

食品安全委員会農薬専門調査会評価第三部会

第76回会合議事録

1. 日時 平成30年8月23日（木） 14:00～16:10

2. 場所 食品安全委員会中会議室

3. 議事

- (1) 農薬（ジチアノン、フェンピコキサミド）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)

小野座長、納屋座長代理、美谷島座長代理、太田専門委員、高木専門委員、
中山専門委員、藤井専門委員、安井専門委員

(食品安全委員会)

佐藤委員長、川西委員、吉田（緑）委員

(事務局)

川島事務局長、中山評価第一課長、濱砂課長補佐、横山課長補佐、岩船係長、
宮崎係長、一ノ瀬専門職、藤井専門職、星川専門職、町野専門職、山本専門職、
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 | ジチアノン農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料3 | フェンピコキサミド農薬評価書（案）（非公表） |
| 資料4 | 論点整理ペーパー（非公表） |
| 机上配布資料 | フェンピコキサミド参考資料（非公表） |

6. 議事内容

○横山課長補佐

ただいまから、第76回農薬専門調査会評価第三部会を開催いたします。

内閣府におきまして、5月1日よりクールビズを実施しておりますので、御理解、御協力のほどよろしくお願いいたします。

本日は、評価第三部会の専門委員の先生方3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。

最初に、事務局の人事異動がございましたので、御報告申し上げます。7月31日付で評価第一課長であった吉田が異動いたしまして、後任として中山が着任しております。

○中山評価第一課長

中山です。どうぞよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

どうぞよろしくお願いいたします。

それでは、以後の進行を小野座長にお願いしたいと思います。

○小野座長

それでは、議事を進めたいと思います。

本日の議題は農薬（ジチアノン、フェンピコキサミド）の食品健康影響評価についてです。

開催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、よろしくお願いいたします。

事務局より資料の確認をお願いいたします。

○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、農薬専門調査会での審議状況一覧、

資料2、ジチアノン農薬評価書（案）、

資料3、フェンピコキサミド農薬評価書（案）、

資料4、論点整理ペーパー、

また、机上に資料を2点御用意しておりまして、「机上配布資料」という記載のあるほうが、事前に先生方から御質問いただいた内容に対するフェンピコキサミドの回答です。もう一つ、「フェンピコキサミド参考資料」という納屋先生からいただいた資料についてお配りさせていただいております。

資料については以上でございます。不足等ございましたら、事務局までお申しつけいただければと思います。

○小野座長

先生方、資料はよろしいでしょうか。

続きまして、事務局から「食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）」に基づき、必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について、報告をお願いします。

○横山課長補佐

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、御報告申し上げます。

本日の議事について専門委員の先生方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。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

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)

○小野座長

それでは、農薬（ジチアノン）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○山本専門職

資料2をお願いいたします。

本剤につきましては、昨年12月、旧評価第二部会で御審議いただきまして、ARfDの設定まで御議論いただきましたが、遺伝毒性について要求事項が出されたため継続審議とされたものでございまして、要求事項への回答が提出されましたので御審議をお願いするものでございます。

9ページをお願いいたします。剤の概要は記載のとおりでございまして、構造式は28行目に記載がございます。キノン系の殺菌剤で、酵素のSH基と不可逆的に反応して、菌の代謝経路を阻害することによって殺菌作用を示すと考えられているものでございます。

11ページから1. 動物体内運命試験でございます。こちらはいずれも審議済みでございまして、先生方よりコメントがない旨をいただいております。

16ページ、2. 植物体内運命試験から、環境、作物残留試験について、いずれも審議済みでございまして、先生方から御意見がない旨、コメントをいただいております。

22ページから一般毒性でございますが、一般毒性の先生方よりコメントはない旨をいただいております。

30ページから長期の試験でございまして、31ページ20行目からラットの2年間慢性毒性/発がん性併合試験でございます。こちらは確認事項が出されております。32ページ14行目のボックスでございまして、本試験で見られた腎細胞腫瘍について、可能であれば腎細胞腫瘍の発生と腎障害の程度の間関係を個体別データを踏まえ説明するよう、確認事項が出されておりました。回答といたしまして、腎障害の個体別データが存在しなかったため、説明することができないとのことでした。

また、本試験につきまして32ページ下のところから、藤井先生より、検体摂取量について既に審議されていると思いますが、ADI設定根拠になっている試験なので再度の御確認

ということで、ほかの試験も含めまして報告書で検体摂取量が算出されていない試験が多いのですけれども、農薬抄録において申請者算出となっている試験が多いということで御指摘いただきました。本試験では「文献に基づく」となっているということを御指摘いただいております。ほかの試験と同様に、この試験も実際に得られた体重と摂餌量のデータから算出したほうがよいのではと思いますとコメントをいただいております。こちらは、前版からADI設定根拠の試験をこのようにおまとめいただいております。御確認をいただければと思っております。

続きまして、33ページ21行目から12. 生殖発生毒性試験でございます。こちらはいずれも審議済みでございます。納屋先生、八田先生からコメントはない旨を頂戴しております。

34ページ20行目から、ラットの発生毒性試験でございます。31行目に記載がございます50 mg/kg体重/日以上投与群の胎児で見られた子宮内死亡率というところですが、35ページにコメントの記載がございます。藤井先生より、報告書では「数」、「number of …」ということで、子宮内死亡率ではなくて数ですというコメントをいただいております。また、着床後胚損失率と子宮内死亡数は、百分率と発生数で言いかえた同じ指標ですというコメントをいただいております。

また、36ページ1行目からのウサギの発生毒性試験でございますが、10行目に「早期胚吸収」という記載がございます。こちらについて藤井先生より、「早期胚吸収数」ということで御指摘をいただいております。こちらは審議済みのところですが、報告書等に合わせて修正してよろしいか、御指示いただければと思っております。

36ページ、13. 遺伝毒性試験でございます。こちらは、本文ですけれども、コメントが37ページに記載がございますが、本間先生より前回の部会後に、復帰突然変異試験のミリグラム当たりの誘発復帰変異コロニー数とか染色体異常試験のD₂₀値等から、*in vitro*試験の陽性結果は弱いものではありませんとコメントをいただきまして、本文のほうを御修正いただいております。

確認事項につきましては、2行目のボックスですが、本剤の遺伝毒性についてコメット試験の用量、処理時間等の試験条件の適切性を含め考察することということでしたが、回答といたしまして、提出されていた2009年のコメット試験が、試験方法に問題があることが判明したということで、2011年に新たに試験が実施されていたということで、新たな試験が提出されました。

新たに提出された試験について、本間先生から、試験は適切に行われており問題なく、結果は陰性でいいかと思っておりますということ。また、生体にとって遺伝毒性は問題ないと考えますとコメントをいただいております。

回答を踏まえまして新たに提出されたコメット試験の結果、40ページですが、追記をいたしております。また、もともと提出されております2009年の試験を参考資料とするということで修正をいたしておりますので、御確認いただければと思います。

また、遺伝毒性に関しまして、37ページ3行目のところから太田先生よりコメントをいただいております。まず、細菌を用いた復帰突然変異試験を4試験されているのですけれども、そのうち1976年の試験につきましては、最高用量が5 µg/プレートまでということで、参考資料扱いでよいのではないかとコメントをいただいております。その場合、評価書本文に今「4試験のうち1試験で陽性」と記載がございますが、記載するのであれば「3試験のうち1試験で陽性」でしようといいただいております。

また、復帰突然変異試験で異なる試験結果が得られたことにつきまして、ラットの肝S9の調製で用いられた薬物代謝酵素誘導剤が、1991年の試験とそれ以前の試験で異なっているということを御指摘いただいております。

新しく提出されたコメット試験につきましては、太田先生、安井先生より、本間先生のコメントに同意しますということでいただいております。

また、表の中、復帰突然変異試験の最初のもの、1976年のところにつきまして、太田先生より、*E. coli*の株名を「*hcr*」から「*uvrA*」と御修正いただいております。こちらは報告書等の記載が*hcr*という記載でございまして、最近の評価書では参照した資料の記載に合わせるように整理されたものもございまして、御確認いただければと思っております。

39ページですけれども、上から2つ目の復帰突然変異試験のところを太田先生より誤記の修正、マイナスの部分を削除いただいております。ありがとうございます。

また、39ページの一番下のところにUDS試験がございまして、「*in vitro/in vivo*」と記載がございますが、こちらはフェンピコキサミド、本日御審議いただくもう一つの剤のところで、太田先生よりこちらのジチアノンの評価書に合わせて御修正いただいたところでして、念のため確認いたしましたところ、過去の評価書ですと「*in vivo/in vitro*」の順で記載しているものが多くございまして、「*in vivo/in vitro*」ということで修正してよろしいか、御確認いただければと思っております。

また、40ページのところ、一番下の2つ、コメット試験ですけれども、現在、用いた対象としまして、「ラット（腎細胞）」という記載がございますけれども、「腎細胞」という言い方はあまりしないということで御指摘いただきまして、「腎臓」という記載がよろしいか、御確認いただければと思っております。

コメントいただいた部分については以上でございます。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

コメントいただいた部分についてのみ、1つずついきたいと思います。

初めに、31ページからの慢性毒性/発がん性試験の部分です。以前、吉田先生のほうから個体データを踏まえて腎細胞腫瘍との関係を説明していただきたいとコメントを出したところ、個体データはないということで、いたし方ないですね。

○吉田（緑）委員

もし、慢性腎症の重篤度化が雌だけで、腫瘍のデータが雌だけで出ていたので、重篤度

化した個体であれば、ヒトには外挿しない変化だというように書き込めるかなと思ったのですが、いたし方ないです。

○小野座長

それから、この試験の検体摂取量について、藤井先生から「文献に基づく」となっているので改めて算出したほうがよいのではないかというコメントをいただいておりますが、これは多分、文献というのはJMPRの評価書の値を持ってきているということですよね。

○横山課長補佐

その数字を使っていますのと、その根拠としましては、多分IPCSのコンバージョンファクターを用いたのではないかと思われまして、それを持ってきているというものです。

○小野座長

ということですが、藤井先生、どうでしょうか。

○藤井専門委員

概算だと思いますので、この値でも構わないと思うのですが、私、初めてこの評価書を見せていただいて、ほかの試験は全部計算値みたいで、この試験だけいやに切りがいいなと思ったので、よく見たら、これは海外の報告書等でこの値が使われているかと思うのですが、ほかの試験は文献になくて、申請者が計算されたという経緯なのかなと思います。概算値でいいかだと思いますので、これで大丈夫だと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

次は、34ページの（2）発生毒性試験（ラット）です。これも藤井先生から、子宮内死亡率について原著では数ということですが、それからさらに、着床後胚損失率と子宮内死亡数は言いかえた同じ指標ということで、34ページの31行目は、「着床後胚損失率及び子宮内死亡数」と変えたとしても、同じパラメーターが2つ並ぶのではないかという指摘だと思いますが、藤井先生、説明をお願いします。

○藤井専門委員

（4）のウサギの試験の記載の中に、「胎児では、40 mg/kg体重/日投与群で早期吸収胚数の増加に起因する着床後胚損失率の上昇」、これが正しいというか、言い得た表現で、別々に書いても同じことなので、書いても書かなくてもどちらでも大丈夫ですが、子宮内死亡率ではなくて数で書いていただければと思います。

○小野座長

（2）のほうは両方書いてあっていいのですか。34ページの31行目。

○藤井専門委員

両方書かれていても、内容は変わらないので、同じだと思います。

○小野座長

では、「子宮内死亡数」とすればいいですね。では、事務局、そのようにお願いします。納屋先生もそれでよろしいですね。

○納屋座長代理

結構です。

○小野座長

次、36ページ（5）の「早期胚吸収」も正確には「早期胚吸収数」ということで、これもよろしいですね。

次に、遺伝毒性のところに行きたいと思います。遺伝毒性に関しては、以前のコメント試験は再現性が低くて問題があったということで、新たなコメント試験のデータが提出されて、本間先生、太田先生、安井先生、いずれも新しい試験のほうは信頼に足るものであるという意見をいただいています。

太田先生、それ以外に色々コメントいただいています、説明をお願いできますか。

○太田専門委員

この経緯を見ましたら、この剤は遺伝子突然変異も染色体異常も *in vitro* では両方とも陽性なのです。だから、慎重に取り扱わなければいけないということになってくるのです。

まず、38ページの表に行きますけれども、復帰突然変異試験とAmes試験が4つやっています。4試験のうち1つが陽性だったと書きますと、4回のうち1回ぐらい陽性になったって思われてしまいがちですけれども、そうではないのです。まず、1回目の76年のはあまりにも古過ぎて、ガイドラインもない時代です。陽性があったという用量までやっていない試験なので、これは評価できないということで、今回の場合には参考資料のほうがいいだろう。2つ目、3つ目が陰性で、4つ目が陽性ですけれども、この違いはS9を調製するときにラットに投与する薬物代謝酵素誘導剤が古いときはPCBを使っていたのですが、今はPCBは使えませんので、フェノバルとベンゾフラボンをやっています。それによって代謝プロファイルが違ってくるとというのが一番の原因だろうということで、3回のうち1回陽性であったというのではなくて、今のガイドラインに従ったやり方でいけば、これは明らかに陽性である、そういった物質だろうということになります。

それで、*in vitro* の染色体異常も陽性になっておりますので、そうすると *in vivo* での結果がどうなるかというのが重要になってくるのですが、まず染色体異常に関しましては、*in vivo* の小核試験をラットとマウスでやっております。それから、ラットで *in vivo* の染色体異常をやっております。これは全部陰性ですので、染色体異常に関しては *in vivo* では出ないだろうという結論でいいかと思います。

大事なのは、Ames試験です。復帰突然変異試験で陽性になっておりますので、これをどう評価するかということで、37ページの1行目の本間先生の最初のコメントです。本剤は活性酸素の影響も考えられますが、アルキル化の作用も否定できません。本来ならばTG試験、これはトランスジェニックマウスを用いた遺伝子突然変異試験のことですが、これを行うのがベストであると。それを行って *in vivo* の変異原性を払拭すべきかと思いますが、要求が困難であれば、コメントのデータで代替可能と考えますと。これは、当時、コメントアッセイが1つ *in vivo* でやってあったのです。それがやってあるので、それがしっかり

していればTG試験までやらなくてもというコメントだったと思います。

ところが、このデータを見ると、コメット試験が最高用量のところで増加傾向がある。有意差はないのだけれども、ちょっと怪しい。そういうこともあるので、用量とか処理時間等の試験条件の適切性を含めて再考察するというコメントが出たと解釈しております。

その結果、適切性を含めて再考察をする段階で、技術的に問題があったということが判明してきて、新しくやり直した。その新しくやり直したコメット試験は十分な条件のもとにやっていて、陰性であったということです。

本来ならば、TG試験で遺伝子突然変異がないということを示すのがベストですがけれども、遺伝子突然変異の前提となるDNA損傷がないということのコメット試験で示しておりますので、これは受け入れられるだろうと考えていいかと思います。それが評価であります。

細かいことで、復帰突然変異試験の大腸菌の遺伝子記号ですがけれども、当時は遺伝子がわからなくて、“host cell reactivation”の略をとって“hcr”だったのですがけれども、その後、uvrA遺伝子だということがわかったということで、今は大体こっちを使っております。直しても直さなくてもどちらでもいいですがけれども、これは参考資料扱いにしてはどうかと思います。それから、コメット試験の「腎細胞」も「腎臓」でいいのではないかと思います。細かなところはそれだけです。

そういうことで、コメットアッセイの*in vivo*で陰性であったということをもとにして、遺伝毒性、生体にとっては問題ないだろうという判断でよろしいかと思います。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

あと1点、39ページのUDS試験のところが、「*in vitro/in vivo*」を「*in vivo/in vitro*」にしていいかと事務局が。

○太田専門委員

それは構いません。たまたまジチアノンで出てきたので、それと合わせたただけでございます。

○小野座長

ありがとうございます。

安井先生、コメントをいただけたらと思います。

○安井専門委員

全て太田先生がおっしゃっていただいたので、特にコメントはありません。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、この試験については新たな試験結果をもとに、生体にとって問題のある遺伝毒性はないという結論にしたいと思います。

○横山課長補佐

1点、すみません。1976年の参考資料にする試験は、理由は設定用量が低くて適切に評価ができないためというような理由でよろしいですか。

○太田専門委員

はい。全部が陰性だったら入れておいてもいいのですけれども、陽性のデータがありますよね。これは比較するときに、とても比較できるような陰性データではないので、理由は用量不足です。

○小野座長

よろしいでしょうか。

この剤については、ADI、ARfDともに審議済みということなので、以上で終了という形で、事務局、特に追加はないですか。先生方もよろしいでしょうか。

(「はい」と声あり)

○小野座長

それでは、本剤ジチアノンについては、ADI、ARfDについては前回の審議結果から変更はありません。ADIは慢性毒性/発がん性試験の結果の無毒性量1 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.01 mg/kg体重/日、ARfDはウサギ発生毒性試験の無毒性量10 mg/kg体重/日を安全係数100で除した0.1 mg/kg体重という結論にさせていただきたいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いします。

○横山課長補佐

こちらは事務局のほうで修正させていただいてよろしいでしょうか。そうしましたら、修正の上、幹事会に進めさせていただきたいと思います。ありがとうございました。

○小野座長

よろしくお願いします。

続きまして、農薬（フェンピコキサミド）の食品健康影響評価についてを始めたいと思います。

経緯も含め、事務局より説明をお願いいたします。

○町野専門職

資料3を御覧ください。農薬評価書フェンピコキサミドになります。

3ページが一番上のところ、審議の経緯ですけれども、インポートトレランス設定の要請ということでして、本年6月に厚生労働省より御説明をいただきまして、審議をお願いするものでございます。

農薬の概要ですけれども、6ページをお願いいたします。用途は殺菌剤になります。化学名、分子式、分子量等は記載のとおりでして、構造式につきましては7ページの上のところに記載してございます。

開発の経緯といたしましては、こちらはピコリンアミド系殺菌剤ということでして、作

用としましてはミトコンドリアに存在する呼吸鎖のQ_i部に作用して呼吸を阻害することで殺菌効果を示すと考えられているものでございます。インポートトレランス設定の要請ですので、国内の登録等はなされておらず、小麦、バナナの要請がされているものです。

8 ページから、安全性に係る試験の概要でございます。12行目、1. 動物体内運命試験になります。13行目からラットの試験でございます。

まず吸収としまして、血中濃度推移でございます。こちらは血漿中におけるT_{max}、C_{max}及び半減期につきましては顕著な性差は認められなかったという結果になってございます。結果としましては、表 1 に記載しております。

また、本文中、21行目からのところを杉原先生に御修文いただいております。「高用量のC_{max}値が低用量の2倍程度と低く、またAUC₀₋₄₈も4倍程度と線形性がみられなかった」ということで追記いただいております。

その下、24行目のところを永田先生から御修文いただいております。α相がβ相に比べ血漿中放射能の消失が速やかであるのは当たり前ということでして、そこらは記載を削除するような修文をいただいております。

9 ページ、吸収率でございます。本剤の吸収率につきましては、低用量投与群でも少なくとも17.7%、高用量では少なくとも2.5%というふうに、あまり吸収されないような剤となっております。

その下、分布でございます。まず、単回投与における体内の分布ですけれども、結果としましては表 2 に記載しております。分布に性別及び投与量の違いによる顕著な差は認められなかったとしてございます。主に膀胱、肝臓、腎臓に比較的高い濃度で残留しているという結果でございます。

10ページから、単回及び反復投与の結果を記載しております。投与168時間後の残留放射能濃度につきまして、表 3 にまとめてございます。結果としましては、ほとんどの臓器で定量限界付近又は定量限界未満という結果になってございます。

11ページから代謝になります。結果としましては表 4 に記載しております。まず、尿中には未変化のフェンピコキサミドは検出されておらず、主な代謝物としてE、F、N、Xなどが認められております。糞中には未変化のフェンピコキサミドが認められておまして、18%TARから52%TARほど認められております。そのほか、代謝物としましてC、Fが認められております。

11行目、主要代謝経路ですけれども、杉原先生から御修文いただいております。また、こちらは腰岡先生のほうからコメントもございまして、植物体内運命試験の代謝経路についてのコメントになるのですけれども、「ヒドロキシメトキシ側鎖のO-脱アルキル化」と記載しているところを、正確さを期して「メチルプロパノイルオキシメトキシ側鎖の裂開」ではいかがでしょうかということでコメントをいただいております。

また、杉原先生からは、その腰岡先生の御修正に賛同しますということでコメントをい

ただいております。代謝経路のところ、ドシエの代謝経路の矢印のつけ方が妥当ではないというコメントをいただいております、本文の代謝経路を修文いただいております。

12ページ、排泄でございます。168時間後の尿及び糞中の排泄率につきまして、表5にまとめてございます。主に糞中に排泄されるという結果でございます、168時間後の尿には6～20.5%**TAR**、糞には77～94%**TAR**が認められているという結果でございます。

21行目から胆汁中排泄試験の結果でございます。12ページから13ページにかけてですけれども、杉原先生から本文について、「細胞画分」を「血球」というふうに御修文いただいております。結果としまして、胆汁中排泄率につきましては、表6に記載してございます。結果としては低用量投与群でも12～13%**TAR**、高用量投与群で1～1.8%**TAR**という結果でございました。

また、血液、血漿及び血球の放射能濃度につきまして今回測定しております、表7にまとめてございます。結果としまして、いずれの投与量においても血球の放射能濃度は血漿よりも低値であったという結果でございます。

ラットの試験につきましては以上です。

続いて、19行目からラット、マウス及びウサギの試験でございます。次の14ページの表8のような試験構成でございます、ラット、マウス、ウサギを用いて動物体内運命試験が実施されております。

まず、血中濃度ですけれども、先ほどのラットでいくとあまり変わりはなく、吸収も速やかでありまして、ウサギに関しては613時間と、半減期について長くなっているという結果でございます。

15ページの8行目から代謝でございます。代謝につきましては、ラット、マウス、ウサギで実施されております、尿中ではいずれの動物においても未変化のフェンピコキサミドは検出されております。また、ラットで2種類、マウスで5種類、ウサギで3種類の代謝物が認められております、同定されているのはNでございます。また、糞中ですが、ラットで未変化のフェンピコキサミドが認められております。

18行目から排泄の試験でございます。結果としまして表10に記載しております。主に168時間後の尿、糞及び呼気中の排泄率としまして、ラット、マウス、ウサギでは少なくともそれぞれ76.5、92.9、93.7%**TAR**ということにして、主に糞中に排泄されたという結果でございます。

続きまして、イヌの動物体内運命試験について実施されております。実施されている匹数は雌雄各1匹ということで、参考資料としております。

まず、吸収についてですけれども、血中濃度推移につきましては表11に記載しております。こちらは杉原先生から、表11について動態パラメーターで示したほうがよいと思いますということでコメントをいただいております。

報告書のほうを確認しましたところ、特段、動態パラメーターについて計算されておられません、ただ匹数が少ないということもありまして、こちらはどのように対応したらよ

いか、御確認いただければと思います。

その下、17行目から代謝でございます。尿を試料としまして試験を実施しておりまして、結果としましては未変化のフェンピコキサミドは尿中に検出されておりませんで、未同定の代謝物として雄で4種類、雌で2種類が検出されておりますが、いずれも1%TAR未満でございました。

24行目から排泄の試験でございます。投与後96時間の尿及び糞中ですが、雄で96.9%TAR、雌で85.6%TARが排泄されたという結果でございます。

18ページ5行目からヤギの試験でございます。各試料中の残留放射能は表13に、代謝物としては表14にまとめてございます。

主な組織としまして、19ページの表14を御覧いただきたいと思います。肝臓中ですが、まず未変化のフェンピコキサミドというのは検出されておりませんで、主な代謝物としてはK及びNが10%TRRを超える結果が得られてございます。また、腎臓ですが、代謝物としましてN及びUが10%TRRを超える結果が得られております。乳汁、筋肉、脂肪につきましては、残留放射能濃度はいずれも0.01 µg/g未満でございました。

表14につきまして杉原先生のほうから、表中のbのところを御修文いただいてございます。また、その下、コメントをいただいておりますが、最近の規定度のところは「1 N」のような書き方をしないのですが、よろしいでしょうかということにして、事務局のほうで「1 mol/L」というふうに単位を修正しております。

続きまして、ニワトリの試験でございます。各試料中の残留放射能は表15に、代謝物は表16にまとめてございます。

表16を御覧いただきまして、組織及び卵中の主要成分としまして、認められる代謝物としては、代謝物B、E、H/W及びKがそれぞれ10%TRRを超えるような結果が得られてございました。

また、表16につきまして、20から21ページにわたっているところですが、表中のところを杉原先生から御修文をいただいております。単位のところは、先ほどと同じように事務局で修正してございます。

6行目からのところ、ヤギ及びニワトリにおける主要代謝経路ですが、杉原先生のほうで御修文いただいておりますが、御検討をお願いしますということでコメントをいただいております。御確認いただければと思います。

動物体内運命試験につきましては以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

本日は永田先生も杉原先生もいらっしゃらないということで、幾つか修文の提案をいただいておりますが、動物代謝の先生がいないので、それぞれの先生に御確認いただくということによろしいでしょうか。

1点だけ、17ページのイヌの参考資料となっている体内血中濃度を測定した試験につい

て、杉原先生から動態のパラメーターを示したほうがよいと思いますというコメントをいただいておりますが、1匹だけの試験ですし、参考資料でもありますので、ここは動態のパラメーターは要らないのではないかと私は思うのですけれども、杉原先生にその旨を聞いてみていただけますでしょうか。もし、どうしても求めろという場合は、無理やり計算するのですかね。その辺も含めて御確認ください。

では、植物体内運命試験のほうに進んでください。

○町野専門職

21ページ17行目から、2. 植物体内運命試験でございます。今回、植物体内運命試験につきましては3本実施されております。

まず1つ目ですけれども、小麦の試験でございます。小麦における放射能分布につきましては、次のページの表17にまとめてございます。各試料における残留放射能の主要成分としましては、未変化のフェンピコキサミドが主なものとなっておりまして、茎葉、干し草、わら及び穀粒でそれぞれ85～98、79～87、75～82、21～38%TRRが認められております。代謝物としましては幾つか認められてございますけれども、いずれも10%TRR未満でございます。

22ページ6行目から、トマトの試験でございます。結果としましては、次のページ表18にまとめてございます。こちらにつきましても、残留放射能の主要成分としましては、未変化のフェンピコキサミドということでございます。ほかに代謝物としましてはC、Mなどが認められておりますけれども、いずれも10%TRR未満でございます。

23ページ7行目から、キャベツの試験でございます。キャベツにおける放射能分布につきましては表19にまとめてございます。こちらにつきましても同様に、主要成分としましては未変化のフェンピコキサミドが残留しているという結果でございます。代謝物としましてはC、Mが認められておりまして、Mにつきましては最大で成熟キャベツ全体のところ13.1%TRRが認められております。

24ページ4行目から、植物体内における主要代謝経路のまとめということで記載しております。こちらにつきまして腰岡先生のほうから、先ほど御紹介しましたけれども、コメントをいただいてございまして、4行目から5行目の「ヒドロキシメトキシ側鎖のO-脱アルキル化」を「メチルプロパノイルオキシメトキシ側鎖の裂開」ということで御修文いただいております。

また、中山先生からも、腰岡先生の修正意見に同意しますということでございます。こちらの修正について御確認いただければと思います。

また、一つ御確認いただきたいのですけれども、腰岡先生の修文のところ、「裂開」ということですけれども、その下の6行目のところでは「開裂」という記載があり、動物体内運命試験のほうでは全て「開裂」という記載にしておりまして、こちらはもし統一してもよろしければ統一したいと思うのですけれども、こちらについても御確認いただければと思います。

続きまして、24ページ12行目からの3. 土壌中運命試験、下の4. 水中運命試験、25ページの5. 土壌残留試験につきまして、こちらは参照した資料に記載がなかったということで、今回は記載してございません。

25ページ5行目、6. 作物等残留試験でございます。まず、作物残留試験の海外で提示されたものでございます。こちらは小麦とバナナを用いて、分析対象化合物としてフェンピコキサミドと代謝物Cを測定した残留試験が実施されております。

結果としましては、フェンピコキサミドの最大残留値としまして、小麦のわらで16.8 mg/kg、代謝物Cの最大残留値としましては、同じく小麦のわらで0.530 mg/kgであったということです。また、可食部につきましても、フェンピコキサミドと代謝物Cにつきまして、最大残留値としましてはいずれも小麦の玄麦でして、それぞれ0.361 mg/kg、0.011 mg/kgという結果でございました。

17行目から、畜産物残留試験でございます。泌乳牛を用いた試験が実施されております。投与量としまして飼料1 kg当たり4.3、12.9、64.5 mgということで用量を分けて投与した試験が実施されております。

結果としまして、まず乳汁中ですけれども、最高用量のところで代謝物Nが0.003、0.004 µg/g認められたほかは全て検出限界未満でございました。また、脱脂乳及びクリーム中も、最高用量の64.5 mg/kg飼料投与群におきまして、代謝物Cが最大0.008 µg/g認められたほかは、全て検出限界未満でございました。続いて、組織中におきましても、代謝物C、Nの最大残留値としまして64.5 mg/kg飼料投与群における0.009 µg/g、こちらは腎周囲脂肪です。それから0.082 µg/gが代謝物CとNの最大残留値でして、フェンピコキサミドにつきましては全ての試料において検出限界未満という結果でございました。

作物等残留試験まで、以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

本日、腰岡先生がお休みということで、中山先生、全体を通してコメントがありましたらよろしくお願いします。

○中山専門委員

さっきの「開裂」と「裂開」ですけれども、これは「開裂」のほうが正しいですね。多分間違っただと思います。

そのほかは特に意見はございません。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、先に進んでください。

○町野専門職

25ページの36行目から、毒性試験の概要でございます。

まず、7. 一般薬理試験についてですけれども、こちらは参照した資料に記載がござい

ませんでしたので、記載してございません。

続きまして、26ページ1行目から8. 急性毒性試験になります。結果としましては表20にまとめてございまして、急性経口投与、毒性試験の結果としましても、LD₅₀値が2,000 mg/kg体重を超えるような結果となっておりまして、毒性としては低いものとなっております。

また、代謝物Cを用いた急性毒性試験も実施されてございまして、結果は表21に記載しております。こちらにつきましても、LD₅₀値が2,000 mg/kg体重を超えるような結果となっております。

19行目から、9. 眼・皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験でございます。まず、刺激性試験ですけれども、こちらは眼及び皮膚に認められておりますが、眼につきましては投与72時間後に、皮膚につきましては24時間後に消失するような結果となっております。また、皮膚感作性試験につきましては、陰性の結果として記載しております。

急性毒性試験につきましては以上になります。

○小野座長

ありがとうございます。

急性毒性の部分については、特に先生方からコメントをいただいていないようですが、何かコメントがございましたら。よろしいでしょうか。

それでは、先に進んでください。

○町野専門職

27ページから10. 亜急性毒性試験でございます。

まず、2行目から28日間亜急性毒性試験（ラット）でございます。5行目のところ、小野先生からコメントをいただいております。いずれの試験においても今回血液及び尿中の測定結果が示されているのですけれども、結果に対して本文において何も触れなくてよいのでしょうかということでコメントをいただいております。こちらはどのように記載したらよろしいか、少し考えあぐねておりまして、こちらについて御議論いただければと思っております。

28日のラットの試験の結果につきましては、28ページの1行目に記載しておりまして、いずれも毒性所見等は認められておりませんで、無毒性量は雌雄とも最高用量の9,000 ppmとしております。

6行目から、90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験でございます。投与最終週に血液及び尿を採取しまして、フェンピコキサミドと代謝物の濃度を測定しております。

結果としましては、まず29ページの2行目から機能検査及び神経病理組織学的検査において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったと記載しております。また、本試験において、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったということで、無毒性量は雌雄ともに最高用量である11,500と14,000 ppmと記載しております。また、亜急性神経毒性は認められなかったと記載しております。

こちらの試験につきまして、併合試験として評価しているのですけれども、こちらは検査項目等を確認しましてそのような案としておりましたけれども、そちらにつきまして先生方からコメントをいただいております。

まず、美谷島先生からは、神経毒性試験が設定されており、あわせて評価したということによいと思われますということでコメントをいただいております。

佐藤先生からは、事務局案に同意しますということですが、なおということで、ドシエには参考としたガイドラインにないようですが、報告書中に記載があります。また、神経毒性試験が基本的に経口投与が推奨されるが、**feeding**にした理由が不明。明らかな毒性がない場合は限度試験を実施するのではないのでしょうかということでコメントをいただいております。

こちらは反復投与で実施されている試験でして、混餌で実施されていることも多いのかなと思いますけれども、亜急性神経毒性として評価してよいものか、御議論いただければと思います。

続きまして、11行目から28日間のマウスの試験でございます。血中濃度、尿につきましては、表29、30に記載しております。

結果としましては表31にまとめてございまして、無毒性量としましては、雄で3,000 ppm、雌で1,500 ppmと記載しております。

こちらの試験につきまして、30ページの9行目のところ、小野先生から御修文いただいております、「好酸性細胞質を伴う」というところを「細胞質の好酸性小体増加を伴う」というふうに御修文いただいております。以降、同様の所見が出てくるのですけれども、こちらをあわせて事務局で修正しておりますので、御確認いただければと思います。

31ページから90日間亜急性毒性試験（マウス）でございます。こちらにつきましても、フェンピコキサミドと代謝物の血中濃度と尿の結果につきまして、表33、34に記載しております。結果としましては、表35にまとめてございまして、無毒性量としましては雌雄ともに300 ppmという結果としております。

こちらは、本文につきまして31ページ20行目から、1,500 ppm及び3,000 ppm投与群の雌で肝肥大が認められておりますけれども、こちらは「適応性変化であると考えられた」とまとめてございましたが、小野先生、美谷島先生からコメントをいただいております。小野先生から、アルブミン低下は肝障害による可能性はないのでしょうかということでコメントをいただいております。同じように美谷島先生のほうからも、トータルプロテイン及びアルブミンの減少は報告書においても影響をとっていますということでして、肝機能の低下に伴うのであれば、このような記載はできないと思いますということでコメントをいただいております。こちらにつきましては御議論いただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

また、美谷島先生のほうから、本文中ですと32ページ3行目、肝細胞多病巣性壊死のところにつきましてコメントをいただいております。報告書中の“multifocal individual

cell necrosis of hepatocytes”ということですが、マウスでは巣状性の肝細胞壊死が時折発現しますということですので、AST、ALTなどの肝臓のパラメーターにも影響していない軽度の変化でありますので、それほど病巣が多発しているわけではなく散見される程度の変化と推察されますということでした。こちらは、用語につきまして「肝細胞巣状壊死」とするのはどうでしょうかということコメントをいただいておりますので、こちらの用語につきましても御確認いただければと思います。

33ページ1行目から、28日間のイヌの試験になります。こちらにつきましても、結果としまして、フェンピコキサミドと代謝物の血中濃度と尿中濃度につきまして、37、38にまとめております。結果としましては、34ページの3行目のところ、30,000 ppm投与群の雄で体重増加抑制が認められたということで記載しております。

また、こちらの試験は、【事務局より】といたしまして事前に先生方にお伺いしておりました。所見といたしまして軟便及び水様便が散発しておりまして、こちらは毒性所見としない案としておりまして、こちらにつきまして佐藤先生から事務局案に同意しますということでコメントをいただいております。

なお、ということですが、対照群の血中及び尿から被験物質の検出がありますが、説明は必要ないでしょうかということコメントをいただいております。こちらにつきましては、表37と38のデータですが、対照群の記載がないのですけれども、こちらは報告書を確認しましたところ、どうやらコンタミネーションしていたということで、対照群にも被験物質の検出があるということでした。もしよろしければ、こちらは参考資料ということもありますので、表37、38につきましては削除してはどうかと考えておりますので、そちらにつきまして御確認いただければと思います。

佐藤先生のほうから、ビリルビンの高値傾向はあるが、事務局及びEPA判断（毒性としない）に同意いたしますということでコメントをいただいております。

美谷島先生からも、軟便は雌の対照群でも見られており、毒性所見としないでよいと考えますということでコメントをいただいております。

8行目から、90日間イヌの試験でございます。結果といたしましては、35ページ7行目から記載しておりまして、いずれの投与群においても毒性所見は認められなかったということですので、無毒性量は雌雄とも最高用量の30,000 ppmと記載しております。

この試験につきましても【事務局より】として、軟便及び水様便につきまして、用量相関性がないということで毒性所見としませんでした、御検討くださいということでお伺いしておりました。

こちらにつきまして、佐藤先生から、事務局案に同意しますということでコメントをいただいております。また、ビリルビンの高値傾向もありますけれども、事務局及びEPA判断（毒性としない）に同意しますということでした。

美谷島先生からも、この試験では体重への影響もないということですので、軟便、水様便を毒性所見とはしないでよいと考えますということでコメントをいただいております。

亜急性毒性試験は以上になります。御議論をお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

それでは、最初のほうから行きたいと思います。この剤については、最近そういう剤があるみたいですが、各毒性試験に合わせてTK、血中濃度の測定が行われております。私はちょっとコメントさせてもらいましたけれども、血中濃度の表がどの試験にもついているのですけれども、それについて評価書に何も記載しなくていいのかどうか。記載のしようがあるのかどうか。動物代謝の先生が今日は残念ながらいなかったもので、実は代謝の先生に聞いたかったです。

代謝の先生のほうに、この表から何か言えることがあるのかということを確認いただいて、今後こういう剤が出てきたときに、何か定型というか、そういう記載ができたと思う部分があるので聞いてみてください。もし特になんかということであれば、しょうがないのかなと。

○吉田（緑）委員

これは代謝でなくてTOXの問題だと思っています。最近、世界的にどこの国も本当に投与した量というのはどうなのかということはあるので、平均検体摂取量だけではなく、こういう情報があると、今回は特に代謝物まで測ってあるので、確かに代謝の先生がここに加えてくださるといいとは思いますが、こういうふうに解釈しようというのは、私たちはまだそういった議論を始めていないので、ただ、こういうのがあるときに、せっかく出てきているのに、どこかに残しておかないと、今後するときにこれはもう出てこないことになるので、アペンディクスという方向もあるし、代謝の先生にもぜひTOXの議論に参加していただくためには、今の小野先生のプロポーザルは非常にありがたいと思っています。

○小野座長

もちろん代謝といっても単なる体内動態ではなくて、TOXを理解する上でのTKですが、例えば最初の試験で、ほかの試験でもそうですけれども、実際にはこの剤はほとんど本体は血中濃度では検出限界程度で、吸収が飽和しているからドーズを上げてあまり意味がないとか、そういったことが言えるのかなというのを代謝の先生が言わないと、私が勝手に書くのも何だからという部分があったということです。

その点は今日は置いておきまして、先に進みたいと思います。コメントがあった部分ですね。29ページ（2）の90日間亜急性毒性/神経毒性併合試験です。事務局よりそのような評価でよいかという問い合わせに関して、美谷島先生、佐藤先生、いずれも同意と。私はコメントを返し忘れましたが、同意です。高木先生もコメントをいただいていないですけれども、どうでしょうか。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生からは、基本的には経口投与が推奨されるが、**feeding**にした理由が不明と。明らかな毒性がない場合は限度試験をというような、原則として書かれていますが、この剤自体、特に神経毒性が疑われるようなものではないですし、90日間試験との併合であるということも含めて、特に問題はないと思いますが、美谷島先生、どうでしょうか。

○美谷島座長代理

急性毒性試験のほうでもそういった所見がないということと、これは11,500と、途中でドーズを上げるくらい、ちゃんと目いっぱい高い濃度までやっているの、これ以上ひっかからないのではないかなという試験設計だと思いますので、これはこれでいいと思いました。

○小野座長

高木先生、いかがでしょうか。

○高木専門委員

私もこれでいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

佐藤先生にはそのようにお伝えください。

(3)の28日間亜急性毒性試験(マウス)ですが、こちらは私が用語の修正だけさせてもらいましたが、これでよろしいでしょうか。これは用語の修正だけです、先に進みたいと思います。

31ページ、(4)の90日間のマウスの試験です。こちらは所見のうち事務局案では1,500 ppm、3,000 ppmの雌で肝重量の増加、肝臓の肥大が認められたが、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメーターの変化、病理組織学的変化が見られなかったことからといった案をいただきましたが、私もそうですが、美谷島先生と、特に1,500 ppmの雌では毒性所見としてアルブミンの低下をとっていますので、アルブミンの減少は基本的に肝障害に伴うものと思われませんが、この部分について事務局案どおりとするか、このドーズから肝肥大も毒性とするか。どうでしょうか、高木先生。

○高木専門委員

アルブミン低下は肝機能が落ちているということなので、このドーズから毒性とすべきと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

美谷島先生はいかがでしょう。

○美谷島座長代理

報告書中ではTPの減少が一つ上の用量、6,000、9,000で出ているということもあって、

TPも上のほうでは影響があつて、アルブミンも、下の用量ですけれども、減少しているということは、何か関連性もあるので、何もなかったということまで記載するのは無理かなと。そこも、あえて記載する必要はないのではないかなということでコメントいたしました。

○小野座長

肝肥大自体は1,500からとったほうがいいですか。それとも、今の事務局案どおりのほうがいいですか。

○美谷島座長代理

アルブミンの減少を影響ととるということであれば、このまま肝肥大は残る。

○小野座長

残るのですが、今の事務局案だと、表35の1,500 ppmの雌のところはアルブミンの減少だけになっていますけれども、今、6,000のところに書いてある肝肥大を1,500からと判断するか。

○美谷島座長代理

程度ですけれども、所見の出方はこのテーブルのとおりだと思うのです。なので、影響ととるのであれば、もう一つ下のほうからとっても差し支えないと思います。

○小野座長

もう一つ下というのは。

○美谷島座長代理

アルブミンの比重量増加を、実際に認められた変化は6,000と9,000だけ。

○小野座長

比重量ですけれども、増加は1,500から認められていて、肝肥大自体も1,500から認められていますが、事務局案としては1,500と3,000はということです。

○美谷島座長代理

失礼しました。間違えました。

アルブミンの減少を影響ととるという観点からすると、雄と一緒にですが、1,500からとらざるを得ないのかなと考えました。

○小野座長

ありがとうございます。

そういうことであれば、現在の事務局案の31ページの20行目からの記載を削除する形で、肝肥大の所見に関しては雄と同様に1,500からとるという形にしたいと思います。

それから、32ページ3行目、「肝細胞多病巣性壊死」と現在なっていますが、その部分について美谷島先生からコメントをいただいています、説明をお願いできますでしょうか。

○美谷島座長代理

この所見は、マルチフォーカルという言葉をよく使われていて、これはもともとの報告

書に原文としてあるのですけれども、きっとたくさんあったというよりは、限局的な病巣が散見される、要は複数個あったという意味でもマルチフォーカルと使っていて、いずれもグレードが軽度とか、ごく軽度ということであったので、「多病巣性」という用語が割と重たい言葉だったのでこういったコメントをいたしました。

ただ、この後もマウスの試験等々で「多病巣性」という言葉が出てきますので、マルチフォーカルということを決して無視するということではなく、例えば「多巣性」くらいに検討してはどうかということで、こういったコメントをした次第です。

○小野座長

ありがとうございます。

吉田先生、どうですか。

○吉田（緑）委員

マルチフォーカル、多巣性でよろしいかと思います。

○小野座長

では、「多病巣性」というとあまりにもひどいという印象を与えるということですので、「多巣性」という形でお願いします。

○吉田（緑）委員

とてもマイナーなところですが、小野先生に「好酸性小体」と直していただいたのですが、これは腎臓ではなくて、英文で見ても小体ということを示す英文がないので、多分すりガラス状になった病巣だと思うので、「好酸性小体」だと“eosinophilic body”、腎臓と勘違いをされるので。

○小野座長

すみません。多分、腎臓と勘違いです。きっと好酸性細胞質の好酸性変化ですね。「好酸性変化」にしてください。申しわけございません。

それでは、先に進みたいと思います。33ページのイヌの28日間試験です。事務局より、この試験は軟便、水様便が認められておりますが、そもそも2例で行われた試験ということで参考資料という扱いになっております。軟便、水様便については毒性所見とはしませんでしたという事務局案について、佐藤先生と美谷島先生からはそれでよいと。私もそれでよろしいかと思います。

高木先生はコメントいただいていないのですが、どうですか。

○高木専門委員

私もそれで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。

それから、佐藤先生から、今の評価書のほうにはデータを載せていないですが、対照群の血液及び尿から被験物質の検出があるが、説明は要らないかということがコメントされていますが、そもそも参考資料ですので、先ほど事務局より説明がありましたとおり、表

37、38についてはこの試験では削除でよろしいかと思います。イヌに関してはそれ以外の試験で血中濃度を測っていますので、そういうことでよろしいかと思います。

(6) 90日間のイヌの試験です。90日間のイヌの試験においても、軟便、水様便が認められております。こちらについても、事務局より用量相関性がないことから毒性所見としませんでしたということで、佐藤先生、美谷島先生から、それでよろしいとコメントをいただいています。私もコメントを返し忘れましたが、それでよろしいかと思います。

高木先生は。

○高木専門委員

それで結構です。

○小野座長

ありがとうございます。それでは、この試験に関しても、今の事務局案どおりで結構だと思います。

亜急性の部分は終わりましたので、慢性毒性試験の説明をお願いします。

○町野専門職

36ページ2行目から11. 慢性毒性及び発がん性試験でございます。

1つ目、1年間慢性毒性試験（イヌ）でございます。こちらの試験につきましても、血中濃度、尿中濃度を記載しておりまして、表43、44にまとめております。結果といたしましては、38ページの2行目から記載しておりまして、適応性変化につきまして記載しております。

また、結果としまして、6行目からですけれども、いずれの投与群においても毒性所見は認められておりませんので、無毒性量としましては雌雄ともに最高用量の30,000 ppmであると考えられたと記載しております。

こちらの試験につきまして、【事務局より】といたしまして3点お伺いしておりました。まず1点目ですけれども、3,000 ppm以上投与群の雌雄でトータルビリルビンの増加が認められておりますが、ばらつきが大きく、統計学的有意差がなかったため、毒性所見としませんでしたということがまず1点。2点目といたしまして、10,000 ppm以上投与群の雄でAST増加が認められているのですけれども、同じく毒性所見としませんでしたということ。3点目といたしましても、所見といたしまして軟便及び水様便が認められておりまして、毒性所見としませんでしたということで、こちらの3点につきましてお伺いしておりました。

まず、1点目、2点目につきまして、いずれの先生方からも事務局案に同意します、毒性所見としないでよいということでコメントをいただいております。

3点目の軟便及び水様便ですけれども、小野先生、佐藤先生、美谷島先生からは毒性所見としないでよいということでコメントをいただいておりますけれども、高木先生のほうから用量相関性はあると思いますということでコメントをいただいております。本剤が抗菌剤であることから、腸内細菌叢に影響を及ぼして下痢を誘発した可能性がありますとい

うことでコメントをいただいております。こちらにつきまして御議論いただければと思います。

続きまして、2つ目の試験、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）でございます。結果といたしましては表48にまとめてございます。また、こちらの試験は、血清中の甲状腺ホルモン T_3 、 T_4 、また甲状腺刺激ホルモンと血中ヨウ素濃度を測っておりまして、そちらを表49にまとめてございます。

結果といたしましては表48にまとめておりまして、無毒性量を今回得られておりませんで、低用量でも多病巣性又はび慢性甲状腺小胞拡張ということで、甲状腺への影響が雌雄ともに認められているものでございます。

表中ですけれども、佐藤先生から、「甲状腺小胞」のところを「ろ胞」と修正いただいております。また、「多病巣性」のところを「多巣性」と修文いただいております。また、表48-1の雌の最高用量のところですが、小野先生のほうから「腎絶対及び比重増加」というふうに追記いただいております。

こちらの試験につきまして、【事務局より】として41ページの9行目から、「甲状腺小胞拡張」について、ドシエでは「甲状腺小胞肥大」とされておりましたが、原語から「甲状腺小胞拡張」というふうに評価書に記載しておりました。こちらについて、小野先生、高木先生から同意しますとコメントをいただいておりますけれども、佐藤先生、美谷島先生から「甲状腺ろ胞拡張」でいかがでしょうかということでコメントをいただいております。評価書のほうを全体的に「甲状腺ろ胞拡張」で修正しております。御確認いただければと思います。

また、42ページの4行目から、もう一つ【事務局より】として伺っておりました。こちらの試験ですが、甲状腺ろ胞の拡張が認められているのですけれども、報告書のほうでは被験物質中に混在しているヨウ素が起因するとされておまして、報告書の中では甲状腺のホルモンとかそちらに影響がみられないということで、甲状腺機能に影響がないということで、甲状腺への影響を全て毒性影響としないと判断しておりました。

しかし、本試験で測定されたヨウ素ですが、表49の一番下に記載しておりますが、こちらは有意に増加しているところは、確かに最高用量投与群は増加しておりますけれども、そのみです。必ずしもヨウ素のみに起因した甲状腺の毒性所見としてよいものか判断できないということから、これらを毒性所見とする案として記載しておりました。

こちらにつきまして、佐藤先生のほうから事務局案に同意します、美谷島先生からは毒性所見とすることに同意いたします、報告書でも低濃度のヨウ素の混在とされており、それ自体がどれほど影響するのかわかりませんが、顕著な影響として血中でも捉えられたのは高用量のみということかと推察しますということでコメントいただいております。また、小野先生のほうから、事務局案に同意しますということで、この試験の被験物質にのみヨウ素が混在していたということでしょうかというコメントをいただいております。また、高木先生のほうからも、事務局案に同意します、ヨウ素はどうして混在したのでしょ

うかということで御質問をいただいております。

ヨウ素の混在につきましては事前に確認しておりまして、回答のほうを机上配布資料で御説明させていただきます。

机上配布資料の1ページの「確認事項1, 2」とされているところですが、こちらの回答ですが、被験物質中にヨウ素が58 ppm含まれていたということでして、長期毒性試験と生殖毒性試験については同じロットで実施しておりまして、またほかの試験につきまして、別のロットですが、同程度のヨウ素が含まれていたと考えられますということでした。

そのような状況ですが、こちらはヨウ素と甲状腺の影響について明確にはわからないのかなと思うのですが、御議論をいただければと思いますので、よろしくお願いいたします。

続きまして、評価書43ページの2行目から(3)18か月間発がん性試験(マウス)でございます。結果といたしましては、表53にまとめております。無毒性量といたしましては、雌雄ともに300 ppmということでまとめております。また、発がん性は認められなかったとしております。

本文中ですが、小野先生のほうから、44ページ10行目のところ、所見といたしまして肝細胞空胞化を追記していただいております。

45ページ1行目からのところ、【事務局より】といたしまして、3,000 ppm以上投与群の雄で肝細胞腺腫、肝細胞腺腫及び癌の合計の発生頻度が増加しているような傾向もみられるのですが、統計学的有意差が認められず、背景データ範囲内であることから、毒性影響としない案としておりました。こちらにつきまして、いずれの先生からも同意の意見をいただいております。こちらについて、念のため御議論いただければと思います。

慢性毒性/発がん性試験につきましては以上になります。よろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございました。

1つつつ行きたいと思います。初めに、36ページからのイヌの1年間の試験です。こちらでも軟便、水様便が認められており、事務局としては毒性としませませんでしたということで、それ以外にビリルビンの増加とかAST増加が散見されていますが、いずれもばらつきが多く、毒性とはしないということで先生方に御同意いただいております。

軟便、水様便に関しても、先生方から毒性としないでよいということをお願いしていますが、高木先生のほうから、本剤は抗菌剤ですので腸内細菌叢に影響を及ぼしたのではというコメントがありますが、これは高木先生、毒性としたほうがよろしいということでしょうか。説明をお願いいたします。

○高木専門委員

生体に影響がないという程度の影響なので、毒性としなくてもいいかなと思います。ただし、用量相関性がなくというところで、表の一番下の段の雄が3,000 ppmが29、10,000

ppmが42、30,000 ppmが97というふうに、このところに関しては用量相関性があるので、用量相関性がないということではなくて、恐らく影響はあったのだろうと思いますけれども、毒性ととるほどのことはないかなという案です。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

イヌの試験は参考資料にした試験も含めて3本実施されていますが、いずれの試験でも軟便、水様便が認められていて、本剤は抗菌剤であるという高木先生のコメントのとおり、腸内細菌への影響で下痢等が起きている可能性ももちろんありますが、体重とか摂餌量とか、一般状態に特に変化が認められておりませんので、ここは毒性としないという判断でよろしいでしょうか。

○吉田（緑）委員

抗菌剤ではなくて殺菌剤です。

○小野座長

すみません。殺菌剤でした。

そういうことで、よろしいですかね。では、先に進みたいと思います。

次の2年間の慢性毒性/発がん性試験です。最初に「甲状腺小胞拡張」となっていた分について、美谷島先生、佐藤先生から「ろ胞」ではいかがでしょうかということで、これは「ろ胞」でよろしいかと思いますが、高木先生、よろしいでしょうか。

この甲状腺に認められた影響が、本剤に混在物として存在するヨウ素の影響であると申請者は言っております。ヨウ素が58 ppmで起こる変化なのかどうかということも、何とも言えないですが、美谷島先生、いかがでしょうか。

○美谷島座長代理

こういう観点で甲状腺の評価とか所見を見たことがなかったのですが、一番低い用量から甲状腺の組織所見が出ているということと、単にいつも見るような酵素誘導とか上皮細胞が大きくなったというのではなくて、マクロファージが出ていたりということで、何か変化はあるのだろうなと思うのですが、ヨウ素がある場合は、甲状腺のホルモンのもととして原材料が増えているという状況なので、T₃、T₄の影響も微妙で、うまく説明できないのですが、変化としてあるのだろうなということを認識しました。ヨウ素がどれだけインパクトがあるかはわからないのですが、一番下の用量から組織所見が出ているので、事務局のおっしゃるとおり、下のほうからとるとということには賛成した次第です。

○小野座長

ありがとうございます。

事務局に確認ですが、机上配布の資料を見ると、背景データを要求していて、それはやがて来るということですか。

○横山課長補佐

はい。時間がかかるということですので、入手中というふうに認識しております。

○小野座長

ついでに、所見の写真とかも要求するというのは可能なのですか。

○横山課長補佐

確認できると思います。

○吉田（緑）委員

この件、今、美谷島先生がおっしゃったことがまさしくで、パソロジストは多分こういう所見は見たことがない。でも、実を言うと、対照群にも結構な頻度で、半数例ぐらいあったりして、何か不思議な結果だと思うのですが、美谷島先生、いかがですか。

○美谷島座長代理

これはちょっと気になって、実はふだん私たちがラットで使っている餌にヨウ素がどれぐらい入っているか、ネットで調べたのですが、その数値は出てこなかったのです。この58 ppmがそれほどのインパクトかどうかというのは、もしかしたらバックグラウンドにあるような変化を、余計オーバーダイアグノーシス的にとっている可能性もあって、そういう意味では所見の確認というのは必要かなと思っておりました。写真を提供していただけなのであれば、もう一回判断が入れられるかなと思います。

○吉田（緑）委員

確かに写真はいいのですが、例えばチャンピオン写真だけであれば、その頻度全ての写真を提供してくれるならまた違うでしょうが、これはもうGLP試験なので、一度事務局が尋ねてくださっているのです、その結果で。これがNOAELがとれていないので、ひょっとしたらもっと下の方までみたいな余計な勘ぐりをしないでいいような程度かどうかというのは、今、事務局が尋ねていただいているのを御確認いただいてからですかね。

○小野座長

どうですか。

○美谷島座長代理

このデータだけからは、これ以上はコメントできないです。というのは、一番下にある甲状腺の所見は一応あるのはあるので、何もなかったですということも言えないので、今は残しておくしかないと思うので、それこそ追加の情報を待ちたいと私は思っております。

○小野座長

高木先生、どうでしょうか。

○高木専門委員

同じです。所見を見てから判断するというのがいいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。

この試験は2014年のGLP試験ですので、病理所見として報告がされている以上は、今の状態ではとらないというわけにはいかないと思います。

○吉田（緑）委員

1点だけ。海外での試験なので、普通ピアレビューをされていると思うので、その有無だけでも尋ねていただけたらありがたいと思います。

○小野座長

それは、もしやってあれば、報告書のほうに記載があるのではないですかね。

○横山課長補佐

今ざっと見た範囲では見つけれなかったのですけれども。

○小野座長

もし報告書で見つからないようであれば、念のため確認をお願いします。

現在得られている情報からだと、さすがに毒性影響でないと否定するわけにはいかないと思いますので、今の評価書としては事務局案どおりということで、「甲状腺小胞」となっているところは「ろ胞」、「多病巣性」となっているところは先ほどの議論のとおり「多巣性」という形に修正させていただきます。

次の（３）18か月間のマウスの試験は用語だけです。好酸性小体増加」となっていますが、「好酸性変化」と直しておいていただければと思います。

45ページの【事務局より】というところで、本試験と、肝細胞腺腫と癌の合計、もしくは肝細胞癌の数が一部背景データを超えているようですが、影響としないという事務局案に先生方全員、それでよろしいというコメントをいただいています、よろしいでしょうか。若干増えているようにみえなくもないのですけれども。

○吉田（緑）委員

これは有意差はないのです。ですから、そこはきちっと書いておいたほうがいいかなと思って、超えていたけれども、有意差がないことから専門調査会としては発がん性はないと判断したと、ジャッジを書いておいていただいたほうが、実を言うと、ヒストリカルコントロールデータだといっても、アッパーリミットに近いものと平均のものとは違うかなと思います。あと、壊死がありますよね。そういうのもあるので、専門調査会の御判断を書いていただいて。

○小野座長

そうですね。そのように、有意差がないので影響としなかったという形で。この表も載せておいたほうがいいと思うのですけれども、載せますよね。今だと【事務局より】のところには腫瘍性病変の表はないのですけれども、認められなかったとなっているから表が載ってないのか。表も載せていただいて、その上で、「有意差は認められなかったの」というような記載にしていきたいと思います。事務局、よろしいでしょうか。

○横山課長補佐

かしこまりましたが、影響はないというときに表を書いていると、幹事会でこんなのは要らないとよく言われるので、それを今ちょっとどうしようかなと思っていました。

増えて心配なのは腺腫も癌もということでしょうか。癌だけでしたら、発生例数と背景

データの数字だけ本文中に書いて、増えたけれども、有意差がなかったのという文章ではいかがでしょうか。

○小野座長

それはそれでも結構だと思います。

○吉田（緑）委員

言い出しっぺなので。“foci”も増えていないので、私はよろしいかと。もし追加をするならば、変異巢も増えていないということ。“eosinophilic”も“basophile”も増えてなかった。

○小野座長

その線でよろしくをお願いします。

次に、生殖発生毒性の部分に進んでください。

○町野専門職

46ページから、12. 生殖発生毒性試験でございます。

1つ目ですけれども、2世代繁殖試験（ラット）の試験でございます。結果といたしましては、12行目に、親動物及び児動物のいずれの投与群におきましても毒性所見は認められなかったということで記載しておりまして、無毒性量としましては最高用量の1,000 mg/kg体重/日であると考えられたと記載しております。繁殖能に対する影響は認められなかったというふうにも記載しております。

続きまして、発生毒性試験でございます。こちらにつきまして納屋先生のほうからコメントをいただいております。今回、ラットとウサギの発生毒性試験ですけれども、混餌投与で実施されております。ガイドライン上は発生毒性試験は原則強制経口投与となっております。混餌試験が強制経口投与と同等であるとの根拠を示してほしいということでコメントをいただいております。

こちらにつきまして回答が提出されておりまして、机上配布資料になりますけれども、こちらは事前に先生方のほうに御連絡した内容と少し変わっております。

事前に配布していた内容としましては、机上配布資料の2ページの半分より下のところ、【その他 参考（混餌投与のメリットを述べた文献）】ということで記載しておりまして、こちらの内容について主に回答されている内容が事前にお送りした内容でございました。混餌投与の利点や有用性について述べた内容でしたので、そちらについて先生方からコメントをいただいております。そちらを評価書に記載しておりますので、御紹介させていただきたいと思います。

納屋先生からは、申請者からのコメントを確認しましたが、容認できません。部会当日に動物代謝の先生方のお考えもお伺いしたいと存じますということでコメントをいただいております。

八田先生からは、混餌投与に関して強制経口投与に対する利点を述べるということではなくて、この剤の発生毒性が混餌投与とガイドラインで規定されている強制経口投与で同

じように検出されることを説明すべきというコメントをいただいております。また、八田先生からは、検査結果そのものについては認めてもよいと思いますが、申請者の説明については問題があると考えますとコメントをいただいております。

藤井先生からのコメントですけれども、回答については、納屋先生、八田先生の御指摘のとおり、問題があると考えますということで、本来、強制経口投与が推奨されるのは、混餌の場合、忌避によって十分な毒性用量がとれないおそれがあるからという理由によるものと思います。ガイドラインでは、被験物質の血中濃度の値、摂餌状況等により一定の投与量が確保できることが確認できる場合には、飼料又は飲水に添加して投与を行ってもよいという記載がありますので、混餌投与の選択は可能と思いますので、これらの条件が満たされていることを説明すべきだと思いますというコメントをいただいております。特にウサギの試験では、摂餌量が減少する個体が多くみられていますので、十分な毒性用量が暴露できていたのかを説明していただきたいと思いますというコメントをいただいております。ラットの試験では限度用量が設定されておりまして、ウサギの試験では母動物に対する毒性用量が設定されています。いずれの試験のNOAELもADIの根拠になっていないので、上記の説明がきちんとされれば、評価の対象試験としてよいと思いますということでコメントをいただいております。

また、動物代謝の先生方からもコメントをいただいております。杉原先生からは、フェンピコキサミドの経口投与での吸収率が10 mg/kg体重で17.7%、300 mg/kg体重で2.50%とあまりよくありませんが、 T_{max} が2時間、24時間でほぼ排泄されるというものでして、経口投与と混餌投与を比較すると、1日当たりの投与量は同じであっても、経口投与では一過性の高血中濃度が発生するということでして、その一過性の高濃度が発生毒性に影響することと考えられますので、経口と混餌での投与量を同じに扱うことはできないと思いますとコメントをいただいております。

永田先生のほうからは、フェンピコキサミドの経口と混餌の薬物動態学的パラメーターに及ぼす影響は、杉原先生がおっしゃっているように大きいと思いますということでコメントをいただいております。ウサギの単回経口投与の試験、今回提出されている試験の結果ですけれども、そちらは半減期につきましては3時間でありまして、尿中の全排泄量の約73%が12時間以内に排泄されるという結果が得られているということで、実験動物は種によって食性が異なると思いますが、げっ歯類は夜に餌を食べるということで、仮に夜中ずっと食べていたということであれば、餌と一緒に腸管に徐々に移動し、そこから吸収も餌との混合であるために緩慢となり、その結果、血中濃度は昼間の単回経口投与と比較するとかなり低いと考えられます。しかし、逆に濃度は低いですが、長く体内にとどまっていることが予測されます。したがって、私の意見としては経口と混餌による薬物動態学的パラメーターは大きく異なりますので、毒性発症は必ずしも同等にはならないと思いますということでコメントをいただきました。

机上配布資料を御覧いただきますと、今回提出されている回答の中には新たに考察され

た内容も含まれておりまして、1 ページから2 ページにわたっているところの内容ですけれども、回答としましては、ガイドラインの原則強制経口投与で実施するという事ですけれども、被験物質の血中濃度の値、摂餌状況等により一定の投与量が確保できれば飼料に添加して投与を行ってもよいということで、これらの内容に照らしまして妥当性について考察しております。

まず、摂餌状況ですけれども、実際の摂餌量が定量的に計算されておりまして、NOAELを出すのに十分な投与量を確保されているということで回答がされております。

また、血中濃度につきまして、今回、催奇形性試験が、予備試験を含めまして4 本実施されておりますのと、代謝試験をラット・マウス・ウサギ・イヌ等で実施されております。こちらの試験の結果を含めまして、いずれも本剤の体内残留がほとんどみられないということで、本剤由来の代謝物等が検出されたのみということです。

また、主要な排泄経路というのがいずれも糞を介したものでありまして、吸収量が低いということがわかっているということです。

一方、催奇形性試験においては、投与量を増やしても代謝物の合計量で見た場合、本剤は血中濃度での飽和状態に達することが示唆されているということで、強制経口投与により一過的に高濃度で投与された場合であっても、その飽和濃度より高くなることはないと考えられ、十分な血中濃度がみられていると考えられるということで、上記例外規定が適用されると考えているという回答でございました。

このような回答ですので、内容を合わせまして、こちらの2 つの試験の扱いにつきまして、まずは御議論いただければと思います。どうぞよろしくお願いいたします。

○小野座長

ありがとうございます。

1 つ目からいきたいと思います。最初に。2 世代繁殖試験については、いずれの先生方も特にコメントはないということでよろしいでしょうか。藤井先生は。

○藤井専門委員

コメントはございません。

○小野座長

納屋先生は。

○納屋座長代理

試験方法については問題はないのですけれども、ガイドラインによりますと、基本、こっちは混餌投与なのです。それがあたかも強制経口投与をやったような投与量の表示がありますよね。これはいかがなものかなと思いますけれども、つぶやき程度ということで結構です。基本的には、試験の内容そのものには異存はありません。

○小野座長

ありがとうございます。

八田先生も、特に2 世代の試験についてはコメントがないということです。

問題になっているのは発生毒性試験です。ラットのものとうサギのものが行われておりますが、ガイドライン的には強制経口投与で実施するということになっているのが、混餌で実施されていて、その点について動物代謝の先生方からもコメントをいただいています。あと申請者からも回答をいただいています、それらを全部含めた形でコメントをいただけたらと思います。

納屋先生。

○納屋座長代理

発生毒性試験は強制経口投与が基本になっているというのは、結局、ウインドウがあるとか、臨界期ですね、要するに C_{max} に依存して奇形が出るのではないかという前提でこういう試験設計がなされています。したがって、混餌投与で行われた場合には強制経口投与と同じような C_{max} が得られるのだというような説明をしていただかないと、これは納得できないのです。AUCが結構あるからいいよね、許してよねというふうな回答をしておりますけれども、これはだめです。

そもそも奇形というのは、10 mg/kgという用量でもし奇形が出るとしても、それを10回に分割して1 mg/kgで毎日投与すると奇形は出ないのです。催奇性というのはこういうものなのです。ですから、強制経口投与をやってくださいということが言われております。これは農水省のガイドラインでもそのように記載されておりますし、OECDもそういうふうに書いてございます。

それから、私は詳しくは知らなかったのですが、藤井さんからお伺いしたところ、EPAも強制経口投与、OECDのガイドラインと同じだということを言っておりますので、本来、これはEPAがこの剤を審査してADIとかを決めておりますが、その際になぜ発生毒性試験が強制経口投与ではなくて混餌でやってもよかったのかということを彼らは評価書の中に書くべきだったのだらうと思います。それが納得いくものであれば、考え直してもいいかなとは思いますが、現状のところ、今まで農薬の評価をやってきて、強制経口投与以外での発生毒性試験のデータというのを見たことがございません。

唯一例外があります。揮発性物質のために強制経口投与ができないという剤が、過去に1剤だけございました。その場合には、吸入暴露による発生毒性試験がウサギとラットで行われていたはずですが、これは事務局に資料が残っていると思いますので、御確認いただければと思います。ただし、その場合でもやはり追加の係数が必要だという議論がなされていたかと思うので、そのあたりの評価書を御覧いただければと思います。

基本的には、この試験はどうしても物性的に考えて混餌しかできないというものではございません。強制経口投与が可能な化合物でございますので、このままでは評価ができないということで、私はこれ以降の評価は一切しておりません。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

藤井先生もコメントをいただいておりますが、説明をお願いいたします。

○藤井専門委員

ガイドラインの記述、納屋先生がおっしゃったように、OECDでは強制経口投与を英語で“usually”となっていて、他の投与経路を選ぶときはそれをどうして選んだかを説明するようにとなっていて、申請者の回答のところの結論として、上記例外規定が適用されると考えているというのはちょっと違うのかなと。強制経口投与が物理的にできなかった場合に適用されるので、これはメリットを述べているところを見ると、積極的に混餌投与を採用しているような感じが受けられるので、メリットについては特にここで述べる必要もないかなと思います。メリットではなくて、代謝の先生がおっしゃるように、一過性の濃度が強制経口投与はあるので、毒性発症は必ずしも同等でないというところが、違う反応をするかもしれないということなので、メリットではないと思います。

もう一つ、その後にウサギの試験のところでコメントさせていただいたのですが、ウサギの試験で摂餌量が著しく減少している個体がありまして、その個体は被験物質摂取量も減少しているのではないかということはどう考えているのかを確認していただきたかったのです。例えば、ある動物は平均して200 gぐらい毎日食べるのが、摂餌量が1桁ぐらいになってしまったものは検体摂取量も著しく低下していると思うので、その個体をどういうふうに扱っていらっしゃるのかなと。だから、十分な投与量とその期間中確保されているとは言えないと思いました。

ただ、私は最後に3行書いていますが、この試験はウサギですけれども、母動物の毒性用量がとれていて、胎児に影響がないというもののなので、もっと高いサージがあったとしても胎児の影響はないのかなと思いました。

○小野座長

ありがとうございました。

今、聞いていて思ったのですけれども、同等性を示してもらうのは一つ重要なだけでも、結局、強制経口投与ができなかった理由というのがなければ認められないということですね。だから、一番いいのは、強制経口投与ができなかった理由を述べてもらうということではないですか。

○吉田（緑）委員

ただ、藤井先生に丁寧に見ていただいたのですが、例えば忌避みたいなきっかけが起きるとするのは時々見受けられることです。あとは、特にウサギは食べなくなったりが激しいですね。そういうのも込み込みで、強制経口ではなくて、もし混餌で普通の毒性試験があれば、それはある意味では摂取量ということに反映してくると思っております。

ただ、今回、発生毒性試験2週間というようなことですし、その中で、一番は最初に納屋先生が言った催奇形性というものを検出する上で、本当にこの投与方法が十分なことになっているか、血中濃度あるいは動態の点からもう一回示していただくということではないか。

私、勉強不足で知らなかったのですが、今回の申請者からの回答資料で、2016年のトックスサイエンスにウサギのこのようなものが掲載されていたのですね。私、こういう重要な文献を全然自分でキャッチしていなくて、次回までにはちゃんと読み込んでおきたいと思っています。その中にスルホキサフロルというのがありまして、それをもううちも評価をしているのですが、それを見たらウサギを混餌でやっていました。ラットも。

以上です。

○納屋座長代理

何という剤ですか。

○吉田（緑）委員

スルホキサフロルという有名な剤です。多分これは世界的にも全て認められていて、全て決まっている。ネオニコチノイドの有名な、ヒトには外挿しないといった実験をしたものではないかなと。私の記憶が正しければ。

○納屋座長代理

それは再評価があるときに、強制経口投与でやり直してもらったほうがいいですね。もう許可したのだったらしょうがないけれども。

○吉田（緑）委員

それは一応胎児に影響が出ているということが証明されているので。今回は出ていないということなので、そことは大きく違うと思います。

○小野座長

ほかの毒性の先生方は、ちょっと専門外かもしれませんが、何かコメントがありましたら。

○美谷島座長代理

先ほどの小野先生のお話のとおりだと思います。やはり投与できない理由がちゃんと明記されていれば、私は混餌でもいいというのは納得するのかなと思ったのですが、そこがまずわからないので、発生毒性試験で混餌というのは普通のガイドラインからは外れているということは否めないなと思って聞いておりました。

○小野座長

ありがとうございます。

高木先生、何かコメントはありますか。

○高木専門委員

先ほど美谷島先生がおっしゃったとおりだと思います。ただ、ラットの試験に関しては、特に摂餌量減少とかがみられていないので、経口投与ほどのC_{max}は得られないにしても、ある程度の量が入っているというのは、受け入れる受け入れないは別として、それは摂餌量減少がないということで、ある程度入っているということは担保されていると思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

では、もう一度申請者になぜ強制経口ではできなかったのかという点と、この試験で十分な暴露が保証されるのかと。それを動態の面からでもいいですし、何らかの形で説明していただくということで、先生方、よろしいでしょうか。

○納屋座長代理

申請者に御確認いただくのであれば、ついでにラットとウサギの発生毒性試験での餌こぼしの量をどれだけ正確に記録したかを一緒に尋ねてください。

○小野座長

藤井先生。

○藤井専門委員

忌避がある場合は、探して探して、ものすごくこぼすのです。それは確認していただきたいと思います。

○小野座長

ありがとうございます。その辺もよろしくお願いいたします。

○横山課長補佐

基本的には C_{max} 依存で評価するから、その説明がうまくできないとだめだよということをしちんとお伝えしてということで。ありがとうございます。

○納屋座長代理

それと、混餌投与の場合には正確性を欠きます。ガイドラインにも、最新の体重に合わせて投与量を補正してくださいということを書いてある。できるだけ正確に投与しましょうということを行っているわけですよ。毎回、体重が大きくなれば、お母さんは、お腹の中の子供が大きくなれば見かけ上の体重は大きくなりますから、それに合わせて投与しろということを行っているので、できるだけ最新体重に合わせて正確に投与してくださいということをどうやって保証できるのかと。混餌では保証できませんということをくれぐれもよくお伝えください。

○吉田（緑）委員

あと、これは動態の試験でウサギも測っていますよね。そういうのもありますので、総合的にもう一回考察をし直していただくのはいかがでしょうか。あと、私たちの評価は“pesticide residue”ですよ。

○小野座長

ということで、申請者に確認をお願いいたします。

では、生殖発生のところは結論まで至らないですが、遺伝毒性試験の説明をお願いいたします。

○町野専門職

50ページの2行目から13. 遺伝毒性試験でございます。

今回5本の試験が実施されておりまして、結果としましては表60にまとめております。

結果といたしましては、染色体異常試験のところで陽性の結果が得られております。こちらにつきまして、太田先生、安井先生からコメントをいただいております。

太田先生からいただいておりますのは、染色体異常試験の陽性結果は再現性が得られていないことを明記しましたということで、表中のところ、100 µg/mL (-S9) で、試験①では陽性、②で陰性、100 µg/mL (+S9) で、試験①で陰性、②で陽性ということで記載いただいております。本文のほうにも、再現性は得られなかったと追記いただいております。

安井先生のほうからは、染色体異常試験の結果が、安定した結果が得られていないこと、またその陽性の根拠となる異常細胞の発生率が4～6%程度と低い傾向があることなどから、軽微な陽性と考えられますということで、表60の中の結果のところを「軽微な陽性」というふうに修正いただいております。

また、太田先生のほうから、UDS試験につきまして、先ほどジチアノンのほうで「*in vivo/in vitro*」に修正ということをいただきましたので、「*in vivo/in vitro*」に修正させていただきますが、そのように修正するようコメントをいただいております、表のほうも合わせて修正しております。

お二人の先生方から、総合評価の記載については同意しますということで、本文中の記載といたしましては、50ページの9行目から記載しております染色体異常試験での出現頻度に有意な増加が認められておりますけれども、マウスを用いた小核試験、また、太田先生に修文いただいておりますが、UDS試験を含む全ての試験において陰性であったということで、フェンピコキサミドは生体において問題となる遺伝毒性はないものと考えられたというふうに記載しております。

続きまして、51ページの5行目から、代謝物Cの試験が実施されております、結果としては表61に記載しております。復帰突然変異試験が実施されております、結果としては陰性となっております。

遺伝毒性試験について以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

本剤は*in vitro*で一部陽性が認められていますが、最終的には遺伝毒性はないと、お二人の先生方は結論としては同じだと思いますが、太田先生、説明をお願いいたします。

○太田専門委員

まず、用語ですけれども、UDS試験、不定期DNA合成試験ですけれども、これは*in vivo*投与をして肝臓を取り出して培養して試験をするということですので、順番は「*in vivo/in vitro*」でいいと思います。

それで、染色体異常の*in vitro*の試験で陽性が出ておりますけれども、再現性がない理由ですが、処理群は2回とも6%出ているのですけれども、対照群が1回は2.5%で有意差がつかない。もう一回は1%だったのでついた。そういったレベルだということです。ただ、6%というのは、そのラボの背景値ではちょっとオーバーしていますので、そういう意味

では軽微な陽性ということも考えられます。

それで、*in vitro*で軽微な陽性があったのですけれども、*in vivo*の小核試験と、先ほど言いましたUDS試験、不定期DNA合成試験で、UDS試験というのはDNAの修復反応があったかどうかを検出する試験ですけれども、それが陰性だったということで、それで生体において問題となる遺伝毒性はないという結論でよろしいかと思います。

以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

安井先生、コメントをお願いします。

○安井専門委員

染色体異常試験は擬陽性が多いと言われてはいますけれども、以前は10%を超えた時点で「陽性」というふうになっていたのですが、最近のガイドラインでは、わずか数%の異常細胞の増加であっても統計処理によって有意差があると「陽性」になっています。それで、私が所属する国立衛生研究所の変異遺伝部では、専門家判断として部員の言うことがばらばらだとよくないということで、5%程度であれば軽微な陽性にするというふうにしています。

なおかつ、太田先生が書いていただいたように、-S9、+S9で、それぞれが陽性になったり、陰性になったりして、再現性が安定でないということからも、軽微な陽性であると判断することができると思います。

以上です。

○小野座長

ありがとうございます。

幾つか修正が入っていますが、このとおりでよろしいかと思います。

その他の試験のところも、説明を簡単にお願いします。

○町野専門職

51ページ11行目から、14. その他の試験でございます。今回、2本出ておりまして、1つ目、肝ミクロソームによる*in vitro*代謝試験でございます。こちらはヒトで特異的な代謝物が生成するか検討する目的としまして、ラット、マウス、ヒトの肝ミクロソームを用いて試験が実施されているものでございます。

こちらにつきまして、杉原先生から修文をいただいておりますのと、永田先生のほうからは、反応系中の基質の濃度、使用ミクロソームの量及び反応時間が不明ということでコメントをいただいております、そちらを本文中に記載しております。結果といたしましては、表62に得られた代謝物を記載しております。

結果といたしましては、ヒト肝ミクロソーム反応系により生成した代謝物は、ラット、マウスミクロソーム反応系でも認められるというふうに記載しておりました。

まず、表62についてですけれども、こちらは杉原先生と永田先生のほうから修文をいた

だいております。主な修文といたしましては、表中のa、b、c、dと書いていたところですが、こちらは対照区と試験区の条件について記載しておりまして、こちらについて用語、反応の条件を修正していただいております。

また、本文7行目からのところを永田先生から、「主代謝物は、補酵素を添加しなくても同様にラット又はマウス肝ミクロソーム反応系でも認められるエステル加水分解であった」と御修文いただいております。

続きまして、23行目から、*in vitro*光毒性試験となっております。こちらは、光照射によって細胞毒性が誘発されるかどうかというのをマウスの線維芽細胞を用いて実施した試験でございます。

結果といたしましては53ページに記載してございまして、光照射の有無にかかわらず細胞毒性は観察されなかったということで、光毒性はないと記載しております。

その他の試験につきましては以上でございます。

○小野座長

ありがとうございます。

(1)の*in vitro*代謝試験は、永田先生、杉原先生から修文をいただいておりますが、それをお二人の先生に御確認ください。

1点、52ページ9行目の「エステル加水分解であった」となっていますが、ここは文章が「主代謝物は」となっているので、「エステル分解物」であったとなるのではないかとと思うので、そのように聞いてみてください。

(2)の*in vitro*の光毒性試験については、いずれの先生方からも特にコメントはございませんので、今のとおりでよろしいかと思います。

本日、食品健康影響評価はできませんので、この剤についてはここまでの議論で終了したいと思います。

今後の進め方について、事務局より説明をお願いいたします。

○横山課長補佐

評価書案を修正しまして、要求事項の内容、こういった内容で確認してよいかという文案のほうを念のためメールでお送りさせていただきますので、御確認いただければと思います。

1点御教示いただきたいのですが、先ほどのラットの甲状腺で影響が出る部分の確認ですが、現在、事務局で確認しているのが背景データを提出するということですが、それと確認すべき内容は、ピアレビューの実施の有無、それだけでよろしいですか。先ほど、飼料中のヨウ素の量との関係とか、そういった御意見も出しましたが、そこも含めてということでしょうか。

○小野座長

飼料中のヨウ素濃度を聞くのですか。

○横山課長補佐

飼料中のヨウ素の濃度との関係、例えば飼料中で、先ほどいただいた御意見は原体中で53 ppm程度なのだけでも、飼料中にもっといっぱい入っているようだったら何の影響かわからないのではないのかという御意見だったかと思うのですけれども、報告書にはそういった分析レポートが載っていませんでしたので、念のため確認する必要はないですか。大丈夫ですか。

○小野座長

確認して、何かデータが出てきますか。

○吉田（緑）委員

御提案なのですが、もう要求事項を出しているの、あとは今回の血中濃度からはヨウ素が高い状況なのに、どうも病理からみられるのは機能が低下しているような組織像ですよ。なので、そのモードオブアクションといいますか、発現機序をどう考えるかとか、バックグラウンドデータに関連してきますけれども、マクロファージなんて、甲状腺で私は見たことがないので、バックグラウンドを拝見してからになるかもしれない。美谷島先生、何かここは聞きたいということがあれば。

○美谷島座長代理

確かに、 T_3 、 T_4 とかも全部測って考察していますけれども、そもそもヨウ素が入ったときの変化というのはまだ明らかになっていないという部分と、このヨウ素の58 ppm自体のインパクトもわからないので、私はやはりメカニズムとして本当にどう考えていくかというところは申請者の意見を聞きたいと思います。

○小野座長

では、そのような形で。

○横山課長補佐

では、背景データと発現機序ですね。承知しました。

○小野座長

ほかはよろしいでしょうか。

それでは、特に追加のコメント等はありませんでしたら、本日の審議はここまでとしたいと思います。そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○横山課長補佐

日程です。

本部会につきましては、次回は11月16日金曜日、幹事会につきましてはその間に3回ございまして、8月30日木曜日、10月12日金曜日、11月9日金曜日の開催を予定しております。

以上になります。

○小野座長

先生方、ほかに何かございますでしょうか。

ございませんでしたら、本日の会議はこれで終了とさせていただきます。ありがとうございます。

ざいました。

以上