

# 食品安全委員会 農薬専門調査会

## 確認評価第二部会 第 21 回会合議事録

1. 日時 平成 20 年 3 月 2 日（金） 15:15～16:58

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

(1) 農薬（エトフェンプロックス）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)

柳井座長、今井田専門委員、大谷専門委員、高木専門委員、津田（修）専門委員、布柴専門委員、根本専門委員

(他部会からの専門委員)

鈴木調査会座長

(食品安全委員会委員)

見上委員長、長尾委員、野村委員、畑江委員、廣瀬委員、本間委員

(事務局)

北條評価課長、猿田評価調整官、都築課長補佐、渡邊評価専門官

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 エトフェンプロックス農薬評価書（案）

6. 議事内容

○ 都築課長補佐

それでは、ただいまから第 21 回「農薬専門調査会確認評価第二部会」を開催いたします。

引き続きまして、専門委員の先生7名、食品安全委員6名、確認評価第三部会の鈴木先生に御出席いただいております。

本日の議題にシヘキサチンが入っていたと思うんですけども、先ほども申しましたように、準備の都合がございまして、本日、御審議いただくことができませんでした。申し訳ございません。次回の審議にしたいと思います。

それでは、以後の進行を柳井座長をお願いいたします。

○ 柳井座長

それでは、ただいまから議題に入りたいと思います。

議題は「(1) 農薬（エトフェンプロックス）の食品健康影響評価について」でございます。

開催通知等で御案内しましたように、本日の会議につきましては非公開で行いますので、御承知おきください。

事務局より資料確認をお願いいたします。

○ 都築課長補佐

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「エトフェンプロックス農薬評価書（案）（非公表）」を配付しております。

また、本日、評価書に盛り込むことができなかつたんですけども、與語先生、玉井先生、津田先生からいただいたコメントを別紙でお配りさせていただいております。併せて御確認ください。

○ 柳井座長

ただいまから「(1) 農薬（エトフェンプロックス）の食品健康影響評価について」を始めます。経緯も含めて、事務局より説明いただけますでしょうか。

○ 都築課長補佐

評価書の3ページを開いていただけますでしょうか。こちらに「審議の経緯」がございます。

エトフェンプロックスは、清涼飲料水関連の基準が設定されている剤でございまして、その関係で2003年に評価依頼の要請がなされているんですが、実質的な中身の審議は今回が初めてございます。

今回は魚介類と畜産物への残留基準の設定の申請がなされておりました、2009年2月17日付けで厚生労働大臣より意見聴取がなされております。

なお、本剤はいわゆるポジティブリスト制度導入に伴いまして、暫定基準値が設定されている剤なんですけれども、今回は稲に対してエトフェンプロックスを使って、その稲わらなどを餌として使った場合に、畜産物に残留するおそれがあるということで、こちらの畜産物の暫定基準設定、魚

介類の残留基準設定に関して、先行して意見聴取がなされているという事情がございます。

後ほど、改めまして暫定基準が設定されている部分について意見聴取がなされる予定でございます。本日は畜産物、魚介類の基準設定依頼がされているというところに基づきまして御審議をいただくものでございます。

それでは、中身の御説明をさせていただきたいと思えます。

7 ページを開いていただけますでしょうか。

エトフェンプロックスは6番のような構造をしております。ジフェニルエーテルを構造中に持っております合成ピレスロイド系の殺虫剤でございます。通常、ピレスロイド系の殺虫剤というのは魚毒性が非常に高いんですけれども、この剤は魚毒性が非常に低いということで、水稻の防除に使える数少ないピレスロイド系の殺虫剤でございます。

作用メカニズムとしては、昆虫の神経軸索におけるナトリウムイオンチャンネルを阻害することによって、殺虫活性を示します。

我が国では、1987年に農薬登録が取得されておりまして、海外でも広く使われている剤でございます。

それでは「1. 動物体内運命試験」のところを御説明させていただきます。

こちらは玉井先生と根本先生から御指摘いただいております。根本先生の御指摘については既に文章中に書き込みをさせていただいているんですが、玉井先生のコメントについては別紙でお配りしておりますので、そちらを御覧いただければと思います。

「(1) 動物体内運命試験 (ラット)」でございます。表 1 に血中濃度推移がございまして、玉井先生から  $C_{max}$  の値が 30 mg/kg 体重投与では 5 ぐらいなのに、180 mg/kg 体重、6 倍投与すると 17.3 ということで 3 倍ぐらいしか上がっていない。この血中濃度の非線形性についてちゃんと評価書中を書くべきであるという御指摘をいただいております。

「②排泄」でございます。9 ページの表 2 を御覧いただくとわかりやすいんですけれども、尿よりも糞中の排泄が多くなっております。

「③胆汁中排泄」でございます。胆汁中排泄を基に吸収率を計算しておりますが、吸収率は低用量群 20.6~38.8%、高用量群で 13.1~14.5% ということで、こちらの吸収率についても非線形性があるということです。これを評価書中を書くべきであるということで御指摘をいただいております。

「④体内分布 (単回経口投与)」でございます。副腎、肝臓、甲状腺、脂肪などに分布しております。

10 ページにまいりまして「⑤体内分布 (反復経口投与)」でございます。こちらでは脂肪、副

腎、膵臓、卵巣等に分布しているという様子が伺えます。

「⑥乳汁移行試験」でございますが、こちらは乳汁にわずかに移行することがわかっております。

「⑦代謝物同定・定量」でございますが、主に見られた代謝物はⅡ、Ⅲといったものでございます。

どういう構造かという、7ページの「6. 構造式」を見ながら口頭で御説明をさせていただきますと、代謝物Ⅱというのは「6. 構造式」の一番左側に  $C_2H_5O$  というエチル基が付いているんですけども、こちらが外れて  $OH$  になったものです。

それから、代謝物Ⅲというのは、ジフェニルエーテルの一番右側です。オルト位になりますけれども、こちらに  $OH$  が入ったものが代謝物Ⅲでございます。

ついでに、植物代謝でよく出てきます代謝物Ⅳというものがあるんですが、ちょっと説明しにくいんですけども、真ん中辺りジフェニルエーテルの左側のベンゼン環のところに  $CH_2$  が付いていますけれども、ここが  $\alpha$  ベンジル位に相当しますけれども、 $\alpha$  ベンジル位のところにケトン、 $O$  が二重結合で投入されたものが代謝物Ⅳでございます。

いずれにせよ、酸化的に解毒代謝が進んでいくということが言えるかと思えます。

続きまして、評価書に戻りまして、11ページの11行目、12行目のところは、玉井先生から修文をいただいております。

「(2) 動物体内運命試験 (イヌ)」に入ります。

「①血中濃度推移」ということで書かせていただいているんですけども、玉井先生から「血漿中濃度推移」というふうに、より正確に書くべきであろうという御指摘をいただいております。

「②排泄」でございますが、イヌについても糞中排泄がメインでございます。

「③体内分布」のところで、体内吸収率は19行目に14~51%であると推定されたと書いているんですが、こちらはJMPRの記載のそのまま引用したんですけども、玉井先生から体内吸収率の算出根拠が不明であるという御指摘をいただいております。

よろしければ、幹事会までにお時間をいただいて、この根拠を伺って、もしわからなければ、こちらは削除した方がよろしいと思っております。

「④代謝物同定・定量」でございますが、こちらはラットと同様に代謝物Ⅱ、Ⅲがメインでございました。

13ページにまいりまして「(3) 動物体内運命試験 (ラット及びマウス)」でございます。

こちらは根本先生から修文をいただいております。

また、玉井先生からも低濃度であったというところについて、低濃度という根拠がわからないということで、もうちょっとほかのものとの比較で書くような修文をいただいております。

以上でございます。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、順に確認していきたいと思います。

問題となったのは「(1) 動物体内運命試験 (ラット)」ですが、玉井先生から幾つかの御指摘をいただいております。

まず「血中濃度」はあいまいな表現であり、結果を示すときには「血漿中濃度」か「全血中濃度」か分離して記載するというので「血漿中濃度」ということで、事務局に直していただくことになりました。

玉井先生の御指摘、追加して配付されました 1 ページなのですが、投与量を 6 倍にしているが  $C_{max}$  は 3 倍程度の増加である。つまり、吸収に非線形性がある。これは注意する点であり、少量摂取の場合でも吸収性を単純に外挿できないことを示す。したがって、表 1 には AUC も示して、非線形性が明らかであることを強調した方がいい。

同じことは表 3 の吸収率の差からも明確である。

なにゆえこのような低投与量で吸収率が高くなるか考察する必要があるという非常に明確なコメントをいただいているんですが、これについて御専門の先生方に御意見をちょうだいしたいんですけれども、根本先生いかがでしょうか。

○ 根本専門委員

つまり、投与量の依存性に血中濃度が関係していないということを言っているわけでございます。それと AUC も毒性を発現する場合は非常に重要なファクターでございますので、このデータもあればいいということでありますので、もしあればそれを出していただきたい。

それと、既に提出されているデータ、表 1、表 3 から、非線形性が明らかであるということでもありますので、それについてもできたら考察が必要であるというコメントだと思います。

○ 柳井座長

これについては、先生はどういうふうに取り扱ったらよろしいとお考えでしょうか。

○ 根本専門委員

もし企業から答えがいただけるのであれば、この点も情報としては必要ではないかと思えます。

○ 柳井座長

津田先生、いかがですか。

○ 津田 (修) 専門委員

AUC のデータなどがあればそれを加えて、用量を上げたら 6 倍がこのぐらいになるのは図からわ

かるから、あえて書かなくてもいいですね。どうでしょうか。

○ 根本専門委員

どちらでも結構です。

○ 津田（修）専門委員

確かに AUC のデータがあれば、よりわかりやすいとは思いますが。

○ 根本専門委員

確かに非線形性はここの表だけで明らかなんです。

○ 鈴木調査会座長

一応 AUC のデータはあります。抄録の 411 ページに血漿中の薬物動態パラメータとして AUC のデータがありまして、やはりこれも低用量と高用量で用量の比が 6 倍なのに、実際上の AUC の値は 3 倍ぐらいにしかになっていないということで、非線形性については明らかです。

○ 津田（修）専門委員

今までこういうことがあっても、あえてそこまで書いてなかったことが普通ですので、今あった AUC は加えて、そこまでにとどめるということでもいいですね。

○ 鈴木調査会座長

なかなか難しい問題があるのではないかと。というのは、分布などを見るとわかるんだけど、6.0 という値になっていて、基本的にすごく脂溶性が強いんです。だから、普通だったら細胞の中にさっと入っていくはずだと考えると、割と線形性というものは保たれているのではないかとと思うんだけど、実際に実験をやってみるとあにはからんやで、一体これは何なのかという話になるところで、その意味では非常に興味深いんです。わかったらどうなのかという話のところもあって、果たしてここをものすごく追及しなければいけないのかということになると難しい。

もう一つだけ指摘しておかなければいけないのは、甲状腺のところ結構分布するんです。これは化学構造中にあるジフェニルエーテル環のところは実は絡んでいて、その点です。要するに肝臓が腫れて薬物代謝酵素が上がってどうのという話のところよりは、どうも直接分布している話のところは甲状腺に関しては多少影響する部分がありますということだけ御理解していただければいいと思います。

○ 柳井座長

そうしますと、ただいまの議論を踏まえまして、玉井先生のコメントの 1 ページの真ん中辺りにあります血中濃度推移の最後のところですが「高用量では  $C_{max}$  や AUC が低用量と比べその上昇程度は投与量の変化より少なく、吸収に非線形性があった」ということを追加するということによろしいでしょうか。それでは、そのようにいたします。

(3) のところでも、同じようなことが玉井先生から御提案がありまして「先に述べたように表 3 ではわずか 6 倍の投与量の違いで、吸収率は 2 倍以上違っており、非線形性の吸収性を示すことを明記する必要がある」ということをおっしゃっていただき、修文の提案としては上から 6 行目のところでは、「排泄率から算出された吸収率においても、吸収性に非線形性が見られ、低用量でより高い吸収が得られるものと考えられた」ということを追加したいんですが、よろしいでしょうか。

続きまして「⑤体内分布（反復経口投与）」には特に御指摘はなくて「⑥乳汁移行試験」については、移行したということが結論づけられたということです。

「⑦代謝物同定・定量」で、評価書のたたき台としては 10 ページです。玉井先生のコメントでは 3 ページの上の辺りに、若干の表現の変更があります。これについても、よろしいでしょうか。

玉井先生の御指摘を中心に、今、対応しますが「(2) 動物体内運命試験（イヌ）」のところでは、玉井先生が修文されておいて、これは先ほど話が出ました「血漿中濃度推移」に変更するということです。

「③体内分布」につきましては、玉井先生から、体内吸収率 14～51%の算出根拠が不明である。JMPR にも数字が書いてあるだけということですと算出根拠を明記すること。これについては、先ほど事務局で対応を述べられまして、一応申請者の方に問い合わせをして、なければ幹事会の方でこの文面を削除するという示されました。よろしいでしょうか。

更に玉井先生のコメントなんですが「(3) 動物体内運命試験（ラット及びマウス）」に関しましては、幾つかの修文がありました。これについても御確認いただいて、特に問題がなければ玉井先生の修文を採用させていただくということによろしいですか。

○ 根本専門委員

私は 13 ページの 10 行目は削除してしまったんです。

○ 柳井座長

どうでしょうか。両方比べないといけないんですね。

○ 根本専門委員

原文はちょっとわかりにくいので修文は必要なんですけれども、排泄率の差、ラットとマウスを比べた表 6 をわざわざ強調する必要があるかということで、その判断の違いだと思うんですが、私はこれは削除してもいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ほかの先生方はいかがでしょうか。津田先生、どうですか。

○ 津田（修）専門委員

根本先生がおっしゃる通りに、これは見ればわかるということだと思います。

○ 柳井座長

削除するということですね。

○ 津田（修）専門委員

はい。

○ 柳井座長

わかりました。削除するということで対応したいと思います。

玉井先生の最後のコメントなんですけれども、4 ページ目の真ん中辺りについては、先生どうでしょうか。「低濃度と言う根拠がわからない。いくつから低濃度なのか？血漿中濃度と比較して高いかどうかの判断が必要。ラットとマウスでそれぞれ全血中濃度は 0.10 と 0.08 であり、両臓器中濃度は低いとは言えない」という御指摘なんですけれども、ちょっと判断つきかねます。

○ 根本専門委員

玉井先生にお聞きしていただきたいと思います。

○ 柳井座長

すみません。これについては玉井先生の疑問といいたいでしょうか、質問という形で、今日いらっしゃらないので質問の趣旨もよくわからないということで保留にさせていただきます。

○ 都築課長補佐

これは事務局の方で玉井先生とコンタクトさせていただいて、文章を考えさせていただいた上で、また先生方に御覧いただくようなことでよろしいでしょうか。

○ 柳井座長

お願いします。

どうぞ。

○ 根本専門委員

あとは 13 ページの 21 行目からです。私はこれもこの文章中で述べるまでもないということで、文章からは削除してもいいのではないかとということです。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。もし御異存がなければ、削除させていただきます。

今のところはよろしいでしょうか。今までのところで何か追加の御発言はありませんでしょうか。

高木先生、よろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

それでは、引き続き、説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは「2. 植物体内運命試験」から御説明させていただきます。

この点は與語先生から御指摘をいただいております、別紙を御覧いただきたいんですけども、一番最初にポイントを四角囲みで書いていただいております。

エトフェンプロックスの代謝は、植物や環境中で動物よりも幅広い代謝があるものの、主要代謝物はIVである。

一方、代謝物IVは作物によって10%以上を占めることもある。

以上のことから、毒性評価において、基本的に親化合物だけ確認すればよいものの、代謝物IVの毒性も調べるのが望ましいと考えられるということです。

以下、丁寧な修文をいただいているんですけども、これは主に事務局が幾つかある試験をまとめてコンパクトに書こうとして、若干説明不足になっているところを補っていただいている修文でございまして、丁寧に書こうとすると文章が長くなってしまうのでちょっと悩みがあるんですけども、ここは與語先生とまた相談しながら、修文案を考えさせていただきたいと思います。

中身といたしましては水稻、いんげん、ぶどう、なたねという4種類の作物について行ってございまして、いずれも同じような傾向がございまして、検出されているのは親化合物または代謝物IVでございまして。

先ほど構造を見ながら申し上げました。構造中にケトンが入っているものでございまして、植物体内運命試験を見ますと、幾つか塗布する試験が行われているんですが、葉っぱに塗布した場合には、塗ったところからはほとんど移行いたしませんで、若干植物の組織中に塗った部分での浸透が見られるといった程度でございました。

主な代謝物としては、代謝物IVが出ている。それ以外について、メジャーな代謝物はございませんでした。

引き続きまして、環境中運命の方に説明を移らせていただきます。16 ページ「3. 土壌中運命試験」です。こちらも與語先生から御指摘をいただいておりますので、また先生と相談しながら文案については考えたいと思います。

中身といたしましては、16 ページの11 行目を御覧いただきますと「(1) 湛水土壌中運命試験」での推定半減期は2~3 週間と算出された。比較的早い分解と申し上げてよろしいかと思っております。

「(2) 好氣的土壌中運命試験」です。結果は26 行目から27 行目のところに書いてあるとおり、推定半減期は6~9 日ということで、比較的分解が早く進みます。

17 ページにまいりまして「(3) 土壌吸脱着試験」です。こちらは Freundlich の土壌吸着係数、

有機炭素含有率によって補正した吸着係数は最高で 4,200,000 ということで、これまで私が見た中では一番吸着係数が高くて、土壤に非常に強く吸着するということと言えます。

「(4) 土壤溶脱性（リーチング）試験」です。土壤カラムの上の方にエトフェンプロックスを吸着した土を入れて、上から水を流すんですけども、下の方に出てきた水にはほとんどエトフェンプロックスが出てこないということで、移動性が極めて低いということが言えると思います。

17 ページの「4. 水中運命試験」です。

「(1) 加水分解試験」ですけども、pH5、7、9 ということでやっているんですが、いずれも安定でございまして、推定半減期は 1 年以上ということです。

「(2) 水中光分解試験」です。こちら一部與語先生から御指摘をいただいておりますけれども、半減期といたしましては 18 ページの 3~4 行目にあるとおり、東京の春の太陽光に換算して 10.4~17.5 ということでございます。加水分解では分解しないんですが、光が当たると分解することです。

18 ページ、四角囲みで事務局からその他の試験として、光分解試験、田面水中における減衰試験、作物への吸収移行試験が記載されているんですけども、どうでしょうかとしております。これに対して、與語先生から光分解試験は必要。田面水中における減衰試験も必要。作物への吸収移行試験は要らないだろうということで、御意見をいただいております。

「5. 土壤残留試験」でございます。こちら與語先生から修文いただいております、表 10 を御覧いただきますと、右上の容器内試験の水田の推定半減期が空欄になっておりますけれども、いずれも 545 日以上ということで記入いただいております。

こちらの結果といたしましては、ほ場試験でいずれも 100 日を下回っております。短い半減期でございますので、問題なかろうと思います。

19 ページにまいりまして「6. 作物等残留試験」でございます。

「(1) 作物等残留試験」でございますが、結果は後ろの別紙 3 にあるんですけども、最大の残留を示したのは、親化合物としてはみかんの皮 11.4 ppm、代謝物 IV の最大残留は夏ミカンの皮 1.15 ppm でした。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」でございますが、水産 PEC の値が 0.036  $\mu\text{g/L}$ 、BCF は 3,960、ブルーギルを用いた実測値でございます。これから計算いたしますと、0.713 mg/kg ということでございました。

「7. 乳汁移行試験」が行われておりまして、こちら多量に投与するとわずかに移行する。乳汁にエトフェンプロックスが移行するという結果が出ております。

これ以外に、畜産物への移行についてカプセル経口投与のデータがあるらしいんですけども、

この評価書に盛り込むことができませんでした。幹事会までには追加して、畜産物への残留基準値設定の参考にできるような評価書にしたいと思っております。

ここで一旦切らせていただきます。

○ 柳井座長

わかりました。

それでは「2. 植物体内運命試験」について、確認していきたいと思えます。

與語先生からいただいたコメントは、かなり細かく、非常に詳細に見ていただいているのでありますが、この場ではすべて対応できないということなので、事務局と與語先生で表現等についてはやりとりしていただいて、詰めていただくことにしたいと思えます。

與語先生がサマリーとして示していただけるものを確認しますと、最初のところなんですけど、エトフェンプロックスの代謝は植物や環境中で動物よりも幅広い代謝があるものの、主要代謝物はIVであり、その点では動物と同じと考えられる。

一方、代謝物IVは、作物によっては10%TRR以上を占めることがある。

以上のことから、毒性評価において、基本的に親化合物だけ確認すればよいものの、代謝物IVの毒性も調べるのが望ましいと考えられるというような非常にわかりやすいコメントを寄せていただきました。

細かいところは詰めていただくということなんですけど、順を追っていきますと、問題になるところとしては、17ページの「(3) 土壌吸脱着試験」ということで、吸着係数Kocは非常に高い値を示して、強い吸着が得られたということがあります。

そのほか「4. 水中運命試験」の「(1) 加水分解試験」では、推定半減期はいずれも1年以上と考えられたという結果も出ております。この辺りが留意すべき点だと思います。

18ページの「(2) 水中光分解試験」につきましても、光で非常に容易に分解するということです。

あと、18ページの真ん中辺りなんですけれども、事務局からの問いかけがございまして、その他の試験として光分解試験は必要である、田面水中における減衰試験についても必要である、作物への吸着移行試験は不要であるというコメントが與語先生からあったということが紹介されました。そういうことでよろしいですね。

「5. 土壌残留試験」の表10の空欄になっているところは、與語先生から545日以上と記載するという提案がありました。よろしいですね。

19ページにいきますと「6. 作物等残留試験」です。

「(1) 作物等残留試験」については、夏みかん等の果皮の最大残留値は1.15 mg/kgであったという結論が得られております。

「(2) 魚介類における最大推定残留値」についても、BCF は 3,960 ということで比較的大きい値であったということが注目されます。

「7. 乳汁移行試験」については、乳汁に移行するという事です。

カプセル経口投与試験については、まだ結果が出ていないということなのですが、追って幹事会までには事務局の方で入手の努力をされるという報告がありました。

全体を通じて與語先生のコメントがほとんどを占めるんですが、皆様からの追加のコメント等がありましたら、お願いしたいと思います。よろしいでしょうか。

それでは、ほかにないということなので、引き続き「8. 一般薬理試験」から説明をお願いしたいと思います。

#### ○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。

「8. 一般薬理試験」の結果は、20 ページの表 11 と津田先生からも御指摘をいただいておりますので、そちらも併せて御覧いただければと思います。

まず表 11 の数字は、何か所が津田先生に直していただいております。ありがとうございます。

21 ページの方も数字を津田先生に直していただいております。

全体を通じて、あまり大きい薬理作用は出ていないと申し上げてよろしいかと思ひます。

続いて、22 ページの「9. 急性毒性試験」にまいりたいと思ひます。

表 12 を御覧いただきますと、急性毒性試験の結果は、原体を用いたもので、いずれも数字が大きくて、急性毒性は弱いと申し上げてよろしいかと思ひます。

こちら津田先生から御指摘いただいているんですが、表 12 の一番右側の方「観察された症状」というカラムがあつて、上から 2 つ目 ICR マウスを用いて経口投与した試験で 50 mg/kg 体重以上で死亡例とあります。実際には 50 g/kg 体重でございまして、1,000 倍間違つておりました。

同じように、ICR マウス腹腔内投与のものも 6.25 mg/kg 体重以上で死亡例と書いてあるんですが、これは 6.25 g/kg 体重以上で死亡例でございまして。

かなり投与しないと死なないということが伺えます。

続いて、23 ページにまいりまして、表 13 を御覧いただきますと、代謝物 II、IV について毒性試験の結果がございまして、いずれも死亡例なしということでございまして。

「(2) 急性神経毒性試験」が最高用量 2,000 mg/kg 体重の用量まで単回強制経口投与で行われております。最高用量まで検体投与の影響は見られませんでしたので、神経毒性は認められなかったという記述にしております。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」でございまして。目・皮膚に対して刺激性は

ございませんでした。皮膚感作性も Maximization 法で陰性でございました。

以上です。

○ 柳井座長

まず「8. 一般薬理試験」のところで、20 ページに幾つかの訂正があったということで、よろしいですね。津田先生、全部直っていますね。

○ 津田（修）専門委員

まだ直し足りなかったところがあります。「自発運動量」はいいんですが、括弧内の「対照群と有意差なし」は取ってください。というのは、下の「延長傾向」も有意差がないわけですので、取ってもいいのではないかと思います。その上で有意差があった。

次の群では延長傾向が 25,000 mg/kg 体重です。その数字を入れておいていただければと思います。

それだけです。

○ 柳井座長

続きまして、21 ページの表の続きなんですけれども、これも 3 か所の訂正をいただいているんですが、これ以外にはよろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

はい。

○ 柳井座長

毒性については、それほど問題のある毒性は出ていないということなんですけど、22 ページの「9. 急性毒性試験」の表 12 で 2 か所ほど訂正があったということです。あとはよろしいですか。

「(2) 急性神経毒性試験」です。SD ラットを用いた試験でございますが、これについても、全く神経毒性はなかったという結論です。

「10. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験」についても、眼及び皮膚に対して刺激性はなかったという結論になっていますので、特に問題はないと思います。

今のところで、ほかに先生方からございますか。高木先生、お願いします。

○ 高木専門委員

字の修正だけです。表 12 の吸入試験の右下のところの「以上呼吸」の「以上」の漢字を「異常」に直していただければと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

ほかになければ、引き続き「11. 急性毒性試験」の説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、23 ページの下の「11. 亜急性毒性試験」以降を御説明させていただきます。

「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット) ①」でございます。

こちらの試験の結果は、24 ページの表 13 を御覧いただきながら御説明を聞いていただけるとわかるかと思うんですが、1,800 ppm 以上投与群の雄で AST、ALT、トータルコレステロールの増加等が見られました。雌では肝比重量の増加です。それから、若干感度は違うんですけども、雌雄ともに甲状腺、肝臓等に影響が出ております。

「事務局より」ということで書かせていただいたんですが、1,800 ppm のところで肝比重量のみ増加しているということがございまして、こちらは生化学的データ等も動いていないので、従来のルールであれば、こちらは毒性ととらなくてよいということになるかと思いますが、後ほど御意見をいただければと思います。

(2) は同じくラットを用いた試験です。先ほどは SD でございましたが、今度は Wistar ラットを用いた試験で、最高用量 10,800 ppm までの混餌投与で行われております。1985 年 GLP 対応の試験です。

最高用量群の雄で死亡、切迫と殺がございました。

主な結果は 25 ページの表 14 を御覧いただきながら御説明させていただきますと、雄につきましては高用量側で精巣への影響、甲状腺への影響等が出ておりまして、雌につきましては肝臓への影響、副腎、甲状腺にも影響が出ておりまして、1,800 ppm 以上のところで  $T_3$ 、 $T_4$  の増加が出ております。

$T_3$ 、 $T_4$  の雌の 1,800 ppm 以上の増加のところはどう判断すればよろしいでしょうかという事務局からの質問に対して、柳井先生からは、「毒性と判断すべきということかと思います。1,800 ppm を最小毒性量としてよいと思います。」というコメントをいただいております。

津田先生からも同意見をいただいております。

「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」です。最高用量 15,000 ppm まで、1983 年 GLP 対応の試験でございます。

結果といたしましては、農薬抄録と JMPR で若干の違いがあるんですけども、農薬抄録の方では肝臓、腎臓等に影響が出て、最終的には NOAEL は 3,000 ppm でした。

JMPR の方は 26 ページにまいりまして、体重増加抑制とか赤血球、肝臓への影響等を列挙した上で、無毒性量は 500 ppm と考えられたとしております。

ただ、農薬抄録を御覧いただきますと、体重増加抑制等には 3,000 ppm のところでは有意差がついておりませんので、JMPR は厳しくとり過ぎという感じはいたします。

26 ページの「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございます。最高用量 10,000 ppm までの試験でございまして、10,000 ppm の投与群雌で肝臓の絶対重量と比重量の増加、5,000 ppm 投与群の雄で肝の絶対重量増加、2,500 ppm 以上投与群の雄で肝比重量増加が認められたということです。したがって、雄の 2,500 ppm は肝比重量の増加のみでございます。いずれの投与群でも FOB 等、神経症状に対する指標は異常がございませんでした。

そういうことで、神経毒性は認められなかったとしております。無毒性量は雄で 2,500 ppm 未満、雌で 5,000 ppm としております。こちらも肝比重量の増加を毒性ととるかどうか、後ほど御意見をいただければと思います。

「(5) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」でございます。こちらは高用量群で肝臓、甲状腺への影響等が認めれておりまして、NOAEL は雌雄とも 0.21 mg/kg 体重/日としております。

27 ページ「(6) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」でございます。こちらは薬剤を塗布したところの物理的刺激によって、局所的な皮膚の所見が出ているんですけども、それ以外は影響がなかったということで、NOAEL は最高用量の 1,000 mg/kg 体重/日としております。

「(7) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット：代謝物Ⅳ)」でございます。最高用量 10,000 ppm 投与群で体重増加抑制等が出ております。本試験では、10,000 ppm で影響が認められたので、NOAEL は一気に 700 ppm まで下がってしまうんですが、NOAEL は 700 ppm ということで書いてあります。

ここで一旦切らせていただきます。

○ 柳井座長

それでは「11. 亜急性毒性試験」について、順を追って確認していきたいと思っております。

まず 23 ページから 24 ページにかけてあります「(1) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット)」でございますが、ここで問題になっているのは、事務局より質問のありました「1,800 ppm 投与群の雌で認められた肝比重量増加は、毒性所見としてよろしいでしょうか。」ということです。

ほかの試験等では、先ほど事務局から説明がありましたように、血液生化学の指標が動いていなくて、組織学的にも何もない肝臓の比体重値の変化というのは、今までほかの試験等でも拾っていないということです。肝臓には影響があるんですが、ただ、ほかの試験との関わりからしますと、毒性所見として、この表では載せない方がいいのではないかなと思うんですが、いかがでしょうか。これは同じような所見は後にも出てきますが、それとも関係します。

もしほかになれば、今までやってきたルールといいたいでしょうか、取り決めに従いたいと思いません。

○ 鈴木調査会座長

取り決めというか、一応エビデンスベースで考えなければならないというのがあるんですけども、

当面、考えにくい場合というのがいろいろあって、その部分についてはポリシーで割り切るという話になっているんです。その意味で、この実験に関していうと、肝比重量の増加だけということなので、ポリシーに当てはめると毒性とはとらない。

次の Wistar ラットの方で見ると、同じ用量の雌の方で影響が出てきているので、多少の系統差みたいなものもあるんでしょうけれども、全体をならして見た場合、いわゆる出たり、出なかったりするような用量なんだろうということになる。このデータだけで見ると、私は毒性とはとれないというコンセンサスだと思うんですけども、一応確かめてみてください。

○ 柳井座長

いかがでしょうか。どうぞ。

○ 津田（修）専門委員

いいと思います。書き方だけですが、その上には肝の絶対と比重量増加の2つを書き込むことになりますね。

○ 都築課長補佐

そうなります。

○ 柳井座長

よろしいですね。試験系によって微妙な、例えば肝臓の比体重値の取扱いがぶれるといけなからという形で、一応のポリシーとして、先ほど紹介のあったようなことをとっています。ケース・バイ・ケースで専門委員の皆様が判断するということは、原則として変わらないと思います。

続きまして「(2) 90日間亜急性毒性試験(ラット)②」でございますが、25ページのところで1つ「事務局より」という質問があります。

それは評価書の表14で、 $T_3$ 、 $T_4$ の増加を毒性所見としてとるかということでございますが、これにつきましては、私の方では毒性としてとるべきだと答えました。

津田先生もコメントでは同じようにとるべきだという御意見をちょうだいしております。

ほかの先生方いかがでしょうか。高木先生、よろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

今井田先生、よろしいですか。

○ 今井田専門委員

確認なんですけれども、これは $T_3$ 、 $T_4$ が有意に上がっているのが毒性ととるのはいいと思うんですが、前の試験の(1)のところではSDラットを使った90日間の試験がありますね。そこでは $T_4$ が

逆に減少しています。

あと、発がん性のところで問題になるんですけども、甲状腺の腫瘍が出てくるところのメカニズムの話がありまして、 $T_3$ 、 $T_4$ の話が出てくるんです。だから、SD ラットでは  $T_4$  が下がって、Wistar ラットでは  $T_3$ 、 $T_4$  が上がるというのは、どう考えるのが非常に難しいと思いました。その点の確認だけです。

○ 柳井座長

津田先生、いかがでしょうか。

○ 津田（修）専門委員

ここの場所に書くのはいいんですけども、全体としてどうかは、先生がおっしゃるように一般化することはできない。慎重でなくてはいけないということだろうと思います。

○ 今井田専門委員

また後で発がん性のときに申します。

○ 柳井座長

わかりました。

ほかになければ、引き続きまして「(3) 90 日間亜急性毒性試験 (マウス)」でございますが、JMPR と評価書では若干のとり方のずれがあるんですけども、所見については同じような所見です。

JMPR の方では、RBC とか Hb、PCV 及び MCHC の減少などを毒性の所見としてとっているということでございます。この辺の差が一応あるということで、どうするか。JMPR の評価書の方が厳しくとっているということですが、農薬抄録を私もチェックしたんですけども、それほどはっきりとした変化がなかったことから、このようなたたき台の表現あるいは無毒性量等によろしいのではないかと思うんですが、いかがでしょうか。よろしいでしょうか。

津田先生、その辺はよろしいですか。先生も少し触れられているかと思うんですが、よろしいですか。

○ 津田（修）専門委員

はい。

○ 柳井座長

イヌのところも含めて、毒性所見がどうかというのが JMPR と若干ずれるか、農薬抄録に基づいて判断したと認識しています。

それでは「(4) 90 日間亜急性神経毒性試験 (ラット)」でございますが、先ほど話題に上りました肝比重量の増加については、2,500 ppm でとるか、毒性所見としてみなさないでよろしいかどうかという点ですが、これも先ほどと同じ判断基準で申しますと、毒性所見としてとらないというこ

とで御了解いただきたいと思います。

どうぞ。

○ 高木専門委員

ただ、AST、ALTなどの生化学検査をやっていないので、先ほどとは違って、むしろ、とってもいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

生化学検査はやっていないということですが、病理学的にもやっていないんですか。

○ 都築課長補佐

血液と病理はやっています。

○ 柳井座長

病理も異常なしということですか。

○ 都築課長補佐

すみません。病理は最高用量群とコントロールだけで、最高用量で影響は出ていなので、中間用量は見えていません。

○ 柳井座長

そうですか。そうしますと、こういう場合は先ほどとは若干違って、血液生化学は見えていないということと、病理も検査していないということです。

○ 都築課長補佐

病理は影響がなかったと見ていいんでしょう。204ページを見ると、雌雄各6匹ですけれども、最高用量の10,000 ppmでしっかり調べてあります。それで観察されていなかったということで、省略しています。

○ 柳井座長

ほかの試験で調べていなかった場合は、どういうふうにしていたんですか。

○ 都築課長補佐

最高用量群で検出されれば、もう少し丁寧にやらないといけないということなんでしょうけれども、そもそもこれは神経毒性試験ですので、ついでにやったという程度なんだと思います。

結論としては、とっても、とらなくてもいいと思います。

○ 柳井座長

わかりました。

○ 鈴木調査会座長

抄録を読むと、病理組織学的検査は神経系についてはやっているんだけど、肝臓とかその他

の臓器ではやっていないです。

○ 都築課長補佐

失礼いたしました。

○ 鈴木調査会座長

だから、高木先生が言ったように、ちょっとギャップがあるから、この場合は捨てられないというのが正しいのかもしれないです。

○ 柳井座長

それでは、採用させていただくということで、毒性ととる。その理由としては、検査をしていない病理組織及び血液生化学的な検査のデータがないということで、とることにします。

引き続きまして「(5) 90 日間亜急性吸入毒性試験 (ラット)」については、特に指摘はありません。

27 ページですが「(6) 28 日間亜急性経皮毒性試験 (ウサギ)」についても、特にコメントはありません。

「(7) 90 日間亜急性毒性試験 (ラット：代謝物Ⅳ)」でございますが、問題となるような毒性はほとんど出ていないということでございます。無影響量は非常に高いということです。

今のところで、追加の御発言ございますか。お願いします。

○ 津田 (修) 専門委員

與語先生から、Ⅳが多いので、その毒性も見ることがあるということは、これでいったと考えてよろしいんですか。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

一応調べていますので、Ⅳの毒性評価については、ある程度担保できたと思われま。

○ 津田 (修) 専門委員

そうですね。

○ 柳井座長

高木専門委員、お願いします。

○ 高木専門委員

(2) のラットの 90 日間試験で、血中のリンが雌の 1,800 ppm 以上のところで有意に上がって、それは抄録の 169 ページの表を見ていただくとわかると思います。申請者の方は軽微とってとっていないんですけれども、例えば 10,800 ppm が 159%、これは軽微とっていいのかどうか。そこから辺を考えた方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

御指摘ありがとうございます。

ほかの先生方がいかがでしょうか。影響として追記すべきですか。見ていただいて、御意見をちょうだいしたいと思います。いかがでしょうか。

津田先生、どうですか。

○ 津田（修）専門委員

データだけから見ますと、雄でも 300 ppm、1,800 ppm とともに上がっていて、最高は死んだので見ていない。雌も 1,800 ppm、10,800 ppm と両方有意差をもって上がっているということですね。

○ 柳井座長

最高用量ではあまり変化がないという御指摘もあったんですけども、ちょっと微妙ですね。ちょっと微妙な変化だと思うんですが、ほかの先生方はいかがでしょうか。

○ 鈴木調査会座長

確かにリンは多くて 1.5~1.6 倍まで高いところはあることはあるんだけど、関連する変化をどこで見るとかという話があって、まず1つは腎機能がおかしいのかという話のところからすると、病変やその他関連するものにあまりそれらしき変化というのが見えてこない。組織の影響が出ていない。

あとは、甲状腺上皮小体なんだけれども、上皮小体は何も出ていないのでわからない。甲状腺は一番高い用量のところでは重量が大きくなっているんだけど、組織病変というのは別に出てきていない。これはわかりにくい。

それから、骨髄の辺の問題もあまりはっきりしていないということからすると、どう考えますか。

このところは、1,800 ppm のところが一応 LOAEL になっているようなので、それからすると、ここはとつても、とらなくてもいい。作用メカニズムに触れる話のところに関係があると思うんだけど、とりあえず、今、私が見たのはそこまでなんですが、高木先生、そのほかの試験で共通してこの影響がありますか。

○ 高木専門委員

特にはっきりこれというものはないような感じです。骨への影響があるのかもわからないですけども、組織学的には特にそういった所見はないと思います。

あと、カルシウムはこの表には書いていないみたいで、今のところはわかりません。

○ 柳井座長

その点からいいますと、御指摘があって審議しましたが、明らかな毒性として、ほかの試験系とも比較して断定できないところがありますので、とりあえず載せないということで御了解いただき

たいんですけれども、よろしいですか。

○ 高木専門委員

はい。

○ 柳井座長

ほかになければ、引き続き説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、27 ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」から御説明させていただきます。

「(1) 1 年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。こちらは最高用量 10,000 ppm までの混餌投与でやっているんですけれども、最高用量群については 8 週間の回復群を設けております。

まず 10,000 ppm 投与群の雌雄で総タンパク、アルブミンの減少、ALP の増加、肝臓の絶対重量、比重量の増加。それから、同群の雄でトータルコレステロールの減少、雌で小葉中心性肝細胞肥大が認められたということで、無毒性量は 1,000 ppm としております。

28 ページの上の方「事務局より」ということで書かせていただいております。JMPR では、結論は同じなんですけれども、農薬抄録では毒性ととっていない赤血球等の減少を毒性所見としていません。

柳井先生から、毒性所見ととらなくてもよい、津田先生からも同意見をいただいております。

「(2) 2 年間慢性毒性／発がん性併合試験 (ラット)」でございます。最高用量 4,900 ppm までの混餌投与で試験が行われております。

こちらは表 15 と併せて 29 ページの表 16 を御覧いただきたいんですが、まず表 16 を御覧いただきますと、雌の 4,900 ppm で甲状腺ろ胞細胞腺腫が増加しております。

それから、非腫瘍性病変の表でいきますと、28 ページの表 15、雌雄ともに肝臓に影響が出ておりまして、雄については 700 ppm のところから甲状腺の絶対重量増加、雌では 4,900 ppm のところで甲状腺に影響が出ております。

それから、それぞれの肝臓に変異細胞巣が見られておりまして、28 ページの四角囲みのところは、柳井先生から抄録 217 ページの表で好酸性肝細胞巣は、30 ppm 以上投与群の雄で有意に増加している。どう取り扱うべきかという問いかけをいただいております。

これについては、抄録の 219 ページで申請者が考察をしております、後ほど御覧いただきたいんですが、JMPR ではこれを毒性とはとっておりません。JMPR のところでは、無毒性量は雌雄とも 100 ppm と結論しております。

続いて「(3) 2 年間発がん性試験 (マウス)」でございます。こちらは発がん性は認められておりません。

最高用量 4,900 ppm 投与群の雄で死亡率の増加、雌では肝臓への影響が見られております。雌雄ともに 100 ppm 以上のところで腎尿細管好塩基性変化が出ておりまして、無毒性量は雌雄とも 30 ppm ということで結論を書かせていただきました。

慢性毒性、発がん性試験まで、一旦ここで切らせていただきます。

○ 柳井座長

すみません。甲状腺腫瘍に関連した試験が後から行われていますので、この機会に併せてお願いします。

○ 都築課長補佐

併せて御説明をさせていただきます。

33 ページを開いていただけますでしょうか。「15. その他の試験：甲状腺腫瘍発生メカニズム試験（ラット）」ということで、2003 年に GLP 対応の試験が行われております。

SD ラット 20 匹にエトフェンプロックスを 14 日または 28 日間混餌投与で試験を行っております。

その結果、TSH は 5,000 ppm または 20,000 ppm 投与群の雌雄で増加しましたが、回復期間を置いた群では対照群との差が認められないところまで回復している。

$T_4$  は、20,000 ppm で 14 日間投与の雄で減少しましたが、雌、28 日間、回復群いずれも対照群と差がございませんでした。

臓器重量に関しましては、20,000 ppm 投与群の雌等で肝の影響が出ております。回復群では対照群と差がないまでに回復しているということでございます。

病理組織学的検査では、20,000 ppm 投与群の雌雄で小葉中心性肝細胞肥大等が出ております。回復群でも十分には回復していないということです。

それから、肝ミクロソーム画分の分析によって、20,000 ppm 投与群で 4 日間投与した雌雄及び 14 日間の 5,000 ppm の雄で UDPGT の活性増加が認められております。28 日間投与群の雌では、UDPGT の活性上昇は認められませんでした。

甲状腺ペルオキシダーゼの分析において、28 日間投与群雌雄でペルオキシダーゼ活性の低下が認められました。ただ、この所見と甲状腺ホルモンとの関係は明らかではございませんでした。

それから、甲状腺について BrdU 免疫染色を行いまして測定しているんですが、20,000 ppm 投与群の雄で軽微な細胞増殖活性が認められました。ただ、対照群と有意差が出るまではいっておりません。

以上から考察しているんですが、エトフェンプロックス投与によって TSH の増加、 $T_4$  の減少、肝重量の増加、UDPGT 活性上昇、小葉中心性肝細胞肥大が生じるということが示唆されました。したがって、ラットにおける甲状腺ろ胞細胞腺腫の増加は、肝臓の酵素誘導に起因する可能性が示

唆されたという結論にしております。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

それでは、27 ページの「12. 慢性毒性試験及び発がん性試験」について、順に確認していきたいと思えます。

「(1) 1年間慢性毒性試験 (イヌ)」でございます。事務局から問い合わせがありまして、農薬抄録では毒性所見としていない RBC、Hb、PCV 減少を毒性所見とする JMPR の報告書があるんですが、これらの変化を毒性所見ととらなくてよいかどうかということでございますが、私と津田先生のコメントではとらなくてよいというコメントがありました。

ほかの先生方はいかがでしょう。通常、毒性所見としては、それほどとっていない変化です。どうぞ。

○ 高木専門委員

抄録の 260 ページの下の表を見ると、6 週から 51 週までの数値が示されていますけれども、12 週のところでは変化はなかったんですけども、25 週、51 週と続けて減っている。赤血球とヘマトクリット値が減っているの、少なくとも 10,000 ppm の 2 つの項目については、軽度な貧血があったとしてとっていいのではないかと私は思います。

○ 柳井座長

そうですね。雄の 10,000 ppm ということでね。

○ 高木専門委員

そうです。

○ 柳井座長

雌の方は逆に上がったり下がったりしていて、ばらばらなんです。難しいですね。

ほかの先生方いかがですか。乱高下しているんですが、今井田先生いかがですか。

○ 今井田専門委員

ちょっとコメントできないです。

○ 柳井座長

そうですね。困りますね。高木先生のおっしゃることもよくわかるんですけども、その辺ほどの辺で線引きしていいのかあいまいな所見だと思います。

全体を通じて ADI 設定には影響しないと思えますし、高木先生の御助言も入れて議論したんですが、この席では 2 人がとらないということなので、毒性所見としてはとらないということではいかが

でしょうか。水かけ論になってしまいますので、すみません。いかがですか。よろしいですか。

続けさせていただきます。「(2) 2年間慢性毒性/発がん性併合試験(ラット)」でございますが、これも幾つか問題のある所見が出ておまして、特に甲状腺のろ胞細胞腺腫が増加しているということですが、がんは出ていないということです。ろ胞腺腫とろ胞腺がんを合わせた数値ととましては、明らかに雌の4,900 ppmで有意差がついているということ。

あと、もう一つ、私の方で指摘したんですが、抄録217ページの表のところで、好酸性肝細胞巢は30 ppm以上の投与群の雄で有意に増加しているという所見があるんですが、ただ、申請者の方で考察していますように、217ページですね。

○ 都築課長補佐

申請者の考察は、219ページにあります。

○ 柳井座長

219ページですね。すみません。219ページのところで考察してまして、細胞変性巢ということで考えますと、特に有意な差が雄の700 ppm以上で出たということと、雌の4,900 ppm以上で有意な差がついたということで、この辺りを影響量とするのが適切だと考えておりますので、皆さんの御意見をちょうだいして、一応確認したかったということでございます。

あとは、問題の甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生メカニズムなんですが、これについては、今井田先生からフォローアップの試験も含めた考察をお願いしたいと思います。

○ 今井田専門委員

先の肝細胞巢の話からいいですか。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 今井田専門委員

肝細胞巢の変化について抄録の217ページを見ますと、肝細胞巢として3つに分けているんです。好塩基性と好酸性と好酸/空胞という3つに分けてまして、好塩基性も好酸性もそれだけを見ると雄の30 ppm以上で有意に増加している。好酸/空胞に関しては増加はないんだけどもということで、219ページの考察で、好酸性と好酸/空胞の両方を合わせて考察をすると、700 ppm以上で有意に上がったという解釈なんですけれども、この表では、好酸性の変化と好酸/空胞の肝細胞巢の発生頻度をAとBで足し算しているわけです。だから、本来であれば、好酸性の持っているものと、好酸/空胞の持っているもののそれぞれで、同一の症例でタブって両方とも持っているものもあると思うので、正確に発生頻度を出してディスカッションすべきだろと思います。

ですけれども、これは2年間の発がん性試験の結果でして、そのところで肝臓に対しての腫瘍

性の変化は出てきていないので、あまり目くじらを立てなくてもいいかもしれません。一応、コメントとして一言言わせていただきました。

それから、甲状腺の件ですけれども、これは先ほど 90 日間の試験のところでも  $T_3$ 、 $T_4$  が有意に上がっているということを確認させていただいたんですけれども、これは甲状腺の腺腫が雌の方だけで有意に上がった。

その理由として、後の方のメカニズムの試験ということで、14 日間また 28 日間この投与を行って、TSH が雌雄ともに 5,000 ppm 以上で上がっている。

それから、 $T_4$  は 2,000 ppm の雄で下がっているんですけれども、雌では有意には動いていないんです。これは問題というか、腫瘍が出てくるのは雌の方なんです。

$T_3$  の方ではその影響は出ていないし、肝臓の方の変化、例えば病理所見で UDPGT の変化などを見ても雄の方では強く出ていて、5,000 なり 1,000 ppm は変化あるんですけれども、この所見も最高用量の 20,000 ppm だけで、雌の方の 5,000 ppm では出ていないとか BrdU の変化も結局有意には上がっていないということを考えますと、これらの解釈はなかなか悩ましいところではあります。

ただ、TSH が上がっている事実があるので、そこから考察すると、申請者が考えているようなメカニズムでいいのかもしれませんが、ただ、先ほど確認させていただいたように、 $T_3$ 、 $T_4$  の動きも一部上がったり下がったりしているところもあって、悩ましいところだとは思いますが。結論からいうと、こういうメカニズムでもっていかざるを得ないと思います。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

鈴木先生はどうか。

○ 鈴木調査会座長

悩ましいという表現で、非常にクリアカットな結果にはないというのが事実です。恐らく申請者たちは、この剤が甲状腺ホルモンのレセプターにくっ付くということを知らないんだろうと思います。

ですから、これで完璧に機序が解明されたとは思わない方がいいというのが私の個人的な見解でして、一応結論として、肝臓の酵素誘導に起因する可能性があるといっているところで、当面は許すしかないと思っています。本当は実験をやらせた方がいいんですけれどもね。

○ 今井田専門委員

もう少しよろしいですか。

○ 柳井座長

どうぞ。

○ 今井田専門委員

少なくとも 28 ページのところに「4,900 ppm 投与群の雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫の発生頻度が増加した」とあります。その後「これは、エトフェンプロックス投与により  $T_3$  及び  $T_4$  の代謝が促進され、代償的に TSH 産生が増加したために甲状腺ろ胞上皮細胞の細胞増殖活性が刺激されたことが原因と考えられた」と述べているんですけれども、4,900 ppm の雌で増加している裏づけとしてとれているのは、TSH が増加しているということだけだと思います。だから、ここはここまでクリアーではないので、少なくとも TSH が関連しているとか、そういう表現ぐらいにとどめておいた方が私はいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、28 ページの表現については、もう少し事実在即した内容にするということで、後でもう一回事務局で案を出して、今井田先生に御確認をお願いします。

○ 都築課長補佐

はい。ありがとうございます。

○ 柳井座長

ほかにいかがでしょうか。どうぞ。

○ 根本専門委員

私も今のところはそういうことでもいいかと思うんですけれども、先ほどから肝臓の比重量が増加したということがしばしば出てまいります。それと UDP のグルクロン酸の酵素活性が増加したということとを兼ね合わせますと、かなり薬物代謝系の酵素に影響しているという印象を受けているんです。

実際に P450 の量などは測っていないからあれなんですけれども、P450 の誘導実験などをしますと、ほかのいわゆる毒性の生化学マーカーと言われるものがほとんど変化しなくても、P450 だけ増えていく。そして、それが肝細胞の肥大に結び付くというようなことがございますので、そういう薬物代謝系に影響する物質であることはたしかだと思います。

グルクロン酸転移酵素に対して、確かに酵素活性も上げていく。酵素活性を見てみますと、2 倍もいかないんですけれども、グルクロン酸転移酵素の活性で見た場合、非常にいい誘導剤でもせいぜい数倍程度しか上がらないということでありますので、この程度上げれば、P450 に対してはかなり影響するものであると考えております。

それから、P450 が上がったから、これをどういうふうにとらえるかです。医薬品の場合、P450

に影響する場合、必ずそれを書いておかなければいけないんですけれども、農薬などの場合はこれをどういうふうにとらえるか。暴露量からいうと、P450の量を変えるようなものではないと考えてもよさそうなので、それをどういうふうにとらえるかということになるわけでありまして、そこら辺で将来的にP450に対しても何か判断を示していただければいいと思います。

それから、細かいことなんですけれども、先ほど説明いただいた34ページの17～18行目の「UDGPT」なんですけど、これは「UDPGT」です。26行目には「UDPGT」とちゃんと書いてあります。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

どうぞ。

○ 高木専門委員

先ほどの肝臓の好酸性変異細胞巣ですけれども、好酸性と空胞肝細胞巣を足すというところが私ははっきり理解できていなくて、ほかにも好塩基性肝細胞巣の変化があるので、そちらも出した方がいいのではないかと。そこだけ注目して毒性か、毒性でないかの判断にするというのも理解できないんです。

○ 柳井座長

今井田先生、いかがでしょうか。

○ 今井田専門委員

そこら辺は直接聞いた方がいいかもしれないんですけれども、ひょっとしたら好塩基性の病巣というのは腫瘍性の変化とはあまり関連しないという判断があったのかもしれませんが。それは直接聞いた方がいいと思います。

○ 柳井座長

ほかによろしいですか。

それでは、次に進めていただきたいと思います。

○ 都築課長補佐

それでは、30ページの「13. 生殖発生毒性試験」について、御説明をさせていただきます。

「(1) 2世代繁殖試験(ラット)」でございます。最高用量4,900ppmまでの混餌投与で行われておりまして、結果が31ページの表18にございます。

こちらを見ますと、親動物では肝臓、甲状腺、2世代目以降になりますと腎臓への影響等が散見されております。

児動物につきましては、まずF<sub>1</sub>世代のところで死亡数の増加傾向、振戦等の一見神経症状を思わせるような所見が出ております。それから、肝臓、腎臓等への影響を見られております。

31 ページの「(2) 発生毒性試験 (ラット)」でございます。母動物では流産等の影響、児動物では影響は見られませんでした。

31 ページ「(3) 発生毒性試験 (ウサギ)」です。母動物では流産、早期胚死亡増加傾向が見られております。それから、50 mg/kg 体重/日では体重増加抑制等も認められました。胎児では影響が見られておりません。

ここで切らせていただきます。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

大谷先生、いかがでしょうか。

○ 大谷専門委員

特に問題は感じませんでしたが、表 18 あるいは本文だけに「補正重量」という言葉を使ってあるんですが、それは比重量と同じことなのか、特に違うことなのか。農薬抄録にもここだけ補正重量と書いてあって、見た限りでは説明がなかったの、同じならば比重量と書くべきでしょうし、違うんだったらどう違うのか明らかにしていただければと思います。それだけです。

○ 都築課長補佐

今、申請者に確認のための問いかけを行っているんですが、今日までに回答をいただけませんでした。わかり次第、お知らせするような形にしたいと思います。

○ 柳井座長

ほかになければ、引き続き「14. 遺伝毒性試験」の説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

「14. 遺伝毒性試験」につきましては、事前に布柴先生から修文の御意見をいただいております。それを反映した形で表をつくっております。

こちらは表 19 の一部に「\*」が付いている試験がございます。*in vitro* のチャイニーズハムスター-V79 を用いた試験ですとか、ヒトリンパ腫細胞を用いた染色体異常試験です。これは JMPR の評価資料だけに載っている資料でございます、農薬抄録にはございませんでした。見分けがつきやすいように「\*」を付けております。後ほど評価書として完成する段階では、「\*」をとった形で評価書を完成させたいと思っております。これは試験自体を削除するということではございません。\*だけをとりということです。

それから、*in vivo* の小核試験のところは布柴先生から丁寧に注書きを書いていただいております。

試験の結果といたしましては、いずれも陰性でございました。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

布柴先生、いかがですか。よろしいでしょうか。

○ 布柴専門委員

これで結構です。

○ 柳井座長

ありがとうございます。

全体を通じて、追加のコメントはないでしょうか。どうぞ。

○ 高木専門委員

ラットの2年間の慢毒で、非腫瘍性病変で肝臓の胆管増生と胆管症胃炎が最高用量の4,900 ppmで出ていて、申請者の方は自然発生的な変化であるとしていますけれども、それが増加しているということは毒性と考えた方がいいのではないかと思って、これを入れておいた方がいいのではないかと思います。

○ 柳井座長

ほかの先生方もよろしいですね。それでは、毒性所見として追加するというところでお願いします。

○ 都築課長補佐

わかりました。

○ 柳井座長

当初、事務局から説明がありましたように、今回の審議の主な目的としては、魚介類、畜産物への食品健康影響評価を中心に行うということですが、全体を通じてADI設定については可能だと考えます。

確かにラットの長期の試験で甲状腺のろ胞腺腫の増加がありましたが、この剤は非遺伝毒性であるということが確認されていますので評価はできると考えますが、もし御同意いただければ「Ⅲ. 食品健康影響評価」について説明をお願いしたいと思います。よろしいですね。

(「はい」と声あり)

○ 柳井座長

それでは、お願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、御説明させていただきます。

まず動物代謝のところは、玉井先生とも相談して、非線形性という表現をこちらにも入れるかど

うか考えたいと思います。

動物代謝では、主に代謝物Ⅱ、Ⅲというものができました。

植物体内運命試験のところは、また與語先生から一部修文をいただいております。

植物代謝の主な親化合物と代謝物はⅣです。こちらは代謝物Ⅱと書いてあるんですけども、要らないのではないかと御意見です。

エトフェンプロックスの投与による影響は主に肝臓、腎臓、甲状腺、血液に認められたと書かせていただいております。

発がん性試験において、ラットの雌で甲状腺ろ胞細胞腺腫が認められたが、遺伝毒性試験が陰性であったこと及びメカニズム試験の結果より、腫瘍の発生機序は遺伝毒性メカニズムとは考え難く、評価に当たり閾値を設定することは可能であると考えられたとしております。

食品中の暴露評価対象化合物は、エトフェンプロックス親化合物のみと設定いたしました。

ADI の設定根拠なんですけれども、37 ページ、38 ページを御覧いただきますと、まずラットの90日間亜急性毒性試験①の雌のNOAELは23 mg/kg 体重/日になっていますが、肝比重量増加を毒性ととらないということで、ワンドーズ上がりまして、142 mg/kg 体重/日になると思います。

それから、90日間亜急性神経毒性試験は横棒になっていきますけれども、これは149 mg/kg 体重/日未満ということでございます。

ざっとながめていきますと、一番低いNOAELがマウスの2年間発がん性試験の3.1 mg/kg 体重/日でございますので、これをADIの設定根拠といたしますと、安全係数100で0.031 mg/kg 体重/日が候補になるかと思えます。

以上です。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

今までの議論に基づいて事務局に提案していただいたんですが、JMPRと同じような試験系に基づいてADI設定を行うことができるということです。

まず試験なんですけど、マウスの2年間混餌投与で、無毒性量は3.1 mg/kg 体重/日ということで、安全係数については100で結構だと思います。そして、ADIについては0.031 mg/kg 体重/日ということで、本部会の提案として上に上げたいと思うんですけども、よろしいでしょうか。

御異存がなければ、事務局から本剤の進め方について説明をお願いします。

○ 都築課長補佐

それでは、ADIの評価をいただきましたので、これを審議結果（案）といたしまして、幹事会に報告させていただきます。

評価書の修正等、御指示いただいたところは、また事務局で案を考えて先生方に御覧いただきたいと思います。

○ 柳井座長

そのほかに伝達事項はありませんでしょうか。

○ 都築課長補佐

スケジュールは先ほど申しあげましたので、次回開催予定は4月14日ですということだけお伝えして終わりたいと思います。

○ 柳井座長

ありがとうございました。

それでは、本部会をこれで閉じさせていただきたいと思います。御協力どうもありがとうございました。