

食品安全委員会農薬第四専門調査会

第30回会合議事録

1. 日時 令和6年3月21日（木） 14:00～16:04

2. 場所 食品安全委員会中会議室（Web会議システムを併用）

3. 議事

- (1) 農薬（フルペンチオフェノックス）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）

小野座長、佐藤座長代理、石井専門委員、楠原専門委員、杉原専門委員、
永田専門委員、中山専門委員、納屋専門委員、藤井専門委員、安井専門委員

（専門参考人）

小林専門参考人、高木専門参考人、本多専門参考人

（食品安全委員会）

浅野委員、脇委員

（事務局）

及川事務局次長、紀平評価第一課長、横山室長、栗山室長補佐、
柴田室長補佐、糸井専門官、落合専門官、鈴木専門官、駒林係長、
原田係長、山守係長、藤原専門職、倉田技術参与

5. 配布資料

資料1 フルペンチオフェノックス農薬評価書（案）（非公表）

資料2 論点整理ペーパー（非公表）

机上配布資料 フルペンチオフェノックス参考資料（非公表）

6. 議事内容

○ ○○

では、定刻となりましたので、ただいまから第30回農薬第四専門調査会を開催いたします。

先生方には、お忙しい中、御出席いただきありがとうございます。

開催通知等で御連絡しましたように、本日の会議につきましては、Web会議システムを併用して、登庁又はWebにて参加いただく形で行います。

本日は、農薬第四専門調査会の専門委員10名、専門参考人3名に御出席いただく予定でございます。〇〇、〇〇におかれましては、少々遅れて参加されるとの御連絡をいただいております。

食品安全委員会からは2名の委員が出席されております。

それでは、以後の進行を〇〇にお願いしたいと思います。

〇 〇〇

それでは、議事を進めます。

本日の議題は農薬（フルペンチオフェノックス）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、よろしくお願いたします。

それでは、まず初めに、事務局より資料の確認をお願いいたします。

〇 〇〇

ただいま〇〇から御説明いただいたとおり、本会合は非公開で行いますので、本会合により知ることとなった個人の秘密又は企業の知的財産については、漏らすことのないよう、お願いいたします。

お手元に議事次第、農薬第四専門調査会専門委員等名簿のほか、資料1としてフルペンチオフェノックス農薬評価書（案）。

資料2として論点整理ペーパー。

机上配布資料1として〇〇からいただいたデータの取りまとめを用意してございます。

また、机上配布資料2として、追加で提出された回答を用意してございます。

資料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ください。

本日はハイブリッド形式で行いますが、注意事項についてはWeb会議形式の際と同様となりますので、よろしくお願いたします。

〇 〇〇

続きまして、事務局から食品安全委員会における調査審議方法等について（平成15年10月2日食品安全委員会決定）に基づき必要となる専門委員の調査審議等への参加に関する事項について報告を行ってください。

〇 〇〇

それでは、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します。

本日の議事について確認書を確認したところ、平成15年10月2日委員会決定に規定する調査審議等に参加しないこととなる事由に該当する専門委員はいらっしゃいませんでした。

〇 〇〇

先生方、御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。

ありがとうございます。

それでは、農薬（フルペンチオフェノックス）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。

○ ○○

よろしくお願いいたします。

フルペンチオフェノックスは殺虫剤で、今回ぶどう、いちご等への新規登録申請がされています。

資料1、農薬評価書（案）フルペンチオフェノックスを御用意ください。

審議の経緯につきまして、まず3ページにございます。食品安全委員会での要請事項説明は2023年11月に行われておりまして、本日、第四専門調査会にて最初の御審議をいただきます。

評価対象農薬の概要は5ページにございます。化学名、構造式等は記載のとおりとなっております。

開発の経緯は次の6ページ2行目からございます。フルペンチオフェノックスは、クミアイ化学工業株式会社によって開発された殺虫剤であり、エネルギー代謝のβ酸化を含む脂肪酸代謝経路を阻害することにより殺虫作用を示すと考えられています。

それでは、安全性に係る試験の概要が7ページからございます。

まず、9行目下のボックスにございますとおり、○○から、1. 土壌中動態試験から4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験について、本文については特に修正意見はございませんといただいています。また、別紙3、作物残留試験成績で誤記と思われたところを御指摘いただいております。別紙3にいただいたとおり、修正をしております。小数点が抜けていたり、数字が反対になってしまったというような修正でございます。

では、まず土壌中動態試験です。7ページ10行目からです。

まず（1）好氣的土壌中動態試験です。この概要及び結果は表1に記載のとおりとなっております。

続いて、7ページ19行目から（2）土壌吸脱着試験です。こちらの概要及び結果はその下の表2にございます。

続いて、8ページ2行目から2. 水中動態試験です。

（1）加水分解試験、こちらの概要及び結果は表3のとおりとなっております。

続いて8ページ12行目、（2）水中光分解試験、こちらの概要及び結果は表4のとおりです。

続いて8ページ21行目、3. 土壌残留試験でして、9ページの表5に記載のとおり結果となっております。

土壌中動態試験、水中動態試験、土壌残留試験につきまして、先生方から特にコメント

はございませんでした。

続いて、9ページ9行目から4. 植物、家畜等における代謝及び残留試験です。

〇〇より特に意見はありませんといただいております。

植物代謝試験ですけれども、なす、いちご、みかんの試験が提出されております。

まずなすの試験ですけれども、結果は表6、表7に概要をお示ししております、いずれの試料においても主要成分はフルペンチオフェノックスでありました。代謝物としまして10%TRRを超えて認められたものは代謝物M2でありまして、10%TRR未満のものとしてはM1、M3、M4、M10、M15、M16、M22といったものが認められております。

続いて、10ページ5行目からいちごの試験です。結果の概要は表8、表9にございますけれども、本文としましては11ページに記載のとおり、いずれの試料においても主要成分は未変化のフルペンチオフェノックスでありました。代謝物として10%TRRを超えたものは代謝物M1がございまして、ほかに10%TRR未満の代謝物としてM2、M10、M15、M16、M22といったものが認められております。

続いて、11ページ12行目からみかんの試験になります。13ページにかけて結果を記載しております、この試験についても、いずれの試料においても主要成分は未変化のフルペンチオフェノックスといった結果となっております。代謝物はいずれも10%TRR未満でして、M1、M2、M3、M4、M10、M15、M16及び22というものが検出されております。

植物における主要代謝経路につきましては、13ページの4行目から7行目にお示しております。

植物代謝試験につきまして、先生方から特に御意見はございませんでした。

続いて、13ページ9行目から作物残留試験です。アスパラガス、ピーマン等を用いてフルペンチオフェノックス並びに代謝物M1、M2及びM10を分析対象化合物とした作物残留試験が実施されました。結果は別紙3のとおりなのですが、最大残留値はいずれも温州みかんの果皮で認められ、フルペンチオフェノックスは2.89 mg/kg、代謝物M1は0.330 mg/kg、M2は0.349 mg/kg、M10は0.353 mg/kgとなっております。こちらも特段先生方から御意見はございませんでした。

続いて、13ページ19行目から魚介類における最大推定残留値です。23行目にございますとおり、魚介類における最大推定残留値は0.012 mg/kgでした。こちらも特段コメントはございませんでした。

続いて、14ページ1行目から動物体内動態試験です。こちらは〇〇より特にコメント等はありませんといただいております。

まず吸収についてですけれども、血漿中及び全血中薬物動態学的パラメータは16行目からの表12にまとめております。血漿及び全血中濃度推移に標識体の違いによる顕著な差はみられなかった。血漿及び全血中のT_{max}は低用量投与群で0.9~8.0時間、高用量投与群で8.0~14.0時間であった。AUCは用量に相関して増加したと記載しております。

吸収率につきまして、14ページの18行目からでございます。投与後48時間の吸収率は少なくとも73.5%と算出されております。

続いて、15ページ1行目から分布です。残留放射能の分布は標識体間及び雌雄間で類似しておりまして、主要臓器及び組織中の残留放射能濃度は、いずれの投与群においても肝臓で高かったといった結果となっております。主要臓器及び組織における残留放射能濃度の詳しいところについては表13-1、表13-2にございます。

続いて、代謝について18ページの1行目からです。こちらは9行目以降の部分で〇〇からコメントをいただいております。また、コメントとともに、机上配布資料1でお配りしている資料も参考にといいまして、御覧ください。

いただいたコメントとしましては、このページのボックス内にもございますとおり、まず9行目からの下線部に関連してですが、白色脂肪でのみM4が高いことについて言及する必要はないでしょうかといただいております。M4の検出濃度が高いことを確認しまして、11行目に追記をいたしました。

続いて2点目ですが、15行目の二重下線部です。胆汁にM20は検出されていないようですと御指摘いただきまして、確認いたしまして削除しております。

続いて3点目、18行目の波線部ですが、糞中で認められた代謝物としてM6については触れなくてもよいでしょうか。M23の水酸化体と比較しても、結構な量が出ているように思いますといただきまして、それを踏まえましてM6も追記しております。御確認をお願いいたします。

続きまして、22ページの2行目、ラットにおけるフルペンチオフェノックスの主要代謝経路です。

こちらは〇〇より修文とコメントをいただいております。

まず8行目、 α 酸化と記載していたところを β 酸化ではないかということで修文いただいております。

また、13行目の下のボックスにございますコメントをいただいております。ペンチル側鎖の β 酸化で呼気中に主にCO₂が10~15% TARほど排泄されています。この点について記載する必要はないでしょうかといただいております。それを踏まえまして、12行目にCO₂の生成について追記する案としております。御確認をお願いいたします。

続いて、22ページ15行目から排泄です。こちらの結果、主に糞中に排泄されておりました。また、2つの標識体で試験したうち、1つの標識体では呼気中排泄率も測定されているのですけれども、呼気中排泄率は10.3~15.4% TARであり、その主な成分はCO₂であったとしております。

続いて、23ページ4行目から胆汁中排泄です。胆汁中排泄率は、低用量投与群で45.5~60.6% TAR、高用量投与群で57.1%~60.6% TARでした。投与放射能は主に胆汁を介して糞中に排泄されると考えられたとしております。

毒性試験の前までは以上になります。

○ ○○

ありがとうございます。

では、見ていきたいと思います。

土壌中動態試験、吸脱着試験、それから、水中動態、光分解、土壌残留試験の辺りは、○○から特に意見はございませんということで、○○は別紙3のほうの誤記等について修正いただいています。

○○、確認いただいて、今の修正案でよろしいでしょうか。

○ ○○

○○です。

大丈夫だと思います。ありがとうございます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、9ページのほうに行きまして、植物、家畜の代謝残留試験のほうも○○から特に意見はございませんといただいています、○○からも特に意見はございませんといただいております。10%TRRを超える代謝物M2、M1あたりというような感じだと思います。

13ページのほうに植物における主要代謝経路のまとめが記載されております。この辺りも特に先生方からコメントはいただいております。

14ページから動物の体内動態試験のほうです。こちらは○○から特にコメント等はございませんといただいております。

○○、よろしいですか。

○ ○○

一言、ちょっと余計なことかもしれないです。これは試験日がつい最近なのです。当然ですけれども、全部GLP。中のデータを見て、あまりにもSDが小さ過ぎるというか、すごくいい値だなと思って、基本的に私は非常にデータを信用できると感じました。私の感触です。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。信頼できるということですね。

ということで、特に吸収、分布の辺りはコメントをいただいております。

18ページの代謝のところ、こちらについて○○から幾つかコメントをいただきまして、まず最初に白色脂肪でのみ代謝物M4というのが高いということで、机上配布資料1のようなまとめを○○が作ってくださったようです。

○○は参加されていますか。少し御説明いただけますか。

○ ○○

出席しております。

テーブルで代謝物のリストが多かったので、こちらをエクセルのスプレッドシートのほうで整理しまして、出ている数字と組織の関係を見ました結果、先ほどのようなコメントになりました。こちらは既に対応いただいているということでしたので、修正のほうで私は結構だと思います。

○ ○○

ありがとうございます。

このM4は脂溶性が非常に高いとかそういうものなのですか。

○ ○○

すみません。そこまでは見ていなかったです。

○ ○○

分かりました。

○ ○○

代謝物に詳しい○○にコメントをいただけたら。

○ ○○

○○、何かコメントをいただけたら。

○ ○○

私も脂溶性が高いかなと思ってM4を見たのですけれども、さらに酸化されて、どちらかといえばどうかと思うところなのですけれども、よく分かりません。すみません。

○ ○○

すみません。急に振ってしまいました。

○ ○○

いえ、ありがとうございます。

それから、それ以外に胆汁中にM20が検出されていないことと、M6についてコメントをいただいて、事務局からコメントのとおり修正いただいておりますが、こちらはこれでよろしいですか。

○ ○○

はい。これで結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

よろしいですか。

ありがとうございます。では、今の事務局案のとおりとさせていただきますと思います。

それから、少し飛びまして22ページです。こちらの上のほうからラットの主要代謝経路の記載がございますが、こちらについて○○からもともと α 酸化となっていたところは β 酸化と修正いただいております。

それから、最後のほうです。呼気中に主に CO_2 が排泄されていますということで、こち

らも事務局のほうで〇〇のコメントのとおり追記いただいております。

〇〇、こちらでよろしいですか。

〇 〇〇

はい。ありがとうございます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、こちらも今の事務局案のとおりでよろしいかと思えます。

この先も特にはコメントをいただいております。

全体を通して何かございますでしょうか。よろしいですか。

それでは、先に進みたいと思います。急性毒性試験の部分から説明をお願いいたします。

〇 〇〇

では、24ページをお願いいたします。

まず6. 急性毒性試験等です。

(1) 急性毒性試験（経口投与）になります。概要は8行目の下の表18のとおりとなっております。LD₅₀は50～300 mg/kgとなっております。

続いて、24ページ12行目から亜急性毒性試験です。

まず28日間亜急性毒性試験（ラット）でして、認められた毒性所見は次の25ページの表20にまとめております。本試験において700 ppm投与群の雄で体重増加抑制等が認められ、80 ppm以上投与群の雌で小葉周辺性肝細胞空胞化が認められたことから、無毒性量は雄で240 ppm、雌で30 ppmとしております。

事務局から伺っていた点としましては、7行目の下のボックスにございまして、本試験は、90日間亜急性毒性試験の用量設定のために行われた予備試験の非GLP試験であり、ドシエには掲載されていませんが、報告書が提出されております。90日間の試験で認められた肝臓等への影響を確認できると考えられたことから、評価書に記載する案としておりまして、この扱いについて先生方から御同意をいただいております。

次に、25ページ9行目から90日間亜急性毒性試験（ラット）です。認められた毒性所見については、26ページの表22に表がございまして、こちらの試験ですが、肝臓の比重量増加が認められたけれども、適応性変化であると考えられたところにつきましては、本文の5行目から7行目に記載をしております。本試験につきましては、400 ppm投与群の雄で体重増加抑制等が、40 ppm以上投与群の雌で小葉周辺性肝細胞脂肪化が認められたことから、無毒性量は雄で150 ppm、雌で15 ppmという案としております。

事務局から伺っていた点は26ページの17行目の下のボックスにございまして、まず、最新のOECDテストガイドラインとの相違点があることについて、本試験の取扱いについて御検討をお願いしております。OECDガイドラインとの相違点としましては、T₄、T₃、TSH、LDL、HDLの測定が未実施であること、発情周期決定が未実施であること、精巣の詳細な病理組織学的検査が未実施であることといった点がございまして、ドシエで

の考察としましては、27ページのボックス内に記載しているとおりですけれども、ほかの試験を含めて関連する所見が認められなかったことから、これらの相違点により試験結果の妥当性が損なわれることはないといった考察がなされております。

先生方からは、評価に利用可能と判断しますといただいております。

その下、【事務局より】にございますのが、1点所見についてお伺いしております。150 ppm以上投与群の雄で認められた精巣上体の比重量増加について、病理組織学的検査等で関連する所見が認められず、体重の低値によるものと考えられたことから、毒性所見としませませんでした。

これにつきまして、先生方から事務局案に同意いただいております。〇〇からは、150 ppmでは明らかな体重の低値は認められていないですが、事務局案に同意しますとのコメントもいただいております。

次に、27ページ2行目から90日間亜急性毒性試験（イヌ）の試験でございます。認められた毒性所見は次の28ページの表24に表がございます。本試験では、120 ppm以上投与群の雌雄で胆管過形成等が認められたことから、無毒性量は雌雄とも40 ppmであると考えられたとする案としております。

表24で〇〇に修正をいただいているところがございます。波線部分なのですけれども、胆のう粘液集簇という所見としていたところなのですが、集簇よりは充満、蓄積、貯留がいいと思いますとコメントをいただきまして、表の修正としましては充満と修正をいただきましたので、そのように修正する案としております。

また、28ページ14行目の下から、事務局から事前に伺っていた点が5点ございます。

まず1点目、本試験の用量設定のため、予備試験が実施されており、報告書のみ提出されております。当該試験では、一群雌雄各1匹のみの試験であること、認められた所見が本所見でも認められた所見又は本試験より高用量で認められた所見であることから、予備試験については評価書に記載しませんでした。この点について、先生方から事務局判断で同意しますといただいております。

次に2点目ですが、雌で認められた胆管過形成について、有意差が認められたのは360 ppm投与群のみですが、120 ppm投与群においても4分の2例認められたことから毒性所見としました。この点についても、先生方から事務局案で同意とのコメントをいただいております。

次に3点目、雌で認められた胆のう粘液充満について、統計学的有意差は認められませんが、120 ppm投与群で3例、360 ppm投与群で4例認められたことから、120 ppm以上投与群における毒性所見としました。この点についても、先生方から事務局案で同意とのコメントをいただいております。

次に4点目ですが、雌で認められたALT増加について、40 ppm投与群でも高値が見られていますが、当該投与群では投与開始前においても統計学的に有意な高値が認められることから、40 ppm投与群については毒性所見としませませんでした。この点についても、先

生方に事務局判断に同意しますといただいております。

次に5点目なのですが、29ページのほうに移っております。40 ppm以上投与群の雌雄で認められた胆管上皮細胞空胞化について、ドシエにおいて、40 ppm投与群では本試験及び胆管上皮細胞空胞化の回復試験のいずれにおいてもほかに病理組織学的変化が認められず、肝毒性を示唆する血液生化学的パラメータの明らかな変化も認められなかったこと等から毒性学的意義は低いとの考察がなされており、40 ppm投与群は毒性所見とせず、120 ppm以上投与群の毒性所見としまして、この所見の取扱いについて御検討くださいとしております。

その下、参考としましてドシエ及び報告書における考察も記載しているのですが、ドシエの73ページではこの空胞化というのが回復性があるという点ですとか、空胞化が脂肪であることが回復試験で確認されているのですが、イヌの胆管上皮細胞における細胞内の脂肪蓄積は正常でも見られることが知られているといったことも記載されておりました。

この所見の扱いについての先生方のコメント、まず〇〇からは事務局案に同意しますといただいております。

〇〇からは、本剤の作用（脂肪酸代謝阻害）による変化ですので、投与影響とすべきと考えますといただいております。

〇〇からは、非常に難しい判断だと思いますが、逸脱酵素（特にALP）の増加や他の胆管の形態変化などが無いことから、毒性としない判断に同意しますといただいております。

〇〇からは事務局案に同意しますといただいております、この所見の扱いについて御検討をお願いいたします。

また、本試験ですが、血液生化学的検査の統計検定の結果がドシエと報告書で異なっておりまして、その理由についてリスク管理機関に確認をしておりました。その回答が机上配布資料2のとおり提出されております。その結果としましては、ドシエは誤記であったということでした、報告書が正しいということでした。

29ページのボックス内にALP等の値を記載していますが、これは報告書から抜粋したものですので、値についてはこちらを参照いただければと思います。

この回答を踏まえまして、28ページの10行目の表24の毒性所見のところ、ASTの増加ですとかALT増加にセクションの注を追記しています。統計学的有意差はないが、投与の影響と考えられたとする注釈を追記しているところがございます。

本試験についていただいたコメントですとか修正部分についての御説明は以上になります。

続いて、30ページ2行目から慢性毒性試験及び発がん性試験です。検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったとしていまして、31ページと32ページに毒性所見の表がございます。

本試験についても、肝臓の比重量増加について適応性変化であると考えられたものにつ

いて、31ページの1行目から6行目で言及しております。

本試験は、20 ppm以上投与群の雄及び80 ppm以上投与群の雌で小葉周辺性肝細胞脂肪化等が認められたことから、無毒性量は雄で8 ppm、雌で20 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったとする案としております。

続いて、32ページ2行目の下のボックスで本試験について伺っていた内容を記載しております。

まず1点目ですが、発がん性試験群の20 ppm以上投与群の雌で認められた肝臓の比重量増加について、52週以降には血液生化学的検査が実施されていませんが、20 ppm投与群では肝毒性を示唆する病理組織学的変化が認められなかったことから適応性変化としました。これについて、事務局案に同意とのことで先生方からいただいております。

2点目ですが、慢性毒性試験及び発がん性試験の最高用量投与群の雌で認められた子宮比重量増加について、慢性毒性試験においては病理組織変化等を伴わなかったことから、最終体重の低値に起因する変化と考えられ、毒性所見としませんでした。また、発がん性試験では1例が他の個体より著しく高値であり、子宮内膜間質ポリープの大きさの変動に伴う影響と考えられ、子宮内膜間質ポリープの発生頻度に対照群と差はなかったことから毒性所見としませんでした。この点につきましても、事務局案に同意と先生方からいただいております。

続いて、33ページ1行目から18か月間発がん性試験（マウス）です。こちらにも検体投与により発生頻度の増加した腫瘍性病変は認められなかったとしておりまして、600 ppm投与群の雄及び150 ppm以上投与群の雌で坐骨神経線維変性等が認められたことから、無毒性量は雄で150 ppm、雌で40 ppmであると考えられた。発がん性は認められなかったとする案としております。

認められた非腫瘍性病変、毒性所見は34ページの表28にございます。

急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験及び発がん性試験については以上です。

○ ○○

ありがとうございました。

では、見ていきたいと思えます。

急性毒性試験は特に先生方にコメントをいただいております。LD₅₀が50～300ということです。

それから、亜急性毒性試験です。まず初めに28日間の亜急性毒性試験、ラットのもものが掲載されていますが、こちらは90日間試験の予備試験として実施されたもので、ドシエには掲載されていないものですが、先生方はいずれも評価書に記載する案で御同意いただいております。よろしいですね。記載そのものについては特にコメントはいただいております。

その次、25ページの9行目です。（2）90日間の亜急性毒性試験ですが、こちらについては【事務局より】ということでOECDのガイドラインとの相違点、甲状腺ホルモン

の関係だとか生殖系の臓器の検査などが実施されていないということですが、90日間試験としては評価に利用可能と先生方はいずれも御同意いただいております。

これは2021年に実施されたのに何で実施していないのですかね。もっと前にガイドラインは改定された気がしましたが、こちらは90日間試験としては評価できるということですか。

それから、もう一つ【事務局より】ということで、150 ppm以上の投与群の雄で精巢上体の比重量増加というのが認められておりますが、こちらは体重の影響によるものであろうということで先生方に御同意いただいております。

この28日間試験、90日間試験は、記載そのものは先生方は特にコメントいただいておりますが、事務局案のとおりでよろしいですか。

では、先に進めたいと思います。

27ページの2行目から(3)90日間試験、イヌの試験ですが、こちらはまず初めに表24の中の胆のう粘液集簇となっていたところ、〇〇に用語の修正をしていただいております。

〇〇、こちらでよろしいですか。

〇 〇〇

はい。これでよろしいかと思えます。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それから、説明としては後のほうになりましたけれども、ドシエと報告書で血液生化学検査の有意差のつけ方が違っていたということで確認いただいたところ、机上配布資料2のようにドシエが間違っていたということで、有意差がついているのは雌の360 ppmのALP、ALTぐらいだったということで、それ以外の所見については有意差はないものの、毒性所見とするということで脚注がついていますが、先生方、これでよろしいですか。

では、特によろしいかと思えます。表の記載については事務局案のとおりとさせていただきます。

それから、幾つか事務局から質問がされていましたが、いずれも先生方に御同意いただいております。1点議論いただきたいのが、40 ppm投与群、今の表24では記載がされていませんが、実際に40 ppm以上投与群で胆管上皮細胞空胞化が認められている。表24では今は120 ppmのところ記載がされています。この40 ppmについては、申請者としては回復性が見られる。正常なイヌでも見られることが知られているといったことから毒性としないとドシエ等には記載がされていますが、実際に29ページの事務局で作っていただいている表を見ると、胆管上皮細胞空胞化はコントロールでは認められていない。40 ppmでは3例、3例と。それから、回復性の検査のための追加試験がされていますが、そちらでもコントロールでは認められていない。投与群では6分の5例だったかな。再現よく認められているということで、僕自身はこれはこの剤のもともとの作用であるβ酸化

の阻害によるものだろうと思うのですけれども、先生方、これは毒性としないという事務局案で御同意いただいている先生が多いです。

こちらはどうですか。〇〇、コメントをいただけると。

〇 〇〇

非常に難しい判断だなと思ったのですけれども、改めて表を見直したことで、それから、再現性の試験も考えると、やはり空胞化は取っておいたほうがいいかなと今は考えています。私はALPと関連して変化が出てくるのだろうなと思って、そこだけに着目していたのですけれども、やはり空胞化が起こって、胆管の過形成とか胆汁のリークが多分あるのだろうと思って、そこから線維化が起こってくることを考えると、これは一連の変化の最初の変化だから取っておいたほうがいいかなと今は思っています。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、聞こえていますか。〇〇、コメントをいただけたらと思います。

〇 〇〇

最初は空胞化以外にALPの増加や胆管の形態変化がないから毒性にしなくていいかなと思いました。影響であることは間違いなさだろうとは思っています。ただ、空胞化がその後続くような胆管の過形成の直接の原因になるかどうかというところの判断が分からないので、私としては影響であるけれども毒性とまでは取らなくてもいいかなという判断です。

以上です。

〇 〇〇

分かりました。

〇〇は聞こえているのですか。

ラットの28日間試験とラットの90日間試験は特にコメントはございませんよね。

〇 〇〇

web会議システムの接続にトラブルがありました。申し訳ありません。現在は大丈夫です。

〇 〇〇

イヌの90日間試験ですけれども、まず最初に表24の胆のう粘液集簇となっていたのを〇〇に充満と直していただきましたが、こちらもよろしいですよ。

〇 〇〇

大丈夫です。

〇 〇〇

それから、ASTとかALPとかこの辺が報告書とドシエで有意差のつけ方が間違っていたらしくて、机上配布資料2というものの修正後というのが正しくて、実際に有意差があるのは雌の360 ppmのALPと雌の360 ppmのALTだけで、ほかは有意差はなかったという

ことなのですけれども、一応事務局案としては元の記載のままで脚注をつけて、有意差はないが影響と考えられたということで御同意いただけますでしょうか。

○ ○○

大丈夫です。

○ ○○

イヌの試験なので4例しかないのですが、統計学的な有意差があるかないかというのはあまり当てにならないということで、こちらはそれで同意いただけたらと思います。

一番聞きたかったのは、29ページの事務局からの⑤というものですけれども、胆管上皮細胞空胞化、回復性試験のほうでは脂肪染色されていて、これは脂肪化ということは明らかだと思うのですけれども、こちらについて、最初の事務局案では40 ppmは毒性としないで120 ppm以上のところに記載はされていますが、実際に発現した例数を見ると、29ページの表のように40は雌雄とも3例ずつ、回復性の追加試験では40 ppmで6分の5例、再現よく発現しているということで、私としては、この剤の作用はβ酸化阻害なので、脂肪がたまってきてということで、剤の影響だろうということで毒性とするべきではないかと思うのですけれども、あと、○○もそのような御意見でしたが、この辺は○○はいかがでしょうか。

○ ○○

私もすごく悩んだところでどうしようかなと思ったのですけれども、○○と○○が毒性と取られるという判断であれば、私もそちらに同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

実際にはこの剤はイヌの試験は90日間しかやられていないので、恐らく1年の試験をやると、これはスペキュレーションですが、40 ppmでも胆管の過形成だとか線維化だとか、この空胞化、脂肪化から次のステップに進展していくのではないかと思いますので、毒性と取りたいと思いますが、○○は毒性としないという意見でしたが、いかがですか。

○ ○○

毒性とすることは結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、先生方の御同意が得られましたので、胆管上皮細胞空胞化は40 ppm以上、この試験は最低用量が40 ppmで実施されていますので、無毒性量は求められない。最小毒性用量が40 ppmという結果になるかと思います。よろしいですか。

ありがとうございました。

では、次は30ページからの慢性毒性試験です。こちらは32ページのほうに【事務局より】ということで、20 ppmの肝臓の比重量増加は適応性変化ということで、先生方はいずれも御同意いただいております。

それから、②として子宮重量、こちらも比重量増加について毒性所見としませんでしたということで、こちらも先生方からいずれも御同意いただいております。

ラットの2年間の慢性の試験では、肝臓の小葉周辺性肝細胞脂肪化が影響として一番低い用量で認められている。

それから、33ページのマウスの18か月の発がん性試験です。こちらはいずれも発がん性の変化は認められていません。マウスのほうでは大脳出血だとか脳で結構過激な所見が見られているのですけれども、動態の先生に聞きたいのですが、これは脳移行するのですか。

する。分かりました。では、脳での作用はそちらのせいなのですかね。

特に先生方からはコメントをいただけていませんが、何かコメントはございますでしょうか。よろしいですか。

では、先に進みたいと思います。生殖発生毒性試験の部分ですね。説明をお願いいたします。

○ ○○

では、34ページ4行目から生殖発生毒性試験です。

まず2世代繁殖試験（ラット）です。認められた毒性所見は35ページの表30にございます。親動物では150 ppm投与群の雌雄で体重増加抑制等が、児動物では150 ppm投与群の雌雄で低体重が認められたことから、無毒性量は親動物及び児動物とも40 ppm、繁殖能に対する影響は認められなかったとする案としております。

また、表30の毒性所見の中で、○○から所見が発現した時期についての追記をいただいております。

事務局から伺っていた点としましては、36ページのボックス内にございます。

まず1点目が、雄のF₁親動物の150 ppm投与群で認められた肝臓の比重量増加について、本試験では血液生化学的検査及び雄の肝臓の病理組織学的検査は実施されていませんが、90日間亜急性毒性試験の雄の400 ppm投与群でALP及び総コレステロールの増加が認められ、本剤投与による肝毒性の可能性を否定できないと考え、毒性所見としましたとしておりましたところですが、まず○○から、原著の表を見ると、P雌親動物、F₁雌親動物の150 ppmでは肝臓の実重量、比重量ともに増加していますので、毒性所見としてよいと思います。しかし、P雄親動物、F₁雄親動物の150 ppmでは肝臓の実重量に変化がなく比重量のみの増加なので、亜急性毒性試験や慢性毒性試験で適応性変化と判断しているのに合わせるのがよいと考え、ALP、総コレステロール増加を根拠とするのは適切ではないと考えますといただきました。

また、○○から、F₁雄の肝臓の病理組織学的検査は実施されていて異常はみられないことと、90日間亜急性毒性試験の雄の150 ppm投与群では毒性所見なし（適応性変化）と判断されていることから、この試験も毒性所見にしないでよいと思いますといただきました。

〇〇からは、親動物の臓器重量の数値を確認しましたところ、毒性所見としてよいと考えますといただきました。

〇〇、〇〇のコメントを踏まえまして、改めて確認しまして、F₁雄の病理組織学的検査は肝臓は実施されていないとしていたのですけれども、されていることを確認いたしました。また、いただいたコメントを踏まえまして、この所見については適応性変化であると考えられたとする案としまして、35ページの本文の5行目から7行目にその旨を追記する案としております。

また、もともと伺っていたのはF₁親の雄だけだったのですけれども、〇〇のコメントを踏まえて確認しましたところ、Pの雄親動物のほうでも肝臓の比重量増加が有意に認められていましたので、F₁と同じく適応性変化であると考えられたということで併記する案としております。

これを踏まえまして、表30のF₁の雄についても肝臓の比重増加を毒性所見として入れていたのを削除するという修正を行っております。

続いて、事務局からもう一点伺っております、36ページの②の部分です。雌のF₂児動物で認められた低体重について、40 ppm投与群においても哺育0日のみ有意差が認められましたが、ほかの哺育日では低値が見られなかったことから、40 ppm投与群については毒性所見としませんでした。

これにつきまして、〇〇、〇〇から事務局案に同意をいただいております。

また、〇〇からも、低値に継続性がなく、哺育0日のみということから毒性所見ではないと考えますとのことで、こちらについては毒性所見としないということで同意をいただいているところです。

続きまして、36ページ2行目から発生毒性試験（ラット）です。認められた所見は37ページの表31にございます。本試験において、母動物では20/12 mg/kg体重/日投与群で体重増加抑制、摂餌量減少等が認められ、胎児では検査が実施された8 mg/kg体重/日以下のいずれの投与群でも検体投与の影響は認められなかったことから、無毒性量は母動物及び胎児とも8 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する案としております。

こちらですが、最高用量の20/12 mg/kg体重/日投与群となっているのは、まず20 mg/kg体重/日で投与されて母動物において死亡が認められたことから、途中で投与量が12 mg/kg体重/日に変更されまして、さらにその後も死亡等が認められたことから投与が中止されております。そのため、この用量では胎児の検査は実施されておらず、37ページの表31では斜線、該当なしと胎児のほうはなっているところがございます。

事務局から伺っていた点は、37ページの16行目の下のボックスにございます。

まずはOECDテストガイドラインとの相違点について、本試験の取扱いについて御検討をお願いしておりました。相違点としましては、T₄、T₃、TSH、甲状腺臓器重量測定及び病理組織学的検査は未実施であったということ、胎児の肛門生殖突起間距離の測定が

未実施であったという相違点がございまして、ドシエでの考察としては、ほかの試験も含めて関連する所見が認められておらず、これらの相違点により試験結果の妥当性が損なわれることはないというような内容の考察がされております。

この点につきまして、〇〇からOECDのガイドラインからの逸脱は容認できると考えますといただいております。

〇〇より、2世代繁殖試験においてP及びF₁雌で甲状腺重量の増加が見られたものの、病理組織学的変化は認められなかったもので、この考察は受入れ可能と考えますといただきました。

〇〇からは、OECD TG414に準拠でない箇所もあるものの、生殖器の検査を行っており、許容できるかと思えますということで、先生方は受入れ可能ということでいただいております。

もう一点伺っていた内容が、38ページのボックスの下のほうの【事務局より】になります。20/12 mg/kg体重/日投与群の母動物で認められた体重増加抑制及び摂餌量減少について、投与初期に認められたことからARfDのエンドポイントとしましたとしていたのですけれども、まず〇〇から、20/12 mg/kg体重/日では動物の死亡が多発していることから、最高用量としては適切ではありません。したがって、この用量はARfDのエンドポイントには適切ではないと考えますといただきました。また、この試験に先立って予備試験が実施されており、予備試験の40、75 mg/kg体重/日では重篤な毒性が発現したことを理由にして本試験の投与量が決定されています。予備試験の結果を見ると、20 mg/kg体重/日を最高用量に設定したことも理解できますので、予備試験の成績を基に20 mg/kg体重/日を最高用量に設定したが、結果として重篤な毒性が発現した旨を本文中に記載すると理解しやすいでしょうといただきました。

この予備試験の記載につきましては、37ページの4行目から9行目にかけて追記をする案としております。用量設定試験において母動物で体重増加量及び摂餌量が著しく減少し、40 mg/kg体重/日投与群の母動物2例が死亡した。15 mg/kg体重/日以下の投与群では検体投与の影響が認められなかったということから、本試験の最高用量として20 mg/kg体重/日が選択されたといった内容を追記する案としております。御確認をお願いいたします。

また、先生方からのコメントに戻りまして、38ページですけれども、〇〇からは事務局案に同意いたしますということで、この体重増加抑制、摂餌量減少、ARfDのエンドポイントとする事務局案に同意いただいております。

一方、〇〇からですが、20/12 mg/kg体重/日群において臨床観察で認められた所見も多く、死亡数は投与中止まで合計6匹あり、本用量が高過ぎると考えられるため、20/12 mg/kg体重/日群をARfDのエンドポイントとしないほうがよいと考えますといただきました。

ということで、〇〇、〇〇からはARfDのエンドポイントとしないほうがいいのではな

いかといったコメントをいただきまして、〇〇からはARfDのエンドポイントとすることに同意いただいているところですが、こちらの扱いについて御検討をお願いいたします。

次に、38ページ2行目から発生毒性試験（ウサギ）です。認められた所見は39ページの表32にございまして、本試験では6 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で体重増加抑制等が、9 mg/kg体重/日投与群の胎児で体重増加抑制等が認められたことから、無毒性量は母動物で3 mg/kg体重/日、胎児で6 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する案としております。

事務局から伺っている内容は39ページの5行目の下のボックスでして、6 mg/kg体重/日以上投与群の母動物で認められた体重増加抑制について、投与初期に認められ、早産が認められた用量でもあることから、ARfDのエンドポイントとしました。一方、体重の変化量としては、対照群でプラス45 gに対してマイナス1 gであり、妊娠9日の体重に統計学的有意差はないことから、扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇からは、ARfDのエンドポイントとしてよいと考えますといただいています。

〇〇から、6 mg/kg体重/日投与群の個別別データを確認したところ、体重の減少した個体が半数以上であったので、ARfDのエンドポイントとする事務局案に同意します。

〇〇より、体重増加及び摂餌量の平均値を確認いただきまして、ARfDのエンドポイントでよろしいと考えますといただきました。

ということで、先生方はARfDのエンドポイントとしてよいと思いますとのことをいただいております。

生殖発生毒性試験については以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、見ていきたいと思えます。

34ページの5行目からの2世代繁殖試験ですが、結果は35ページのほうに記載されています。

事務局からの質問で、F₁親動物150 ppmで肝臓の比重量増加が認められたものについて、90日間試験の結果なども含めて毒性所見としましたと記載されていますが、これについては、先生方からは、〇〇はPの雄親、F₁の雄親150では実重量に変化がなくて比重量のみのは適応性変化としてはどうかというコメントかと思えます。

それから、〇〇からは、F₁雄の病理検査は実施されていて異常が認められていないということで、適応性変化と考えてよろしいのではないかというコメントかと思えます。

〇〇からは、臓器重量の数値を確認したところ、毒性所見として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が、〇〇、これは今の事務局案でよろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。ありがとうございます。

事務局案は亜急性毒性試験の生化学検査を根拠にして毒性所見にしたいという御提案で

したが、亜急性毒性試験はもうちょっと高い用量でそんな変化が出ているわけです。この試験はそれよりも低いということ、それから、肝臓の実重量と相対重量ともに動いていれば毒性としようよという今までの見解もありましたし、そもそも亜急性毒性試験そのものが肝臓の比重量の増加だけの場合には適応性変化となさっていらっしやるので、生殖試験も一般毒性試験の肝臓に対する考え方と整合性を合わせたほうがいいだろうと思ひ、適応性変化にしましょうという提案をいたしました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

そのコメントに従って、35ページの今、赤字の5行目、6行目、7行目ぐらいですね。比重量だけが認められたPとF₁の雄は適応性変化、比重量、実重量の変化が認められた親の雌とF₁の雌は影響という形で整理されていると思いますが、こちらはこれでよろしいですか。

○ ○○

それで結構です。よろしくお願いします。

○ ○○

ありがとうございます。

○○も恐らく同様な意見かと思いますが、いかがですか。

○ ○○

○○です。

○○と同じ意見でございます。

もう一つ、P雄にも有意差があったことが、ドシエの表だけ見ていたので、ドシエの表に有意差マークが落ちていて気がつかなかったのですけれども、病理組織学的には雄はPもF₁も影響はなかったということでよろしくお願いします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、○○は一応臓器の数値からは毒性所見としてよいとコメントいただいておりますが、○○、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私は最初に親動物の臓器重量のところを見て、統計検定のマークが結構ついているというところに目が行ってしまいまして、そこも無視できないと思って、毒性所見かなと一旦は判断したのですが、○○や○○の文章を見まして、また、亜急性毒性試験の雄の150 ppm投与のところを考えたりしますと、やはりここは適応性変化と考えたほうがよろしいのではないかと考えました。ですから、毒性所見と最初に言いましたけれども、それを

改めるという形で、適応性変化ということでよろしくお願いいたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、3人の先生方はいずれも御同意いただいたと思いますので、今の35ページの事務局の案にさせていただきたいと思います。

亜急性の試験などを見ると、雌のほうが強く毒性が出ていますので、雌のほうは所見と取るという形で妥当なのではないかなと考えます。

それから、事務局のほうからもう一つ質問として、雌のF₁児で認められた低体重についてです。こちらは40 ppm投与群においても哺育0日のみ有意差が認められたものの、ほかの哺育日では低値が認められなかったので、40 ppmは毒性としないということについては先生方からいずれも御同意いただいておりますので、よろしいかと思えます。

先生方、特によろしいですね。

では、次に進みたいと思います。36ページの2行目からの発生毒性試験、ラットの試験です。こちらについては、OECDのテストガイドラインとの相違点については、先生方はいずれも相違点はあるものの許容できる、評価には利用できるというコメントをいただいております。よろしいですか。

事務局より、死亡動物が多発して途中で投与量変更はされていますが、20/12 mg/kg体重/日の投与群で認められた母動物の体重増加抑制、摂餌量はARfDのエンドポイントとなりましたと当初は事務局からコメントされたものについては、○○と○○はエンドポイントとしないほうがよろしいのではないかとコメントをいただいておりますが、○ ○、説明いただいでよろしいですか。

○ ○○

○○です。

この試験は非常に困っているのですよね。最初は予備試験を丹念にやってくれていて、自信を持って最高用量を20 mg/kg体重/日に決めたのだけれども、意外と毒性が強く出過ぎてしまった。死亡が出たから12 mg/kg体重/日まで下げたけれども、それでも毒性はずっと出続けてしまって、どうしようもなかった。結果として胎児がそこでは取れなかったということですから、厳密な意味で言いますと、下の低用量と中間用量しか胎児検査ができておりませんから、この試験は試験として成立していないのです。

ですから、本当であればもう一回試験をやり直していただいて3用量の試験を出してほしいのですが、この結果を見ますと、8 mg/kg体重/日だったら何も出ないけれども、10 mg/kg体重/日に上げたら死ぬかもしれないという非常に微妙なところなので、やり直せと言うにも心苦しいような毒性プロファイルのような気がします。

急性参照用量に関しまして言いますと、親動物に死亡が出るようなところは急性参照用量のエンドポイントとして適切ではないということです。農薬専門調査会が基本的な考え

方という中で文章化しておりますので、ここはやはり取ってはいけないのだろうかと私は考えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○からコメントいただいて、予備試験を丁寧にやられてドーズセッティングしたにもかかわらず、致し方ないという言い方は変ですけども、このような結果になったことについて、37ページのほうで【事務局より】に記載いただいておりますが、○○、この記載はこの事務局案でよろしいですか。

○ ○○

とても丁寧に記載してくださっていますので、読者にとっても非常に理解しやすい書き方になっていると思います。これで結構です。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、○○もやはりこんな死亡が出るようなドーズをエンドポイントとしないほうがよいという意見だと思いますが、○○、それでよろしいですか。

○ ○○

私も同意見でして、投与の途中で用量を下げたり変えたりしなくてはいけないというところで試験の用量の設定にもよろしくないところがあるかなと思ひまして、また、死亡動物も結構多いというところで、死亡の兆候となり得るような消瘦ですとか自発運動の低下、立毛とか、そういう動物もたくさん見られているというところで、予備試験がいい予備試験になっていなかったというところで、ARfDのエンドポイントとしないと考えました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

○○は当初事務局案に同意というコメントをいただきましたが、いかがでしょうか。

○ ○○

○○です。

私も20 mg/kg体重/日はARfDのエンドポイントとしては高過ぎる用量だと思いますので、他の先生方に同意いたします。

○ ○○

ありがとうございます。

それでは、こちらについてはARfDのエンドポイントとしないということにさせていただきたいと思ひます。

それから、先に進みまして、38ページの2行目からウサギの発生毒性試験です。こちら先ほどのラットほどではないですけども、最高用量9 mg/kg体重/日で死亡が認め

られています。こちらについては6 mg/kg体重以上で体重増加抑制が認められていて、こちらをARfDのエンドポイントとするという事務局案について、先生方はいずれも御同意いただいております。よろしいでしょうか。

ありがとうございます。では、こちらについては今の事務局案のとおりとして、6 mg/kg体重/日で認められた体重増加抑制等をARfDのエンドポイントとするということにさせていただきます。

それでは、先に進みたいと思います。遺伝毒性試験の部分ですね。説明をお願いいたします。

○ ○○

では、39ページ7行目から遺伝毒性試験です。結果は次のページの表33のとおりです。いずれも陰性という結果でした。

○○からこの表の中で3か所追記をいただいております。

また、○○から、表の上の部分のボックスにありますとおりにコメントをいただいております。用いられた菌の名称についてなのですけれども、省略されているところとされていないところがあり、どちらかに一貫したほうがよいかと思っておりますといただいております。

これですが、評価書内で一番最初に出てくるものは省略せずに記載していただきまして、その後は*S.*、*E.*等の略称とするようにしているところですので、このような対応としているところですので。御確認いただければと思います。

続いて、40ページ6行目から経皮投与、吸入ばく露等試験です。

まず経皮投与、吸入ばく露の急性毒性試験ですけれども、試験の概要は41ページの表34のとおりとなっております。こちらは特にコメントはございませんでした。

続いてその下、眼、皮膚に対する刺激性及び皮膚感作性試験です。眼及び皮膚に対する刺激性は認められなかった。皮膚感作性は認められたとしておりまして、こちらも特段コメントはございませんでした。

続いて、その下がその他の試験、胆管上皮細胞空胞化の回復試験（イヌ）です。こちらは90日間亜急性毒性試験（イヌ）において胆管上皮細胞空胞化の増加が認められたことから、投与休止による可逆性を検討するために雄のビーグル犬に13週間混餌投与した後、13週間の回復期間を設定して回復性試験が実施されました。その結果、13週間投与群において胆管上皮細胞空胞化が認められたが、そのほかに検体投与による影響は認められなかったとする案としております。

また、胆管上皮細胞空胞化は、オイルレッドO染色により脂肪滴であると考えられた。また、13週間投与群では6例中5例に認められたが、回復群では6例中1例であったことから、本試験で認められた胆管上皮細胞空胞化は可逆性の変化であることが示唆されたとしております。

こちらの試験ですが、事務局から1点伺っております。42ページの表にも記載しましたとおり、13週間投与群でALPの増加が認められましたが、90日間亜急性毒性試験（イ

ヌ) ではいずれの投与群においてもALPの有意な増加が認められなかったこと、試験実施施設の背景データの範囲内であることから毒性所見としませんでした。その所見の取扱いについて御検討くださいとしておりました。

〇〇、〇〇、〇〇からは事務局案に同意とのコメントをいただいております。

〇〇からは、ALPは胆管由来と思います。90日間亜急性でALPの明らかな変化がなかったのが不自然かもしれません。背景値の範疇で軽微ですが、毒性としてよいと思います。といただいております。こちらの扱いについて御検討をお願いいたします。

原体の試験については以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

遺伝毒性試験の部分については、本日御欠席の〇〇からはコメント、修正等はございませんとコメントをいただいております。

〇〇から表の修正をいただきました。ありがとうございます。それから、質問をいただいておりますが、*Salmonella*とか*Escherichia*とかの略称の記載の仕方について、今、事務局から説明いただいたとおりですが、〇〇、よろしいですか。

〇 〇〇

〇〇です。

そのとおりでいいと思います。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

それでは、今の事務局案のとおりとさせていただきたいと思います。

それから、経皮投与、吸入ばく露等の試験については、特に先生方はコメントいただいております。

それから、眼、皮膚に対する刺激性、感作性の部分についても特にコメントはいただいております。皮膚感作性が認められたという結果です。

その他の試験の胆管上皮細胞空胞化、イヌで認めた所見の回復性試験というのが実施されていまして、こちらの試験について、先ほど僕から言いましたけれども、13週間の投与で6分の5例に胆管上皮細胞空胞化が、再現よくという言い方がいいかどうか分からないですけれども、認められる。この試験では、さらに回復期間13週間を置いて、13週間後は1例になったといった試験ですが、13週間もしないと回復しないのと思いますけれども、それは置いておいたとして、1点、ALPの増加が対照群に比べては有意差が認められたということで、ただ、イヌの90日間の試験のほうでは増加が認められていない。あと、イヌのALPは変動が大きいので、有意差も幅が大きいのですけれども、これを事務局としては毒性として取らなかったということについて、〇〇、私、〇〇は事務局案でよろしいのではないかと回答していますが、〇〇からはやはり認められている所見との関

連でこれは影響なのではないかというコメントだと思いますが、〇〇、説明をお願いしますか。

○ 〇〇

今、〇〇のほうからもありましたように、イヌ個別で見る必要があると思うのですよね。かなりばらついていると思います。今回これは先ほどの13週齢とはn数を増やして、投与群は4例のところを6例使って、割と統計学的に検出力も上がっているような条件で実施して、やはり有意差が出ているということを考えると、無理にネグレクトしなくて取ってもいいのかなと。胆管にも空胞化があるので、これは毒性としましょうということで先ほどコンセンサスが得られたので、これは取っておいていいのかなと思います。

○ 〇〇

ありがとうございます。

有意差があるので、これはこれでそういう影響が認められたものとして捉えてよいかなと私も判断しましたが、〇〇はいかがでしょうか。

○ 〇〇

〇〇です。

私も取る方向で問題ないと思うのですけれども、最初の90日間のほうで40 ppmは毒性と取らないという前提で見たときにはばらつきの範囲に収まるかなと考えていたのですけれども、先ほどの40 ppmを取るということであれば、これも胆管に関連する変化と捉えていいと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

〇〇、いかがですか。

○ 〇〇

先ほどの結果を踏まえると、これを毒性と取るということでいいと思います。

以上です。

○ 〇〇

ありがとうございます。

では、事務局のほうでALPの増加についても影響として結果のほうに記載していただくということでお願いします。それでよろしいかと思います。

では、先に進みたいと思います。43ページからの代謝物、原体混在物の試験ですね。説明をお願いいたします。

○ 〇〇

では、まず代謝物及び原体混在部の急性毒性試験です。3行目からでして、代謝物M1、M16並びに原体混在物①、②、③の試験が実施されておりまして、結果は表35に示しております。代謝物M1はLD₅₀が5~50、M16は50~300 mg/kg体重といった結果となっております。

おります。原体混在物の結果は記載のとおりです。

続いて、11行目から遺伝毒性試験でして、こちらと同じく代謝物M1とM16と原体混在物①、②、③の復帰突然変異試験が実施されておりました、結果は44ページの表36のとおり、いずれも陰性という結果でございます。

こちらの代謝物、原体混在物の試験について、特段コメントはございませんでした。以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

まず最初に急性毒性試験の概要です。こちらは特に先生方からコメントはいただいているのですが、代謝物M1というのが親化合物よりも急性毒性が強いという結果になっています。

先生方、何かコメントは追加でございますか。よろしいですか。

それから、遺伝毒性試験のほうです。こちらも特にコメントはいただいております。いずれも陰性という結果になっています。

こちらは○○、特によろしいですか。

ありがとうございます。では、御同意いただきましたので、この事務局案のとおりとさせていただきますと思います。

では、先に進みたいと思います。食品健康影響評価の部分ですね。説明をお願いいたします。

○ ○○

では、45ページ、食品健康影響評価です。

まず、4行目の下のボックスで1点伺っております。試験成績に関して、本剤に係る神経毒性試験、発達神経毒性試験が実施されておらず、ドシエにおいて、こちらに記載のとおり、神経毒性を示す所見が認められなかったですとか、フルペンチオフェノックスの構造に既知神経毒性物質との類似性が認められないですとか、コリンエステラーゼ阻害性を有しないと認められるということから実施しなかったといった考察がなされているところなのですけれども、2年間慢性毒性/発がん性併合試験（ラット）及び18か月間発がん性試験（マウス）において、神経に関わる所見として、主に坐骨神経線維変性、脊髄神経根神経症、大脳出血（マウスのみ）等の病理組織学的所見が認められておりました、また、一般状態の変化としては、マウスの雌のみですが、後肢引きずりというのが見られておりましたが、このような神経毒性試験、発達神経毒性試験が実施されていないことの妥当性について御検討くださいとしておりました。

先生方からいただきましたコメントは、46ページのボックス内でございます。

○○より、神経毒性を示唆する所見が見られていますので、神経毒性試験を検討する必要があると思います。

○○より、神経毒性に関わる所見が認められているのは慢性試験のみなので、恐らく神

経毒性試験を実施しても検出されないと思います。むしろ慢性試験で認められた神経影響のメカニズムについて考察を求めてどうかと思いますといただきました。

〇〇からは、長期試験で末梢及び中枢神経の毒性変化が見られることから、神経毒性及び発達期の神経毒性が懸念されるため、試験の実施が必要と思われるとのコメントです。

〇〇より、ドシエ又は提出除外理由書の中に長期試験の結果—神経系の毒性変化—についての記述が全くないですが、考察が必要ではないでしょうか。

〇〇より、神経毒性がラットの長期試験で見られていますが、短期試験では見られていないので、神経毒性試験を実施しても影響が見られない可能性があります。一方、マウスでは短期試験が実施されていないので、神経毒性試験を検討する必要がありますといただきまして、考察が必要ですか試験の検討が必要といった御意見をいただいております、御検討をお願いいたします。

続いて、その下から各試験の概要を記載しております。2行目から4行目については植物代謝試験の結果、5行目から8行目が作物残留試験の結果、そして、47ページの1～2行目に魚介類の最大推定残留値についての記載をしております。

3行目から14行目にかけて動物体内動態試験の概要を記載しているのですが、こちらですが、8行目から12行目に事務局で追記をしている部分がございます。こちらは、もともとの事務局案では糞中の主要代謝物だけ記載していたのですが、肝臓、腎臓等ですとか尿中、胆汁中の代謝物についても追記をいたしました。

また、13行目の修正としましては、〇〇に本文の中でコメントいただいたとおり、糞中の主要代謝物としてM6も加えるということでこちらにも反映しております。

続いて、15行目からが毒性試験の結果の概要です。フルペンチオフェノックスによる影響は、主に体重増加抑制、肝臓及び胆のう、切歯及び神経系に認められた。発がん性、繁殖能に対する影響、催奇形性及び遺伝毒性は認められなかったとする案としております。

〇〇から、コメントをいただいたのは要約のほうなのですが、同じことをこちらの食品健康影響評価にも記載をしますので、こちらに掲載させていただいております。いただいたコメントとしましては、特徴的な毒性であるげっ歯類の切歯の毒性は記載しなくてよろしいでしょうか。ヒトへの外挿の低い毒性は記載しないのが通例でしょうかといただいております、切歯の所見も記載していることは過去にもありましたので、今回も記載する案としております。

また、2点目として、マウスでは中枢の毒性変化が出ており、末梢だけではなく中枢にも毒性標的があることが分かるように中枢の変化も加えたほうが良いと思いますといただきまして、19行目にマウスの大脳出血等の所見も追記しております。

また、16行目と17行目の胆のうの所見の追記というのは〇〇からしていただいたものでして、いただいたとおりこちらにも反映する案としております。

続いて、47ページの23行目からばく露評価対象物質に関しての記載となります。植物代謝試験の結果、10%TRRを超える代謝物としてM1及びM2が認められた。代謝物M1は、

急性経口毒性試験の結果、フルペンチオフェノックスよりも毒性が強かったが、遺伝毒性試験の結果は陰性であった。また、代謝物M1及びM2はラットにおいても検出されたが、作物残留試験の結果、フルペンチオフェノックスの残留値を上回る場合があった。以上のことから、農産物中のばく露評価対象物質をフルペンチオフェノックス並びに代謝物M1及びM2、魚介類中のばく露評価対象物質をフルペンチオフェノックス（親化合物のみ）と設定したとする案としております。

その次のページがADI、ARfDですけれども、もともと事務局で示していた案としましては、各試験で得られた無毒性量のうち、最小値はラットを用いた2年間慢性毒性/発がん性併合試験の0.318 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.0031 mg/kg体重/日をADIと設定した。

また、単回経口投与等により生ずる可能性のある毒性影響に対する無毒性量のうち、最小値はウサギを用いた発生毒性試験の3 mg/kg体重/日であったことから、これを根拠として、安全係数100で除した0.03 mg/kg体重をARfDと設定したとする案としております。

ADIについては、先ほどイヌの90日間の試験のほうで無毒性量が取れないということになりましたので、ADIに関わる可能性があるかと思っておりますので、御検討いただければと思います。

ARfDにつきましては、ウサギを用いた発生毒性試験の3 mg/kg体重/日という点については、先ほどARfDのエンドポイントとすることに御同意をいただいておりますので、このような案となっておりますけれども、ADI、ARfDについて御確認、御検討をお願いいたします。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

まず初めに、この剤は神経毒性試験を実施されていないのですが、慢性毒性試験のラット、マウスいずれにおいても広範な脳、小脳を含む脳神経系に組織学的な変化が認められているということで、明らかな神経毒性があるものであります。これについて、神経毒性試験を要求すべきかということについて先生方のコメントを伺いたいと思うのですが、○○、いかがですか。

○ ○○

私は必要だと思えます。考察も必要なのかもしれませんが、考察だけではカバーできないような重篤な毒性が出ているので、しっかりと反復投与での神経毒性試験ですね。代謝のほうでもデータがあったと思うのですが、15日間の反復投与で脳、脊髄のほうに検体が検出されていますので、検出されるような状況でやっていただく。その毒性が小児の発達期にも影響するようであれば、発達期毒性も要求したほうがいいのではないかというのが私の意見です。

○ ○○

ありがとうございます。

僕も実施したほうがいいかなとは思いつつも、やはりどういうメカニズムで神経影響が来ているのかというのが少し分からないと、どこまで要求するべきなのかと思って考察を求めてはどうかとコメントしたのですけれども、ほかの先生、いかがですか。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

〇〇です。

私も恐らくやっても検出できない可能性があることを危惧したのですけれども、やはり丁寧なのはきちんと神経毒性試験をやって、出ないのであればそれは陰性だったということをしちゃんと報告していただくほうが良いということと、どうして長期試験で出てくるのかという部分の考察というのはしていただいたほうがいいと思いました。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇はいかがですか。

〇 〇〇

私も同じ意見なのですけれども、あと、ちょっと書いたのですが、マウスの短期の試験が小核試験以外はやられていないので、できればマウスの短期の神経毒性試験をやっただけならばと思っております。

以上です。

〇 〇〇

ありがとうございます。

マウス発がん性試験の予備試験みたいなものはありましたか。評価書には書いていないと思うのですけれども、いきなり発がん性試験はないと思うのです。

調べてもらっている間に、〇〇からもコメントをいただいておりますが、いかがですか。

〇 〇〇

私も90日間までは影響は見られていないけれども、長期の試験で影響が見られているのはどうしてなのかという考察が必要と思ったのですが、神経毒性試験成績提出除外理由書の理由のところはこの長期の試験のことが記載されておらず、これでよいのか疑問に思いました。

以上です。

〇 〇〇

この申請者が言っているのは90日間とか急性の試験でいわゆる神経毒性を示す所見がという話で、長期のほうはわざと何も触れていないのかどうか分からないのですけれども、触れていないですが、実際にはそこは何か説明をしてくれないと困るわけですよ。

〇 〇〇

そう思います。

○ ○○

発達神経毒性は可能性としてどうですか。

○ ○○

これも90日間以内の投与期間なので、もしかして毒性は出ないかもしれないですけども、申請者が長期で出るメカニズムを本当に何かつかんでいるなら、それで除外しているのかもしれないので、一応考察を尋ねてみたほうがいいかなと思います。

○ ○○

御議論ありがとうございます。

幾つか調べてみたら、完璧ではないのですけれども、一応言われている説としては、β酸化の阻害によって長鎖の脂肪酸が蓄積してくる。それが特にマウスなどで現れやすいという情報もあるので、それが神経細胞にたまってきて神経の異常が出てくるという文献もつらつらとあるみたいなので、やはり長期なのです。β酸化とも関連していると思うので、この辺のメカニズムに関してはしっかり考察してもらわないといけないかなとは感じています。ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

β酸化の阻害が絡んでいるのかなというのは少し考えてはいたのですけれども、ちょっと気になったのが、発生毒性試験でばんばん死んでいたのはβ酸化の阻害なのですか。

○ ○○

神経とは別にとのことですよね。

○ ○○

だから、それが神経なのか、それとも全然違う影響なのか、大体β酸化の阻害のせいなのか、いわゆるβ酸化の阻害、要するに代謝への影響だけであれば、結構長期にならないとその影響は出てこないのかなと僕は見ていたのですけれども、発生毒性試験は強制経口とはいえばんばん死んでいる。あれはβ酸化の阻害であんなことになるのかなと思ったので、○○、これは発達神経毒性とかは見てもらったほうがいいですか。どう思いますか。

○ ○○

○○です。

2世代繁殖試験で子供に何も出ていないのですよね。それを根拠にやらなかったと言い張っているところに対して、発達神経毒性試験をやらなかった理由はなぜかと言っても同じ答えしか返ってこないの、こちらから攻めるのは非常に苦しいかなと思います。

それで、○○がおっしゃったように、長期投与すると神経毒性が出る可能性があるから、発達神経毒性試験をやったら出るかもしれないねというこちらからの攻め方のほうがいいような気がします。ですから、まずはやれと言うのではなくて、そういうところからの考察を求めてみて、満足する回答ができないのだったらやらざるを得ないように持っていく

のがいいのかなと思いました。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、まず今認められているような結果について、そのメカニズムを含めた考察を求めるといことにしたいと思います。その結果によって、考察もちゃんと文献情報とかがあればそれも含めて、β酸化阻害であれば色々な報告とかはこの剤以外である気がしますので、そういうのも含めてちゃんと考察してもらって、いわゆる短期の急性毒性試験、急性の神経毒性試験とかでは出ないだろうということが納得いけば、そこはやらなくていいみたいな整理もありかなと思うので、そういう形にしたいと思いますが、先生方、よろしいですか。

ありがとうございます。では、神経毒性に関してはそういった方向で、まず考察を求めるといことにさせていただきたいと思います。

議論できると思うので、47ページの記載のほうです。こちらは毒性ではないですけども、代謝物の記載について事務局のほうで非常に丁寧に追記をしていただきました。こちらの8行目から13行目の記載については、先生方、よろしいですか。

○○。

○ ○○

○○です。

結構だと思います。

○ ○○

○○もよろしいですか。

○ ○○

これだけきれいに書いてくださったのでしたら、二酸化炭素が排泄されるのも書いていただければと思います。

○ ○○

ということですので、事務局のほうで二酸化炭素についても追記をお願いいたします。よろしいですか。

○○もよろしいですか。

○ ○○

結構です。

○ ○○

ありがとうございます。

それから、毒性の部分です。○○からコメントをいただきまして、切歯の所見についても追記をいただきました。これはフッ素によるものですね。それから、大脳の所見も追記をいただきました。

〇〇、これもこれでよろしいですね。

〇 〇〇

はい。

〇 〇〇

ありがとうございます。

これは僕から代謝の先生に質問したいのですが、52ページに別紙1というのがある、代謝物の名称がM1からM4と全く同じに僕には見えるのですが、名称は何か違いがあるのですか。どこか違っていませんか。sulfinylがsulfonyl。なるほど。でも、1と2は同じですよ。

〇 〇〇

ちょっと右側にもfinylとfonylが。

〇 〇〇

分かりました。申し訳ございません。専門外のことを質問してはいけません。違ってました。いいです。

それ以外の部分の記載、植物代謝のほうは10%TRRを超える代謝物はM1、M2ということで、〇〇、議論したときはいみませんでした。この記載はこれでよろしいですか。

〇 〇〇

はい。大丈夫だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

〇〇もこれでよろしいですか。

〇 〇〇

大丈夫だと思います。

〇 〇〇

ありがとうございます。

では、記載そのものはこれでよろしいかと思えます。

それから、ADIの記載についてですが、イヌの90日間の試験がもともとNOAELとなっていたところの40 ppmの所見を毒性としましたので、無毒性量が求まらない。LOAELが1.29 mg/kg体重/日という値になりますが、こちらの対応について先生方の御意見を伺いたいと思いますが、こちらは安全係数の追加という形になるのですか。先生方、いかがですか。

〇〇、コメントがあればお願いできますか。

〇 〇〇

LOAELで40 ppmが1.29 mg/kg体重/日ということなので、通常の数だと100だと思えるのですが、LOAELだから追加。それから、重篤な神経症状が出ているので、追加となるとやはり10倍ぐらいかけたほうがいいのかと個人的には思っています。

○ ○○

ありがとうございます。

○○はいかがでしょう。

○ ○○

○○です。

私も○○に同意いたします。

○ ○○

○○、いかがですか。

○ ○○

同じ意見です。

○ ○○

ありがとうございます。

ということで、今の意見そのままだと、10倍追加した場合、1.29 mg/kg体重/日を10分の1にすると0.129 mg/kg体重/日となるので、今、事務局で記載しているラットの慢性毒性/発がん性併合試験の値、無毒性量よりも低い値になりますので、そちらが根拠になろうかと思いますが、先ほど神経毒性についてまず考察を求めるということにしましたので、その辺の内容も含めてもう一度議論をするほうがよろしいかなとは思っているので、今日はADIは決めないでおくということによろしいですか。ARfDでは多分これで変わらないと思うのですが、こちらだけ決めるのも変なので、こちらも最終的にADIを決めるときに最終的な結論を出すという形にさせていただきたいと思いますが、先生方、よろしいでしょうか。

事務局もそれでよろしいですか。

○ ○○

1点だけ、とても細かいことなのですが、評価書の41ページに胆管上皮細胞空胞化の試験ということで、イヌの試験が13週間でやってありまして、ほとんど変わらないのですが、17行目にありますとおり、平均検体摂取量が1.25 mg/kg体重/日で、さっきの1.29 mg/kg体重/日、3桁目は切り捨てますので、ADIの値は変わらないのですが、どちらの数字を使ったらいいですか。念のため、御確認いただいてもよろしいですか。

○ ○○

3桁目は切り捨てるのであれば、どちらでもいい。どちらでもいいと言ってはいけませんね。でも、どうですか。低いほうということになろうかと思いますが、最終的な値としては、回復性試験の1.25 mg/kg体重/日を使う形になろうかと思いますが。

何かありますか。

○ ○○

先ほどのマウスの件なのですが、18か月の発がん性マウスの試験で予備試験でもっと短い試験がないとかという点です。90日間の試験がされていて、それに基づいて

発がん性試験は用量設定されたトシエ111ページにございます。この報告書は提出されていないのですけれども、発がん性試験の報告書のほうでこんな結果だったというのが1ページぐらいにわたって記載されておりましたというところです。内容は精査できていないのですけれども、状況としてはそういう状況です。

○ ○○

神経影響みたいな所見と書いてありますか。

○ ○○

報告書でいいますと、849分の21ページ、iPadのほう。

○ ○○

neuropil vacuolationとか、vacuolation in the cerebrumとか。

iPadに入っていますので、御覧いただけますか。5.5.3の発がん性マウスの試験です。849分の21ページですか。とても高用量でやっているみたいなののですけれども、21ページに4.4でDose levels and group sizeという項がありますので、そちらを御覧ください。

○ ○○

ありがとうございます。

申請者に考察を求めるときは、その予備試験の結果も含めて考察してもらおうとよいかと。

○ ○○

承知しました。

あと、考察を提出するとき、90日間の報告書も出してもらうということでよろしいですね。

○ ○○

よろしいかと思えます。よろしくお願ひします。

○○、マウスは今、90日間試験でちょっと用量が高いのですけれども、同じ所見が出ているようですが、何かコメントはありますか。

○ ○○

600 ppmでやはり大脳出血とかが出ているので、考察をしてもらえばと思えます。200 ppmの所見が見たところ、見られなかったもので、200 ppmがどうだったかも考察というかデータを示していただきたいと思えます。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。

では、そちらは報告書を提出してもらって、考察もしてもらおうということにしたいと思います。

という形ですが、先生方、何か追加でコメント等はございますか。

○○、お願ひします。

○ ○○

追加で、今さら気づいたのですけれども、34ページのマウスの18か月の試験の表なのですが、150 ppmの雌のほうです。一番上に眼球混濁と書いてあるのですけれども、一番下のところに眼球水晶体線維変性とあって、これは白内障、同じもののマクロを示していると思うので、眼球混濁は要らないかなと思います。

以上です。

○ ○○

ありがとうございます。そのとおりですね。眼球混濁は削除でよろしいかと思います。よろしいですか。

○ ○○

すみません。1点確認を忘れていたのですけれども、47ページの17行目で○○からいただいたコメントを踏まえて、胆のう粘膜出血等というのを追記したのですけれども、イヌの試験のほうの毒性所見の表では胆のう漿膜出血としていまして、こちらは用語を統一すべきかどうか確認させていただきたいです。

○ ○○

ぜひとも漿膜側の出血のほうに単語の統一をお願いいたします。

○ ○○

ありがとうございます。

○ ○○

ありがとうございます。

ほかはよろしいですか。

それでは、ADI、ARfDについては申請者からの回答を待って、もしかしたら神経毒性試験を要求するかもしれないですが、それがそろってからということにさせていただきたいと思います。

では、今後の進め方についてお願いします。

○ ○○

考察を求めるということで、確認事項の文案について事務局で一旦素案を作って見ていただければと思うのですけれども、含める内容はこの神経に対する影響のメカニズムで、ラットとマウスで異なる変化が出ているので、種差みたいなものも入れてもらう。その上で、兎動物への影響の可能性もメカニズムからしてどう考えたらいいかというのを聞いておくというような構成でよろしいでしょうか。

○ ○○

いいと思います。

先生方、何か追加でございますか。

あと、僕は個人的に発生毒性試験で死亡が多発していた動物の死因は何だかを聞いてほしいのですけれども、よろしいでしょうか。

いいですか。

それでは、文案は事務局で作っていただいて、また先生方に一度回覧していただくということにさせていただきたいと思います。

では、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。

○ ○○

では、一部繰り返しになりますが、確認事項の文案を作りまして、先生方に御確認いただきまして、そちらに対して回答が提出され次第、再度本調査会にて御審議いただく予定といたします。

また、農薬評価書案につきましては、本日いただいた御指摘について修正させていただきます。

○ ○○

ありがとうございます。それでは、そのようをお願いいたします。

そのほか、事務局から何かございますでしょうか。

○ ○○

今後の開催日程についてお知らせいたします。

本調査会については、次回は4月25日木曜日、午前の開催を予定しております。

○ ○○

ありがとうございます。

先生方から何かございますでしょうか。

事務局からも追加はございませんか。

それでは、以上でよろしいでしょうか。

では、ございませんでしたら、本日の調査会についてはこれで終了と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。お疲れさまでした。

以上