/kg 体重当たり投与した実験の 2 つの間で、残留性の時間も同じなのですが、10 倍の濃度の差がある。それは一応コメントをしておりますが、そこの関わりが実はあります。この値なので、前の評価書はそのまま 3 桁で載せられたというのは私も理解できたのですが、これは今、言いましたように、2 つの実験の間で残留性が 10 倍も違うデータというのは問題があるのではないかと思います、結果的にメーカーにそのへんをあわせて御確認していただきたいというのが私の今回の要望です。

10 ページの表 3 の 15 行目は、私もどうしようかと思ったのですが、雌に未変化体がかなり出て、代謝だろうと思うのですが、そこまで見えなかったのも、一応、動態に性差があるというのはここに 1 つ入れたほうが正確な評価になるのではないかと思いますので、付け加えさせていただきました。

19 ページ、これも含めて、とりあえずメーカーに理由を聞いていただきたいと思います。

24 ページ、このところは TRR なので、本来は 0.9%TRR など書かなくてもいいのではないかと思いますのですが、前の文章からの流れで、このところは未変化体というものをきちんと入れたほうが明確になるのではないかと思いますので、付け加えました。

25 ページの原文で、主要成分は未同定の脂肪酸であるというのは、突拍子もなく全然関係ない化合物が出てきているような印象で、恐らくこれは分解産物が体内で生合成経路にはまって、脂肪酸の中に放射活性があったというのは理解できるのですが、そうすると、やはり文章を、主要放射性成分で n-ヘプタン相に抽出されたものが未同定の脂肪酸であったというほうが内容はよくわかるかなと思って、訂正させていただいたということです。

以上で、剤自身にはそんなに大きくは問題ないと思います。

○三枝座長

ありがとうございました。

事務局に伺いたいのですが、今、永田先生が申請者に聞きたいというのは、今日聞けるわけですか。

○横山課長補佐

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

永田先生に伺いたいのは、雄と雌で吸収が違うというのはよくあるのですか。

○永田専門委員

吸収はそんなに。化合物によりけりですが、脂溶性の物質であれば、そのまま受動拡散で入っていきますので、これはあまり性差はないです。性差が起きるのは代謝ですから、代謝がかかっていると思われるのですけれども、代謝物を見ても、それほど大きな差がないので、一応動態という形で修文を加えたほうがいいのではないかなと思って、本当は代謝というふうに実は最初は思ったのですが、動態という言葉を加えさせていただきました。

○三枝座長

データを見ると、雌だと糞中が多いような気がするのですが、それで吸収の度合いが雄と雌で違うのかなど。消化というか、そんなことが気になったんです。

○永田専門委員

今、言いましたように、吸収に関しては、性差はほとんどないと思います。その後に代謝産物が胆汁中に排泄されるか、尿中に多く排泄されるか、それに性差が出たのではないかなと思います。そのときに代謝産物ではなくて、結局そのときに未変化体が胆汁中に落ちる、あるいは尿中に行くのが、性差があるということだろうと思います。代謝もかかるかもしれないですが、恐らくトランスポーターか何か、そういうものでかかっているのではないかなと思ったので、実は動態という言葉にさせていただいたんです。

○三枝座長

ありがとうございます。

中島先生、いかがでしょうか。先生のコメントは1カ所で、時間のところだけだったのですが、そのほかのところも含めて、よろしくお願いします。

○中島専門委員

私のところは納得しました。永田先生がおっしゃるところも賛同します。私も同じように思います。

○三枝座長

どうもありがとうございました。

それでは、動物のほうは終わりにして、植物のほうに進みたいと思いますので、よろしくをお願いします。

○丸野専門官

それでは、25 ページをお願いいたします。

23 行目 2. 植物体内運命試験でございます。

24 行目、中山先生からのコメントを記載しております。ピリジニル基、あるいはフルオロエチル基の 2 位への標識体の代謝の試験も必要ではないかと思いますが、何故実施しなかったのか申請者の見解を求めますということでございます。

(1) 以降、植物体内運命試験が記載されております。それぞれラベル位置が違うフルピラジフロンを用いて動態を見ているものでございます。

(1) 稲①でございます。26 ページの 3 行目、わらで代謝物 M01 及び M02 が合計 12.3%TRR 認められたということでございます。

11 行目 (2) 稲②でございます。27 ページの 2 行目、玄米で代謝物 M34 が主要成分ということです。また、未変化のフルピラジフロンが認められたということです。4 行目、わらで代謝物 M01 及び M02 が認められたということで、事務局修文させていただいておりますが、(1) にならしまして、合計という形で修正させていただきました。

13 行目 (3) りんご①でございます。こちらにつきましては、28 ページの 2 行目から、果実における主要放射性成分は未変化のフルピラジフロンで、10%TRR を超える代謝物は認められなかったということでございます。

29 ページの 7 行目 (4) りんご②でございます。15 行目、果実における主要放射性成分ということで、代謝物 M74 が 71.7%TRR 認められております。また、二回散布処理区では、未変化のフルピラジフロン及び M34 が認められております。

30 ページの 7 行目 (5) トマト①でございます。14 行目、果実の主要放射性成分ということで、フルピラジフロン並びに代謝物 M21、M23 が 10%TRR を超えて認められております。

31 ページの 4 行目 (6) トマト②でございます。11 行目、果実の主要放射性成分として、フルピラジフロン並びに代謝物 M34 及び M29 ということでございます。

32 ページの 4 行目 (7) トマト③でございます。11 行目、果実の成分として、フルピラジフロン及び M33 でございます。

21 行目 (8) ばれいしょ①でございます。33 ページの 1 行目、種いもの主要放射性成分ということで、フルピラジフロン及び代謝物 M23 が認められております。

11 行目から (9) ばれいしょ②でございます。結果につきましては、34 ページの 3 行目からでございます。種いもの主要放射性成分でございますが、未変化のフルピラジフロンであったということで、そのほかの代謝物はいずれも 10%TRR 未満だということでございます。

12 行目 (10) わた①でございます。35 ページの 1 行目、単回散布処理の種子で、代謝物 M23 が 16.2%TRR 認められております。

36 ページ (11) わた②でございます。15 行目、各試料中の主要放射性成分は未変化のフルピラジフロンであったということでございます。

37 ページの 8 行目 (12) りんご、ばれいしょ、わた及び稲でございます。これらにつきましては、ピリジン環とフラノン環の標識体 2 種類で試験が実施されていたものであったことから、代謝物 M33 ですが、ジフルオロ酢酸の生成量が把握できなかったということで、それぞれについて定量したものでございます。

14 行目、田村先生からのコメントでございます。①これらの対照作物において、M33 は、トマトと同様に主要代謝物でしょうか？理由としましては、%TRR が表示されていないため、判断できません。急性毒性は、親化合物と同等、遺伝毒性はないとのことですが。②リンゴの果実において、2 回散布が単回散布より M33 の残留量が少ないのはなぜでしょうか？（総じて 2 回散布が単回散布より M33 の残留量が少ないのですが）ということでございます。

報告書を確認したところ、特に記載はございませんでした。

39 ページの一番上に、田村先生からのコメントでございます。稲・わたで、ハロゲン化代謝物、こちらは代謝物 M01、M02 ですが、が生成する機構を考察してください。急性毒性は親化合物より低く、また、遺伝毒性が問題ないのであれば、無理強いは致しません、ということでございます。

3 行目、3. 土壌中運命試験が記載されております。

14 行目、本剤は好氣的堪水土壤条件では分解は緩慢で、推定半減期は 626～1,000 日ということでございます。

27 行目、(2) 好氣的土壌中運命試験①でございます。40 ページの 3 行目、好氣的条件下における推定半減期は 52.4～120 日ということで、土壌中の放射能の経時的な低下が認められたということでございます。

16 行目から (3) 好氣的土壌中運命試験②でございます。こちらは推定半減期が 21 行目からで、32.3～98.3 日ということでございます。30 行目、いずれの土壤においても、10%TRR 以上の分解物は認められなかったということでございます。

35 行目から (4) 好氣的土壌運命試験③で、41 ページに結果が記載されております。9 行目、主要分解物としまして、M33 が認められております。13 行目からですが、M33 につきましては、推定半減期が 44.9～73.6 日ということでございます。

19 行目 (5) 好氣的土壌中運命試験④でございます。29 行目、10%TRR 以上生成した

分解物は認められなかったということでございます。

(6) 土壌吸脱着試験につきましては、42 ページの表 37 に各土壌における吸着及び脱着係数が示されております。

(7) 土壌吸着試験が実施されておまして、11 行目以降の結果が得られております。

15 行目 4. 水中運命試験、(1) 加水分解試験でございます。21 行目、加水分解に対しては安定ということでございます。

(2) 水中光分解試験でございます。31 行目、半減期が 13.8 時間、春期太陽光換算で 3.7 日ということです。33 行目、主要光分解物としましては、M37 と M36 が認められています。

43 ページ、(3) 水中光分解試験、自然水でされております。16 行目、主要光分解物としましては、M37 と M36 ということでございます。

44 ページ、5. 土壌残留試験につきましては、参照した資料に記載がなかったということでございます。

作物残留試験が海外でされておまして、6 行目以降、フルピラジフロンと M33、M29 について試験がされております。

16 行目、(2) 畜産物残留試験で、①乳牛でございます。22 行目、組織及び臓器における最大残留値が腎臓で 4.72  $\mu\text{g/g}$ 、M33 が腎臓で認められております。乳汁中につきましても、フルピラジフロンが最大 0.869、M33 が認められているところでございます。

30 行目、② 産卵鶏につきましては、35 行目から結果は示されております。フルピラジフロンの最大残留値は脂肪で、0.192  $\mu\text{g/kg}$  ということでございます。37 行目のとおり、M33 の最大残留値は肝臓で認められております。

植物・環境につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございました。

かなり量が多いので、まとめてコメントをいただくのは大変だと思いますけれども、中山先生、いかがでしょうか。

○中山専門委員

出したコメントとは違うのですけれども、78 ページ以降、作物残留試験をいろいろな植物でやられていますけれども、この中に例えば、カリフラワーとか、ホップとか、ニンジンとかが入ってしまして、カリフラワーとかホップは、組織は花ですし、ニンジンは根ですし、玉ねぎは葉っぱですけれども、地下の組織にあるということで、植物体内運命試験の対象に、例えば花とか根はなっていないですね。そういうのはどう考えたらいいのだろうと思って、そこが疑問です。

ラベルの位置を確かに私が指摘したような切れ方をしている例は、ほかの放射性成分はなかったので、構わないのかなと思ったのですけれども、例えば、違う組織でやったら、確かに違う切れ方、代謝物になる可能性もあるのかなと思って、それをどのように考えて

いったらいいのかというのが、ここ数日のうちに疑問になってきているので、急に質問で  
すみません。

もう一つ、わたしは食品でないので、どうして対象にしているのだろうかということを教え  
ていただければと思います。

○三枝座長

事務局から、よろしくをお願いします。

○横山課長補佐

植物代謝の実施項目、実施植物についてです。机上にお配りさせていただいております  
農薬テストガイドラインという緑の冊子を御覧いただくとわかりやすいかと思います。こ  
の緑の冊子の 16 ページを御覧いただきますと、植物代謝に関する試験の対象植物の分類  
というのがございまして、基本的には植物代謝試験はこれから登録を取ろうとする作物と  
基本的には一対一なのですが、作物をこのように植物群で分類してございまして、この中  
から代表的な作物を選んで実施することができるとなっております。

3 種類の植物を選んで、植物代謝試験を実施して、その 3 種類で共通の結果が得られて  
いるようなものであれば、それ以上の実施は必要ないというような規定になってございま  
して、これは日本の農薬の登録の際のガイドラインですが、OECD でも同様の規定がある  
と聞いてございます。今回は IT の申請なのですが、国際機関のガイドラインにも準じて  
実施されているのではないかと考えられます。

わたすけれども、種子から油を絞って食用とするという用途があると考えられますの  
で、食用に使うというものかと考えられます。

○三枝座長

ありがとうございました。

それから、先生の御指摘のラベルの位置ということで、これは何か決まりはあるのでし  
ょうか。

○横山課長補佐

やはりガイドラインの規定では、何を目的にそこにラベルしたかがわかるようにしてあ  
ればよろしいということで、分解物、例えば環が 2 つあって、それぞれの動態を調べたよ  
うなときは、こちらにつけるとか、そういった、何をこの試験から求めたいかという目的  
に沿って実施されているものと考えられます。

今回のこの剤について、植物代謝を実施するに当たって、このラベル位置を選んだ理由  
については、特段に記載されてはいなかったと思いますが、両側の環と途中のところを標  
識されているので、それぞれの壊れたものがどう動くかというのを見るためであったのだ  
はないかと推察されます。

○三枝座長

今日はその点に関しても申請者に問うことはできるわけですね。

○横山課長補佐

御質問いただければと思います。

○三枝座長

では、後ほど中山先生から申請者に聞いていただければと思いますので、よろしく願いします。

田村先生のほうからコメントをいただいていますけれども、これは今日聞ける部分は事務局のほうから申請者に聞いていただくということでよろしく願いします。

○横山課長補佐

はい。

○三枝座長

それでは、一般薬理以降をよろしく願いします。

○丸野専門官

それでは、45 ページをお願いいたします。

一般薬理試験につきましては、5 行目から記載されております。表 40 のとおり、試験成績が得られております。こちらにつきましては、先生方から特段コメントはいただいております。

13 行目から「8. 急性毒性試験」でございます。原体を用いた試験が表 41 のとおり示されております。

46 ページにボックスを記載しております。上から 2 行目の経口投与試験ですが、300 mg/kg 体重投与群の呼吸音異常につきましては、小野先生、高木先生、三枝先生から、抄録に記載がないといただいております。

同じボックスの【事務局より】でございますけれども、網かけ箇所につきましては、参照-39 の報告書のほうで、breathing sounds と記載があったので、呼吸音異常といたしております。

4 行目、急性毒性試験で代謝物を用いた試験でございます。

47 ページの 2 行目、先生からコメントをいただいております。こちらにつきましても経口投与試験での呼吸音異常について、抄録に記載が見当たらないということでございますが、報告書のほうで、loud breathing と記載があったので、呼吸音異常としたということでございます。

表の代謝物 M29 のところでございますが、当初案では症状及び死亡例なしとしていたところでございますが、2,000 mg/kg 体重で、小野先生の修文案としましては、運動量低下、立毛等、高木先生の修文としましては、自発運動低下、立毛、体重増加抑制、三枝先生の修文としましては、運動量の低下、立毛、体重増加抑制ということでいただいております。

5 行目から (3) 急性神経毒性 (ラット) でございます。

48 ページの 5 行目に記載しているのですが、50 mg/kg 体重投与群の雌で散瞳等が認められたので、急性神経毒性に対する無毒性量を記載しているのですが、10 行目、義澤先生

から参考までにとということで、散瞳のメカニズムは、薬理効果であるニコチン性アセチルコリンレセプターへの影響との記載がありますといただいております。

13 行目、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験につきましては、15 行目、眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。17 行目、皮膚感作性は陰性であったということでございます。

薬理、急性は以上でございます。

○三枝座長

では、ここで一旦止めまして、1 つは表 41 と表 42 で、抄録に記載がなかったのをそれぞれの先生方が御指摘になっています。高木先生、この回答でよろしいですか。

○高木専門委員

私も CD のほうを確認して、記載があるということを確認しました。ただ、私の勘違いかもしれないですけども、急性の発現量は 6/6 例とありますが、これは 1/6 例の間違いで、代謝物のほうは 1/6 例が 6/6 例の間違いではないかと思うので、確認していただきたいということと、代謝物の M29 のところで私は自発運動量低下と書いたのですが、それはほかの欄で自発運動量と書いてあったので、それに合わせたのですが、三枝先生、小野先生は運動量低下と書いています。抄録のほうも運動量低下なので、もしかしたら運動量低下で全部統一したほうがよいのかもしれないと考えています。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

表現の問題ですけども、呼吸音異常というのは多分、努力性呼吸の流れではないかと思いますが、それでよろしいですか。breathing sounds を呼吸音異常とするか、これが努力性呼吸の一つの流れとして、一生懸命に呼吸しているのが何となく聞こえたというような、その程度かなという気もするのですけれども、義澤先生、このへんの表現はいかがでしょうか。

○義澤専門委員

先生の言われることで納得いたします。呼吸音の異常も努力性呼吸も一連の流れだと思うので、どちらかにすればいいように思いました。

○三枝座長

どうでしょうか。

○高木専門委員

急性毒性のところは努力性呼吸と書いてあるので、それと英語で使い分けているのだったら、努力性呼吸は使わなくて、別の表記にしたほうがよいと思います。

○三枝座長

もとの努力性呼吸の英語はどのような表現になっていますか。

○堀部課長補佐

ちょっとお時間をいただいて、探させてください。

○三枝座長

表現の問題ですから、これはいいと思います。

48 ページに義澤先生のほうから、散瞳のメカニズムについての説明が追記されましたけれども、これは義澤先生。

○義澤専門委員

これはあくまでも参考で、独り言だと思ってください。どこにも記載する必要はありません。

○三枝座長

わかりました。ありがとうございます。

あとは各先生で特に異なった見解はないと思いますけれども、いかがですか。

○高木専門委員

47 ページで、さっきの自発運動抑制と運動量低下の表記のところをどちらか。

○三枝座長

これは運動量の低下でよろしいですか。

○高木専門委員

抄録ではそうなっているので、そちらにしたほうがいいかなと思います。ほかのカラムのところも自発運動の抑制と書いてあるので、そちらの抄録も運動量低下なら、そちらに合わせたほうがよいのではと考えております。

○三枝座長

ありがとうございます。それでは、抄録の表現に合わせて、これを記載していただければと思います。よろしく申し上げます。

それでは、今、調べていただいていますけれども、亜急性毒性以降に進んでいただけますか。よろしく申し上げます。

○丸野専門官

それでは、49 ページ、10. 亜急性毒性試験でございます。

15 行目、小野先生からのコメントでございます。11 行目の網かけになっているところで、11 行目につきましては、網かけの文章はいらぬ。もしくは「回復群においては、回復期間中、雌雄とも体重増加抑制の回復傾向が認められた」としてはどうでしょうか？というコメントをいただいております。

49 ページの 20 行目からのボックスでございます。【事務局より】として記載しているところでございますが、2,500 ppm 群の雌雄で、総ビリルビンの減少が認められたが、他に機能障害が認められなかったことや、低下自体の毒性学的な意義が低いと考えられることから毒性所見としなかったということについては、義澤先生、小野先生、高木先生、三枝先生から、了承という形でいただいております。

50 ページのボックスの続きで、義澤先生からコメントがございます。本剤の肝臓・甲状

腺の変化に関するメカニズムに関して、肝臓薬物代謝酵素誘導に起因したものと考察があります。参考データとして記載する必要がないか部会での討議が必要だとコメントをいただいております。

これにつきましては、机上配布資料の 1 枚紙でございますが、ラットの 90 日間亜急性毒性試験の参考試験と予備試験としてされていたものにつきまして、このとおり報告書をベースにして、まとめたものでございます。本文のほうに追加することがいいのかどうか、先生方から御意見をいただければと思います。

(3) と (4) という形になっておりますが、28 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①、②ということで、共に参考資料の扱いという案としております。

(3) につきましては、参考資料の理由としましては、下の脚注 1 で雄のみ、2 用量で実施された試験のためということでございます。

6 行目から、肝臓薬物代謝酵素活性測定の結果ということで、5,000 ppm 投与群で BROD 及び UDPGT の増加が認められた。また、甲状腺ホルモン測定の結果、5,000 ppm 投与群で有意差は認められないものの、T<sub>4</sub> が 19% 減少、TSH が 81% 増加、500 ppm 投与群で T<sub>4</sub> が 21% 増加したということでございます。

10~12 行目に関しては、このとおり所見が認められたということでございます。

15 行目ですが、28 日間亜急性毒性試験の②でございます。参考資料の理由としましては、脚注の 2 で用量設定のための試験ということでございます。

23 行目からの表に毒性所見がまとめられております。

19 行目、肝臓薬物代謝酵素活性測定の結果、200 mg/kg 体重/日以上投与群の雄及び 350 mg/kg 体重/日投与群の雌に BROD の増加が認められたということでございます。

評価書にお戻りいただきまして、50 ページの 2 行目から、(2) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス) でございます。

15 行目から、表 47 が記載されています。小野先生から修正をいただいておりますが、2,500 ppm 投与群の雌雄で TP 減少という形で追記いただいております。

51 ページの 2 行目、義澤先生からのコメントで、①対脳重量比は、必ずしもすべての試験で実施されているものではないと思いますので、記載の必要はないと思います、他の部会でもそのような判断がありましたということでコメントをいただいております。

②として、肝細胞の空胞化は脂肪でしょうか？という形でコメントをいただいております。

5 行目 (3) 90 日間亜急性毒性試験 (イヌ) でございます。

52 ページのボックスをお願いいたします。6 行目から【事務局より】で、1,200 ppm 投与群雌雄で赤血球減少が有意差をもって認められましたが、僅かな減少ということで、また、Hb と Ht に有意な減少が認められなかったので、投与による変化とは考えなかったとされており、毒性とはしなかったということにつきましては、義澤先生、小野先生、高木先生、三枝先生から、了承という形でいただいております。

その下の義澤先生からのコメントでございます。①行動の不安定とは、どのような症状でしょうか？ふらつきあるいは歩行異常のこと？ということで、53 ページの【事務局より】でございますが、①は、報告書のほうでは、“body, unsteady”とあり、ふらつきと思われまうということでございます。

【事務局より】の下の【小野専門委員より】でございますが、こちらも不安定につきましては、雄では行動の不安定ということで、こちらは表現の統一を取るべきとのコメントをいただいております。

52 ページ、義澤先生のコメントの続きでございます。②ですが、1,200 ppm 以上の雌雄で、本試験で認められております骨格筋の影響につきましてでございます。

②ADI 設定用量 12 mg/kg の 3 倍の 33 mg/kg から変化がみられています。骨格筋の変化に関しては重篤な変化だと思っておりますが、どこにもメカニズムが記載されていません。血液生化学パラメータの変化も含めて考察が必要だと思っております。また、なぜイヌのみでしか観察されていないのでしょうかということでございます。

③骨格筋の所見名ですが、通常「変性/萎縮」と記載すると思っております。また、1 年試験と記載をあわせましたということで、上の表でございますが、限局性というところを削除していただいております。1 年試験では筋肉名も記載されています。本試験では検査された筋肉名はわかりませんかということでございます。

ボックスがいろいろ飛んで申しわけないのですが、51 ページの三枝先生からも骨格筋の部位は特定されていない？といただいておりますが、こちらにつきましては、報告書のほうには記載がございませんでした。

53 ページの三枝先生のコメント、この所見に関してですけれども、90 日と 1 年の両方の試験で病理組織写真を拝見したいといただいております。現時点でまだ用意ができておりませんので、恐縮でございます。

三枝先生から、CPK、AST 及び ALT 増加について、雌雄とも 9 週で激増し、13 週で対照と同等あるいは減少。データの信頼性？？ということでコメントをいただいております。

所見名につきましては、52 ページの表に先生方から修正の指示をいただいております。

53 ページの 3 行目（4）90 日間亜急性神経毒性試験（ラット）また、15 行目（5）28 日間亜急性毒性試験（ラット）（代謝物 M29）でございますが、こちらにつきましては、先生方から特段のコメントはいただいております。

54 ページの 7 行目、（6）90 日間亜急性毒性/亜急性神経毒性併合試験（ラット）でございます。表のほうで高木先生から、200 ppm のところで、当初案で毒性所見なしとなっていたところですが、Glu 減少ということで修正をいただいております。高木先生の案に従うならば、NOAEL が 200 ppm 未満ということになると思っておりますので、御検討をお願いできればと思います。

亜急性につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

亜急性は結構試験をしていますので、順にチェックをしたいと思います。

49 ページの 10 の (1) のところで小野先生からコメントがありますが、これは回復のときに体重の増えがあまりよくなかったということだと思いますが、これにつきましては、小野先生はいらないのではないかとということですが、高木先生、この点はいかがでしょう。

○高木専門委員

私もいらぬような気がしますけれども、もし書くなら小野先生の修正案のようなことを書いておけばいいと思います。

○三枝座長

義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

いらぬです。

○三枝座長

では、これは削除ということでお願いします。

肝臓と甲状腺の変化について、義澤先生から御指摘のように、メカニズムに関しては薬物代謝酵素の誘導、あるいは  $T_4$ 、 $TSH$  の変動があるということで、このデータを示したほうがいいということでしょうか。

○義澤専門委員

あくまでもこれは non-GLP の試験ですので、参考資料として、存在するデータを載せておいたほうが、抄録を見返すときにわかりやすいのではないかと私は思いましたので、コメントをさせてもらいました。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、この点はいかがでしょう。

○高木専門委員

私も参考資料として載せておくのがよいかと思います。

○三枝座長

今日机上配布していただいた、この 2 つのデータをこの試験にくっつける形で載せるということよろしいですか。

○横山課長補佐

亜急性毒性試験に 2 つの参考試験の項目を追加するというので、追記させていただきます。

○三枝座長

それでは、追加のほど、よろしく願いいたします。

表 47 につきましては、テキストの中ではっきりと TP も減少すると記載されていますの

で、これは小野先生の御指摘のように、表の中に入れていただくのは問題ないと思いますが、義澤先生、よろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

高木先生、いかがですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生のほうから、対脳比重ということですが、これはデータがあったり、なかったり、その抄録によっても異なるのですが、これはあえて除く必要があるのか、残してもいいのか。

○義澤専門委員

対脳比重に関しては必ずしもデータとして載ってこないことが多いです。私が前にいた部会ではあえて記載する必要はないとの判断で記載を省いた記憶があります。今回の場合は丁寧にこういうデータが記載されていますが、必ずしも全ての剤で記載されているとは思わないので、省いたほうがいいのではないかと思った次第です。このことについては本部会で決めていただければと思います。

○三枝座長

事務局が何か言いたそうですので、聞いてみます。

○横山課長補佐

省いたときの議論について、特別な事情があったのかどうか、今、御説明を申し上げられないのですけれども、対脳重量比も算出がしてあって、影響が認められましたら、そういったデータもあるということで、基本的には記載させていただいていますので、この試験又はこの剤で特段にいらないという事情がなければ、このまま記載させていただけないかなというのが事務局の整理上の御説明になります。

○義澤専門委員

通常 of 全体重量と体重比が動いていますので、別にいらないのではないかと私は思います。

○三枝座長

堀部さん、何か言いたそうなので。

○堀部課長補佐

言いたそうなのではないですけれども、あるから書くということでもいいのではないかなと。これはよく言われるのは、脳というのは基本的に割と体重の変動に対しても重量が変わらない臓器なので、その臓器重量の変化を見るときの1つの指標として、対脳重量比

は有効なパラメータだという御議論をいただく部会もございまして、データがある場合には書いているケースはあるし、逆に場合によっては、役に立たないからといって省いていただいたケースがあるのかなと。私は書くものだと思って話をしていたので、そう思ったのですけれども。

○義澤専門委員

そのへんの理由は私もよくわかっています。

○堀部課長補佐

釈迦に説法なのはわかっていて、しゃべってしまいました。部会の決定なので、どちらでも構わないのですけれども、書いているところはあるな、というぐらいです。

○三枝座長

ありがとうございます。せつかくデータがあるのだから、載せておいてもいいのではないかとということで、先生、よろしいでしょうか。

○義澤専門委員

わかりました。

○三枝座長

どうぞ。

○高木専門委員

1つ懸念するのは、対脳重量比の変化を記載していない場合に、では、そこはネガティブだったのかということところがわからないという問題が出てくるのではないかと思います。

○三枝座長

事務局はデータとしてあれば載せる。対脳比を測っていない抄録もたくさんありますので、そのときは記載しない。多分そのくらいのことだと思います。

○義澤専門委員

対脳比の算出は簡単にできますね。そのへんも気になります。

○三枝座長

申請者によっては、測ったり、測っていなかったりということですが、高木先生の御懸念は、データがないのと有意差がないのとで、その区別をどうするかということだと思います。今まではそういう議論を一度もしてこなかったのですけれども、高木先生、その点は何かルールをつくったほうがよろしいでしょうか。

○高木専門委員

そこははっきりした答えはないのですが、明確にするのだったら脚注に書くとかいうことかなとは思いますが、いいアイデアはありません。

○三枝座長

先生のおっしゃる脚注にというのは、測っていないということを書くのか、有意差がなかったということか、どちらかのほうがよろしいですか。

横山さん、お願いします。

○横山課長補佐

すみません、事前に御質問をいただいておりますが、今まで整理ができていなくて申しわけございません。実際、十分な整理ができてございませんので、ここで議論をいただいておりますと、いろいろな御意見かと思っておりますので、幹事会上げるという選択肢もあるかと思っておりますが、いかがでしょうか。

○三枝座長

納屋先生、副座長として御意見を賜れば。

○納屋専門委員

基本的には、ガイドラインには臓器重量を測るとしか書いていなくて、相対重量も測りなさいとか、対脳重量比も測りなさいとか、何も書いていないので、あつたりなかつたりしますね。対脳重量比を測っていないほうが今まで多くて、測っているほうが少なかったというのは事実だと思います。実重量と相対重量比ともに動いていれば、これは間違いのないですよと取ってきたので、ここでは義澤先生のおっしゃる通りに、脳を外してしまう。あつてもなくても下がったりしているのは事実なのだから、なくていいのではないですか。あえて、これを幹事会上げていって、幹事会で討議しませんかというのも何か。やめませんか。

○三枝座長

ありがとうございました。これは義澤先生の御提案のように、対脳重量比というのは削除するというごことをお願いします。そうしますと、高木先生の御懸念のような、測ったの、測っていないということもなくなりますので、これで丸く収まったと思います。どうもありがとうございました。

義澤先生のほうから、肝臓の空胞化は脂肪でしょうかということですが、多分これは確定診断していないというだけだと思います。

○義澤専門委員

多分そうだと思います。いろいろな試験で脂肪の記載が出てくるのですが、標本を見れば、ある程度は推察できるかなと思います。

○三枝座長

多分、標本を見た方は脂肪だろうと思っていると思うのですが、三森先生、こういうときは見た範囲で空胞化でよろしいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。

○三森委員

これを染めなければ、最後の毒性評価ができないわけではないですので、確定診断しなくても、別段このままで構わないと思います。

○義澤専門委員

私も全然問題ないと思っています。

○三枝座長

では、この表現はこのままということで。どうもありがとうございます。

先のほうで、義澤先生からの質問にもあるのですが、この試験では筋肉の変化が、どの筋肉ということが記載されていませんが、事務局のほうから抄録にも書いていないということで、これは。

○義澤専門委員

GLP 試験ですので試験プロトコルに検査する筋肉は書いてあると思います。そこを見れば、どこの筋肉かというのがわかると思います。

○三枝座長

これは後で申請者に聞くということは可能ですね。

○横山課長補佐

プロトコルは既に提出されておりました、既に確認済みかと思います。病理の観察、検査の対象なのですが、**Skeletal muscle** としか記載がないようです。

○義澤専門委員

では、**SOP** まで戻らなければ、わかりませんね。

○三枝座長

では、これは後ほど聞くということで、よろしくお願いします。

あとは表 49 の不安定ということですが、これは義澤先生のほうから、どのような症状でしょうかと聞かれて。これも後で聞きますか。

○義澤専門委員

聞いたほうがいいと思います。行動の不安定というのはあまり一般状態の所見で聞かないので、多分ふらつきや歩行異常だろうと思います。

○堀部課長補佐

先生、英語の **unsteady** という言葉からは、どんな所見名になりますか。**Body unsteady** というのが原語にあったようです。

○義澤専門委員

イヌが立っているときに、ふらふらしている。

○堀部課長補佐

そうしたら、ふらつきですね。報告書はそう書いてあるようなのですが、そうしたら、もう行動の不安定ではなくて、ふらつきで。

○義澤専門委員

そちらのほうの方がわかりやすいです。

○堀部課長補佐

報告書がある剤なので、原文でエキスパートジャッジしていただけるものであれば、あえて確認の必要なく変えていただいても特段問題ないので、原語としては **Body unsteady** という言葉になっていますが。

○義澤専門委員

ただ、ふらつきという所見名にしたときに神経症状を表わす可能性があります。それが

あるので、ちょっと懸念するところがありますが、確認するのが一番いいと思います。

○三枝座長

義澤先生の2つ目の質問ですが、所見としては結構軽くて、メカニズムと言っても、それを考察するようなデータがないと思います。

○義澤専門委員

この所見は軽いですか。

○三枝座長

軽いです。軽微か。

○義澤専門委員

骨格筋の変性萎縮という所見名だけを聞くと、重篤なイメージがあります。

○三枝座長

抄録の毒の53ページ、骨格筋の軽微とか軽度ですね。

○義澤専門委員

多分標本上に表れている病変が僅かにあるというイメージだと思います。三枝先生が言われたように、写真を見たいというコメントがあったと思いますが、私も実は写真を見てみたいなと思います。一般に骨格筋の毒性というのは、生体にとっては重篤という判断をしたいと思いますので、気になっています。

○三枝座長

部位も特定されていませんし、表現が軽微とか軽度なので、どういう変化かというのは、私は写真を見たかったです。ここにありますが、それほどひどい変化ではないと。だから、どの程度をもって軽微と言うかというところが、これはわかりません。

○義澤専門委員

そうですね。私は長年、イヌの毒性評価をしていましたけれども、骨格筋の変性萎縮という所見はお目にかかったことがありません。横紋筋融解症などを引き起こすような薬剤の場合は起こり得ますが、それ以外は見ることがないです。

○三枝座長

これは、今日は無理ですよ。

○横山課長補佐

まずはどのようなものかというのを聞いていただいて、その後に足りない部分は写真をきちんと出してもらって、説明をさらにしてもらおうとか、そういったものは必要になるかとは思いますが、まずは今日聞いていただくということでお願いできればと思います。

○三枝座長

義澤先生、後ほど聞くということで。

○義澤専門委員

どんな変化だということ。

○三枝座長

三森先生、お願いします。

○三森委員

CPK も上がっているんですね。それと、やはりこれはアセチルコリン受容体をアクセレートしているということがあって、神経筋接合部のところに何か変化があれば、筋萎縮になりますし、これは ADI の設定根拠になります。高用量だけで起こるという話だったら、まだいいかという言い方はよくないですけども。

○三枝座長

私の質問でもあるのですが、毒-50 ページの上のほうですが、CPK の変化が 9 週ではものすごく上がっているのですが、剖検をしたときはコントロールと大差がない。

○義澤専門委員

筋肉に毒性を及ぼすような薬剤の場合は、こういうパターンが多いです。試験の途中で一時的に非常に CPK が上がって、ひどいものはいろいろなところに筋肉の変化が来たものは死亡してしまうのですが、一部の筋肉で起こった場合は、このようにどんと上がって、また元どおりに戻っていくというパターンが多いです。筋肉の毒性を評価する場合は必ず経時的に CPK を追うということが普通だと思います。これはリーズナブルな変化のような気がします。

○三枝座長

あと、伺いたいのは、用量相関性が見られないのですけれども、CPK の性質としてはそういうものなのでしょうか。

○義澤専門委員

値的に用量相関性が見られないですね。あり得るのではないですかね。

○三枝座長

逆に 10 倍とかなったときに、一過性にぼんと上がって、剖検して筋肉が軽微な変化というときに、それとこれを結びつけることは普通なのですか。

○義澤専門委員

これは多分としか言いようがないですが、恐らくプロトコルにある部位の筋肉を 1 カ所だけ見ているだけです。筋肉の毒性のときはいつもそうですが、例えば、横紋筋融解症の場合ですが、出やすい筋肉というがありまして、そこをターゲットにして病理検査をいたします。ターゲットがわかっている場合は、それで変化を追う。

このイヌの試験の場合は、恐らく大腿二頭筋だと思うのですが、1 カ所だけの検査なので、こういうことがあり得ると思います。

○三枝座長

この点については、慢性試験でイヌが出てきますので、それも含めて後ほど、またやりたいと思います。この件に関しては、ここで一度止めておいて、次に進めさせていただきたいと思います。

神経毒性のほうでは、先生方にコメントをいただいているのですが、54 ページで高木

先生から、200 ppm でも Glu が減少しているという御指摘を受けていますが、高木先生、この点について、コメントをいただけますか。

○高木専門委員

抄録の 199 ページの表 4 に用量相関して Glu が減少しておりまして、申請者のほうは、ほかに有害な影響がないということで毒性影響とは取っていないのですが、よく見ると 201 ページの表 8 の尿検査のケトン体のところで、1,000 と 6,000 ppm では明らかにケトン体が増えていて、200 ppm のところでは若干増加傾向があるというような数値が見られていて、申請者のほうもこのケトン体の増加は血清中の Glu 濃度の低下と関連したと推測されたというふうに考察しているということで、Glu の影響は明らかであると私は考えますので、毒性影響としました。ですので、1,000 ppm 以上のところの雌雄に尿ケトン体の増加も入れておいていただきたいと考えます。

○三枝座長

義澤先生、いかがでしょうか。

○義澤専門委員

おっしゃるとおりだと思います。ただ、これが気になるのは、ラットの 1 年試験で途中を見ている。ドーズが 80 mg、400 mg、2,000 mg でやっていて、400 mg では途中 46 週、12 週、18 週と見ているのですけれども、400 mg でも Glu は動いていないです。再現が取れていないというのが気になりましたが、この 90 日試験では明らかに動いていますので、取り上げたほうが良いと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、御指摘のように、慢性毒性では顕著な動きがないのが気になりますけれども。

○堀部課長補佐

今、御議論いただいているのは、代謝物 M33 という代謝物投与の試験でして、原体投与の試験ではないので、出てくる所見は違ってもしようがないかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。

では、この M33 の場合は 200 ppm 未満ということで、無毒性量は求められないということをお願いします。

それでは、慢性のほうに進みたいと思います。よろしくをお願いします。

○丸野専門官

それでは、54 ページの 25 行目から 11. 慢性毒性試験及び発がん性試験でございまして、(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ) がございます。

55 ページの 13 行目からボックスがありますが、表のほうで 1,000 ppm の雌で体重増加抑制ということで、小野先生、三枝先生から追記いただいているところでございます。

義澤先生から①1,000 ppm 雌雄の体重増加抑制を記載していないのは、摂餌量に変化が

みられないからでしょうか？ということで、雌雄といただいているのですが、抄録の毒-64に体重の表があるのですが、こちらを見ると雌だけという形になるのですが、御検討をお願いいたします。

②骨格筋の所見名を整理しましたということで、表のとおり修正いただいております。

15行目、(2)2年間慢性毒性試験/発がん性併合試験(ラット)でございます。

57ページ、【事務局より】でございます。①、甲状腺コロイド変化につきましては、表57では2,000 ppmで所見としておりますが、400 ppm投与群の雄の12か月及び24か月で発生率上昇が認められておりますが、抄録において、この変化につきましては、高齢ラットで通常観察される変化ということ。また、コロイドの特異的に速いターンオーバーに関連した正常な生理学的プロセスを反映したものであることから、それ自体は有害な影響ではないとされていることに加えまして、本用量では変化の程度が軽微であり、甲状腺ろ胞細胞肥大は認められなかったことから、毒性影響としなかったということにつきまして、義澤先生から、網かけの部分でコロイドの特異的に速いターンオーバーのところですけども、網掛けしました箇所は一般的な見解でしょうか。適切な文献などを用いて説明していただきたいと思っております。400 ppm雄の甲状腺コロイド変化は所見として挙げておくべきかもしれませんということでいただいております。

小野先生からは、コントロール群とほぼ同じ例数なので毒性としないということです。

高木先生からは、上の用量で甲状腺に変化があることから、毒性影響と考えるべきということでございます。

三枝先生からは、甲状腺コロイド変化について、2,000 ppm群では変化が進行しているので毒作用としたのですか？ということで、病変グレードにつきましては、抄録の毒-81、82でございます。こちらを御覧いただければと思っております。

また、56ページの14行目にも、三枝先生からコメントをいただいておりますが、コロイド変化につきましては、病理組織写真を拝見したいということで、机上配布資料2がありますが、甲状腺コロイド変化の写真が、上がControlで、下がTreatedということで、申請者より示されております。こちらにつきましても御検討をよろしくをお願いいたします。

②2,000ppm投与群雌の24か月における子宮の内膜褐色色素及び卵巣の嚢胞の発生率が対照群と比較して統計学的に有意に増加(Fischer検定)しましたが、生存率を調整したロジスティック回帰分析でいずれも有意差は認められなかったことから、「毒性影響とはしませんでした」ということにつきましては、義澤先生、小野先生、高木先生、三枝先生からは、了承ということでございます。

58ページの一番上、1年間の表は不要ということでございます。

2行目からのボックスでございますが、義澤先生からのコメントで、①ハンドリングに対する抵抗という所見はあまり聞きません。外部刺激に対する過敏反応のほうがよいかもしれませんということでございます。

56ページの表57-1でございますが、この所見につきましては、小野先生からは、表57-1、

2,000 ppm 投与群雄の一番上のところでございますが、12 か月のみと追記するという案をいただいております。

58 ページの義澤先生のコメントでございますが、②変異肝細胞巢の記載を変更しましたということで、表 57-1 の 2,000 ppm 投与群のマーカーが引かれているところですが、当初案で好酸性、好塩基性（虎斑状）及び混合型変異細胞巢とされていたところにつきまして、変異肝細胞巢（好酸性、好塩基性（虎斑状）及び混合型）と修正いただいております。

58 ページにお戻りください。義澤先生の③400 ppm 雄の小葉中心性肝細胞肥大の発現は 6/60 例と僅かですが、有意に増加しています。影響を否定する根拠がありませんということで、取るべきではないかということでございます。

④肝細胞大空胞化を修正しました。大空胞化とはなんのでしょうか？ということでございますが、【事務局より】で下に記載してありますが、報告書では、hepatocellular macrovacuolation (sign of hepatocellular metabolic disturbance) と記載されております。

⑤、⑥では、抄録の記載につきまして、間違いがあるということで指摘をいただいております。

56 ページの表 57-1 につきましては、先生方から修正の箇所を御指摘いただいておりますので、御紹介いたします。2,000 ppm 投与群の雄で、先ほども御説明いたしましたハンドリングのところの下に、小野先生から脱毛ということで追記いただいております。

同投与群の下から 2 つ目のポツですが、三枝先生から甲状腺ろ胞細胞肥大及び褐色色素沈着を削除ということでございます。

雌のほうにつきましては、三枝先生から 4 つ目のポツでございますが、間質性単核細胞浸潤増加の間質性を削除。甲状腺ろ胞細胞肥大及びも削除。

その下でございますが、肺胞沫状マクロファージと小野先生から修正。

また、三枝先生から、同じところにつきまして、これは削除という指示をいただいております。

本文につきまして、56 ページの 3~4 行目で、高木先生から削除の指示をいただいております。この試験につきましては、発がん性は認められなかったということでございます。

58 ページ、(3) 18 か月間発がん性試験（マウス）でございます。

59 ページにボックスがございます。

17 行目、義澤先生からのコメントでございます。①は先ほどの対脳重量比の件でございます。

②肝細胞空胞化は脂肪でしょうか？ということ。

③腎臓皮質上皮空胞化は減少しています（毒-119）。90 日試験でも同様に減少がみられていますが、毒性と考えておりません（毒-44）。脂肪でしょうか？ということでございます。

60 ページのボックスの一番下、高木先生からのコメントでございます。腎皮質上皮空胞

化減少と門脈周囲性肝細胞空胞化減少は毒性としなくて良いように思いますということで、59 ページの表 59-1 のこの所見につきましては、先生方から削除と修正していただいております。また、表 59-2 の 1 年間の試験につきましては、不要だということで、先生方からコメントをいただいております。

慢性毒性につきましては、以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、イヌの 1 年間の試験から行きたいと思います。ここでも最初の義澤先生の質問で、1,000 ppm の雌雄ということですが、抄録の毒-64 を見ますと、体重が抑制されているのは雌だけのようですが、それでよろしいですか。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

骨格筋ですけれども、先ほどの議論でもありましたけれども、こちらのほうでは特に CPK の話は出てこないということもありまして、もう一つは、毒-69 の表にあります、1 年間投与しても病状はそれほど進行していないと、軽微あるいは軽度というようなデータがあります。このへんも含めて、義澤先生、コメントをいただけますでしょうか。

○義澤専門委員

先ほどの試験と比べて、投与日数がものすごく長いのに比べて、病変の程度が進行していない。まさにそのとおりですが、これは進行したら多分死にますね。筋肉毒性はそういうものだと思います。結果的には CPK も変化はとらえられなかったし、重篤化していないということですが、この変化はやはり気になります。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生は、この点はいかがでしょう。

○高木専門委員

私も気になるところで、それに関しては最後のところで、3 か月試験と 1 年試験を一緒に評価している記載があると思いますが、イヌの 1 年そのものは寿命から考えると非常に限られた短い期間なので、この骨格筋の所見は短期的には増強はなかったとしても、軽視すべきではないと考えます。

以上です。

○三枝座長

結論的には、このデータからしますと、無毒性量は 300 ppm ということで、先生方、よろしいですね。

ありがとうございます。

次に、2 年間の慢性毒性/発がん性併合のラットの試験ですが、これにつきましては、義

澤先生のほうから所見をまとめていただいて。

○義澤専門委員

単純に変異肝細胞巣でまとめて、タイプ分けは括弧をつけたほうが見やすいかと思って直しました。

それから、甲状腺コロイド変化についてです。写真を提出していただいています、その発現頻度が上がっているということですが、申請者のほうはコロイドの特異的に速いターンオーバーに関連した正常な生理学的プロセスを反映したものであることからそれ自体が有害な影響ではないと考察をされています。一般的にこういう考察が正しいのかどうかというのは、私はいろいろ調べましたが、わかりませんでした。この変化は長期試験によく出てきます。特に甲状腺肥大が見られるような薬剤によく見られる変化ですので、単純に毒性学的意義がないと判断するわけにはいかないように私は思います。

机上配布資料を見てみますと、上が **Control** で、下は変化が見られた。コロイドの中にこぼれ落ちて、コロイドの色調が変化しているのが見られると思います。よく見ると甲状腺の上皮細胞が肥大しています。肥大の所見をとりあげているのか、あげていないのかはわかりませんが、甲状腺の濾胞上皮細胞の肥大が関連しているのではないかと思います。個人的には、このコロイド変化は **400 ppm** は影響として挙げておくべきだと思いました。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

事務局に伺いますけれども、上の写真と下の写真でスケールが違いますね。同じですか。

○横山課長補佐

何ら情報がございませんので、今日申請者が参りますので、御確認いただいてもよろしいかと思います。また、念のため補足で説明させていただきますが、この下の **Treated** のほうの写真が **400 ppm** のものかどうか確認が取れていません。これがどのグレードのものを取り上げたのかも、現時点で確認が取れていません。

○義澤専門委員

それと、雄か雌か。

○横山課長補佐

そうですね。情報が全くなくて、確認する必要がございます。申しわけございません。

○三枝座長

では、それは後ほど確認するという事でお願いいたします。

高木先生、今の点に関してはいかがでしょうか。

○高木専門委員

私も義澤先生と同じ意見です。

○三枝座長

確認ですけれども、毒-94 では、この表 11-4 ですと、甲状腺は全動物で見ると 400 と

2,000 で発生数はほとんど同じで、これはグレードの情報はないわけですね。

○堀部課長補佐

抄録の毒-82 ページに表 10-2 があるのですが、真ん中の甲状腺のところにグレード分けの情報がございます。

○三枝座長

若干進んでいると考えていいのですかね。

○義澤専門委員

あり得る気がします。

○三枝座長

今、400 でポジティブとするかどうかというところですが、高木先生、これは 400 でよろしいでしょうか。

○高木専門委員

私はそう考えたのですけれども、写真の確認ということであれば、写真を見て判断することもいいかと思います。

○三枝座長

義澤先生も写真を見てからということ。

○義澤専門委員

私は 400 から影響だと思えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、脂肪かどうかというのは、もうよろしいですね。

○義澤専門委員

結構です。あくまでも個人的な意見です。

○三枝座長

あと、先生の御指摘の表の間違いは、事務局のほうで確認していただければと思います。

義澤先生の御指摘のハンドリングに対する抵抗というのは、いかがいたしますか。

○義澤専門委員

そのまま残しておきますか。触ると嫌がって攻撃してくるのだと思いますが、オリジナルどおり。

○三枝座長

これは小野先生も御指摘のように一過性の 12 か月ということで、これは 12 か月と入れていただきたいと思えます。

○義澤専門委員

あとは雄の肝細胞肥大の件です。400 mg のたった 6 例をどうするかということです。5%有意ですが。

○三枝座長

これは低いドーズが出ていなくて、ここから出ているということで、これは私も意義があるのではないかと思います、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私も影響として取るのがよいかと思います。

○三枝座長

ありがとうございます。そうしますと、400 ppm では肝細胞肥大ということを取りますと、無毒性量は 80 ということに変更になると思います。

○義澤専門委員

無毒性量が 80 になるということは、ADI 設定が変わってくるという理解でよろしいですか。

○三枝座長

はい。

○丸野専門官

その試験の表 57-1 の雌の 2,000 ppm の一番下、小野先生からの修文については、三枝先生から削除といただいています、いかがいたしましょうか。

○三枝座長

毒-93 の表の真ん中辺りに肺泡沫状マクロファージのデータがあるのですが、これは有意差がついていますが、例えば雄を見ますと 80 で有意差がついていたりして、ドーズと相関がないというのは私の意見ですが、この点について、高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

雄については偶発的だと考えます。

○三枝座長

雌の場合、1 つドーズが下のところで有意に減っています。このデータから投与とは関係ないのではないかというのが私の意見です。

○高木専門委員

慢性間質性炎症と血管周囲炎は有意に増えているので、その 2,000 のところは変化ありと取ったほうがよいのではないかと考えています。

○三枝座長

それは残してあります。肺泡沫状マクロファージの話です。

○高木専門委員

ですので、2,000 の雌の肺泡沫状マクロファージの増加は、毒性と取るということだと思います。

○三枝座長

私の意見は、その下のドーズが有意に下がっていると。それで、この変化はドーズディペンデンシーがないし、投与とは関係ないのではないかというのが私の意見ですが、その点について御議論をいただきたいと思います。

○高木専門委員

最高用量だけの变化なので、それだけでただちに判断することは難しいかもしれませんが、400 ppm の減ったのもインシデンタルなものだと思いますが、肺で他の所見が出ているということを勘案して、安全サイドに立って、肺泡沫状マクロファージの増加を取ったほうがよいのではないかというのが私の意見です。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

私もそう思います。

○三枝座長

わかりました。それでは、肺泡沫状マクロファージは残すということによりお願いいたします。

この表の中で雄の甲状腺の褐色色素あるいは、ろ胞細胞肥大は有意差がついていなかったもので、私は消させていただいたのですけれども。

○堀部課長補佐

時間が少しずつショートになっております。先生方で質疑応答の後にまた御議論いただく時間がございますので、先生方の中で決めていただく所見でございましたら、恐縮ですが、後回しにさせていただくと非常にありがたいです。

○三枝座長

4時からですか。

○堀部課長補佐

概ね4時ということですので、多少の前後は特段問題はございません。

○義澤専門委員

三枝先生、先ほどの先生の御意見に関して、私は了承いたします。

○三枝座長

甲状腺のほうですね。

○義澤専門委員

はい。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○三枝座長

ありがとうございます。では、甲状腺のほうは消させていただくということでお願いします。

マウスの試験に入ります。表 59-1 で義澤先生も御指摘ですけれども、腎皮質上皮細胞空胞化とか、門脈周囲の肝細胞空胞化というのは、これは減っていますので、削除ということでもよろしいでしょうか。高木先生、よろしいですか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

あとの点は既にもう議論をしたことですので、ここで一旦止めますか。

○堀部課長補佐

少なくとも生殖発生毒性の分野に関して論点があるかどうか、遺伝毒性も含めて、論点があるかどうかの確認は必要かと思えます。まだ時間は大丈夫でございますので、よろしくお願いいたします。

○三枝座長

わかりました。

それでは、次に進んで、生殖発生毒性をお願いします。

○丸野専門官

それでは、60 ページの 3 行目から 12. 生殖発生毒性試験で (1) 2 世代繁殖試験 (ラット) でございます。

本試験につきましては、21 行目から、1,800 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代で発情回数減少、総着床数減少等が認められて、繁殖能に対する無毒性量が得られております。

61 ページのボックスですが、【事務局より】で、500 ppm 投与群の F<sub>1</sub> 世代親動物の雌及び F<sub>2</sub> 世代児動物の雌雄で統計学的有意な体重増加抑制は毒性としないということにつきましては、納屋先生から事務局の判断を支持します。

八田先生からも同じように同意いたしますということで、どのような検定をされたのか抄録を読んでも分かりませんでした。ANOVA など群の判別をかけた結果を出していただくと更によいと思えましたということでございます。

これにつきましては、下の【事務局より】で、抄録で検定法の記載がございまして、報告書のほうでパラメトリックデータにつきましてはANOVAで有意ならばDunnnettで検定を行ったということでございます。

八田先生からのコメントにお戻りいただきまして、事務局に確認ですがということで、有意差は認められるが10%未満の差なので薬剤の作用は棄却するとあります。体重の差に関して、ガイドライン等で参考となる指標などございますでしょうかということですが、ガイドラインのような形のものはないのではないかと考えます。

(2)、(3)、(4) が発生毒性試験でございまして、納屋先生から、62 ページの 4 行目、体重増加抑制のところを低体重と修文をいただいております。催奇形性は認められなかったということでございます。

(5) 発達神経毒性試験（ラット）でございますが、63 ページの 10 行目から、高木先生からのコメントでございます。雌の生後 60 日の聴覚性驚愕反応強度増加につきましては、adult での暴露では認められず、胎児期、新生児期暴露で背景データを越えて発現したならば、発達神経毒性ありと判断してよいと思われましてということでコメントをいただいております。

生殖発生は以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

納屋先生、特に問題はないと思えますけれども、コメントをいただけますか。

○納屋専門委員

特にコメントはございません。八田先生から 10%以内はガイドラインがあるのかと。ガイドラインはありませんが、10%以内の変化は正常範囲内だろうということで、これまでもずっとやってきておまして、特にそこに関してガイドラインが必要とも思っておりません。

ラットの胎児には体重増加抑制はありませんので。低体重ですから。

発達神経毒性で驚愕反応が抑制されるような場合には、これは発達神経毒性ありと通常は考えております。亢進だから、これを毒性としなくていいのではないかとというのが私の考えです。

以上です。

○三枝座長

ありがとうございます。

今、納屋先生から御意見を伺いましたけれども、高木先生、それに対して、いかがでしょうか。

○高木専門委員

外部の刺激に対して非常にびっくりするようなことが強くなるのは、生体にとってはよいことではないし、ヒトの子供の発達神経毒性でも外部刺激に対して過敏な反応があるという事例も報告されていることを勘案すれば、少なくともネガティブとは言い切れないのではないかと考えております。

以上です。

○三枝座長

という御意見なのですが、納屋先生、この発達神経毒性という観点からして、高木先生は多分いわゆる環境ホルモンとか、そちらのほうの絡みで発言されていると思うのですが、納屋先生、いかがでしょうか。

○納屋専門委員

毒-189 ページに表があります。ここを見ていただいたらわかると思いますが、雌のコントロールの値が低いから、見かけ上は統計学的有意差が出たと私は考えております。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

その可能性はあると考えていますけれども、ただ、背景データを超えるところが引っかかっています。

○三枝座長

これは1つの試験の結果であって、背景データはわからないのですけれども、ありますか。

○三森委員

出ていますね。

○納屋専門委員

そういう意味では、雌のコントロールの値が低過ぎるということがおわかりいただけると思いますが、あまりこれをそんなに重要視しなくても、むしろ2日前も申し上げましたけれども、発達神経毒性試験のガイドラインがOECDで合意したのが2007年です。ほとんどの研究施設では背景データはまだそんなにたくさん持っているようなものではありませんので、やはりコントロールのデータをしっかり取っていただくというのが一番大事です。そういうこともあるので、ここではそんなにここを深刻に考える必要はないのではないかと個人的には考えています。

○三森委員

生後60日と23日に測定していて、23日ではほとんど差がないです。そういうふうに生後でもし毒性が起こっていた場合は、一貫性がある変化であれば、23日目でも起こるし、60日目でも起こるという形ですね。今回はそこも違っているということですか。

○納屋専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

高木先生、御納得いただけたでしょうか。

○高木専門委員

わかるのですけれども、今回そのコントロールが低かったというのはそうだろうと思いますが、ただ、ほかのドーズの雄を比較して見ると、推測するに平均すれば100くらいの値はあるのではないかとということで、それが1,200で156だから、ばらつきはかなり大きいですが、1.5倍くらいには増加しているような印象を受けます。

聴覚反応の60日とその前の23日のところは、確かに23日が出ていないということはあるので、それほど重篤ではないかもしれないですが、脳の発達が行われているステージだと思うので、そのステージの影響ということも考慮しておかなければならないと思います。

結論から言って、発達神経毒性ありとは私も言えないかなとは思いますが、発達神経毒性が認められなかったと書くのは書き過ぎではないかというのが私の意見です。

以上です。

○納屋専門委員

OECD のテストガイドラインに合致した試験をやっていたと考えています。変化が出ているのは、この 1 項目だけです。この 1 項目だけが統計学的な有意差があったということをもって、発達神経毒性ありと判断するのはいかがなものかなと私は考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。今までの議論を聞いていますと、傾向は否定できないけれども、あえて発達神経毒性があるとも言い切れないと思いますので、ここはこの表現でそのまま残したいと思います。高木先生、よろしいでしょうか。

○高木専門委員

認められなかったということを残すということですか。

○三枝座長

はい。

○高木専門委員

私としては、認められなかったというのを削除して、影響は少なくとも 1,200 でこういう影響が見られたというのを書くのがよいような気がいたします。

○三枝座長

これは議事録に残しておいていただくということで、この委員会としては、この表現を残すということで進めたいと思います。よろしくお願いします。

それでは、遺伝毒性のほうに進んでください。

○丸野専門官

それでは、63 ページの 13 行目から 13. 遺伝毒性試験でございます。

原体につきましては、18 行目でございますが、遺伝毒性はないものと考えられたということでございます。

64 ページの 3 行目から、代謝物につきまして試験されておりまして、結果が表 65 に示されておりまして。代謝物 M29 の一部の試験の陽性とありますが、64 ページの 12 行目から増村先生のコメントで代謝物の試験結果について追記が必要かどうかということでコメントをいただいております。フルバッテリーがそろっていないときにつきましては、書いていない事例が多いのかなと思いますが、議論の補強のために追記したほうがいいのかどうかを確認いただければと思います。

65 ページの 2 行目に、太田先生からコメントをいただいております。ボックスでございますが、代謝物に関しては、以下のコメントの内容の概要を議事録に残してもらえれば、評価書中に記載する必要はないと思いますが、ご判断は増村先生、座長の先生にお任せいたしますということでございます。

フルピラジフロン（原体）の遺伝毒性試験は、実施された4つの標準的試験でいずれも陰性であったことから、遺伝毒性はないものと判断します。代謝物3種類についての遺伝毒性試験が実施されていますが、M33は試験結果が陰性で問題ありません。M29については *in vitro* 染色体異常試験が-S9で陽性となっていますが、最低用量6.4から最高用量1,636 µg/mLまでの9用量全てに有意差が付いているものの、用量反応関係は見られず、溶媒対照値が偶発的に低かったためと考えられます。*in vivo* 小核試験が陰性であることも考慮して、遺伝毒性はないと判断します。M02については復帰突然変異試験において-S9で陽性となっています。TA100株の最高用量2,000 µg/プレートで2倍程度の弱い増加であること、*in vivo* コメット試験でDNA損傷性が陰性であったこと、および植物代謝物であることを考え、問題となることはないと考えます。

○三枝座長

ありがとうございます。

増村先生から代謝物の試験結果についてということで、今の太田先生のコメントも含めまして、増村先生、解説をしていただけますでしょうか。

○増村専門委員

太田先生のコメントをそのまま議事録に残していただければ、それでいいと思います。本文には記載はあえてしなくてもいいのではないかと思います。

○横山課長補佐

言葉足らずで申しわけございません。代謝物の試験につきましては、通常要求されているバッテリーでの試験がない場合に、遺伝毒性のあり、なしを判断いただけない場合もあるので、その場合は表を見て明らかに全部陰性のようときは記載を全く省略させていただくのですが、何らかで出ている場合はその事実のみを書いていただく場合ですとか、この代謝物の出ている試験を御覧いただいて、例えばM29については通常のバッテリーを満たすような結果がございますので、問題ないと御判断いただけるようでしたら、原体と同じように記載させていただいているところでございます。

今回、太田先生から御意見もいただいているところでございますし、部会後にはなってしまうけれども、文章を記載させていただければと考えているところでございますので、何か太田先生の御意見に補足などがございましたら、いただけましたら文章にしたいと思っておりますので、お願いいたします。

○増村専門委員

ということらしいので、原体と同じような形で表記するというにすると、それでも太田先生のコメントとほとんど変わりません。原体につきましては全て陰性ですので、問題はありませんし、代謝物につきましては、代謝物のM33につきましては全部陰性ですので、遺伝毒性はなしということで、代謝物M29につきましては、染色体異常試験の-S9のみ陽性が出ておりますが、こちらは用量依存性が全くありませんので、陰性対照値がたまたま低かったことによるものではないかと考えられますし、*in vivo* の小核試験が陰性で

出ておりますので、今までの通例どおりですと、生体にとって問題となる遺伝毒性はないという形で整理していただけたと思います。

代謝物 M02 につきましては、復帰突然変異試験で-S9 で陽性が出ておりますが、こちらは限度用量までやって、ぎりぎり 2 倍という弱い陽性反応でして、*in vivo* 試験のコメント試験が 2 臓器でやられておりました、こちらは限度用量までの試験で陰性が出ておりますので、こちらを総合的に判断して、生体にとって問題となる遺伝毒性はないという形で整理していただけるものと思います。

以上です。

○三枝座長

そうしますと、太田先生のコメントをそのまま残すという形でよろしいでしょうか。

ありがとうございます。

それでは、最後のその他の試験をお願いいたします。

○丸野専門官

66 ページの 2 行目から 14. その他の試験でございます。

(1) 28 日間免疫毒性試験 (ラット) がされております。

11 行目から結果が示されておりますが、いずれにおいても免疫反応につきまして、有意差が認められなかったということです。

17 行目から義澤先生のコメントでございますけれども、実施した理由は为什么呢？というところで、【事務局より】でございますが、抄録で、繁殖試験において胸腺及び脾臓重量に変化が認められた、との記載がございますので、その関係ではないかと思っております。

○三枝座長

ありがとうございます。

義澤先生、この答えでよろしいですか。

○義澤専門委員

一般毒性試験とか長期試験で影響が見られなかったら、普通はやらないと思っておりますけれども、初めて見たもので、なぜかなと単純に思った次第です。独り言です。

○三枝座長

ありがとうございます。

○納屋専門委員

すぐくまじめに病理をしたのだと思います。

○義澤専門委員

私もそう思います。

○三枝座長

それでは、ここで止めてということよろしいですか。

○横山課長補佐

そうしましたら、動物代謝から、論点として御議論いただいた部分の御説明をさせてい

たきます。

まず、動物代謝試験です。19 ページにいただいています永田先生のコメントのとおり、試験によって薬物動態学的パラメータ又は組織への残留性に大きな違いがあるので、その理由をとということにいただいております。

AUC の補正の件に関しましては、再計算の指示ということですので、部会后、事務局のほうで指示するようにいたします。

動物代謝は以上かと思えます。

植物代謝ですが、25 ページからになります。まず、中山先生から、標識体ですね。ピリジニル基あるいはフルオロエチル基などで実施しなかった理由の確認が必要という御意見をいただいております。

植物代謝は引き続いてですが、37 ページ、田村先生からです。(12) の試験ですけれども、M33 がとらえられない標識位置で試験がやられているので、別途 M33 を定量したという試験ですが、TRR が算出されていないので、これは主要代謝物かどうか判断できないということで、主要代謝物なのかということの確認と、りんごの果実で 2 回散布が 1 回散布より M33 の残留量が少なくなっているの、その理由を確認する必要があるという御意見。

39 ページ、田村先生からで、ハロゲン化代謝物が生成する機構について、説明が必要ということです。ただ、これについては M02 というのがハロゲン化代謝物で、急性毒性試験と遺伝毒性試験が実施されてございます。そこで特段に問題のないという結果が得られているかと思えますので、申請者の説明が得られましたら、その内容を田村先生にお伝えして、この後はどのように判断したらよろしいか御意見をいただいたらよろしいのかなと考えているところでございます。

続きまして、毒性です。50 ページから、まずイヌの試験で骨格筋の萎縮や変性が出ています。90 日と 1 年で共通で出ているのですが、その部位も含めて、どのような変化かということについて御質問ということです。

同様にイヌの試験で、53 ページにコメントをいただいています。一般状態で不安定というのがありますが、これはどのような変化であったのかということです。

続きまして、ラットの 2 年間の併合試験になります。55 ページからの試験で、コメントは 57 ページにいただいています。甲状腺コロイド変化について、コロイドの特異的に速いターンオーバーに関連した正常な生化学的プロセスを反映したものであるという説明がありますが、これが一般的なものかどうか、見解を確認されたいというもの。

甲状腺コロイドの変化について、今日写真が提出されておりますが、これのスケール、投与量、雌雄の別、この写真が示している程度など、情報が不明であることから確認をするというもの。

いただいた御意見は以上かと思えますが、更に何かございましたら、御質問いただければと思います。

○堀部課長補佐

会場の設営がございまして、5分程度お休みをいただきまして、先生方、事務局のほうで座席の移動等をお願いいたしますので、御協力をお願いいたします。では、10分に申請者を呼びたいと思いますので、御協力をよろしくをお願いいたします。

(休憩)

○横山課長補佐

本日は企業関係者として、バイエルクロップサイエンス株式会社の方に御出席いただきました。本日はお越しいただき、ありがとうございます。

早速、質疑応答を始めさせていただきたいと思います。

○堀部課長補佐

それでは、毒性関係から御質問がございましたら、よろしくをお願いいたします。

○義澤専門委員

毒性の担当ということで質問させていただきます。よろしくお願ひします。

この剤の90日と1年のイヌの試験で、骨格筋の変化が出ていると思います。まず1つ、簡単に答えられるところから、90日の試験の骨格筋の検査部位はわかりますでしょうか。

○企業関係者

90日はプロトコルどおりとなっておりますので、恐らく腓腹筋を調べていると思います。1年のほうはプロトコル以外に調べているので。

○義澤専門委員

1年の試験では腓腹筋と大腿二頭筋のようですね。

○企業関係者

そうです。

○義澤専門委員

では、90日は腓腹筋ということで、わかりました。

それと、この90日の試験も1年の試験も病理組織学的にはグレードで言えば、軽微あるいは軽度となっていると思います。イヌの筋肉の一部分の検査で評価されていますが、このへんから重篤性はどのように考えられているか。

○企業関係者

その症状としての全体的な重篤性という意味ですか。

○義澤専門委員

ふらつきとか、CPKの上昇とか、いろいろ認められていますので、これは筋肉毒性が明らかだと思います。CPKの上昇が出ているということは骨格筋に壊死があったという証拠だと思います。どのように考えられているかをまずお聞きしたいということと、難しいかもしれませんが、どうしてこんな変化がイヌだけ起こるのかと。

○企業関係者

まず、重篤性に関しては、おっしゃるとおり、90日の試験のある一定のときだけですけれども、吸収の調査で確かにCPKとかASTとかALTが動いていまして、恐らくそのせいかどうかはわかりませんが、最終的な病理では筋肉に萎縮とか壊死とか、そういったものが見られました。

ただ、その程度は軽微から軽度ということで、実際にイヌの症状でも1年の慢性毒性では症状は認められていなくて、たしか90日の試験で雄雌それぞれ最高用量で1匹ずつ、足が硬直したとか、そういった症状が認められているだけなので、確かに筋肉に影響は認められていますけれども、高用量群で認められているということで、そのへんの重篤性ということに関しては高用量に認められているということなので、きちんとNOAELも取れているということなので、そのへんはそういうふうに考えています。

メカニズムとかに関しては、残念ながら今のところは試験をしておりませんので、例えば、生化学検査で見られたCPKとかとどういった関係があるのかが、残念ながら今のところはわかりません。

○義澤専門委員

化学物質あるいは薬剤誘発の骨格筋の変化というのは、一般的に重篤な毒性ととらえられると思います。CPKが1,000以上とかなり上がっていると思いますが、決して軽い変化ではないと思います。メカニズムはわからないということですが、可能であるならば考えてほしいと思います。

筋肉の変化に関連して、行動の不安定という所見が出ていますが、毒性所見としては、あまり聞き慣れない一般状態の用語ではあると思います。ふらつきではないかと思いますが、いかがでしょうか。

○企業関係者

レポートのほうには不安定と書いていまして、そのとおりに書いたので、恐らくそういった、ふらつきとか、ほかに後肢のほうに硬直とか、そういうのが見られていますので、そういった感じでふらつきとかが見られたのではないかと思います、そのへんはもう少し確認ができると思います。

○義澤専門委員

では、後日で結構ですので、確認をお願いします。

○三枝座長

今の骨格筋の質問と関連するのですけれども、高濃度とそれより1つ下の濃度で見られた、その病理組織学的変化の写真を見せていただけますか。

○企業関係者

それに関しては、今、問い合わせ中で、御用意ができ次第、見せることはできると思います。

○三枝座長

そのときに先ほどの御発言で、壊死とかおっしゃいましたが、とてもそんなに強い変化

があるようには、この表現では思えなかったのですが、これが壊死で、これが典型的な変性だとかいうのもお示ししていただければと思います。

○企業関係者

わかりました。

○義澤専門委員

農薬抄録のほうには、たしか壊死という言葉は出てきていないと思います。変性、萎縮だけだと思います。

○企業関係者

1年のほうに書いていると思います。

○義澤専門委員

失礼しました。そのへんも説明をお願いします。軽微、軽度というグレーディングだったと思いますが、どのようなクライテリアなのかが気になるところです。多分4グレードくらいでグレーディングの基準を作っておられると思いますので、可能ならば、お願いいたします。

○企業関係者

わかりました。

○義澤専門委員

ラットの甲状腺の変化について、お聞きします。コロイド変性という所見がありますが、この変化について、コロイドの特異的に速いターンオーバーに関連した正常な生理学的プロセスを反映したものであることから、それ自体が有害な影響ではないと考察されています。これは一般的なことでしょうか。

もしそうならば、適切な文献等を引用していただければと思います。コロイド変性というのは、甲状腺の肥大を引き起こすような薬剤の場合に長期投与の試験でよく見られる変化だと私は理解をしています。必ずしも有害な影響ではないとは思えなかったわけですが、お考えを再確認させてください。

提供していただきました写真について、これは **Control** と **Treated** の写真がございますが、これは同じ倍率の撮影ですか。見た感じは違うようにも見えますが、それを確認したいということと、雌雄の確認、所見のグレードの確認を確認させていただきたいと思います。

○企業関係者

甲状腺の写真については、もう少し詳しいものを用意させていただこうと思います。

○義澤専門委員

よろしくをお願いします。この **Treated** の写真を見ますと、甲状腺上皮の肥大もあるように見えます。私はパソロジストですが、そのあたりも詳しい情報をいただければと思います。

○企業関係者

今回の席上で間に合えばと思って、急ぎで用意してしまいましたので、もう少し時間をいただければ、きちんとしたものを提出できると思います。

これで行った試験施設の甲状腺のコロイド変性のグレーディングに関して、このように見ているということで一応いただいております、それはコントロールのラットなのですが、何もないものがコロイド変性なしのもので、矢印が2つあるのですが、これが軽微で、視野の中に2つくらい凝縮したコロイドが見えるのが **minimal** の1で、これが **slight** という。

○義澤専門委員

コントロールの写真ですか。

○企業関係者

こちらは全部コントロールのもので、この試験で取ったものではないのですが、この試験施設でのクライテリアとして、**minimal** と **slight** として評価した病変を別のものでもらっておりまして、今回間に合わなかったものですから、それを一度見ていただいて。

○三枝座長

確認ですけれども、**slight** と **minimal** でどちらが重いですか。

○企業関係者

**slight** のほうが重いです。**minimal** は軽微として訳していて、視野に2個くらいしか。

○義澤専門委員

これは **minimal** のほうが矢印が3つ入っています。**slight** のほうは矢印が2つです。

○企業関係者

逆です。**slight** のほうが矢印が2つです。視野にほとんどそういう凝集のものがないということで、**minimal** としています。コロイド変性の凝集がいくつか見られるものが **slight** です。私どもの見られたものは **slight** です。このくらいの程度であれば、毒性ではないというような評価がされておりました。ただ、これが受け入れていただけるのかどうかは、私も病理学者ではないのでわかりません。ただ、見ていただけたら、大変ありがたく思いますので、お持ちさせていただいた次第です。

○三枝座長

コロイドだけではなくて、ろ胞の大きさとか、ろ胞上皮も加味した判断を教えてください。

○企業関係者

今回の場合は、私どもが聞いたところ、コロイドの変化以外のろ胞上皮の丈が高くなっていたりとか、そういうようなものを伴わないということでお聞きしています。あくまでもコロイド変化としたものは、コロイドにしか変化がないということで聞いております。ただ、それが病理所見ですし、きちんとした標本ができていて、それが代表例かということも私も自信はありませんが、私どもがコロイド変化と書くと、大事なポイントですので、それに対して、どういう変化ですかというお話を必ずいただきます。そのときにちゃんと見

せられるようにということでいただいていたもので、それがつい最近いただいたもので、そここのところはディスカッションポイントというか、評価の上で大事なところということでいただいたものなので、本剤のものではないので大変申しわけないのですが、ただ、それもコントロールです。

○義澤専門委員

これが頻度が上がったんですね。頻度が上がるのは先ほども言いましたけれども、甲状腺に肥大を起こすような薬剤の場合は、起こりうる事象だと思っています。

○堀部課長補佐

事前に毒性分野でポイントになっていたのは、このあたりかと思えますけれども、そのほかに毒性関係で何かさらにございましたら。あるいは今の回答を踏まえて、さらに御質問等がございましたら、よろしくお願ひいたします。

一般毒性だけでなく、他の毒性の分野も含めていかがでございましょうか。

それでは、一旦、代謝のほうに移らせていただいて、もし何かさらにございましたら、後ほどもう一度お尋ねいただければと思います。

申しわけございませんが、動物代謝関係をお願いできればと思います。

○永田専門委員

代謝のデータの中で、薬物動態パラメータを行った結果が 3 つ出されています。2012 年と 2011 年が 2 つ、その中で最も気になるのは、2012 年の一番新しいものですが、AUC が 6 くらいです。2011 年の 3 本目のものは 50 いくつという非常に差が大き過ぎるデータが出ているのというのが 1 点です。

それに付随したように、組織の残留性が 10 倍ほど違うという結果が提示されております。72 時間あるいは 168 時間であったのですけれども、それを加味しても、2012 年のデータは比較的残留性は低いのですが、2011 年のデータは 10 倍ほど残留性が高いという乖離したデータなので、その点について、どういう見解であるかをお話ししていただきたいと思ひます。

○企業関係者

基本的には標識体が違っているというところもございしますので。

○永田専門委員

標識体が違っても、基本的には変わらないと思ひます。

○企業関係者

ただ、その先の代謝物となった場合の影響もあるかなということは考えられております。

○永田専門委員

標識体が違っても排泄されるものは未変化体が多いです。それから言うと、残留性は場合によっては代謝産物が残っている可能性はあると思ひますが、AUC に関しては今おっしゃった説明、要するにかなり大きな開きは標識体の違いというのは、標識体の違いだけでは説明できないと思ひます。

○堀部課長補佐

先生、これは後ほど考察を求めるということにいたしますか。

○永田専門委員

そうですね。帰られて、考察をもう一度、御検討をお願いしたいと思います。

それから、代謝産物の構造式がこの抄録に書いてありますが、括弧して酸素がくっついて  
いますね。これは代謝の水酸化部位がはっきりわからないという意味ですね。

○企業関係者

きちんと確認できていないところがございます。

○永田専門委員

1点、実は未変化体の親化合物に同じように括弧がついて、+O が載っているのですが、  
これは間違いではないかと思うので、後で帰られて、もう一度、抄録を見ていただきたい  
と思います。これは単なるコメントです。

以上です。

○堀部課長補佐

それは代謝物 M10 ですね。

○永田専門委員

M10 ですけども、もう一つ、抄録の代謝動態の 87 ページの一番上の親化合物 P に括  
弧して+O とついているところがありますので、これは何か間違いではないでしょうか。

もう一点、未変化体が雌の尿中に、雄に比べるとかなり多く排泄されるという結果です。  
それはどういうことが考えられるのか。恐らく代謝は性差があるので、そういうふうに違  
うかなと思ったのですが、メーカー側としての見解はどう考えられているのでしょうかと  
いうことです。

○堀部課長補佐

具体的には、例えば、抄録の代謝動態 58 ページに代謝物のプロファイルが記載されて  
いると思いますが、その中で親化合物に関して雌雄で数字に随分差があるようだというこ  
とでございまして、この点についての考察をということですね。

先生、これも追って、ですか。

○永田専門委員

はい。

○堀部課長補佐

少しずつ時間が迫ってきておりますが、動物はほかによろしいでしょうか。

○永田専門委員

結構です。

○堀部課長補佐

それでは、植物関係でございましてけれども、1 つは、標識部位の選定理由です。もちろ  
ん代謝試験 1 つに対しては 1 つずつの標識部位しか作れないというのはわかりますが、ほ

かの環を標識したものを使わずに、この標識部位をチョイスされた理由を少しお聞かせ願いたいということで、これはたくさんの試験でそれぞれ標識部位は違いますので、後ほど御整理いただければと思います。それが1点。

○横山課長補佐

ほかに出ている御質問ですけれども、2012年のりんご、ばれいしょ、わた及び稲の試験で、標識部位の関係で代謝物のM33がとらえられないので、別途分析されていますね。残留量を出されているのですが、%TRRとして割合で出ていないので、それぞれの植物にとっての主要代謝物であるかどうかというのがわかりにくくなっています。これはどの程度の主要代謝物と考えていい割合で含有されているものなのかどうかというところを確認したいというのが1つ。

また、この試験、りんごの果実の結果ですけれども、2回散布の結果が1回散布の結果よりM33の残留量が少なくなっているのです、その理由は何でしょうという御質問が出ております。

○堀部課長補佐

抄録の223ページの数字ですね。

○企業関係者

まず、標識部位のほうから申し上げますと、当初2つの標識体、私どもはPYM標識体、それからFUR、フランのほうでございましてけれども、この2つの標識体でカバーできるものと思ってやっておりましたが、その開発におきます試験の中で、要はエチルのところにつきましても見なければならぬということに気づいて、その後いわゆるPYM並びにFURの標識体が進行中、もしくはそれが終わった後にエチルを標識した代謝試験が始まったということでございます。

そのため、要はPYM並びにFURの標識体を用いた植物代謝試験におきましては、エチル標識のところ把握できないところもございましたので、別途分析を行いまして、mg/kgの単位でM33の代謝物の量を測定したというところでございます。

したがって、%TRRではどれくらいになるのかにつきましては、報告書にも書いていないものでございまして、試験機関等に問い合わせが必要になるものでございます。

%TRRなのですが、標識をしていないエチル部位をはかりまして、標識をしていないところで、当然%TRRという定義には入らないものになります。ですから、仮想的な今の%TRRに出てくる総残留量に対して、この代謝物が何%くらいあるかという表現をするのが恐らく適切ではないかと私どもは思いますので、そういう形で報告するというのもよろしいでしょうか。

○横山課長補佐

可能な範囲でお答えいただければと思います。

植物でもう一点ございまして、稲とわたの植物代謝試験でハロゲン化代謝物が生成しておりますが、生成の機構がわかれば、御説明をお願いしたいと思います。

○企業関係者

調べましたところ、記載されたものを見ておりますので、これは回答としてお出しさせていただきますと考えています。

○中山専門委員

この安全性の考察の資料の 12 ページですが、化合物と番号が混乱していないですか。この書類の 12 ページですけれども、例えば、上から 8 行目の M19 は M20 ではないですか。表の代謝物の 3 段目の M19 も多分 M20 ではないですか。若干混乱があるような気がしますので、確認をお願いします。

○企業関係者

確認をさせていただきます。

○義澤専門委員

ラットの急性神経毒性試験のところで、散瞳が雌雄ともに認められていると思いますが、もし可能でしたら、なぜ散瞳が起こっているのか。刺激毒性の表れだと思うのですが、それを御説明していただければと思います。

それから、同じく同じようなメカニズムでほかの症状も出ていると思うのですが、その関連性を教えていただければと思います。

○企業関係者

散瞳につきましては、今、先生がおっしゃったように、この剤自体の作用機作がニコチン性アセチルコリンレセプターのアゴニストということで、その影響で恐らく出ているのではないかと思います。

○義澤専門委員

そのアセチルコリンのレセプターに対する影響として、恐らくほかにも何か影響があるのではないかという気がします。いかがでしょうか。

○企業関係者

この急性経口とか神経毒性で見られている振戦とか、痙攣とか、そういったものが神経作用に関連する毒性だと思います。

○義澤専門委員

イヌでの影響はないですか。

○企業関係者

申しわけないのですが、私にはそのへんはよくわかりませんので、また調べたいと思います。

○山添委員

今の関連でいいですか。散瞳からすると通常の場合は確かにアセチルコリンに行くのですが、ムスカリン様作用ですね。そうすると、この薬剤にムスカリンの受容体に対する親和性というのがどこかで検討されたことはあるのでしょうか。

○企業関係者

記憶している限りで、多分ないと思います。

この剤は神経節遮断でございます。

○山添委員

それはわかります。ただ、散瞳が出るということ。

○企業関係者

散瞳に関しては、眼の瞳孔は副交感神経優位でして、なので優位なほうがまず遮断されますので、散瞳は起こると考えています。

○山添委員

そうすると、ムスカリニックではなくて、ニコチニックのほうで優性が入ったという判断をされたのですね。それを聞いたかったんです。

○企業関係者

はい。そちらの節遮断のほうで起こっていると考えております。

○山添委員

という判断をなさったわけですね。

○企業関係者

はい。

○山添委員

わかりました。

もう一つ、別のことでいいですか。先ほど義澤先生も聞かれた甲状腺ですけれども、機序としては酵素誘導を考えていらっしゃるんですが、組織分布を見ると、実際には甲状腺のところの組織分布は雄のほうが非常に高いという記載があって、実際に雄と雌で比較をすると、放射能の残留がかなり後になると雄のほうが高いです。

ところが実際の体内動態を見ると、血中濃度の推移とかを見ると、雌のほうが遅いです。そうすると血中濃度の推移と残留が逆転しているので、未変化体の残留ではなくて、何らかの代謝物が残留している可能性も考えられるんですね。そうすると、本当に酵素誘導が原因で甲状腺に問題が起きたのか、代謝物由来という可能性があると思います。例えば、酵素誘導以外の機序で、代謝物の中で甲状腺に影響するようなことの可能性を検討されたことがあるのかということをお伺いしたいです。

○企業関係者

その場合は、代謝物が甲状腺に対して直接作用を及ぼしているとお考えからの御意見ですか。

○山添委員

機序はわかりませんが、残留がそこだけ雄で高く、雄で割と強めに甲状腺の障害が出ています。そういうことの相関性から見ると、その機序も捨てられないのではないかなと思うので、どう考えられたのか。

○企業関係者

予備試験で毒性の抄録の 37 ページに、T<sub>4</sub>とか UDPGP を僅かなのですが、測っておりまして、これは明らかに誘導が認められているのですが、これも認めていただいた上で代謝物も、というようなお話でよろしいでしょうか。

○山添委員

はい。

○企業関係者

わかりました。

○堀部課長補佐

後ほど考察ということで。

○山添委員

お願いします。

○堀部課長補佐

そろそろ時間が来ておりますけれども、そのほかに何か、ぜひというものがございましたら、よろしいでしょうか。

それでは、質疑応答の時間を終わらせていただきたいと思います。本日はお忙しい中御出席いただきまして、どうもありがとうございました。

(企業関係者退室)

○堀部課長補佐

それでは、先生、引き続き御審議をよろしくお願いいたします。

○三枝座長

今、全部の回答が得られたわけではないのですが、今までの審議の経過からしまして、食品健康影響評価に入って ADI は決められるのではないかと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

それでは、食品健康影響評価のほうに入りたいと思います。よろしく申し上げます。

○丸野専門官

67 ページをお願いいたします。食品健康影響評価でございます。

4 行目、ラットの動物体内運命試験の結果でございます。吸収率は少なくとも 75.6%、投与後 1～4 時間後に最高濃度に達した。72 時間で 75.5%TAR 以上が排泄され、主に尿中に排泄された。尿中の主要成分は未変化のフルピラジフロン、代謝物として M03 及び M25 が認められたということでございます。畜産動物を用いた動物体内運命試験の結果、フルピラジフロン及び代謝物の乳汁と鶏卵への移行性は比較的低かった。

家畜の体内運命試験と植物の体内運命試験につきまして、大変恐縮でございますけれども、資料をお送りしてから事務局のほうの中身を精査したところ、追記あるいは修正すべきところが見つかりましたので、このとおり修正させていただいております。大変申しわ

けございません。

御紹介しますが、10行目、10%TRRを超える代謝物として、ヤギにおいてM03、その後ですが及びM35、ニワトリにおいてM03、M09、M258及びM32が認められた。

12行目から植物でございます。残留放射能の大部分は未変化のフルピラジフロンの代謝物M01/02がわらで12.3%TRR、その後でございますがM34が玄米で26.9%TRR認められたがということで修正させていただいております。その他の代謝物は10%TRR未満であったということでございます。

りんご、トマト、ばれいしょ、わたを用いた植物体内運命試験の結果の後、こちらも修正させていただいておりますが、可食部又は飼料として利用される部分においてと追記させていただいております。10%TRRを超える代謝物として、M03を当初記載していたのですが、可食部又は飼料から外れますので、こちらは削除して、M21、M23、M29、M33及びM34が認められたということでございます。

18行目から、作物残留試験でございます。海外において作物残留試験が実施されており、フルピラジフロンのM33、M29の最大残留値が得られております。

22行目からは、畜産物残留試験でございます。ホルスタイン種泌乳牛では、投与後1週で乳汁中の未変化のフルピラジフロンの代謝物が検出限界未満となり、脂肪、腎臓、肝臓及び筋肉中への残留性も認められなかった。白色レグホン種採卵鶏では、鶏卵中の未変化体フルピラジフロンの代謝物は検出限界未満となり、脂肪、肝臓及び筋肉中への残留性も認められなかったということでございます。

28行目、各種毒性試験結果から、フルピラジフロンの投与による影響は、主に体重（増加抑制）、肝臓（小葉中心性肝細胞肥大等）、甲状腺（ろ胞細胞肥大等）、骨格筋（萎縮/変性：イヌ）に認められたということでございます。

31行目、発がん性、催奇形性、免疫毒性及び遺伝毒性は認められなかったということです。

32行目、繁殖試験でF<sub>1</sub>世代で発情回数減少、総着床数減少及び同腹児数減少が認められたということでございます。

34行目、暴露評価対象物質の検討でございます。

68ページの8行目からボックスで、田村先生、中山先生からいただいております。中山先生からフルピラジフロンの農薬評価書の68頁に代謝物M20とM21はフルピラジフロンの配糖体とあります。これらはM19の配糖体ですので、この表現は修正が必要と考えられますと御指摘いただいております。

先生方のコメントも踏まえて、事務局で再度検討しまして、事務局修正案ということで記載させていただいております。

34行目、植物体内運命試験及び畜産物体内運命試験の結果、10%TRRを超える代謝物のうちM01/M02は含量で定量されており、わらにおける残留量は10%TRRを僅かに超えて認められたこと、代謝物はM08とありますが、M08も可食部又は飼料の部位でござい

ませんでしたので削除。M20も同様に可食部又は飼料から外れますので、削除ということでございます。M21につきましては後ほど説明させていただいていますので、36行目の代謝物M08以降、フルピラジフロンの配糖体であり、残留量は未変化のフルピラジフロンのほぼ同等かそれ以下であったことは削除させていただきたいと思います。

38行目の追記部分ですが、代謝物M28はラットにおいて認められているM23の抱合体であること、代謝物M21はM23の前駆体であるM19の抱合体であることが追記ということでございます。

代謝物M34はグルコースであること、代謝物M35はラクトースであること、M03、M09、M23、M29及び、が追記部分になります。M33は植物及び畜産物において10%TRRを超えて認められていますが、ラットの動物体内運命試験においても認められたこと。M32は残留量が僅かであったことから、いずれも暴露評価対象物質とはしなかったということでございます。大変恐縮ですが、御検討をお願いできればと思います。

10行目から、各試験における無毒性量等は70ページに表67がございまして、2年間慢性毒性/発がん性併合試験で、高木先生から修正の御指示をいただいております。

72ページに表68として単回経口投与等による生ずる可能性のある毒性影響等ということでまとめられております。

68ページにお戻りいただきまして、12行目、当初案ではイヌの1年間と90日を総合評価としていたのですが、小野先生からのコメントですけれども、より長期の試験結果を採用すべきということ。

ラットの2年間慢性毒性試験のところで甲状腺コロイドを取るならば、NOAELが3.16になりますので、これが一番低い値となりまして、ADIが0.031になります。

22行目、ARfDのところでございます。こちらにつきましては、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち最小値は、急性神経毒性試験の35mg/kg体重だったことから、これを根拠として、0.35mg/kg体重ということでございます。

以上でございます。

○三枝座長

ありがとうございます。

最初に、田村先生からこれでというお話ですが、中山先生、これでよろしいでしょうか。

○中山専門委員

はい。

○三枝座長

修文は今の説明でよろしいですか。

○中山専門委員

はい。

○三枝座長

ありがとうございます。

先ほどからの議論でありましたけれども、一番小さいのは2年間のラットの慢性毒性試験/発がん性試験で、肝細胞肥大を取りましたので、無毒性量は80 ppm、雄で3.16、雌で4.48、これが一番小さい値ということです。

○横山課長補佐

雌の肝細胞肥大は取っていただけていないと思います。

○三枝座長

失礼しました。雄の肝細胞肥大を取ったので、雄の3.16 mg/kg 体重/日というのが一番小さい値ということで、ここの表現は68ページの11～21行目を変えていただいて、このラットのデータを採用して、これを根拠に100で除した0.031をADIとしたいと思いません。

○横山課長補佐

今のADIに関する記載ぶりのところで、68ページの12～16行目、イヌの2本の試験のうち、どちらをADIの設定根拠に選ぶかという文章ですので、これはもはや必要ないと思いますので、削除させてください。

大事なところが抜けておまして、67ページの31行目、発達神経毒性はなしと御判断いただきましたので、追記させてください。失礼いたしました。

○三枝座長

ARfDはこのままでいいと思います。

○横山課長補佐

今回、単回で実施された急性神経毒性の結果がございまして、事務局案としては、こちらを根拠に提案させていただいていますが、慣れていないこともございまして、長期の試験も初期に出てきた変化を無理やりピックアップして、この表を作っております。72ページの表68でございます。

急性神経毒性でいろいろな項目について、1日の投与の影響は見ておりますので、90日試験での変化のうち1日の変化と御判断いただく必要のないものについては、削除させていただいてはどうかと御提案させていただきたいのですが、所見について確認いただいてもよろしいでしょうか。

ラットで行われた90日の亜急性試験ですが、投与1週から試験期間を通しての体重増加抑制、これも1回の投与かどうかはわかりませんので、削除。

次の神経毒性試験も体重増加抑制についてですので、削除させていただければと思います。

発生毒性試験ですけれども、骨化遅延なのですが、母動物で体重増加抑制などが出る用量で出ている骨化遅延でございまして、これは臨界期で起き得る影響かどうかという点を御意見いただければと思います。もし母動物の毒性経路の発育遅延のようなものでしたら、この表から外させていただければと思うので、御意見をお願いします。

○三枝座長

納屋先生にお答えをお願いします。

○納屋専門委員

外していただいて結構です。

○三枝座長

そうすると、結果的には上の2つを残すだけということになりますか。

○堀部課長補佐

急性毒性試験は本来その生死を見る試験なので、適切ではないと言われているので、呼吸音異常などが出ておりますけれども、高いドーズのイベントでもございますので、これも考慮から外してもいいのではないかという御意見があれば、削除させていただきます。先般の幹事会では、この急毒の試験は外したケースがございます。

○三枝座長

そのときに、根拠はと問われたときにどうするんですか。

○堀部課長補佐

急性神経毒性の試験は残ります。

○横山課長補佐

続きまして、発達神経毒性です。これは保育0日と4日に体重の変化があったということで、母動物ですね。申しわけございません。削除してもよろしいでしょうか。

○納屋専門委員

はい。

○横山課長補佐

ラットの最後の試験、28日の反復の試験も反復投与の結果ですので、削除してよろしいでしょうか。

○納屋専門委員

はい。

○堀部課長補佐

発達神経毒性試験における運動能の変化や、先ほど、聴覚も所見としてはとらえたほうが良いという御意見もあったように思いますけれども、このあたりが何か特定の時期に暴露したことによって、母動物では体重増加抑制が出ているドーズですが、子供への影響としてフラグを立てるべき変化なのかどうかという点を御意見いただければと思います。

○納屋専門委員

1回こっきりの摂取で指標となるものがあるかどうかというお尋ねですので、該当するものはないというのが答えになると思います。ですから、表から外すことも適切だと考えています。

○堀部課長補佐

わかりました。

○横山課長補佐

あと、表の下のほうですが、マウスは亜急性の試験ですので、これも削除させていただければと思います。

また、イヌについては投与 2 日ですけれども、摂餌量減少だけ認められているということで、体重は取ったんですか。すみません。

○堀部課長補佐

抄録の 47 ページを念のために御確認いただきたいと思うのですが、摂餌量の減少は 2 日目に食べなかったと言っているのですが、47 ページのグラフを御覧いただきますと、体重増加抑制のほうは最初の段階で減るというようなことはなさそうな感じがすけれども、いかがでしょうか。

雄の減り具合が微妙な気もいたします。3,600 の投与群、1,200 はもともと低値の群のように見えますけれども、3,600 ppm 投与群に関してはもともと高値であって、そこから 1 週までにがくっと下がっているようにも見えますので、これをどうとらえるかだけ御確認いただければと思います。

同じように雌もそうですね。雌も 3,600 に関してはグラフが 0~2 週にかけて下向きに下がっておりますので、このあたりはどうでしょうか。

○三枝座長

これは高濃度で影響は一応あるのですけれども、残しても削除してもいいような気もしますが、先生方はいかがでしょうか。

義澤先生、いかがですか。

○義澤専門委員

どちらでもいいのではないかと思います。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。食べる量も減っているし、摂餌量も体重も減っているということで、これは嗜好性はどうかのでしょうか。

○堀部課長補佐

少なくとも刺激性の試験で皮膚刺激性なしというのはありますので、嫌だろうとは思いますが、よくイヌで食べなくなると、腸管に影響が出るときに刺激性のある場合がありますが、そういう剤ではなさそうですが。

○横山課長補佐

ちょっとだけ非特異的な弱い臭気があるみたいです。

○三枝座長

人間とイヌで感じ方が違ったりするので、何とも言えないのですけれども、ARfD を決める上では、影響はほとんどないので、特にこだわる必要はないです。

○堀部課長補佐

ありがとうございます。そうすると、残ったのが急性神経毒性試験だけになるかと思えますので、それで ARfD の決断をしていただければと思います。

○三枝座長

そういうことでよろしいと思いますけれども、先生方、いかがでしょうか。

(「はい」と声あり)

○三枝座長

ありがとうございます。

それでは、一応ラットの2年間の試験をベースにして、ADIも決まりましたけれども、今日質問されたことに対する答えを踏まえてといいますか、それはそれで重要ですが、ADIには影響を及ぼさないようなデータですので、その取り扱いについて、先生方に伺いたいのですけれども、一応ADIを決めて、それでメーカーから出していただいたデータを確認するという作業でよろしいでしょうか。

永田先生、いかがですか。それでよろしいですか。

○永田専門委員

結構です。

○三枝座長

中山先生もそれでよろしいですか。

○中山専門委員

はい。

○三枝座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

はい。

○三枝座長

納屋先生、よろしいですか。

○納屋専門委員

はい。

○三枝座長

増村先生、よろしいですか。

○増村専門委員

はい。

○三枝座長

では、皆さんがよろしいということなので、この剤のADIは決まって、後日メーカーからのデータを確認するということにしたいと思います。

審議はこれで終わりになりますけれども、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

御審議をありがとうございました。事務局の不手際でばたつきまして、申しわけござい

ませんでした。

評価書（案）につきましては、いろいろ御修正いただきましたので、修正したものをお送りさせていただきます。御確認をお願いいたします。

今日確認ができなかった事項、また新たに御意見をいただいた事項、いろいろございましたので、まず、まとめたものを御確認いただきたいと思いますので、すみませんが、よろしくをお願いいたします。

次回の日程をお知らせいたします。本部会については、次回は7月10日木曜日を予定しております。幹事会につきましては、6月18日水曜日を予定しておりますので、どうぞよろしくお願いいたします。

○三枝座長

どうもありがとうございました。

先生方から何かございますか。ないようです。

では、本日はこれで終わりにしたいと思います。どうもありがとうございました。