食品安全委員会農薬専門調査会評価第四部会

第66回会合議事録

1. 日時 令和元年12月9日（月） 13:59～17:13

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（フェンプロパトリン）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)

本間座長、長野座長代理、與語座長代理、乾専門委員、加藤専門委員、川口専門委員、代田専門委員、高橋専門委員、玉井専門委員、中島専門委員、根岸専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

小川事務局長、中山評価第一課長、永川課長補佐、横山課長補佐、福地専門官、藤井専門職、塩澤係長、宮崎係長、町野専門職、瀬島専門職、吉田技術参与

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 フェンプロパトリン農薬評価書（案）（非公表）
- 資料3 論点整理ペーパー（非公表）

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第66回農薬専門調査会評価第四部会を開催いたします。
本日は、評価第四部会の専門委員の先生方11名に御出席いただいております。
食品安全委員会からは3名の委員が出席でございます。
それでは、以後の進行を本間座長にお願いしたいと思います。

○本間座長

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フェンプロパトリン）の食品健康影響評価についてです。

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

事務局より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のほか、資料1として農薬専門調査会での審議状況一覧、資料2としてフェンプロパトリン農薬評価書（案）、資料3として論点整理ペーパー。

以上を御用意しております。

不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○本間座長

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へ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。

○横山課長補佐

本日の議事に関す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御報告申し上げます。

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。

○本間座長

先生方、提出いただいた確認書について相違はございませんでしょうか。

（「はい」と声あり）

○本間座長

それでは農薬（フェンプロパトリン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯を含めて事務局より説明をお願いいたします。

○藤井専門職

資料2を御覧ください。農薬評価書（案）フェンプロパトリンでございます。

4ページをお願いいたします。審議の経緯でございます。

この剤は、2013年に農林水産大臣から飼料中の残留基準設定に係る食品健康影響評価についての要請、同じく2013年に厚生労働大臣から評価要請を受けたものでございます。

また、本年、適用拡大に関しまして、評価要請があったというものでございます。

11ページをお願いいたします。本剤の概要でございます。

構造式等は記載のとおりでございます。ピレスロイド系の殺虫剤でございます。末梢又は中枢神経の軸索、又はシナプスに作用して痙攣、麻痺を引き起こすことによって殺虫活性を示すものと考えられております。

国内では、1988年に初回農薬登録され、海外では米国等において登録されております。ポジティブリスト制度導入に伴う暫定基準が設定されているものでございます。

13ページをお願いいたします。

1行目から安全性に係る試験の概要でございます。

11行目から動物体内運命試験でございます。

まず、ラットの試験でございます。

血中濃度推移でございますが、表2に示されていますとおり、 C_{max} は3～6時間程度というものでございます。

その下、吸収率でございますが、単回経口投与後168時間の吸収率はおよそ30～40%TARと算出されております。

こちらは、玉井先生からコメントをいただいております。吸収率の計算に用いた組織の値について教えてくださいというところでございます。

【事務局より】で記載のとおりですが、評価書におきましては、22ページの表10に記載した組織の数値を用いて計算しているところでございます。

ただ、改めて報告書を確認しましたところ、この組織の値が脂肪、筋肉及び骨を除く値として計算されておりましたので、数値の扱いはこのままでよろしいかどうか御確認をいただければと思います。よろしく申し上げます。

14ページ6行目から分布でございます。

まず、7行目から単回経口投与による試験でございます。

いずれの標識体投与群でも、残留放射能濃度は大部分の組織において、 T_{max} 付近で高く、肝臓、副腎等で比較的高く認められたという結果です。投与144時間後では、白色脂肪、腎臓、皮膚等で比較的高い残留放射能濃度が認められたという結果でございます。

15ページをお願いいたします。

5行目から2本目の試験でございます。

こちらは、投与168時間後ですが、いずれの投与群でも脂肪で比較的高い残留放射能濃度が認められたという結果でございます。

また、16ページ2行目からは3つ目の試験でございます。

こちら最終投与又は最終投与7日で、いずれの投与群でも脂肪で比較的高い残留放射能濃度が認められたというものでございます。

また、血液、肝臓、腎臓、脳中の放射能濃度を測定しているものにおいては、投与6時間後でそれぞれ最大となったというような結果が得られております。

18ページ11行目から代謝の記載でございます。

まず代謝①でございます。

主要代謝物は表8のとおりでして、尿中では未変化体は認められず、主要代謝物としてMグルクロン酸抱合体やN、X硫酸抱合体が認められております。

糞中では、未変化体のほかに代謝物B、D等が認められております。

19ページ4行目から、代謝②でございます。

こちらは、結果は表9にまとめているとおりでございます。結果は、先ほどと同じように、やはり尿中では未変化体は認められず、Mグルクロン酸抱合体やX硫酸抱合体が認められております。

また、糞中では未変化体が主要成分として認められており、ほかに代謝物B、D等が認められたという結果でございます。

21ページをお願いいたします。

10行目から排泄の試験です。

まず、尿及び糞中排泄試験①について、結果は表10のとおりでございます。

まず、表10の中ですが、加藤先生から尿の反復経口投与の投与後24時間の値について御修正をいただいております。また、網かけにしている65.3という糞中の排泄率につきまして、抄録437ページの表2の各値を計算すると65.24ですが、合計65.3でよろしいでしょうかとコメントをいただきました。

報告書も確認しまして、糞中排泄率は168時間で65.25%TARということでしたので、評価書案では65.3という記載にしております。

いずれの投与群でも排泄は速やかで、主に糞中に排泄されたという結果でございます。標識体、投与量、性別による顕著な差は認められなかったというものでございます。

23ページをお願いいたします。

1行目から尿及び糞中排泄試験②です。

こちら排泄は速やかで、最終投与後7日で95.1%TAR以上が尿及び糞中に排泄され、主に糞中に排泄されたという結果でございます。

代謝物Mの標識体を用いた試験では、主に尿中に排泄されたという結果でございます。

25行目からヤギの試験でございます。

結果は表12、表13、表14にまとめているとおりでございます。投与放射能は主に尿中に排泄されまして、脂肪、腎臓、肝臓で比較的高い残留放射能濃度が認められております。

乳汁中では未変化体のほかに、代謝物Vが10%TRRを超えて認められております。組織中では、未変化体のほかに代謝物M、N、O、P、V並びにXが10%TRRを超えて認められたという結果ございました。

26ページ6行目からニワトリの試験です。

結果としましては、卵中の主要成分としましては、未変化体のほかに代謝物Nが10%TRRを超えて認められております。組織中では、未変化体のほか、代謝物D、M、N、O、P及びV並びにX及びYが10%TRRを超えて認められたという結果でございます。

動物代謝まで以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、動物代謝の最初に戻っていただいて、コメントがあったところを確認していきます。

14ページの玉井先生からの質問ですが、事務局の回答に関して、玉井先生、これによろしいでしょうか。

○玉井専門委員

ちょっとわからないのですけれども、脂肪と筋肉と骨を除いているということは、詳しく読み取れないのですけれども、これはカーカスに入っているという解釈なのですか。

それとも、そこを取り除いたカーカスはカーカスとしてあって、そうするとこの値はおかしくなるので、今読み取ろうと思ったのですけれども、カーカスに今言った脂肪、筋肉、骨が入っているという記載はないので、これは別個足さなければいけないのではないかと思うのですけれども、いかがですか。

○横山課長補佐

吸収率を厳密に計算する場合、組織中にあるものを全部足すべきかとは思うのですけれども、どのデータを使うかは評価書によって、基本的には排泄のほうのデータで、本剤ですと、具体的には22ページの表10の情報を今回使いました。

尿に行っている量、糞に行っている量、組織に行っている量で、この組織の中には、組織とはいうものの、入っていないものもあるのですけれども、一応それを今回使ったということで、結果としましても、これは少なくとも書いていないのですが、いつも少なくともこれだけは入っているであろうということで計算してしまして、この表から「組織」と書いて実際に脂肪とかがないというのはおかしいということであれば、脚注でこの「組織」のところは何々は入っていないなど、そういうことを明記した上でこの表から算出するというのではいかがかと思うのですけれども、いかがでしょうか。

○玉井専門委員

今言いましたように、カーカスというのは実はこれを含んでいる可能性もありますので、実際測るとするのは難しいので、そういうことも考えると、今おっしゃったような形で記載しておけば理解できますので、それで結構かと判断します。

○本間座長

では、そのように脚注に記載するというので、これは了承されたと考えます。

ありがとうございました。

それでは、次に22ページ18行目、加藤先生からの質問ですけれども、加藤先生、この回答でよろしいでしょうか。

○加藤専門委員

はい、結構です。

○本間座長

動物代謝に関しては、ほかには特にコメントはなかったと思いますので、28ページ、植物体内運命試験からお願いします。

○藤井専門職

では、28ページ12行目からお願いいたします。植物体内運命試験でございます。

まず、トマト①でございます。結果は表16にまとめているとおりでございます。

果実では、未変化体のほか、抱合体代謝物が28.2～58.6%TRR認められておりますが、総残留放射能濃度が低く、代謝物は同定されなかったという結果です。

葉では、未変化体が認められております。

表16の脚注ですが、29ページの4行目のところ、「20種類」と記載しておりましたが、乾先生から「15種類」に御修正いただいております。

その下、6行目からトマト②の試験です。

結果は表17にまとめているとおりでございまして、表面洗浄液、また洗浄後果実における主要成分はいずれも未変化体が認められております。

30ページ4行目からりんごの試験でございます。

結果は表18のとおりでございます。果実、また植物体全体における主要成分としては未変化のフェンプロパトリンが認められております。幾つか代謝物が認められておりますが、いずれも10%TRR未満という結果でございました。

31ページ5行目から、いんげんまめの試験でございます。

結果は表19のとおりでございます。こちらは子実における主要成分としては未変化体のほか、抱合体代謝物が認められておりますが、やはりこの試験でも代謝物は総残留放射能濃度が低かったことから同定されておられません。

葉では、未変化体のほかに、N抱合体、T抱合体が10%TRRを超えて認められております。

表19の脚注ですが、乾先生から標識部位を含まないことから検出されなかった部分につきまして、記載が誤っております。御修正いただいております。

また「ND」と記載しておりましたところ、乾先生からハイフンでよいのではないかとコメントをいただきましたが、こちらは未同定代謝物（抱合体）は認められていないということを確認した上で、記載としては「ND」のままとしまして、表の脚注に「ND」の記載がなかったのを、事務局で「ND：検出されず」というものを追記しております。御確認をいただければと思います。

33ページをお願いいたします。

1行目からわたの試験①です。

こちらは、未変化体が葉で認められております。また、代謝物M、Vが主に抱合体として認められたというものでございます。

その下、14行目からわたの試験②です。

まず、與語先生からこの試験の実施年に係る記載についてコメントをいただいております。

す。試験の実施年度は1992年ですが、報告書の年度で1994年と書かれているのでしょうかというところがございます。【事務局より】としまして、JMPR評価書の参照の記載に従いまして、1994年という記載にしております。

結果は表20のとおりでございます。まず表20の脚注のところ「ND：検出されず」という記載が不要でございまして、乾先生から削除の御修正をいただいております。いずれの資料でも、主要成分は未変化体というような結果でございました。

34ページ4行目からキャベツの試験でございます。

こちらは、総残留放射能濃度に関する情報がなかったということもございまして、参考資料とする扱いとしております。結果は表21のとおりでございます。

35ページ4行目から、みかんの葉の表面における光分解試験について記載しております。

結果は表22のとおりでございます。まず表22の中の数字ですが、乾先生から3点御修正をいただいております。いずれの標識体処理区におきましても、表面洗浄液中の残留放射能は減少して、主要成分としては未変化体が認められております。

37ページをお願いいたします。

2行目から採取した各種植物の葉を用いた代謝試験について記載しております。

まず、①がMの代謝についてでございます。Mの標識体を処理した結果でございまして、結果については表23にまとめているとおりでございます。いずれの処理葉におきましても、未変化のMは0.1% TAR未満であったというような結果でございます。

與語先生から1点御質問をいただいております。この試験における「マンダリンオレンジ」と先ほどのみかんの葉表面における光分解試験における「みかん」というものは同じでしょうかというところがございます。【事務局より】としまして、この試験ではJMPR評価書中の記載が“mandarin orange”となっておりますので、そのように記載しております。

一方、先ほどの試験では、報告書でも「みかん」と記載しかされておらず、詳細な品種までは不明という状況でございます。

続きまして、38ページ1行目からシアン化カリウムの代謝についての結果でございます。シアン化カリウムの標識体を用いた試験でございまして、表24に結果をまとめているとおりでございます。

その下、38ページ21行目から土壌中運命試験でございます。

結果は表25にまとめているとおりでございまして、非滅菌処理区では主要分解物としてB及びLが認められております。

6行目のところ、滅菌処理区に係る記載ですが、主要分解物としてIが最大0.1～0.9% TAR認められたと記載してございましたが、與語先生から0.1% TAR未満というところもあるので、網かけの部分については削除したほうがよいと思いますとコメントをいただきました。

また、12行目のところ、推定分解経路に係る記載ですが、「アルコール側4'位の酸化に

よる分解物Bの生成」と記載をしておりましたが、與語先生から「水酸化」にしてはいかがでしょうかとコメントをいただきました。

このアルコール側4'位の酸化、又は水酸化による分解物Bの生成につきましては、ラットの代謝試験や家畜の代謝経路、また植物の代謝経路でも同様の記載をしているところがございます。「酸化」又は「水酸化」のどちらがよろしいか御確認をいただければと思います。

40ページをお願いいたします。

8行目から嫌氣的土壤中運命試験でございます。

こちらは、いずれの標識体処理区でも分解は遅かったというような結果でございます。

また、その下21行目から土壤吸着試験でございますが、フェンプロパトリン濃度は検出限界以下であって、吸着平衡試験は実施されなかったと記載しております。

41ページをお願いいたします。

1行目から土壤表面光分解試験です。

光照射区では、主要分解物としてI及びVが認められたというような結果でございます。

43ページをお願いいたします。

2行目から土壤カラムリーチング試験について記載しております。

7行目の部分ですが、與語先生からカラムの長さや土壤の充填した長さについて記載に誤りがございまして、その点を御修正いただいております。

結果については記載のとおりでございますが、砂土処理区では、主要分解物としてI及びJが認められております。

26行目から水中運命試験です。

まず、加水分解試験の結果でございますが、酸性条件下では比較的安定、塩基性条件下では速やかに加水分解を受け、主要分解物としてI、M、Tが認められたという結果でございます。

また、44ページ12行目から水中光分解試験①でございます。

結果はページをおめくりいただいて4行目の部分から、光照射区では、主要分解物としてI、K、M及びVが認められております。暗所対照区では安定であったというような結果でございます。

その下、24行目から水中光分解試験②で、緩衝液を用いた試験ですが、こちらはいずれの処理区でもフェンプロパトリンは安定であったというような結果でございます。

46ページをお願いいたします。

8行目から土壤残留試験について記載しております。

フェンプロパトリン及び分解物Iを分析対象として行われたものでございまして、結果は表32のとおりでございます。

與語先生から、容器内試験の「沖積土・埴壤土」の記載が示されていませんが、何か理由があるのでしょうかとコメントをいただきまして、再度確認の上、追記を行っております。

す。

その下20行目から作物等残留試験でございます。

まず、作物残留試験ですが、結果は47ページ3行目から記載のとおりですが、可食部では、お茶の荒茶で19.8 mg/kgという値が認められております。

また、この作物残留試験につきまして、120ページの【事務局より】のボックスを御覧いただきたいのですが、用いられたものの剤形の記載につきまして、事務局で農薬登録されているものに基づきまして、トマト、なす、きゅうりの試験において「水和剤」という記載を入れておりましたが、與語先生から、実際試験に用いられたフロアブルで記載をしてはいかがかというコメントをいただきましたので、該当する試験の部分につきまして「フロアブル」に記載を修正させていただいております。

評価書47ページにお戻りいただきまして、8行目から畜産物残留試験でございます。

まず、ウシとニワトリの試験がございますが、いずれの試験におきましても、フェンプロパトリンの最大残留値は脂肪でそれぞれ認められたというような結果でございます。

残留まで、以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

こちらほとんど記載内容の変更で、あまり議論するところがないような気がしますけれども、一応、最初に戻って確認いたします。

まず、29ページの4行目の「20」を「15」の代謝物、これは乾先生から間違いを指摘していただきましてありがとうございました。こちらでよろしいかと思えます。

次に、32ページの7行目から、こちら乾先生のほうから修正の依頼がありましたけれども、最終的な書きぶりについては、乾先生、このような形でよろしいでしょうか。

○乾専門委員

はい。よろしいと思えます。

○本間座長

ありがとうございます。

ページをめくっていただいて、33ページの與語先生からのわたの試験年度に関しては、こちら事務局からの回答で特に問題ないですか。

○與語座長代理

はい。問題ありません。

○本間座長

ありがとうございます。

あと、34ページの表20、1行目の脚注の記載ぶりも特に、乾先生、よろしいですね。

ありがとうございます。

あとは36ページ、表22の数値についても、乾先生から修正していただきました。ありがとうございます。こちら特に問題ないと考えます。

37ページ、表23のマンダリンオレンジとみかんですけれども、これは不明ということですが、仕方がないですね。

○與語座長代理

これに関しては、事務局が書いたとおりでいいと思います。

調べていくと、オレンジとみかんは科まで同じなのです。その後が類みたいにして2つに分かれることがありますのと、英語のmandarin orangeは、たまに温州みかんのことをマンダリンオレンジと言ったりするので、それでごちゃごちゃになっているので、この報告書に書いてあるとおりでよいと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

次に、39ページの網かけ部分に関しては、このように修正ということによろしいかと思えますけれども、先ほど問題になった「酸化」を「水酸化」にするということに関しては、與語先生、どういたしましょうか。

○與語座長代理

ざっと抄録を見てみると、動物のほうは統一がとれて「酸化」となっていて、植物と土壌が「水酸化」と書いてあったりするのですけれども、「酸化」でも間違いではないので、大きく修正するよりもこのままでいいかと私は思いますが、ほかの先生方の御意見を聞いていただければと思います。

○本間座長

ほかの代謝の先生はどうでしょうか。

○加藤専門委員

「酸化」でも間違いではないので、「酸化」でも大丈夫かと私は思います。

○本間座長

ありがとうございます。

では、これはこのままの記載でお願いします。

次は43ページ7行目の網かけ部分に関しても、與語先生から修正いただきました。ありがとうございます。

46ページ、表32に関しては、表に数値が抜けていたということで、事務局が追記したということで、これも特に問題はないと思います。

あと、最後にありました、120ページ、表3のこの「フロアブル」ということですが、これはちょっと與語先生、解説していただけますか。

○與語座長代理

私も完全にわかっている訳ではないのですが、「フロアブル」と言われるものは実は2種類あって、ここに言われているFLというのと、SCという2種類があるのですが、普通のフロアブルと顆粒水和というのと、下に書いてある水和剤というのは、全部農薬の登録の際には「水和剤」と大きく括っているのです。

ただ、これまで食品安全委員会のこういう表の中でも、「フロアブル」はフロアブルとしてわかるものはそのように記載してきていたので、そうしたほうがいいのかというような提案です。

事務局に調べてもらったところ、フロアブルの2種類書きようがある、FLのほうのフロアブルがこれに該当するようなので、それで表中を修正していただいていますので、それでよいかと思います。

○本間座長

ありがとうございました。

では、記載はこのような形にするということをお願いします。

以上まで、植物代謝です。

次に48ページから、一般薬理試験に移ってください。

○藤井専門職

では、48ページをお願いいたします。

3行目から一般薬理試験でして、結果は表33にまとめているとおりでございます。

続きまして、49ページ5行目から急性毒性試験でございます。

【事務局より】として、その下に書かせていただきましたが、今回、急性毒性試験につきましては、JMPRの評価書に記載されている試験につきましては、投与経路や動物種、また試験の実施年度等を考慮しまして、抄録に記載のある試験成績のほかに、評価に用いることが可能と考えられた試験成績のみをこの評価書案に記載しているところでございます。

50ページ1行目から、原体の試験結果について、表34のとおりにまとめております。

ラット、マウスともに急性経口のLD₅₀としては100 mg/kg体重前後という値が得られております。

54ページをお願いいたします。

表35ですが、代謝物P及びT、並びに原体混在物のマウスを用いた急性毒性試験結果について記載をまとめております。

55ページをお願いいたします。3行目から急性神経毒性試験、ラットの①でございます。

所見については表36にまとめているとおりでございまして、【事務局より】として、2点お伺いしておりました。

まず、①が15 mg/kg体重投与群の雌における振戦は有意差はありませんが、その下の用量ではこの所見が認められていないということから、毒性所見とする案としておりました。

②としましては、30 mg/kg体重投与群の雌における身繕い回数の増加につきましては、振戦の発現と一貫性が認められないことから、毒性所見としない案としておりました。以上①、②ともに、いずれの先生方からも事務局案に御同意をいただいております。

本試験の結果としましては、無毒性量として雄で15 mg/kg体重、雌で6 mg/kg体重であると考えられたという記載案としております。

56ページ2行目をお願いいたします。ラットの急性神経毒性試験②です。

こちらは、事務局としては、参考資料としてはどうかという記載としておりました。

結果については、7行目から記載のとおりでございまして、25 mg/kg体重以上投与群で振戦等の所見が認められたというものでございます。

長野先生からは、この試験は神経病理組織学的検査を実施されていないのですが、そのことを明記した上で、神経系の臨床症状の情報が得られているということも踏まえて、評価資料に採用してはどうかとコメントをいただいております。

その下、13行目からは、ラットの急性神経毒性試験③でございます。

こちらにも公表文献に基づくものでございまして、参考資料とする扱いとしておりました。この点、いずれの先生方からも参考資料としての扱いでよいと御意見をいただいております。

結果としましては、自発運動量が測定されておりますが、その解析の結果、無毒性量は3.06 mg/kg体重という算出が行われております。

57ページ2行目からは、マウスの急性神経毒性試験で、こちらは腹腔内投与試験でして、詳細不明であるということから、参考資料として記載しております。

結果については、記載のとおりでございます。

また、10行目からは、眼・皮膚刺激性、皮膚感作性試験について結果を記載しております。

眼刺激性試験におきまして、ごく軽度～軽度の刺激性が認められております。また、皮膚刺激性試験では軽度の刺激性が認められております。

皮膚感作性試験の結果は、いずれも陰性という結果が得られております。

亜急性の前まで、以上となります。

○本間座長

どうもありがとうございます。

それでは、毒性ですけれども、まず議論になったのが55ページ、急性神経毒性試験、ラットの試験ですけれども、こちらに関しては、15 mg/kg体重投与の雌で見られた振戦を毒性所見とするか、とらないかで、事務局では所見としてとることを提案しています。2番目、30 mg/kg体重投与群の雌で見られた身繕い回数増加のほうは、事務局としては毒性所見としないということです。これらに関しましては、長野先生、高橋先生、川口先生からは、3人とも事務局案に同意するということですので、特に問題はないと思いますけれども、何か追加で意見はございますでしょうか。

よろしいですか。

ありがとうございます。

それと、56ページ(3)の急性神経毒性、ラットの②に関しては、事務局としては参考資料という形で扱いたいということですのでけれども、長野先生は評価資料として採用にしてもいいというような意見が出ています。

長野先生、こちらに関して御意見を申し上げます。

○長野座長代理

確かに組織検査はしていませんけれども、臨床症状の観察が行われているということで、急性毒性試験と同じ程度の有用性はあるのではないかと思ったので、採用してもいいかと思いました。

ただし、急性神経毒性試験①のほうがより信頼性がありますので、別にこれは参考資料でも構いません。

○本間座長

そうですか。わかりました。

それでは、これは事務局案どおり、参考資料という形にさせていただきます。

4番目の急性神経毒性試験ラット③ですけれども、こちら事務局案としては参考資料扱いということにしたいということです。無毒性量は3.06 mg/kg体重ですけれども、こちら長野先生、川口先生、高橋先生からは参考資料扱いということで同意すると意見をいただいております。

こちらよろしいですか。

ありがとうございます。

急性毒性試験は、これで以上です。

それでは、亜急性毒性試験に移ってください。

○藤井専門職

では、57ページの20行目からお願いいたします。亜急性毒性試験です。

まず、ラットの90日間亜急性毒性試験①でございます。結果は58ページの表38にまとめているとおりでございます。

この試験は、事務局から事前に2点お伺いをしておりました。

①が、450 ppm投与群の雌における投与初期の体重増加抑制と摂餌量減少につきまして、摂餌効率低下を伴わず、摂餌忌避に起因するものであるとの考察を踏まえまして、毒性所見としない案としておりました。

②が、450 ppm以上投与群の雄における尿比重及び尿蛋白陽性程度の増加につきまして、こちら毒性所見としない案としておりました。

以上2点につきまして、いずれの先生方からも事務局案に御同意をいただいております。その結果を踏まえまして、無毒性量は雌雄とも450 ppmであると考えられたと記載しております。

その下、11行目から、ラットの90日間亜急性毒性試験②でございます。

ページをおめぐりいただきまして、10行目からの【事務局より】を御覧ください。この試験につきましては、海外評価書に基づきまして記載をしているところでございます。

600 ppm投与群で認められたヘモグロビン、またMCVの減少並びにPTの延長につきまして、JMPR評価書では、本文中雄で認められた所見とされておりましたが、最終的に

NOAELに係る記載、またEPAの評価書では雌での所見というような記載がございまして、当初、事務局案では、本文4行目からのところですが、雌でそういった所見が認められたという記載としておりました。

川口先生からは、御了解をいただきました。

一方、長野先生からいただきましたコメントとしましては、JMPR評価書本文中では「雄600 ppm投与群でPT延長」と記載されているのに対して、JMPRの最後、判断の部分、またEPAの評価書では「雌の血液凝固時間の短縮」と記載されております。更に「雄のカリウム増加、並びにHb及びMCV減少」についても、JMPRの本文中にのみ記載されているものでございます。

「雌でHb及びMCVの減少並びにPT延長」という記載ですが、JMPRとEPAに共通した記載である「雌の血液凝固時間の短縮」に修正するか、血液凝固時間の短縮は毒性学的に意味がないとして全て削除するのがよいと思いますとコメントをいただいております。

また、長野先生からは、今回、このJMPRに書かれている試験の出典ですが、住友化学がWHOに提出したものというような記載がされているので、今回、抄録を作成した申請者にこの資料を請求するか、質問をしていただけると、所見についてははっきりするのではないかとコメントを頂戴しているところでございます。

今回、事務局案としましては、いわゆるポジ剤の評価ということがございまして、得られた海外評価書の記載に基づきまして記載したところではございますが、海外評価書の記載の中で整合性がとれないというようなところもございまして、この試験の扱い、また所見の書きぶりにつきまして、どのようにしたらよいか、御検討、御意見をいただければと思います。

その下、59ページの12行目からラットの90日間亜急性毒性試験③でございます。

こちらについては、次のページ2行目から結果を記載しておりますが、250 ppm投与群の雄で脾臓の絶対及び比重量増加が認められ、雌では毒性影響が認められなかったというような結果でございます。

その下、8行目から、イヌの90日間の試験でございます。結果は、表42にまとめているとおりでございます。

61ページの10行目からのボックスを御覧ください。事務局から事前に2点お伺いしております、まず①が雌雄における嘔吐並びに軟便、粘液便及び下痢の扱いについてです。これらについては、投与初期の発生頻度等から250 ppm以上投与群の所見としてはどうかと、事務局案として記載しておりましたが、個体数や発生頻度に明確な用量相関性が認められないことから、扱いについてお伺いしておりました。その下の表が発生頻度について事務局でまとめたものとなっております。

この点につきまして、川口先生からは、事務局案に同意しますといただきましたが、当日審議でお願いしますとコメントをいただきました。

一方、長野先生と高橋先生からは、嘔吐だけを採用してはいかがかとコメント

をいただいております。

【事務局より】②としましては、この試験を含めまして、投与1週で振戦が認められた試験がございまして、いずれも所見の発現時期の詳細は不明であるのですが、本剤投与による特徴的な所見であるということとを考慮に入れまして、ARfDのエンドポイントとしてはどうかというところをお伺いさせていただきました。

川口先生と長野先生からは、他の試験で明確にARfDのエンドポイントとしてとれるところがあるということ、また、明確な所見の発現時期が不明であるということも考慮して、投与1週の振戦について、無理にとらなくてよいのではないかとコメントを頂戴しております。

高橋先生からは、事務局案に同意しますとコメントを頂戴しております。

このイヌの90日間試験ですが、無毒性量としては雌雄とも250 ppm未満とする案としております。

続きまして、62ページ2行目から、ラットの90日間亜急性神経毒性試験でございます。

こちらは、先生方からコメントはいただいておりますが、無毒性量は雄で190 ppm、雌で60 ppmであると考えられたという記載としております。

63ページをお願いいたします。7行目からは、ニワトリを用いた亜急性遅発性神経毒性試験について記載してございまして、いずれのフェンプロパトリン投与群で中毒症状や神経病理組織学的変化は認められておりません。

また、その下、15行目からは、ラットの亜急性経皮毒性試験について記載してございます。こちらは、いずれの投与群でも毒性影響は認められなかったというものでございます。

また、23行目からは、ウサギの亜急性経皮毒性試験について記載してございます。

全身性の毒性に対する無毒性量としては、本試験の最高用量3,000 mg/kg体重/日であると考えられたという記載としております。

亜急性毒性試験について、以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、亜急性毒性試験を見ていきます。

まず、問題があったのは、58ページの90日間の亜急性毒性試験、ラット①です。こちらでは、事務局から450 ppm投与群での体重増加抑制及び摂餌量減少、更には450 ppm以上の投与群での雄で認められた尿比重及び尿蛋白陽性程度の増加を、どちらも毒性所見としないということでしたけれども、これに対して、長野先生、川口先生、高橋先生から全て事務局案に同意するという事です。

よろしいですね。

ありがとうございます。

そして、58ページ11行目からのラットの②に関しては、最初の2行目からの600 ppm投与群の雌雄での振戦等に係る文章に関しては、こういった形で所見をとるかということが

少し問題になったようです。

川口先生としては、この内容でよろしいということですが、長野先生のほうは少し御意見があるようです。

長野先生としてはどういったような修文であればよろしいと考えればいいでしょうか。

○長野座長代理

これの4行目の、また、同投与群の雄で僅かなカリウムの増加、雌でヘモグロビン、MCV、並びにPT延長が認められたというこの文章は、JMPRには書いてあるのですが、EPAの中には書いていない文章です。EPAのほうは、血液学的には毒性所見はなかったというようなことが記載されております。

したがって、資料の引用ですし、できるだけEPAとJMPRと両方に共通したところだけを記載したほうがいいということで、4行目の「また」から5行目の「PT延長が認められた」という文章は切ったほうが安全かと思いました。

○本間座長

では、この一文を削除ということであれば、よろしいということですね。

○長野座長代理

そうです。

○本間座長

わかりました。

最後の、事務局のボックスの中の住友化学の資料の請求はできるのですか。

○横山課長補佐

この資料については、もともとリスク管理機関からは報告書としては提出されていないものでして、海外評価書から事務局が拾ったものです。

暫定基準が設定されている剤につきましては、海外評価書も評価資料として用いるということにされておまして、わかる範囲で活用しております。

仮に、この試験の情報がADIや急性参照用量の設定に影響を及ぼすものであって、これがないとどうにも評価できないという場合であれば、問い合わせをしているのですけれども、今回の場合はそういったケースに該当するかどうか、そういったことを踏まえた上で要求するかどうかをお決めいただければと思うのです。

○本間座長

わかりました。

では、それはもう難しいということ的前提に文章を考える必要があると思います。

○横山課長補佐

この剤の場合は、GLPで実施されているラット①の試験がありまして、同じ用量の幅まで設定されています。更に、事務局で見たところでは、②の試験、①の試験と結果に大きな齟齬があるようなものでもないと思ひまして、この情報自体が1976年の非GLPのものであるということもありますので、あまりにも悩ましいということであれば、今回の評価に採用し

ないという選択肢もあるかと思いますが、そこも含めて御検討いただければと思います。

○本間座長

採用しないというのは、参考資料にするということですか。

○横山課長補佐

参考資料でも結構ですし、評価書に書かないというのも選択肢としてはあると思います。

長野先生がさっきおっしゃいましたけれども、JMPRとEPAの両方に記載されているような情報、両評価機関ともNOAELの値としては同じ値を評価していますので、わかる範囲で記載しておくという選択肢もあるかと思いますが。

○本間座長

では、内容を考える前に、まず採用するかどうかを考えましょうか。

毒性の先生、これはどういう扱いにしますか。

○高橋専門委員

採用していいと思います。

○本間座長

川口先生は。

○川口専門委員

どちらかという、採用しない方向に傾いていますが、どちらでもいいです。

○本間座長

長野先生は。

○長野座長代理

僕は、最初から採用しないと、何で採用しなかったかという記録がなくなってしまうので、それであれば、一応、評価書に書いてありますので、採用だけはする。

その上で、参考資料とするか、あるいは使う場合でも共通部分だけを使うかどうかという選択をしたほうがいいような気がします。

○吉田（緑）委員

申し訳ないのですが、共通部分を使うということは若干注意が必要でして、それぞれのリスク評価になり、これは毒性評価ですけれども、毒性評価におきまして、評価機関によって同じ資料でも、うちとEPAが異なるように、考え方なり、基準が異なりますので、それぞれの評価ガイダンスに従って評価しているような機関では、おのずと評価基準が違うことは往々にしてあります。

丁寧に書くならば、EPAはこう言い、JMPRはこう言っているというようなことになりますが、先ほど事務局が御説明申し上げたように、本剤の毒性評価において本事案が非常に重要かどうかということを見ている先生方には見ていただいて、これがないと亜急性のここは評価できないかということのポイントに、先生方に御議論いただければありがたいと思います。

よろしくお願いたします。

○本間座長

どうぞ。

○長野座長代理

別にこの試験がなくても、評価は変わりません。そういう意味では、重要性はそれほど大きいものではないと思います。

ただ、どうしてこれを採用しなかったかどうかということ、どう残すかという問題で、例えば、議事録に残っていればいいということでしたら、なくてもいいとは思いますが。

○本間座長

削除して、議事録に残す。参考資料として残す。どちらがよろしいですか。

吉田先生は、どちらがいいと思いますか。

○吉田（緑）委員

私は一応、今回、ピレスロイドで神経毒性がどのあたりから出ているかというのを、単回から長期まで、あるいは生殖発生まで横串を通して見ていただくというのは今回の評価のポイントだと思いますので、私だったら参考資料にするというのもありかとは思いますが、いかがでしょう。

○本間座長

どうでしょう。

参考資料として残すということは。

○長野座長代理

私は参考資料に賛成します。

○本間座長

わかりました。

○高橋専門委員

私も、参考資料ということで賛成です。

○川口専門委員

参考資料で、先ほど言われたように、EPAとJMPRの違いまで書くのですか。

○本間座長

私の考えでは、参考資料として、先ほど長野先生が言った4行目の一文を削除といったようなことでどうでしょうか。

○川口専門委員

了解しました。

○本間座長

よろしいですか。

では、これは参考資料として、修文は長野先生が御指摘のとおりということでお願いします。

次に（４）、90日間の亜急性毒性試験、イヌの試験です。

表42と61ページのボックスにあった事務局からの2つの質問です。最初の、雌雄において認められた嘔吐及び軟便、粘液便及び下痢について、こちらを毒性所見とするかどうか。こちらは、3人の先生の中で少し意見が分かれて、川口先生はとる、長野先生と高橋先生は嘔吐だけをとればよいという意見ですけれども、こちらに関しては、川口先生はここで審議をお願いしますということですのでけれども、どうでしょうか。

○川口専門委員

軟便、粘液便のほうが明らかな用量依存性がないと、ほかの先生方が御判断されているということですか。

○本間座長

そうですね。嘔吐だけを採用するというのは、ほかの先生の意見です。

○川口専門委員

もともと軟便や粘液便というのは非常に毒性の評価が難しいところではあると思うので、嘔吐だけがクリアカットですから、そちらで結構だと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

○長野座長代理

私は、一応、嘔吐だけはとってもいいのではないかという意見ではあるのですが、2年の試験を見ますと、750 ppmまで同じようにやっているのです。ところが、この嘔吐にしる、便の変化にしる、全然増えていないのです。

それを考えると、嘔吐だけはとってもいいかとは思ったのですが、こちらもないというのが本来の評価かと私は思っています。

○本間座長

どうですか。嘔吐もとらない。

○高橋専門委員

イヌは嘔吐をよくする。ただ、この数値だけを見たら、何となく用量との関係があるように見えますので、そこだけはとってもいいのではないのでしょうか。

○本間座長

では、嘔吐はとるということでよろしいですね。

よろしいですか。

ありがとうございます。

あと、②の1,000/750 ppm投与群の雄で投与1週間に認められた振戦についてですけれども、こちらはARfDの根拠にするかどうかということですか。

川口先生は必要ない、長野先生も必要ない、高橋先生はとったほうがいいという意見ですけれども、高橋先生の意見は変わりませんか。

○高橋専門委員

確かに、1週間という幅ではあるのですが、イヌの混餌投与というのをどうやっ

てやったのかなというところで、ちょっと想像できないですけども、イヌは食べるときには一気に全部食べてしまうので、そういう意味からいうと、ARFDにとってもいいかと考えました。

○本間座長

なるほど。

長野先生、今の高橋先生の意見はどうでしょう。

○長野座長代理

私は、イヌに関しては、確かに急性の試験がなくて、できればこの試験は採用したいです。特に、振戦というのは、急性症状として出る可能性がある。

ただ、データを見てみますと、1週目の発生は、90日間試験では雄の1匹で1回だけなのです。2週以降になるとどんどん増えてくる。それから、1年の試験では、1週目に出ているのは雄で2匹、雌で1匹ですけども、各1回しか出ていないのです。2週以降から出ています。

そうした流れを見ると、1日目にこうしたものが出て、その後6日間出ない状態で2週から出たと考えるよりも、1週後のほうから出たというふうな見方もできる。それから、やはり週単位のデータということであまりはっきりしない。1週後のほうから出たということにしろ、推測ですよ。

そういう意味では、イヌの試験は、ちょっともったいないけれども、とらないほうがいいかと思いました。特に、用量も上のほうです。

ラットに関しては、混餌投与であること、週単位のデータですし、ほかに1回投与での影響がより評価できる試験があるということで、この混餌投与の試験についてはとらなくていいと私は思いました。

○本間座長

川口先生。

○川口専門委員

やはり所見の発生時期が明らかでないので、そこを推測でやるにはちょっと無理があるのではないかと思います。

○本間座長

とらなくていいということですか。

○川口専門委員

とらなくていい。

○本間座長

わかりました。

どうしましょうか。

では、こちらのほうは、とらないということで結論が出ましたので、事務局のほう、よろしくをお願いします。

あと、問題となったのはこれだけですね。

もうちょっとやりますか。

では、64ページの慢性毒性試験からお願いします。

○藤井専門職

では、64ページの12行目から、お願いいたします。慢性毒性試験及び発がん性試験です。

まず、イヌの1年間慢性毒性試験ですが、結果は表46のとおりでございます。

ページをおめくりいただいて、1点事務局よりお伺いさせていただいておりました。

最高用量投与群の雄における赤血球パラメーターの変化につきまして、投与13週、又は26週に認められた変化でありまして、所見の発現が一時的であると考えられたこと等を踏まえまして、毒性所見としない案としておりました。

こちらは、川口先生からは事務局案に同意しますといただきましたが、長野先生と高橋先生からは毒性所見としたほうがよいと思えます。長野先生からは、90日間の試験でも同様の所見が高いところで認められているので、再現性がある所見と考えますとコメントをいただいております。

今のところ、無毒性量としては雌雄とも100 ppmであると考えられたという記載ぶりとしております。

その下、65ページ8行目からは、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験の①でございます。

こちら、66ページ14行目にありますとおり【事務局より】で、事前に3点お伺いしておりました。

まず、①ですが、この試験は認められた所見が少ないことから、表の書きぶりを1枚に整理しまして、評価書中でまとめさせていただいております。

また、②、③につきましては、脾臓の所見につきまして、いずれも毒性影響としない案としておりました。

①については、川口先生から御了解をいただいております。また、②、③については、いずれの先生方からも事務局案に同意する旨のコメントをいただいております。

本試験結果ですが、無毒性量は雄で450 ppm、雌で150 ppmであると考えられ、発がん性は認められなかったという記載としております。

続きまして、67ページ1行目から、ラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験②でございます。こちらは、供試動物数が少ないということから、参考資料とする扱いとしております。JMPR評価書に基づき、記載しております。

なお、JMPRの評価書では、神経毒性に関する試験と、いわゆる2年間慢性毒性/発がん性併合試験②とそれぞれ記載が分かれておりましたが、報告書が同一であるということから、この評価書案では記載をまとめておまして、川口先生から御了解をいただいております。

この試験でも、投与による発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められておりません。

67ページ21行目から、マウスの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。

結果は表51のとおりでございます。雄ではいずれの投与群でも毒性影響は認められず、雌では無毒性量として150 ppmというところが得られております。

発がん性は認められておりません。

【事務局より】としまして、①、600 ppm投与群の雌における所見の記載、原語に基づきまして「自発運動亢進」と記載したということ、②として、600 ppm投与群の雄におけるヘモグロビンの減少につきましては毒性所見としない案としたということにつきまして、いずれも毒性の先生方から御同意をいただいております。

慢性毒性、発がん性について、以上となります。

○本間座長

ありがとうございます。

それでは、64ページの1年間慢性毒性試験、イヌの試験ですけれども、こちらに関しては、65ページのボックス、事務局から、750 ppm投与群の雄で見られたヘマトクリットの減少並びに赤血球及びヘモグロビンの減少について、こちらを偶発的な影響として毒性所見としないという案でしたけれども、川口先生のほうからは、事務局案に同意する、長野先生、高橋先生からは、毒性所見としてとったほうがよいと考えるということです。

こちらに関して、長野先生と高橋先生から御意見をお願いいたします。

○高橋専門委員

ヘマトクリットと赤血球とヘモグロビンというと、貧血の指標にはなるのですけれども、これが全部揃って動いているということであれば、偶発的というよりは、やはり影響であるととったほうがよいと考えます。

○長野座長代理

私も、3つそろっていますし、イヌの90日間試験でも、一番高い投与用量で雄、雌ともに赤血球、ヘモグロビン、ヘマトクリットの減少が揃っておりますので、再現性があるということで採用したほうがよいと思いました。

○本間座長

ありがとうございます。

川口先生、御意見を申し上げます。

○川口専門委員

長野先生が言ったとおり、このたたき台の60ページで、最高用量でしっかりと全く同じ所見がとれていますので、所見として採用するほうに変更します。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、事務局案を変更して、毒性所見とするという方向で修文をお願いいたします。

よろしく申し上げます。

次は、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験のラットですけれども、こちら66ページの

ボックスの中に3つ毒性所見に関する発現時期、発がん性群の150 ppm以上投与群の雄で認められた脾髄外造血亢進を毒性所見としない。あと、発がん性450 ppm以上投与群の雄で認められた脾血鉄症についても毒性影響としないという、この3つの事務局案からの質問に関して、川口先生、長野先生、高橋先生とも全て事務局案に同意するという事です。

よろしいですね。

67ページ、こちらも(3)2年間慢性毒性/発がん性試験併合試験ラット②、参考資料ですけれども、事務局からの確認に関して、川口先生から了解しました、ほかの先生も特によろしいですね。

ありがとうございます。

あと(4)2年間慢性毒性/発がん性併合試験、マウスですけれども、こちらも68ページ下の17行目、ボックスにありますように、事務局からの評価書案での所見の記載「自発運動亢進」ということと、60 ppm投与群の雄で認められたヘモグロビンの減少を毒性所見としないという意見については、長野先生、川口先生、高橋先生より、全て事務局案に同意すると意見をいただきました。

特に問題はないと思います。

ありがとうございました。

これで、慢性毒性試験まで終わりましたけれども、休憩しますか。

ここで10分間休憩します。3時20分から始めますので、よろしくお願いします。

(休 憩)

○本間座長

それでは、全員集まりましたので、69ページの生殖発生毒性試験からお願いします。

○藤井専門職

では、69ページを御覧ください。1行目から生殖発生毒性試験でございます。

この試験ですが、70ページ7行目からの【事務局より】を御覧ください。事前に2点伺いしておりました。

まず①、P親動物の雌における体重増加抑制につきまして、有意差は1回目交配時のみ認められていますが、用量相関性が認められているということから毒性所見とする案としております。

また、②、F₂児動物における全身性の振戦につきまして、120 ppm投与群で認められたものですが、その上の用量では認められていませんが、死亡動物においても認められ、投与の影響と考えられたことから毒性所見とする案としております。

以上2点とも、いずれの先生からも事務局案に同意する旨、コメントを頂戴しております。

この試験の結果ですが、無毒性量は親動物の雄で120 ppm、親動物の雌又は児動物では

40 ppmであると考えられたとする記載としております。

また、69ページ目16行目からの下線部については、「360 ppm投与群で生存児数減少が認められたことから」として、繁殖能に対する無毒性量について記載をしております。こちらについて、中島先生から、この場合の児動物の死亡は母乳から移行した剤の毒性と考えられますが、繁殖能という文言でよろしいでしょうかというコメントを頂戴しております。

【事務局より】としまして、児動物の死亡率増加が認められた場合、過去の評価書のまとめ方では繁殖能という表現を用いているところでございます。

また、代田先生からは、表52の中ですが、まずF₂親動物の振戦のところでは哺育2週という発現時期について追記いただいております。また、F₁児動物の体重増加抑制のところ、当初事務局案では哺育12日以降と記載しておりましたが、8日ではないでしょうかというコメントを頂戴しております。

事務局では、有意差が認められた時期に基づきまして「12日以降」と記載しておりましたが、「8日以降」に修正させていただいております。御確認をお願いいたします。

また、次の71ページ2行目から、ラットの3世代繁殖試験の②でございます。

まず【事務局より】の②を御覧ください。当初事務局案としましては、先ほどの①の試験とあわせて総合評価とする案を記載しておりましたが、総合評価が可能かどうかというところをお伺いしておりました。

また、この試験は平均検体摂取量が換算値でございまして、世代別の値が算出されていないということ、また、より新しい試験、先ほどの①の試験がGLPで実施されているということも踏まえまして、この試験をそもそも評価資料としてよいかどうかというところもお伺いしておりました。

いずれの先生からも、先ほどの①のほうで評価が可能という御意見、また、この②の試験については参考資料としてよいのではないかというコメントを頂戴しましたので、総合評価に係る記載については削除した上で、②については参考資料とする案、修正を行っております。

また、【事務局より】の①につきましましては、JMPR評価書に基づきまして本試験の児動物における無毒性量については25 ppmとする案としたという記載をしております、代田先生から、その点、事務局案に同意しますというコメントを頂戴しているところでございます。

続きまして、72ページ10行目からラットの発生毒性試験①でございます。

こちらの試験ですが、無毒性量は母動物で2.0 mg/kg体重/日、胎児では本試験の最高用量の10.0 mg/kg体重/日であると考えられた。催奇形性は認められなかったという記載案としております。

その下の23行目からのボックスにありますとおり、【事務局より】で記載をしておりますが、この試験、10 mg/kg体重/日の投与群では9例の死亡が認められておりますが、う

ち2例は非妊娠動物であったことから、評価書案の中では7例の死亡という記載にしております。なお、本試験では一般状態観察と肉眼的病理観察は非妊娠動物も含めて行われていること、体重及び摂餌量については妊娠動物のみを用いた評価結果であるということを確認しております、中島先生から御了解の旨コメントを頂戴しております。

73ページの上のところですが、本試験について代田先生から1点コメントを頂戴しております。2 mg/kg体重/日投与群でも1例の死亡が認められておりますが、毒性影響と判断されなかった理由はどこかに記載されているのでしょうかということでございます。

2 mg/kg体重/日の死亡例につきまして改めて報告書を確認しましたが、死因等は記載されておりました。抄録の中では、同施設で実施されたこの次の②の試験において6 mg/kg体重/日以下の投与群では母動物の死因が認められていないということから、①の試験での2 mg/kg体重/日での死亡については検体投与に起因するものではないという考察が記載されております。

また、代田先生からもう一点コメントを頂戴しております。この試験はリッターサイズが小さいFischerラットを用いているということで、発生毒性の評価では一般的な系統とは言えません。妊娠19日に帝王切開が行われて、生存胎児の3分の1しか胎児の内臓観察が実施されていないことも現行のガイドラインに一致しないので、内臓観察は必ずしも十分とは言えません。ただし、催奇形性なしとの判断には同意しますというコメントを頂戴しております。

続きまして、73ページ2行目からはラットの発生毒性試験②でございます。結果は表54にまとめているとおりでございます。

こちらの試験は、【事務局より】であらかじめ3点お伺いをしてございました。74ページ5行目からのボックスを御覧ください。

まず①、投与群で認められた第5胸骨分節未骨化等の所見につきまして、所見が認められた胎児数に用量相関性がないことと、各所見を合わせた場合の発現数、発現頻度に投与の影響が認められないことから、いずれも毒性所見としない案としております。

こちらは、代田先生、中島先生ともに毒性所見としないことには御同意の旨、コメントを頂戴しました。また、代田先生からは、リッターユニットでの統計解析は行われていないのでしょうかというコメントを頂戴しまして、改めて報告書を確認しましたが、リッター単位での統計検定については行われておりませんでした。

また、【事務局より】②ですが、6.0 mg/kg体重/日以上投与群での母動物での体重減少/体重増加抑制及び摂餌量減少につきまして、変化の程度が小さいと考えられまして、ARfDのエンドポイントとしない案としておりましたが、代田先生から、まず、摂餌量は有意差がありますが6.0 mg/kg体重/日投与群は軽度です。しかし、体重増加抑制は死亡の認められた10 mg/kg体重/日投与群と同等なので、エンドポイントにしてもよいのではないのでしょうかとコメントを頂戴しております。

また、中島先生からも、体重減少、摂餌量減少は本剤に特徴的な所見なので、有意な所

見と考えましたというコメントを頂戴しております。

また、【事務局より】③としましては、ラットの発生毒性試験①、②につきまして総合評価を行う案として、74ページ3行目、4行目のところに記載を入れております。

ラットの発生毒性試験②の結果ですが、無毒性量としては母動物で3.0 mg/kg体重/日、胎児では最高用量の10.0 mg/kg体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったという記載案としております。

また、ラットの発生毒性試験①、②の総合評価としまして、母動物の無毒性量は3.0 mg/kg体重/日、胎児では10.0 mg/kg体重/日であると考えられたという記載案としております。

このラットの発生毒性試験②につきましても、代田先生からFischerラットが用いられているということと、内臓観察が必ずしも十分とは言えないというコメントを頂戴しております。

その下、74ページ7行目からマウスの発生毒性試験でございます。こちらは参考資料とする扱いについてお伺いをしておりましたが、いずれの先生からも参考資料とすることに同意しますという旨、コメントを頂戴しております。

結果については記載のとおりでございます。

75ページ8行目からウサギの発生毒性試験④でございます。

まず、代田先生からいただいたコメントについて御紹介します。本文の14行目、「母動物では」から始まるところで、「36 mg/kg体重投与群でふらつき及び後肢の軽打」と書いてありますが、前肢ではないでしょうかというコメントをいただきました。

報告書では、36 mg/kg体重/日では前肢と後肢の軽打が認められておまして、その下の12 mg/kg体重/日では前肢の軽打が認められたとされておりますので、14行目から16行目にかかるところ、事務局案の記載のとおりとさせていただきます。御確認いただければと思います。

また、このウサギの発生毒性試験④については、【事務局より】で3点お伺いをさせていただいております。

まず①、母動物における毛繕いにつきまして、用量相関性を伴う発生頻度増加は認められましたが、対照群でも16分の7例認められているということから、毒性所見としない案としております。こちらは中島先生から同意しますとコメントをいただいております。一方、代田先生からは、一般的に観察される行動を所見としたのは程度が著しかったからではないでしょうか。毛繕いの亢進などの所見はなかったのでしょうか。ラットの発達神経毒性試験でも母動物のFOBで増加が認められていますというコメントを頂戴しております。

また、【事務局より】②としましては、36 mg/kg体重/日投与群での摂餌量減少につきまして、体重増加抑制を伴っていないということと、投与前値との差が僅かと考えられたことから、毒性所見としない案としております。代田先生からは御同意の旨、コメントを頂戴しております。中島先生からは、予備試験では体重減少、摂餌量減少があったと記載

されているので、毒性所見としてはいかがでしょうかというコメントを頂戴しております。

その下、【事務局より】③ですが、流産の扱いについてです。12 mg/kg体重/日以上投与群での流産につきまして、毒性所見として記載しております。そのことについて、代田先生から毒性所見とすることに同意しますとコメントをいただいております。中島先生からは、毒性所見とするか難しいですというコメントを頂戴しているところがございます。

今のところ、この試験につきまして、無毒性量は母動物で4 mg/kg体重/日、胎児では本試験の最高用量である36 mg/kg体重/日であると考えられ、催奇形性は認められなかったという記載案としております。

続きまして、76ページ3行目からウサギの発生毒性試験②でございます。結果は次のページに記載していますとおり、母動物、胎児とも本試験の最高用量6 mg/kg体重/日が無毒性量であると考えられ、催奇形性は認められなかったという記載案としております。

また、6行目、7行目にはウサギの発生毒性試験①、②の総合評価に関する記載をしておりましたが、代田先生から、①については強制経口投与、②についてはカプセル経口投与が行われているので、総合評価できるかは疑問ですというコメントを頂戴しております。扱いについて御検討いただければと思います。

77ページ9行目からラットの発達神経毒性試験①でございます。結果については表56にまとめているとおりでございます。

【事務局より】を78ページ9行目から記載しております。3点ございます。

まず①、250 ppm投与群の児動物の雄における後肢握力低下と瞳孔反射なしについて毒性所見としない案としておりましたが、後肢握力低下につきまして、いずれの先生からも毒性所見としてよいのではないかというコメントを頂戴しまして、表56の中に事務局で追記させていただいております。

また、【事務局より】②は、250 ppm投与群の児動物の雄における学習能所要時間とエラー数の増加について毒性所見としない案というところ、③については、同じく250 ppm投与群の児動物の雄における脳の絶対重量減少と長さの減少について、体重増加抑制に起因した二次的影響とする扱いでございます。②、③については、いずれの先生からも事務局案に御同意の旨、コメントを頂戴しているところがございます。

発達神経毒性、試験①の結果ですが、無毒性量は母動物及び児動物とも100 ppmであると考えられたという記載案としております。

79ページをお願いいたします。

1行目から同じくラットの発達神経毒性試験②でございます。この試験については先ほどの①の用量設定試験として行われておりまして、母動物、胎児及び児動物の血漿、また、乳汁中のフェンプロパトリン濃度が測定されております。そういったことから、用量設定試験ではありますが評価書案に記載することとしました。ただし、トキシコキネティクスに関するデータ収集が主な目的であって、児動物の身体的発達指標、また、神経病理組織学的検査等に関する評価が行われていないことから、参考資料とする扱いとしておりまし

て、その点、いずれの先生からも御同意をいただいているところでございます。

フェンプロパトリンの血漿、乳汁中濃度につきましては表58にまとめているとおりでございます。また、毒性所見については表59のとおりでございます。

80ページの24行目、表の番号が58となっておりますが、こちらは59の誤りでございます。

まず表59の中ですが、中島先生から注釈について記載のミスを御指摘いただきまして、事務局で修正を行っております。

また、代田先生から、80ページの本文中のところ、コメントを頂戴しております。母動物における乳汁中の濃度につきまして、哺育10日以降の乳汁からの移行にも言及したほうがよいのではないのでしょうか。出生児の血中濃度を見ると、低下しているようです。哺育10日と16日の間で有意差はありますでしょうかというコメントを頂戴しました。まず、血漿、乳汁中濃度につきまして、統計検定は実施されていないことを確認しております。また、本文18行目以降、代田先生のコメントに基づきまして事務局で修文を行っておりますが、こういった書きぶりによろしいか御確認いただければと思います。

生殖発生については以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。いっぱいありますね。

それでは、69ページの生殖発生毒性試験の3世代繁殖試験（ラット）からです。こちらに関しては、親動物の雌で認められた体重増加抑制について毒性所見としました。

②、児動物で認められた全身性振戦について、360 ppm投与群では認められていませんが、死亡動物においては認められ、検体投与の影響と考えたことから毒性所見としましたということについては、代田先生、中島先生から両方とも同意しますという意見をいただいています。

また、70ページ下、中島先生から「繁殖能」という文言でよろしいでしょうかということですが、中島先生、これは事務局からの説明でよろしいですか。

○中島専門委員

はい。ちょっとわかりにくかったので。

○本間座長

わかりました。

どうぞ。

○代田専門委員

今、中島先生の御指摘を見て、私も確かにとったのですけれども、今まで子供の数が、生存率が減っているようなときに2つの種類があって、完全に繁殖能、つまり排卵数が減ったり、着床数が減ったりといったリプロダクティブな機能のところに問題があった場合と、純粋に毒性学的に子供に問題があった場合、あるいは親動物への毒性で児動物を育てなかったといったものについては、たしか繁殖能という範疇からは外して評価していたように思うのですけれども、そのあたりはいかがでしょうか。

この場合は、そうやって見てみますと、親動物あるいは剤の乳汁移行による毒性を反映したものという理解でよろしいのではないかと思いますので、繁殖能に対する影響についてはこの値でないほうが適切ではないかと思います。中島先生の御指摘で気づきました。ありがとうございます。

○中島専門委員

そうすると、「哺育中に死亡した」とかという文言にするということですか。これは文章のままですか。

○横山課長補佐

そうしますと、特に繁殖能については書き分けしないで、親と児の無毒性量はそのまま書いておくということよろしいでしょうか。

○代田専門委員

繁殖能に対しては、影響はなかったという判断になるかと思います。

○本間座長

ですから、69ページの下線部分を少し修文する必要があるということですか。どうしましょうか。

○横山課長補佐

15行目の「また」からの下線部のところは削除した上で、「繁殖能に対する影響は認められなかった」という記載になるかと思いますので、もう一度事務局のほうで確認いたします。

○本間座長

今の修文の意見でよろしいですか。

○代田専門委員

はい。

○本間座長

わかりました。では、そのようにいたします。よろしく申し上げます。

あと、代田先生のほうから表52の中で修正がありました。ありがとうございます。

あとは71ページです。3世代繁殖試験（ラット）に関しては参考資料ということですがけれども、これに関しては2人とも参考資料の扱いでよろしいということです。それに従って、71ページの11行目、72ページの2行目から削除、修文がされましたけれども、これはこれでよろしいですね。

ありがとうございました。

71ページのボックスの中は、参考資料ですから特に議論はしなくてもいいですか。事務局案に賛成するということですので、よろしいですか。

中島先生もこれは基本的には同意されているのですよね。

○中島専門委員

参考資料でいいと思うのですけれども、せつかく文章があつて、参考資料の場合、これ

は消してしまうものですか。何だかもったいないなと思ひまして。

○本間座長

どうでしょうか。

○中島専門委員

内容的には参考資料でいいと思ひます。

○本間座長

では、そういう扱ひでお願いします。

72ページの(3)発生毒性試験(ラット)①に関しては、事務局からの体重及び摂餌量に対する評価は妊娠動物のみが用いられることを確認しましたということで、これは中島先生から了解しましたということです。

代田先生もこれに関しては特によろしいですね。

○代田専門委員

はい。

○本間座長

次の73ページ、代田先生から事務局に対する質問が2つ出ています。最初の2.0 mg/kg体重/日投与群でも1例が投与期間に死亡しています。毒性影響と判断されなかった理由はどこかに記載されているのでしょうか。

こちらに関する事務局の回答はどうでしょうか。

○代田専門委員

もう一つ同じ系統で行われている②の試験で、これより高い用量の6 mg/kg体重/日のところで死亡が出なかったので、この死亡は偶発的な変化だろうと記載があるということで、これは総合的に影響なしという判断になっているようです。そういう評価でよいかと思ひます。

○本間座長

ありがとうございます。

2つ目のリッターサイズ(産仔数)に関しては御意見ということですね。

○代田専門委員

そうです。Fischerは、ガイドラインにはこういう発生毒性試験ではそれなりの系統を使うようにということと、妊娠末期、分娩直前に帝王切開をするようにといったことが書かれていますので、それからすると、9匹の3分の1ですと、3匹の胎児を内臓観察すると雄雌で分けると雄1、雌1ちょっとぐらいの観察数になるので、ちょっと数がどうかと。腹数はかなりあるようなので、評価としてこういうふうになっていることには同意しますが、あまりこの系統を使うのは一般的ではないということです。

○本間座長

ありがとうございました。

それでは、73ページの(4)発生毒性試験(ラット)②に関しては、74ページのボックス

ス、検体投与群で認められた第5胸骨分節未骨化、第5/6胸骨分節不完全骨化及び胸骨分節非対称については、毒性所見としないという事務局案ですけれども、これは代田先生、中島先生両方とも同意するという意見です。

②に関しては、両先生とも有意な所見なので、ARfDのエンドポイントとしたほうが良いという意見です。

③に関しては、総合評価は結局どうしたのですでしたか。先ほどの事務局案の説明では、②は参考資料だからしないことにする方向でいたのですでしたか。

○横山課長補佐

これはラットの発生の①、②ですので、参考資料としたものとは違うものです。

○本間座長

違うか。ラットでしたね。では、これは後で考えるということでもいいですね。

②の体重抑制、摂餌量減少は有意な所見としたということに関しては、これでよろしいですか。では、事務局は変更しておいてください。

③の総合評価に関してはここで議論したほうがいいのですでしたか。74ページの3行目が総合評価です。発生毒性試験（ラット）①及び②の総合評価として、無毒性量は母動物で3.0 mg/kg体重/日、胎児で10.0 mg/kg体重/日であると考えられたということによろしいでしょうか。

○代田専門委員

結構です。催奇形性はなかったと繰り返すとかどいですか。

○横山課長補佐

記載します。

○本間座長

では、最後の文章に「催奇形性はなかった」という文言をつけてください。ありがとうございます。

では、次はマウスです。74ページの（5）発生毒性試験（マウス）、こちらも両先生から参考資料とすることに同意するというコメントを受けております。

そして、（6）発生毒性試験（ウサギ）の①です。こちらに関しては75ページ下の22行目のボックスに代田先生からの質問が出ていますけれども、この事務局からの説明によろしいでしょうか。

○代田専門委員

結構ですが、わかりにくい、イメージしにくいなと思いました。いつもの書きぶりが高い用量から記載するという事なので、こう書かざるを得ないと思います。通常は、表が入ったりするとこのところがわかるのですけれども、これで間違いありません。

○本間座長

ありがとうございます。

あと、76ページ1行目からのボックスの事務局からのコメントですけれども、母動物に

おける毛繕いについて、用量相関性を伴う発生頻度増加が認められていますが、これは毒性所見としないということ。

②、36 mg/kg体重/日投与群で認められた摂餌量の減少については、僅かであることから毒性所見とはしない。

③、12及び36 mg/kg体重/日投与群で認められた流産について、毒性ととるかどうかということ。

最初の①に関しては、代田先生は事務局案に同意しない、中島先生は事務局案に同意するというですけれども、代田先生、これに対して意見をお願いできますか。

○代田専門委員

先ほどのラットの急性毒性試験で議論のありました身繕いと同じ所見になるのですが、こういう動物では普通に見られる行動なのですが、それをあえて書くということは、相当気になるなと思って書いたのだらうという想像です。

○本間座長

では、私の勘違いで、毒性所見としなくてもいいということですね。

○代田専門委員

ですから、動物がこういった行動をするというのは、情動に不安があったりするときに割とこういう行動が出てきたりするのですけれども、そういうものを反映しているかどうかということで、もし反映しているのであればバッテリーの観察の一つとしてとられているのだらうなという理解です。

ただ、この試験は発生毒性試験なので、そういった形ではきちんと見ていないですし、増加しているとも書いていなかったようですので、毒性所見としないという考え方もいいかなと思いました。

○本間座長

よくわかりました。

では、こちらのほうは事務局案どおりでお願いします。

②に関しては、代田先生は同意する、中島先生はむしろ毒性所見としてはどうでしょうかということですが、こちらは中島先生のほうから御意見をお願いできますか。

○中島専門委員

これは、予備試験のところを見たのですけれども、予備試験では、ここにも書いておきましたけれども、特に直後に体重減少と摂餌量の減少があったとありますので、ここはとったらどうかなと考えました。

○本間座長

代田先生、どうお考えでしょうか。

○代田専門委員

私は事務局がおっしゃるように、僅かかなということで同意をしたのですけれども、予備試験の用量は幾つでしたか。

○中島専門委員

同じ用量だったと思います。

これは僅かなのですけれども、たしか有意差はあったのでしたよね。

○藤井専門職

抄録の239ページを御覧いただければと思うのですが、摂餌量については36 mg/kg体重/日のところで有意差はございます。

○中島専門委員

予備試験のところでは、33 mg/kg体重/日で3日まで体重はほとんど増加しなかったと書いてありましたので、これで総合して。前の238ページです。

○代田専門委員

私としては、体重に反映されないような摂餌量の減少かなと思ったので、確かに予備試験のときは体重が増えないといったようなことが出ていますけれども、ある程度のn数を揃えてやった実験で有意差が出てこなかったということは、摂餌量の低下の影響はマイルドなのかなと理解しました。

○本間座長

中島先生、どうでしょうか。

○中島専門委員

そういう理解もできると思います。

○本間座長

では、事務局案どおりでよろしいということでしょうか。

○中島専門委員

はい。

○本間座長

わかりました。

では、こちらのほうは毒性所見としないということで同意いただきました。

③に関しては、私、さっきちょっと間違っていましたね。流産に関しては毒性所見として記載するということに対して、代田先生からは毒性所見とすることに同意するということが、中島先生はちょっと難しいのではないかという意見ですけれども、こちらの中島先生、どうお考えでしょうか。

○中島専門委員

ウサギの場合は非常に数も少ないですし、この場合、用量相関性も見て取れていないし、ほかの動物ではちゃんと着床数もそろっていますので、これを毒性とするのは難しいのではないかなと自分は判断しました。

○本間座長

代田先生、またご意見をお願いできますか。

○代田専門委員

餌を食べなくなると流産するというのはウサギでよく見られる現象なのですが、実験的にもそういうことをやって学会で報告されていたりもしているのですが、その場合はかなり食べていない場合かなど。ここの値を見るとちょっと減っているかなという程度だったので、このぐらいの減り方で果たして流産まで行くだらうかという判断のもとに、私は影響と考えてもいいかなと答えました訳です。

○本間座長

ほかの毒性の先生、何か御意見はありますか。

長野先生、何か御意見ありますか。

○長野座長代理

今、代田先生がおっしゃったのが妥当な判断かなと思いました。

○本間座長

高橋先生、どう思いますか。

○高橋専門委員

私も代田先生の御説明に賛成いたします。

○本間座長

ということは、毒性所見とするということですね。

○高橋専門委員

毒性所見とするということです。

○本間座長

中島先生、どうでしょうか。

○中島専門委員

私はウサギは経験がありませんので、経験のある先生の御判断に従うのが順当かなと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

では、こちらも事務局案どおり、毒性所見とするという方向でお願いします。ありがとうございました。

こちらに関しても、76ページの(7)発生毒性試験(ウサギ)②が出ています。77ページの7行目の代田先生からの質問に関しては、事務局のほうで何か答えていましたか。

○横山課長補佐

失礼いたしました。投与方法も違いますし、ウサギの系統も違いますので、難しいということであれば総合評価しないということです。申し訳ございませんでした。

○本間座長

わかりました。

では、総合評価のほうとしては、77ページの6行目から「発生毒性試験(ウサギ)①及び②の総合評価として、無毒性量は母動物で6 mg/kg体重/日、胎児で36 mg/kg体重/日であ

ると考えられた」、これでよろしいでしょうか。

○代田専門委員

総合評価はちょっと難しい。ウサギはできない。この3行は消していただいたほうがいいのではないかと思います。それぞれ独立した①と②の試験で。

○本間座長

そういう議論を最初にしましたよね。わかりました。要するに、これは投与方法等が違うので総合評価はできないということですね。

○代田専門委員

総合評価は難しいのではないかとということで、独立した試験として評価することも結構ありますので。

○本間座長

それは最初、事務局で言っていたのですよね。私が忘れていたのですね。すみません。

では、こちらに関しては総合評価ではなくて、発生毒性試験（ウサギ）①の評価として、数字はこれでよろしいのですね。

○横山課長補佐

総合評価は一切しないで、①、②それぞれの試験結果を記載すると。

○本間座長

ここは削除ということですね。わかりました。量が多いので、不手際ですみません。

では、77ページの（8）発達神経毒性試験（ラット）です。こちらに関しては、78ページ9行目のボックス、事務局から、250 ppm投与群の児動物の雄で見られた後肢握力低下及び瞳孔反射なしについて、毒性所見としないということです。こちらに関しては、代田先生はとったほうがいいということですね。

○代田専門委員

そうです。

○本間座長

中島先生からもこれはとったほうがいいということで、事務局としてはとったのですね。それで児動物のここに記載したということです。わかりました。それでお願いします。

②の250 ppm投与群の児動物で雄に見られた学習能所要時間及びエラー数増加について変化と考えられましたが、これは毒性所見としないことに関しては、お二人とも同意されています。

③の250 ppm投与群の児動物で認められた脳絶対重量減少及び長さの減少については、比重量に検体投与の影響は認められず、雌では脳重量及び脳形態計測に検体投与の影響は認められないことということから二次的影響と考えたとしてとらないということですね。こちらに関しても、お二人から同意するという意見をいただいています。

今の意見に従い、さっき言った表56が少し修文されて、更には脚注の部分も追加された

と考えます。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

代田先生にもう一度お尋ねしたいのですけれども、子供の離乳のときに20%ぐらい雄も雌も体重が小さいですね。投与をやめても結構最後まで雄は5gぐらい、雌は10gぐらい体重が小さくて、私がお尋ねしたいのは、発達神経毒性があるかということなのです。ですから、投与をやめた後なのか。

私はこれを見る限り、何だか体重増加抑制が引きずられているのではないのかなという気がするのですけれども、もしそうでありますと、この中の毒性所見とすることについて私はコメントをしたいのではなくて、これがもし発達神経毒性というカテゴリーではないのであれば、そのように書き込んでいただきたいと思うのです。JMPRには発達神経毒性はないと書いてあるのです。これは神経毒性はクリアにあります。クリアにあるのですけれども、発達神経毒性があるかないかという御判断をもう一度していただければありがたいと思います。

そう申しますのは、こういう体重増加抑制が20%も離乳児にあるようなものを、多分無理やり離乳してしまったのでしょうから、その後かなり引きずると思うのですけれども、先生方の御専門から考えて、いやいや、これは違うタイプだよと言うならばそういう御判断なのですけれども、私が拝見する限り、どうも体重増加抑制に引きずられているのかなと。あまりはっきりとした子の影響というのは出ていないですね。あと、大体発達神経毒性で出るとというのがこの驚愕の反応ですね。そういうこともございますので、もし先生方が御判断いただいて書き込まれるのであれば、そのあたりを書き込んでいただくとクリアになる部分があるのかなと思いますので、よろしく願いいたします。

細かく申し上げますと、先生方に見ていただきたいのは、表56の78ページの部分になりますけれども、後肢握力低下の部分はどうだったのかということところです。あとは直接投与期間に入っていますから、特に。それから、聴覚性驚愕反応に対する影響のところがございます。よろしく願いいたします。

○本間座長

では、お二人の意見ををお願いします。

○中島専門委員

後肢握力低下に関しては一度だけ記載があって、その後書いていないのです。ということは、書きようがないと思います。そういう記載しかありませんので、私、ここに書いたのですけれども、毒性所見としないという解釈も難しいですし、それがあったという事実だけで。

○吉田（緑）委員

申し上げているのは、所見があったことではなくて、これは発達神経毒性試験でございますから、投与は21日までしかしていないのです。その後に出てきた変化について、これ

は発達神経毒性なのか、それとも体重増加抑制による二次的変化なのかということを御判断いただきませんと、この発達神経毒性のエンドポイントについてどう農薬専門調査会が判断したかということがわからないということでございます。よろしく願いいたします。

○本間座長

私としては、専門性が違うので何ともわからないのですけれども、これが発達神経毒性に関与しているかどうかは難しいという判断ですか。

○吉田（緑）委員

そうではなくて、発達神経毒性というのは、投与をやめてそのはるか後というか血中濃度が下がった後でもなおかつ出てくる、確かにそういうエフェクトはニューロ・ロジカルにはあってもいいと思うのです。ただ、この場合はそうですかということをご議論しておきませんと、今の事務局ではあった場合は書かないという記載になっていますから、これはありというように読み手には読めるのです。

ただ、今見ますと、海外の評価書ではこれは二次的影響であり発達神経毒性とは考えなかったという判断を記載しているのです、少なくともここでその議論をしておかないと、これが所見として認められたということに対して何かというのではなく、これはどのような影響として考えたらよろしいでしょうかということをご尋ねしたのです。それをここで議論をしておかないと、もう議論をするところがございませぬので、よろしく願いいたします。

○本間座長

では、その理由を本文中若しくは脚注に記載すべきだということですね。

○吉田（緑）委員

それは先生方の御判断だと思っておりますけれども、離乳児は20%も体重が落ちていますから、もしこれを体重の増加抑制によるものだと考えられるのであれば、ここの脚注のように記載をしないと読み手にはわかりませんよね。記載をしてあるものについてはわかります。でも、記載をしていないものについては、これは発達神経毒性だというように捉えられてもわからないので、とにかくそれについてまずここで議論をしていないので、それについて議論をしていただけないでしょうかという私のお願いでございます。

○長野座長代理

この剤の毒性を考える上では、吉田先生がおっしゃるようにはっきりしておいたほうがいいですね。

あと、(8)と(9)がありますね。両方を合わせてというようなことはありませんか。(8)としてここでやっておいたほうがいいですか。

○吉田（緑）委員

残念ながら、投与が終わった後の血中濃度は測っていないので、データがないです。だから、それについてどうこうという議論はできないと思います。

○代田専門委員

血中濃度の問題に関しては2のほうでコメントを書きましたけれども、10日から16日の間に子供の血中濃度は半減しています。お乳を飲む時期も、この時期になると目があいてくるので餌を食べますから、自分でも食べているという理解かなと思います。

それから、もちろん発育が損なわれているために体力的なものが二次的に損なわれているという理屈を前提に考えてみると、今手元にある神経系のデータをちょっと見てみますと、まず体重増加抑制というのは哺育期間中に見られていまして、握力の検査というのはかなり若い時期からスタートしていますけれども、実際に影響として捉えられたのが35日以降ということなので、発育抑制とか体重増加抑制が握力の低下につながったということだと時間的なギャップができてくるのかなと。その辺のギャップを埋めることができるかどうかということになるかと思うのです。

○吉田（緑）委員

では、質問の形態を変えます。そういたしますと、これが発達神経毒性によるものかどうかはわからないというのが代田先生の御見解ということによろしいですね。

○代田専門委員

聴覚性驚愕反応に対する影響というのは哺育60日の雌で認められていますので、これについてどう考えるかということになるかと思いますが、聴覚性驚愕反応が認められている試験はほかにも反復投与毒性試験ではありませんでしたか。

○吉田（緑）委員

私は、直接物を摂取した時期ではないのに起きているということについてのコメントを求めているのです。

○代田専門委員

理解しています。そちらのほうは投与した動物の休薬期間というのは、農薬の試験ではないのですよね。投与をやめた後、起こるかどうか、あるいは急性に経口投与をして、2週間後にあるかどうかといったことを見た試験はない。ほかの試験で、急性神経毒性試験で2週間後に聴覚性驚愕反応があるかどうかというのは調べていない訳ですよね。

○横山課長補佐

休薬期間という意味ではないとは思いますが、例えば単回の急性神経毒性試験の観察期間は2週間です。投与初期にしか認められていないというような情報は得られています。

○代田専門委員

そうすると、血中濃度が高いときには見られるけれども、血中濃度が下がってくると大人の動物では見られないということですね。しかも、こちらのほうに関して言えば、聴覚性驚愕反応は雌だけです。雌雄ともに出てもこういうものだったらいかなとは思いますが、雌だけというのは、発達神経毒性の影響としてこれを考えるのはちょっと違うかなと思います。

ただ、握力のほうに関してはどちらともとれるけれども、血中濃度は明らかに落ちてい

る時期だなというのは確かだと思います。

○吉田（緑）委員

血中濃度のデータはありますか。哺育35日はないのではないですか。

○代田専門委員

哺育期間中の次の予備試験というか、②の試験のほうを見てみますと、血漿中の濃度を16日と10日とを比べていただくと。

○吉田（緑）委員

21日までしかしていませんから、血中濃度は下がっているというデータがないですよ。

○代田専門委員

10日から16日の間で半減しているのです。

○吉田（緑）委員

でも、35日はわからない。

○代田専門委員

ですから、そのまま漸減していきだろーと考えられると思います。お乳を飲む量が、MAXが15日あたりで、そこからだんだん減っていきますので、本当は21日、もっと35日も見ればいいのかもかもしれませんけれども、この10日から16日の推移を見る限りにおいては、子供の血中濃度は徐々に下がっていくのだろーなと推測できます。

ただ、有意差が検定されていないので、下がっているとは言えないかもしれないですけども、値的には平均値は下がっています。

○横山課長補佐

恐れ入ります、事務局のほうで海外評価書で体重増加抑制の二次的変化と記載されているところを見つけられないのですけれども、記載部分を御教示いただけないでしょうか。すみません。

○吉田（緑）委員

私がひょっとしたら勘違いしているかもしれないので、まず、ないというところは“critical endpoint”のところですよ。JMPRの評価書298ページ、最後の“critical endpoint for setting guidance value”の表の2ページ目、リファレンスの上あたりです。

ごめんなさい、私勘違いしていました。これはディレイドですね。そうなると、JMPRは特にありとしているということなのですね。すみません。JMPRについては少し私が勘違いをしていて、JMPRは8という値を置いています。

そういたしますと、今、代田先生がおっしゃった聴覚性驚愕反応に対する影響については、もはやここだけのデータではわからないということになります。そういたしますと、この剤についてはこれ以上のデータがないので、発達神経毒性についてはあるかもしれないという御判断になるということですのでよろしいのでしょうか。そこだけ、議論をしていないと、神経毒性と発達神経毒性は違うので。

○代田専門委員

JMPRの評価書291ページにNOAELが出ていまして、“developmental neurotoxicity was 100 ppm”となっていますから、影響ありとみなされているのだと思います。

○吉田（緑）委員

1点、これはエディトリアルな問題ですけれども、哺育72日というのはあるのですか。私は72日間も哺育しないだろうとっていて、むしろ生後というほうがいいのかと思いますので。

○代田専門委員

私も同感です。いつもの子供の日齢の表記の仕方に合わせていただければいいのではないかと思います。

○中島専門委員

こちらの厚いほうの286ページに、瞳孔反射が見られない動物の有意な増加というのがあったのですけれども、これについてはここには書かなくてもよろしいでしょうか。286ページの下から2行目です。後肢握力の有意な低下及び60日に瞳孔反射が見られない動物の有意な増加が見られたがと書いてあるのです。ほかではなかったと書いてありますが。

○本間座長

事務局からはこれも含めて毒性影響とはしないという最初の案ですけれども、それに関して、代田先生は後肢握力の低下のみを注目されたということだと思います。

○代田専門委員

結果としてこういう所見はみえている訳ですから、これを発達神経毒性の指標とするかどうかは、聴覚性驚愕反応は影響があったという結果は出ている訳ですから、ここに書いてもいいと思います。それを発達神経毒性のマーカーとするかどうかというのはまた違う考え方かなと思いますけれども、事実は事実としてあったので、それをここから外すだけの根拠をなかなか持ち合わせていないということだと思います。

後肢握力低下のほうは、繰り返し書いてあるように、ほかの時期でも認められているのでったほうがいだろうと。指標としてもいいのではないかと。

JMPRのほうは何を指標にしているかもう一回読んでみないとあれなので、もう一回見てください。

○横山課長補佐

JMPRですとタブの12番の資料になります。295ページに発達神経毒性試験の記載がございまして、下のほう、8パラ目ぐらいです。

○代田専門委員

291が①です。

○横山課長補佐

各試験の記載としましては、おっしゃるとおり291ページの2パラ目にNOAELの根拠がありまして、聴覚性驚愕反応ほかを根拠としております。更に、先ほど申し上げた295ページ、各試験まとめて総合的なコメントをしているコメントセクションですけれども、そ

こも上から7パラ目にまとめがございまして、聴覚性驚愕反応ほか、それらをとっているようなものになります。

○吉田（緑）委員

JMPRの判断、このパラを読むと、確かに“developmental neurotoxicity”のNOAELを決めているのですけれども、比較的このライン・バイ・ラインで読んでいくと、“developmental neurotoxicity”が明らかにあるみたいな書き方はあまりしていないような感じは受けます。JMPRはJMPR、うちハウチの判断ですから、農薬専門調査会で御判断いただければいいと思うのですけれども、比較的マイルドというかソフトな書き方をしているというのが私の印象でございます。あまりはっきりクリアにあるねというパターンではないだろうなど。

○本間座長

どうですか。また考えるために時間が必要ですか。

吉田先生としては、議論をしたからもう十分と考えてよろしいですか。十分とは言えないけれども。

○吉田（緑）委員

いえ、これは専門調査会の御判断ですけれども、議論をしていただきたくて私は申し上げたので、ちょっと私が勘違いをしていた部分があって申し訳なかったのですが、議論をしていただいたので、あとは専門調査会の御判断だと思っております。

以上です。

○本間座長

あと、記載に関してはこれでよろしいですか。今言った瞳孔反射が見られない等は記載しますか。

○代田専門委員

報告書を確認して、私もこの記載が気になりましたが、それを書きなさいというコメントをしていないので、何か訳があったのだと思います。ちょっとお時間をいただけますか。

○本間座長

わかりました。

では、基本的にはこのままということで、今の点については代田先生に宿題という形で、後で記載するかどうかを考えることにします。

○代田専門委員

追記するかどうかというところはちょっと見せていただいて。

○本間座長

皆さん、それでよろしいでしょうか。では、この部分は終了して、次に移ります。

79ページの（9）発達神経毒性試験（ラット）②は、参考資料ということで、さっきの（8）の用量設定試験に相当するということです。こちらの扱いについては、さっきも言いましたように参考資料ということで、80ページの18行目、22行目からの代田先生のコメ

ントに合わせて修文したと考えていますけれども、この内容でよろしいでしょうか。

○代田専門委員

親動物しか書いていないのですよね。せっかく児動物が出ているのに、母動物は確かに値は同じだけれども、さっきお話をしましたように、子供のほうは10日から16日にかけて血中濃度が半減しているのです、お乳の中には移行しているけれども、子供への移行が大分減ってきているという読み取りができるかなと思うのですが、読み過ぎでしょうか。

○本間座長

どうでしょうか。

中島先生、御意見ありますか。

○中島専門委員

先生、16日はまだあまり餌を食べていないのですよね。

○代田専門委員

目があくのが大体13日から14日ぐらいなので、ちょっとだけ。だけれども、お乳を飲む量は大体15日ぐらいがMAXだと言われています。泌乳量のほうはそのぐらいがMAXで、子供のほうは徐々に混合食に変わっています。

○中島専門委員

そういう影響ということですか。

○代田専門委員

検体が入っている餌を少量食べているかもしれませんが、量が少なくて、お乳がメインだけれども、この血中濃度の半減してしまうというのはどうなのでしょうね。少なくとも、お乳を飲んで吸収して、動物の子供の体の中に移行している量というのは10日のころに比べると落ちていくかなという解釈を私はしたのですけれども、それで言及したらどうですかと書いたのです。

○本間座長

では、17行目からは母動物について書いてありますけれども、児動物についても同じように血中濃度で記載するという御意見ですよね。

○代田専門委員

そうです。血中濃度を測っていますから。

○本間座長

10日から16日まででは、母動物は変わらなくて、児動物では著しく低下したと。

○代田専門委員

著しいか半減かどうかは、有意差があるかどうかもわからないので。

○本間座長

今の意見、どうでしょうか。

事務局、それで対応できますか。あくまでも事実を書くということをお願いします。今の部分については、児動物についての血中濃度に関する記述を追加してください。

81ページの15行目からのボックスについては、2人とも事務局案に同意するということが特に問題ないと思います。

あと、中島先生からさっきありました表56の脚注について、これは修正したのですね。これもよろしいですね。ありがとうございます。

長くかかりましたけれども、生殖発生毒性試験までは、少し宿題がありましたが、これで全てかと思いますが、何か追加でご意見ありますか。

どうぞ。

○川口専門委員

多分誤植だと思うのですが、80ページの24行目、表58とありますけれども、これは表59の間違いですかね。

○本間座長

そうですね。それは先ほどあったと思います。

ほかによろしいですか。

それでは、遺伝毒性試験に移ってください。

○藤井専門職

では、82ページ2行目からお願いいたします。遺伝毒性試験です。

まず、本間先生から特にコメントはない旨頂戴しております。結果は表60のとおり、全て陰性という記載案としております。

表60の中でございますが、83ページを御覧ください。3か所網かけにしておりますが、その部分、根岸先生からmol/Lの表記なので、 $\mu\text{g/mL}$ の表記に換算していただくほうがよいのではないかとコメントを頂戴しました。

一部海外評価書から記載を持ってきているものもございますので、表の脚注、84ページ2行目から換算値について記載をさせていただいております。

ここで1点修正がございまして、「処理量換算値は、」の後に「34.9～3,490」と記載をしておりましたが、こちらは事務局の計算ミスでございまして、「0.349～34.9」という値に御修正いただければと思います。

また、事務局からマウスリンフォーマTK試験の評価の扱いについてお伺いしておりましたが、根岸先生から陰性の判断でよいというコメントを頂戴しております。

表60の中ですが、根岸先生から宿主経由の復帰突然変異試験のところ、マウスの後に「(雄)」と追記いただいております。

84ページ10行目からは代謝物原体混在物を用いた試験結果について記載をしております。表61のとおり、全て結果は陰性でございました。

遺伝毒性について以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

根岸先生、ほかに遺伝毒性に関してコメントはございますでしょうか。

○根岸専門委員

特にございません。

○本間座長

ありがとうございます。

私のほうからも特にありません。

それでは、85ページ、その他の試験をお願いします。

○藤井専門職

では、85ページ3行目からその他の試験でございます。

今回、いずれも海外評価書に基づきまして記載を行っております。

(1) 肝薬物代謝酵素誘導能検討試験、(2) が内分泌作用検討試験でございますが、いずれも検体投与の影響は認められなかったというものでございます。

また、(3) ラットの免疫毒性試験について記載をしておりますが、本試験条件下で免疫毒性は認められなかったという記載案としております。

その他の試験について以上となります。

○本間座長

ありがとうございました。

それぞれのこれまでの試験結果について、何かほかにコメント等ありますでしょうか。

どうぞ。

○吉田（緑）委員

ぎりぎりのところで、1点だけなのですが、65ページ、2年間の慢性毒性/発がん性併合試験ですけれども、雌で600 ppmが途中で試験が中止になっているのですが、死亡率が最初の半年で約50%に至っておりますので、そのことがこの表からはなかなか読み取れないと思うのです。

なので、御提案といたしましては、65ページの脚注ですけれども、試験が中止されたというところに「死亡率の増加が認められたことから」という事務局からの説明文があると思うのですけれども、ここに対照群が0%、600 ppm群が48%というように、死亡率が非常に激しかったということを記載することを御提案したいと思うのですが、いかがでしょうか。

○本間座長

今の吉田委員からの意見ですけれども、よろしいでしょうか。

それは表48ですか。表47ですか。

○横山課長補佐

65ページの脚注の13番に書き足せば大丈夫かと思えます。

○本間座長

わかりました。では、脚注の13番に追加して記載してください。

ほかはよろしいですか。

なければ、87ページ、食品健康影響評価に移ってください。

○藤井専門職

では、87ページを御覧ください。食品健康影響評価でございます。

まず、4行目からラットを用いた動物体内運命試験の結果について記載をまとめております。

また、12行目からは畜産動物ヤギ、ニワトリを用いた体内運命試験の結果について記載を行っております。

16行目から植物体内運命試験の結果について記載を行っております。

20行目から作物残留試験の結果の最大残留値について記載を行っております。

また、その下22行目からはウシ、ニワトリを用いた畜産物残留試験の結果について記載を行っております。

25行目から各種毒性試験の結果のまとめでございます。フェンプロパトリン投与による影響として、主に神経系（振戦等）及び体重（増加抑制）に認められたという記載としております。また、その後ろですが、発がん性、催奇形性、遺伝毒性及び免疫毒性は認められなかったという記載案でございます。また、先ほどの繁殖の試験での御議論を踏まえまして、繁殖能に対する影響は認められなかったという記載を追記することになるかと思っております。

あわせて、その下の28行目、3世代繁殖試験で児動物の死亡率増加が認められたという記載については削除とさせていただければと思っております。

29行目から暴露評価対象物質に係る記載でございます。10%TRRを超える代謝物として、代謝物D、M、N、O、P及びV、Vについてはグリシン抱合体を含むものとして、並びにX及びYがいずれも畜産動物で認められております。植物では10%TRRを超えて同定された代謝物はありませんでした。

これら代謝物のうち、D、M、N、O、P及びV並びにXにつきましてはラットにおいても認められているということ、代謝物Yについてはニワトリでのみ認められ、ラットでは認められておりませんが、高極性の物質であると考えられ、残留放射能濃度は最大0.0161 µg/gという結果でございました。

以上のことから、農産物及び畜産物中の暴露評価対象物質を親化合物のみと設定する案としております。

また、各試験における無毒性量等は表63、単回経口投与等により惹起されると考えられる毒性影響等は表64にまとめております。

88ページに参りまして、まずイヌを用いた90日間亜急性毒性試験の雌雄において無毒性量が設定できず、最小毒性量7.36 mg/kg体重/日でございましたが、より長期かつ低用量により実施された1年間の試験において無毒性量が得られていることから、イヌにおける無毒性量は1年間慢性毒性試験における2.79 mg/kg体重/日であると考えられたとする記載案としております。

また、5行目からはADIに係る記載でございます。こちらは15行目から【事務局より】で扱いについてお伺いさせていただいております。まず、各試験で得られた無毒性量又は最小毒性量のうち、最小値でございますが、ラットを用いた90日間亜急性毒性試験③の雄における無毒性量2.5 mg/kg体重/日でございますが、最小毒性量12.5 mg/kg体重/日で認められた所見が脾臓の絶対及び比重量増加のみでありまして、本剤の主たる毒性プロファイルとなる神経系に対する影響は認められていない状況でございます。

また、より長期で実施されたラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験①で雄の無毒性量として19.5 mg/kg体重/日が得られていることも考慮して、ラットの90日間亜急性毒性試験③の結果につきましては、ADIの設定根拠として適切でないとする案としておりました。

こちら、長野先生、川口先生から事務局案に同意する旨のコメントを頂戴しております。

今のところADIの設定案としましては、ラットの3世代繁殖試験①の無毒性量2.6 mg/kg体重/日を根拠として、安全係数100で除した0.026 mg/kg体重/日とする案としております。

【事務局より】②に記載のとおりですが、3世代繁殖試験①における無毒性量2.6 mg/kg体重/日という値は、P世代の雄における平均検体摂取量でございますが、最小毒性量となる所見が認められるのはF₁の児動物であることから、数字の扱いについて御確認、御検討いただければと思います。

また、88ページ17行目からはARfDに関する記載でございます。＜案の1＞というのがもともと事務局で作成したものでございます。また、89ページ4行目から＜案の2＞と記載をしておりますのが、今回ラットの発生毒性試験②で体重増加抑制又は摂餌量減少をARfDのエンドポイントとするという御意見をいただきましたので、そちらに基づいてARfDを設定するという案でございます。

当初、事務局案では単回投与により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量としては、マウスの急性毒性試験の1 mg/kg体重、また、ラットの急性毒性試験においては無毒性量5 mg/kg体重という値が得られておりましたが、ラットの急性神経毒性試験や発生毒性試験②の結果に基づいてARfDを0.06 mg/kg体重としてはどうかという案としておりました。

こちら、当初の事務局案に対して長野先生、川口先生からは御同意をいただきまして、一方、西川先生からは、マウスとラットの結果を合わせて考えるので、両動物種の毒性プロファイルに大差がないということを記載すべきではないでしょうかというコメントを頂戴しておりました。

一方、今回御審議いただいた結果、ラットの発生毒性試験②で体重増加抑制と摂餌量減少をエンドポイントとするという御判断をいただきましたので、そちらの結果に基づく記載について、89ページの6行目以降となります。6行目から13行目までは、当初の事務局案と同様に、各試験で認められた無毒性量のうち、最小値に関しまして認められた所見がいずれも神経系への影響であるというようなこと、また、用量設定の差等を考慮して、本剤の神経毒性に対する無毒性量としては6 mg/kg体重とすることが妥当と考えられたと記

載する一方で、ラットの発生毒性試験②ではより低い3.0 mg/kg体重/日で無毒性量が得られているので、農薬専門調査会としてはそちらの値に基づいて安全係数100で除した0.03 mg/kg体重を急性参照用量（ARfD）と設定したというような書きぶりとしております。

記載ぶり等を含めまして、御確認、御検討いただければと思います。

食品健康影響評価については以上となります。

○本間座長

ありがとうございます。

ここでの論点はADIとARfDの設定についてのみと考えます。

最初にまず、ADIについてです。

○吉田（緑）委員

その前に、毒性のプロファイルについて先生方に1点御議論いただきたいと思います。87ページに毒性のプロファイルが書いてあるのですが、今回はⅡ型のピレスロイドなのですが、雌が明らかに雄より毒性が強いのです。そのことを私は記載すべきではないかと思うのですが、それについてこの専門調査会で一言もまだ議論をされていなかったもので、先生方がいやいや、雄と雌と同じだよとおっしゃるならばいいのですが、私はどう見ても雌のほうが強いと。それはラットの90日から、急性神経毒性から始まって、1段ずつ雌が強いのです。そして、3世代の繁殖試験では神経症状も雌のほうが2段階ぐらい強く出ていますし、2年間の発がん性試験においても、雌は神経症状が強く最高用量は途中でやめているということがあります。ただ、キネティクスからはあまりそれを示唆するような所見は得られておりませんので、むしろこれはこの剤の特徴ではないかと思うので、神経毒性は雄より雌で強く認められたと一言記載されることを御提案したいと思うのですが、いかがでしょうか。

○本間座長

ありがとうございます。

毒性の先生方、今の吉田先生の御意見についてどうでしょうか。

○長野座長代理

ラットは確かに1つ下ですよね。ただ、イヌのほうは差がないのです。

○吉田（緑）委員

そうしたら、ラットで書いたほうがいいと思うのです。というのは、今日の3時間の中で一度もその御議論がなかったものですから、もし先生方がこれは要らないよとおっしゃるならばいいのですけれども、特に今回ARfDを繁殖試験で決めるということ、ADIを設定する可能性もありますので、「げっ歯類においては」でもいいのです。イヌは確かにちょっとわからない点はあるのですけれども、一桁でみんな神経毒性が出ているというプロファイルは同じだと思うのです。ピレスロイドでもありますので、そのあたりはやはり書き込んでいただいたほうがよいのではないかと思うのですが、いかがでしょうか。長野先生の御意見を取り上げますと、ラットというのを加えていただくことは私としてはよいので

すけれども、いかがでしょうか。

○本間座長

89ページのボックスの中に、西川先生から種差に関しても毒性プロファイルに大差がないことを記載すべきと書いてありますけれども、この部分のプロファイルに関しては必要と考えますか。

雄、雌はわかりましたけれども、動物の種に関しては特にここに必要ないですか。

○吉田（緑）委員

今、私が書き込むことを御提案したのは87ページの毒性プロファイルのところですか。ADIのところではないです。（ラット）とかとしていただければよいのではないかと思います。

○本間座長

（ラット）という記載でいいということですか。

ほかにどうでしょうか。

川口先生、今の意見はどうでしょうか。

○川口専門委員

マウスもその傾向があるような。68ページですか。2年間の慢性毒性試験のマウスも雌のほうが強い傾向があると思うのです。ラット、マウス。げっ歯類。

○本間座長

記載することに特に異論はないですか。

○長野座長代理

どこに書くのでしょうか。

○本間座長

さっき吉田先生がおっしゃったのは、87ページの25行目から28行目の間ぐらいですか。

○吉田（緑）委員

そうですね。どこかに。

○本間座長

時間がなくなってきましたので、宿題ということでよろしいでしょうか。

今慌てて最後まで行ってもどたばたするだけなので、どうですか。終わってしまいますか。ARfDの設定でもめなければ進めますが。

○横山課長補佐

あと5分だけ、ADIと急性参照用量の数字の御確認をいただいて、もしそこで御確認いただけるようなら、あとは評価書のまとめだけですので。

○本間座長

わかりました。そうしましょう。

では、今の性差の記載に関しては宿題ということで、ADIとARfDの数値に関してはここで決めましょう。

88ページのボックスの中、ADIについて事務局よりこのような意見が出ています。ラッ

トを用いた3世代繁殖試験①を根拠として、無毒性量2.6 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.026 mg/kg体重/日をADIと設定したということです。

これに関しては、長野先生、川口先生から同意するという意見が出ています。ほかの毒性の先生方、いかがでしょうか。よろしいですか。

○高橋専門委員

いいです。

○本間座長

では、ADIに関してはこのようにします。

ARFDについては、案の1ということで恐らく先に事務局のほうからメールが回っていたかと思いますが、新たに案の2が出されています。長野先生、川口先生、西川先生からは案の1ということで当初同意しているようですが、案の2が出てきた時点でほかの毒性の先生方に御意見を求めたいと思います。

長野先生、いかがでしょうか。

○長野座長代理

今まで発生毒性試験のほうの無毒性量が違っていたので賛成しましたけれども、下のほうまで毒性所見が出てきましたので、案の2にせざるを得ないのかなと思います。

○本間座長

ありがとうございます。

高橋先生はどうですか。

○高橋専門委員

同様に案の2でお願いします。

○本間座長

川口先生。

○川口専門委員

案の2に同意します。

○本間座長

代田先生は。

○代田専門委員

ほかの先生に先に聞いていただけますか。

○本間座長

では、中島先生、お願いします。発生試験の結果が根拠になっています。

○中島専門委員

1つ下がるということですよ。

○本間座長

ラットの発生毒性試験の結果をもとにということではよろしいですか。

○代田専門委員

いいです。先ほどそういうふうに評価いたしました。

○本間座長

ありがとうございます。

○横山課長補佐

あと一個だけ質問です。すみません。ADIの数字なのですが、88ページの15行目からの【事務局より】②に記載させていただいたのですが、ADIの根拠となる数字、摂取量について念のため御確認ください。この後幹事会で、もし質問が出たらということで、事務局からの御質問です。

具体的には、69ページ、70ページをもう一度御覧いただきたいのですが、70ページの所見の表を御覧いただきますと、児動物に120 ppmで影響が出ていまして、影響が出ているのはF₂の児動物だけなのですが、一般的な評価書のまとめ方のルールに沿いますと、繁殖試験は世代をわたって試験をしていますので、この影響がどこの世代の影響か明確でないような場合もありまして、世代をわたって一番低い摂取量を一般的にはNOAELとします。

この試験のNOAELとしまして、表51を御覧いただきますと、今、40 ppmの中の一番小さい数字2.6 mg/kg体重/日がADIの設定根拠となるような案で事務局は作っているのですが、実際に認められている影響が児動物の2世代目だけでして、本当にこの2.6 mg/kg体重/日を使っても大丈夫かどうかというところを念のため御意見いただければと思います。

先ほどの御意見ですと、母体の乳汁経由で摂取したものが主なのではないかというような御意見をいただいたこともありまして、果たして2.6 mg/kg体重/日を使っているのか、それとも雌のほうの3.1 mg/kg体重/日や3.5 mg/kg体重/日といった数字もありますので、そちらを使うべきかということで、御意見をいただければと思います。

○本間座長

どうぞ。

○代田専門委員

雄の2.6 mg/kg体重/日はないかなど。要するに、親の雄に投与したものの影響ということとは考えられないので、2.6 mg/kg体重/日はとるべきではないのではないかと考えます。3.1 mg/kg体重/日か3.5 mg/kg体重/日といったところになるのだと思います。

○本間座長

では、3.5 mg/kg体重/日ですか。今までこういった例はないのですか。

○横山課長補佐

一般論としては世代をわたって一番小さいものということでしたので、あまり例がないので伺った次第です。

○吉田（緑）委員

これは雄、お父さん側は無毒性量が1段高いので、むしろ雌をとったということで、代

田先生が今おっしゃった3.1 mg/kg体重/日か3.5 mg/kg体重/日、低いと3.1 mg/kg体重/日をとるということではいかがでしょうか。

○横山課長補佐

では、雌のほうの一番低い3.1 mg/kg体重/日、この試験の無毒性量としては3.1 mg/kg体重/日。

○本間座長

では、数値は3.1 mg/kg体重/日ですか。

○藤井専門職

ちょっと御説明をいたします。評価書99ページを御覧いただければと思うのですが、今の御議論を踏まえまして、ラットの3世代繁殖試験のNOAELを3.1 mg/kg体重/日とすると、次に小さいのがイヌの1年間の慢性毒性試験の雌の2.79 mg/kg体重/日になります。なので、こちらがADIの設定根拠となるかと思えます。

○本間座長

皆さん、どうですか。微妙な差しかない。

○長野座長代理

そちらのほうはずっといいと思います。

○本間座長

では、イヌの1年間慢性毒性試験の雌の2.79 mg/kg体重/日でよろしいですか。

(「はい」と声あり)

○本間座長

わかりました。

○代田専門委員

先ほどの調べました結果ですけれども、21日から61日齢まで順を追って調べられているのですが、はっきりとこれと思ったのは60日齢で、雄の動物で5例反応なしというのがありました。そのときの雌は1例のみで、一番低いところで雄で1例反応なしというのが出ていたので、あとはぱらぱらという感じで、まとまって出ていたのは60日齢の雄で20例中5例で反応なしというのが出ていたと報告書にございました。

○本間座長

わかりました。ありがとうございます。

ほかに御意見はよろしいですか。これでまとめてよろしいですか。

○長野座長代理

ちょっと待ってください。ARfDのほうは終わりましたか。

○本間座長

終わりました。

○長野座長代理

89ページの案の2の文章なのですけれども、11行目に、毒性所見はいずれも同様であることを総合的に勘案して神経毒性に対して無毒性量という文章だったのですが、同様ですと急に神経毒性が出てくるのです。したがって、11行目の「同様である」というのを「毒性所見はいずれも神経症状であること」としたほうがいいのではないかなと思います。

それから、14行目に「ラットを用いた発生毒性試験②」と書いてありますが、これは①と②の総合評価なので、①及び②の総合評価では無毒性量幾つと言いかえたほうがいいのではないのでしょうか。

○本間座長

先ほど事務局がそう言っていたと思います。

○長野座長代理

失礼しました。

○本間座長

よろしいですか。では、最初の神経毒性ということは、その言葉でよろしいのでしょうか。

○長野座長代理

神経症状。

○本間座長

神経症状ということで。

ほかにまだありますか。よろしいですか。

○吉田（緑）委員

神経毒性に対する無毒性量は、89ページ13行目、6 mg/kg体重でいいのですか。急性神経毒性は6 mg/kg体重と。

○本間座長

長野先生のは11行目ですよね。毒性所見はいずれも神経症状であることということですよ。その部分はよろしいですか。だから、ほかには変わらないということですね。

ほかによろしいですか。

それでは、まとめます。本日の審議を踏まえ、フェンプロパトリンの許容一日摂取量（ADI）につきましては、イヌを用いた1年間慢性毒性試験における無毒性量である2.79 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.027 mg/kg体重/日、また、急性参照用量（ARfD）につきましては、ラットを用いた発生毒性試験②における無毒性量である3.0 mg/kg体重/日を根拠として安全係数100で除した0.03 mg/kg体重としたいと思いますが、よろしいでしょうか。

○長野座長代理

ここの部分は発生毒性試験②ではなくて総合評価とはしなくていいのですか。いつもどうでしたか。

○本間座長

これは総合評価でしたか。今のはARfDのことですか。

○長野座長代理

そうです。

○本間座長

ですから、総合評価ではないですよ。

これは②の試験からですよ。

○長野座長代理

総合評価だと思います。74ページの3行目と4行目は生きていましたよね。

○横山課長補佐

発生毒性試験①からは急性参照用量のエンドポイントは出ていませんので、これは総合評価できません。

○長野座長代理

わかりました。

○本間座長

これは先ほど先生が説明された89ページの最後のところです。

よろしいですか。

(「はい」と声あり)

○本間座長

ありがとうございました。

今後の進め方について、事務局より説明してください。

○横山課長補佐

御審議ありがとうございます。

御議論いただいた内容につきまして、評価書案を修正いたしまして、メールでお送りさせていただきます。御確認のほど、どうぞよろしくお願いいたします。

引き続き、日程をよろしいでしょうか。本部会につきましては、次回は1月23日木曜日の開催を予定しております。また、幹事会につきましては12月13日及び1月17日、いずれも金曜日の開催を予定しております。

本部会につきましては今日が本年最後の部会でした。1年間どうもありがとうございました。来年もどうぞよろしくお願いいたします。

以上です。

○本間座長

どうもありがとうございました。

では、これで閉会します。

以上